

Kemoterapiye Bağlı Gelişen Nöropatiye Karşı Venlafaksinin Koruyucu Etkinliğinin Araştırılması

The Evaluation of the Protective Effect of Venlafaxine Against Chemotherapy Induced Neuropathy

Dr. Mehmet BATMAZOĞLU,^a
Dr. Türkan EVRENSEL,^b
Dr. Osman MANAVOĞLU,^b
Dr. Özkan KANAT,^b
Deniz SİĞİRLİ^c

^aNefroloji BD,
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Denizli

^bMedikal Onkoloji BD,
Biyostatistik AD,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Bursa

Geliş Tarihi/Received: 28.09.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 27.12.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Mehmet BATMAZOĞLU
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Denizli
TÜRKİYE/TURKEY
mbatmazoglu@pamukkale.edu.tr

ÖZET Amaç: Taksanlar meme kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), over kanseri, baş-boyun tümörleri gibi birçok malignitenin tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan kemoterapi ilaçlarıdır. Bu ajanların oluşturduğu toksisite kemik iliği supresyonu (özellikle nötropeni), hipersensitivite reaksiyonları, cilt reaksiyonları, ödem ve nörotoksiteyi kapsamaktadır. Nörotoksite bu ajanlarla kümülatif olarak ortaya çıkan ve doz kısıtlayıcı olabilen önemli bir yan etkidir. En göze çarpan nörotoksite duyuşal nöropatidir. Taksanlara bağlı gelişen nöropatinin mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. Taksanların hücre içi mikrotübüllerde agregasyonlar oluşturdukları bilinmektedir. Nöronal hücrelerin mikrotübüllerinde oluşan bu anormal agregasyon sonucu nöropati oluşmaktadır. Son zamanlarda yeni kuşak antidepressif ajanlardan biri olan venlafaksin kemoterapiye bağlı nöropatik semptomların tedavisinde kullanılabileceği belirtilmektedir. Bu çalışmada, paklitaksel ve dosetaksel ile birlikte venlafaksin kullanımının nörotoksite üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2004-Eylül 2004 arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda solid tümör nedeniyle paklitaksel veya dosetaksel bazlı kemoterapi planlanan 22 hasta çalışmaya dahil edildi. A grubunda bulunan 12 hastaya sadece kemoterapi (dosetaksel veya paklitaksel içeren), B grubunda bulunan 10 hastaya ise kemoterapinin ilk dozuyla birlikte venlafaksin 75 mg gün tedavisi başlandı. Tüm hastaların, kemoterapiye başlanmadan önce ve son uygulanan kemoterapiyi takiben total nöropati skorları (TNS) ve vizüel analog skala tespit edildi. **Bulgular:** Çalışmada grupların TNS ve VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. **Sonuç:** Sonuç olarak, venlafaksin taksana bağlı kemoterapi rejimleri neticesinde gelişen nöropatide koruyucu bir etkinliğinin olmadığı kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Nörotoksik semptomlar; paklitaksel; dosetaksel; venlafaksin

ABSTRACT Objective: Taxanes are widely used chemotherapeutic agents in the treatment of several malignancies including breast, non-small cell lung, ovarian and head and neck cancers. Toxicity of these agents includes bone marrow suppression (principally neutropenia), hypersensitivity reactions, cutaneous reactions, edema and neurotoxicity. Neurotoxicity develops cumulatively and is among the most important and dose limiting toxicity of these agents. The most prominent neurotoxicity is sensory neuropathy. The precise mechanism for taxane-induced neuropathy is still unknown. The taxanes are known to promote aggregation of intracellular microtubules. Abnormal aggregation of microtubules in the neuronal cells may cause this neuropathy. Recently, a novel antidepressant agent venlafaxine was reported to have a preventive role in the chemotherapy-induced neurotoxicity. In this study, we aimed to investigate the protective effect of venlafaxine against paclitaxel- and docetaxel-induced neurotoxicity while using it with paclitaxel and docetaxel. **Material and Methods:** Between January 2004 and September 2004 in the Department of Oncology, School of Medicine, Uludağ University, 22 patients with solid tumors planned to receive paclitaxel or docetaxel based chemotherapy were enrolled in the study. 12 patients in group A were treated with chemotherapy alone while 10 patients in group B were treated with chemotherapy plus venlafaxine (75 mg/day). Total neuropathy scores (TNS) and pain scores (VAS) were determined for all patients before chemotherapy and after the last course of chemotherapy. **Results:** There was no statistically significant difference in terms of TNS and VAS scores between groups A and B. **Conclusion:** As a result, we decided that venlafaxine had no protective effect on neuropathy induced by taxane-dependent chemotherapy regimens.

Key Words: Neurotoxicity Syndromes; paclitaxel; venlafaxine; docetaxel

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008, 28:425-436

Paklitaksel, Kuzey Amerika'da yaşayan yew ağacının (*Taxus brevifolia*) kabuğundan elde edilen doğal bir üründür. İlacın kimyasal yapısı 1962'de Wani ve ark. tarafından keşfedilmiş ancak etki mekanizması Schiff ve ark. tarafından 1979'da tanımlanabilmiştir.¹

Taksanlar etkilerini hücre siklusunun G2 ve M fazlarında mikrotübül stabilizasyonu yaparak gösterirler. Bu onları disintegrasyona dirençli kılar ve böylece normal mitotik süreç kesintiye uğrar.¹⁻⁴ Taksanların mikrotübül stabilizasyonu dışında başka etki mekanizmalarının da bulunduğu belirtilmektedir. Bunlar, bcl-2 fosforilasyonu, p53 modülasyonu ve bunlardan bağımsız veya bağımlı olabilen apoptotik etki şeklindedir. Paklitakselin ayrıca radyosensitize edici, immün modülasyon yapıcı ve anti-anjiyojenik özelliklerinin de bulunduğu belirtilmektedir.^{4,5}

Her iki ilaçta başta meme kanseri olmak üzere, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), baş-boyun tümörleri ve over kanseri olmak üzere birçok malignitenin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.^{1,3} Yapılan faz II çalışmalar paklitakselin oldukça etkin bir ajan olduğunu ortaya koymuştur.³ Paklitakselle refrakter over kanserlerinde %19-%36, metastatik meme kanserlerinde %27-%62, KHDAK'da %21-%24, KHDAK'da %37, baş-boyun tümörlerinde %34 ve metastatik melanomada %12-%14 gibi yanıt oranları elde edilebilmektedir.³ Gastrointestinal sistemin adenokarsinomlarında minimal etkinliği olduğu, böbrek hücreli kanserde ise etkisiz olduğu gösterilmiştir.³ KHDAK tedavisinde tek başına paklitaksel kullanımının ilk sonuçları M.D. Anderson Kanseri Merkezi ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) tarafından bildirilmiştir.^{6,7} Her iki çalışmada da paklitaksel 24 saatlik infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Yanıt oranları sırasıyla %24 ve %21 olarak bildirilmiştir. Hainsworth'un 135 mg/m² olarak 1 saatte uyguladığı paklitaksel tedavisine %12 düzeyinde yanıt elde ederken, 200 mg/m² paklitaksel uyguladığı hastalarda yanıt oranı %31 düzeylerinde olması, paklitakselin yüksek dozlarda daha etkili olduğunu göstermektedir.⁸ Nörotoksik semptomlar 100-200 mg/m²lik kümülatif bir dozdan sonra tedavinin ilk 48 saati içinde çıkabilir (bazı

araştırmacılara göre 250 mg/m² ve üzerindeki dozlarda periferik nöropati gelişmektedir).^{9,10} Tek ajan olarak ya da kombinasyonda paklitakselin tavsiye edilen uygulama dozları 135 ile 250 mg/m², genellikle 3 saatlik infüzyonlar halinde ve her 3 haftada bir tekrarlanmasıdır.¹ Dosetaksel için günümüzde tavsiye edilen doz ise 60 -100 mg/m² olup, üç haftada bir ve 1 saatlik infüzyonlar şeklinde uygulanması önerilmektedir.^{1,2,11}

