

# Bulantı ve Kusmaya Yaklaşım

Nilgün Yılmaz DEMİRCİ

Bulantı, hoş olmayan ve tanımlanması zor bir histir. Bulantıya solgunluk, soğuk terleme, tükürük salgısında artış ve taşikardi gibi otonomik semptomlar eşlik eder. Kusma ise, kompleks fizyolojik reflekslerin söz konusu olduğu, otonomik sinir sistemi ile çizgili kasların (diyafram ve abdominal kaslar) koordineli aktivasyonu sonucu gastrik, hatta intestinal içeriğin atılması durumudur. Bulantı ile kusma, klinik olarak birbirlerine eşlik etmelerine karşılık ayrı ayrı değerlendirilmesi gereken durumlardır. Profilaktik antiemetik tedaviyle kusma kontrol altına alınabilse de, bulantının kontrolü çok daha zordur. Bulantı kusmaya göre daha çok hastalığın geç döneminde görülür, daha ağırdır ve tedaviye daha dirençlidir; ayrıca genç hastalarda bulantı yaşlılara göre daha fazladır.

Kanser hastalarının çoğu küratif tedavi veya palyatif kanser bakımı sırasında bulantı ile kusma yaşayabilir. Farklı nedenlere bağlı bulantı ile kusma olabilirse de, kemoterapiye bağlı bulantı ile kusma hem çok daha ciddidir hem de daha rahatsız edicidir (**Tablo 1**). Yapılan araştırmalarda, antiemetik profilaksiye rağmen akut ve geç başlangıçlı bulantı ile kusmanın %50'den fazla görüldüğü belirtilmektedir. Kemoterapi döneminde %70-80 oranında olan bulantı ile kusma, yüksek emetojenik kemoterapi alan hastalarda %90'lara çıkmaktadır. Etkili profilaktik antiemetik tedaviyle bu oran %30'a inebilmektedir. Ayrıca hastaların %10-44'ünde beklenti bulantı-kusması olduğu, %25-50 hastanın ise bu nedenle tedaviyi terk ettiği belirlenmiştir.

Bulantı ve kusma, iyi bir şekilde kontrol edilmezse tedavi sürecini ciddi derecede etkiler (**Tablo 2**) ve çeşitli komplikasyonlara (**Tablo 3**) yol açar.

**Tablo 1: Kanser Hastalarında Bulantı ve/veya Kusma Nedenleri**

Parsiyel veya tam barsak obstrüksiyonları
Vestibüler disfonksiyon
Beyin metastazı, meninks irritasyonu
Elektrolit imbalansı (hiperkalsemi, hiponatremi, hiperglisemi)
Üremi
Opiatlar gibi aynı anda alınan diğer ilaçlar
Tümörün kendisine veya kemoterapiye bağlı (örn. vinkristin) veya diğer nedenlere bağlı (örn. diabetes mellitus) gastroparezi
Psikofizyolojik faktörler (anksiyete, beklenti bulantı-kusması)
Enfeksiyonlar
Mukozal irritasyon

**Tablo 2: Bulantı ve/veya Kusmanın Tedavi Sürecine Etkileri**

Metabolik dengesizlik
Fonksiyonel durum ve kendine bakabilme yetisinde azalma
Malnütrisyon
Anoreksi
Performans durumunda ve mental durumda azalma
Tedaviye ve sonraki kemoterapi seanslarına uyumsuzluk
Tedaviyi terk

**Tablo 3: Kemoterapiye Bağlı Bulantı ve/veya Kusma Komplikasyonları**

Dehidratasyon
Elektrolit dengesizliği
Beslenme bozukluğu
Özofagus rüptürü
Aspirasyon pnömonisi
Kemoterapi uyumsuzluğu
Yaşam kalitesi bozukluğu
Sağkalımın etkilenmesi

## Bulantı ve Kusmanın Patofizyolojisi

Bulantı ile kusma yapısal, psikolojik, metabolik ve kimyasal kaynaklı olabileceği gibi bu faktörlerin kombinasyonundan da kaynaklanabilir. Bulantı mekanizması subjektif özelliği nedeniyle tam olarak açıklanamamaktadır ama kemoterapiye bağlı kusmanın mekanizması daha iyi bilinmektedir. Kusma, çeşitli yollarla ve nörotransmitter reseptörlerin aktivasyonunu içeren karmaşık bir sürecin uyarılması sonucu meydana gelir. Emetik yanıtın oluşmasındaki en önemli nöroreseptörler serotonin (5-hidroksitriptamin-HT), substans-P (nörokinin-1), dopamin, asetilkolin, kortikosteroid, kannabinoid, opiat, histamin; en önemli nörotransmitterler ise dopamin, serotonin ve substans-P'dir.

**Dopamin:** Dopamin reseptörlerinden özellikle D2 ve D3 reseptörleri bulantı ile kusma patofizyolojisinde rol oynar. **Serotonin:** Kusmada rol oynayan en önemli mediyatör olup 7 ana reseptör grubu vardır. Bulantı ve kusmada en çok rol oynayan reseptörü 5-HT<sub>3</sub>'tür ve en çok gastrointestinal sistem (GIS) ile traktus solitarius'ta bulunur. **Substans-P:** Taşikinin grubu nörotransmitter olup reseptörü NK-1'dir. Substans-P kolinerjik nöronları uyararak vazodilatasyona, salgı sekresyonu artışına ve düz kas kasılmasına neden olur.

