

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNTRAVENÖZ KEMOTERAPİ UYGULAMASINDA ANTİ- EMETİK  
OLARAK İNTRAVENÖZ 5 - HT3 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ  
KULLANIMI İLE ORAL NK- 1 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ İLE  
BİRLİKTE İNTRAVENÖZ 5 – HT3 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ  
KULLANILIMININ AKUT ELEKTROKARDİYOĞRAFİK  
DEĞİŞİKLİKLER AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. UTKU BURAK BOZBULUT**

**ANKARA**  
**2014**



**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNTRAVENÖZ KEMOTERAPİ UYGULAMASINDA ANTİ- EMETİK  
OLARAK İNTRAVENÖZ 5 - HT3 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ  
KULLANIMI İLE ORAL NK- 1 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ İLE  
BİRLİKTE İNTRAVENÖZ 5 – HT3 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ  
KULLANILIMININ AKUT ELEKTROKARDİYOGRAFİK  
DEĞİŞİKLİKLER AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. UTKU BURAK BOZBULUT**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. AHMET ÖZET**

**ANKARA  
2014**

## ÖZET

Onkolojik tanılı hastalarda uygulanan i.v. kemoterapi sırasında görülen yan etkilerin başında bulantı ve kusma gelmektedir. Sistemik kemoterapi alan hastaların yaklaşık %70-80'inde bulantı ve/veya kusma gelişebilir ve hastanın beslenme, performans ve yaşam kalitesini etkileyebilir. Bulantı ve kusmanın engellenmesi veya en aza indirgenmesi açısından kullanılan anti –emetik tedavi seçeneklerinden en yaygın olanları 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistleri ve NK-1 reseptör antagonistidir. İlaçların kalp ileti sistemi üzerine olan yan etkileri değerlendirilmesi açısından pratik olması ve invazif olmaması açısından EKG değerli bir tanı yöntemi. EKG sayesinde QT dalgasındaki uzama ve QT<sub>c</sub> aralığı ölçümü ayrıca da P<sub>dis</sub> ve QT<sub>dis</sub> değeri hesaplanması; aritmojenik etkileri olan ilaçların kardiyak repolarizasyon üzerine olan etkilerini doğru gösteren belirteçler saptanabilmektedir. Bu çalışmamızda kısa ve uzun etkili 5- HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerinin akut dönemdeki elektrokardiyografik değişikliklerinin değerlendirilmesi ve bu ajanlarla beraber oral NK-1 reseptör antagonisti kullanımında oluşabilecek akut elektrokardiyografik değişikliklerin saptanması amaçlanmaktadır.

Çalışmamızda granisetron alan hasta grubunda kalp hızında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlendi. (p = 0.002) NK- 1 reseptör antagonistiyle beraber granisetron alan hastalarda kalp hızında, SBP ve DSP değerlerinde istatistiksel anlamlı olarak bir düşüş izlendi (kalp hızı ve SBP için p < 0.001 ve DSP için p = 0.001). Ayrıca bu hastalarda QT<sub>cmax</sub> değerlerinde istatistiksel anlamlı bir artış gözlemlendi (p < 0.001). Palonosetron alan hastalarda kalp hızında istatistiksel anlamlı bir düşüş izlendi (p < 0.001). Aprepitant ile beraber palonosetron alan hasta grubunda ise kalp hızında, SBP ve DSP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlendi (Kalp hızı ve SBP için p < 0.001 ve DSP için p = 0.002). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında sadece granisetron alan hastalarda sadece palonosetron alan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak SBP'de daha fazla düşüş olduğu görüldü (p=0.03); ayrıca da NK-1 reseptör antagonisti ile beraber palonosetron alan hastalarda SBP'de ve DSP'de sadece palonosetron alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı (p=0.001).

Sonuç olarak; granisetron, aprepitant ile beraber granisetron, palonosetron ve aprepitant ile beraber palonosetron tedavilerinin aritmojenik bir etkileri gösterilememiştir.

## SUMMARY

Nausea and vomiting are considered to be most unpleasant and distressing aspects of chemotherapy and radiotherapy for cancer patients. selective 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists and NK-1 receptor antagonist for the prophylaxis and/or treatment of chemotherapy and radiotherapy-induced emesis have been an important advance in oncology. The 12-lead ECG is one of the noninvasive and practical safety measurements used in clinical trials to identify most of the drug-induced cardiac adverse effects [19]. In general,  $P_{dis}$ , QT interval prolongation, and  $QT_{dis}$ , which are accurate predictors of effect of drug on cardiac repolarization, are used for measuring the arrhythmogenic potential of a drug. In this study, we aimed to determine the acute effects of granisetron, palonosetron and aprepitant on ECG parameters related to repolarization, heart rate, and systemic blood pressure.

In our study group of patients receiving granisetron, a statistically significant decrease in heart rate was observed. ( $p = 0.002$ ) NK-1 receptor antagonists together with granisetron in patients receiving heart rate, SBP and DSP values statistically significant decrease was observed (heart rate and SBP  $p < 0.001$  and DSP  $p = 0.001$ ). In addition, a statistically significant increase in the values observed in patients  $QT_{cmax}$  ( $p < 0.001$ ). Palonosetron is a statistically significant decrease in heart rate in patients receiving was observed ( $p < 0.001$ ). In the group of patients receiving aprepitant with palonosetron in heart rate, a statistically significant decrease in SBP and DSP value was observed (heart rate and SBP  $p < 0.001$  and  $p = 0.002$  for DSP). The groups compared only granisetron in patients receiving palonosetron compared with those receiving only statistically significantly greater decrease in SBP was observed ( $p = 0.03$ ); also with NK-1 receptor antagonist in patients with palonosetron palonosetron than patients receiving only statistically significant decrease in SBP and DSP was detected ( $p = 0.001$ ).

As a result; granisetron, aprepitant with granisetron, palonosetron, aprepitant and palonosetron arrhythmogenic effect of treatment could not be shown.

## TEŞEKKÜR

*Bu tezin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı;*

*Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Ana bilim dalı ve Medikal Onkoloji Bilim Dalı  
çalışanlarına,*

*Medikal Onkoloji Bilim Dalı Öğretim Üyelerine,*

*Tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet ÖZET'e,*

*Eğitim süresince bize yol gösteren ve destek olan hocam*

*Prof. Dr. Musa BALI'ye teşekkür ederim.*

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                                                                                                                                                                        | Sayfa |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| ÖZET .....                                                                                                                                                                                                                             | iv    |
| SUMMARY .....                                                                                                                                                                                                                          | v     |
| TEŞEKKÜR.....                                                                                                                                                                                                                          | vi    |
| İÇİNDEKİLER .....                                                                                                                                                                                                                      | vii   |
| KISALTMALAR.....                                                                                                                                                                                                                       | ix    |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                                                                                                                                                                                                 | x     |
| ÇİZELGELER LİSTESİ.....                                                                                                                                                                                                                | xi    |
| 1. GİRİŞ.....                                                                                                                                                                                                                          | 1     |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                                                                                                                                                                                | 3     |
| 2.1. Kemoterapiye Bağlı Bulantı – Kusmanın Patofizyolojisi ve Sınıflandırılması.....                                                                                                                                                   | 3     |
| 2.2. Kemoterapiye Bağlı Bulantı – Kusmada Anti Emetik Tedavi .....                                                                                                                                                                     | 8     |
| 2.3. Kemoterapiye Bağlı Bulantı – Kusmada Kullanılan Farmakolojik Ajanlar.....                                                                                                                                                         | 9     |
| 2.3.1. Akut Kusma Kullanılan Ajanlar .....                                                                                                                                                                                             | 9     |
| 2.3.2. Gecikmiş Kusmada Kullanılan Farmakolojik Ajanlar.....                                                                                                                                                                           | 12    |
| 2.4. Kemoterapiye Bağlı Bulantı – Kusmada Anti- Emetik Tedavi Protokolleri .....                                                                                                                                                       | 14    |
| 2.4.1. Yüksek Riskli Emetojenik Potansiyele Sahip Kemoterapiden Önce Antiemetik Kullanımı (Sisplatin $\geq 50$ mg/m <sup>2</sup> ) .....                                                                                               | 14    |
| 2.4.2. Orta Riskli Emetojenik Potansiyele Sahip Kemoterapiden Önce Antiemetik Kullanımı (Karboplatin $\geq 300$ mg/m <sup>2</sup> , Siklofosfamid $\geq 600-1000$ mg/m <sup>2</sup> , Doksorubisin $\geq 50$ mg/m <sup>2</sup> ) ..... | 14    |
| 2.4.3. Düşük ve Minimal Riskli Emetojenik Potansiyele Sahip Kemoterapiden Önce Antiemetik Kullanımı .....                                                                                                                              | 15    |
| 2.4.4. Oral Kemoterapide Emezisten Korunma Profilaksi Önerisi.....                                                                                                                                                                     | 16    |
| 2.4.5. Kemoterapiye Bağlı Bulantı-Kusmanın Farklı Sınıf Ajanlarla Tedavisi.....                                                                                                                                                        | 16    |
| 2.5. Kemoterapiye Bağlı Bulantı - Kusma Tedavisinde Kullanılan Anti – Emetik Tedavi ve Kardiyovasküler Yan Etkileri.....                                                                                                               | 17    |
| 3. MATERYEL VE METHOD .....                                                                                                                                                                                                            | 22    |
| 4. BULGULAR.....                                                                                                                                                                                                                       | 25    |

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 5. TARTIŞMA .....            | 39 |
| 6. SONUÇLAR .....            | 43 |
| KAYNAKLAR .....              | 47 |
| EKLER.....                   | 56 |
| EK-1. ETİK KURUL ONAYI ..... | 57 |
| ÖZGEÇMİŞ .....               | 58 |



## KISALTMALAR

|             |                                                |
|-------------|------------------------------------------------|
| 5- HT3      | : Serotonin                                    |
| NK-1        | : Nörokinin-1                                  |
| EKG         | : Elektrokardiyogram                           |
| DBP         | : Diyastolik Kan Basıncı                       |
| SBP         | : Sistolik Kan Basıncı                         |
| $P_{dis}$   | : P dalgası dispersiyon değeri                 |
| $P_{max}$   | : EKG'deki en uzun süreli P dalgası            |
| $P_{min}$   | : EKG'deki en kısa süreli P dalgası            |
| $QT_{dis}$  | : QT aralığı dispersiyon değeri                |
| $QT_c$      | : Düzeltilmiş QT aralığı                       |
| $QT_{cdis}$ | : Düzeltilmiş QT aralığı dispersiyon değeri    |
| $QT_{cmax}$ | : EKG'de düzeltilmiş en uzun süreli QT aralığı |
| $QT_{cmin}$ | : EKG'de düzeltilmiş en kısa süreli QT aralığı |
| i.v.        | : İntravenöz yolla                             |
| p.o.        | : Oral yolla                                   |
| mg          | : Miligram                                     |
| $m^2$       | : Metrekare                                    |
| kg          | : Kilogram                                     |
| supp.       | : Supozituar                                   |
| KTB         | : Kemoreseptör Tetikleyici Bölge               |
| H2          | : Histamin                                     |
| n           | : Denek sayısı                                 |
| TSH         | : Tiroid uyarıcı hormon                        |
| IU          | : Uluslararası ünite                           |
| ml          | : mililitre                                    |
| g           | : gram                                         |
| dl          | : Desilitre                                    |
| mcg         | : Mikrogram                                    |
| mEq         | : Miliekuvalan                                 |
| dk          | : Dakika                                       |
| msn         | : Milisaniye                                   |
| VES         | : Ventriküler ekstra sistol                    |
| mmHg        | : Milimetre civa                               |
| sn          | : Saniye                                       |

**ŞEKİLLER LİSTESİ**

| <b>Şekil</b>                                                                                                  | <b>Sayfa</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Şekil 1.1. Bulantı kusma merkezinin anatomik yerleşimi .....                                                  | 4            |
| Şekil 4.1. Tanılarına göre hasta dağılımı .....                                                               | 26           |
| Şekil 4.2. Yaşa göre hasta dağılımı.....                                                                      | 26           |
| Şekil 4.3. İ.v. 3 mg Granisetron alan hastalarının tanılarına göre dağılımı .....                             | 28           |
| Şekil 4.4. Oral 125 mg aprepitant ve i.v. 3 mg granisetron alan hastaların tanılarına göre dağılımı .....     | 31           |
| Şekil 4.5. İ.v. 250 mcg palonosetron alan hastaların tanılarına göre dağılımı .....                           | 33           |
| Şekil 4.6. Oral 125 mg aprepitant ve i.v. 250 mcg palonosetron alan hastaların tanılarına göre dağılımı ..... | 36           |

## ÇİZELGELER LİSTESİ

| Çizelge                                                                                                                                                                  | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Çizelge 2.1. Kemoterapötiklerin neden olduğu bulantı – kusmayı etkileyen faktörler .....                                                                                 | 6     |
| Çizelge 2.2. Bulantı yapma derecesine göre kemoterapi ilaçları .....                                                                                                     | 7     |
| Çizelge 2.3. Gecikmiş kusma riskine göre kemoterapi rejimleri .....                                                                                                      | 13    |
| Çizelge 2.4. 5 – HT3 Reseptör antagonistlerinin sağlıklı bireylerle yapılan çalışmalarda kardiyovasküler etkileri.....                                                   | 19    |
| Çizelge 2.5. 5- HT3 Reseptör antagonistlerinin klinik uygulamalarda görülen kardiyak etkileri.....                                                                       | 20    |
| Çizelge 4.1. İ.v. 3 mg granisetron alan hastaların vital bulguları ve EKG parametrelerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması .....                                  | 29    |
| Çizelge 4.2. Oral 125 mg aprepitant ve i.v. 3 mg granisetron alan hastaların vital bulguları ve EKG parametrelerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması .....        | 31    |
| Çizelge 4.3. İ.v. 250 mcg palonosetron alan hastaların vital bulguları ve EKG parametrelerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması .....                              | 34    |
| Çizelge 4.4. Oral 125 mg aprepitant ve i.v. 250 mcg palonosetron alan hastaların vital bulgularının ve EKG parametrelerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması ..... | 37    |
| Çizelge 4.5. Dört hasta grubunda SBP, DSP, $P_{dis}$ , $QT_{dis}$ parametrelerinin değişimi .....                                                                        | 38    |
| Çizelge 4.6. Grupların kendi arasında SBP ve DSP değişim miktarlarına göre karşılaştırılması .....                                                                       | 38    |
| Çizelge 4.7. Grupların kendi arasında $P_{dis}$ değişimi ve $QT_{dis}$ değişim miktarlarına göre karşılaştırılması .....                                                 | 38    |



## 1. GİRİŞ

Onkolojik tanılı hastalarda uygulanan i.v. kemoterapi sırasında görülen yan etkilerin başında bulantı ve kusma gelmektedir (basch ve diğerleri, 2011). Sistemik kemoterapi alan hastaların yaklaşık %70-80'inde bulantı ve/veya kusma gelişebilir ve hastanın beslenme, performans ve yaşam kalitesini etkileyebilir (navari ve diğerleri, 2003). Bulantı ve kusmanın engellenmesi veya en aza indirgenmesi açısından kullanılan anti – emetik tedavi seçeneklerinden en yaygın olanları 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistleri ve NK-1 reseptör antagonistidir (navari ve diğerleri, 2003; plosker ve diğerleri, 2009).

İlaçların kalp ileti sistemi üzerine olan yan etkileri değerlendirilmesi açısından pratik olması ve invazif olmaması açısından EKG değerli bir tanı yöntemidir. EKG sayesinde QT dalgasındaki uzama ve QT<sub>c</sub> aralığı ölçümü ayrıca da P<sub>dis</sub> ve QT<sub>dis</sub> değeri hesaplanması; aritmojenik etkileri olan ilaçların kardiyak repolarizasyon üzerine olan etkilerini doğru gösteren belirteçler saptanabilmektedir (day ve diğerleri, 1990; dilaveris ve diğerleri, 1998 ve 2000; bitzen ve diğerleri, 2001).

5- HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerinin elektrokardiyografik olarak aritmilere neden oldukları bunların içinden de QT uzamasının hayatı tehdit edebileceği gösterilmiştir (aapro ve diğerleri, 2005 ve 2006). Nörokinin reseptör 1 antagonistinin ise bradikardiye (%4) ve hipotansiyona (%6) neden olduğu gösterilmiştir (navari ve diğerleri, 2009).

i.v. uygulama sonrası uzun ve kısa etkili 5- HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerinin akut dönemdeki elektrokardiyografik etkilerini karşılaştıran ayrıca da oral NK-1 reseptör antagonisti ile birlikte kullanıldıklarında akut dönemde oluşabilecek elektrokardiyografik değişiklikleri değerlendiren bir çalışma yoktur; bu çalışmamızda kısa ve uzun etkili 5- HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerinin akut dönemdeki elektrokardiyografik değişikliklerinin değerlendirilmesi ve bu ajanlarla beraber oral NK-1 reseptör antagonisti kullanımında oluşabilecek akut elektrokardiyografik değişikliklerin saptanması amaçlanmaktadır.

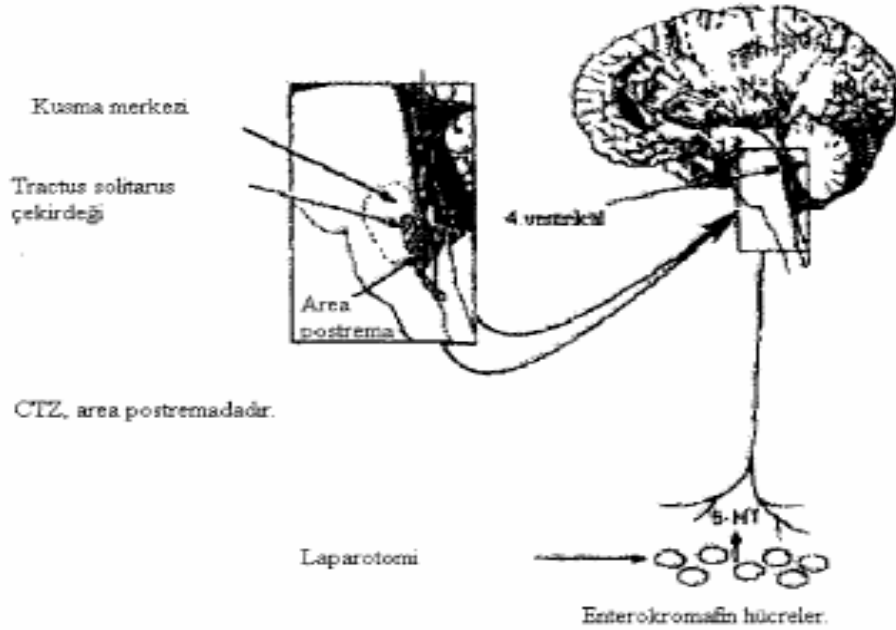


## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kemoterapiye Bağlı Bulantı – Kusmanın Patofizyolojisi ve Sınıflandırılması

Sistemik kemoterapi alan hastaların yaklaşık %70-80'inde bulantı ve/veya kusma gelişebilir ve hastanın beslenme, performans ve yaşam kalitesini etkileyebilir (basch ve diğerleri, 2011). Kusma merkezi beyinde dördüncü ventrikülün area postremasında KTB'ye yakındır. Gastrointestinal sistem, vestibular apparatus veya tat duyusunda değişiklikler ve serebral kortekste yer alan afferent lifleri içeren birçok mekanizma ile sinyaller KTB'sine ulaşarak bulantı ve/veya kusma gelişimine neden olurlar (basch ve diğerleri, 2011; schnell ve diğerleri, 2003). Çeşitli kimyasal maddeler, ilaçlar ve toksik maddelerin (apomorfın, çoğu sitotoksik ajanlar ve radyasyon) neden olduğu kusma KTB'nin uyarılması ile meydana gelir. Bir çok nörotransmitterler (dopamin, seratonin, histamin, norepinefrin, apomorfın, nörotensin, anjiyotensin- II, vazoaaktif intestinal peptid, gastrin, vazopressin, tirotropin-salıcı hormon, lösin-enkefalin ve substans-P gibi) area postremada bulunurlar (O'brien ve diğerleri, 1993). Nörofarmakolojik çalışmalar kemoterapinin neden olduğu bulantı-kusmadan belli bir nörotransmitterin sorumluluğunu göstermemesine rağmen, özellikle akut bulantı-kusma patofizyolojisinde 5- HT3 reseptörleri, gecikmiş emezisde substans P'nin önemini vurgularlar. Gastrointestinal sistemde yer alan nörotransmitterler kusma merkezini uyarabilirler (navari ve diğerleri, 2003,2007 ve 2009; rubenstein ve diğerleri, 1997).

