



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

**VÜCUT YAĞ ORANININ KEMOTERAPİYE BAĞLI
BULANTI KUSMA ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih SARGIN

Antalya, 2014



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

VÜCUT YAĞ ORANININ KEMOTERAPİYE BAĞLI BULANTI KUSMA ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih SARGIN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Hasan Şenol COŞKUN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Ender TERZİOĞLU ve diğer öğretim üyelerine, tez çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof.Dr. Hasan Şenol COŞKUN'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen başta Şerife BİLAL ve Selda OFLAZ olmak üzere tüm Tıbbi Onkoloji Kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Zeynep GÖK SARGIN ve biricik kızımız Elif Naz'a...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
Grafikler Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kemoterapiye Bağlı Bulantı Kusma	2
2.1.1. Patofizyoloji	3
2.1.1.1. Nöroanatomi	3
2.1.1.2. Nörotransmitterler	4
2.1.2. Hazırlayıcı Faktörler	4
2.1.3. Tedavi	8
2.1.3.1. 5HT-3 Reseptör antagonistleri	8
2.1.3.2. NK-1 Reseptör antagonistleri	9
2.1.3.3. Glukokortikosteroidler	9
2.1.3.4. Diğer antiemetik ilaçlar	10
2.1.3.5. Bulantı kusmanın profilaktik tedavisi	10
2.2. Kemoterapötikler	11
2.2.1. Sisplatin	11
2.2.2. Siklofosfamid	11
2.2.3. Doksorubisin ve epirubisin	12
3. MATERYAL VE YÖNTEM	13
3.1. Amaç	13
3.2. Hasta Seçimi Ve Ölçümler	13
3.3. Hesaplamalar	14
3.4. İstatistiksel Analiz	15

4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR	25
6. ÖZET	28
7. ABSTRACT	29
8. KAYNAKLAR	30

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	Serotonin
BCM	Body composition monitor
BMI	Beden kitle indeksi
KBBK	Kemoterapiye bağlı bulantı kusma
NK	Nörokinin
VYA	Vücut yüzey alanı

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kemoterapiye bağlı bulantının şiddetine göre sınıflaması	3
2.2. Kemoterapiye bağlı kusmanın şiddetine göre sınıflaması	3
2.3. İntravenöz kemoterapi ajanlarının emetojenik riskleri	6
2.4. Oral kemoterapi ajanlarının emetojenik riskleri	7
2.5. Kemoterapiye bağlı bulantı kusma proflaksisinde risk gruplarına göre ilaç önerileri	10
2.6. Kemoterapiye bağlı bulantı kusma proflaksisinde önerilen ilaçların doz bilgileri	11
3.1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, yaş, kanser türü, evre ve kemoterapi bilgileri	15
4.1. Hastaların cinsiyet, kanser türü ve hastalık evresine göre dağılımı	17
4.2. Akut ve geç dönemde bulantı ve kusma gelişimi olan hasta sayıları	18
4.3. Hastaların yaş, vücut yüzey alanı, beden kütle indeksi, Siri metodu ile hesaplanan yağ oranı, BCM ile ölçülen yağ oranı ve vücut kompartmanlarındaki sıvı miktarı düzeylerinin dağılım aralıkları ve ortalama değerleri	18
4.4. Hastaların vücut yüzey alanı, beden kütle indeksi, ölçülen-hesaplanan yağ oranları, total-intraselüler-ekstraselüler sıvı miktarları ve KBBK gelişip gelişmediği	20
4.5. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık evresi, vücut yağ oranları, beden kütle indeksi ve vücut sıvı oranları sınıflamalarına göre yapılan regresyon analizi sonuçları	22

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Siri metodu ile hesaplanan ve BCM ile ölçülen vücut yağ oranları korelasyonu	23
4.2. Siri metodu ile hesaplanan ve BCM ile ölçülen vücut yağ oranlarının Bland Altman grafiği ile gösterilmesi	24

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere dünyada en önde gelen ölüm nedenleri arasındadır (1). Artmakta olan sıklığı ve yüksek mortalitesi nedeni ile yeni ve daha etkili tedavi yöntemleri için yapılan çalışmaların yanında mevcut tedavilerin yan etkilerini azaltarak kullanılabilirliğini artırmak da çalışmaların odaklandığı bir başka konudur.

Kanser tedavisi; cerrahi tedavi, radyasyon tedavisi (radyoterapi) ve ilaç tedavisi (kemoterapi) olarak üç ana başlığa ayrılabilir. Uygulanacak tedavi yöntemi seçimi, kanserin hücre tipi, biyokimyasal özellikleri, yerleşim yeri ve yayılımı (evresi) gibi multipl kriterlere göre belirlenir. Cerrahi tedavi ve radyoterapi daha lokalize hastalıklarda kür sağlamak amaçlı tercih edilirken yaygın sistemik hastalıkta kemoterapi öncelikli tedavi yöntemi olmaktadır.

Kemoterapi ajanlarının etkinlik ile yan etki arasındaki doz aralığının dar olması nedeni ile çok iyi bir doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Doz ayarlaması yapılırken birçok ilaç için kullanılan kriter hastanın vücut yüzey alanıdır (VYA) ve temel olarak hastanın boyu ve kilosu ile ilişkilidir. Ancak obez hastalarda vücut yüzey alanı vücut sıvıları ve yağ oranı gibi ilaç dağılımını etkileyen faktörleri yansıtmakta daha az etkilidir. Obez hasta grubunda beden kütle indeksinin (BMI) kemoterapi doz ayarlaması yapılırken dikkate alınması yalnızca vücut yüzey alanına göre yapılan hesaplama göre daha iyi bir etkinlikle beraber olabilir.

Çalışmamızın amacı, sisplatin veya siklofosfamid ile doksorubisin/epirubisin kombinasyonu gibi yüksek emetojenik riskli kemoterapi alan hastalarda vücut yağ oranının bulantı-kusma üzerine etkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Kemoterapi, kanserin sistemik tedavisi için kullanılan genel bir kavramdır. Kemoterapinin kullanım amacı dört şekilde sınıflanabilir. Küratif cerrahi tedavi uygulanan hastalarda tedavi sonrası nüksü önlemek amacı ile adjuvan tedavi; küratif cerrahi öncesi ilerlemiş hastalığı küratif cerrahi yapılacak düzeye geriletme amaçlı neo-adjuvan tedavi; ileri evre hastalıkta sağ kalımı uzatmak ve hayat kalitesini artırmak amaçlı palyatif kemoterapi ve bazı kanserlerde küratif tedavi.

2.1. Kemoterapiye Bağlı Bulantı Kusma

Kemoterapide uygulanan ilaç sistemik olarak verildiği için birçok sistem ile ilgili yan etkiler görülebilir. Bulantı-kusma bu yan etkiler içerisinde en sık görülenlerden biri olması nedeni ile önemli bir yer tutmaktadır (2). Hastalar açısından da en çok korkulan yan etkilerden biridir ancak uygun antiemetik kullanımı ile önemli ölçüde engellenebilmektedir.

Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma (KBBK) akut, gecikmiş ve beklentisel bulantı kusma olarak üç sınıfa ayrılabilir (3). Böyle bir ayrım yapılmasının nedeni akut ve gecikmiş tiplerde ön planda rol oynayan nörotransmitterlerin farklı olmasıdır. Akut bulantı kusma daha çok seretonin (5-HT) ile ilişkili iken gecikmiş bulantı kusma nörokinin1 ve opioid reseptörleri ile ilişkilidir (4).

Akut bulantı-kusma: Kemoterapi sonrası ilk 24 saat içerisinde görülür. Sıklıkla ilk 1-2 saat içerisinde başlayıp, 4-6 saatte pik yapar.

Gecikmiş bulantı-kusma: Kemoterapiden 24 saat sonra veya daha geç başlayan bulantı-kusma gecikmiş bulantı kusma olarak isimlendirilir ve sıklıkla 48-72 saatte pik yapar (5). Gecikmiş bulantı kusma sıklıkla sisplatin tedavisi sonrası görülmekle birlikte karboplatin, oksaliplatin, siklofosfamid ve antrasiklinler ile tedavi edilen hastalarda da görülmektedir.

Beklentisel bulantı-kusma: Daha önce kemoterapi almış hastalarda önceki siklularda yaşadığı deneyimlere bağlı koşullanmış bir yanıt olarak bulantı ve kusma görülebilir (6). Bu tür bulantı kusmanın nöropsikiyatrik komponenti baskındır.

Bulantı ve kusma; patogenetik sınıflandırmanın yanında klinik bulgulara ve şiddetine göre bulantıyı üç, kusmayı ise beş sınıfa ayıran bir derecelendirme ile ölçülebilir (7) (Tablo 2.1 ve Tablo 2.2).

Tablo 2.1. Kemoterapiye bağlı bulantının şiddetine göre sınıflaması.

Bulantı şiddeti	Klinik bulgular
1	Beslenme alışkanlığında değişiklik olmadan iştahta azalma
2	Kilo kaybı, dehidratasyon, malnutrisyon olmadan oral alımda azalma
3	Beslenme desteği gerektiren kalori alım azlığı

Tablo 2.2. Kemoterapiye bağlı kusmanın şiddetine göre sınıflaması.