Kusma merkezi medulla oblongatada yer alır ve kan-beyin bariyeri vardır. Kusma merkezi, sınırları iyi belirlenmiş bir alan halinde değil, birbirleri ile iletişim halinde olan nöral bir ağ şeklinde çalışır. Kemoreseptör trigger zon (CTZ), postrema bölgesinin daha yaygın bilinen adıdır ve 4. ventrikül tabanında yer alır. Kan-beyin bariyerinin dışında kalır. Hem serebrospinal sıvı hem de kan kaynaklı emetik uyarılara duyarlıdır. Mukozal veya dolaşımsal uyarılar sonucu barsak hücrelerinde 5-HT<sub>3</sub>, substans-P gibi mediyatörler ortaya çıkar. Gastrointestinal sistem (GIS) kaynaklı nörotransmitterlerin ve bazı kemoterapötik metabolitlerinin kan-beyin bariyeri dışında olan CTZ'yi doğrudan etkilediği düşünülmektedir. Medulladaki kusma merkezine CTZ, farenks, GIS (vagal aferent uyarılar ile) ve serebral korteksten gelen aferent uyarılar kusmayı tetikler. Kusma merkezinden salgı merkezine, solunum merkezine, abdominal kaslara ve kafa çiftlerine gönderilen aferent impulslar ile kusma ortaya çıkar.

## Tedaviyle Ortaya Çıkan Bulantı ve/veya Kusma Tipleri

### Kemoterapiye Bağlı Bulantı ve/veya Kusma

- Akut başlangıçlı bulantı ve/veya kusma: İlk birkaç dakika ile ilk 24 saat içinde oluşan bulantı ve kusmadır. Beşinci-altıncı saatlerde doruğa ulaşır. Oluşan bulantı ile kusmalar son derece ciddidir; etkili bir tedavi rejimi uygulanmalıdır.
- Gecikmiş bulantı ve/veya kusma: İlaç alımını takiben ilk 24 saatte sonra baş-

lar; 5-7 güne kadar uzayabilir. En çok 48.-72. saatlerde görülür. Sıklıkla sisplatin, karboplatin, siklofosamid ve/veya doksorubisin ajanlarıyla ortaya çıkar. Sisplatin içeren rejimlerde 6-7 gün sürebilir.

- c. Beklenti bulantı ve/veya kusması: Beklenti bulantı-kusması, öğrenilmiş ya da durumsal yanıtlardır ve genellikle iyi kontrol edilemeyen bulantı-kusmalardan sonra görülür. Limbik bölge beyin korteksinin içindedir ve dolaylı yoldan bulantı-kusmayı başlatır. İlk kemoterapi kürlerinde bulantı-kusması yeterli tedavi edilmemiş hastaların ortaya çıkan beklentisel ve öğrenilmiş yanıtlarından bu bölge sorumludur. Bu durumda bulantı-kusma, doğrudan etki yaratan uyarılardan çok psikolojik bileşenle ilişkilidir. Görülme oranı %18-57'dir ve gençlerde daha fazladır. Genel olarak da bulantı daha sıktır.
- d. Ani gelen bulantı ve/veya kusma (breakthrough emesis): Yeterli profilaktik tedaviye rağmen ansızın ortaya çıkan bulantı ile kusmalardır. Kurtarma tedavisi gerektirir.
- e. Refrakter bulantı ve/veya kusma: İlk sikluslarda anti-emetik profilaksinin ve/veya kurtarma tedavisinin yetersiz kaldığı bir sonraki kemoterapi siklusuna kadar olan sürede bulantının devam etmesidir.

### **Radyoterapiye Bağlı Bulantı ve/veya Kusma**

- a. Radyoterapiye bağlı bulantı ve/veya kusma, alınan total dozun ve ışınlanan dokunun büyüklüğü ile ilişkilidir.
- b. Tüm vücut veya üst abdomen ışınlanması alan hastalarda bulantı ve/veya kusma daha fazladır. Gastrointestinal sistem hücreleri radyoterapiye oldukça duyarlıdır.

### **Bulantı ve Kusmayı Etkileyen Risk Faktörleri**

1. Hastaya bağlı özellikler
  - Yaş: Çocuklar ve 30 ve daha ileri yaş
  - Cinsiyet: Kadın cinsiyette daha fazla
  - Bulantı/kusma öyküsü: Geçmişte taşıt tutması, hiperemesis gravidarum, Menier hastalığı olanda daha fazla
  - Alkol alışkanlığı: Yarattığı risk düşüktür
  - Geçmiş kemoterapi sikluslarında yetersiz anti-emetik tedavi alan ve kontrolü kötü olan hastalarda daha sık
2. İlaça bağlı risk faktörleri
  - Kemoterapi ilaçlarının türü ve sayısı
  - İlacın ematojen potansiyeli (ematojenik etkilerine göre kemoterapi ajanları **Tablo 4**'te verilmiştir)

- Uygulama şekli (IV, PO)
- İlacın dozu (yüksek doz, düşük doz, bölünmüş doz)