Kemoterapinin neden olduğu bulantı-kusmada kesin mekanizma bilinmemesine rağmen, kemoterapötik ajanlar vagal uyarı ve visseral yollar ile gastrointestinal sistemdeki enterokromafin hücrelerden seratonin salınımı ile bulantı gelişimine neden olabilirler. Örneğin, cisplatin verilen hastalarda bulantı ataklarının en yoğun olduğu dönemlerde seratoninin esas metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asitin idrarda arttığı gösterilmiştir (basch ve diğerleri, 2011). Cisplatin ve diğer kemoterapötik ajanlar bağırsak mukozasında hasara yol açarak seratonin salınımına neden olurlar. Serotonin afferent vagal ve visseral 5-HT3 reseptörlerine bağlandıktan sonra, periferik ve santral etkiler ile kusma merkezini uyarak bulantı ve/veya kusma neden olurlar (watanebe ve diğerleri, 1995; nishio ve diğerleri, 1996).



Şekil 1.1. Bulantı kusma merkezinin anatomik yerleşimi

Bulantı-kusma kemoterapötik ilaçların en erken toksisite bulgusudur. Şiddet ve süresi ile ilişkili olarak dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, halsizlik ve kilo kaybına neden olabilir. Eğer yoğun bir parenteral beslenme desteği sağlanmaz ise hastanın genel durumunda ciddi bozukluklar gelişebilir (basch ve diğerleri, 2011).

Kemoterapinin neden olduğu bulantı-kusma 5 farklı klinikte görülebilir: Akut, gecikmiş, ani saldırı şeklinde, dirençli ve öngörülebilir (beklenen) bulantı (basch ve diğerleri, 2011; audhuy ve diğerleri, 1996).

**Akut bulantı-kusma** kemoterapinin verilmesini takiben 24 saat içinde görülür ve hastayı ciddi olarak etkiler. Çoğu kemoterapi ajanları 1-2 saat içinde bulantıya neden olurlar. Genellikle serotonin aracılığı ile gelişir (basch ve diğerleri, 2011).

**Gecikmiş bulantı-kusma** kemoterapinin verilmesini takiben 24 saatten sonra kısaca uzun sürede gelişir. Özellikle yüksek doz sisplatin, karboplatin, siklofosfamid, doksorubisin, epirubisin ve diğer antrasiklinlerin kullanıldığı hastalarda görülür. Bu tipteki bulantı-kusmanın en olası nedeni akut faz esnasında yeterli emezis kontrolü sağlanamamasıdır. Genellikle substans P ve nörokinin aracılığı ile gelişir (basch ve diğerleri, 2011).



**Ani saldırı şeklinde bulantı-kusma** uygun önleyici antiemetik tedaviye rağmen görülür ve ek müdahale(ler) gerekebilir.

**Dirençli bulantı-kusma** tüm yaklaşımlara yanıt vermemesi ki, bu da anti emetik yaklaşımlardaki etki eksikliğini gösterir (basch ve diğerleri, 2011).

**Öngörülebilir (beklenen) bulantı-kusma** önceki kemoterapi siklusu esnasında bulantının kontrolünün yeterli olmaması nedeni ile hastada özellikle refleks olarak bulantı- kusma meydana gelir. Semptomlar kemoterapi verilmeden önce sıklıkla tekrarlar (basch ve diğerleri, 2011).

Bulantı-kusmanın görünümü oldukça bireyseldir ve kullanılan kemoterapötik ilaç, doz, klinik faktörler ve hasta özelliklerinden etkilenir. Kemoterapötik ajanlar emetojenik potansiyeline göre gruplara ayrıldığında düzey 5 tipinde bir kemoterapötik ajan hastaların %90'ından fazlasında, düzey 1 tipinde bir kemoterapötik ajan ise hastaların %10'undan azında bulantı ve /veya kusmaya neden olması olarak tanımlanır (basch ve diğerleri, 2011) (çizelge 2.2.). Böylece kullanılacak kemoterapi kombinasyonlarının bulantı-kusma şiddeti de önceden belirlenebilir.

Kemoterapötik ajanların emetojenik potansiyeli oldukça değişkenlik gösterirken, hasta ile ilgili faktörler, örneğin hastanın yaşı, cinsiyeti, alkol alım hikayesi, önceki kemoterapi esnasında bulantı-kusmanın iyi kontrol edilememiş olması gibi bir çok faktör emezis gelişim ve şiddetine katkıda bulunabilir (basch ve diğerleri, 2011;yavaş ve diğerleri, 2008) (çizelge 2.1.). Özellikle genç hastalar ve kadınlarda bulantı-kusma daha fazla görülür.

Çizelge 2.1. Kemoterapötiklerin neden olduğu bulantı – kusmayı etkileyen faktörler

**KEMOTERAPİ ÖZELLİKLERİ**

Emetojenik özelliği olan rejim(ler)

Doz

Uygulama şeması

Verilim yolu

İnfüzyon hızı

**HASTA ÖZELLİKLERİ**

Yaş

Cinsiyet

Alkol kullanımı

Daha önceki kemoterapi uygulamalarında emezis kontrolü

Anksiyete

Ciddi yan etki bekleme

Oda arkadaşının bulantı – kusması olması

Motivasyon düzeyi

Performans durumu

Kemoterapi öncesi gıda alımı

Kemoterapi öncesi uyku süresi

Gebelik esnasında ciddi emezis

Hareket hastalığı

**ANTIEMETİKLER**

Doz

Uygulama şeması

Akut ve gecikmiş kombinasyon rejimleri

Verilme yolu

---

Çizelge 2.2. Bulantı yapma derecesine göre kemoterapi ilaçları

| <b><u>Düzev</u></b> | <b><u>Emezis Sıklığı</u></b> | <b><u>Kemoteröpatik Ajanlar</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5                   | > %90                        | Doxorubisin veya<br>Epirubisin ile Siklofosfamid<br>Altretamin, Karmustin > 250 mg/m <sup>2</sup><br>Siklofosfamid > 1,500 mg/m <sup>2</sup><br>Cisplatin >50 mg/m <sup>2</sup> ,<br>Dakarbazin, Meklorethamin<br>Prokarbazin (oral), Streptozosin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 4 - 3               | %90-30                       | Aldeslökün > 12-15 milyon ünite,<br>Amifostin > 300 mg/m, Arsenik trioksit,<br>Azasitidin, Busulfan > 4 mg/gün,<br>Karboplatin, Karmustin 250 mg/m <sup>2</sup><br>Cisplatin < 50 mg/m <sup>2</sup><br>Siklofosfamid 1,500 mg/m <sup>2</sup><br>Siklofosfamid (oral), Lomustin<br>Sitarabin > 1 g/m <sup>2</sup> , Daktinomisin<br>Danorubisin, Doksorubisin<br>Epirubisin, Etoposid (oral)<br>İdarubisin, İfosfamid,<br>İmatinib (oral), İrinotekan,<br>Melfalan > 50 mg/m <sup>2</sup> , Vinorelbin (oral)<br>250 mg/m <sup>2</sup> < Methotreksat < 1,000 mg/m <sup>2</sup><br>Oksaliplatin > 75 mg/m <sup>2</sup> , Temozolomid (oral), |
| 2                   | %10-30                       | Amifostin 300 mg, Beksaroten,<br>Kapesitabin, Setuksimab,<br>Sitarabin (düşük doz) 100-200 mg/m <sup>2</sup><br>Dosetaksel, Doksorubisin (lipozomal)<br>Etoposid, Fludarabin (oral),<br>5-Fluorouracil, Gemsitabin<br>Methotreksat > 50 mg/m <sup>2</sup> , < 250 mg/m <sup>2</sup><br>Mitomisin, Mitoksantron, Paklitaksel<br>Pemetreksed, Topotekan                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 1                   | < %10                        | Alemtuzumab, Alfa İnterferon,<br>Asparaginaz, Bevasizumab<br>Bleomisin, Bortezomib, Busulfan<br>Klorambusil (oral), Kladribin, Desitabin<br>Denilökin diftitoks, Dasatinib,<br>Dekrazoksan, Erlotinib, Fludarabin,<br>Gefitinib, Gemtuzumab ozogamisin,<br>Hidroksiüre (oral), Lenalidomid<br>Melfalan (oral düşük-doz),<br>Methotreksat 50 mg/m <sup>2</sup> , Nelarabin,<br>Pentostatin, Rituksimab, Sorafenib,<br>Sunitinib, Thalidomid, Thioguanin (oral),<br>Trastuzumab, Valrubisin, Vinblastin<br>Vincristin, Vinorelbin                                                                                                             |

## 2.2. Kemoterapiye Bağlı Bulantı – Kusmada Anti Emetik Tedavi

Kanser hastaları için emezis kontrolünün prensipleri şunlardır:

- Hedef bulantı ve kusmanın önlenmesidir.
- Yüksek emetojenik potansiyele sahip kemoterapi alan hastalar için kemoterapinin son dozundan sonra en azından 3 gün, orta emetojenik potansiyele sahip kemoterapi alan hastalar için ise en azından 2 gün daha bulantı ve kusmanın riski devam etmektedir.
- Oral ve i.v. antiemetik formülasyonlar eşit etkinliğe sahiptir.
- Spesifik antiemetiklerin toksisitesi düşünülmalıdır.
- Antiemetik kullanımında seçim yaparken; tedavinin emetik riski, antiemetiklerle önceki kemoterapi sikluslarındaki deneyim de hastanın risk faktörleri yanı sıra göz önünde bulundurulmalıdır (basch ve diğerleri, 2011).
- Kanser hastalarında emezisin diğer olası nedenleri de değerlendirilmelidir.
  1. Kısmi ya da tam barsak tıkanıklığı
  2. Vestibüler fonksiyon bozukluğu
  3. Beyin metastazı
  4. Elektrolit bozukluğu: hiperkalsemi, hiperglisemi, hiponatremi
  5. Üremi
  6. Opiatlar dahil diğer eş zamanlı kullanılan ilaçlar
  7. Gastroparezi: tümör / kemoterapi (vinkristin),
  8. Diyabetes mellitus gibi diğer nedenler
  9. Psikofizyolojik
  10. Anksiyete
  11. Beklenti bulantı kusması
- Radyasyon/kemoterapi almak bulantı-kusmayı önlemede anti emetik kullanımında farklılık oluşturmaz.
- Çoklu ilaçla kemoterapi rejimleri uygulanırken antiemetik seçimi ilaçların yüksek emetojenik riski göz önüne alınarak yapılmalıdır.
- Dispepsi bazen bulantıya benzeyebilir ve önlemek için H2 bloker ya da proton pompa inhibitörü kullanılması düşünülmelidir (basch ve diğerleri, 2011).

Bulantı-kusma kontrol edilmişse ilaçlara devam edilir. Kontrol edilmemişse, yeniden değerlendirilmeli ve doz ayarlaması düşünülmeli, ya da farklı bir tedaviye geçilmelidir. Bu durum gelecek kemoterapi siklusunda yüksek riskte primer tedavi edici antiemetik ajana geçilerek değişim düşünülmelidir (basch ve diğerleri, 2011).

Genel prensipler:

- Yüksek-orta emetojenik potansiyele sahip kemoterapinin her bir ilk dozundan önce bir 5 - HT3 reseptör antagonisti uygulanmalıdır.
- Deksametazon yüksek-orta emetojenik kemoterapinin her günü için ya oral ya da i.v. günde bir kez uygulanmalıdır. Gecikmiş emezis olasılığı olan rejimlerden sonra 2-3 gün uygulanmalıdır.
- Kemoterapi rejimi bir kortikosteroid içeriyorsa deksametazon eklenmemelidir.
- Oral/ i.v. serotonin 5 - HT3 reseptör antagonistinin çoklu günlük dozları yerine i.v. palonosetron 3 günlük tedavisi bir kemoterapi rejiminin başlanmasında önce kullanılabilir.
- Aprepitant gecikmiş bulantı-kusma riski önemli olan hastalarda çoklu gün kemoterapi rejimi (özellikle yüksek emetojenik riskte) için kullanılabilir (basch ve diğerleri, 2011).

### **2.3. Kemoterapiye Bağlı Bulantı – Kusmada Kullanılan Farmakolojik Ajanlar**

#### **2.3.1. Akut Kusma Kullanılan Ajanlar**

##### 5 - HT3 Reseptör Antagonistleri

Kemoterapiye bağlı bulantı kusma tedavisinde anahtar rol oynayan bu ajanlar yüksek tedavi indeksine sahiptirler.

Tek başına 5 - HT3 reseptör antagonistlerinin yüksek doz metoklopramide göre kemoterapiye bağlı bulantı kusma tedavisinde daha etkili olduğu; ayrıca 5 – HT3 reseptör antagonistlerinin tek ajan olarak kullanımının yüksek doz metoklopramid ve kortikosteroid kombinasyon tedavisi kadar efektif olduğu gösterilmiştir (basch ve diğerleri, 2011; coop ve diğerleri, 2003; hesketh ve diğerleri, 2008).

5 - HT3 reseptör antagonistleri ile kortikosteroid kombinasyon tedavisinin yüksek doz metoklopramid ve kortikosteroid kombinasyon tedavisine üstün olduğu; daha kolay

uygulanabildiğini, daha az yan etki oluşturduğu ve daha az serotonin inhibisyonuna bağlı yan etki geliştirdiği gösterilmiştir (heron ve diğerleri, 1994; chevallier ve diğerleri, 1997).

Dört tane birinci jenerasyon (dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron) ve bir tane ikinci jenerasyon (palonosetron) 5 – HT3 reseptör antagonisti mevcuttur. Ondansetron dil altı kullanılabilir ve su ile alınmasına gerek yoktur (davidson ve diğerleri, 1999). Bu formu diğer oral ajanlardan bir farklılık göstermektedir; özellikle disfajisi ve anoreksisi olan hastalarda kullanımını kolaylaştırmaktadır. Granisetronun da transdermal formu mevcuttur.

Birinci jenerasyon 5 – HT3 reseptör antagonistleri önerilen dozlarda tedavide eşit etki göstermektedirler. Ondansetron ve granisetronun akut ve gecikmiş kusma profilaksisinde kullanımında birbirlerine üstünlükleri gösterilmemiştir (del giglio ve diğerleri, 2000; gandara ve diğerleri, 1998). Önerilen dozlarda bu ajanların maksimum etkisi görülmektedir; doz artımının tedavi etkinliğinde etkisi yoktur (seynaev ve diğerleri, 1992). Bu gruptaki ilaçların tek doz olarak kemoterapi öncesi kullanımları önerilmektedir; kemoterapi sırasında çoklu doz uygulamasının tek doz uygulamasına üstünlüğü yoktur (beck ve diğerleri, 1992; perez ve diğerleri, 1998). Glukokortikoidler ile beraber kullandıklarında tedavi etkileri anlamlı bir şekilde artmaktadır. Bu ajanların oral ve i.v. kullanımları arasında tedavi üzerine etkileri açısından üstünlük yoktur (mason ve diğerleri, 2012).

Birinci jenerasyon 5 – HT3 reseptör antagonistlerinin elektrokardiyogram üzerine etkileri bilinmekte olup ondansetron, dolasetron (granisetron ile küçük grup çalışmaları ile EKG üzerine etkisi gösterilmiştir.) ile gösterilmiştir (navari ve diğerleri, 2003); granisetron transdermal olarak uygulandığında EKG’de değişiklik gösterilmemiştir. Bu yan etkileri ilaç alımından sonraki birinci ve ikinci saatlerde en sık görülmektedir; ve yirmi dört saat içinde bu etkileri kaybolmaktadır. EKG üzerine etkileri ölümcül kardiyak aritmilere neden olabilmekte; QTc aralığını uzattıkları rapor edilmiştir (pınarlı ve diğerleri, 2006; turner ve diğerleri, 2007).

İkinci jenerasyon 5 – HT3 antagonisti olan palonosetron birinci jenerasyon ajanlara göre reseptöre 30 ile 100 kat arasında daha yüksek afiniteyle bağlanmaktadır; ayrıca birinci jenerasyona göre daha uzun yarılanma ömrü mevcuttur (yaklaşık kırk saat). Palonosetron ile EKG’de QTc intervalinde uzama tanımlanmamıştır (eisenberg ve diğerleri, 2003). Palonosetron tek başına orta düzey emetojenik kemoterapi uygulamalarında bulantıyı

önlemekte ondansetron ve dolasetrona göre daha etkilidir (gralla ve diğerleri, 2003; saito ve diğerleri, 2009). Palonosetronun glukokortikoid ile birlikte kullanımı kemoterapiye bağlı gecikmiş bulantı kusma tedavisinde birinci jenerasyon 5 – HT3 reseptör antagonistleri ile glukokortikoid kombinasyon tedavisine tercih edilmelidir (aapro ve diğerleri, 2006). Oral formu geliştirilen palonosetronun bu formunun tedavi etkinliği i.v. formuyla benzerdir.

#### Nörokinin - 1 Reseptör Antagonisti

NK-1 reseptör antagonisti olarak iki farmakolojik ajan mevcuttur; aprepitant ve fosaprepitant (aprepitantın i.v. suda çözünebilen ve tek gün kullanılabilen ön ilaç formu). NK-1 reseptör antagonistleri yüksek ve orta olasılıklı emetojenik kemoterapi uygulamalarına bağlı oluşan akut ve gecikmiş bulantı kusmayı önlemede anlamlı bir şekilde etkilidir (campos ve diğerleri, 2001). Etkinliğini substans P'nin NK-1 reseptörüne (gastrointestinal sistemde, KTB ve nükleus solitarusta lokalize olan) bağlanmasını engelleyerek gösterir. Dozu 1.gün 125 mg ve takip eden 2. ve 3. günde 80 mg'dır. Baş ağrısı, karın ağrısı, anoreksi ve ılımlı transaminaz yüksekliği gibi yan etkileri görülebilmektedir (McCrea ve diğerleri, 2003).

Yüksek ve orta olasılıklı emetojenik kemoterapi uygulamalarında 5 – HT3 reseptör antagonistleri ile glukokortikoid kombinasyon tedavisine NK-1 reseptör antagonisti eklenmesi anti emetik tedavi etkinliği anlamlı bir şekilde artırmaktadır. Bu anti emetik tedavi etkinliğinde artışla beraber bulantıyı engellemesi, kusma sayısını düşürmesi ve tedavinin ilerleyen zamanlarında oluşabilecek bulantıyı da engellediği için 5 – HT3 reseptör antagonisti ile glukokortikoid kombinasyon tedavisine NK-1 reseptör antagonisti eklenmesi önerilmektedir (basch ve diğerleri, 2011).