Paklitaksel tedavisinden önce sisplatinin uygulandığı durumlarda paklitaksel klirensinin %25 azaldığı ve bunun sonucunda da nötropeni insidansının çok belirgin olarak arttığı belirtilmektedir.¹² Karboplatin ile paklitaksel kombinasyonu ise iyi tolere edilmektedir.¹³

Dosetaksel tedavisinde total doz ile ilişkili olarak hastaların %50-%60'ında tedavinin 3 veya 5 siklusu sonrasında bir kümülatif sıvı retansiyon sendromu gözlenebilmektedir. Bu nedenle 3 günlük steroid bazlı medikasyon (8 mg deksametazon, günde 2 kez) tavsiye edilmektedir.¹⁴

Dosetaksel ile nöropati genelde hafif ve orta derecede olup; parestezi, vibrasyon duyusunda ve derin tendon reflekslerinde kaybolma gelişebilmektedir. Dosetaksel ile normal dozlarda nörotoksikite paklitaksel kadar belirgin değildir.^{1,9,10} Birçok klinik ve elektrofizyolojik çalışma ile özellikle yüksek kümülatif dozlardan sonra (>400 mg/m²) nöropati geliştiği gösterilmiştir. Genellikle duysal nöropati gelişmekte, motor ve duysal sinir aksiyon potansiyellerinde amplitüd düşüklüğü, motor konduksiyonda yavaşlama saptanmaktadır. Peroneal sinir biyopsilerinde büyük miyelin liflerinin kaybı ve bazen aksonal dejenerasyon gelişimi gözlenebilmektedir.¹⁵ Bazı hastalarda proksimal motor güçsüzlüğü gibi belirtiler gözlenebilmektedir. Tedavinin sonlanmasını takiben nöropati gerileyebilir, fakat aynen devam edebildiği bildirilmektedir.^{10,11}

Paklitaksel motor ve duysal belirtileri olan bir nöropatiye sebep olmakla birlikte duysal nöropati daha ön plandadır. En sık semptomlar eldiven-çorap tarzında uyuşukluk ve parestezidir. Ciddiyeti kümülatif doz artışı ile ilişkilidir. Özellikle diyabetliler, alkol kullanımı olanlar ya da önceden periferik nöropatisi olanlar, taksan tedavisi sonrası ciddi nörotoksikite gelişmesi açısından adaydırlar.^{10,16} Paklitak-

sel tedavisi sırasında grand mal tarzında epileptik nöbet geçiren olgular da bildirilmiştir.¹⁷

Nörotoksik belirtilerin ortaya çıkma sıklığı ve şiddeti paklitakselin kümülatif dozu ile ilişkilidir.^{9,16,18-21} Nöropatik semptomlar genellikle halsizlik ve paresteziyle başlar. El ve ayaklarda ağrılar, uyuşukluk, yazı yazma, düğme ilikleme gibi günlük yaşam hareketlerinde güçlükler, özellikle de gece ortaya çıkan denge bozukluğu, kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinde azalmaya bağlı, daha çok ayaklarda ortaya çıkan titreme gelişmesi beklenebilen diğer semptomlar arasındadır. Paklitaksel tedavisi sonrası sural sinir üzerinde yapılan histolojik çalışmalarda orta derecede lif kaybı, aksonal atrofi ve büyüme geriliği ile sekonder olarak demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon geliştiği gösterilmiştir.^{10,22,23}

Nöropatik ağrı ve miyalji tedavisinde amitriptilin ve antihistaminergik ajanlar, antikonvülanlar, selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI), non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), opioidler kullanılmaktadır.^{15,24-26} Bu ilaçlar kısmen fayda sağlamakla birlikte, çok yüz güldürücü sonuçlar vermemektedir. Deney hayvanları ile yapılan bazı çalışmalarda nöronal büyüme faktörlerinin uygulanması ile toksik nöropatinin önlenildiği bildirilmektedir.²⁷ ACTH analogu Org-2276 ile in vivo yapılan çalışmalarda paklitaksel nedenli nörotoksiste gelişimi engellenmiştir.^{4,9,28} Ayrıca randomize ve plasebo kontrollü olmayan çalışmalarda yüksek doz paklitaksel tedavisi alan hastalarda glutamin ile nöropatinin gelişmesi büyük ölçüde önlenbilmiştir.²⁹ Faz I çalışmalarında amifostin, paklitakselin yüksek dozlarda güvenli bir şekilde kullanımını sağlamıştır.³⁰

Venlafaksin, muskarinik, kolinerjik, histaminik ya da α_1 -adrenerjik reseptörlere bağlanmayan bir feniletilamin bisiklik antidepressan olup, etkisini serotonin, norepinefrin (NE) ve yüksek dozlarda (>225 mg) dopamin geri alım inhibisyonu yaparak gösterir.^{15,26,31} Venlafaksin çeşitli kronik ağrı durumlarında araştırılmıştır; bunların arasında nöropatik ağrı da vardır. Literatürde ayrıca fibromiyalji, refleks sempatik distrofi, interkostal nevralsi, multipl skleroz, herpes zoster sonrası ağrı da da kullanılmış olup olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Venlafaksinın antidepressif etkisinden bağımsız olarak antinosiseptif etki de göstermektedir. Etkili

dozları, günde 37.5 mg ile 300 mg arasında değişmektedir ve hastalar tarafından ağrıda değişik derecelerde rahatlama bildirilmiştir. Diyabetik hastalarda nöropatik semptomları plaseboya oranla oldukça başarılı şekilde azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiş olup, bu nedenle diyabetik nöropatili hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.³² Deneysel olarak sıçanlar üzerinde oluşturulan nöropatide termal hiperaljeziyi önlediği de gösterilmiştir.³³ Oksaliplatinin duyuşal nöronlarda sodyum kanal kinetiklerini değiştirerek oluşturduğu nöropatik semptomlardan korunmada veya tedavide başarılı sonuçlar göstermesi nedeniyle venlafaksinın sodyum kanalları üzerine de etkisi olabileceği düşünülmektedir.³⁴

Venlafaksin bir non-opiat analjezik olan tramadol ile moleküler ve farmakolojik olarak birçok benzerlik göstermekte ve günümüzde çok çeşitli ağrı sendromlarının tedavisinde kullanılmaktadır.³⁵⁻³⁷ Tramadolun analjezik etkisini μ , NE ve 5-HT reseptörleri üzerinden oluşturduğu düşünülmektedir. Venlafaksin de aynı şekilde steroselektif farmakoloji göstermektedir.³⁵ Jean-Philippe Durand ve François Goldwasser yayınladıkları olgu raporunda paklitaksel sebepli kümülatif nörosensitif toksisitenin tedavisinde venlafaksinın potansiyel etkinliğinin olduğunu kanıtlamışlardır.¹⁵ Fakat bu konuyla ilgili plasebo kontrollü herhangi bir başka çalışma yapılmamıştır.

Yaptığımız bu prospektif randomize çalışmada, solid tümörlü hastalarda taksan kullanımına bağlı gelişebilen nörotoksiste semptomlarının önlenmesinde venlafaksinın etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Ocak 2004-Eylül 2004 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı (AD) Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nca yapıldı. UÜTF Dekanlığı Etik Kurulu'ndan onay alınmasını takiben başlanılan çalışmaya 18-65 yaş arası, takip ve tedavisi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nca sürdürülen solid tümörlü ve taksan içeren kemoterapi rejimi başlanması planlanan toplam 22 hasta (13 erkek, 9 bayan) alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur da

(sözlü ve yazılı olarak) alındı. Diyabetikler, alkol bağımlıları, akut ya da kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalığı bulunanlar, megaloblastik anemisi olanlar, daha önceden bilinen nöropatisi olan ya da ilk muayane sırasında nöropatik bulgulara rastlananlar, ekstremitte amputasyonu yapılmış olanlar, SSRI, opioid, karbamazepin, fenitoin, valproat, benzodiazepin, kas gevşetici, trisiklik anti-depresan ve analjezik kullananlar veya son bir ay içinde bu ilaçlardan herhangi birini kullanmış olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışma esnasında bu ilaçlardan herhangi birinin kullanılmasına izin verilmedi. Karnofsky performans skoru \geq 70 ve üzerinde, lökosit sayısı \geq 4000/mm³, nötrofil sayısı \geq 1500/mm³, trombosit sayısı \geq 100.000/mm³, açlık kan şekeri <110 mg/dL, HbA_{1c} <6, üre <50 mg/dL, kreatinin <1.5 mg/dL, kreatinin klirensi \geq 50 mL/dk, serum total bilirübini <2 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri normalin 1.5 katından az, protrombin zamanı <15 sn, protrombin aktivitesi >70, serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri normal düzeylerde bulunan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastalar iki kola randomize edildi. A grubundaki hastalara sadece kemoterapi uygulanırken B grubundaki hastalara kemoterapinin ilk gününden başlamak suretiyle venlafaksin 75 mg/gün (Efexor XR 75 mg kaps, Wyeth Co.) tedavisi başlan-

dı ve çalışmanın sonuna kadar devam edildi. Kemoterapi, opere edilmiş hastalarda operasyondan 15 gün sonra, radyoterapi uygulanmış hastalarda ise tedavinin bitiminden 3 hafta sonra başlandı.