<b>Tablo 4: Kemoterapiye Bağlı Bulantı ve/veya Kusma Komplikasyonları</b>		
<b>Yüksek Ematojenik Potansiyel (etkili antiemetik profilaksi verilmediğinde &gt;%90)</b>		
Sisplatin (>50 mg/m <sup>2</sup> ) Dakarbazin Siklofosfamid (>1500 mg/m <sup>2</sup> ) Streptozosin Altreamin İfosfamid ≥2 g/m <sup>2</sup>	AC kombinasyonları (adriamisin/siklofosfamid) Karmustin (>250 mg/m <sup>2</sup> ) Prokarbazin (oral) Doksorubisin ≥60 mg/m <sup>2</sup> Epirubisin >90 mg/m <sup>2</sup> Meklorektamin	
<b>Orta Ematojenik Potansiyel (etkili antiemetik profilaksi verilmediğinde %30-90)</b>		
Amifostin (>300 mg/m <sup>2</sup> ) Arsenik trioksit Azasitidin Bendamustin Busulfan Doksorubisin (<60 mg/m <sup>2</sup> ) Epirubisin (≤90 mg/m <sup>2</sup> ) Etoposid (oral) Mitoksantron Oksaliplatin	İdarubisin İfosfamid (<2 g/m <sup>2</sup> ) İmatinib İrinotekan İnterferon alfa (≥10 milyon IU/m <sup>2</sup> ) Karboplatin Krizotinib Metotreksat (≥250 mg/m <sup>2</sup> ) Daunorubisin	Siklofosfamid (≤1500 mg/m <sup>2</sup> veya oral) Prokarbazin Temozolamid Vinorelbin (oral) Karmustin (≤250 mg/m <sup>2</sup> ) Klofarabin Sitarabin (>200 mg/m <sup>2</sup> ) Daktinomisin Melfalan
<b>Düşük Ematojenik Potansiyel (etkili antiemetik profilaksi verilmediğinde %10-30)</b>		
Ado-trastuzumab emtansin Amifostin (≤300 mg/m <sup>2</sup> ) Aldeslökün (≤12 milyon IU/m <sup>2</sup> ) Brentuksimab vedotin Dosetaksel Doksorubisin (liposomal) Mitomisin-C Mitoksantron Omasetaksin	Eribulin Etoposid Floksuridin Fludarabin (oral) Gemsitabin Kabazitaksel Karfilzomib Kapesitabin Metotreksat (>50 mg/m <sup>2</sup> <250 mg/m <sup>2</sup> )	Setuksimab Sitarabin 100-200 mg/m <sup>2</sup> Paklitaksel Pemetrekset Pentostatin Pralatreksat Topotekan 5-Fluorourasil
<b>Minimal Ematojenik Potansiyel (etkili antiemetik profilaksi verilmediğinde &lt;%10)</b>		
Alemtuzumab Bevasizumab Bleomisin Bortezomib Busulfan Dasatinib Erlotinib Etoposid	Hidroksiüre L-Asparaginaz Metotreksat <50 mg/m <sup>2</sup> Setuksimab Sorefenib Sunitinib Sitarabin < 100 mg/m <sup>2</sup> Gefitinib	Ritüksimab Talidomid Trastuzumab Tioguanin Vinkristin Vinorelbin

## Bulantı-Kusmanın Önemi ve Değerlendirilmesi

Hastanın semptom deneyimini değerlendirirken yalnızca bulantı ve kusmanın sıklığı değil, yoğunluğu ile şiddeti, süresi ve algılanan semptom sıkıntısı da değerlendirilmelidir. Bulantı-kusmanın olmaması total kontrol, hiç kusma epizodunun olmaması tam kontrol (özellikle ilk 24 saatlik dönemde), 1-2 kusmanın olması majör kontrol, üç-beş kusmanın olması minör kontrol olarak belirtilebilir. NCI CTC'ye (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) göre bulantı-kusma derecelendirilmesi **Tablo 5**'te verilmiştir.

## Bulantı ile Kusma Kontrolünün Temel İlkeleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

Ana hedef bulantı ve kusmanın oluşmadan önlenmesi olmalıdır. Orta ve yüksek emetojenik etkili kemoterapi alan olgularda bulantı ve kusma riski, yüksek etkililerde son kemoterapi dozundan en az 3 gün, orta etkililerde son dozdan en az 2 gün daha devam eder. Bu nedenle koruyucu tedavi bu dönemlerin hepsini kapsamalıdır. Anti-emetik ilaçlar oral, IV, rektal, IM veya transdermal yolla verilebilir. Oral ve IV

**Tablo 5:** Bulantı-Kusma Şiddetinin Derecelendirilmesi (NCI CTCAE bulantı kusma için derecelendirme v4).

Yan Etki	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Bulantı	Yeme alışkanlıklarında değişme olmaksızın iştah azalması	Belirgin kilo kaybı, dehidratasyon veya malnütrisyon olmaksızın oral alımın azalması	Tüple besleme, TPN veya hospitalizasyon gerektiren yetersiz oral alım		
Kusma	24 saat içinde 5 dakika aralıklarla 1-2 kusmanın olması	24 saat içinde 5 dakika aralıklarla 3-5 kusmanın olması	Tüple besleme, TPN veya hospitalizasyon gerektiren 24 saat içinde 5 dakika aralıklarla $\geq 6$ kusmanın olması	Hayatı tehdit eden, acil müdahale gerektiren durumlar	Ölüm

(TPN: Total parenteral nütrisyon)

anti-emetik ajanlar uygun dozda kullanıldığında aynı etkililiğe sahiptir. Eşit derecede güvenli, etkili ve maliyet-etkin ajanlar tercih edilmelidir.