Kusma Şiddeti	Klinik bulgular
1	24 saat içerisinde 1-2 kez
2	24 saat içerisinde 3-5 kez
3	24 saat içerisinde 6 defadan fazla (Beslenme desteği gereksinimi)
4	Hayatı tehdit edecek düzeyde (Acil müdahale gereksinimi)
5	Ölüm

2.1.1. Patofizyoloji

2.1.1.1. Nöroanatomi

Gastrointestinal sistem, merkezi ve periferik sinir sistemi çeşitli yollar ile KBBK patofizyolojisi içerisinde rol almaktadır. Beyin sapı üzerindeki iki alan: Bulantı merkezi ve Areapostrema bu yollar içerisinde kritik yere sahiptir (8).

Bulantı merkezi “centralpatterngenerator” adıyla da bilinen ve kusma sırasında respiratuar, gastrointestinal ve otonom refleksleri kontrol eden medullada yerleşmiş nöron yoğunlaşmasıdır (9).

Areapostrema “kemoreseptör trigger zon” olarak da adlandırılır. Yerleşim yeri dördüncü ventrikül tabanıdır. Kan beyin bariyerinin dışında olması nedeni ile kan ve serebrospinal sıvıdaki kimyasal değişimlerin bulantı refleksi geliştirmesi sağlanmaktadır (8). Area postrema muskarinik (M1), dopaminerjik

(D2), seratoninerjik (5HT-3), nörokinin1 (NK1) ve histamine (H1) reseptörlerini yoğun şekilde bulundurmakta olup, bulantı merkezi için önemli bir uyarı kaynağıdır (8).

Bulantı merkezine uyarı getiren bir başka yolak yüksek beyin sapı ve kortikal odaklardan kaynak alan sinir liflerini içerir ve özellikle beklentisel bulantı kusma oluşumunda etkili sinyalleri taşır. Gastrointestinal sistemden kaynak olarak splanknik sinirler ve vagal sinir aracılığı ile nucleus tractus solitariusta sonlanan sinir lifleri de bulantı kusma gelişiminde yer tutan başka bir yoldur (8).

2.1.1.2. Nörotransmitterler

KBBK patogeneğinde otuzdan fazla nörotransmitter tanımlanmış olmakla birlikte bunlardan üç tanesi tedavi hedefi de olmaları nedeni ile daha fazla klinik öneme sahiptir. Bunlar 1-Dopamin, 2-Seretonin (5HT), 3-Substance P'dir (10).

Bazı kemoterapi ajanları ve metabolitleri bulantı merkezini direkt olarak veya area postrema üzerinden etkileyerek bulantı ve kusmaya yol açarlar. Hayvan çalışmalarında kemoterapiye bağlı oluşan gastrointestinal sistem hücre hasarının enterokromafin hücrelerden seretonin salınmasına yol açarak vagal sinir aracılığı ile areapostrema üzerinden bulantı tetiklenmesine yol açtığı gösterilmiştir. Yine kemoterapi sonrası substance P'nin yüksek düzeyde salınımı area postremada yerleşmiş NK-1 reseptörleri üzerinden bulantıyı tetiklemektedir (11).

2.1.2. Hazırlayıcı faktörler

KBBK gelişimini etkileyen en önemli faktör seçilen ilaç rejimidir. Kemoterapi ilaçları emetojenik risklerine göre dört sınıfa ayrılırlar:

- 1- Yüksek risk (> %90 emezis),
- 2- Orta risk (%30-90 emezis),
- 3- Düşük risk (%10-30 emezis),
- 4- Minimal risk (<%10 emezis).

Uygulanan ilacın türü dışında doz miktarı, veriliş yolu ve uygulama sayısı bulantı kusmanın gelişim ve şiddetini etkileyen ilaçla ilişkili diğer faktörlerdir (12).

Kemoterapi ilaçlarının emetojenik risklerine göre sınıflaması Tablo 2.3 ve Tablo 2.4’de özetlenmiştir.

Kombinasyon rejimlerinde emetojenik riski daha yüksek olan ilaç baz alınır ancak ikinci ilaç bu riski daha da artırır. Örneğin siklofosfamid ve doksorubisin her ikisi de orta risk grubunda olmalarına rağmen birlikte kullanıldıklarında yüksek risk grubundaki ilaçlar kadar bulantı kusma yaparlar (2,3).

İlaçla ilişkili faktörlere ek olarak hastalarla ilişkili bazı faktörler de KBBK gelişiminde etkili olmaktadır (13). Bu faktörler:

1. Kadınlarda KBBK erkeklere göre daha sık ve şiddetli olmakta ve daha uzun sürmektedir (14). Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir.
2. Genç hastalarda KBBK yaşlı hastalara göre daha sık görülür (15).
3. Kronik alkol kullanım öyküsü olan hastalar alkol kullanmamış olanlara göre daha az KBBK yaşarlar (14,15).
4. 5HT-3 reseptör antagonistlerini daha hızlı metabolize eden veya bu ilaçların bağlandığı reseptörlerde polimorfizmi olan hastalarda KBBK daha ağır ve şiddetlidir.
5. Akut bulantı kusma dönemini daha şiddetli geçiren hastalar gecikmiş bulantı kusmayı da daha şiddetli yaşamaktadırlar.
6. Daha önceki kemoterapide akut ve gecikmiş bulantı kusma dönemi iyi yönetilememiş hastalar beklentisel bulantı kusmaya daha yatkındır.
7. Hareket hastalığı olanlarda beklentisel bulantı kusma daha fazla görülür.

Bu faktörlere ek olarak radyoterapi, mukozit, elektrolit bozuklukları, kabızlık, ileus, bulantı yapabilecek kemoterapi dışı ilaçlar ve beyin metastazları bulantı-kusma gelişimine katkıda bulunabilirler (16).

Tablo 2.3. İntravenöz kemoterapi ajanlarının emetojenik riskleri (2).

SINIF	YÜKSEK RİSK	ORTA RİSK	DÜŞÜK RİSK	MINİMAL RİSK
EMETOJENİTE	> %90	%30-90	%10-30	< %10
İLAÇLAR	Karmustin Sisplatin Siklofosfamid $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$ Dakarbazin Daktinomisin Mekloreタミン Streptozosin	Alemtuzumab Azasitidin Bendamustin Kabazitaksel Karboplatin Klofaribine Siklofosfamid $< 1500 \text{ mg/m}^2$ Sitarabin $> 1000 \text{ mg/m}^2$ Daunorubisin Denilokindiftitoks Doksorubisin Epirubisin Idarubisin Ifosfamid Irinotekan Oksaliplatin Pralatreksat Temozolomide	Bortezomib Carfilzomib Sitarabin $\leq 1000 \text{ mg/m}^2$ Dosetaksel Eribulin Etoposid Fluorourasil Gemsitabin Iksabepilon Methotreksat Mitomisin Mitoksantron Paclitaksel Panitumumab Pegylatedliposomal doksorubisin Pemetreksed Romidepsin Temsilolimus Topotekan Trastuzumab Trastuzumab emtansine Vorinostat	2 Klorodeoksiadenozin Bevasizumab Bleomisin Busulfan Cetuksimab Fludarabin Rituksimab Vinblastin Vinkristin Vinorelbin

Tablo 2.4. Oral kemoterapi ajanlarının emetojenik riskleri (2).

SINIF	YÜKSEK RİSK	ORTA RİSK	DÜŞÜK RİSK	MINİMAL RİSK
EMETOJENİTE	> %90	%30-90	%10-30	< %10
İLAÇLAR	Heksametilmelamin Prokarbazin	Altretamin Bosutinib Busulfan (>4 mg/gün) Crizotinib Siklofosfamid İmatinib Lomustin Temozolomid Tretinoin Vandetanib Vinorelbin	Afatinib Aksitinib Beksaroten Kapesitabin Setuksimab Dasatinib Estramustin Etoposid Everolimus Fludarabin İbrutinib Lapatinib Lenalidomid Nilotinib Panitumumab Pazopanib Sunitinib Tegafururasil Talidomid Topotekan Vemurafenib Vorinostat	6-Tioguanin Klorambusil Erlotinib Gefitinib Hidroksiüre Melfalan Metotreksat Regorafenib Sorafenib

2.1.3. Tedavi

Bulantı ve kusma kanser tedavisinin en korkulan yan etkilerinden biri olmakla birlikte gelişim mekanizmasının daha iyi anlaşılması bu soruna yönelik daha etkili tedavi yöntemleri geliştirilmesini sağlamış böylece artık eskisi kadar sık karşılaşılmayan bir sorun haline gelmiştir. Patogeneizde birden çok faktörün rol alması tedavi hedeflerini ve dolayısıyla seçeneklerini de artırmaktadır.