Her iki kemoterapi ajanı hastalara premedikasyon sonrası 500 ml %0.9 NaCl içinde 1 saatte uygulandı. Hastalar tedavinin 7. gününde kontrole çağrıldılar. Tedavinin yan etkilerinin ağırlıklı olarak sorgulandığı bir anamnezden sonra ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, primer tümör ve tedavi ile ilgili ayrıntıları dökümanete edildi. Çalışmanın başındaki (0. hafta) ve aldığı son kemoterapi (3 ay-6 ay) sonrasındaki fizik muayene bulguları, TNS ilaçlara bağlı gelişen yan etkiler ve nörotoksik semptomlar kaydedildi.^{22,38} Çalışma süresince ağrı monitörizasyonu amaçlı vizüel analog skala (VAS) kullanıldı.

Cornblath tarafından geliştirilip, Chaudhry ve ark.ca modifiye edilen ve güvenilirliği ispatlanan TNS; duyuşsal semptomlar, motor semptomlar, iğneye hassasiyet, vibrasyona hassasiyet, güç, derin tendon refleksi, ENMG'de sural ve peroneal sinir amplitüd azalmalarını gösteren sekiz alt parametreden ve her bir parametreye 0-4 arası verilen puanların toplamından oluşmaktaydı (Tablo 1).^{22,36} Bütün hastalar, tanısı ve çalışma grubu bilinmemek şartıyla aynı nöroloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

TABLO 1: Total nöropati skalası (TNS).

Parametre	0	1	2	3	4
Duyusal semptomlar	Yok	Sadece el ve ayak parmaklarıyla sınırlı	El ve ayak bilekleriyle sınırlı	Dirsek ve dize kadar çıkan	Dirsek ve dize aşan veya fonksiyon kaybına neden olan
Motor semptomlar	Yok	Hafif	Orta derecede	İleri derecede	Paralizi
İğneye hassasiyet	Normal	El/ayak parmaklarında azalmış	El/ayak bileğine dek azalmış	Diz, dirseğe kadar azalmış	Diz ve dirseği aşan azalma
Vibrasyona hassasiyet	Normal	El/ayak parmaklarında azalmış	El/ayak bileğine dek azalmış	Diz, dirseğe kadar azalmış	Diz ve dirseği aşan azalma
Güç	Normal	Hafif güçsüzlük	Orta derecede güçsüzlük	Ciddi güçsüzlük	Paralizi
Derin tendon refleksi	Normal	Aşil hipoaktif	Aşil abolik	Aşil abolik, diğerleri azalmış	Tüm DTR'ler abolik
Sural amplitüd	Normal/azalmış <%5 NAS	%76-95 NAS	%51-75 NAS	%26-50 NAS	%0-25 NAS
Peroneal amplitüd	Normal/azalmış <%5 NAS	%76-95 NAS	%51-75 NAS	%26-50 NAS	%0-25 NAS

NAS: Normalin alt sınırı.

Nörotoksik semptomlar olarak karıncalanma, yanma, batma, ağrı, keçelenme, üşüme, iğnelenme, hiperalgezi gibi duyuşal semptomlar ve el ve ayakta ki güçsüzlük, eskiye göre çabuk yorulma, dermansızlık gibi motor semptomlar ayrıntılı olarak sorgulandı, fizik muayene ile duyuşal ve motor kusurlar belirlendi. Yine diapozonla distal ve proksimal kemik çıkıntılarda vibrasyona olan hassasiyet ölçüldü.

Sural ve peroneal sinir amplitüd tayini için hastaların UÜTF Nöroloji AD, ENMG laboratuvarında Mealtronic, Keypoint 4 cihazı ile ENMG'leri yapıldı. Tüm hastalarda sinir ileti çalışmaları non-dominant üst ve alt ekstremiteelerde, ekstremitte sıcaklıkları alt ekstremitte için 32°C, üst ekstremitte için 33°C'nin üstünde olmak koşuluyla gerçekleştirildi. Daha öncesine ait periferik sinir hasarı olduğu bildirilen hastalarda dominant ekstremitede çalışıldı. Sinir ileti çalışmaları, sural, ulnar, median ve radial, duyuşal; tibial, peroneal, median ve ulnar motor sinirlerde gerçekleştirildi. Duyuşal sinir ileti çalışmaları ortodromik, motor ileti çalışmalarını antidromik olarak gerçekleştirildi. UÜTF Nöroloji AD ENMG laboratuvarı için kullanılan normal değerler kullanıldı. Çalışmalar standart uyarı ve kayıt noktalarından yüzeyel bar kayıt elektrotları ile gerçekleştirildi. Uyarılar 0,1 milisaniye süre ve 1 Hz'lik kare dalgalar ile verildi.

İstatistiksel analizler

İstatistiksel analizler, UÜTF İstatistik Ana Bilim Dalında "SPSS for Windows Version 11,0 Statistics" modülünde gerçekleştirildi. Kategorik verilerin analizinde Fisher ki-kare testi, gruplar arası karşılaştırmalarda, dağılıma göre Mann Whitney U testi ve T-testi kullanıldı. $p < 0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada A grubunda 40 (ort. siklus sayısı 3.3), B grubunda 44 (ort. siklus sayısı 4.4) olmak üzere toplam 84 siklus kemoterapi uygulandı ve kür sayısı yönünden 2 grup arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0.530$). Çalışma süresince 1 hastada tüberküloz, 2 hastada tedavi altında progresyon gelişti. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri (Tablo 2)'de özetlenmiştir.

Tüm hastaların %59'u akciğer kanseri (ca), %31.8'i meme ca, %9.1'i ise diğer malignitelerden oluşmaktaydı. A grubundan 7 hasta (%58.3), B grubundan ise 6 hasta (%60) Evre IV, diğer hastaların ise tümü Evre III'dü ($p = 1.000$). Çalışmaya alınan hastaların %59'unda en az bir metastaz, %30'unda ise iki veya daha fazla metastaz bölgesi mevcuttu.^{7,13} Her iki çalışma grubunda da metastatik hastalık ve çalışma öncesi cerrahi ve/veya radyoterapi ve/veya kemoterapi görmüş olma oranları arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Yine her iki grupta da paklitaksel/dosetaksel uygulanan hasta oranları benzer dağılım göstermekteydi. 12 hastaya (%54.5) paklitaksel, 10 hastaya (%45.5) ise dosetaksel tedavisi uygulandı (Tablo 3). Kemoterapi seçim oranlarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü ($p = 0.056$).

Paklitaksel dozu haftalık planlanan hastalara 80-100 mg/m², 3 haftada bir planlanan hastalara ise 175 mg/m² olarak uygulandı. Dosetaksel tedavisi, haftalık planlananlara 30-40 mg/m², 3 haftada bir planlanan hastalara ise 75-100 mg/m² doz olarak uygulandı. Çalışma süresince uygulanan toplam paklitaksel dozu (mg/m²) açısından bakıldığında gruplar arasında fark olmadığı görüldü ($p = 0.073$).