Verilme seçeneği hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Kullanılacak anti-emetik ajanların olası toksisiteleri göz önünde tutulmalıdır. Anti-emetik rejimler oluşturulurken uygulanacak kemoterapinin emetik potansiyeli, daha önceki anti-emetik kullanımı ile edinilen tecrübe ve hastaya ait spesifik risk faktörleri göz önüne alınmalı, kemoterapi dışı hasta ve hastalığa ait bulantı ile kusma nedenleri gözden geçirilmelidir. Bulantı ve kusmanın etkili bir şekilde önlenmesi ve ona yönelik anti-emetik tedavi planlaması zorunludur. Etkili tedaviye kemoterapiden önce başlanmalıdır. Anti-emetiklerin günlük kullanımı, imatinib gibi çok uzun süreli tedavi alımlarında önerilmemektedir.

## Bulantı-Kusma Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Tedavi Yaklaşımları

### Serotonin reseptör antagonistleri

Ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron ve palonosetron bu grupta yer alan ilaçlardır. Akut bulantı-kusma tedavisinde, orta ve yüksek emetojenik potansiyele sahip kemoterapiler için günümüzün en etkili ilaçlarıdır. Geç bulantıda etkileri düşüktür. Yüksek düzeyde emetojenik etkili kemoterapi rejimlerinde %50-70, orta etkili emetojenik rejimlerde ise %70-80 başarı sağlarlar. HT3 reseptörleri GİS ve traktus solitarius'ta yüksek konsantrasyonda bulunmanın yanı sıra santral ve periferik sinir sisteminde de bulunmaktadır. Hem anti-emetik etkileri hem de gastrik prokinetik etkileri vardır. Birincil etkilerini 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerini bloke ederek ve GİS üzerinden meydana gelen periferik etkiyi önleyerek gösterirler. Çok sayıda randomize kontrollü çalışmada ve bazı metaanalizlerde dört eski setronun (ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron) terapötik olarak eşdeğer etkililiğe sahip olduğu gösterilmiştir.

Palonosetron 2003'ten beri kullanılmaktadır; 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerine 30-100 kat daha fazla bir afiniteyle bağlanır. Yarılanma ömrü 40 saattir (diğer antagonistlerden anlamlı derecede fazla). Yüksek ve orta düzeyde emetojenik kemoterapi tedavilerinde hem akut hem de geç dönem bulantı-kusmalarda palonosetronun diğerlerine göre çok daha etkili olduğu gösterilmiştir. Serotonin antagonistleri oral ve IV kullanılır. Uygun dozda kullanılmaları durumunda oral ve IV formları eşit etkiye sahiptir. Tedaviden 30-60 dakika önce verilmelidirler. Ondansetronun dil üzerinde eriyebilen formülasyonu, disfaji ve anoreksi durumlarında kolaylıkla kullanılabilir. FDA granisetronun transdermal kullanımını onaylamıştır. Transdermal materyal 34,3 mg granisetron içerir ve kemoterapinin ilk dozundan 24-48 saat

önce uygulanması önerilmektedir. Anti-emetik 5-HT-3 antagonist rejime deksametazon eklenmesi ile 5-HT3 antagonistlerinin etkisi artırılır. Sık görülen yan etkileri konstipasyon, baş ağrısı ve karaciğer fonksiyonlarında geçici bozulmadır. Dikkat edilmesi gereken diğer durumlar ise şunlardır: Ondansetron QT aralığı uzamasına neden olabileceği için hızlı infüzyonla ve tek seferde 32 mg gibi yüksek dozda verilmemelidir. 75 ve daha ileri yaştaki hastalarda başlangıç dozu 8 mg'ı, <75 yaş hastalarda başlangıç dozu 16 mg'ı geçmemelidir. 50 veya 100 ml serum fizyolojik içinde 15 dakikada verilmelidir. IV dolasetron QT aralığı uzamasına yol açtığı için, IV formunun kemoterapiye bağlı bulantı ve/veya kusmanın tedavisinde kullanımı kontrendikedir. Oral formu da yakın elektrolit ve kardiyak monitörizasyon ile kullanılabilir.

### **Nörokinin-1 (NK-1) Reseptör Antagonisleri (RA)**

Aprepitant ilk kez 2003 yılında FDA onayı alan, bilinen tek NK-1 reseptör antagonis-tidir. Santral sinir sisteminde NK-1 reseptörlerine substans-P'nin bağlanmasını bloke eder.