Aprepitant ve fosaprepitant arasında tedavi etkinliği açısından fark saptanmamıştır. NK-1 reseptör antagonisti kullanımında hastalarda hıçkırık ve yorgunluk şikayetlerinde anlamlı artış gösterilmiştir. NK-1 reseptör antagonistlerinin tedavi etkinliği görülebilmesi için 5 – HT3 antagonistleri ile beraber kullanılması gerekmektedir (özellikle sisplatin bazlı kemoterapi uygulamaları sırasında). NK-1 reseptör antagonistlerinin sitokrom P450 enzimi CYP3A4 'ü inhibe edebilmektedir; bu enzim glukokortikoid metabolizmasında etkili olduğundan glukokortikoid anti emetik olarak kullanıldığından dozu azaltılmalıdır; ancak

glukokortikoid anti tümör tedavi olarak kemoterapi rejiminde ise doz azaltımı yapılmamalıdır (grunberg ve diğerleri, 2011).

Aprepitant ve fosaprepitant 3 günlük tedavi protokolü ile verilmektedir; ancak tek gün sisplatin ( $> 70 \text{ mg/m}^2$ ) alan hastalarda tek gün fosaprepitant uygulanmasının yeterli olabildiği gösterilmiştir (McCrea ve diğerleri, 2003).

### Glukokortikoidler

Kısa süreli uygulamalarda tek başına anti emetik olarak kullanılabilinen glukokortikoidler aynı zamanda belirttiğimiz üzere 5 – HT3 reseptör antagonistleri ve/veya NK- 1 reseptör antagonistleri ile beraber kullanılabilirler. Kombine anti emetik tedavi protokollerinde glukokortikoidlerin tedavi etkinliği artmaktadır. Bir çok farmakolojik formu olan glukokortikoidlerden anti emetik olarak en çok deksametazon kullanılmaktadır (İtalyan anti-emetik araştırma grubu, 1995).

### Diğer Farmakolojik Ajanlar

Metoklopramid, butirofenon, kannabis de anti emetik ajanlar olarak kullanılabilirler. Bu ajanların tedavi etkinlikleri 5 – HT3 reseptör antagonistleri ile NK- 1 reseptör antagonistlerine göre düşüktür; 5 – HT3 reseptör antagonistine veya NK-1 reseptör antagonistine dirençli bulantı kusma durumlarında kullanılabilirler (sallan ve diğerleri, 1975; olver ve diğerleri;2006).

Lorazepam ve difenhidramin de anti emetik olarak kullanılabilir ancak bu ajanlar tek başına kullanılmamalıdır (basch ve diğerleri, 2011).

### **2.3.2. Gecikmiş Kusmada Kullanılan Farmakolojik Ajanlar**

Yüksek düzeyde gecikmiş bulantı riski taşıyan kemoterapi rejimleri (çizelge 2.2.) alan hastalarda NK-1 reseptör antagonisti (1-3 gün aprepitant veya 1 gün fosaprepitant) tedavisine 1. günden 4. güne kadar glukokortikoid tedavisi ile 1. gün 1.gün 5 – HT3 reseptör antagonisti tedavisi eklenmelidir. Bu rejim hem akut hem de gecikmiş kusmaya etkilidir (pater ve diğerleri, 1997).



Glukortikoidler tek başına yüksek riskli kemoterapi rejimi alan hastalarda etkili olmamaktadır. NK1 reseptör antagonistlerinin ondansetrondan bağımsız olarak yüksek düzeyde gecikmiş kusma riski kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir.

5- HT3 reseptör antagonistlerinin tek başına veya glukortikoidlerle beraber kullanıldıklarında gecikmiş kusmada sınırlı bir etkisi mevcuttur. Bu iki tedavi rejimi arasında kusma kontrolü açısından fark gösterilmemiştir. Sisplatin bazlı kemoterapi rejimleri alan hastalarda ise palonosetron tercih edilmelidir. NK-1 reseptör antagonistleri ile kombinasyon tedavilerinde palonosetron ile diğer 5 – HT3 reseptör antagonistleri arasında tedavi etkinliği açısından farkı gösteren bir randomize klinik çalışma yoktur (basch ve diğerleri, 2011).

Olanzapin yukarda bahsedilen tedavi rejimlerine bir alternatif olabilmektedir (navari ve diğerleri, 2011).

Orta düzeyde gecikmiş bulantı riski olan kemoterapi protokolleri (Çizelge 2.3.) alan hastalarda ise tek başına glukortikoid ve birinci jenerasyon 5 – HT3 reseptör antagonisti veya bu iki ilacın birlikte kullanıldığı rejimler uygulanabilir; bu tedavi alternatifleri özellikle siklofosfamid bazlı kemoterapi rejimlerinde etkilidir. NK-1 reseptör antagonistleri ve palonosetron da bu tedavilere alternatif tedaviler olarak kullanılabilir (geiling ve diğerleri, 2005).

Çizelge 2.3. Gecikmiş kusma riskine göre kemoterapi rejimleri

|                    |                                                                                                  |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>YÜKSEK RİSK</b> | sisplatin, doksorubisin<br>doksorubisin + siklofosfamid<br>epirubisin, karboplatin, oksaliplatin |
| <b>ORTA RİSK</b>   | siklofosfamid + antrasiklin,<br>karboplatin, oksaliplatin                                        |

## 2.4. Kemoterapiye Bağlı Bulantı – Kusmada Anti- Emetik Tedavi Protokolleri

### 2.4.1. Yüksek Riskli Emetojenik Potansiyele Sahip Kemoterapiden Önce Antiemetik Kullanımı (Sisplatin $\geq 50$ mg/m<sup>2</sup>)

#### 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti

- Dolasetron 100 mg p.o / 1.8 mg/kg i.v / 100 mg i.v (1. gün)
- Granisetron 2 mg p.o / 1 mg p.o 2x1 / 0.01 mg/kg (maksimal 1 mg) i.v./ transdermal yapıştırma içeren 34.3 mg granisetron yaklaşık 24-48 saat, ilk doz kemoterapiden önce, en fazla yapıştırma süresi 7 gün (1. gün)
- ondansetron 16-24 mg p.o. / 8-12 mg (maksimal 32 mg /gün) i.v. (1. gün)
- Palonosetron 0.25 mg i.v. (1. gün) ve

#### Steroid

- Deksametazon 12 mg p.o. / i.v. (1. gün) veya 8 mg p.o. /gün (4 gün boyunca) ve

#### NK-1 reseptör antagonistleri

- Aprepitant 125 mg p.o. (1. gün) 80 mg p.o. (2-3. gün) ya da Fosaprepitant 115 mg i.v (1. gün) Sonra aprepitant 80 mg p.o. (2-3. gün)
- $\pm$  Lorazepam 0.5-2 mg p.o./i.v./ sublingual 4-6 saatte bir (1-4 gün)  $\pm$  H<sub>2</sub> blokörü / proton pompa inhibitörü

### 2.4.2. Orta Riskli Emetojenik Potansiyele Sahip Kemoterapiden Önce Antiemetik Kullanımı (Karboplatin $\geq 300$ mg/m<sup>2</sup>, Siklofosfamid $\geq 600$ - 1000 mg/m<sup>2</sup>, Doksorubisin $\geq 50$ mg/m<sup>2</sup>)

#### 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti

- Dolasetron 100 mg p.o. / 1.8 mg/kg i.v. / 100 mg i.v. (1. gün)
- Granisetron 1-2 mg p.o. / 1 mg p.o. sabah ve akşam / 0.01 mg/kg (maksimal 1 mg) i.v. / transdermal yapıştırma içeren 34.3 mg granisetron yaklaşık 24-48 saat, ilk doz kemoterapiden önce, en fazla yapıştırma süresi 7 gün (1.gün)
- Ondansetron 16-24 mg p.o / 8-12 mg (maksimal 32 mg /gün) i.v (1.gün)

- Palonosetron 0.25 mg i.v. (1.gün) ve

#### Steroid

Dexametazon 12 mg p.o./ i.v. 1.gün beraber / ya da Değil

NK-1 reseptör antagonistleri (Uygun olan seçilmiş hastalarda, carboplatin, cisplatin, doksorubisin epirubisin, ifosfamid, irinotekan, metotreksat içeren kemoterapi)

- Aprepitant 125 mg p.o. (1. gün) ya da Fosaprepitant 115 mg i.v. sadece 1.gün
- ± Lorazepam 0.5-2 mg p.o./i.v./ sublingual 4-6 saatte bir (1. gün)
- ± H2 blokörü / proton pompa inhibitörü 1.gün

#### 5 - HT3 reseptör antagonisti

- Dolasetron 100 mg p.o. /1.8 mg/kg i.v. / 100 mg i.v. (2. ve 3. gün)
- Granisetron 1-2 mg p.o. / 1 mg p.o. sabah ve akşam / 0.01 mg/kg (maksimal 1 mg) i.v. (2. ve 3. gün)
- Ondansetron 8 mg p.o. sabah ve akşam / 16 mg p.o. / 8 mg (maksimal 32 mg /gün) i.v. (2. ve 3. gün) ya da

#### Steroid monoterapisi

- Deksametazon 8 mg p.o./i.v. / gün (2. ve 3. gün) ya da

NK-1 reseptör antagonistleri (Uygun olan seçilmiş hastalarda, carboplatin, cisplatin, doksorubisin, epirubisin, ifosfamid, irinotekan, metotreksat içeren kemoterapi)

- Aprepitant 80 mg p.o. ± deksametazon 8 mg p.o./ i.v./gün (2. ve 3. gün)
- ± Lorazepam 0.5-2 mg p.o./i.v./ sublingual 4-6 saatte bir (2. ve 3. gün)
- ± H2 blokörü / proton pompa inhibitörü (2. ve 3. gün)

### **2.4.3. Düşük ve Minimal Riskli Emetojenik Potansiyele Sahip Kemoterapiden Önce Antiemetik Kullanımı**

Düşük riskte kemoterapi başlamadan önce kemoterapinin bölünmüş dozları öncesi günlük tekrarlayın

- Deksametazon 12 mg p.o./i.v. /gün ya da
- Metoklopramid 10-40 mg p.o./i.v. ve sonra her 4-6 saatte bir (distonik reaksiyonlar yönünden izleyin; difenhidramin 25-50 mg p.o. /i.v. her 4-6 saatte bir)
- Proklorperazin 10 mg p.o. /i.v., sonra her 4-6 saatte bir
- $\pm$  Lorazepam 0.5-2 mg p.o./i.v./ sublingual 4-6 saatte bir
- $\pm$  H2 blokörü / proton pompa inhibitörü

Minimal riskte rutin profilaksi yapılmaz.

#### **2.4.4. Oral Kemoterapide Emezisten Korunma Profilaksi Önerisi**

##### 5 - HT3 reseptör antagonistleri

- Dolasetron 100 mg p.o. ya da
- Granisetron 2 mg p.o. / 1 mg p.o sabah ve akşam ya da
- Ondansetron 16-24 mg p.o./gün
- $\pm$  Lorazepam 0.5-2 mg p.o./i.v./ sublingual 4-6 saatte bir
- $\pm$  H2 blokörü / proton pompa inhibitörü

Rutin profilaksi yapılmayıp, bulantı kusma olduğunda, gereğinde kullanılmak üzere

- Metoklopramid 10-40 mg p.o. ve sonra her 4-6 saatte bir (distonik reaksiyonlar yönünden izleyin; difenhidramin 25-50 mg p.o. /i.v. her 4-6 saatte bir) ya da
- Proklorperazine 10 mg p.o. ve sonra her 4-6 saatte bir
- $\pm$  Lorazepam 0.5-2 mg p.o./i.v./ sublingual 4-6 saatte bir
- $\pm$  H2 blokörü / proton pompa inhibitörü

#### **2.4.5. Kemoterapiye Bağlı Bulantı-Kusmanın Farklı Sınıf Ajanlarla Tedavisi**

“Breakthrough” tedavi olarak adlandırılan tedavinin genel prensibi, son rejimlerdeki ilaç sınıfından farklı bir ajanın tedaviye eklenmesidir.

##### Antipsikotik

- Haloperidol 1-2 mg p.o. her 4-6 saatte bir
- Olanzapin 2.5-5 mg p.o. sabah ve akşam

### Benzodiazepin

- Lorazepam 0.5-2 mg p.o her 4-6 saatte bir

### Cannabinoid

- Dronabinol 5-10 mg p.o. her 3-6 saatte bir
- Nabilon 1-2 mg p.o. sabah ve akşam

### Dopamin reseptör antagonistleri

- Metoklopramid 10-40 mg p.o. / i.v., her 4-6 saatte bir

### Fenotiyazin

- Proklorperazin 25 mg supp. her 12 saatte bir/ 10 mg p.o./i.v. 4-6 saat
- Promethazin 12.5-25 mg p.o./i.v. her 4 saatte

### 5-HT3 reseptör antagonisti

- Dolasetron 100 mg p.o. /1.8 mg/kg i.v. / 100 mg i.v.
- Granisetron 1-2 mg p.o. / 1 mg p.o. sabah ve akşam / 0.01 mg/kg (maksimal 1 mg) i.v./ transdermal yapıştırma içeren 34.3 mg granisetron
- Ondansetron 16mg p.o. /8 mg i.v./gün

### Steroid

Deksametazon 12 mg p.o. /i.v. /gün (basch ve diğerleri, 2011).

## **2.5. Kemoterapiye Bağlı Bulantı - Kusma Tedavisinde Kullanılan Anti – Emetik Tedavi ve Kardiyovasküler Yan Etkileri**

5- HT3 reseptör antagonistlerinin kullanımı ile kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın kontrolünde büyük bir başarı elde edilmiştir. Fakat bu ilaç grubunun en önemli yan etkileri kardiyovasküler sistem üzerinedir; bu etkileri de öncelikle kalp ileti sistemi üzerine yapmaktadırlar (navari ve diğerleri, 2003).

İlaçların kalp ileti sistemi üzerine olan yan etkileri değerlendirilmesi açısından pratik olması ve invazif olmaması açısından EKG değerli bir yöntemdir. EKG sayesinde QT dalgasındaki uzama ve  $QT_c$  aralığı ölçümü ayrıca da  $P_{dis}$  ve  $QT_{dis}$  değeri hesaplanması; aritmojenik etkileri olan ilaçların kardiyak repolarizasyon üzerine olan etkilerini doğru gösteren belirteçler saptanabilmektedir. (day ve diğerleri, 1990; dilaveris ve diğerleri, 1998 ve 2000; bitzen ve diğerleri, 2001).

QT aralığı tüm ventrikülün depolarizasyonu ve ardından gelişen repolarizasyonu göstermektedir; QT aralığı uzaması miyokardiyumdaki iyon kanallarında oluşan anormalliklerde, elektrolit bozukluklarında, metabolik bozukluklarda ve bazı ilaçların etkisiyle görülmekte; ventrikül aritmilerinin görülme insidansını artırabilmektedir (chen ve diğerleri, 1977; sevimli ve diğerleri, 2007). Kardiyak repolarizasyondaki bölgesel farklılıklar 'reentry'yi kolaylaştırmakta ve ventrikül aritmilerine neden olabilmektedir.  $QT_{dis}$  indirekt olarak miyokard repolarizasyonun homojen şekilde olup olmadığı göstermekte; ve artmış ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm ile ilişkisi bulunmaktadır (perkiomaki ve diğerleri, 1997; keefe ve diğerleri, 2002).  $QT_{dis}$  normal değerleri 10 ile 71 milisaniye arasında değişmektedir (ortalaması 33 milisaniye; medyanı 37 milisaniye) (giafalos ve diğerleri, 1999).  $P_{dis}$  ve  $P_{max}$  sinüsten çıkan iletinin devamlılığını ve atriyal iletim zamanını göstermektedir. Bu belirteçlerdeki uzama artmış atriyal fibrilasyonu riskini tanımlamaktadır (krusyhev ve diğerleri, 2000).

Birinci jenerasyon 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerinin sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalarında dolasetronun EKG'de PR ve QRS ve  $QT_c$  aralıklarını uzattığı ve kalp atım hızını artırdığı; Ondansetronun da QT aralığını uzattığı ve kalp hızını yavaşlattığı gösterilmiştir (keefe ve diğerleri, 2002) (çizelge 2.4.).

Birinci jenerasyon ilaçlardan granisetron ve palonosetron ile yapılan çalışmalarda proaritmik etkileri gösterilmemiştir (keefe ve diğerleri, 2000) (çizelge 2.4.).

Çizelge 2.4. 5 – HT3 Reseptör antagonistlerinin sağlıklı bireylerle yapılan çalışmalarda kardiyovasküler etkileri

| ÇALIŞMA                 | İLAÇ                                                          | KARDİYAK ETKİ                                                                                                                                                    |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hunt ve arkadaşları     | Dolasetron 0.6 – 5 mg / kg / i.v.                             | proaritmik etki yok artmış kalp hızı > 3mg/ kg uzamış PR aralığı ve QRS Aralığı                                                                                  |
| Gray ve arkadaşları     | Granisetron 2 mg p.o.                                         | proaritmik etki yok                                                                                                                                              |
| Benedict ve arkadaşları | Dolasetron 1.2, 1.8, 2.4 mg/kg i.v.<br>Ondansetron 32 mg i.v. | ondansetronla, iki ilaç da QT aralığını uzatıyor artmış kalp hızı dolasetronla azalmış kalp hızı ve artmış JT aralığı uzamış PR, QT <sub>c</sub> ve QRS aralığı, |
| Boike ve arkadaşları    | Granisetron 10 µg/kg i.v.<br>Ondansetron 32 mg i.v.           | ondansetron QT intervalini uzatmakta                                                                                                                             |
| Shah ve arkadaşları     | Palonosetron 0.25 mg i.v.                                     | proaritmik etki yok                                                                                                                                              |

Kemoterapi alan hastalarda yapılan çalışmalarda (çizelge 2.5) dolasetron ve ondansetron ile EKG’de PR ve QT<sub>c</sub> aralığında uzaması ve QRS kompleksinin genişlediği saptanmıştır. Ondansetronun ayrıca kalp hızını azalttığı da görülmüştür (grote ve diğerleri, 1997; jantunen ve diğerleri, 1996). Granisetronun i.v. olarak 5. kez uygulandığında sinüs bradikardisi ve PR aralığını uzattığını gösteren 12 hastalık bir küçük grup çalışması mevcuttur ancak büyük hasta grupları ile yapılan çalışmalarda bu etkileri görülmemiştir (watanebe ve diğerleri, 1995; audhuy ve diğerleri, 1996). Palonosetronun ve tropisetronun kardiyak yan etkisi gösterilmemiştir (yavaş ve diğerleri, 2008; yavaş ve diğerleri, 2012).

Dolasetron ve ondansetronun kardiyak yan etkilerini azaltmak amacıyla dikkat edilmesi gereken bazı durumlar mevcuttur;

- Dolasetron uygulanmadan önce mutlaka potasyum ve magnezyum düzeyleri bakılmalı; patolojik değerler ilaç uygulamadan önce düzeltilmelidir.
- Dolasetron uygulanırken kalp yetmezliği bulunan, alttan yatan herhangi bir kalp hastalığı olan, bradikardisi olan hastalar ile yaşlı hastalar monitörize edilmelidir.