Her iki grup arasında uygulanan kür sayısı açısından bakıldığında hem paklitaksel, hem de dosetaksel sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi (Tablo 4, 5). Grup A'daki hastalara ortalama 3.2 kür paklitaksel ve 3.2

TABLO 2: Demografik özellikler

	Grup A	Grup B	
Hasta sayısı (N)	12	10	
Yaş (ort.)	54.5 ± 2.6	50.7 ± 2.1	$p > 0.05$
Cinsiyet			
Erkek	6 (%50)	7 (%70)	$p > 0.05$
Kadın	6 (%50)	3 (%30)	
Tanı			
Akciğer Ca	5 (%41.7)	8 (%80)	$p > 0.05$
Meme Ca	5 (%41.7)	2 (%20)	
Diğer	2 (%16.7)	-	
Evre			
III	5 (%41.7)	4 (%40)	
IV	7 (58.3)	6 (%60)	$p > 0.05$

TABLO 3: Çalışma gruplarının özellikleri

	Grup A	Grup B	
Metastatik olanlar	7 (%58)	6 (%60)	p> 0.05
Op geçirmiş olanlar	9 (%75)	7 (%70)	p> 0.05
RT almış olanlar	5 (%41.7)	8 (%80)	p> 0.05
Op + RT	5 (%41.7)	7 (%70)	p> 0.05
Paklitaksel alanlar	7 (%58.3)	5 (%50)	p> 0.05
Dosetaksel alanlar	5 (%41.7)	5 (%50)	p> 0.05
Öncesinde KT almış olanlar	7 (%58.3)	6 (%60)	p> 0.05
Üç haftada bir tedavi uygulananlar	6 (%50)	3 (%30)	p> 0.05
Haftada bir tedavi uygulananlar	6 (%50)	7 (%70)	p> 0.05
Semptom - tanı arası ortalama süre (ay)	5.5 ± 1.4	5.0±1.5	p> 0.05

Op: Operasyon, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi

TABLO 4: Uygulanan ortalama kür sayısı (paklitaksel)

	N	Ort.	Min.	Maks.
Grup A	7	3.2 ± 0.3	2	4
Grup B	5	4.0 ± 0.5	3	6

p> 0.05

TABLO 5: Uygulanan ortalama kür sayısı (dosetaksel).

	N	Ort.	Min.	Maks.
Grup A	5	3.2 ± 0.3	2	4
Grup B	5	4.8 ± 0.5	3	6

p>0,05

kür dosetaksel uygulandı. Grup B'deki hastalara ise ortalama 4 kür paklitaksel ve 4.8 kür dosetaksel tedavisi uygulandı. Taksan tedavisiyle birlikte her iki gruptan da 5'er hastaya karboplatin tedavisi uygulandı. Bunun haricinde B grubundan 2 hastaya dosetaksel tedavisiyle birlikte kapasitabin, 1 hastaya da sisplatin tedavisi verildi. Çalışma süresince A grubundaki hastalara ortalama 651 mg/m² (450-960), B grubundaki hastalara ise ortalama 960 mg/m² (525-1200) paklitaksel uygulandı (Tablo 6). Yine tüm çalışma süresince A grubundaki hastalara ortalama 316 mg/m² (202-480), B grubundaki hastalara ise ortalama 530 mg/m² (400-680) dosetaksel tedavisi uygulandı (Tablo 7).

Venlafaksin TNS ve VAS'ları üzerine etkisini anlayabilmek için, son kemoterapiyi takiben el-

de edilen TNS ve VAS'larından, ilk kontrol sırasında tespit edilen skorlar çıkarılarak aradaki farkların ortalaması hesaplandı. Daha sonra her iki grup arasındaki skor farklarının istatistiksel anlamlılığı belirlendi. Uygulanan Taksan türü ayırımı yapılmaksızın yapılan değerlendirmede TNS ve VAS'ları üzerine A ve B gruplarının anlamlı farklılık oluşturmadığı belirlendi (Tablo 8).

Nörolojik muayane, semptom sorgulaması ve ENMG'de sural ve peroneal amplitüd azalmasına göre yapılan skorlamada uygulanan kemoterapötik ajan ayırımı yapılmaksızın elde edilen sonuçlara göre A ve B grubu arasında hiçbir parametrede an-

TABLO 6: Çalışmada uygulanan toplam paklitaksel dozu (mg/m²).

	N	Ort.	SH	Min.	Maks.
Grup A	7	651.4	66.3	450.0	960.0
Grup B	5	960.2	124.1	525.0	1200.0

SH: Standart hata.

p> 0.05

TABLO 7: Çalışmada uygulanan toplam dosetaksel dozu (mg/m²).

	N	Ort.	SH	Min.	Maks.
Grup A	5	316.6	53.0	202.2	480.0
Grup B	5	530.2	50.6	400.0	680.0

SH: Standart hata.

p< 0.05

TABLO 8: TNS ve VAS skorlarının karşılaştırılması.

	İkinci ve ilk TNS skorları arası fark	İkinci ve ilk VAS skorları arası fark
Grup A		
N	11	12
Ort.	4.8	16.9
SH	1.3	3.2
Min.	0	0
Maks.	14.0	40.0
Grup B		
N	8	10
Ort.	5.1	16.0
SH	1.5	4.3
Min.	-1	0
Maks.	11.0	40.0
	p> 0.05	p> 0.05

TABLO 9: Nörolojik muayene ve semptom skorları yönünden değerlendirme

	Duyusal sempt.	Motor sempt.	Ağrıya hassas.	Vibras. hassas.	Güç azalması	DTR azalması	Sural amplitüt.	Peron. amplitüt.
Grup A								
N	12	12	12	12	12	12	12	12
Ort.	0.3	0.5	0.7	1.0	0.2	0.8	1.1	0.4
SH	0.2	0.1	0.3	0.5	0.1	0.3	0.3	0.3
Min.	-1	0	0	-3	0	-1	0	-1
Maks.	2.0	2.0	3.0	4.0	1.0	4.0	4.0	3.0
Grup B								
N	10	10	10	10	10	10	10	10
Ort.	0.8	0.4	0.7	0.9	0.1	1.5	0.4	0.2
SH	0.3	0.2	0.4	0.8	0.1	0.5	0.2	0.2
Min.	0	-1	0	-4	0	0	0	0
Maks.	3.0	2.0	4.0	4.0	1.0	4.0	2.0	2.0
	p> 0.05	p> 0.05	p> 0.05	p> 0.05	p> 0.05	p> 0.05	p> 0.05	p> 0.05

SH: Standart hata.

lamalı bir farklılık tespit edilmedi. Yani venlafaksin verilen grup ile verilmeyen grup arasında TNS parametreleri skorları yönünden herhangi bir farklılık yoktu (Tablo 9). Nörolojik semptom, muayene bulgusu ve ENMG sonuçlarının değerlendirilmesi 2. değerlendirmede elde edilen verilerin çalışmanın başında elde edilen ilk verilerle karşılaştırılması yapıldı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Nörotoksosite, taksanların önde gelen ve yaşam kalitesini bozan yan etkilerinden biridir.³⁹ Dosetaksele göre paklitakselde daha belirgin olarak ortaya çıkan bu semptom, özellikle nörotoksik potansiyele olan bir ajanla kombine edildiğinde daha sık ve daha ciddi olabilmektedir.³⁹ Bununla birlikte diyabetliler, alkol kullananlar, böbrek yetmezliği hastaları, megaloblastik anemisi olanlar, daha önceden bilinen nöropatisi bulunanlar paklitaksel ile ciddi nöropati gelişimine daha yatkındırlar.^{3,15,39}