Fosaprepitant 2008 yılında kullanıma giren aprepitantın IV formudur. Aprepitant yüksek emetojenik potansiyelli kemoterapi alan hastalarda, 5-HT3 antagonis-ti ve deksametazon ile kombine kullanıldığında akut ve gecikmiş bulantı, özellikle sisplatin içeren rejimlerde çok iyi kontrol altına alınır. Yeni bir metaanalizde standart anti-emetik tedaviye NK-1 RA eklenmesiyle 0-120 saatlik emetik epizotun ve kurtarıcı ilaç gereksiniminin ortaya çıkmadığı gösterilmiştir. Aprepitant kemoterapinin 1. gününde kemoterapiden önce 125 mg/gün, daha sonra 2. ve 3. günlerde 80 mg/gün kullanılır. Kronik kullanımda etkililiğini ve güvenliliğini gösteren bir çalışma yoktur. Bir randomize çalışmada, tek doz 150 mg IV fosaprepitantın 3 günlük oral aprepitantla benzer etkililikte olduğu anlaşılmıştır. Rolapitant ve netupitant, klinik çalışmaları devam eden diğer NK-1 RA'lardır.

En sık görülen yan etkileri yorgunluk, hıçkırık, asteni ve dispepsidir. Aprepitant primer sitokrom P-450 3A4, minör olarak sitokrom P-450 1A2 ve P-450 2CP sistemi üzerinden metabolize olur. Bazı ilaçların metabolizmasında değişikliğe ve plazma konsantrasyonlarında oynamalara yol açar. Pimozid, terfenadin, astemizol ve sisaprid sitokrom P-450 3A4 sistemi üzerinden metabolize oldukları için, kesinlikle aprepitant ile birlikte alınmamalıdır. Kombinasyonları kontrendikedir, yaşamı tehdit eden reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Warfarin deksametazon, metilprednizolon ve oral kontraseptiflerle etkileşir. Bu etkileşmeler oral kullanımlarda her zaman daha fazladır. Warfarin sitokrom P-450 2CP sistemi üzerinden metabolize olduğu için, aprepitant ile birlikte kullanımında INR düzeylerinde %15'lik bir azalma olur. Deksametazon ise sitokrom P-450 3A4 sistemi üzerinden metabolize olur ve aprepitant ile kullanımında plazma düzeylerini artırır. Bu



nedenle aprepitant ile birlikte kullanımında yeni kılavuzlarda dozu azaltılmıştır. Ketokonazol, itrakonazol ve eritromisinle birlikte kullanıldığı durumlarda aprepitantın kan düzeyleri artar. Karbamazepin, rifampin ve fenitoinle birlikte kullanımında aprepitant düzeyleri düşer.

NEPA (300 mg netupitant ve 0,5 mg palonosetron) oral sabit dozlu bir kombinasyon olup Ekim 2014'te FDA tarafından onaylanmıştır. Kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında aprepitant veya fosaprepitant içeren rejimlere alternatif olabileceği bildirilmiştir. NEPA ve tek başına palonosetronun kullanıldığı bir çalışmada, NEPA'nın bulantı-kusmada tam kontrol sağlaması tek başına palonosetrona göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Ancak henüz rutin kullanıma girmemiştir.

### **Diğer Antiemetik Etkili Ajanlar (Düşük Etkililer)**

Bu ilaçların anti-emetik etkileri düşük, yan etkileri yüksektir. Daha çok düşük emetojenik potansiyele sahip kemoterapilerin emezis profilaksilerinde ya da *breakthrough* emezisin kurtarma tedavilerinde tercih edilirler.

### **Kortikosteroidler**

Antiemetik etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Diğer anti-emetik ajanların etkilerini artırır. Sitotoksik ilaçların kan-beyin bariyerinin permeabilitesini artırmasını engellemeleri, önemli bir özellikleridir. Ayrıca deksametazon, bulantıda rol alan vazopresin düzeyini düşürmektedir. Prostaglandin düzeylerini azaltarak da etki ettiği düşünülmektedir. Anti-emetik etkileri orta derecededir. En çok deksametazon ile metilprednizolon kullanılır.

### **Benzamidler**

En sık kullanılanı metaklorpramid. Prokinetik olup 5-HT<sub>3</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörleri bloke ederek etki eder. Geç emeziste oldukça etkilidir. Gençlerde daha belirgin ortaya çıkan ekstrapiramidal yan etkileri nedeniyle kullanımlarında dikkatli olunmalıdır.

### **Benzodiazepinler**

Belirgin anti-emetik özellikleri yoktur (örn. lorazepam ve alprazolam). Sedatif, anksiyolitik ve amnestik etkileriyle bulantı ve kusmanın önlenmesine katkıda bulunurlar. Lorazepam beklenti emezisinin önlenmesi ve tedavisinde sık kullanılan bir ajandır.

Olanzapin (Rexapin®, Zyprex®) bir yeni nesil antipsikotik antidepresan olup dopamin ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri dışındaki D, ACH, H<sub>1</sub> ve 5-HT reseptörleri antagonize eder. Birçok farklı reseptörü birden bloke eder. Akut, geç ve refrakter emeziste etkili olduğu gösterilmiştir. Bir faz III çalışmada, olanzapin (10 mg olanzapin 1.-4. gün, palonosetron, deksametazon) ve aprepitant (125 mg 1. gün, 80 mg 2.-3. gün, pa-

lonosetron, deksametazon) rejimleri karşılaştırılmış ve akut ile geç dönem kusmada etkilerinin benzer ama geç dönem bulantı kontrolünde olanzapin rejiminin daha etkili olduğu bulunmuştur (%69'a %38). Yaşlı hastalarda son derece dikkatli kullanılması gerekir.