- Konjenital uzun QT sendromu olan hastalarda dolasetron ve ondansetron kullanılmamalıdır.
- Dolasetron uygulaması sırasında PR aralığı uzatan (örneğin verapamil) yada QRS kompleksini genişleten (örneğin flekainid, kinin) ilaçlardan kaçınılmalıdır.
- Ondansetron uygulanırken tek doz i.v. 16 mg' ı geçmemelidir. (tek doz 32 mg i.v. uygulandığında QT uzamasına neden olduğu gösterilmiştir.)
- Hipokalemisi ve hipomagnezemisi olan, kalp yetmezliği olan, bradiaritimisi olan, QT<sub>c</sub> aralığını uzatan başka medikal tedaviler ile beraber alan hastalarda EKG monitörizasyonu ile ondansetron uygulanmalıdır (Amerikan ilaç ajansı, 2012).

NK – 1 reseptör antagonisti ile ilgili EKG üzerine etkileri açısından yapılan çalışmalarda az oranda (%4) sinüs bradikardisi yaptığı gösterilmiştir; QT<sub>c</sub> ve PR intervali üzerine etkileri gösterilmemiştir (barsch ve diğerleri, 2011; grunberg ve diğerleri, 2011).

Çizelge 2.5. 5- HT3 Reseptör antagonistlerinin klinik uygulamalarda görülen kardiyak etkileri

| <b><u>CALIŞMA</u></b>                  | <b><u>KT TEDAVİSİ</u></b>                                                                  | <b><u>İLAC</u></b>                                     | <b><u>YAN ETKİ</u></b>                                              |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Jantunen ve arkadaşları<br>(n = 30)    | doksorubisin veya epirubisin                                                               | granisetron<br>3 mg i.v.                               | kardiyak yan etki<br>yok                                            |
| Watanebe ve arkadaşları<br>(n = 12)    | metotreksat, vinkristin, sisplatin,<br>pararubisin, bleomisin, ifosfamid,<br>actinomisin D | granisetron<br>50 µg/ kg i.v                           | PR aralığı uzaması<br>sinüs bradikardisi<br>P dalgasında<br>değişme |
| Grote ve arkadaşları<br>(n = 307)      | karboplatin, sisplatin<br>25, 50, 100,<br>200 mg p.o.                                      | dolasetron<br>uzaması                                  | PR, QT <sub>c</sub> ve QRS                                          |
| Rubenstein ve<br>arkadaşları (n = 319) | doksorubisin ve/veya<br>siklofosfamid<br>200 mg p.o.                                       | dolasetron<br>25, 50, 100,                             | PR, QT <sub>c</sub> , QRS<br>uzaması                                |
| Hesketh ve arkadaşları<br>(n = 609)    | sisplatin                                                                                  | dolasetron<br>1.8, 2.4 mg/kg i.v.<br>Ondansetron 32 mg | PR, QT <sub>c</sub> , QT, QRS<br>ve JT aralığı<br>uzaması           |
| Lofters ve arkadaşları<br>(n = 696)    | doksorubisin, epirubisin, sisplatin,<br>karboplatin ve/veya siklofosfamid<br>+ 200 mg oral | dolasetron<br>2.4 mg/kg i.v.                           | QT <sub>c</sub> ve QRS<br>intervalinde uzama                        |



Çizelge 2.5. (devam) 5- HT3 reseptör antagonistlerinin klinik uygulamalarda görülen kardiyak etkileri

| <b><u>CALIŞMA</u></b>              | <b><u>KT TEDAVİSİ</u></b>                      | <b><u>İLAC</u></b>                                              | <b><u>YAN ETKİ</u></b>                                |
|------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Baltzer ve arkadaşları<br>(n = 45) | sisplatin<br>2.4 mg /kg i.v.<br><br>32 mg i.v. | dolasetron<br>intervalinde<br><br>ondansetron<br>hızını düşürür | PR, QRS ve QT<br><br>uzama<br>ondansetron kalp        |
| Audhuy ve arkadaşları<br>(n = 474) | sisplatin<br>32 mg i.v.                        | dolasetron<br><br>Granisetron<br>3 mg i.v.                      | Dolasetron grubunda<br>QTc ve PR aralığını<br>uzaması |
| Yavaş ve arkadaşları<br>(n = 55)   | bilgi yok                                      | Tropisetron<br>5 mg i.v.                                        | proaritmik etki yok                                   |
| Yavaş ve arkadaşları<br>(n = 76)   | bilgi yok                                      | palonosetron<br>0.25 mcg i.v.                                   | proaritmik etki yok                                   |



### 3. MATERİYEL VE METHOD

Gazi Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na Haziran 2013 - Aralık 2013 tarihleri arasında kemoterapi almak üzere başvuran 80 hastanın verileri incelenerek bu çalışma yapıldı.

Hastaların kemoterapi öncesi ve anti – emetik alımı sonrası 30. dakika'da ölçülen SBP ve DSP değerleri ile Gazi Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı tarafından konsültasyon ile yorumlanmış kemoterapi öncesi ve sonrası çekilen EKG'lerdekini kalp hızı, PR, QT<sub>c</sub> intervalleri ve QRS kompleksleri değerlendirildi; buna ek olarak aynı EKG'lerdeki P<sub>min</sub>, P<sub>max</sub>, P<sub>dis</sub>, QT<sub>cmin</sub>, QT<sub>cmax</sub>, QT<sub>cdis</sub> değerleri hesaplandı (EKG'ler anti – emetik tedavi verilmeden önce ve anti – emetik tedavi sonrası 30. dakika çekilmişti.).

Her hastanın medikal kayıtları yaş, cinsiyet, onkolojik tanıları, kemoterapi öncesi hemoglobin, sodyum, potasyum, albümin ve kalsiyum değerleri ile tıbbi özgeçmişlerinde diyabetes mellitus, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı açısından değerlendirildi.

Bu değerlendirmeler sırasında 18 yaşından küçük veya 90 yaşından büyük olan, TSH değerinin 0,5 IU / ml 'den küçük veya 4,5 IU/ml'den yüksek olan, ECOG performans skoru 3 veya 4 olan, hemoglobin değeri 7 gr/dl altında olan, hipo veya hipernatremisi olan, hipo veya hiperkalemi olan, düzeltilmiş kalsiyum değeri ile hipo veya hiperkalsemi olan, antrasiklin içeren kemoterapi protokolü uygulanan hastaların dosyaları çalışma dışında tutuldu.

Hastalar aldıkları anti- emetik tedaviye göre 4 gruba ayrıldı. Bu gruplar; kemoterapi 1. günü i.v. 3 mg granisetron alan hastalar, kemoterapi 1. günü kemoterapiden 1 saat önce oral 125 mg p.o. aprepitant ve i.v. 3 mg granisetron alan hastalar, kemoterapi 1. günü i.v. 250 mcg palonosetron alan hastalar ve kemoterapi 1. günü kemoterapiden 1 saat önce oral 125 mg p.o. aprepitant ve i.v. 250 mcg palonosetron alan hastalar olarak belirlendi. Her grupta 20 hasta mevcuttu.

Hastaların anti emetik tedavi öncesi ve anti emetik tedavi sonrası 30. dakika EKG'lerindeki değişiklikleri ile ölçülen SBP ve DSP değerleri değişiklikleri değerlendirildi. EKG'deki değişiklikler kalp hızı, P<sub>min</sub>, P<sub>max</sub>, QT<sub>cmin</sub>, QT<sub>cmax</sub> intervalleri ile QRS kompleksleri

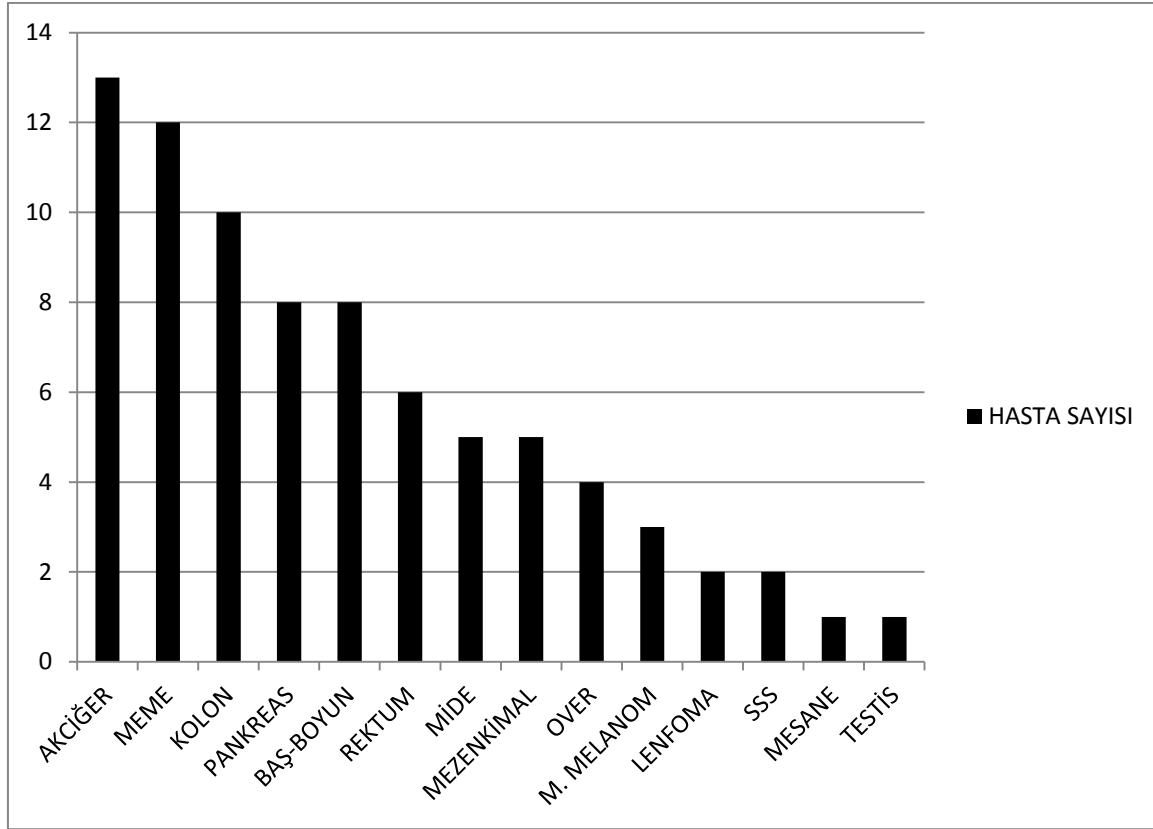
ve her hasta için  $P_{\max}$  ile  $P_{\min}$  arasındaki fark hesaplanan  $P_{\text{dis}}$  ile  $QT_{\text{cmin}}$  ve  $QT_{\text{cmax}}$  arasındaki fark ile hesaplanan  $QT_{\text{cdis}}$  değerlerinin karşılaştırılmasıyla ortaya konuldu.

Elde edilen veriler SPSS 17.0 kullanılarak; tanımlayıcı istatistiklerden niceliksel veriler için ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanıldı; nitel veriler için sayı ve yüzdeler kullanıldı. İki grup karşılaştırılmasında niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ve eşleştirilmiş t testi kullanıldı. İki'den fazla grup karşılaştırılmasında niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Testlerin tümünde  $p < 0.005$  ise anlamlı kabul edildi. Kaplan, Maiyer, Pearson, Chi Square istatistiksel analizleri yapıldı.

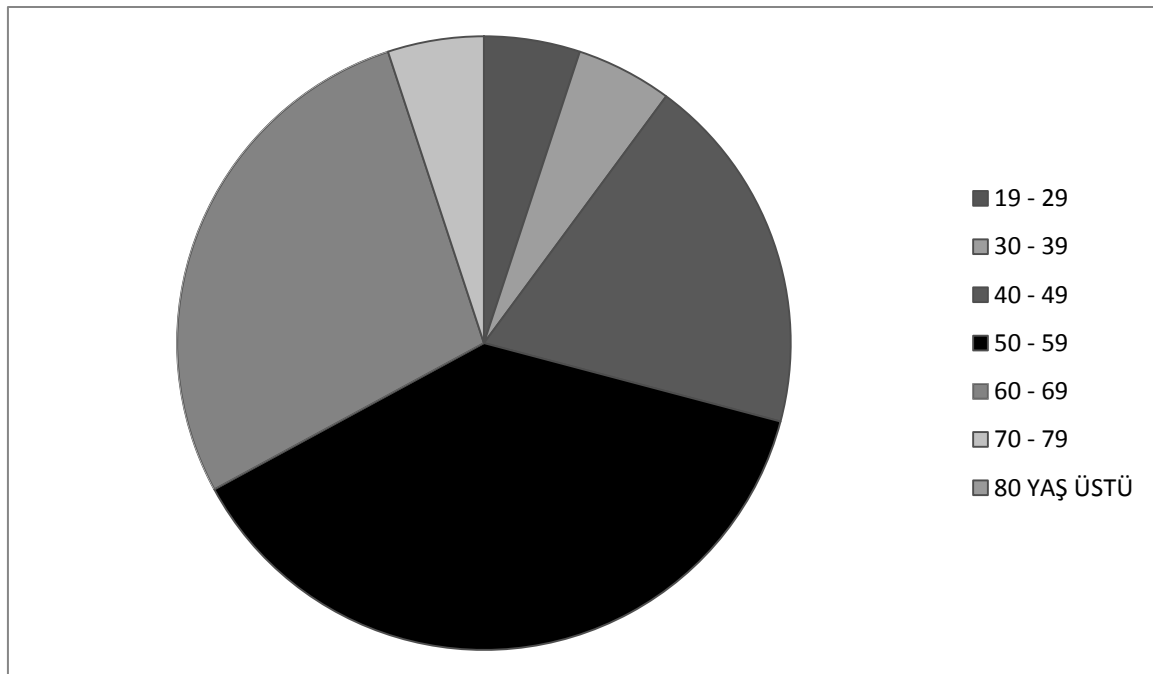
Bu çalışmanın etik kurul onayı, inceleme öncesinde Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25 Kasım 2013 tarihli 259016007867 numaralı yazı ile alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 80 hastadan 42'si erkek (%52, 5) ve 38'i kadındır (%47, 5). Hastaların yaş ortalaması 54,38 ve medyan yaşı 55' tir (en genç hasta 19 yaşında; en yaşlı hasta 86 yaşındadır). Hastaları tanılarına göre değerlendirdiğimizde 13 hasta akciğer ve bronş karsinomu (%16,3), 12 hasta meme karsinomu (%15), 10 hasta kolon karsinomu (%12,5), 8 hasta pankreas karsinomu (%10), 8 hasta baş – boyun karsinomu (%10), 6 hasta rektum karsinomu (%7,5), 5 hasta mide karsinomu (%6,3), 5 hasta mezenkimal karsinom (%6,3), 4 hasta over karsinomu (%5), 3 hasta malign melanom (%3,8), 2 hasta lenfoma (%2,5), 2 hasta santral sinir sistemi tümörü (%2,5), 1 hasta testis tümörü (%1,3), 1 hasta mesane karsinomudur (%1,3). Hastaların tıbbi özgeçmişleri incelendiğinde 9 hastanın (%11,3) hipertansiyon tanısıyla, 7 hastanın (%8,8) diyabetes mellitus tanısıyla, 1 hastanın da (%1,3) koroner arter hastalığı tanısıyla takip edildiği tespit edilmiştir. Hastaların dosyalarından elde verilere göre ortalama hemogloblin değerleri 11 g/dl'dir (en düşük değer 8 g /dl, en yüksek değer 15,9 g/dl'dir); hastalardan hiçbirinin transfüzyon ihtiyacı olmamıştır. Hastaların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde ortalama plazma sodyum değeri 139 mEq/ dl (en düşük değer 135 mEq/ dl, en yüksek değer 145 mEq/ dl dir.); ortalama plazma potasyum değeri 4, 43 mEq / dl (en düşük değer 3,6 mEq/dl, en yüksek değer 5,7 mEq/ dl' dir.); ortalama plazma kalsiyum değeri 9,07 mg / dl (en düşük değer 6,11 mg/dl, en yüksek değer 10,6 mg/ ' dir.); ortalama plazma albümin değeri 3,8 g / dl (en düşük değer 2,2 g/dl, en yüksek değer 4,8 g/dl' dir.); ortalama TSH değeri 2,05 IU/dl'dir (en düşük değer 0,92 IU/dl, en yüksek değer 3,92 IU/dl' dir).



Şekil 4.1. Tanılarına göre hasta dağılımı



Şekil 4.2. Yaşa göre hasta dağılımı

Çalışmamızın ilk grubu olan kemoterapi günü anti emetik olarak i.v. 3 mg granisetron alan 20 hasta değerlendirildiğinde; 10 hasta erkek ve 10 hasta kadındır. Hastaların yaş

ortalaması 57,95 dir. Hastaları tanılarına göre değerlendirdiğimizde 1 hasta akciğer ve bronş karsinomu, 5 hasta meme karsinomu, 3 hasta kolon karsinomu, 1 hasta rektum karsinomu, 2 hasta mide karsinomu, 2 hasta baş – boyun tümörü, 1 hasta mezenkimal karsinomu, 1 hasta over karsinomu, 1 hasta malign melanom, 1 hasta lenfoma, 2 hasta santral sinir sistemi tümörüdür. Hastaların tıbbi özgeçmişleri incelendiğinde 2 hastanın hipertansiyon, 1 hastanın diyabetes mellitus tanısıyla takip edildiği tespit edilmiştir. Hastaların dosyalarından elde verilere göre ortalama hemoglobin değerleri 12,04 g/dl'dir (en düşük 8,8 g /dl, en yüksek 14,5 g/dl'dir). Hastaların biyokimyasal değerlendirildiğinde ortalama plazma sodyum değeri 139,85 mEq/ dl (en düşük değer 135 mEq/ dl; en yüksek değer 145 mEq/ dl'dir.); ortalama plazma potasyum değeri 4,56 mEq/dl (en düşük değer 3,7 mEq/ dl; en yüksek değer 5,7 mEq/ dl'dir.); ortalama plazma kalsiyum değeri değeri 8,91 mg / dl (en düşük değer 7,3 mg/dl, en yüksek değer 10,1 mg/ ' dir.); ortalama plazma albümin değeri 3,79 g / dl (en düşük değer 2,5 g/dl, en yüksek değer 4,8 g/dl' dir.); ortalama tiroid stimulan hormon değeri 1,95 IU/dl'dir (en düşük değer 0,96 IU/dl, en yüksek değer 3,59 IU/dl' dir.).

Bu gruptaki hastaların i.v. 3 mg granisetron uygulaması öncesi kalp hızları ortalamaları 84,25 atım/ dk'dır (en düşük kalp hızı 69 atım/dk, en yüksek kalp hızı 96 atım/dk'dır.). Hastaların ortalama SBP değeri 122, 5 mmHg'dır (en yüksek ölçüm 140 mmHg, en düşük ölçüm 110 mmHg'dır); ortalama DSP değeri 74,5 mmHg'dır (en yüksek ölçüm 80 mmHg; en düşük ölçüm 60 mmHg'dır.). EKG değerlendirilmesinde ortalama  $P_{min}$  68,25 msn'dir (en uzun süreli  $P_{min}$  74 msn, en kısa süreli  $P_{min}$  62 msn'dir.);  $P_{max}$  ortalama süresi 108,8 msn'dir (en uzun süreli  $P_{max}$  118 msn; en kısa süreli  $P_{max}$  92 msn'dir.) ve  $P_{dis}$  ortalama süresi 40,05 msn'dir (en kısa süreli  $P_{dis}$  25 msn; en uzun süreli  $P_{dis}$  48 msn'dir.). PR intervali ortalama süresi 140,6 msn'dir (en kısa süreli PR intervali 125 msn; en uzun süreli PR intervali 157 msn'dir.). QRS aralığı ortalama süresi 75,15 msn'dir (en uzun süreli QRS aralığı 92 msn, en kısa süreli QRS aralığı 60 msn'dir.).  $QT_{cmin}$  ortalama süresi 389,27 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cmin}$  414,2 msn, en kısa süreli  $QT_{cmin}$  372,3 msn'dir.).  $QT_{cmax}$  ortalama süresi 449,79 msndir (en uzun süreli  $QT_{cmax}$  473,6 msn, en kısa süreli  $QT_{cmax}$  428,6 msn'dir.).  $QT_{cdis}$  ortalama süresi 59,53 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cdis}$  81,4 msn, en kısa süreli  $QT_{cdis}$  31,1 msn'dir.). Hastaların EKG değerlendirilmesi sırasında 5 hastada VES saptanmıştır.