Periferik sinir sistemindeki bir hasarlanma sonucunda çeşitli mekanizmalar ağrı oluşturabilir. Bu mekanizmalardan hiçbiri hastalığa özgü değildir ve tanıdan bağımsız olarak herhangi bir hastada birçok farklı ağrı mekanizması eş zamanlı olarak mevcut olabilir.⁴⁰⁻⁴² Taksan sebepli nöropatinin sebebi kesin olarak bilinmemektedir.^{10,15,43} Taksanların intrasellüler mikrotübüllerin agregasyonuna neden

oldukları bilinmektedir. Nöronal hücrelerdeki anormal mikrotübül agregasyonun nöropatiye neden olabileceği belirtilmektedir.^{43,44} Ek olarak taksanların intrensek toksisiteye sahip olduğu ve direkt olarak hücreleri hasarladığı da öne sürülmektedir.⁴³ Diyabetik hastalarda nöropati daha sık ve şiddetli olabilmekte, önceden vinkristin ya da sisplatin almış olan hastalarda paklitaksel veya dosetaksel tedavisi sonrasında şiddetli sensorimotor polinöropati gelişebilmektedir.^{1,10,45,46} Paklitakselin; duyuşal nöropati, aksonopati, dorsal kök gangliopatisi, Schwann hücre anormalliği veya daha büyük bir ihtimalle bunların kombinasyonuna bağlı bir nöropati geliştirdiği düşünülmektedir.^{1,44,46}

Paklitaksele bağlı nöropatik ağrının mekanizmasını araştırmak amacıyla bazı prelinik çalışmalar yapılmıştır. Authier ve ark, Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlara 32 mg/kg tek doz intraperitoneal olarak paklitaksel uygulayarak, yeni bir nöropatik ağrı modeli oluşturmayı hedeflemişlerdir.⁴⁷ Paklitaksel uygulaması, hızlı bir şekilde ve ciddi olarak mekanik hiperaljezi ve termal hipotaljezi oluşturmuş fakat mekanik ve termal allodini oluşturmamıştır. Polomano ve ark.da erkek sıçanlarda deneysel olarak paklitaksele bağlı periferik nöropati oluşturmak amacıyla 0.5, 1 ve 2 mg/kg paklitakseli ardışık günlerde intraperitoneal olarak uygulamışlar.⁴⁸ Paklitakselin her 3 dozu da ısı-hipe-

raljezisine, mekano-allodiniye, mekano-hiperaljeziye ve soğuk allodiniye sebep olmuştur, fakat motor performans üzerine etkisi olmamıştır. Nöropatik ağrı günler içinde başlamış ve birkaç haftaya kadar uzamıştır. Herhangi bir doz-yanıt ilişkisi saptanmamıştır.

Bazı araştırmacılar ise deneysel olarak ratlarda geliştirdikleri paklitaksel sebepli ağrılı periferik nöropatide ikincil mesajcı olarak protein kinaz C ϵ ve protein kinaz A'nın rol oynadığını, bu noktadan yola çıkılarak paklitaksel nedenli ağrılı nöropatiye tedavi arayışlarına gidilebileceğini belirtmektedirler.⁴⁹

Devore ve ark. paklitakseli (175-200 mg/m²) karboplatin ile kombine ederek yaptıkları bir çalışmada, 24 saatte uygulanan hastaların %7'sinde evre 1-3 nörotoksisite gelişirken, 1 saatte uyguladıklarında bu oranın %41 olması, kısa süreli infüzyon tedavilerinin daha yüksek oranlarda nörotoksisiteye yol açtığını düşündürmüştür.⁵⁰ Langer ve ark. yapılan başka bir çalışmada 135-215 mg/m² paklitakseli karboplatin ile kombine olarak 24 saatte uyguladıkları hastalarda, %36 evre 1-3 nörotoksisite gelişirken, 1 saatte uygulananlarda bu oranın %62'ye yükselmesi ve karboplatin dozunun sabit kalmasına rağmen paklitakselin daha yüksek dozlara çıkıldığında (175-280 mg/m²), 1 saatlik infüzyonlar sonrası %75'inde evre 1-3 nörotoksisite gelişmiş olması, kısa süreli tedavilerin daha nörotoksik olduğunu göstermesi yanında artan paklitaksel dozlarının nörotoksisite sıklığını artırabildiğini göstermektedir.^{51,52}

Pycha ve ark. üriner traktus transizyonel hücreli kanserli hastalarda paklitaksel (175 mg/m²) ve karboplatinden oluşan kombine kemoterapi uygulamaları sonrasında hastaların %9,4'ünde grade 3-4 nörotoksisite geliştiğini bildirmişlerdir. Fountzilias⁵⁴ ise aynı doz ile meme kanserli kadınlara uyguladığı tedavi sonrasında sadece %1,5 oranında grade 3-4 nöropati geliştiğini bildirmiştir. İleri evre KHDAK'lı hastalarda 175 mg/m² doz ile Millward ve ark⁵⁵ yapmış olduğu başka bir çalışmada ise ilk kür sonrası hastaların %22'sinde evre 1-2 nöropati gelişirken, 4. kürden sonra oranın %46'ya yükselmiş olması paklitakselin nörotoksik yan etkisinin kümülatif olduğunun başka bir kanıtıdır.⁵⁵

Kısa infüzyon sürelerinin nörotoksisite insidansını artırdığı yaygın olarak belirtilmekle birlikte Mielke ve ark. 22 merkez ve 92 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada haftalık 100 mg/m² paklitaksel tedavisinin 1 ve 3 saatlik infüzyon uygulamaları arasında nöropati sıklığı yönünden herhangi bir farklılığının olmadığı ortaya konmuştur.⁵⁶ Bu çalışmada 12 haftalık tedavi sonunda hastaların sadece dörtte birinde polinöropati gelişmemiştir.

Çalışmamızda hastalara 1 saatlik infüzyonlar halinde paklitaksel ve dosetaksel uygulanması nedeniyle nöropati gelişme sıklığının literatürle uyumlu olarak yüksek çıkmasını bekliyorduk. İkinci kontrol sırasında Grup A'daki hastalarda en düşük TNS 3, en yüksek ise 17 idi. B grubunda ise en düşük skor 2, en yükseği ise 12 olarak tespit edildi. Bununla birlikte her iki kemoterapi grubunda da TNS ve ağrı skorları yönünden çalışmanın başında elde edilen skorlara göre anlamlı bir farklılık oluşturmadığı tespit edildi. Son uygulanan kemoterapiyi takiben elde edilen TNS ve VAS'ları ilk skor değerleriyle tekrar karşılaştırıldı. Fakat grup A ve B arasında yine anlamlı bir TNS veya VAS değişikliği tespit edilmedi. Çalışmanın sonunda, toplam uygulanan kemoterapi doz ortalamaları yönünden (mg/m² olarak) özellikle nörotoksik etki potansiyeli bilinen paklitaksel verilerinde herhangi anlamlı bir doz farkının olmadığı, fakat venlafaksin verilen gruba daha yüksek dozda dosetaksel tedavisi uygulandığı görüldü. Nörotoksik semptom ve bulgular doz bağımlı olarak ortaya çıktığı için bu önem arz etmektedir. Fakat dosetakselin paklitaksele göre nörotoksik etkisi daha az olduğu için gözardı edilebilir.

Paklitaksele bağlı nörotoksisite ağırlıklı olarak sensoriyaldir. Vinkristin ve sisplatinde görülebilen ileus, konstipasyon, impotans, üriner retansiyon ve postural hipotansiyon gibi otonomik nöropati bulguları ve motor güçsüzlük daha nadir olmakla birlikte paklitaksel tedavisi sırasında da ortaya çıkabilmektedir. Laufer, bir olguda epigastrik ve sağ alt karın bölgesinde spazmodik ağrı ve dizestezi geliştiğini bildirmiştir. Yapılan tüm araştırmalara rağmen bir sebep bulunamamıştır. Semptomlar, gabapentin tedavisi ile azalmış ve kemoterapinin tamamlanmasını takiben 3. ayda kaybolmuştur.⁵⁷