### **Gabapentin**

Antikonvülsan bir ajandır. Randomize çift-kör bir çalışmada, yüksek veya orta emetojen kemoterapi alan olgularda anti-emetik rejime (ondansetron, deksametazon, ranitidin) gabapentinin eklenmesinin etkisi ve güvenliliği araştırılmış ve plasebo eklenen gruba göre gabapentin alanlarda bulantı ve/veya kusma kontrolünün daha başarılı olduğu gösterilmiştir.

### **Fenotiyazinler ve Butirofenonlar**

Butirofenon grubundan olan haloperidol ve droperidol ile fenotiyazinler CTZ'daki dopaminerjik reseptörleri bloke ederler. Anti-emetik etkileri zayıf olduğu için diğer ilaçlarla kombine edilirler. Sedasyon, akatizi ve akut distonik reaksiyonlar en sık görülen yan etkileridir.

## **Bulantı-Kusma Kontrolünde Önerilen Farmakolojik Tedaviler**

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society of Clinical Oncology, American Society of Clinical Oncology gibi gruplar, anti-emetik tedavi için kılavuzlar oluşturmuştur. **Tablo 6'**da kemoterapiye bağlı oluşan bulantıda önerilen tedavi şekilleri sunulmaktadır.

### **Akut ve Geç Emezis**

Akut emezisin önlenmesinde anti-emetik tedaviye kemoterapiden önce başlanmalı ve ilk 24 saati içine alacak şekilde planlanmalıdır. Yüksek emetojenik potansiyele sahip ajanlar kullanılıyorsa mutlaka kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır. Proklorperazin ve metoklorpramid kullanılacağı zaman hastalar distonik reaksiyonlar açısından çok dikkatli izlenmelidir. Difenhidramin 25-50 mg oral veya İV 4-6 saat arayla, distonik reaksiyon varlığında uygulanabilir. Geç emezis özellikle sisplatin içeren rejimlerde siktir, genellikle akut dönemde görülen bulantı-kusmanın yeterince kontrol edilemediği hastalarda ortaya çıkar. Gecikmiş emezis için en iyi tedavi önlemektir. Yüksek emetojenik ilaçlardan oluşan bir kemoterapide, bütün siklus boyunca emetik tedaviye devam edilse bile bulantı-kusma oluşabilir. Bu durumda profilaksi stratejisi kemoterapinin tamamlanmasından 2-3 gün sonraya uzatılabilir. Palonosetronun gecikmiş emeziste kullanımına dair henüz yeterince veri yoktur.

<b>Tablo 6:</b>
<b>Yüksek emetojenik riskli kemoterapilerde akut emezis tedavisi</b>
<p>Birinci gün</p> <p>Nörokinin 1 antagonisti içeren rejim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+ 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granisetron 2 mg PO günlük veya 1 mg PO BID, 0,01 mg/kg (maks 1 mg) IV</li> <li>• Ondansetron 16-24 mg PO veya 8-16 mg IV</li> <li>• Tropisetron 5 mg PO</li> <li>• Dolasetron 100 mg PO</li> <li>• Palonosetron 0.25 mg IV</li> </ul> </li> <li>+ Deksametazon 12 mg PO, IV</li> <li>+ Nörokinin 1 antagonisti           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprepitant 125 mg PO</li> <li>• Fosaprepitant 150 mg IV</li> </ul> </li> <li>± Lorazepam 0,5-2 mg PO, IV, SL 4-6 saatte bir</li> <li>± PPI veya H<sub>2</sub> bloker</li> </ul>
<b>Yüksek emetojenik riskli kemoterapilerde gecikmiş emezis tedavisi</b>
<p>2.-4. günler</p> <p>Deksametazon 8 mg PO, IV</p> <p>Aprepitant 80 mg PO 2. ve 3. günler</p> <p>± Lorazepam 0,5-2 mg PO, IV, SL 4-6 saatte bir</p>
<b>Yüksek emetojenik riskli kemoterapilerde akut ve gecikmiş emezis tedavisi</b>
<b>Olanzapin içeren rejim</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Olanzapin 10 mg PO 1.-4. gün</li> <li>+ Palonosetron 0,25 mg IV 1. gün</li> <li>+ Deksametazon 20 mg IV 1. gün</li> <li>± Lorazepam 0,5-2 mg PO, IV, SL 4-6 saatte bir</li> <li>± PPI veya H<sub>2</sub> bloker</li> </ul>
<b>Orta emetojenik riskli kemoterapilerde akut emezis tedavisi</b>
<p>Birinci gün</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+ 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granisetron 2 mg PO günlük veya 1 mg PO BID, 0,01 mg/kg (maks 1 mg) IV</li> <li>• Ondansetron 16-24 mg PO, 8-12 mg IV</li> <li>• Tropisetron 5 mg PO</li> <li>• Dolasetron 100 mg PO</li> <li>• Palonosetron 0,25 mg IV</li> </ul> </li> <li>+ Deksametazon 12 mg PO, IV</li> <li>+ Ve/veya NK 1 antagonisti</li> <li>+ Lorazepam 0,5-2 mg PO, IV, SL 4-6 saatte bir</li> <li>+ PPI veya H<sub>2</sub> bloker</li> </ul>

**Tablo 6: devamı****Orta emetojenik riskli kemoterapilerde geç emezis tedavisi**

5-HT<sub>3</sub> reseptörü antagonisti monoterapisi (1. gün palonosetron kullanılmadıysa)

