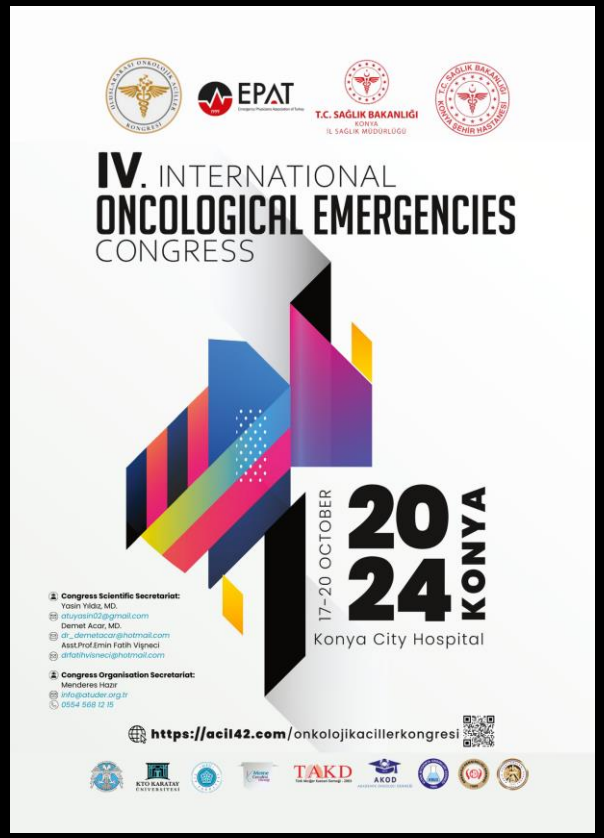
Onkolojik Hastalarda Gastrointestinal Diskomfort

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan BOL

SBÜ Kayseri Tıp Fakültesi Acil Tıp ABD



- Kanser tedavisinin çok az yan etkisi hasta tarafından bulantı ve kusma kadar korkulur.
- Bulantı ve emezis cerrahi, opiatlar veya radyoterapiden de kaynaklanabilse de, kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma (CINV) potansiyel olarak en şiddetli ve en rahatsız edici olanıdır.
- Kadınlar, gençler ve alkol tüketmeyenler daha duyarlıdır



- Üç farklı CINV türü tanımlanmıştır: akut, gecikmiş ve beklenti emezisi.

- Kemoterapinin emetik refleksi başlatma mekanizmalarının aydınlatılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. 30'dan fazla nörotransmitter CINV'de yer alan periferik ve merkezi sinir sistemi bölgeleriyle ilişkilendirilmiş olsa da, üç nörotransmitter en fazla klinik öneme sahiptir,
- ●D2 ●5-HT ● Substance P



- Araştırmalar tarafından en iyi desteklenen mekanizma, kemoterapötik ilaçların ince bağırsaktaki nörotransmitter reseptörlerini aktive ederek bulantı ve kusmaya neden olabileceğidir; afferent lifler daha sonra uyaranları beyin sapına iletir ve bu da kusmayı indüklemek için vagus siniri yoluyla efferent sinyaller gönderir.

- Bulantı ve kusma riskinin tahmin edilmesi:

Kemoterapi sırasında akut veya gecikmiş emezis gelişme olasılığını belirleyen en önemli faktör, belirli ajanın intrinsik emetojenitesidir.

- CINV tedavisi için en yüksek terapötik indekse sahip üç ilaç kategorisi, tip-üç 5-hidroksitriptamin (5-HT3) reseptör antagonistleri, nörokinin-1 (NK1) reseptör antagonistleri ve glukokortikoidlerdir (özellikle deksametazon).



- Yüksek derecede emetojenik kemoterapide
- 1. Gün - Bir NK1R antagonisti, bir 5-HT3 reseptör antagonisti, deksametazon(12 mg PO) ve olanzapin(5-10 mg) kombinasyonu
- 2 ila 4. günler – Deksametazona(8mg) ve olanzapine devam edilmesi

- Orta derecede emetojenik kemoterapide
- 1. gün - bir NK1R antagonisti, bir 5-HT3 reseptör antagonisti ve deksametazon kombinasyonunu
- Gecikmiş emezis için 1. günün sonrasında ek profilaksi önerilmemektedir.