İ.v. 3 mg granisetron uygulaması sonrası 30. dakika kalp hızları ortalamaları 81,9 atım/dk'dır (en düşük kalp hızı 67 atım/dk, en yüksek kalp hızı 97 atım/dk'dır.). Hastaların ortalama SBP değeri 116, 5 mmHg'dır (en yüksek ölçüm 130 mmHg, en düşük ölçüm 110 mmHg'dır); ortalama DSP 72,5 mmHg'dır (en yüksek ölçüm 80 mmHg; en düşük ölçüm 70 mmHg'dır.). EKG değerlendirilmesinde  $P_{min}$  ortalama süresi 69,65 msn'dir (en uzun süreli  $P_{min}$  115 msn, en kısa süreli  $P_{min}$  62 msn'dir.);  $P_{max}$  ortalama süresi 108,71 msn'dir (en uzun süreli  $p_{max}$  118 msn; en kısa süreli  $p_{max}$  71 msn'dir.) ve  $P_{dis}$  ortalama süresi 43,35 msn'dir (en kısa süreli  $p_{dis}$  32 msn; en uzun süreli  $p_{dis}$  54 msn'dir.). PR intervali ortalama süresi 140,6 msn'dir (en kısa süreli PR intervali 125 msn; en uzun süreli PR intervali 157 msn'dir.). QRS aralığı ortalama süresi 80,55 msn'dir (en uzun süreli QRS aralığı 95 msn, en kısa süreli QRS aralığı 67,5 msn'dir.).  $QT_{cmin}$  ortalama süresi 399,26 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cmin}$  413,6 msn, en kısa süreli  $QT_{cmin}$  372,6 msn'dir.).  $QT_{cmax}$  ortalama süresi 456,64 msndir (en uzun süreli  $QT_{cmax}$  471,7 msn, en kısa süreli  $QT_{cmax}$  435,7 msn'dir.).  $QT_{cdis}$  ortalama süresi 57,83 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cdis}$  85,9 msn, en kısa süreli  $QT_{cdis}$  42,7 msn'dir.). Hastaların EKG değerlendirilmesi sırasında 5 hastada VES saptanmıştır.

Hastaların anti-emetik öncesi ve sonrası vital bulguları ve EKG parametreleri karşılaştırıldığında bu grupta kalp hızında istatistiksel anlamlı düşüş ( $p = 0.002$ ) ve  $QT_{cmin}$  değerinde istatistiksel anlamlı bir artış saptandı ( $p=0.004$ ). PR ve QRS intervali ile  $P_{min}$ ,  $P_{max}$ ,  $P_{dis}$ ,  $QT_{cmin}$ ,  $QT_{cmax}$ ,  $QT_{dis}$  değerlerinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmadı. ( $p > 0.05$ ) (çizelge 4.1).



Şekil 4.3. İ.v. 3 mg Granisetron alan hastalarının tanılarına göre dağılımı



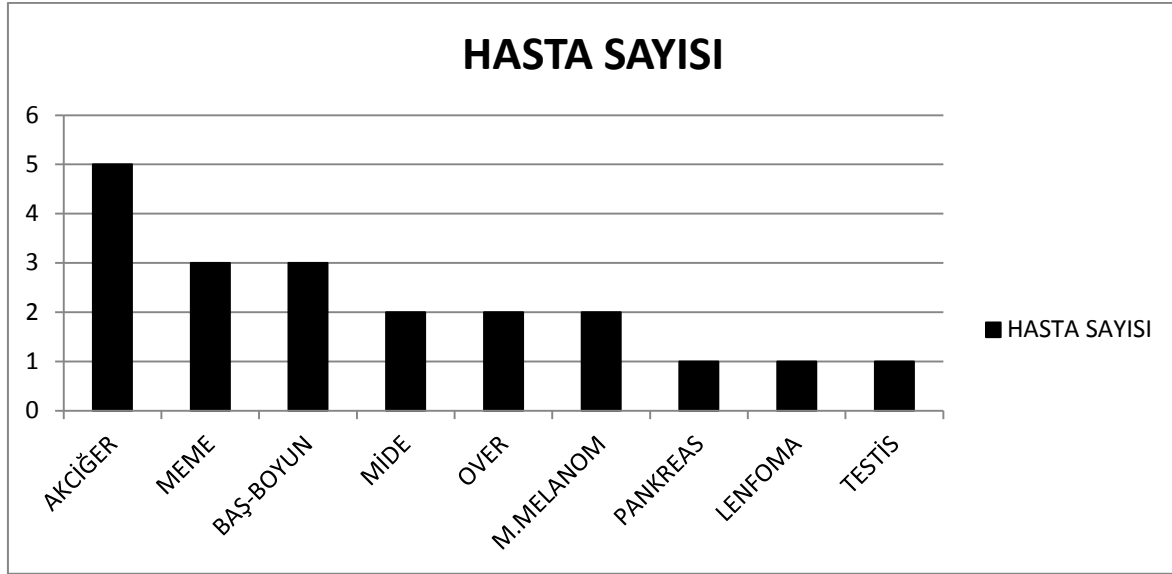
Çizelge 4.1. İ.v. 3 mg granisetron alan hastaların vital bulguları ve EKG parametrelerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

| VİTAL BULGULAR /<br>EKG<br>PARAMETRELERİ | İ.V. GRANİSETRON<br>ÖNCESİ | İ.V. GRANİSETRON<br>SONRASI 30.DK | p DEĞERİ     |
|------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------------|
| KALP HIZI (Atım/dk)                      | 84,25 (69 – 96)            | 81,9 (67-97)                      | <b>0,002</b> |
| SBP (mmHG)                               | 122,5 (110-140)            | 116,5 (110-130)                   | 0.163        |
| DSP (mmHG)                               | 74,5 (60-80)               | 72,5 (70-80)                      | 0,568        |
| P <sub>MAX</sub> (msec)                  | 108,8 (92-118)             | 108,71 (71-118)                   | 0,971        |
| P <sub>MIN</sub> (msec)                  | 68,25 (62-74)              | 69,65 (62-115)                    | 0,064        |
| P <sub>DIS</sub> (msec)                  | 40,05 (25-48)              | 43,35 (32-54)                     | 0,071        |
| PR UZUNLUĞU (msec)                       | 140,6 (125-157)            | 142,6 (127-158)                   | 0,09         |
| QRS UZUNLUĞU(msec)                       | 75,15 (60-92)              | 80,55 (67,5 – 95)                 | 0,064        |
| QT <sub>CMIN</sub> (msec)                | 389,27 (372,3 – 414,2)     | 399,26 (372,6- 413,6)             | <b>0,004</b> |
| QT <sub>CMAK</sub> (msec)                | 449,79 (428,6 – 473,6)     | 456,64 (435,7 – 471,7)            | 0,639        |
| QT <sub>DIS</sub> (msec)                 | 59,53 (81,4-31,1)          | 57,83 (42,7- 85,9)                | 0,568        |

Çalışmamızın ikinci grubu kemoterapi öncesi anti emetik olarak 1. gün oral 125 mg NK – 1 reseptör antagonisti ardından kemoterapi günü i.v. 3 mg granisetron alan 20 hasta değerlendirildiğinde; 12 hasta erkek ve 8 hasta kadındır. Hastaların yaş ortalaması 54,95 dir. Hastaları tanılarına göre değerlendirdiğimizde 5 hasta akciğer ve bronş karsinomu, 3 hasta meme karsinomu, 1 hasta pankreas karsinomu, 2 hasta mide karsinomu, 3 hasta baş – boyun tümörü, 1 hasta mezenkimal karsinomu, 2 hasta over karsinomu, 2 hasta malign melanom, 1 hasta lenfoma, 1 hasta testis tümörüdür. Hastaların tıbbi özgeçmişleri incelendiğinde 2 hastanın hipertansiyon, 1 hastanın diyabetes mellitus tanısıyla takip edildiği tespit edilmiştir. Hastaların dosyalarından elde verilere göre ortalama hemoglobin değerleri 11,29 g/dl’dir (en düşük 8 g /dl, en yüksek 15,9 g/dl’dir). Hastaların biyokimyasal değerlendirildiğinde ortalama plazma sodyum değeri 138,75 mEq/ dl (en düşük değer 135 mEq/ dl; en yüksek değer 143 mEq/ dl’dir.); ortalama plazma potasyum değeri 4,45 mEq/dl (en düşük değer 3,6 mEq/ dl; en yüksek değer 5,3 mEq/ dl’dir.); ortalama plazma kalsiyum değeri değeri 9,1 mg / dl (en düşük değer 7,5 mg/dl, en yüksek değer 10 mg/dl ’ dir.); ortalama plazma albümin değeri 3,7 g / dl (en düşük değer 2,2 g/dl, en yüksek değer 4,6 g/dl’ dir.); ortalama TSH değeri 2,2 IU/dl’dir (en düşük değer 0,92 IU/dl, en yüksek değer 4,6 IU/dl’ dir.).

Bu gruptaki hastaların aprepitant ve granisetron uygulaması öncesi kalp hızları ortalaması 78,85 atım/ dk'dır (en düşük kalp hızı 67 atım/dk, en yüksek kalp hızı 94 atım/dk'dır.). Hastaların ortalama SBP değeri 123,5 mmHg'dır (en yüksek sistolik kan basıncı ölçümü 140 mmHg, en düşük sistolik kan basıncı 110 mmHg'dır); ortalama DSP değeri 77 mmHg'dır (en yüksek ölçüm 90 mmHg; en düşük ölçüm 70 mmHg'dır.). EKG değerlendirilmesinde ortalama  $P_{min}$  süresi 70,25 msn'dir (en uzun  $P_{min}$  süresi 78 msn, en kısa  $P_{min}$  süresi 64 msn'dir.); ortalama  $P_{max}$  süresi 108,8 msn'dir (en uzun süreli  $P_{max}$  116 msn; en kısa süreli  $P_{max}$  89 msn'dir.) ve  $P_{dis}$  ortalama süresi 40,05 msn'dir (en kısa süreli  $P_{dis}$  22 msn; en uzun süreli  $P_{dis}$  48 msn'dir.). PR intervali ortalama süresi 143,6 msn'dir (en kısa süreli PR intervali 127 msn; en uzun süreli PR intervali 165 msn'dir.). QRS aralığı ortalama süresi 77,5 msn'dir (en uzun süreli QRS aralığı 93 msn, en kısa süreli QRS aralığı 67 msn'dir.).  $QT_{cmin}$  ortalama süresi 389,27 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cmin}$  352,1 msn, en kısa süreli  $QT_{cmin}$  400,7 msn'dir.).  $QT_{cmax}$  449,79 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cmax}$  470,6 msn, en kısa süreli  $QT_{cmax}$  372,4 msn'dir.).  $QT_{cdis}$  ortalama süresi 59,53 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cdis}$  79,3 msn, en kısa süreli  $QT_{cdis}$  20,3 msn'dir.). Hastaların EKG değerlendirilmesi sırasında 3 hastada VES saptanmıştır.

Hastaların aprepitant ve granisetron uygulaması sonrası kalp hızları ortalaması 71,3 atım/dk'dır (en düşük kalp hızı 64 atım/dk, en yüksek kalp hızı 87 atım/dk'dır.). Hastaların ortalama SBP değeri 113, 5 mmHg'dır (en yüksek ölçüm 120 mmHg, en düşük ölçüm 100 mmHg'dır); ortalama DSP değeri 71,5 mmHg'dır (en yüksek ölçüm 80 mmHg; en düşük ölçüm 60 mmHg'dır.). EKG değerlendirilmesinde  $P_{min}$  ortalama süresi 78,65 msn'dir (en uzun  $P_{min}$  süresi 117 msn, en kısa  $P_{min}$  süresi 63 msn'dir.); ortalama  $P_{max}$  süresi 100,65 msn'dir (en uzun süreli  $P_{max}$  118 msn; en kısa süreli  $P_{max}$  65 msn'dir.) ve  $P_{dis}$  ortalama süresi 37,8 msn'dir (en kısa süreli  $P_{dis}$  22 msn; en uzun süreli  $P_{dis}$  51 msn'dir.). PR intervali ortalama süresi 146,25 msn'dir (en kısa süreli PR intervali 127 msn; en uzun süreli PR intervali 165 msn'dir.). QRS aralığı ortalama süresi 77,1 msn'dir (en uzun süreli QRS aralığı 87 msn, en kısa süreli QRS aralığı 63 msn'dir.).  $QT_{cmin}$  ortalama süresi 401,19 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cmin}$  367 msn, en kısa süreli  $QT_{cmin}$  414 msn'dir.).  $QT_{cmax}$  456,28 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cmax}$  473,2 msn, en kısa süreli  $QT_{cmax}$  400,2 msn'dir.).  $QT_{cdis}$  ortalama süresi 55,08 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cdis}$  82,5 msn, en kısa süreli  $QT_{cdis}$  33 msn'dir.). Hastaların EKG değerlendirilmesi sırasında 4 hastada VES saptanmıştır.



Şekil 4.4. Oral 125 mg aprepitant ve i.v. 3 mg granisetron alan hastaların tanılara göre dağılımı

Çizelge 4.2. Oral 125 mg aprepitant ve i.v. 3 mg granisetron alan hastaların vital bulguları ve EKG parametrelerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

| VİTAL BULGULAR<br>EKG<br>PARAMETRELERİ | NK-1 RESEPTÖR<br>ANTAGONİSTİ VE<br>İ.V.GRANİSETRON<br>ALIMI ÖNCESİ | NK-1 RESEPTÖR<br>ANTAGONİSTİ VE<br>İ.V.GRANİSETRON<br>ALIMI SONRASI 30.DK | P DEĞERİ |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------|
| KALP HIZI (Atım/dk)                    | 78,85 (67-94)                                                      | 71,3 (64-87)                                                              | <0.001   |
| SBP (mmHG)                             | 123,5 (110-140)                                                    | 113,5 (100-120)                                                           | <0.001   |
| DSP (mmHG)                             | 77 (70-90)                                                         | 71,5 (60-80)                                                              | 0.001    |
| P <sub>MAX</sub> (msec)                | 108,8 (89-116)                                                     | 100,65 (65-118)                                                           | 0.069    |
| P <sub>MIN</sub> (msec)                | 70,25 (64-78)                                                      | 78,65 (63-117)                                                            | 0.182    |
| P <sub>DIS</sub> (msec)                | 40,05 (22-48)                                                      | 37,8 (22-51)                                                              | 0.061    |
| PR UZUNLUĞU (msec)                     | 143,6 (127-165)                                                    | 146,25 (127-165)                                                          | 0.301    |
| QRS UZUNLUĞU(msec)                     | 77,5 (67-93)                                                       | 77,1 (63-87)                                                              | 0.882    |
| QT <sub>CMIN</sub> (msec)              | 389,27 (352,1-400,7)                                               | 401,19 (367-414)                                                          | 0.08     |
| QT <sub>CMAX</sub> (msec)              | 449,79 (372,4-470,6)                                               | 456,28 (400,2-473,2)                                                      | <0.001   |
| QT <sub>DIS</sub> (msec)               | 59,53 (20,3-79,3)                                                  | 55,08 (33-82,5)                                                           | 0.07     |

Hastaların anti-emetik öncesi ve sonrası vital bulguları ve EKG parametreleri karşılaştırıldığında bu grupta kalp hızında ve SBP ve DSP ölçümlerinde istatistiksel anlamlı

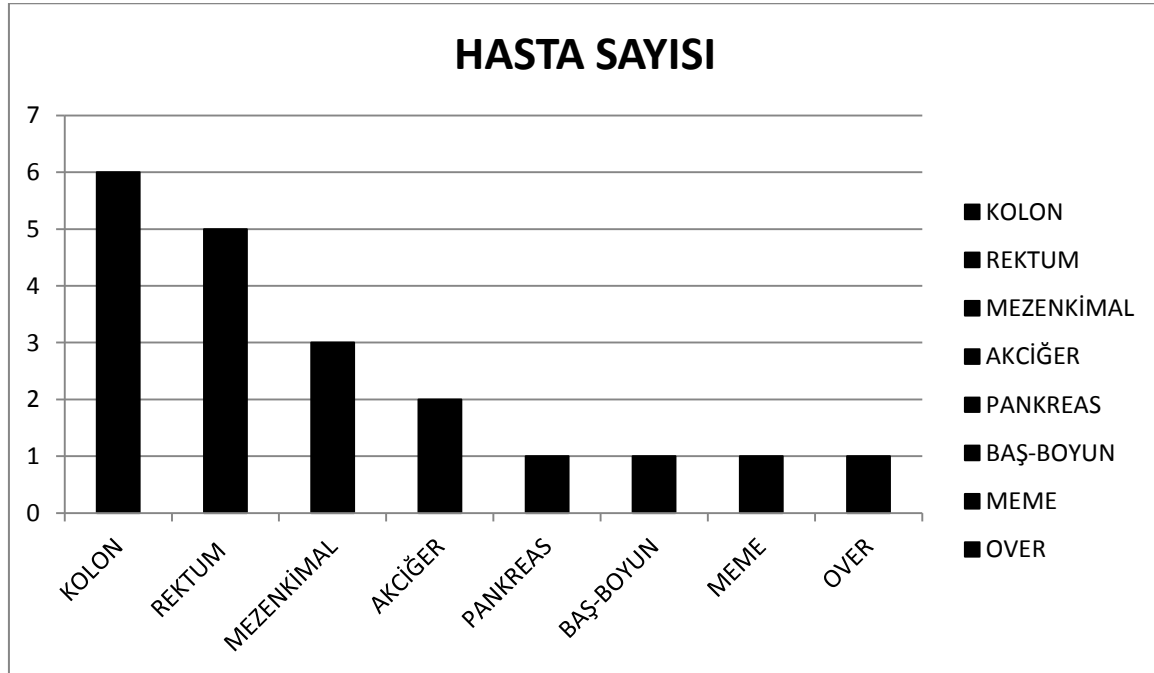
düşüş (kalp hızı ve SBP için  $p < 0.001$  ve DSP için  $p = 0.001$ ) ve  $QT_{\text{cmax}}$  ortalama süresinde istatistiksel anlamlı bir artış izlendi ( $p < 0.001$ ). (çizelge 4.2.)