- Granisetron 1-2 mg PO, 1 mg PO BID, 0,01 mg/kg (maks 1 mg) IV
- Ondansetron 8 mg PO BID, 16 mg PO, 8 mg (maks 32 mg) IV
- Tropisetron 5 mg PO
- Dolasetron 100 mg PO

VEYA

Steroid monoterapisi

- Deksametazon 8 mg PO, IV veya 4 mg PO, IV BID

VEYA

İlk gün kullanıldıysa NK 1 antagonisti + steroid

- Aprepitant 80 mg PO 2 ve 3. günler + deksametazon 8 mg PO veya IV

± Lorazepam 0,5-2 mg PO,IV, SL 4-6 saatte bir

± PPI veya H<sub>2</sub> bloker

**Orta emetojenik riskli kemoterapilerde akut ve gecikmiş emezis tedavisi  
Olanzapin içeren rejim**

- Olanzapin 10 mg PO 1.-4. gün
- Palonosetron 0,25 mg IV 1. gün
- Deksametazon 20 mg IV 1. gün
- ± Lorazepam 0,5-2mg PO, IV, SL 4-6 saatte bir
- ± PPI veya H<sub>2</sub> bloker

**Düşük emetojenik riskli kemoterapilerde akut-geç emezis tedavisi**

Akut

- Deksametazon 12 mg PO, IV
- Metoklopromid 20-40 mg PO 4-6 saatte bir veya 1-2 mg kg IV 3-4 saatte bir + difenhidramin 25-50 mg PO, IV 4-6 saatte bir
- Proklorfenazin (antipsikotik) 10 mg PO
- 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti
  - Granisetron 2 mg PO günlük, 1mg PO BID
  - Dolasetron 100 mg PO günlük
  - Ondansetron 16-24 mg PO günlük
- ± Lorazepam 0.5-2 mg PO, IV 4-6 saatte bir
- ± PPI veya H<sub>2</sub> bloker

Gecikmiş

- Profilaksi yok

**Minimal emetojenik riskli kemoterapilerde akut-geç emezis tedavisi**

Rutin profilaksi önerilmez.

### **Ani Gelen Bulantı-Kusma (Breakthrough Emezis)**

Ani gelen bulantı ile kusma, refrakter emezise dönüşme riski taşıması yüzünden tedavisi zor bir durumdur. Tedavide genel ilke, farklı ilaç sınıflarından olan ek ajanların devreye sokulmasıdır. Ani gelen bulantı ile kusmada ilaçların birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir.

İlaçların oral yoldan verilmesi, sürmekte olan kusma nedeniyle uygun değildir, rektal veya IV tedavi tercih edilmelidir. Ani gelen kusma ve bulantı kontrol altına alınırsa mevcut tedavi bir düzen içinde aksatılmadan sürdürülmelidir. Sıvı replasmanı ile yeterli hidrasyon mutlaka sağlanmalı ve olası elektrolit dengesizlikleri dikkatle izlenmelidir. Bir sonraki kür öncesinde hasta, beyin veya GİS metastazı, elektrolit dengesizlikleri veya eşlik eden diğer eşzamanlı hastalıklar açısından tekrar değerlendirilmelidir. Kullanılmakta olan 5-HT3 antagonisti bir başkası ile değiştirilebilir, doz veya ilacın verilme sıklığı ayarlanabilir. Anksiyolitik ajanların eklenmesi de yararlı olur. Hasta dispepsi tarif ediyorsa, tedavisine PPI veya H2 bloker eklenmelidir. Bir randomize çift kör çalışmada, yüksek emetojen kemoterapi alan ve ani gelen bulantı veya kusma gelişen hastalarda 10 mg PO olanzapin (1.-3. gün) ile metaklopromidin etkileri karşılaştırılmış ve ani gelen bulantı (%70'e %31) ve kusmada (%68'e %23) olanzapinin daha etkili olduğu gösterilmiştir.

### **Beklenti Bulantı-Kusması**

Beklenti bulantı-kusmasında en iyi yol, her kemoterapi siklusunda anti-emetik tedaviyi tam ve eksiksiz gerçekleştirmektir. Hipnoz, müzik terapisi ve rahatlama tekniklerini içeren non-farmakolojik tedaviler de yararlı olabilir. Lorazepam 0,5-2 mg PO (tedaviden önceki gece ve tedavi sabahı) veya alprazolam 0,25-0,50 mg günde 3 kez (tedaviden önceki gece başlanır) kullanımının yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu ajanların başarılarındaki en büyük pay anksiyolitik etkilerine aittir. Ancak yaşlı hastalarda, benzodiazepinlerin yan etkileri kolay tolere edilemeyeceği için, dikkatli kullanılmalıdır.

### **Çok Günlü Emetojenik Kemoterapilerde Profilaksi**

Bu tür tedavi alan hastalar özellikle de emetojen potansiyeli yüksek ilaçlarla tedavi edilenler, akut ve gecikmiş emezis riskini birlikte taşır. Her gün için belirli bir profilaksi önermek zordur.