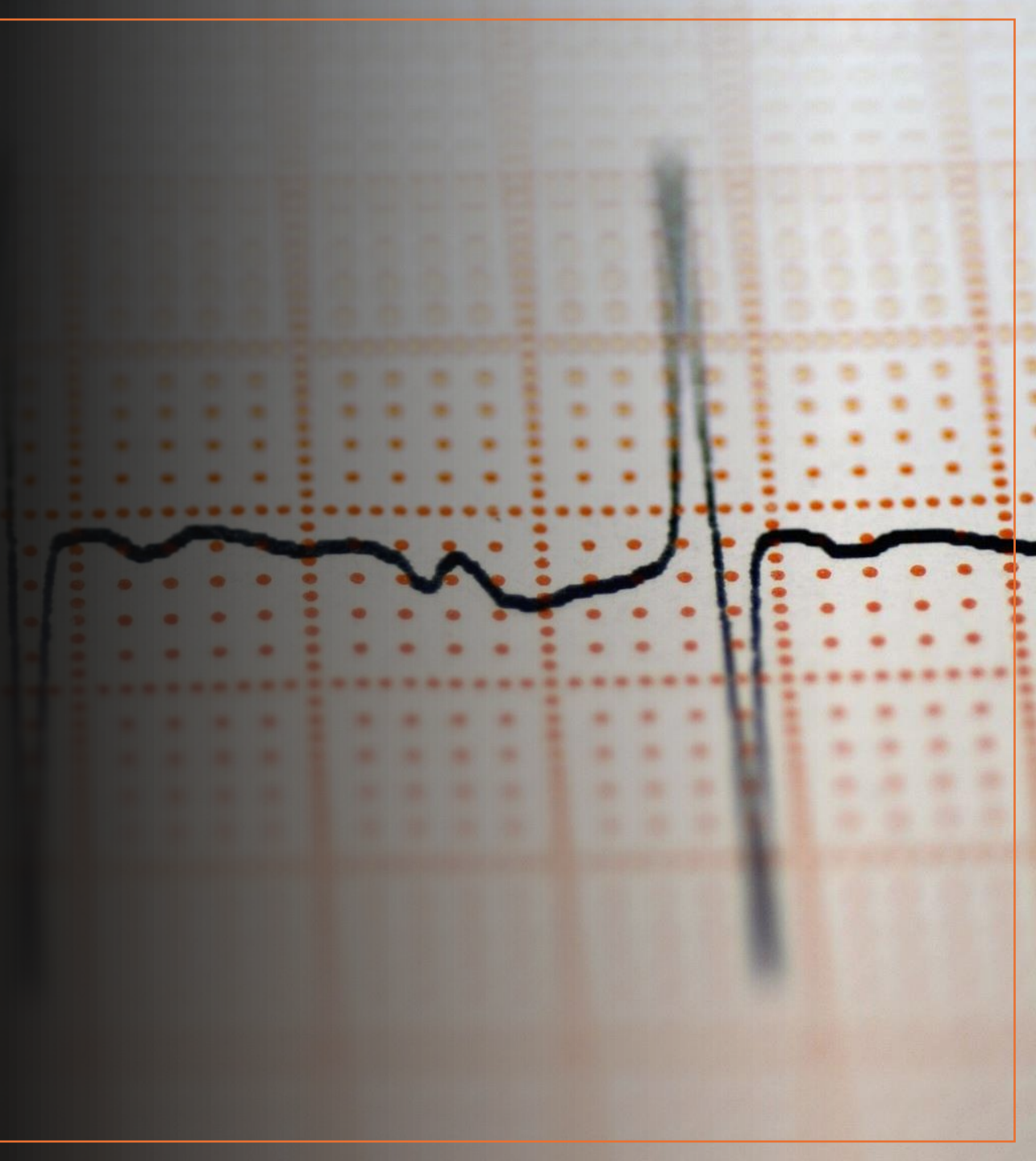


- Beklenti emezisinin önlenmesine yönelik birincil yaklaşım, kemoterapinin ilk döngülerinden başlayarak CINV'nin önlenmesidir. Beklenti emezisi gelişen hastalar için davranışsal terapi ve/veya benzodiazepinler önerilmektedir.