Paklitakselin bir semisentetik analogu olan dosetaksel de nörotoksisite oluşturabilmektedir.⁵⁸⁻⁶¹ New ve ark. 50-750 mg/m² kümülatif doz ve 10-115 mg/m² doz seviyesi aralığında, 186 hasta üzerinde uyguladıkları bir çalışmada 21 hastada hafif ve orta derecede duyuşal nöropati geliştiğini belirtmişlerdir.⁵⁸ Bu hastalardan 10'unda aynı zamanda proksimal ve distal ekstremitelerde farklı derecelerde güçsüzlük de geliştiği görülmüştür. Bu 21 hastanın 9'u daha önceden nörotoksik kemoterapi almış olup netice olarak dosetaksel tedavisi alan hastaların %11'inde sensorimotor periferik nöropati geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada dosetakselin 50 mg/m²'lik kümülatif dozlarında iken bile nörotoksisitenin gelişebildiğini, 400 mg/m² ve daha yüksek kümülatif dozlarda elektrofizyolojik anormallikler oluştuğunu göstermiştir. Pfisterer ve ark.da over ve diğer jinekolojik malignitelerden oluşan 30 hastalık bir çalışma grubunda dosetaksel ve karboplatinden oluşan tedavi protokolunun etkinliğini ve tolerebilitesini araştırmışlar, tüm yanıt oranını %73 tespit etmişler, önemli derecede myelotoksisitesine rağmen düşük derecede nörotoksisite görülmesi nedeniyle paklitaksel bazlı rejimlere bir opsiyon olabileceğini belirtmişlerdir.⁶² Hilken ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada dosetaksel ile tedavi edilen 41 hastanın 20 (%49)'ünde ağırlıklı olarak duyuşal bir nöropati gelişmiştir.⁶³ Nöropati çoğu hastalarda hafif olmakla birlikte, 600 mg/m²'nin üzerindeki kümülatif dozlarda 15 hastadan 3'ünde orta derecede, 1'inde ise şiddetli nöropati gelişmiştir. Bu çalışmadan dosetaksel nedenli nörotoksisitenin doz bağımlı olduğu, yüksek doz seviyelerinde ciddi, hatta özür oluşturabilecek derecede ciddi nörotoksisite gelişebileceği, dosetaksel nedenli nörotoksisitenin takibinde vibrasyon algı eşiği (VPT) tespitinin yararlı bir metot olmadığı sonucu çıkmıştır.

Taksanlarla tedavi edilen hastalarda duyuşal nöropatinin yanında motor nöropatinin de gelişebildiği bilinmektedir. Freilich ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada paklitaksel veya dosetaksel ile tedavi edilen 54 hastanın 11 (%17)'inde proksimalde daha belirgin olan kas güçsüzlüğü geliştiği saptanmıştır.⁵⁹ Güçsüzlük tedavinin herhangi bir evresinde ortaya çıkabilmiş ve ilacın kesilmesine bağlı olarak da büyük oranda ortadan kalkmıştır.

Fazio ve ark.da 54 yaşındaki bir erkek hastada, toplam 540 mg/m² doz dosetaksel tedavisi sonrasında yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda sensorimotor aksonal nöropati geliştiğini tespit etmişler, bunun üzerine yaptıkları fasiküler sural sinir biyopsisinde aksonal nöropati ile birlikte kalın miyelinli lif kaybı olduğunu gözlemlemişlerdir. Tedavinin sonlanmasını takiben duyuşal ve motor semptomlar progresif olarak düzelmiştir.

Paklitakselin santral sinir sistemi üzerine de yan etkilerinin bulunabildiği bilinmektedir. McGuire ve ark. over kanserli 47 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışma sırasında, bir hastada ilk kürde paklitaksel infüzyonunun 2. saatinde grand mal epilepsi geliştiği bildirilmiştir. Perry ve ark ise 175 mg/m² paklitaksel tedavisini takiben 21 bayan hastada ensefalopati geliştiğini bildirmişlerdir.⁶⁴

Taksanların yol açtığı nöropatinin kontrol altına alınması hastaların yaşam kalitesi açısından oldukça önemlidir, ağrı ve fonksiyonel yetersizliklerin tedavisi güçtür, uzun sürelidir ve genellikle farmakolojik müdahalelere dirençlidir. Bununla birlikte nörotoksik semptomların ve ağrının tedavisine yönelik yapılmış yeterli sayıda çalışma yoktur.

Nöropatik ağrı tedavisinde gündeme giren yeni ilaçları 3 kategoriye ayırabiliriz. İlk grupta serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (sNaRI); venlafaksin ve nefazodon gibi. İkinci grupta noradrenerjik ve spesifik serotonininerjik antidepresanlar (NaSSA); mirtazapin gibi. Üçüncü grupta ise noradrenalin geri alım inhibitörleri (sNaRI); reboksetin gibi. Bu yeni ilaçlar içinde en çok araştırılıp gündeme oturanı ise venlafaksin olup, nöropatik semptomların ve nöropatik ağrının tedavisinde başarılı olduğu son zamanlarda giderek artan sayıda literatürde belirtilmekte, trisiklik antidepresanlara göre daha iyi tolere edilebilmesi ve yan etki potansiyelinin daha az olması nedeniyle kullanımı giderek artmakta ve yaygınlaşmaktadır.⁶⁵⁻⁶⁷

Venlafaksinın nöropatik ağrı tedavisindeki etkinliği konusunda yakın zamanda yayınlar bildirilmiştir. İlk bildirilen olgu radiküler sırt ağrısı olan bir hastada venlafaksin ile şikayetlerinde belirgin olarak gelişen azalmadır.⁶⁸ Daha sonra baş ağrısı (4 hasta) ve nöropatik ağrısı (7 hasta) olan 11 hastanın

venlafaksin ile tedavilerini takiben hafif ve orta derecede ağrı hafiflemesi geliştiği bildirilmiştir.⁶⁹

Venlafaksin ağrı şiddetini hafifletme mekanizması oldukça kompleks görünmektedir. Bir non-opiat analjezik olan tramadol ile venlafaksin arasındaki moleküler ve farmakolojik benzerlikler mevcut olduğu bilinmektedir.^{15,35,65} Antinöroseptif etkinliğini, fareler üzerinde çalışılmıştır.⁷⁰ Venlafaksin sebepli nosisepsiyonda α_2 -adrenerjik mekanizmalar gibi, κ_1 ve δ opioid mekanizmalarda gerekmektedir. Yani ağrıya olan etkinliğindeki mekanizmalar, monoaminerjik ve opioidlerjik sistemlere bağlıdır.^{15,33,70,71} Uyar ve ark'da tramadol + venlafaksin kombinasyonunun bu ilaçların tek başına uygulanmasına ya da plaseboya göre sıçanlarda oluşturdukları nöropatik ağrı modellerinde ağrı eşliğini artırmada daha etkin bulunmuştur.⁷² Son zamanlarda yapılan çalışmalarla venlafaksin insanlarda monoaminerjik mekanizmalar, özellikle de serotonin geri alım inhibisyonu dolayısıyla, tek bir elektrik stimülasyonuna yanıtında ağrı toleransını artırdığı gösterilmiştir.⁷¹ Venlafaksin etki mekanizması ve oksaliplatinin nörotoksitesinin patofizyolojisi göz önünde bulundurulduğunda, venlafaksin oksaliplatine bağlı nöropatide gözlenen semptomlara da etkili olmasını bekleyebiliriz. Oksaliplatin sebepli nörosensitif semptomlar soğuk ile daha da kötüleşmektedir. Oksaliplatinin tipik nörotoksitesi di-kloro-DACH platinyumun ve DACH platinyumların bir biyotransformasyon ürününün aksanal ve dorsal kök ganglionlarında birikmesine bağlıdır. Yakın bir zamanda eritrosit içi oksaliplatinin cerrahi operasyon sırasında plazmaya salınabileceği ve bunun operasyonu takiben oksaliplatinin nörosensitif toksitesinin sıklıkla artmasına neden olduğu gösterilmiştir.^{34,73,74}

Marchand ve ark. sıçanlarda vinkristin ile oluşturdukları nöropatide venlafaksin antihiper-aljezik etkinlik gösterdiğini ve bunu da hem spinal hem de supraspinal mekanizmalar yoluyla gerçekleştirdiğini düşündüklerini belirtmişlerdir.⁷⁵ Durand ve ark. da oksaliplatin tedavisinden sonra başlayan, özellikle soğukta fonksiyonel yetmezliklere yol açan parestezinin tedavisinde 50 mg/gün venlafaksin başlanmıştır. Semptomlarda bir miktar azalma gelişmesi üzerine taburculuğunu takiben 70

mg/gün dozuna çıkılmış ve dramatik bir iyileşmenin gerçekleştiği gözlenmiştir.³⁴

Venlafaksin majör depresif durumlar veya genel anksiyete bozukluğu ile ilişkili, nöropatik ağrı, baş ağrısı, fibromiyalji ve postmastektomi ağrı sendromundaki ağrının tedavisindeki yeri gözden geçirilmiştir ve oldukça umut verici sonuçlar belirtilmektedir. Bununla birlikte venlafaksin dahil hiçbir antidepresan, kronik ağrı sendromlarının tedavisi için halen onay almamıştır.^{76,77}