Kemoterapi günü i.v. 250 mcg palonosetron alan ve çalışmamızın üçüncü grubu olan 20 hasta değerlendirildiğinde; 10 hasta erkek ve 10 hasta kadındır. Hastaların yaş ortalaması 51,05 dir (en genç hasta 24, en yaşlı hasta 86 yaşındadır.). Hastaları tanılarına göre değerlendirdiğimizde 6 hasta kolon karsinomu, 2 hasta akciğer ve bronş karsinomu, 1 hasta meme karsinomu, 1 hasta pankreas karsinomu, 5 hasta rektum karsinomu, 1 hasta baş – boyun tümörü, 3 hasta mezenkimal karsinomu, 1 hasta over karsinomudur. Hastaların tıbbi özgeçmişleri incelendiğinde 2 hastanın hipertansiyon, 3 hastanın diyabetes mellitus tanısıyla, 1 hastanın da aterosklerotik kalp hastalığı tanısıyla takip edildiği tespit edilmiştir. Hastaların dosyalarından elde verilere göre ortalama hemoglobin değerleri 11,97 g/dl'dir (en düşük 9,2 g /dl, en yüksek 15,3 g/dl'dir). Hastaların dosyaları incelendiğinde ortalama plazma sodyum değeri 138,5 mEq/ dl (en düşük değer 135 mEq/ dl; en yüksek değer 144 mEq/ dl'dir.); ortalama plazma potasyum değeri 4,26 mEq/dl (en düşük değer 3,7 mEq/ dl; en yüksek değer 5,1 mEq/ dl'dir.); ortalama plazma kalsiyum değeri değeri 9,07 mg / dl (en düşük değer 7,9 mg/dl, en yüksek değer 10,2 mg/dl ' dir.); ortalama plazma albümin değeri 4 g / dl (en düşük değer 2,9 g/dl, en yüksek değer 4,6 g/dl' dir.); ortalama TSH değeri 2,03 IU/dl'dir (en düşük değer 2,9 IU/dl, en yüksek değer 4,6 IU/dl' dir.).

Bu gruptaki hastaların palonosetron uygulaması öncesi kalp hızları ortalaması 78,5 atım/dk'dır (en düşük kalp hızı 68 atım/dk, en yüksek kalp hızı 90 atım/dk'dır.). Hastaların ortalama SBP değeri 121, 5 mmHg'dır (en yüksek ölçüm 130 mmHg, en düşük ölçüm 110 mmHg'dır); ortalama DSP değeri 76 mmHg'dır (en yüksek ölçüm 80 mmHg; en düşük ölçüm 70 mmHg'dır.). EKG değerlendirilmesinde ortalama  $P_{\text{min}}$  süresi 72,55 msn'dir (en uzun  $P_{\text{min}}$  süresi 78 msn, en kısa  $P_{\text{min}}$  süresi 60 msn'dir.); ortalama  $P_{\text{max}}$  süresi 109,2 msn'dir (en uzun süreli  $P_{\text{max}}$  118 msn; en kısa süreli  $P_{\text{max}}$  102 msn'dir.) ve  $P_{\text{dis}}$  ortalama süresi 37,1 msn'dir (en kısa süreli  $P_{\text{dis}}$  26 msn; en uzun süreli  $P_{\text{dis}}$  56 msn'dir.). PR intervali ortalama süresi 144 msn'dir (en kısa süreli PR intervali 134 msn; en uzun süreli PR intervali 157 msn'dir.). QRS aralığı ortalama süresi 75,45 msn'dir (en uzun süreli QRS aralığı 96 msn, en kısa süreli QRS aralığı 65 msn'dir.).  $QT_{\text{cmin}}$  ortalama süresi 345,79 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{\text{cmin}}$  361,3 msn, en kısa süreli  $QT_{\text{cmin}}$  320,2 msn'dir.).  $QT_{\text{cmax}}$  ortalama süresi 382,35 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{\text{cmax}}$  400,5 msn, en kısa süreli  $QT_{\text{cmax}}$  361,3 msn'dir.).  $QT_{\text{cdis}}$  ortalama süresi 36,6 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{\text{cdis}}$  51,4 msn, en

kısa süreli  $QT_{cdis}$  12,6 msn'dir.). Hastaların EKG değerlendirilmesi sırasında 1 hastada VES saptanmıştır.

Hastaların palonosetron uygulaması sonrası kalp hızları ortalaması 76,8 atım/ dk'dır (en düşük kalp hızı 65 atım/dk, en yüksek kalp hızı 86 atım/dk'dır.). Hastaların ortalama SBP değeri 119, 5 mmHg'dır (en yüksek ölçümü 130 mmHg, en düşük ölçüm 110 mmHg'dır); ortalama DSP değeri 76,5 mmHg'dır (en yüksek ölçüm 80 mmHg; en düşük ölçüm 70 mmHg'dır.). EKG değerlendirilmesinde ortalama  $P_{min}$  süresi 74,6 msn'dir (en uzun  $P_{min}$  süresi 102 msn, en kısa  $P_{min}$  süresi 60 msn'dir.); ortalama  $P_{max}$  süresi 108,1 msn'dir (en uzun süreli  $P_{max}$  119 msn; en kısa süreli  $P_{max}$  74 msn'dir.) ve  $P_{dis}$  ortalama süresi 36,4 msn'dir (en kısa süreli  $P_{dis}$  27 msn; en uzun süreli  $P_{dis}$  47 msn'dir.). PR intervali ortalama süresi 140,3 msn'dir (en kısa süreli PR intervali 124 msn; en uzun süreli PR intervali 156 msn'dir.). QRS aralığı ortalama süresi 78,4 msn'dir (en uzun süreli QRS aralığı 87 msn, en kısa süreli QRS aralığı 67 msn'dir.).  $QT_{cmin}$  ortalama süresi 350,24 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cmin}$  366,4 msn, en kısa süreli  $QT_{cmin}$  325,2 msn'dir.).  $QT_{cmax}$  ortalama süresi 388,24 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cmax}$  398,6 msn, en kısa süreli  $QT_{cmax}$  365,2 msn'dir.).  $QT_{cdis}$  ortalama süresi 37,55 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cdis}$  47,1 msn, en kısa süreli  $QT_{cdis}$  23,7 msn'dir.). Hastaların EKG değerlendirilmesi sırasında 1 hastada VES saptanmıştır.



Şekil 4.5. İ.v. 250 mcg palanosetron alan hastaların tanılara göre dağılımı

Çizelge 4.3. İ.v. 250 mcg palonosetron alan hastaların vital bulguları ve EKG parametrelerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

| VİTAL BULGULAR<br>EKG<br>PARAMETRELERİ | İ.V. PALONOSETRON<br>ÖNCESİ | İ.V. PALONOSETRON<br>SONRASI 30.DK | P DEĞERİ         |
|----------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|------------------|
| KALP HIZI (Atım/dk)                    | 78,5 (68-90)                | 76,8 (65-86)                       | <b>&lt;0.001</b> |
| SBP (mmHG)                             | 121,5 (110-130)             | 119,5 (110-130)                    | 0,072            |
| DSP (mmHG)                             | 76 (70-80)                  | 76,5 (70-80)                       | 0,577            |
| P <sub>MAX</sub> (msec)                | 109,2 (102 – 118)           | 108,1 (74 -119)                    | 0,364            |
| P <sub>MIN</sub> (msec)                | 72,55 (60-78)               | 74,6 (60-102)                      | 0,738            |
| P <sub>DIS</sub> (msec)                | 37,1 (26-56)                | 36,4 (27-47)                       | 0,780            |
| PR UZUNLUĞU (msec)                     | 140,3 (124-156)             | 144 (134-157)                      | 0,07             |
| QRS<br>UZUNLUĞU(msec)                  | 75,45 (65-96)               | 78,4 (67-87)                       | 0,217            |
| QT <sub>CMIN</sub> (msec)              | 345,79 (320,2 -361,3)       | 350,4 (325,2-366,4)                | 0,130            |
| QT <sub>CMAX</sub> (msec)              | 382,35 (361,4-400,5)        | 388,24 (365,2-398,6)               | 0,302            |
| QT <sub>DIS</sub> (msec)               | 36,6 (22,6-51,4)            | 37,55 (23,7-47,1)                  | 0,694            |

Hastaların anti-emetik öncesi ve sonrası vital bulguları ve EKG parametreleri karşılaştırıldığında bu grupta kalp hızında istatistiksel anlamlı düşüş izlendi (p < 0.001). (Çizelge 4.3.)

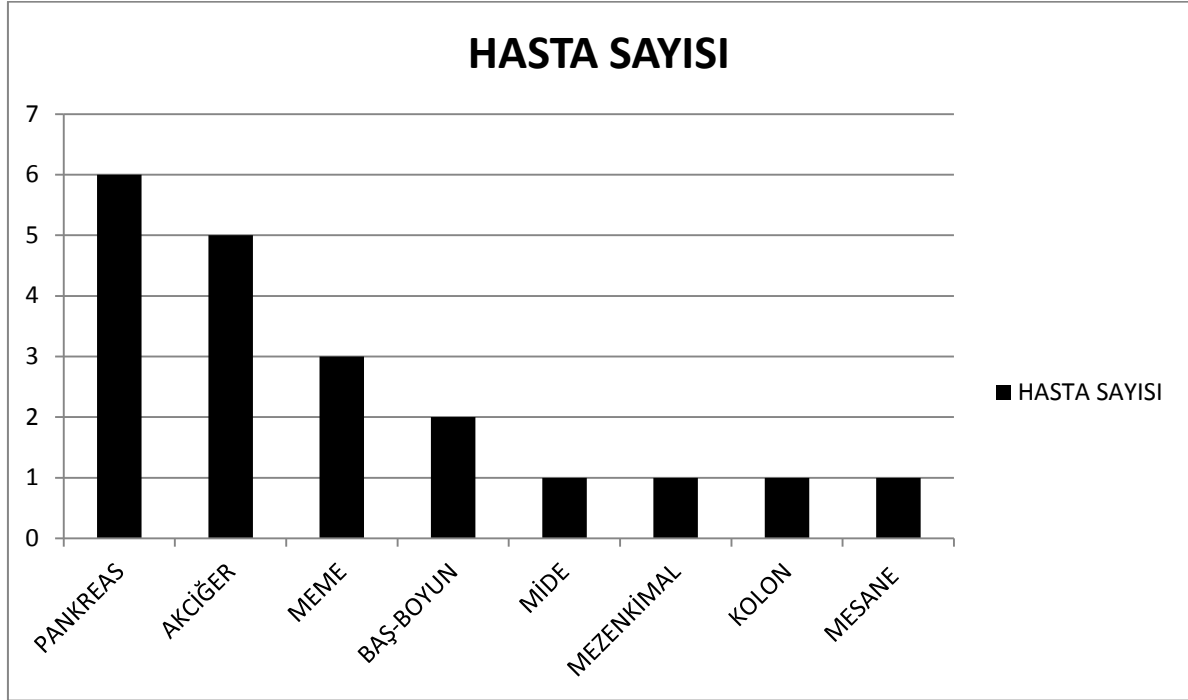
Kemoterapi gününden oral 125 mg NK – 1 reseptör antagonisti ve kemoterapi günü i.v. 250 mcg palonosetron alan 20 hasta değerlendirildiğinde; 10 hasta erkek ve 10 hasta kadındır. Hastaların yaş ortalaması 54,1 dir (en genç hasta 33, en yaşlı hasta 71 yaşındadır.). Hastaları tanılarına göre değerlendirdiğimizde 6 hasta pankreas karsinomu, 5 hasta akciğer ve bronş karsinomu, 3 hasta meme karsinomu, 2 hasta baş – boyun tümörü, 1 hasta mide karsinomu, 1 hasta mezenkimal tümörü, 1 hasta kolon karsinomu,1 hasta mesane karsinomudur. Hastaların tıbbi özgeçmişleri incelendiğinde 3 hastanın hipertansiyon, 2 hastanın diyabetes mellitus tanısıyla takip edildiği tespit edilmiştir. Hastaların dosyalarından elde verilere göre ortalama hemoglobın değerleri 11,78 g/dl'dir (en düşük 8,6 g /dl, en yüksek 15,6 g/dl'dir). Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde ortalama plazma sodyum değeri 139,7 mEq/ dl (en düşük değeri 135 mEq/ dl; en yüksek değeri 144 mEq/ dl'dir.); ortalama plazma potasyum değeri 4,5 mEq/dl (en düşük değeri 4 mEq/ dl; en yüksek değeri 5 mEq/ dl'dir.); ortalama plazma kalsiyum değeri değeri 9,23

mg/dl (en düşük değer 6,11 mg/dl, en yüksek değer 10,6 mg/dl ' dir.); ortalama plazma albümin değeri 3,87 g / dl (en düşük değer 2,7 g/dl, en yüksek değer 4,6 g/dl' dir); ortalama TSH değeri 2,1 IU/dl'dir (en düşük değer 1,04 IU/dl, en yüksek değer 3,92 IU/dl' dir).

Bu gruptaki hastaların aprepitant ve i.v. palonosetron uygulaması öncesi kalp hızları ortalaması 75,9 atım/ dk'dır (en düşük kalp hızı 68 atım/dk, en yüksek kalp hızı 84 atım/dk'dır.). Hastaların ortalama SBP değeri 123 mmHg'dır (en yüksek ölçümü 130 mmHg, en düşük ölçüm 110 mmHg'dır); ortalama DSP değeri 78 mmHg'dır (en yüksek ölçüm 80 mmHg; en düşük ölçüm 70 mmHg'dır.). EKG değerlendirilmesinde derivasyonlardaki ortalama  $P_{min}$  süresi 71,55 msn'dir (en uzun  $P_{min}$  süresi 78 msn, en kısa  $P_{min}$  süresi 63 msn'dir.); ortalama  $P_{max}$  süresi 107,7 msn'dir (en uzun süreli  $P_{max}$  119 msn; en kısa süreli  $P_{max}$  94 msn'dir.) ve  $P_{dis}$  ortalama süresi 34,6 msn'dir (en kısa süreli  $P_{dis}$  21 msn; en uzun süreli  $P_{dis}$  50 msn'dir.). PR intervali ortalama süresi 143,25 msn'dir (en kısa süreli PR intervali 132 msn; en uzun süreli PR intervali 156 msn'dir.). QRS aralığı ortalama süresi 76,25 msn'dir (en uzun süreli QRS aralığı 89 msn, en kısa süreli QRS aralığı 63 msn'dir.).  $QT_{cmin}$  ortalama süresi 348,36 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cmin}$  360,1 msn, en kısa süreli  $QT_{cmin}$  344,1 msn'dir.).  $QT_{cmax}$  ortalama süresi 383,64 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cmax}$  397,9 msn, en kısa süreli  $QT_{cmax}$  362,1 msn'dir.).  $QT_{cdis}$  ortalama süresi 35,3 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cdis}$  45,1 msn, en kısa süreli  $QT_{cdis}$  20 msn'dir.). Hastaların EKG değerlendirilmesi sırasında 3 hastada VES saptanmıştır.

Hastaların aprepitant ve palonosetron uygulaması sonrası kalp hızları ortalaması 68,5 atım/ dk'dır (en düşük kalp hızı 62 atım/dk, en yüksek kalp hızı 80 atım/dk'dır.). Hastaların ortalama SBP değeri 113, 5 mmHg'dır (en yüksek ölçümü 120 mmHg, en düşük ölçüm 110 mmHg'dır); ortalama DSP değeri 74 mmHg'dır (en yüksek ölçüm 80 mmHg; en düşük ölçüm 70 mmHg'dır). EKG değerlendirilmesinde derivasyonlardaki ortalama  $P_{min}$  süresi 77,7 msn'dir (en uzun  $P_{min}$  süresi 117 msn, en kısa  $P_{min}$  süresi 62 msn'dir.); ortalama  $P_{max}$  süresi 102,95 msn'dir (en uzun süreli  $P_{max}$  120 msn; en kısa süreli  $P_{max}$  69 msn'dir.) ve  $P_{dis}$  ortalama süresi 34,6 msn'dir (en kısa süreli  $P_{dis}$  24 msn; en uzun süreli  $P_{dis}$  45 msn'dir.). PR intervali ortalama süresi 136,2 msn'dir (en kısa süreli PR intervali 123 msn; en uzun süreli PR intervali 159 msn'dir). QRS aralığı ortalama süresi 71,7 msn'dir (en uzun süreli QRS aralığı 89 msn, en kısa süreli QRS aralığı 62 msn'dir.).  $QT_{cmin}$  ortalama süresi 353,97 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cmin}$  372,2 msn, en kısa süreli  $QT_{cmin}$  321,2 msn'dir.).  $QT_{cmax}$

ortalama süresi 388,52 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cmax}$  399,3 msn, en kısa süreli  $QT_{cmax}$  367,2 msn'dir.).  $QT_{cdis}$  ortalama süresi 34,53 msn'dir (en uzun süreli  $QT_{cdis}$  53,2 msn, en kısa süreli  $QT_{cdis}$  18,1 msn'dir.). Hastaların EKG değerlendirilmesi sırasında 3 hastada VES saptanmıştır.



Şekil 4.6. Oral 125 mg aprepitant ve i.v. 250 mcg palonosetron alan hastaların tanılara göre dağılımı



Çizelge 4.4. Oral 125 mg aprepitant ve i.v. 250 mcg palonosetron alan hastaların vital bulgularının ve EKG parametrelerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

| VİTAL BULGULAR EKG<br>PARAMETRELERİ | NK-1 RESEPTÖR<br>ANTAGONİSTİ VE İ.V.<br>PALONOSETRON ALIMI<br>ÖNCESİ | NK-1 RESEPTÖR<br>ANTAGONİSTİ VE İ.V.<br>PALONOSETRON ALIMI<br>SONRASI 30.DK | P DEĞERİ |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------|
| KALP HIZI (Atım/dk)                 | 75,9 (68-84)                                                         | 68,5 (62-80)                                                                | <0.001   |
| SBP (mmHG)                          | 123 (110-130)                                                        | 113,5 (110-120)                                                             | <0.001   |
| DSP (mmHG)                          | 78 (70-80)                                                           | 74 (70-80)                                                                  | 0,002    |
| P <sub>MAX</sub> (msec)             | 107,7 (94-119)                                                       | 102,95 (69-120)                                                             | 0,073    |
| P <sub>MIN</sub> (msec)             | 71,55 (63-78)                                                        | 77,7 (63-117)                                                               | 0,151    |
| P <sub>DIS</sub> (msec)             | 34,6 (21-50)                                                         | 34,6 (24-45)                                                                | 0,981    |
| PR UZUNLUĞU (msec)                  | 143,25 (132-156)                                                     | 136,2 (123 -159)                                                            | 0,014    |
| QRS UZUNLUĞU(msec)                  | 76,25 (63-89)                                                        | 71,7 (62-89)                                                                | 0,057    |
| QT <sub>CMIN</sub> (msec)           | 348,36 (344,1-360,1)                                                 | 353,97 (321,2 -372,2)                                                       | 0,069    |
| QT <sub>CMAX</sub> (msec)           | 383,64 (362,4-397,9)                                                 | 388,52 (367,2-399,3)                                                        | 0,059    |
| QT <sub>DIS</sub> (msec)            | 35,3 (20 - 45,1)                                                     | 34,53 (18,1- 53,2)                                                          | 0,796    |

Hastaların anti-emetik öncesi ve sonrası vital bulguları ve EKG parametreleri karşılaştırıldığında bu grupta kalp hızında, SBP ve DSP ölçümlerinde istatistiksel anlamlı düşüş izlendi (Kalp hızı ve SBP için  $p < 0.001$  ve DSP için  $p = 0.002$ ). (çizelge 4.4.)

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 4 grubun vital bulgular ve EKG parametreleri üzerine etkileri açısından karşılaştırdığımızda, sadece granisetron alan hastalarda sadece palonosetron alan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak SBP’de daha fazla düşüş olduğu görüldü ( $p=0.03$ ); ayrıca da NK-1 reseptör antagonisti ile beraber palonosetron alan hastalarda SBP’de ve DSP’de sadece palonosetron alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı ( $p=0.001$ ) (Çizelge 4.5. ve 4.6.).