- Altı adet birinci nesil 5-HT3 reseptör antagonisti (azasetron , dolasetron, granisetron, ondansetron, ramosetron ve tropisetron) ve bir adet ikinci nesil ajanın (palonosetron) farklı bölgelerde kullanımı onaylanmıştır.
- Her ilaç için tanımlanabilir bir doz seviyesinde terapötik etkinlikte bir plato vardır ve daha fazla doz artışı sonucu iyileştirmez .
- 5-HT3 reseptör antagonistlerinin etkinliği, glukokortikoidlerle kombine edildiklerinde önemli ölçüde artar.

- Kardiyak sorunlar - Elektrokardiyogram (EKG) aralık değişiklikleri, ondansetron, granisetron ve dolasetron dahil olmak üzere birinci nesil 5-HT3 antagonistlerinin bir sınıf etkisidir.
- EKG aralık değişikliklerine ek olarak, ondansetron ile tedavi edilen hastalarda miyokardiyal iskemi bildirilmiştir; koroner arter spazmı altta yatan en yaygın neden gibi görünmektedir
- FDA, ondansetron ile tedavi edilen hastalarda QTc uzaması ve potansiyel olarak ölümcül kardiyak aritmiler hakkında bir uyarı yayınladı. QT uzaması, doza bağlı bir şekilde ve spesifik olarak, 32 mg'lık tek bir IV dozunda meydana gelir.