2.1.3.1. 5HT-3 Reseptör antagonistleri

1980’li yıllarda bulantı ve kusma kemoterapinin en sık görülen yan etkileri arasında ilk iki sırayı almaktaydı (17). 1990’lı yıllarda 5HT-3 reseptör antagonistlerinin kullanıma girmesi sonrası ise bulantı ilk sıradaki yerini korurken kusma beşinci sıraya gerilemiştir (18). Bu bilgiler 5HT-3 reseptör antagonistlerinin kusma üzerine belirgin şekilde etkisini ve bulantı üzerine rölatif olarak daha az etkili olduğunu göstermektedir. Serotonin akut bulantı kusma gelişiminde rol oynayan en önemli transmitterdir, ancak gecikmiş bulantı kusmada minimal rolü bulunmaktadır. Bu nedenle 5HT-3 reseptör antagonistleri gecikmiş bulantı-kusmadan daha çok akut bulantı-kusma tedavisinde etkindir (16). Bu grup ilaçlar akut bulantı-kusma profilaksi ve tedavisinde en etkin seçenek olup, diğer grup ilaçlardan belirgin şekilde daha faydalıdır. Kortikosteroidlerle kombine edilmeleri etkinliklerini daha da artırır.

Birinci jenerasyon 5HT-3 reseptör antagonistleri

Bu grupta dört farklı ilaç bulunmaktadır; bunlar dolasetron, granisetron, ondansetron, ve tropisetrondur. İlaçlar arasında etkinlik açısından belirgin fark bulunmamaktadır (19). Kemoterapi öncesi tek doz ilaç uygulaması ile tekrarlayan dozlarda kullanım arasında da etkinlik farkı yoktur (20). Aynı şekilde oral formlar ile intravenöz formlar arasında da fark görülmemiştir (21).

EKG intervallerinde değişiklik grubun ortak etkisi olarak görülmektedir, ancak transdermal granisetronda görülmemiştir (22). Bu etki çoğunlukla ilaç uygulamasını takiben ilk bir iki saatte ortaya çıkar, 24 saat sonunda normale döner ve genellikle klinik bir anlamı olmamakla birlikte QT uzamasının ölümcül ritm bozukluklarına yol açabileceği bildirilmiştir (23). Bu risk nedeni ile bu grup ilaçların kullanım şekilleri ve dozları ile ilgili bazı kısıtlamalar getirilmiştir (24).

İkinci jenerasyon 5HT-3 reseptör antagonistleri

Bu grupta palonosetron yer almaktadır. Birinci jenerasyon ilaçlara göre 5HT-3 reseptörlerine 30-100 kat daha yüksek afinite ile bağlanır ve 40 saat gibi daha uzun bir yarı ömre sahiptir. Birinci jenerasyon ilaçların aksine QT uzaması yapmazlar (25).

2.1.3.2. NK-1 Reseptör antagonistleri

Bu grupta aprepitant ve fosaprepitant (aprepitantın ön ilacı) yer alırlar. Bu ilaçlar 5HT-3 antagonistleri ile kombine olarak kullanılırlar (26). Akut ve gecikmiş bulantı kusma profilaksisinde belirgin fayda göstermişlerdir (27). NK-1 antagonistleri hıçkırık, halsizlik ve yorgunluk şikayetlerinde artışa neden olmuştur.

NK-1 reseptör antagonistleri sitokrom p450 enzim sisteminin bir üyesi olan CYP 3A4 enzimini orta düzeyde inhibisyona uğratar. Bu enzim ilaç metabolizmasında önemli yer tutmaktadır (28). Bu durum özellikle birlikte kullanıldığı kemoterapi ilaçları ve diğer antiemetikler açısından önemlidir. Dexametazonun antiemetik etkinlik için kullanımı ile ilgili bazı çalışmalar NK1 reseptör antagonisti ile birlikte kullanımı durumunda doz azaltılmasını önermektedir (29). Bu doz redüksiyonu yalnızca antiemetik amaçlı kullanımda önerilmiş olup antineoplastik amaçlı kullanımda önerilmemiştir (3). Teorik olarak bazı kemoterapötiklerin metabolizmaları da CYP3A4 inhibisyonundan etkilenmektedir ve bu durumun ilaçların toksisitelerinde artışa neden olacağını düşündürmektedir ancak klinik uygulamada gözlenmemiştir (29).

2.1.3.3. Glukokortikosteroidler

KBBK tedavisinde tek başlarına ya da diğer ilaçlar ile kombine olarak kullanılabilirler. Tek başlarına kullanım halinde de antiemetik etkinliği olmakla birlikte, özellikle yüksek emetojenik riskli tedavilerde yetersiz kalmaktadır (3). Birlikte kullanıldıklarında ise 5HT-3 antagonistlerinin etkinliğini belirgin şekilde artırmaktadırlar (30).

2.1.3.4. Diğer Antiemetik İlaçlar

Antiemetik etkili diğer ilaçlar (Fenotiazinler, Metoklopromid, Butirofenon ve Kannabinoidler) üç ana ilaca göre daha az etkilidir ve KBBK tedavisinde rutin olarak yer almazlar. Ancak birinci sıra tedavileri tolere edemeyen veya onlarla yanıt alınamayan hastalarda tercih edilirler.

2.1.3.5. Bulantı Kusmanın Profilaktik Tedavisi

Kemoterapi alan hastalarda hedef, oluşmuş bulantı-kusmanın tedavisinden ziyade iyi bir profilaktik tedavi ile bulantı-kusmanın hiç gelişmemesi olmalıdır. Kemoterapi ilaçlarının emetojenik risk sınıflamasına göre profilaksi önerileri Tablo 2.5 ve Tablo 2.6’da gösterilmiştir (2).

Tablo 2.5. Kemoterapiye bağlı bulantı kusma profilaksisinde risk gruplarına göre ilaç önerileri.

Risk	İlaç	Önerilen günler
YÜKSEK (>%90)	5-HT 3 Antagonistleri	1
	Deksametazon	1-3
	NK-1 Reseptör Antagonisti	1-3
ORTA (%30-90)	5-HT 3 Antagonistleri	1
	Deksametazon	1-3
	NK-1 Reseptör Antagonisti	1-3
	(Siklofosfamid + Doksorubisin alanlarda)	
DÜŞÜK (%10-30)	5-HT 3 Antagonistleri ya da Deksametazon	1
MİNİMAL (<%10)	Tedavi Önerisi Yok	

Tablo 2.6. Kemoterapiye bağlı bulantı kusma profilaksisinde önerilen ilaçların doz bilgileri.

Grup	Kemoterapi Öncesi Önerilen	İdame
5-HT 3 antagonisti	Oral veya İntravenöz tek doz	İhtiyaç halinde
Steroid (Deksametazon)	Oral 12 mg (Aprepitant ile) Oral 20 mg	Oral 8 mg 2 gün
NK-1 Reseptör Antagonisti	Oral 125 mg	Oral 80 mg 2 gün

Beklentisel bulantı kusmayı önlemenin en etkili yolu akut ve gecikmiş bulantı kusma yönetimini çok iyi yapmaktır. Eğer beklenti yerleşmiş ise ilaç dışı tedaviler (Örn: Hipnoz, Davranış terapisi) etkili olabilir (31). Benzodiazepinlerin de faydalı bulunduğu çalışmalar vardır (32).

2.2. Kemoterapötikler

2.2.1. Sisplatin

Platin türevi ilaçlar grubunda yer alır. DNA çift zincirinde zincir içi ve zincirler arası çapraz bağlanmalar yaparak etki gösterir. Faz spesifik olmayan bir ilaçtır. Plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır bu nedenle yarı ömrü 60 saattir. Nefrotoksisite, ototoksisite ve bulantı-kusma gibi ciddi yan etkileri kullanımını kısıtlamakla birlikte halen en çok tercih edilen kemoterapötiklerdendir (33).

2.2.2. Siklofosfamid

Alkilleyici ajanlar grubunda yer alan ve karaciğerde aktif metabolitine dönüşen bir ön ilaçtır. DNA'nın alkilenmesi hücrenin replikasyon yeteneğini bozarken, protein ve enzimlerin alkilenmesi hücrede solunum ve ara metabolizmanın bozulmasına neden olur. Alkilleyici ajanlar faz spesifik olmayan ilaçlardır. Hem oral, hem de intravenöz uygulanabilmektedir. Güçlü immunosupresif etkinliği bir yan etki olmakla birlikte bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde de yer bulmasını sağlamıştır. Diğer yan etkileri bulantı-kusma, kemik iliği supresyonu, mukozit ve hemorajik sistittir (33).

2.2.3. Doksorubisin ve Epirubisin

DNA çift zincirinde interkalasyon oluşturarak replikasyon ve mRNA sentezini bozarak etki gösteren kemoterapötiklerdir. Ayrıca topoizomera2 2 ye bağlanarak DNA çift sarmalının açılmasına neden olurlar. Faz spesifik ilaçlar olmamakla birlikte S fazında etkileri daha fazladır. Kemik iliği supresyonu, kardiyotoksisite ve bulantı-kusma önemli yan etkileridir (33).