Gruplar arasında P<sub>dis</sub> ve QT<sub>cdis</sub> parametrelerindeki değişim açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (çizelge 4.7.)

Çizelge 4.5. Dört hasta grubunda SBP, DSP, P<sub>dis</sub>, QT<sub>dis</sub> parametrelerinin değişimi

| PARAMETRELER                        | GRANİSETRON | APREPİTANT VE GRANİSETRON | PALONOSETRON | APREPİTANT VE PALONOSETRON |
|-------------------------------------|-------------|---------------------------|--------------|----------------------------|
| SBP'DE DEĞİŞİKLİK (mmHG)            | 6.5±1.81    | 10±1.25                   | 2±0.91       | 9.5±1.53                   |
| DSP'DE DEĞİŞİKLİK (mmHG)            | 2±1.37      | 5.5±1.35                  | -0.5±0.88    | 4±1.12                     |
| P <sub>DIS</sub> DEĞİŞİKLİK (msec)  | 3±1.68      | 3.3±1.65                  | 0.75±2.6     | 0.05±2.1                   |
| QT <sub>DIS</sub> DEĞİŞİKLİK (msec) | 1.7±3.57    | 7.4±2.45                  | -0.95±2.37   | 0.76±2.88                  |

Çizelge 4.6. Grupların kendi arasında SBP ve DSP değişim miktarlarına göre karşılaştırılması

| PARAMETRELER             | GRANİSETRON / APREPİTANT VE GRANİSETRON KARŞILAŞTIRILMASI (P DEĞERİ) | GRANİSETRON / PALONOSETRON KARŞILAŞTIRILMASI (P DEĞERİ) | PALONOSETRON / APREPİTANT VE PALONOSETRON KARŞILAŞTIRILMASI (P DEĞERİ) | APREPİTANT VE PALONOSETRON / APREPİTANT VE GRANİSETRON KARŞILAŞTIRILMASI (P DEĞERİ) |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| SBP'DE DEĞİŞİKLİK (mmHG) | 0.22                                                                 | <b>0.03</b>                                             | <b>0.001</b>                                                           | 0.96                                                                                |
| DSP'DE DEĞİŞİKLİK (mmHG) | 0.1                                                                  | 0.23                                                    | <b>0.03</b>                                                            | 0.37                                                                                |

Çizelge 4.7. Grupların kendi arasında P<sub>dis</sub> değişimi ve QT<sub>dis</sub> değişim miktarlarına göre karşılaştırılması

| GRUPLAR                  | GRANİSETRON | GRANİSETRON+EMEND | PALONOSETRON | PALONOSETRON+EMEND | P DEĞERİ |
|--------------------------|-------------|-------------------|--------------|--------------------|----------|
| P <sub>DIS</sub> (msec)  | 3±1.68      | 3.3±1.65          | 0.75±2.6     | 0.05±2.1           | 0.7      |
| QT <sub>DIS</sub> (msec) | 1.7±3.57    | 7.4±2.45          | -0.95±2.37   | 0.76±2.88          | 0.16     |

## 5. TARTIŞMA

Onkoloji kliniklerinde takip edilen hastaların yaşlarına, kanser evrelerine ve aldıkları kemoterapi rejimlerine bağlı olarak bir çok komorbid hastalıkları mevcuttur. Kanser hastalarının büyük bir bölümü 65 yaş üstünde olduğundan bu hastalar kardiyak toksinlere daha duyarlıdır ve kardiyak sorunlarla daha çok karşılaşmaktadır (keefe ve diğerleri, 2002). Yaşla beraber oluşan miyosit hipertrofisi ve miyosit kaybı daha fazla olduğundan anti neoplastik ilaçlara bağlı kardiyak toksitite riski artmakta; bunu yanı sıra elektrolit bozuklukları, radyoterapi, kusma ve malnütrisyon bu artmış kardiyak toksititeye ek risk oluşturmaktadır (yavaş ve diğerleri, 2008). Kardiyak hastalıklar; kanser hastalarında ya komorbid bir durum olarak veya kanserin kendisine bağlı yada hastanın tanısına yönelik özgül yapılan kanser tedavisi sırasında ortaya çıkabilir. Onkolojik tanıli hastaların kardiyak riskini ileri yaş, daha önce var olan kardiyak hastalık ve hipertansiyon artırmaktadır (yavaş ve diğerleri, 2012). Hastalardaki kardiyak sorunların başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için anti-neoplastik ilaçların ve hastaya destek açısından verilen diğer ilaçların (anti –emetikler, ağrı palyasyonu açısından kullanılan farmakolojik ajanlar ve benzeri ilaçlar) kardiyak yan etkileri ve toksititelerinin veya kardiyak fonksiyonlar üzerine etkilerinin iyi bilinmesi gerekmektedir (coop ve diğerleri, 2003; keefe ve diğerleri, 2002).

5 – HT3 reseptör antagonistleri kemoterapi ve radyoterapiye bağlı bulantı ve kusma tedavisinde en çok kullanılan farmakolojik ajanlardır; bu ilaç grubundan ondansetron ve dolasetronun kardiyak yan etkileri birkaç çalışma ile gösterilmiştir; granisetron ile ilgili 12 hastalık bir vaka serisinde kardiyak etkilerinin görüldüğüne dair bulgular saptanmıştır ancak bu sonuçlar çalışma tam sonuçlamadan yayınlanmıştır (watanabe ve diğerleri, 1995). Tropisetron ve palonosetron ile ilgili herhangi bir kardiyak yan etki görüldüğüne dair bir çalışma yoktur (yavaş ve diğerleri, 2008 ve 2012).

Bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmı sağlıklı kişiler üstünde yapılmıştır; 80 sağlıklı erkeğe 0.6 ile 5 mg /kg doz aralığında dolasetron uygulamıştır ve hastalarda asemptomatik EKG değişiklikleri saptanmıştır (PR aralığı uzaması ve QRS kompleksi genişlemesi). Doz 3 mg/kg üzerine çıkıldığında (önerilen klinik dozu 1.8 mg/kg dır.) PR aralığı uzaması ve QRS kompleksi genişlemesine ek olarak kalp hızında artma ve QT<sub>c</sub> de uzama saptanmıştır. 7 denekte acil tedavi gerektiren asemptomatik ventriküler iletim bozukluğu saptanmıştır (QRS > 100 msec). 3 mg/kg dan dolasetron infüzyonundan 1 -2 saat sonra kardiyak yan

etkileri izlenmemiştir (hunt ve diğerleri, 1995). 2 mg i.v. granisetron uygulaması sonrası 90 sağlıklı kişiyi ambulatuvar monitörizasyon ile izlemişler (ortalama 21.6 saat) ve aritmi izlememişlerdir; sonuç olarak granisetronun aritmojenik etkisi olmadığı görülmüştür (Gray ve diğerleri, 1996). İ.v. 32 mg ondansetron ile i.v. dolasetron (1,2, 1,8, 2,4 mg/kg) ve plaseboyu karşılaştırmıştır; plaseboya göre tüm dolasetron alan deneklerde ilk 4 saat içinde anlamlı bir şekilde PR aralığı ve QT<sub>c</sub> uzamıştır, QRS kompleksi genişlemiştir, kalp hızı artmıştır. Ondansetron ise plaseboya göre kalp hızını azalmıştır, istatistiksel anlamlı biçimde JT ve QT intervali uzamıştır, QT<sub>c</sub>'de anlamlı bir değişiklik olmamıştır (Benedict ve diğerleri, 1996). Kardiyovasküler etkileri değerlendirmek amacıyla 13 sağlıklı erişkine ondansetron (i.v. yoldan 32 mg 15 dk süre ile uygulanmıştır) ve granisetron (i.v. yoldan 10 µg / kg 5 dk'da veya 30 sn'de uygulanmıştır) uygulanmıştır; deneklerin dinlenme esnasında çekilen 12 çıkışlı EKG'lerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Granisetronun ondansetrona göre EKG üzerine daha az etkisi izlenmiştir; granisetron ile QT<sub>c</sub>'de istatistiksel anlamlı bir değişiklik olmazken; Ondansetron ile QT<sub>c</sub>'de anlamlı bir uzama izlenmiştir (boike ve diğerleri, 1997).

Kanser hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda 5 – HT3 reseptör antagonistlerinin kardiyovasküler yan etkileri izlenmekle beraber; bu çalışmalarda sadece kardiyovasküler yan etkiler üzerine odaklanmayıp anti-emetik etkileri de karşılaştırılmıştır. Doksorubisin veya epirubisin ile beraber 3 mg granisetron alan 30 hastayı değerlendirmiştir; asemptomatik PR intervali uzaması saptanmış ancak QRS ve QT<sub>c</sub> aralığında, kalp ritminde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (jantunen ve diğerleri, 1996). Ondansetron ve dolasetron karşılatıran çalışmada her iki ajanın PR, QRS ve QT aralığını uzattığı gösterilmiştir (Hesketh ve diğerleri, 1996). Aynı şekilde ondansetron ve dolasetronu karşılaştıran faz 3 çalışmada her iki ajanın PR, QRS ve QT aralığını uzattığı buna ek olarak dolansetronun QT<sub>c</sub> intervalini de uzattığı ortaya konmuştur (Loftres ve diğerleri, 1997). Tropisetronun (5 mg i.v.) kardiyovasküler yan etkileri üzerine yaptıkları çalışmada; 30.dk'da tropisetronun sinusal bradikardi yaptığı saptanmıştır (Yavaş ve diğerleri, 2008). Palonosetronun (0.25 mg i.v.) kardiyovasküler etkileri üzerine yaptıkları çalışmada kalp hızı, PR,QT ve QT<sub>c</sub> aralığı ile QRS kompleksi üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (Yavaş ve diğerleri,2012). Palonosetronun (0.25 mg i.v.) EKG üzerine etkileri üzerine yapılan çalışmada kalp hızını anlamlı bir biçimde azalttığı gösterilmiştir ancak PR,QT ve QT<sub>c</sub> aralığı ile QRS kompleksi üzerine anlamlı bir etkisi ortaya konmamıştır (gönüllü ve diğerleri, 2012).

NK-1 reseptör antagonistinin kardiyovasküler etkileri üzerine yapılan direkt bir çalışma yoktur; ancak ilacın etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda bradikardi ve hipotansiyona neden olduğu belirtilse de aritmojenik bir etkisi tanımlanmamıştır (barsch ve diğerleri, 2011; grunberg ve diğerleri, 2011).

Çalışmamızda granisetron alan hasta grubunda kalp hızında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlendi. Kalp hızındaki anlamlı düşüş, 5-HT3 reseptör antagonistlerinin kalbin vagal uyarı iletim sistemini etkilemesine ve negatif kronotropik etkisine bağlıdır (kurshev ve diğerleri, 2000).  $QT_{cmin}$  değerinde istatistiksel anlamlı bir artış izlendi; bu artış granisetronun kalpteki sodyum kanalları üzerine olan doz bağımlı repolarizasyon etkisine bağlı olmaktadır (kurshev ve diğerleri, 2000). Granisetronun çalışmamızda da diğer çalışmalardaki gibi sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, PR ve QT aralığı ile QRS kompleksi üzerine anlamlı bir etkisi görülmedi.

NK- 1 reseptör antagonistiyle beraber granisetron alan hastalarda kalp hızında, SBP ve DSP istatistiksel anlamlı olarak bir düşüş izlendi. Bu düşüşte granisetronun daha önce bahsettiğimiz kardiyovasküler etkilerine ek olarak NK-1 reseptör antagostlerinin nadir de olsa görülen NK- 1 reseptör antagonistlerinin c tipi nöronlar aracılığıyla oluşturduğu bradikardi ve hipotansiyon nedeniyledir (Grunberg ve diğerleri, 2011). Ayrıca bu hastalarda  $QT_{cmax}$  değerlerinde istatistiksel anlamlı bir artış gözlemlendi; bu da yine granisetronun sodyum kanalları üzerine etkisine bağlı repolarizasyon gecikmesine bağlıdır. Bu hastalarda PR, QT aralığı ve QRS kompleksi ile  $P_{dis}$  ve  $QT_{cmin}$ ,  $QT_{cmax}$ ,  $QT_{dis}$  değerlerinde istatistiksel anlamlı bir değişim izlenmedi.

Palonosetron alan hastalarda kalp hızında istatistiksel anlamlı bir düşüş izlendi; bu 5- HT3 reseptör antagonistlerinin negatif kronotropik etkisiyle ilgilidir (kurshev ve diğerleri, 2000). Bu hastalarda SBP ve DSP, PR ve QT aralığı, QRS kompleksi ve  $P_{dis}$ ,  $QT_{cmin}$ ,  $QT_{cmax}$ ,  $QT_{dis}$  değerlerinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Aprepitant ile beraber palonosetron alan hasta grubunda ise kalp hızında, sistolik kan basında ve diyastolik kan basıncı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlendi; bu etki daha önce bahsettiğimiz 5 – HT3 reseptör antagonistlerinin negatif kronotropik etkileri ile aprepitantın c tipi nöron fibrilleri üzerinde kalpteki negatif kronotropik ve inotropik etkilerine bağlandı. PR, QT aralığı ve QRS kompleksi ile  $P_{dis}$  ve  $QT_{cmin}$ ,  $QT_{cmax}$  ve  $QT_{dis}$  değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; sadece granisetron alan hastalarda sadece palonosetron alan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak SBP’de daha fazla düşüş olduğu görüldü. Ayrıca da NK-1 reseptör antagonisti ile beraber palonosetron alan hastalarda SBP’de ve DSP’de sadece palonosetron alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı; bu da aprepitantın negatif inotropik etkisinin önemli olduğunu vurgulamaktadır. DSP değişimi ve  $P_{dis}$  ve  $QT_{dis}$  değerlerinde değişim üzerine gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (grunberg ve diğerleri, 2011).

Çalışmamız antrasiklin içerikli kemoterapi rejimi alan hastaları almamış olmamız (meme karsinomutanolı hastalar kemoterapilerinin ilk küründe alındı.) ve NK-1 reseptör antagonistlerinin 5HT-3 reseptör antagonistleri ile beraber kardiyovasküler etkileri göstermesi açısından ve kısa ve uzun etkili 5HT-3 reseptör antagonistlerini karşılaştırılması açısından bir ilkidir; ancak hasta sayımızın az olması, sadece 30. dakika EKG ile değerlendirme yapılması dezavantajlarıdır.

Sonuç olarak; granisetron, aprepitant ile beraber granisetron, palonosetron ve aprepitant ile beraber palonosetron tedavilerinin aritmojenik bir etkileri gösterilememiştir; dört tedavi kolunda da kalp hızında anlamlı bir düşüş ayrıca tedaviye aprepitant eklenen hastalarda SBP ve DSP değerlerinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada; Gazi Üniversitesi Hastanesi Medikal Onkoloji Ünitesine Haziran 2013 – Aralık 2013 tarihleri arasında kemoterapi almak üzere başvuran hastaların işlem ve takip sonuçları araştırılmıştır. Kemoterapiye bağlı oluşan bulantı – kusmada etkin tedaviler olan granisetron, palonosetron ve aprepitantın elektrokardiyografik ve kardiyovasküler yan etkileri üzerine araştırma yapılmıştır. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçları elde edilmiştir.

- 1- Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 80 hastadan 42'si erkek (%52, 5) ve 38'i kadındır (%47, 5). Hastaların yaş ortalaması 54,38'dir. Hastaları tanılarına göre değerlendirdiğimizde 13 hasta akciğer ve bronş karsinomu (%16,3), 12 hasta meme karsinomu (%15), 10 hasta kolon karsinomu (%12,5), 8 hasta pankreas karsinomu (%10), 8 hasta baş – boyun karsinomu (%10), 6 hasta rektum karsinomu (%7,5), 5 hasta mide karsinomu (%6,3), 5 hasta mezenkimal karsinom (%6,3), 4 hasta over karsinomu (%5), 3 hasta malign melanom (%3,8), 2 hasta lenfoma (%2,5), 2 hasta santral sinir sistemi tümörü (%2,5), 1 hasta testis tümörü (%1,3), 1 hasta mesane karsinomudur (%1,3).
- 2- Granisetron alan hastaların i.v. granisetron uygulaması öncesi kalp hızları ortalamaları 84,25 atım/ dk'dır. Hastaların ortalama SBP değeri 122, 5 mmHg'dır; ortalama DSP değeri 74,5 mmHg'dır. EKG değerlendirilmesinde  $P_{min}$  ortalama süresi 68,25 msn'dir;  $P_{max}$  ortalama süresi 108,8 msn'dir ve  $P_{dis}$  ortalama süresi 40,05 msn'dir. PR intervali ortalama süresi 140,6 msn'dir. QRS aralığı ortalama süresi 75,15 msn'dir.  $QT_{min}$  ortalama süresi 389,27 msn'dir.  $QT_{cmax}$  ortalama süresi 449,79 msndir.  $QT_{cdis}$  ortalama süresi 59,53 msn'dir
- 3- Granisetron alan hastalarda; i.v. granisetron uygulaması sonrası 30. dakika kalp hızları ortalamaları 81,9 atım/ dk'dır. Hastaların ortalama SBP değeri 116, 5 mmHg'dır; ortalama DSP değeri 72,5 mmHg'dır. EKG  $P_{min}$  ortalama süresi 69,65 msn'dir;  $P_{max}$  ortalama süresi 108,71 msn'dir ve  $P_{dis}$  ortalama süresi 43,35 msn'dir. PR intervali ortalama süresi 140,6 msn'dir. QRS aralığı ortalama süresi 80,55 msn'dir.  $QT_{min}$  ortalama süresi 399,26 msn'dir.  $QT_{cmax}$  ortalama süresi 456,64 msn'dir.  $QT_{cdis}$  ortalama süresi 57,83 msn'dir.