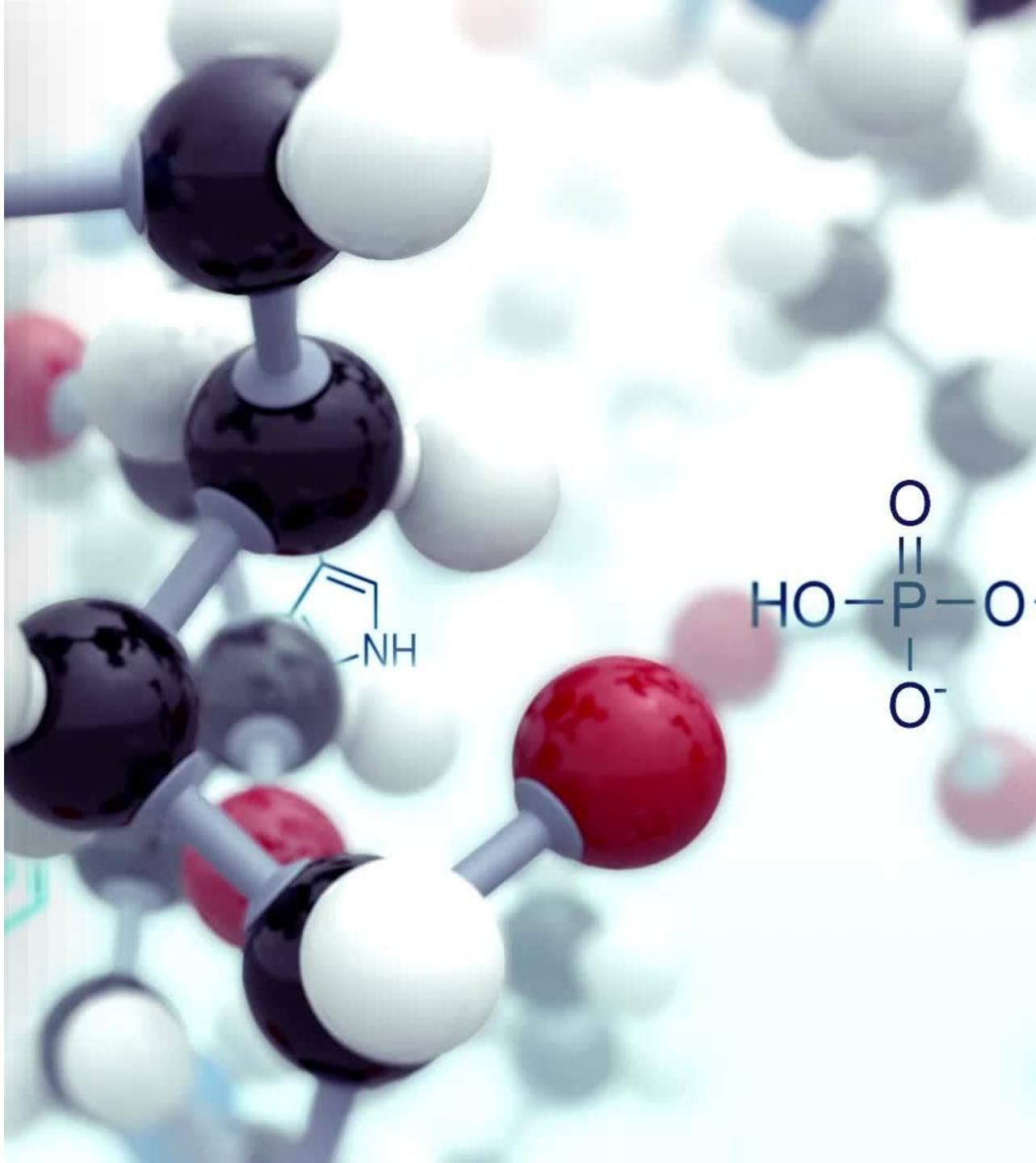
- İkinci nesil ajan palonosetron, birinci nesil 5-HT3 reseptörü ile karşılaştırıldığında 5-HT3 reseptörü için 30 ila 100 kat daha yüksek bir afiniteye ve önemli ölçüde daha uzun bir yarı ömre (40 saat) sahiptir. Birinci nesil 5-HT3 antagonistlerinin aksine, QTc uzaması palonosetron ile tanımlanmamıştır

- Güncellenmiş antiemetik kılavuzlar, orta derecede emetojenik kemoterapi alan hastalar için tercih edilen 5-HT3 antagonisti olarak palonosetronu önermektedir

- Aprepitant ve fosaprepitant, tip üç 5-hidroksitriptamin (5-HT3) reseptör antagonisti ve deksametazon ile kombine edildiğinde CINV kontrolünü iyileştirir.

Nörokinin-1 (NK-1) reseptör antagonistleri

- Aprepitant
- Fosaprepitant (iv)
- Rolaprepitant (7 gün etkili)
- Netupitant



Glukokortikoidler (Deksametazon)

- Antiemetik etki mekanizma tam olarak bilinmemektedir.
- Sitotoksik ilaçların kan-beyin bariyerinin permeabilitesini artırmasını engeller
- Bulantıda rol alan vazopresin düzeyini düşür
- Prostoglandin düzeylerini azaltarak da etki ettiği düşünülmekte

- Konvansiyonel antiemetikler emezisi önlemede bulantıyı, özellikle de gecikmiş bulantıyı önlemede daha başarılıdır. Serotonin 5-hidroksitriptamin (5-HT2) reseptörlerini ve dopamin D2 reseptörlerini bloke eden ikinci nesil bir antipsikotik olan **Olanzapin**, hem akut hem de gecikmiş bulantı ve kusmanın önlenmesi için özellikle yararlı bir ajan olabilir
- CINV tedavisinde veya önlenmesinde kullanılan diğer ajanlar arasında fenotiyazinler (örn. proklorperazin, Amerika Birleşik Devletleri dışında levomepromazin), metoklopramid ve butirofenonlar gibi dopaminerjik antagonistler ve dronabinol gibi kannabinoidler bulunmaktadır

- TEŞEKKÜRLER