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

3.1. Amaç

Kanser sıklığının giderek artması ve bulantı-kusmanın kanser tedavisinde en sık karşılaşılan yan etkilerden olması bu yan etkiyle en etkili şekilde mücadele yolları üzerinde çalışılması gereğini doğurmaktadır. Bulantı-kusma gelişiminde etkili olan ilaç rejimi ve hasta ile ilişkili çok sayıda faktör bulunmaktadır. Hasta ile ilişkili faktörlerden biri de ilaçların vücut kompartmanlarına dağılımını etkileyebilen vücut sıvıları ve vücut yağ oranı olabilir. Daha önce VYA ve BMI değerlerinin bulantı-kusma ile ilişkisini araştırmış olan çalışmalar olmasına rağmen vücut yağ oranının bulantı-kusma üzerine etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı şimdiye kadar incelenmemiş olan vücut yağ oranı ve sıvı dağılımının KBBK üzerine etkisi olup olmadığını incelemektir.

3.2. Hasta Seçimi ve Ölçümler

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran ve kemoterapi tedavisi planlanan 65 hasta çalışmaya katılmayı kabul etti. Bu hastaların hepsi sisplatin veya siklofosfamid-doksorubisin/epirubisin gibi yüksek emetojenik riske sahip kemoterapi alan hastalardı. Beklentsel bulantı-kusma olmaması için daha önce hiç kemoterapi almamış olan hastalar seçildi. Hastaların vücut yağ oranları hesaplandıktan sonra ilk kemoterapi sonrası üç haftalık dönemde bulantı kusma sayısı ve zamanını kaydedecekleri takip formu verildi. Tüm hastalar önerilen proflaksi rejimi olan ilk gün intravenöz 3 mg granisetron, 3 gün aprepitant, 3 gün 2x8 mg deksametazon almaktaydı. Hastaların 52'si (%80) takip formlarını geri getirdi ve değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya alınan hastaların vücut yağ oranları iki farklı yöntemle hesaplandı:

Birinci yöntemde farklı bölgelerden yapılan cilt altı yağ kalınlığı ölçümlerinin Siri Metodu ile formülize edilmesiyle yaklaşık vücut yağ oranını hesaplandı. Bu yöntem toplam vücut yağının %50'sinin deri altındaki yağ depolarında toplandığı ve bunun toplam yağ miktarı ile ilişkili olduğu gerekçesine

dayanır. Ölçümler kısıkaç-tipi kalibre aleti (kaliper) ile erkek hastalar için göğüs, abdomen ve uyluktan, bayan hastalar için triceps, uyluk ve suprailiak bölgelerden yapıldı.

İkinci yöntemde ise Body Composition Monitör (BCM) cihazı ile el ve ayaklara yerleştirilen dört elektrotla iyon akımlarını kullanarak total vücut sıvı volümü, intraselüler sıvı volümü, ekstraselüler sıvı volümü ve vücut yağ oranı gibi veriler ölçüldü.

3.3. Hesaplamalar

Cilt altı yağ kalınlığı ölçümleri kullanılarak Siri metodu ile vücut yağ oranı hesaplandı. Bu metod için erkek hastalarda göğüs, abdomen ve uyluk bölgesinden alınan ölçümler, kadın hastalarda ise triceps, suprailiyak ve uyluk bölgesinden alınan ölçümler hesaplamada kullanıldı.

Erkekler için: Göğüs + abdomen + uyluk = skinfoldlar toplamı (ST)

$$\text{Vücut Yoğunluğu} = 1.10938 - (0.0008267 \times \text{ST}) + (0.0000016 \times \text{ST}^2) - (0.0002574 \times \text{yaş})$$

$$\% \text{ Vücut Yağ Oranı} = (495 / \text{Vücut Yoğunluğu}) - 450$$

Kadınlar için: Triceps + suprailiyak + uyluk = skinfoldlar toplamı (ST)

$$\text{Vücut Yoğunluğu} = 1.0994921 - (0.0009929 \times \text{ST}) + (0.0000023 \times \text{ST}^2) - (0.0001392 \times \text{yaş})$$

$$\% \text{ Vücut Yağ Oranı} = (495 / \text{Vücut Yoğunluğu}) - 450$$

Etik kurul izni 18.03.2013 tarihinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. Tüm hastalara araştırma ile ilgili bilgi verildi ve yazılı onam alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, kanser türü, evre ve kemoterapi bilgileri Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Akut veya kronik dönemdeki bulantı kusmanın her iki yöntemle ölçülen vücut yağ oranı ile ilişkisi olup olmadığı regresyon analizi ile değerlendirildi. Bunun yanında cinsiyet, yaş, hastalığın evresi, vücut yüzey alanı, beden kitle indeksi, total vücut su miktarı, hücre dışı su miktarı, hücre içi su miktarı, hücre dışı ve hücre içi su miktarlarının oranının da bulantı kusma üzerine etkisi olup olmadığı regresyon analizi yöntemi ile değerlendirildi. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 3.1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, yaş, kanser türü, evre ve kemoterapi bilgileri.

Adı	Cinsiyet	Yaş	Kanser Türü	Evre	Kemoterapi Rejimi
T.Ç	Kadın	61	Meme	2	CAF
S.A	Kadın	48	Meme	3	CA
F.A	Kadın	46	Meme	1	CAF
H.A	Kadın	49	Meme	1	CA
A.B	Kadın	42	Pankreas	3	Cisplatin
H.Y	Kadın	51	Meme	3	CEF
İ.S	Kadın	58	Meme	2	CEF
S.G	Kadın	27	Meme	3	CA
N.D	Kadın	58	Meme	2	CAF
F.T	Kadın	45	Meme	3	CA
A.Ö	Kadın	61	Meme	4	CAF
K.B	Kadın	56	Meme	2	CEF
S.K	Kadın	57	Meme	1	CAF
G.A	Kadın	33	Meme	3	CEF
B.K	Kadın	48	Meme	3	CAF
K.E	Kadın	42	Meme	2	CAF
H.A	Kadın	67	Meme	2	CEF
E.Ö	Kadın	66	Meme	2	CAF
G.Ş	Kadın	72	Pankreas	3	Cisplatin + Gemsitabin
H.S	Kadın	50	Meme	4	CAF
Y.M	Kadın	46	Meme	1	CAF
E.A	Kadın	48	Meme	3	CAF
Z.K	Kadın	45	Meme	1	CAF

Tablo 3.1 (Devam). Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, yaş, kanser türü, evre ve kemoterapi bilgileri.

Adı	Cinsiyet	Yaş	Kanser Türü	Evre	Kemoterapi Rejimi
G.K	Kadın	55	Pankreas	3	Cisplatin + Gemsitabin
N.Ü	Kadın	26	Osteosarkom	4	Cisplatin + Adriamisin
İ.G	Kadın	34	Meme	2	CAF
P.E	Kadın	53	Meme	2	CAF
H.E	Kadın	46	Meme	3	CA
S.E	Kadın	49	Akciğer	4	Cisplatin + Gemsitabin
Z.U.E	Kadın	56	Meme	2	CAF
F.B.K	Kadın	46	Meme	4	CAF
U.K	Kadın	66	Meme	2	CAF
A.T	Kadın	57	Meme	2	CAF
Z.B	Kadın	36	Meme	2	CA
N.Ö	Kadın	46	Meme	4	CA
F.K	Kadın	46	Meme	4	CA
F.Ö	Kadın	62	Meme	2	CEF
D.Y	Kadın	42	Meme	2	CAF
K.M	Kadın	61	Meme	3	CA
K.A	Erkek	53	Akciğer	4	Cisplatin + Gemsitabin
R.A	Erkek	63	Akciğer	4	Cisplatin + Etoposid
M.A	Erkek	67	Mesane	2	Cisplatin+Gemsitabin
T.T	Erkek	60	Bilier	4	Cisplatin+Gemsitabin
M.Ç	Erkek	51	Akciğer	4	TC
A.B	Erkek	51	Akciğer	4	TC
Ö.D	Erkek	53	Akciğer + Mesane	3	Cisplatin+Gemsitabin
Y.K	Erkek	52	Pankreas	3	Cisplatin+Gemsitabin
T.B	Erkek	67	Akciğer	4	TC
İ.Ç	Erkek	37	Akciğer	3	Cisplatin+Gemsitabin
Ş.K	Erkek	50	Bilier	4	Cisplatin+Gemsitabin
R.Ö	Erkek	70	Mesane	2	Cisplatin+Gemsitabin
B.Ü	Erkek	60	Akciğer	4	TC

CA: Siklofosfamid, Doksorubisin

CAF: Siklofosfamid, Doksorubisin, 5-Florourasil

CEF: Siklofosfamid, Epirubisin, 5-Florourasil

TC: Dosetakssel, Cisplatin

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 52 hastanın 39'u kadın, 13'ü erkekti. Hastalarda en sık meme kanseri ve ikinci sırada akciğer kanseri olmak üzere 6 farklı kanser türü vardı, bir hastada çift primer mevcuttu. Tablo 4.1'de hastaların cinsiyet, kanser türü ve hastalık evrelerine göre dağılımı gösterilmiştir. 52 hastanın 6'sında akut dönemde, 16'sında ise gecikmiş dönemde KBBK gözlenmiştir, toplamda ise 17 hasta akut veya kronik dönemin herhangi birinde KBBK tariflenmiştir (Tablo 4.2.). Hastalarda yapılan ölçüm sonuçlarının ve hastaların yaşlarının en yüksek ve en düşük değerleri ve ortalama değerleri Tablo 4.3'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet, kanser türü ve hastalık evresine göre dağılımı.