- 4- Granisetron alan hastaların anti-emetik öncesi ve sonrası vital bulguları ve EKG parametreleri karşılaştırıldığında granisetron alan hastalarda kalp hızında istatistiksel anlamlı düşüş ( $p = 0.002$ ) ve  $QT_{cmin}$  değerinde istatistiksel anlamlı bir artış saptandı ( $p=0.004$ ). PR ve QRS intervali ile  $P_{min}$ ,  $P_{max}$ ,  $P_{dis}$ ,  $QT_{cmax}$ ,  $QT_{dis}$  değerlerinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmadı ( $p > 0.05$ ).
- 5- Aprepitant ve granisetron alan hastaların ilaçların uygulanması öncesi kalp hızları ortalaması 78,85 atım/ dk'dır. Hastaların ortalama SBP değeri 123, 5 mmHg'dır; ortalama DSP değeri 77 mmHg'dır. EKG değerlendirilmesinde ortalama  $P_{min}$  süresi 70,25 ms'dir; ortalama  $P_{max}$  süresi 108,8 ms'dir ve  $P_{dis}$  ortalama süresi 40,05 ms'dir. PR intervali ortalama süresi 143,6 ms'dir. QRS aralığı ortalama süresi 77,5 ms'dir.  $QT_{cmin}$  ortalama süresi 389,27 ms'dir.  $QT_{cmax}$  449,79 ms'dir.  $QT_{cdis}$  ortalama süresi 59,53 ms'dir.
- 6- Hastaların aprepitant ve granisetron uygulaması sonrası 30. dakika kalp hızları ortalaması 71,3 atım/ dk'dır. Hastaların ortalama SBP değeri 113, 5 mmHg'dır; ortalama DSP değeri 71,5 mmHg'dır. EKG değerlendirilmesinde ortalama  $P_{min}$  süresi 78,65 ms'dir; ortalama  $P_{max}$  süresi 100,65 ms'dir ve  $P_{dis}$  ortalama süresi 37,8 ms'dir. PR intervali ortalama süresi 146,25 ms'dir. QRS aralığı ortalama süresi 77,1 ms'dir.  $QT_{cmin}$  ortalama süresi 401,19 ms'dir.  $QT_{cmax}$  456,28 ms'dir.  $QT_{cdis}$  ortalama süresi 55,08 ms'dir.
- 7- Hastaların anti-emetik öncesi ve sonrası vital bulguları ve EKG parametreleri karşılaştırıldığında bu grupta kalp hızında ve SBP ve DSP ölçümlerinde istatistiksel anlamlı düşüş (kalp hızı ve SBP için  $p < 0.001$  ve DSP için  $p = 0.001$ ) ve  $QT_{cmax}$  ortalama süresinde istatistiksel anlamlı bir artış izlendi ( $p < 0.001$ ). PR ve QRS intervali ile  $P_{min}$ ,  $P_{max}$ ,  $P_{dis}$ ,  $QT_{cmin}$ ,  $QT_{dis}$  değerlerinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmadı ( $p > 0.05$ ).
- 8- Palonosetron alan hastaların ilaç uygulanması öncesi kalp hızları ortalaması 78,5 atım/ dk'dır. Hastaların ortalama SBP değeri 121, 5 mmHg'dır; ortalama DSP değeri 76 mmHg'dır. EKG değerlendirilmesinde ortalama  $P_{min}$  süresi 72,55 ms'dir; ortalama  $P_{max}$  süresi 109,2 ms'dir ve  $P_{dis}$  ortalama süresi 37,1 ms'dir. PR intervali ortalama süresi 144 ms'dir. QRS aralığı ortalama süresi 75,45 ms'dir.  $QT_{cmin}$  ortalama süresi



345,79 msn'dir.  $QT_{cmax}$  ortalama süresi 382,35 msn'dir.  $QT_{cdis}$  ortalama süresi 36,6 msn'dir.

- 9- Palonosetron uygulaması sonrası 30. dakika kalp hızları ortalaması 76,8 atım/ dk'dır. Hastaların ortalama SBP değeri 119, 5 mmHg'dır; ortalama DSP değeri 76,5 mmHg'dır. EKG değerlendirilmesinde ortalama  $P_{min}$  süresi 74,6 msn'dir; ortalama  $P_{max}$  süresi 108,1 msn'dir ve  $P_{dis}$  ortalama süresi 36,4 msn'dir. PR intervali ortalama süresi 140,3 msn'dir. QRS aralığı ortalama süresi 78,4 msn'dir.  $QT_{cmin}$  ortalama süresi 350,24 msn'dir.  $QT_{cmax}$  ortalama süresi 388,24 msn'dir.  $QT_{cdis}$  ortalama süresi 37,55 msn'dir.
- 10- Hastaların anti-emetik öncesi ve sonrası vital bulguları ve EKG parametreleri karşılaştırıldığında bu grupta kalp hızında istatistiksel anlamlı düşüş izlendi ( $p < 0.001$ ).SBP, DSP değerleri, PR ve QRS intervali ile  $P_{min}$ ,  $P_{max}$ ,  $P_{dis}$ ,  $QT_{cmin}$ ,  $QT_{dis}$  değerlerinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmadı ( $p > 0.05$ ).
- 11- Aprepitant ve palonosetron alan hastaların ilaç uygulanması öncesi kalp hızları ortalaması 75,9 atım/ dk'dır. Hastaların ortalama SBP değeri 123 mmHg'dır; ortalama DSP değeri 78 mmHg'dır. EKG değerlendirilmesinde ortalama  $P_{min}$  süresi 71,55 msn'dir; ortalama  $P_{max}$  süresi 107,7 msn'dir ve  $P_{dis}$  ortalama süresi 34,6 msn'dir. PR intervali ortalama süresi 143,25 msn'dir. QRS aralığı ortalama süresi 76,25 msn'dir.  $QT_{cmin}$  ortalama süresi 348,36 msn'dir.  $QT_{cmax}$  ortalama süresi 383,64 msn'dir.  $QT_{cdis}$  ortalama süresi 35,3 msn'dir.
- 12- Hastaların aprepitant ve palonosetron uygulaması sonrası kalp hızları ortalaması 68,5 atım/ dk'dır. Hastaların ortalama SBP değeri 113, 5 mmHg'dır; ortalama DSP değeri 74 mmHg'dır. EKG değerlendirilmesinde ortalama  $P_{min}$  süresi 77,7 msn'dir; ortalama  $P_{max}$  süresi 102,95 msn'dir ve  $P_{dis}$  ortalama süresi 34,6 msn'dir. PR intervali ortalama süresi 136,2 msn'dir. QRS aralığı ortalama süresi 71,7 msn'dir.  $QT_{cmin}$  ortalama süresi 353,97 msn'dir.  $QT_{cmax}$  ortalama süresi 388,52 msn'dir.  $QT_{cdis}$  ortalama süresi 34,53 msn'dir.
- 13- Hastaların anti-emetik öncesi ve sonrası vital bulguları ve EKG parametreleri karşılaştırıldığında bu grupta kalp hızında, SBP ve DSP ölçümlerinde istatistiksel anlamlı düşüş izlendi (Kalp hızı ve sistolik kan basıncı için  $p < 0.001$  ve diyastolik

kan basıncı için  $p = 0.002$ ). PR ve QRS intervali ile  $P_{\min}$ ,  $P_{\max}$ ,  $P_{\text{dis}}$ ,  $QT_{\text{cmin}}$ ,  $QT_{\text{cmax}}$ ,  $QT_{\text{dis}}$  değerlerinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

- 14- Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 4 grubun vital bulgular ve EKG parametreleri üzerine etkileri açısından karşılaştırdığımızda; sadece granisetron alan hastalarda sadece palonosetron hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak SBP ve DSP değerlerinde düşüş görüldü ( $p=0.03$ ); ayrıca NK-1 reseptör antagonisti ile beraber palonosetron alan hastalarda sistolik kan basıncıda sadece palonosetron alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı ( $p=0.001$ ).
- 15- Gruplar arasında  $P_{\text{dis}}$  ve  $QT_{\text{cdis}}$  parametrelerindeki değişim açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

## KAYNAKLAR

- Aapro M, Bourke JP (2003) Rapid intravenous administration of granisetron prior to chemotherapy is not arrhythmogenic: results of a pilot study. *Eur J Cancer* 39:927–931
- Aapro M, Rabaeus MR (2005) The effects of ondansetron and granisetron on electrocardiography in children receiving chemotherapy for acute leukemia. *Am J Clin Oncol* 28:634–635
- Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin A et al (2006) A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 17:1441–1449
- Aapro MS, Macciocchi A, Gridelli C (2005) Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in elderly patients. *J Support Oncol* 3:369–374
- Antzelevitch C, Yan GX, Shimizu W (1999) Transmural dispersion of repolarization and arrhythmogenicity: the Brugada syndrome versus the long QT syndrome. *J Electrocardiol* 32 (Suppl):158–165
- Audhuy B, Cappelaere P, Martin M et al (1996) A double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of two intravenous doses of dolasetron mesilate and granisetron in patients receiving high dose cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer* 32A(5):807–813
- Ballard HS, Bottino G, Bottino J (1992) Ondansetron and chest pain. *Lancet* 340(8827):1107
- Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al (2011) "Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update," *J Clin Oncol*, 29(31):4189–98

- Beck TM, Hesketh PJ, Madajewicz S, et al. (1992) Stratified, randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron administered as a multiple-dose regimen versus two single-dose regimens in the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol*; 10:1969.
- Benedict CR, Arbogast R, Martin L, Patton L, Morrill B, Hahne W (1996) Single-blind study of the effects of intravenous dolasetron mesylate versus ondansetron on electrocardiographic parameters in normal volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 28:53–59
- Bitzen A, Sternickel K, Lewalter T, Schwab JO, Yang A, Schrickel JW, Linhart M et al (2007) Automatic p wave analysis over 24 hours in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 12:306–315
- Boike SC, Ilson B, Zariffa N et al (1997) Cardiovascular effects of i.v. granisetron at two administration rates and of ondansetron in healthy adults. *Am J Health Syst Pharm* 54(10):1172–1176
- Buyukavci M, Olgun Hi Ceviz N (2005) The effects of ondansetron and granisetron on electrocardiography in children receiving chemotherapy for acute leukemia. *Am J Clin Oncol* 28:201–204
- Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, et al. (2001) Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol*; 19:1759.
- Chen A, Kusumoto FM (2004) QT dispersion: much add about something? *Chest* 125:1974–1977
- Chevallier B, Cappelaere P, Splinter T, et al. (1997) A double-blind, multicentre comparison of intravenous dolasetron mesilate and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting in cancer patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy. *Support Care Cancer*; 5:22
- Coop AJ (2003) Comment: electrocardiographic and cardiovascular effects of the 5-hydroxytryptamine-3 resector antagonists. *Ann Pharmacother* 37:1918

- Davidson N, Rapoport B, Erikstein B, et al. (1999) Comparison of an orally disintegrating ondansetron tablet with the conventional ondansetron tablet for cyclophosphamide-induced emesis in cancer patients: a multicenter, double-masked study. Ondansetron Orally Disintegrating Tablet Emesis Study Group. *Clin Ther*; 21:492.
- Day CP, McComb JM, Campbell RW (1990) QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 63:342–344
- De Leon A (2006) Palonosetron (Aloxi): a second-generation 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Bayl Univ Med Cent Proc* 19:413–416
- Del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, Castro PC. (2000) Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer*; 89:2301.
- Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, Gialafos JE et al (1998) Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 135:733–738
- Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Papanikolaou V, Poralis K, Gialafos JE (2000) Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 23:352–358
- Dogan U, Yavas G, Tekinalp M, Yavas C, Ata OY, Ozdemir K (2012) Evaluation of the acute effect of palonosetron on transmural dispersion of myocardial repolarization, *Eur Rev Med Pharmacol Sci. Apr*;16(4):462-8
- Doherty KM (1999) Closing the gap in prophylactic antiemetic therapy: patient factors in calculating the emetogenic potential of chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs* 3:113–119
- Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, Macciocchi A, Grunberg S (2003) Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 98:2473–2482

FDA safety communication (2012) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm310190.htm>

Gandara DR, Roila F, Warr D, et al. (1998) Consensus proposal for 5HT<sub>3</sub> antagonists in the prevention of acute emesis related to highly emetogenic chemotherapy. Dose, schedule, and route of administration. *Support Care Cancer*; 6:237.

Geling O, Eichler HG. (2005) Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol*; 23:1289

Gialafos JE (1999) P-wave dispersion. *Eur Heart J* 20(4):317

Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, Tonini G, Labianca R, Macciocchi A, Aapro M (2003) Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 14:1570–1577

Gray GW, McLellan TM, Ducharme MB (1996) Granisetron shows no pro-arrhythmic effect in normal subjects during or after exercise in a hot environment. *Aviat Space Environ Med* 67 (8):759–761

Grote TH, Pineda LF, Figlin RA, Pendergrass KB, Hesketh PJ, Karlan BY, Reeves JA, Porter LL, Benedict CR, Hahne WF (1997) Oral dolasetron mesylate in patients receiving moderately emetogenic platinum-containing chemotherapy. Oral Dolasetron Dose Response Study Group. *Cancer J Sci Am* 3:45–51

Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. (2011) Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol--EASE. *J Clin Oncol*; 29:1495.

Heron JF, Goedhals L, Jordaan JP, et al. Oral granisetron alone and in combination with dexamethasone (1994) a double-blind randomized comparison against high-dose metoclopramide plus dexamethasone in prevention of cisplatin-induced emesis. The Granisetron Study Group. *Ann Oncol*; 5:579

- Hesketh P, Navari R, Grote T et al (1996) Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. Dolasetron Comparative Chemotherapy-induced Emesis Prevention Group. *J Clin Oncol* 14(8):2242–2249
- Hesketh PJ. (2008) Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*; 358:2482
- Hunt TL, Cramer M, Shah A et al (1995) A double-blind placebocontrolled, dose-ranging safety evaluation of single-dose intravenous dolasetron in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 35 (7):705–712
- Italian Group for Antiemetic Research. (1995) Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*; 332:1
- Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT, Parviainen T (1996) Effects of granisetron with doxorubicin or epirubicin on ECG intervals. *Cancer Chemother Pharmacol* 37:502–504
- Kasinath NS, Malak O, Tetzlaff J (2003) Atrial fibrillation after ondansetron for the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting a case report. *Can J Anaesth* 50:229–231
- Keefe DL (2002) The cardiotoxic potential of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist antiemetics: is there cause for concern? *Oncologist* 7:65–72
- Kris MG, Grunberg SM, Gralla RJ et al (1994) Dose-ranging evaluation of the serotonin antagonist dolasetron mesylate in patients receiving high-dose cisplatin. *J Clin Oncol* 12:1045–1049
- Kuryshv YA, Brown AM, Wang L, Benedict CR, Rampe D (2000) Interactions of the 5-hydroxytryptamine 3 antagonist class of antiemetic drugs with human cardiac ion channels. *J Pharmacol Exp Ther* 295(2):614–620

- Lifsey DS, Gralla RJ, Clark RA, Kline RC (1993) Electrocardiographic changes with serotonin antagonist antiemetics: rate of occurrence and clinical relevance. *Proc Am Soc Clin Oncol* 12:463, abst 1611
- Lofters WS, Pater JL, Zee B et al (1997) Phase III double-blind comparison of dolasetron mesylate and ondansetron and an evaluation of the additive role of dexamethasone in the prevention of acute and delayed nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 15(8):2966–2973
- Mason JW, Selness DS, Moon TE, O'Mahony B, Donachie P, Howell J (2012) Pharmacokinetics and repolarization effects of intravenous and transdermal granisetron, *Clin Cancer Res*. May 15;18(10):2913-21.
- McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, et al. (2003) Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther*; 74:17.
- Morganroth J (2007) Cardiac repolarization and the safety of new drugs defined by electrocardiography. *Clin Pharmacol Ther* 81 (1):108–113
- Morganroth J (2001) Focus on issues in measuring and interpreting changes in the QTc interval duration. *Eur Heart J* 3:105–111
- Morganroth J (2007) Evaluation of the effect on cardiac repolarization (QTc interval) of oncologic drugs. *Ernst Schering Res Found Workshop* 59:171–184
- Navari R.M. (2003) Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting - two new agents, *J Support Oncol*. Jul-Aug;1(2):89-103
- Navari R.M. (2009) Aprepitant: a neurokinin-1 receptor antagonist for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting, *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. Dec;5(12):1577-86
- Navari RM, Koeller JM (2003) Electrocardiographic and cardiovascular effects of the 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists. *Ann Pharmacother* 37:1276–1286



- Navari RM, Gray SE, Kerr AC (2011) Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol*; 9:188.
- Nishio H, Fujii A, Nakata Y (1996) Re-examination for pharmacological properties of serotonin-induced tachycardia in isolated guinea-pig atrium. *Behav Brain Res* 73:301–304
- O'Brien BJ, Rusthoven J, Rocchi a et al (1993) Impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients' functional status and on costs: survey of five Canadian centers. *Can Med Assoc J* 149:296–302
- Olver I, Paska W, Depierre A, et al. (1996) A multicentre, double-blind study comparing placebo, ondansetron and ondansetron plus dexamethasone for the control of cisplatin-induced delayed emesis. Ondansetron Delayed Emesis Study Group. *Ann Oncol*; 7:945.
- Pater JL, Lofters WS, Zee B, et al. (1997) The role of the 5-HT<sub>3</sub> antagonists ondansetron and dolasetron in the control of delayed onset nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*; 8:181.
- Perez EA, Hesketh P, Sandbach J, et al. (1998) Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol*; 16:754.
- Perkiomaki JS, Huikuri HV, Koistinen JM, Makikallio T, Castellanos A, Myerburg RJ (1997) Heart rate variability and dispersion of QT interval in patients with vulnerability to ventricular tachycardia and ventricular fibrillation after previous myocardial infarction. *Am Coll Cardiol* 30:1331–1338
- Perzanowski C, Ho AT, Jacobson AK (2005) Increased P-wave dispersion predicts recurrent atrial fibrillation after cardioversion. *J Electrocardiol* 38:43–46

- Pinarli FG, Elli M, Dagdemir A, et al. (2006) Electrocardiographic findings after 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists and chemotherapy in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*; 47:567.
- Plosker G.L., Benfield P. (1996) Granisetron. A pharmacoeconomic evaluation of its use in the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting, *Pharmacoeconomics*. Apr;9(4):357-74
- Rubenstein EB, Gralla RJ, Hainsworth JD, Hesketh PJ, Grote TH, Modiano MR, Khojasteh A, Kalman LA, Benedict CR, Hahne WF (1997) Randomized, double blind, dose-response trial across four oral doses of dolasetron for the prevention of acute emesis after moderately emetogenic chemotherapy. Oral Dolasetron Dose-Response Study Group. *Cancer* 79:1216–1224
- Saito M, Aogi K, Sekine I, et al. (2009) Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol*; 10:115.
- Sallan SE, Zinberg NE, Frei E 3rd. (1975) Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med*; 293:795
- Schnell FM(2003) Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control. *Oncologist* 8(2):187–198
- Seynaeve C, Schuller J, Buser K, et al. (1992) Comparison of the anti-emetic efficacy of different doses of ondansetron, given as either a continuous infusion or a single intravenous dose, in acute cisplatin-induced emesis. A multicentre, double-blind, randomised, parallel group study. Ondansetron Study Group. *Br J Cancer*; 66:192.
- Sevimli S, Arslan Ş, Gündoğdu F, Aksakal E, Taş H, Gürlertop Y et al (2007) Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda karvedilol tedavisi QT dispersiyonunda düzelme sağlamaktadır. *Türk Kardiyol Dern Ars* 35:284–288

- Turner S, Mathews L, Pandharipande P, Thompson R. (2007) Dolasetron-induced torsades de pointes. *J Clin Anesth*; 19:622.
- Watanabe H, Hasegawa A, Shinozaki T et al (1995) Possible cardiac side effects of granisteron an antiemetic agent, in patients with bone and soft-tissue sarcomas receiving cytotoxic chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 35:278–282
- Yavas O, Yazici M, Eren O, Boruban C, Artac M, Genc M (2008) The acute effect of tropisetron on ECG parameters in cancer patients. *Support Care Cancer* 16:1011–1015



## EKLER

### EK-1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı: 25901600 7867  
Konu: Toplantı Kararları

/././11/2013

Sayın *Prof.Dr. Ahmet Özet*  
Proje Yürütücüsü

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun **25 Kasım 2013** tarihinde yapmış olduğu toplantı kararları ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

A handwritten signature in black ink, belonging to Prof. Dr. Cengiz Bekir DEMİREL.

Prof.Dr.Cengiz Bekir DEMİREL  
Dekan Yardımcısı

EK-1 Etik Kurul kararı (1 sayfa)



## ÖZGEÇMİŞ

**Adı** : Utku Burak

**Soyadı** : Bozbulut

**Doğum Yeri ve Tarihi** : Malatya 21.02.1985

### **Eğitimi:**

2009- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

2003-2009 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)

1999-2003 Özel Ankara Samanyolu Koleji

1998-1999 Ankara Eryaman 2. Etap TOKİ İlköğretim okulu

1996-1998 Eskişehir Kılıçoğlu Anadolu Lisesi

1991-1996 Eskişehir Orgeneral Halil Sözer İlkokulu

### **Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar/Bilimsel Etkinlikler**

- Türkiye İç Hastalıkları Derneği