Çalışmamızda 12 hastada (A grubundan 6, B grubundan 6) genelde hafif ve orta derecede duyu-sal semptomlar gelişti. Daha önceden kemoterapi almış olanlarda bu semptomlar daha sık ve skorları daha yüksek olarak gözlemlendi. Yine 12 hastada motor semptom gelişti. A grubundaki hastalarda motor semptomlar daha sık gözlemlendi (A grubunda 8, B grubunda 4 hastada). Ağrıya hassasiyette azalma, vibrasyona hassasiyette azalma, güç kaybı ve DTR'lerde azalma yönünden A ve B grubu arasında herhangi bir farklılık gözlemlenmedi. ENMG ile ise A grubundan 7, B grubundan ise 2 hastada sural amplitüde azalma geliştiği tespit edildi. Peroneal amplitüd azalması ise A grubunda 6, B grubunda 3 hastada gelişti. Fakat ilk değerler ile son elde edilen değerler arasındaki değişim göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede A ve B grubu arasında anlamlı bir farklılığın gelişmediği tespit edildi.

Sonuç olarak, venlafaksin, iyi bir antidepresif ve anksiyolitik olmasına rağmen, nöropatik semptomların ve ağrının önlenmesinde etkin bulunmamıştır. Çalışmamızda TNS, VAS'ları ve duyu-sal semptomlar yönünden venlafaksin verilen grup ile verilmeyen grup arasında anlamlı bir farklılığın oluşmadığı, kemoterapiye bağlı gelişen nöropatik semptomların önlenmesinde beklenildiği kadar yararlılık gösteremediği tespit edilmiştir. Bununla birlikte özellikle kemoterapi almakta olan hastalarda yaygın olarak depresyon, anksiyete bozukluğu ve bunlara eşlik eden kronik ağrılar bulunabildiği için yine de bu tür semptomları bulan hastalarda fayda sağlayabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda hasta sayısının çok yeterli olmaması da etkinliğini net olarak gösterememize bir neden olabilir. Kemoterapiye bağlı gelişen nö-

rotoksik semptomların önlenmesinde venlafaksinin koruyucu etkinliğini gösterebilmek için daha

geniş hasta popülasyonlarıyla yeni klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Vaishampayan U, Parchment RE, Jasti BR, Hussain M. Taxanes: an overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Urology* 1999;54:22-29.
- Eisenhauer EA, Vermorken JB. The taxoids. Comparative clinical pharmacology and therapeutic potential. *Drugs* 1998;55:5-30.
- Guchelaar HJ, ten Napel CH, de Vries EG, Mulder NH. Clinical, toxicological and pharmaceutical aspects of the antineoplastic drug taxol: a review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1994;6:40-8.
- Wahl AF, Donaldson KL, Fairchild C, Lee FY, Foster SA, Demers GW, et al. Loss of normal p53 function confers sensitization to Taxol by increasing G2/M arrest and apoptosis. *Nat Med* 1996;2:72-9.
- Milross CG, Mason KA, Hunter NR, Chung WK, Peters LJ, Milas L. Relationship of mitotic arrest and apoptosis to antitumor effect of paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1308-14.
- Murphy WK, Fossella FV, Winn RJ, Shin DM, Hynes HE, Gross HM, et al. Phase II study of taxol in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:384-8.
- Chang AY, Kim K, Glick J, Anderson T, Karp D, Johnson D. Phase II study of taxol, merbarone, and piroxantrone in stage IV non-small-cell lung cancer: The Eastern Cooperative Oncology Group Results. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:388-94.
- Hainsworth JD, Thompson DS, Greco FA. Paclitaxel by 1-hour infusion: an active drug in metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1609-14.
- Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbusk SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol* 1993;20(4 Suppl 3):1-15.
- Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs* 2003;63:1549-63.
- Ringel I, Horwitz SB. Studies with RP 56976 (taxotere): a semisynthetic analogue of taxol. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:288-91.
- Rowinsky EK, Gilbert MR, McGuire WP, Noe DA, Grochow LB, Forastiere AA. Sequences of taxol and cisplatin: a phase I and pharmacologic study. *J Clin Oncol* 1991;9:1692-703.
- Obasaju CK, Johnson SW, Rogatko A, Kilpatrick D, Brennan JM, Hamilton TC, et al. Evaluation of carboplatin pharmacokinetics in the absence and presence of paclitaxel. *Clin Cancer Res* 1996;2:549-52.
- Piccart MJ, Klijn J, Paridaens R. Steroids do reduce the severity and delay the onset of docetaxel induced fluid retention. *Eur J Cancer* 1995;31A: 575.
- Durand JP, Goldwasser F. Dramatic recovery of paclitaxel-disabling neurosensory toxicity following treatment with venlafaxine. *Anticancer Drugs* 2002;13:777-80.
- Rowinsky EK, Chaudhry V, Cornblath DR, Donehower RC. Neurotoxicity of Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993;15:107-15.
- Rahal M, Ezzat A. Grand mal seizures after taxol: a case report. *Turk J Cancer* 1997;27:110-14.
- van Gerven JM, Moll JW, van den Bent MJ, Bontenbal M, van der Burg ME, Verweij J, et al. Paclitaxel (Taxol) induces cumulative mild neurotoxicity. *Eur J Cancer* 1994;30A:1074-7.
- McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, Grumbine FC, Ettinger DS, Armstrong DK, et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med.* 1989;111:273-9.
- Postma TJ, Vermorken JB, Liefthoek AJ, Pinedo HM, Heimans JJ. Paclitaxel-induced neuropathy. *Ann Oncol* 1995;6:489-94.
- Schwartz GN, Pendyala L, Kandler H, Meropol N, Perez R, Raghavan D, The clinical development of paclitaxel and the paclitaxel/carboplatin combination. *Eur J Cancer* 1998;34:1543-8.
- Chaudhry V, Chaudhry M, Crawford TO, Simons-O'Brien E, Griffin JW. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology.* 2003;60:337-40.
- Kuroi K, Shimozuma K. Neurotoxicity of taxanes: symptoms and quality of life assessment. *Breast Cancer* 2004;11:92-9.
- Sumpton JE, Moulin DE. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. *Ann Pharmacother* 2001;35:557-9.
- Barkin RL, Fawcett J. The management challenges of chronic pain: the role of antidepressants. *Am J Ther* 2000;7:31-47.
- Galer BS. Neuropathic pain of peripheral origin: advances in pharmacologic treatment. *Neurology* 1995;45(12 Suppl 9): S17-25.
- Apfel SC, Lipton RB, Arezzo JC, Kessler JA. Nerve growth factor prevents toxic neuropathy in mice. *Ann Neurol* 1991;29:87-90.
- Hamers FP, Pette C, Neijt JP, Gispen WH. The ACTH-(4-9) analog, ORG 2766, prevents taxol-induced neuropathy in rats. *Eur J Pharmacol* 1993;233:177-8.
- Vahdat L, Papadopoulos K, Lange D, Leuin S, Kaufman E, Donovan D. Reduction of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with glutamine. *Clin Cancer Res* 2001;7:1192-7.
- DiPaola RS, Rodriguez R, Goodin S, Recio IA, Orlick M, Molnear J, et al. Amifostine and dose intense paclitaxel in patients with advanced malignancies. *Cancer Ther* 1998;1:11-7.
- Pernia A, Micó JA, Calderón E, Torres LM. Venlafaxine for the treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:408-10.
- Kunz NR, Goli V, Entsuah R. Diabetic neuropathic pain management with venlafaxine extended release. *Ann Neurol* 2000;48:487.
- Lang E, Hord AH, Denson D. Venlafaxine hydrochloride (Effexor) relieves thermal hyperalgesia in rats with an experimental mononeuropathy. *Pain* 1996;68:151-5.
- Durand JP, Brezault C, Goldwasser F. Protection against oxaliplatin acute neurosensory toxicity by venlafaxine. *Anticancer Drugs* 2003;14:423-5.
- Markowitz JS, Patrick KS. Venlafaxine-tramadol similarities. *Med Hypotheses* 1998;51:167-8.
- Reuben SS, Makari-Judson G, Lurie SD. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine XR in the prevention of postmastectomy pain syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:133-9.
- Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60:1284-9.
- Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, Lee D, Seysedadr M, Miernicki M, et al. Total neuropathy score: validation and reliability study. *Neurology* 1999;53:1660-4.
- Rose PG, Smrekar M. Improvement of paclitaxel-induced neuropathy by substitution of docetaxel for paclitaxel. *Gynecol Oncol* 2003;91:423-5.

40. Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002;6:17-24.
41. Ansari A. The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature. *Harv Rev Psychiatry* 2000;7:257-77.
42. Grothe DR, Scheckner B, Albano D. Treatment of pain syndromes with venlafaxine. *Pharmacotherapy* 2004;24:621-9.
43. Malayeri R, Berger T, Doppelbauer A, Krajnik G, Huber H, Pirker R. Monitoring of neurotoxicity of taxanes. *Eur J Cancer* 1996;32(Suppl 1):6.
44. Hagiwara H, Sunada Y. Mechanism of taxane neurotoxicity. *Breast Cancer* 2004;11:82-5.
45. Dudy JJ, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: an intensive review. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:160-73.
46. Berger T, Malayeri R, Doppelbauer A, Krajnik G, Huber H, Auff E, et al. Neurological monitoring of neurotoxicity induced by paclitaxel/cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer* 1997;33:1393-9.
47. Authier N, Gillet JP, Fialip J, Eschalièr A, Coudore F. Description of a short-term Taxol-induced nociceptive neuropathy in rats. *Brain Res* 2000;887:239-49.
48. Polomano RC, Mannes AJ, Clark US, Bennett GJ. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. *Pain* 2001;94:293-304.
49. Dina OA, Chen X, Reichling D, Levine JD. Role of protein kinase Cepsilon and protein kinase A in a model of paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *Neuroscience* 2001;108:507-15.
50. DeVore RF 3rd, Jagasia M, Johnson DH. Paclitaxel by either 1-hour or 24-hour infusion in combination with carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: preliminary results comparing sequential phase II trials. *Semin Oncol* 1997;24(4 Suppl 12):S12-27-S12-29.
51. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, O'Dwyer PJ, McAleer CA, Bonjo CA, et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol* 1995;13:1860-70.
52. Langer CJ, Millenson M, Rosvold E, Litwin S, McAleer CA, Bonjo CA, et al. Paclitaxel (1-hour) and carboplatin (area under the concentration-time curve 7.5) in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study of the Fox Chase Cancer Center and its network. *Semin Oncol* 1997;24(4 Suppl 12):S12-81-S12-88.
53. Pycha A, Grbovic M, Posch B, Schnack B, Haitel A, Heinz-Peer G, et al. Paclitaxel and carboplatin in patients with metastatic transitional cell cancer of the urinary tract. *Urology* 1999;53:510-5.
54. Fountzilas G, Athanassiades A, Papadimitriou V, Dimopoulos MA, Bafaloukos D, Aravantinos G, et al. Paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 1998;12(1 Suppl 1):45-8.
55. Millward MJ, Bishop JF, Friedlander M, Levi JA, Goldstein D, Olver IN, et al. Phase II trial of a 3-hour infusion of paclitaxel in previously untreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:142-8.
56. Mielke S, Mross K, Gerds TA, Schmidt A, Wäsch R, Berger DP, et al. Comparative neurotoxicity of weekly non-break paclitaxel infusions over 1 versus 3 h. *Anticancer Drugs* 2003;14:785-92.
57. Laufer M, Schoenberg MP, Eisenberger MA. Paclitaxel-induced stomal neuropathy: a unique cause of pain in a patient with ileal conduit. *Urology* 2000;56:1056.
58. New PZ, Jackson CE, Rinaldi D, Burris H, Barohn RJ. Peripheral neuropathy secondary to docetaxel (Taxotere). *Neurology* 1996;46:108-11.
59. Freilich RJ, Balmaceda C, Seidman AD, Rubin M, DeAngelis LM. Motor neuropathy due to docetaxel and paclitaxel. *Neurology* 1996;47:115-8.
60. Fazio R, Quattrini A, Bolognesi A, Bordogna G, Villa E, Previtali S, et al. Docetaxel neuropathy: a distal axonopathy. *Acta Neuropathol* 1999;98:651-3.
61. Hilken PH, Verweij J, Vecht CJ, Stoter G, van den Bent MJ. Clinical characteristics of severe peripheral neuropathy induced by docetaxel (Taxotere). *Ann Oncol* 1997;8:187-90.
62. Pfisterer J, du Bois A, Wagner U, Quaas J, Blohmer JU, Wallwiener D, et al. Docetaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced gynecological tumors. A phase I/II trial of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO-OVAR) Ovarian Cancer Study Group. *Gynecol Oncol* 2004;92:949-56.
63. Hilken PH, Verweij J, Stoter G, Vecht CJ, van Putten WL, van den Bent MJ. Peripheral neurotoxicity induced by docetaxel. *Neurology* 1996;46:104-8.
64. Perry JR, Warner E. Transient encephalopathy after paclitaxel (Taxol) infusion. *Neurology* 1996;46:1596-9.
65. Mattia C, Paoletti F, Coluzzi F, Boanelli A. New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review. *Minerva Anestesiol* 2002;68:105-14.
66. Houlihan DJ. Serotonin syndrome resulting from coadministration of tramadol, venlafaxine, and mirtazapine. *Ann Pharmacother* 2004;38:411-3.
67. Gutierrez MA, Stimmel GL, Aiso JY. Venlafaxine: a 2003 update. *Clin Ther* 2003;25:2138-54.
68. Songer DA, Schulte H. Venlafaxine for the treatment of chronic pain. *Am J Psychiatry* 1996;153:737.
69. Taylor K, Rowbotham MC. Venlafaxine hydrochloride and chronic pain. *West J Med* 1996;165:147-8.
70. Schreiber S, Backer MM, Pick CG. The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms. *Neurosci Lett* 1999;273:85-8.
71. Enggaard TP, Klitgaard NA, Gram LF, Arendt-Nielsen L, Sindrup SH. Specific effect of venlafaxine on single and repetitive experimental painful stimuli in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:245-51.
72. Uyar M, Onal A, Uyar M, Dogru A, Soykan N. The antinociceptive effect of tramadol-venlafaxine combination on the paw withdrawal threshold in a rat model of neuropathic pain. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2003;25:361-5.
73. Extra JM, Marty M, Brienza S, Misset JL. Pharmacokinetics and safety profile of oxaliplatin. *Semin Oncol* 1998;25(2 Suppl 5):13-22.
74. Luo FR, Wyrick SD, Chaney SG. Comparative neurotoxicity of oxaliplatin, irinotecan, and their biotransformation products utilizing a rat dorsal root ganglia in vitro explant culture model. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;44:29-38.
75. Marchand F, Alloui A, Pelissier T, Hernández A, Authier N, Alvarez P, et al. Evidence for an antihyperalgesic effect of venlafaxine in vincristine-induced neuropathy in rat. *Brain Res* 2003;980:117-20.
76. Bradley RH, Barkin RL, Jerome J, DeYoung K, Dodge CW. Efficacy of venlafaxine for the long term treatment of chronic pain with associated major depressive disorder. *Am J Ther* 2003;10:318-23.
77. Gálvez R, Caballero J, Atero M, Ruiz S, Romero J. [Venlafaxine extended release for the treatment of chronic pain. A series of 50 cases] *Actas Esp Psiquiatr* 2004;32:92-7.