		Hasta Sayısı	%
Cinsiyet	Kadın	39	75
	Erkek	13	25
Kanser Türü	Meme	34	65
	Akciğer	8	15
	Pankreas	4	8
	Mesane	2	4
	Bilier	2	4
	Osteosarkom	1	2
	Çift primer (Akciğer+Mesane)	1	2
Evre	1	5	10
	2	17	32
	3	15	29
	4	15	29

Tablo 4.2. Akut ve geç dönemde bulantı ve kusma gelişimi olan hasta sayıları (n=52).

	KBBK Var	%
Akut Bulantı	6	11
Akut Kusma	1	2
Gecikmiş Bulantı	16	30
Gecikmiş Kusma	5	10
Akut + Gecikmiş Bulantı	17	32
Akut + Gecikmiş Kusma	5	10

Tablo 4.3. Hastaların yaş, vücut yüzey alanı, beden kütle indeksi, siri metodu ile hesaplanan yağ oranı, BCM ile ölçülen yağ oranı ve vücut kompartmanlarındaki sıvı miktarı düzeylerinin dağılım aralıkları ve ortalama değerleri.

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Yaş	26	72	51,75
Vücut Yüzey Alanı (M ²)	1,323	1,896	1,76
Beden Kütle İndeksi	15,1	42,5	27,65
Siri Metodu İle Hesaplanan Vücut Yağ Oranı	%3,730448	%45,214874	26,18
BCM İle Ölçülen Vücut Yağ Oranı	%1,6	%49,8	29,15
Total Vücut Sıvısı	22,9	53	36,56
Ekstraselüler Sıvı Miktarı	10,2	21,1	16,3
İntraselüler Sıvı Miktarı	12,7	28,4	20,25
Yaş	26	72	51,75

Hastaların cilt altı yağ kalınlıkları ölçümü ile hesaplanan yağ oranları ortalama %26,18 olarak saptandı. Bu değerin altında yağ oranına sahip 27 hastanın 9'unda KBBK gelişirken, vücut yağ oranı bu değerin üstünde olan 25 hastanın 8'inde KBBK gelişti. Her iki grup arasında KBBK gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,921).

BCM yöntemi ile ölçülen yağ oranları ortalaması ise %29,15'ti. Bu değerin altında yağ oranı olan 26 hastanın 8'inde KBBK gelişirken, vücut yağ oranı bu

değerin üstünde olan 26 hastanın 9'unda KBBK gelişti. Her iki grup arasında KBBK gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,783$).

SİRİ metodu ile hesapladığımız ve BCM ile ölçtüğümüz vücut yağ oranını karşılaştırdığımızda her iki yöntemin istatistiksel olarak anlamlı şekilde korele olduğunu gördük ($p:0,008$) (Grafik 4.1 ve Grafik 4.2).

Hastaların cinsiyetleri ile KBBK gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde 39 kadın hastanın 13'ünde, 13 erkek hastanın ise 4'ünde KBBK gelişti ve cinsiyet ile KBBK gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamadık ($p=0,865$).

Ortalama yaş olan 51 yaşın üzerindeki 25 hastanın 7'sinde, 51 yaşın altındaki 27 hastanın ise 10'unda KBBK gelişti. Bu değerlerin istatistiksel analizi ile yaş ile KBBK gelişimi arasında ilişki saptamadık ($p=0,488$).

Hasta grubunun ortalama vücut yüzey alanı olan 1,76'nın üzerindeki değere sahip 25 hastanın 7'sinde KBBK gelişirken, bu değer altındaki 27 hastanın 10'unda KBBK gelişti. Her iki grup arasında KBBK gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,705$).

Hastalık evresi ile KBBK arasında ilişki olup olmadığını incelemek amacı ile evre 1-2 hastalığı olan hastalar ile evre 3-4 hastalığı olan hastaları karşılaştırdık. Evre 1-2 hastalığı olan 22 hastanın 5'inde KBBK olduğu gözlenirken, evre 3-4 hastalığı olan 30 hastanın 12'sinde KBBK gözledik. Hastalığın evresi ile KBBK gelişimi arasında ilişki saptamadık ($p=0,377$).

Vücut sıvı miktarı ve bu sıvının intraselüler ve ekstraselüler dağılımı ile KBBK arasındaki ilişkiyi incelediğimizde ise total vücut sıvısı, intraselüler sıvı miktarı, ekstraselüler sıvı miktarı, ekstraselüler ve intraselüler sıvıların oranı ile KBBK arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Hastaların vücut yüzey alanı, beden kütle indeksi, ölçülen-hesaplanan yağ oranları, total-intraselüler-ekstraselüler sıvı miktarları ve KBBK gelişip gelişmediği Tablo 4.4'de, istatistiksel inceleme sonuçları ise Tablo 4.5'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların vücut yüzey alanı, beden kütle indeksi, ölçülen-hesaplanan yağ oranları, total-intraselüler-ekstraselüler sıvı miktarları ve KBBK gelişip gelişmediği.

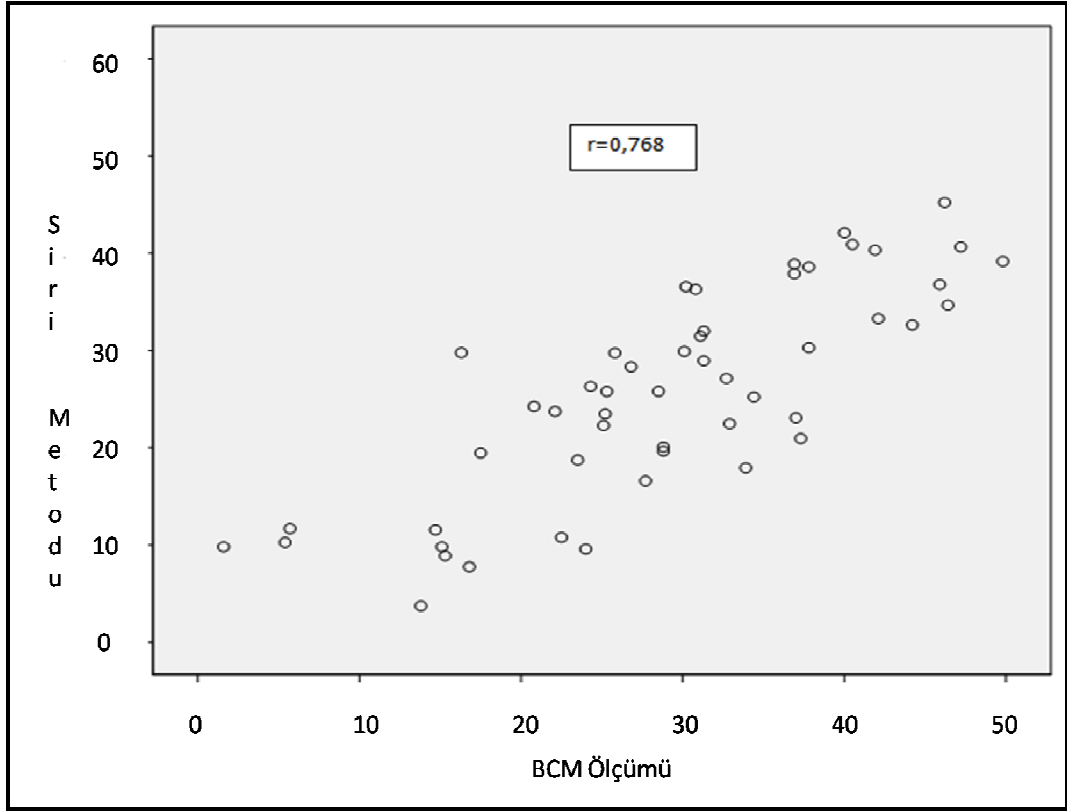
Adı	Vücut alanı	BMI	Siri metodu ile hesaplanan yağ yüzdesi	BCM cihazı ile ölçülen yağ yüzdesi	Total vücut sıvısı miktarı	Ekstraselüler sıvı miktarı	İntraselüler sıvı miktarı	KBBK
T.Ç	1,566	26,8	29,913767	30,1	30,9	13,8	17,1	Var
S.A	1,581	24,4	16,595311	27,7	31,4	14,7	16,7	Var
F.A	1,652	25,6	28,327466	26,8	33,8	15	18,8	Yok
H.A	1,965	29,4	29,748089	25,8	44,9	18,5	26,4	Yok
A.B	1,716	23,9	19,456452	17,5	38,6	17	21,6	Var
H.Y	1,672	28,3	38,895987	36,9	31,1	13,9	17,2	Yok
İ.S	1,55	29,6	33,283422	42,1	26,8	12,5	14,3	Yok
S.G	1,597	21,1	22,291425	25,1	30,2	13,1	17,1	Var
N.D	1,81	34,1	40,319945	41,9	35,2	17	18,2	Yok
F.T	1,528	22,9	24,255711	20,8	31,1	13,1	18	Yok
A.Ö	1.896	30,9	38,583482	37,8	37,3	16,2	21,1	Yok
K.B	2,159	36,9	40,648974	47,2	42,1	21,1	21	Var
S.K	1,74	35,1	36,779702	45,9	31,4	14,5	16,9	Yok
G.A	1,963	35,1	42,098146	40	40,2	18,1	22,1	Var
B.K	1,91	38,7	39,1736	49,8	34,9	17,4	17,5	Var
K.E	1,585	25	36,299661	30,8	29,8	12,8	17	Var
H.A	1,777	38,8	45,214874	46,2	33,7	15,8	17,9	Yok
E.Ö	1,986	42,5	34,661539	46,4	40,5	19,5	21	Yok
G.Ş	1,637	26,5	27,126323	32,7	32	15,4	16,6	Yok
H.S	1,637	26,3	23,738566	22,1	35,7	15,3	20,4	Yok
Y.M	1,829	26,7	25,792129	25,3	39,9	17,1	22,8	Var
E.A	1,794	37,1	32,627506	44,2	35	17	18	Yok
Z.K	1,558	23,6	19,642454	28,8	29,7	13,5	16,2	Yok
G.K	1,41	15,1	9,8070575	1,6	28,6	11,9	16,7	Yok
N.Ü	1,323	18	10,785351	22,5	22,9	10,2	12,7	Var
İ.G	1,613	22,1	29,677796	27,6	30,4	13,7	16,7	Yok
P.E	1,963	38,7	40,901707	40,5	41,7	18,6	23,1	Var

Tablo 4.4 (Devam). Hastaların vücut yüzey alanı, beden kütle indeksi, ölçülen-hesaplanan yağ oranları, total-intraselüler-ekstraselüler sıvı miktarları ve KBBK gelişip gelişmediği.

Adı	Vücut alanı	BMI	Siri metodu ile hesaplanan yağ yüzdesi	BCM cihazı ile ölçülen yağ yüzdesi	Total vücut sıvısı miktarı	Ekstraselüler sıvı miktarı	İntraselüler sıvı miktarı	KBBK
H.E	1,801	33,7	28,94421	31,3	40,9	19,6	21,3	Yok
S.E	1,539	23,3	26,306265	24,3	30,9	13,4	17,5	Yok
Z.U.E	1,757	34,2	31,993455	31,3	38,8	16,1	22,7	Yok
F.B.K	1,648	26,7	22,473728	32,9	31,9	14,9	17	Yok
U.K	1,896	30,9	20,948608	37,3	38	17,5	20,5	Yok
A.T	1,995	30,4	31,468473	31,1	44,4	20,9	23,5	Yok
Z.B	2,016	34,8	37,889835	36,9	43,6	19,8	23,8	Yok
N.Ö	1,675	23,2	23,486252	25,2	33,6	14,7	18,9	Yok
F.K	1,712	24,8	36,565819	30,2	33,5	15,4	18,1	Var
F.Ö	1,985	30,1	30,285633	37,8	37,3	16,2	21,1	Yok
D.Y	1,667	25	25,213488	34,4	30,6	14,1	16,5	Yok
K.M	1,757	29,6	23,075188	37	34,3	16,4	17,9	Var
K.A	1,667	18,7	8,884271	15,3	33,9	14,6	19,3	Yok
R.A	1,833	31,2	29,78096	16,3	47,3	19,1	28,2	Var
M.A	1,769	22	10,25999	5,4	43,5	17,8	25,7	Yok
T.T	1,922	30,5	25,80214	28,5	43,7	20	23,7	Yok
M.Ç	2,028	23,6	11,68375	5,7	53	20,7	32,3	Yok
A.B	2,117	27,8	20,06453	28,8	46,7	20,5	26,2	Yok
Ö.D	1,586	19,8	7,750295	16,8	34	14,6	19,4	Var
Y.K	1,626	19,3	9,577597	24	32	15,1	16,9	Yok
T.B	1,818	22,5	11,55279	14,7	42,2	19,5	22,7	Yok
İ.Ç	1,962	19,4	3,730448	13,8	43,3	18,7	24,6	Yok
Ş.K	1,97	27,7	17,93112	33,9	39,9	18,1	21,8	Var
R.Ö	1,779	27,8	18,73158	23,5	40,3	17,9	22,4	Yok
B.Ü	1,668	18	9,813678	15,1	43,9	15,5	28,4	Var

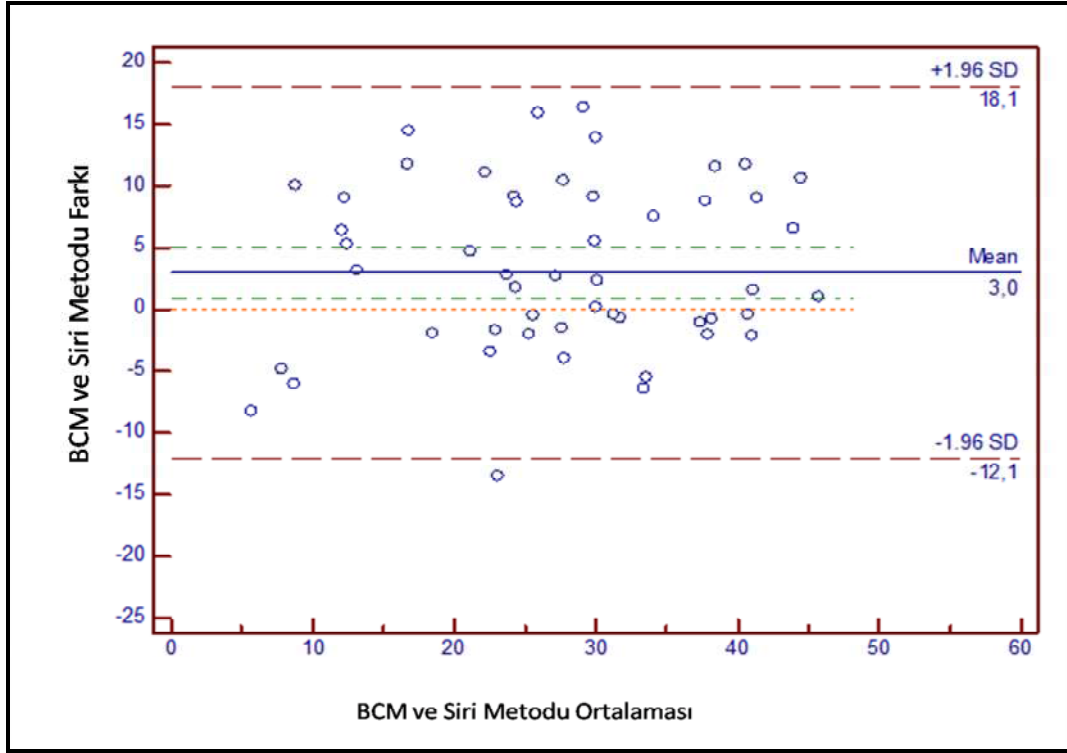
Tablo 4.5. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık evresi, vücut yağ oranları, beden kütle indeksi ve vücut sıvı oranları sınıflamalarına göre yapılan regresyon analizi sonuçları.

		Hasta sayısı	KBBK olan hasta sayısı (%)	p değeri
Cinsiyet	Kadın	39	13	0,865
	Erkek	13	4	
Yaş	<51	27	10	0,488
	>51	25	7	
Evre	1-2	22	5	0,377
	3-4	30	12	
Vücut yüzey alanı	<1,76	27	10	0,705
	>1,76	25	7	
Siri Metodu ile hesaplanan yağ yüzdesi	<26,18	27	9	0,921
	>26,18	25	8	
BCM cihazı ile ölçülen yağ yüzdesi	<29,15	26	8	0,783
	>29,15	26	9	
BMI (m ²)	<27,6	27	10	0,858
	>27,6	25	7	
Total vücut sıvısı miktarı (Litre)	<36,56	28	9	0,767
	>36,56	24	8	
Ekstraselüler sıvı miktarı (Litre)	<16,3	28	8	0,633
	>16,3	24	9	
İntraselüler sıvı miktarı (Litre)	<20,25	27	9	0,883
	>20,25	25	8	
Ekstraselüler-İntraselüler sıvı oranı	<0,81	27	10	0,783
	>0,81	25	7	



Grafik 4.1. Siri metodu ile hesaplanan ve BCM ile ölçülen vücut yağ oranları korelasyonu.

Hastaların vücut yağ oranlarının hesaplanmasında iki farklı metod kullanılmış olması bu iki yöntemin birbiri ile uyumunu değerlendirme şansını da beraberinde getirmiştir. Non-parametrik Korelasyon Analizi ile yapılan karşılaştırmada Siri metodu ve BCM ölçümü ile hesaplanan vücut yağ oranı önemli ölçüde korele gözükmekteydi ($r=0,768$).



Grafik 4.2. Siri metodu ile hesaplanan ve BCM ile ölçülen vücut yağ oranlarının Bland Altman grafiği ile gösterilmesi.

Siri Metodu ile hesaplanan vücut yağ oranı BCM ile ölçülene göre ortalama %3 daha az olmakla birlikte, her iki yöntem anlamlı olarak benzer sonuçlar vermiştir ($p:0,008$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

KBBK kanser hastalarının yaşam kalitesini etkileyen en önemli yan etkilerden biridir. KBBK gelişiminde en önemli faktör seçilen ilaç rejimidir. Biz çalışmamızda sisplatin veya siklofosfamid ve adriamisin-epirubusin içeren yüksek emetojenik riskli kemoterapi rejimlerini alan hastaları seçtik. KBBK tedavisinde sisplatin veya siklofosfamid + antrasiklinli rejimlerde kortikosteroid, 5-HT3 reseptör antagonisti ve NK-1 reseptör antagonisti kombinasyonu tavsiye edilmektedir (2,3). Çalışmada bu kemoterapi ajanlarını ilk kez alan hastalar standart profilaktik tedavi olan deksametazon, granisetron ve aprepitantı almaktaydı.

Çalışmamızda vücut yağ oranının kemoterapiye bağlı bulantı kusma üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık ve bu amaçla deri altı yağ kalınlıklarını Siri metodu ile ölçtük. Yine total vücut yağı, ekstraselüler ve intraselüler sıvı volümlerini biyoelektrik impedans yöntemiyle (BCM ile) ölçtük. Çalışmamızda iki yöntemin vücut yağ oranını hesaplamada istatistiksel anlamlı olarak korele olduğu görüldü. Bu iki yöntemin karşılaştırıldığı daha önce yapılan çalışmalarda da yüksek korelasyon gösterilmiştir (34,35).

İlaçların doku dağılımını etkileyen temel faktörler vücudun yağ oranı, intraselüler-ekstraselüler sıvı volümleri, bölgesel kan akımı, plazma proteinleri ve doku komponentleri için ilacın afinitesidir ve kanser ilaçlarının bazıları kısmen adipoz dokularda dağılır (36).

Çalışmamızda Siri metodu ile hesaplanan ve biyoelektrik impedans yöntemiyle ölçülen vücut yağ oranının kemoterapi sonrası bulantı kusma periyotları üzerine anlamlı etkisi görülmedi. Benzer şekilde ölçülen total vücut sıvısı ve intraselüler-ekstraselüler bileşenlerinin kemoterapi sonrası bulantı kusma periyotları üzerine etkisi görülmemiştir. Bu sonuçlar hasta sayısının az olması ve kemoterapi sonrası çok iyi bir bulantı kusma kontrolü ilişkilendirilebilir. Literatürü incelediğimizde bu konu ile ilgili daha önce yapılmış bir çalışmaya rastlamadık ancak kolon kanserli hastalarda 5-FU toksisitesinin değerlendirildiği bir çalışmada bilgisayarlı tomografi yöntemiyle yağsız vücut kitlesi ölçülen hastalarda; bulantı-kusma, diyare, nötropeni gibi toksik yan etkilerin düşük yağsız

vücut kitlesi olan bayan hastalarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma kemoterapi toksisitesinde, cinsiyet farkı ve yağsız vücut kitlesinin katkıda bulunabileceğini göstermektedir (37).

1950'lerden bu yana kemoterapi doz hesaplamasında VYA baz alınmaktadır ancak obez hastalar burada hesaba katılmamaktadır. BMI'nin vücut yağ dokusunu daha iyi yansıttığı gerçeğiyle yapılan bir çalışmada kemoterapi doz hesaplamasında BMI'nin formüle dahil edilmesi daha az toksisite ve daha fazla etkinlik ile birlikte görülmüştür (38). Bununla birlikte, klinik pratikte obez hastalarda VYA $>2 \text{ m}^2$ olan hastalar için doz hesabı rutin olarak maksimum 2 m^2 ile sınırlandırılır. Bu yaklaşım obez hastalarda gerçek VYA'na göre kemoterapi dozu ayarlanması ile toksisite artışı kaygısından ancak yapılan birkaç çalışmada hastanın tam kilosuna göre doz ayarlandığında toksisite artışı görülmemiştir (39-41). Suboptimal doz verilen hastalar ise kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (42,43). Bizim çalışmamızda sadece 2 hastanın vücut yüzey alanı 2 m^2 'yi geçmekte olup, bu hastaların birinde geç dönem bulantı gelişmiştir ancak istatistiki olarak değerlendirme yapmak mümkün değildir.

Oksaliplatin, 5-FU ve folik asit kombinasyonunun verildiği gastrointestinal kanserli hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, BMI, vücut yüzey alanı ve sigara içme durumu gibi kişisel özelliklerinin non-hematolojik toksisite profilinin değerlendirildiği bir çalışmada BMI'nin bulantı-kusma ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (44). Bizim çalışmamızda ise VYA ve BMI'nin KBBK gelişimi üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

Kadınlarda ve gençlerde KBBK sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir ancak biz çalışmamızda cinsiyet ve yaşın rolünü değerlendirdiğimizde anlamlı bir etki göremedik. Yakın zamanda yapılan yaklaşık 1550 kanser hastasının dahil edildiği büyük bir Japon çalışmasında kadın cinsiyette akut ve gecikmiş bulantı-kusmanın erkek hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada 55 yaşın altındaki kişilerde bulantı-kusma 55 yaşın üstündeki kişilere göre anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (45). Benzer şekilde daha az hasta sayısı ile yapılmış prospektif çalışmalarda kadın cinsiyet ve genç yaşta bulantı kusma periyotlarının daha fazla yaşandığı görülmüştür (46,47).

Yüksek veya orta emetogenik riskli kemoterapi sonrası profilaktik olarak serotonin reseptör antagonisti ile birlikte deksametazon verilen kadın hastalarda bulantı kusmanın daha fazla olduğu gösterilmişken (86), yapılan 2 tane randomize faz III çalışmada profilaktik olarak verilen deksemetazon ve serotonin reseptör antagonistlerine aprepitant eklenmesinin cinsiyet farkının bulantı kusma üzerindeki etkisini ortadan kaldırdığı gözlenmiştir (49,50). Bu durum üç ilaçlı profilaksinin daha iyi KBBK kontrolü sağlamasının sonucu olabilir.

İleri evre kanserlerde kilo kaybı vücut yağ oranında belirgin azalmaya yol açabilir. Kanser evresindeki artış ile bulantı-kusma gelişiminin arttığını gösteren yayın bulunmamaktadır. Biz yaptığımız değerlendirmede kemoterapiye bağlı bulantı kusma ile kanser evresi arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık ancak ileri evre kanserlerde bulantı kusma etyolojisini gastrikstaz, kafa içi basınç artışı, vestibüler, biyokimyasal nedenler, mekanik barsak tıkanıklığı ve ileus gibi daha ayrıntılı olarak düşünmek gerekir ve bu konuda bir kılavuz yoktur (51,52).

Çalışmamızda kemoterapiye bağlı bulantı kusma gelişiminin vücut yağ oranı ile ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik. Yaptığımız analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Vücut yağ oranı dışında vücut yüzey alanı, beden kütle indeksi, vücut sıvı dağılımı gibi diğer faktörlerin de KBBK ile ilişkisi saptanmamıştır. Literatürde vücut yağ oranı ile KBBK ilişkisini değerlendiren bir çalışma olmaması da göz önünde bulundurulduğunda çalışmamız bu konuda kaynak olabilecek bir pilot çalışma olarak değerlendirilmelidir.

6. ÖZET

VÜCUT YAĞ ORANININ KEMOTERAPİYE BAĞLI BULANTI KUSMA ÜZERİNE ETKİSİ

Kanser sıklığı gelişmiş ülkelerde giderek artmaktadır ve bulantı-kusma kanser tedavisinde en sık karşılaşılan yan etkilerden biridir. Bulantı-kusma gelişimi için ilaçlar ve hasta ile ilişkili çok sayıda faktör bulunmaktadır. Hasta ile ilişkili faktörlerden biri de ilaçların vücut kompartmanlarına dağılımını etkileyebilen vücut sıvıları ve vücut yağ oranı olabilir. Çalışmamızda vücut yağ oranının kemoterapiye bağlı bulantı kusma üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Bu amaçla Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran ve sisplatin veya siklofosfamid-doksorubisin/epirubisin gibi yüksek emetojenikriske sahip kemoterapi alan, daha önce hiç kemoterapi almamış 52 hasta çalışmaya alındı. Hastaların deri altı yağ kalınlıkları ölçüldü ve Siri metodu ile yaklaşık vücut yağ oranı hesaplandı. Aynı hastaların biyoelektriksel empedans tekniğini kullanan BCM cihazı ile vücut yağ oranı, vücut sıvı kompartmanları ölçüldü. Tüm hastalar rutin olarak kılavuzlarda önerilen antiemetik profilaksi tedavisini aldılar. Hastalar ilk kemoterapi sonrası üç haftalık dönemde bulantı kusma sayısı ve zamanını takip formlarına kaydetti.

Vücut yağ oranının, beden kitle indeksinin, vücut yüzey alanının, kemoterapi sonrası bulantı kusma periyotları üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmedi. Benzer şekilde, ölçülen total vücut sıvısı ve intraselüler-ekstraselüler bileşenlerinin kemoterapi sonrası bulantı kusma periyotları üzerine etkisi görülmemiştir. İki farklı metodla ölçülen vücut yağ oranlarının karşılaştırılmasında ise anlamlı derecede korelasyon görüldü ($p=0,008$). Hasta sayısının az olması nedeniyle genişletilmiş hasta gruplarında sonuçların doğrulanması gerekebilir.

Anahtar kelimeler: Bulantı, Kusma, Kemoterapi, Vücut yağ oranı, Vücut yüzey alanı, Beden kütle indeksi.

7. ABSTRACT

THE EFFECT OF THE BODY FAT RATIO ON CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITTING

Cancer incidence is increasing in developed countries and nausea-vomiting is one of the most common side effects in cancer treatment. There are many factors in the development of nausea and vomiting associated with the patient and medications. Body fluids and body fat ratio may be one of the factors associated with patient and it can affect distribution of the drugs in the body compartments. In this study, we aimed to assess the effect of body fat ratio on chemotherapy-induced nausea and vomiting.

52 patients who were admitted to Akdeniz University Faculty of Medicine, Medical Oncology Outpatient Clinic, receiving chemotherapy agents that have high emetogenic risk like cisplatin or cyclophosphamide-doxorubicin/epirubicin and have not received chemotherapy previously. Subcutaneous fat thicknesses of the patients was measured and approximate body fat percentage was calculated by the Siri method. Body fat percentage and body fluid compartments of the same patients were measured by the BCM device uses bioelectrical impedance technique. All patients received prophylactic antiemetic therapy that routinely recommended guidelines. Patients have noted the number and time of nausea/vomiting to follow-up forms in the three-week period after the first chemotherapy.

No statistically significant effects of body fat ratio, body mass index and body surface area on nausea and vomiting periods after chemotherapy were observed. Similarly, no statistically significant effects of measured total body fluid and its intracellular-extracellular components on nausea and vomiting periods after chemotherapy were observed. We compared the body fat ratios measured by two different methods and found a significant correlation between them ($p=0,008$). Because of the small number of patients, the results may need to be validated in extended patients groups.

Key words: Nausea, Vomiting, Chemotherapy, Body fat ratio, Body surface area, Body mass index.

8. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva: World Health Organization 2008.
2. Roila F, Herrstedt J, Aapro M. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: 232.
3. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4189.
4. Kris MG, Tomnato M, Bra E. Consensus recommendations for the prevention of vomiting and nausea following highemetetic risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 2010; 11 Suppl: S25.
5. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1379.
6. Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT3 antiemetics. *Support Care Cancer* 1998; 6: 244.
7. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Bethesda, Md: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health 2010.
8. Borison HL, Wang SC. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953; 5: 193.
9. Carpenter DO. Neural mechanisms of emesis. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68: 230.
10. Leslie RA. Neuroactive substances in the dorsal vagal complex of the medulla oblongata: nucleus of the tractus solitarius, area postrema, and dorsal motor nucleus of the vagus. *Neurochem Int* 1985; 7: 191.
11. Saito R, Takano Y, Kamiya HO. Roles of substance P and NK(1) receptor in the brainstem in the development of emesis. *J Pharmacol Sci* 2003; 91: 87.
12. Jordan NS, Schauer PK, Schauer A. The effect of administration rate on cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1985; 3: 559.
13. Olver IN. Antiemetic study design: desirable objectives, stratifications and analyses. *Br J Cancer Suppl* 1992; 19: S30.

14. Roila F, Tonato M, Basurto C. Antiemetic activity of high doses of metoclopramide combined with methylprednisolone vs. metoclopramide alone in cisplatin-treated cancer patients: a randomized double-blind trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *J Clin Oncol* 1987; 5: 141.
15. Doherty KM. Closing the gap in prophylactic antiemetic therapy: patient factors in calculating the emetogenic potential of chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs* 1999; 3: 113.
16. Jan Nyrop Jakobsen, Jørn Herrstedt. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in elderly cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009; 71: 214-21.
17. Coates A, Abraham S, Kaye SB. On the receiving end—patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 203.
18. Griffin AM, Butow PN, Coates AS. On the receiving end V-patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol* 1996; 7: 189.
19. del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, Castro PC. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer* 2000; 89: 2301.
20. Seynaeve C, Schuller J, Buser K. 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* 1992; 66: 192.
21. Gandara DR, Roila F, Warr D. Consensus proposal for 5HT₃ antagonists in the prevention of acute emesis related to highly emetogenic chemotherapy. Dose, schedule, and route of administration. *Support Care Cancer* 1998; 6: 237.
22. Mason JW, Selness DS, Moon TE. Pharmacokinetics and repolarization effects of intravenous and transdermal granisetron. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2913.
23. Navari RM, Koeller JM. Electrocardiographic and cardiovascular effects of the 5-hydroxytryptamine₃ receptor antagonists. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1276.

24. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm310190.htm> (Accessed on July 02, 2012)
25. Gonullu G, Demircan S, Demirag MK. Electrocardiographic findings of palonosetron in cancer patients. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1435.
26. Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR. 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* 2001; 19: 1759.
27. dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1280.
28. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 17.
29. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2822.
30. Heron JF, Goedhals L, Jordaan JP. Oral granisetron alone and in combination with dexamethasone: a double-blind randomized comparison against high-dose metoclopramide plus dexamethasone in prevention of cisplatin-induced emesis. The Granisetron Study Group. *Ann Oncol* 1994; 5: 579.
31. Roscoe JA, Bushunow P, Morrow GR. Patient expectation is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy: a University of Rochester Community Clinical Oncology Program study of patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 2701.
32. Greenberg DB, Surman OS, Clarke J, Baer L. Alprazolam for phobic nausea and vomiting related to cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 549.
33. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş Kitapçılık 2000; 384-97.
34. Chow VC, Lee CW, Ho EH, Chan CK, Yong RM, Li AL, et al. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients by bioelectrical impedance. *Perit Dial Int* 2003; 23 Suppl 2; 55.

35. Martín Moreno V, Gómez Gandoy JB, Antoranz González MJ. Measurement of body fat with bioelectric impedance, skinfold thickness, and equations based on anthropometric measurements. Comparative analysis. *Rev Esp Salud Publica* 2001; 75: 221.
36. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 215.
37. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3264.
38. Portugal RD. Obesity and dose individualization in cancer chemotherapy: the role of body surface area and body mass index. *Med Hypotheses* 2005; 65: 748.
39. Schwartz J, Toste B, Dizon DS. Chemotherapy toxicity in gynecologic cancer patients with a body surface area (BSA)>2 m². *Gynecol Oncol* 2009; 114: 53.
40. Rosner GL, Hargis JB, Hollis DR, Budman DR, Weiss RB, Henderson IC. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from Cancer and Leukemia Group B Study 8541. *J Clin Oncol* 1996; 3000-8.
41. Abdah-Bortnyak R, Tsalic M, Haim N. Actual body weight for determining doses of chemotherapy in obese patients: evaluation of treatment tolerability. *Med Oncol* 2003; 20: 363-8.
42. Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 1205-11.
43. Lyman GH. Chemotherapy dose intensity and quality cancer care. *Oncology* 2006; 20: 16-25.
44. Farker K, Merkel U, Wedding U, Hippus M, Höffken K, Hoffmann A. Chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, 5-FU and sodium folinate in metastatic gastrointestinal cancer patients: original analysis of non-hematological toxicity and patient characteristics in a pilot investigation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(1): 31-7.
45. Sekine I, Segawa Y, Kubota K, Saeki T. Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: index for personalized antiemetic prophylaxis. *Cancer Sci* 2013; 104: 711.

46. Murakami M, Hashimoto H, Yamaguchi K, Yamaguchi I, Senba S, Siraishi T. Effectiveness of palonosetron for preventing delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy in patients with gastrointestinal cancer. *Support Care Cancer* 2013.
47. Hilarius DL, Kloeg PH, van der Wall E, van den Heuvel JJ, Gundy CM, Aaronson NK. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in daily clinical practice: a community hospital-based study. *Support Care Cancer* 2012; 20: 107.
48. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Latreille J, Kaizer L. Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. Quality of Life and Symptom Control Committees of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 116.
49. Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2010; 18: 1171.
50. Warr DG, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2011; 19: 807.
51. Glare PA, Dunwoodie D, Clark K, Ward A, Yates P, Ryan S, Hardy JR. Treatment of nausea and vomiting in terminally ill cancer patients. *Drugs* 2008; 68: 2575.
52. Gordon P, Legrand SB, Walsh D. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Eur J Pharmacol* 2014; 722: 187.