Özellikle yüksek ve orta emezis riskli sikluslarda 5-HT3 antagonistleri ve deksame-tazon her gün önerilmektedir. Üç günlük kemoterapilerde tek doz 0,25 mg palonosetron verilmesi, diğer 5-HT3 antagonistlerinin günlük tekrarlanmasına göre daha etkilidir. Başka kortikosteroidler de içeren rejimlerde deksametazon kullanılmamalıdır. Gecikmiş emezis beklentisinde aprepitantın kullanılabilirliği düşünülmektedir. 150 mg tek doz IV fosaprepitan da 72 saate kadar süren antiemetik koruma sağ-

lamaktadır. Bir faz II çalışmaya göre, çok günlük kemoterapilerde aprepitant 4. ve 5. günlerde 80 mg/gün dozda güvenle verilebilir.

### **Radyoterapiye Bağlı Emezis**

Tedavi temel olarak ışınlanan bölgeye ve hastanın aynı zamanda kemoterapi alıp almamasına göre şekillenir. Eğer radyoterapi, kemoterapi ile eşzamanlı yürütülüyorsa emezis profilaksisi kemoterapi rejiminin emetojenik potansiyeline göre yapılmalıdır.

Tüm vücut ışınlanması - üst abdomen bölgesi: Yüksek riskli bölgelerdir ve oral 5-HT<sub>3</sub> antagonistleri (özellikle oral ondansetron 8 mg günde 2-3 kez ± deksametazon 4 mg PO günlük veya granisetron 2 mg PO günlük ± deksametazon 4 mg PO günlük) kullanılabilir.

Göğüs, pelvis, kranium ve kraniyospinal bölge: Orta riskli bölgelerdir ve profilaksi önerilmez. Gerektiğinde oral ondansetron verilebilir.

Baş-boyun, ekstremiteler, meme: Düşük riskli bölgelerdir ve profilaksi önerilmez. Gerektiğinde oral ondansetron verilebilir. Radyoterapiye bağlı emeziste ani gelen bulantı veya kusma olursa primer profilakside olduğu gibi oral ondansetron ile tedavi edilebilir.

## **Bulantı-Kusma Kontrolünde Önerilen Non-farmakolojik Tedaviler**

### **Emezisin Önlenmesinde Diyetle İlgili Öneriler**

Az ve sık yemek; büyük üç öğün yemek yerine 5-6 öğün yenmelidir. Açlık hissi olmasa bile yemek yemeğe gayret edilmelidir. Boş mide bulantıyı artıracaktır. Tedavi öncesi hafif besinler alınmalı, tedavi sırasında bulantı-kusma oluyorsa KT öncesi birkaç saat besin alınmamalıdır. Yemek yavaş yenmeli ve iyi bir sindirim için çok yavaş ve etkili çiğnenmelidir. Bulantıyı tetikleyen başta yemek kokuları olmak üzere rahatsız edici kokulardan uzak durulmalıdır. Yiyecekler soğuk ya da oda sıcaklığında yenmelidir, ısıtma kokuya neden olacaktır. Sabah bulantı sorunu varlığında kraker, tost ve tahıl gevrekleri yenilebilir (ağız yarası ve ağız kuruluğu varlığında uygun değildir). Tatlı, kızartma ve yağlı yiyeceklerden uzak durulmalıdır. Yemekle fazla sıvı tüketilmemelidir, sıvılar küçük miktarlarda sık sık içilmelidir. Kafeinli ve gazlı içeceklerden uzak durulmalıdır. Sıvılar yavaş, küçük miktarlarda, sık içilmelidir. Soğuk, renksiz, kokusuz ve tatlandırılmamış meyve suları içilmelidir.

### **Bulantının Engellenmesinde Davranış Önerileri**

Kitap okumak, müzik dinlemek, televizyon izlemek ve sohbet etmek gibi dikkat dağıtmaya yönelik davranışlarla özellikle beklenti bulantı-kusması engellenebilir. Yemekten sonra en az iki saat geçmeden düz yatılmaması önerilmelidir. Tedavi sıra-

sında bulantı oluyorsa kemoterapi öncesi birkaç saat bir şey yenmemeli veya tedavi öncesi hafif yemek yenmelidir. Derin nefes alma, vizüalizasyon, meditasyon ve yoga gibi gevşeme teknikleri kullanılabilir. Mentollü şekerler alınabilir. Gevşek, vücudu sıkmayan giysiler giyilmelidir. Bulantı sırasında derin ve yavaş nefesler alınmalıdır.

### Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler

- Zencefil kapsülleri
- Biyolojik geribildirim
- Hipnoz
- Distraksiyon
- İmajeri
- Masaj tedavisi
- Meditasyon ve inanç tedavisi
- Kas gevşetme teknikleri
- Ritmik solunum
- Vizüalizasyon
- Yoga
- Fiziksel egzersiz
- Hipnoz, kas gevşetme teknikleri, hafif fiziksel egzersiz, yoga

### Sonuç

- Günümüzde kemoterapi uygulanmasına bağlı olarak ortaya çıkan bulantı ve kusma, yeni anti-emetik tedavi stratejilerine rağmen çok önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.
- Sistemik kemoterapi alan bir hastada daha ilk siklusta etkili bir emezis tedavisi ile bu semptomların kontrol altına alınması, tedavinin devamında başarıyı çok etkiler, dolayısıyla bu konuda maksimum çaba gösterilmeli ve güncellenen tedavi kılavuzları izlenmelidir.

### KAYNAKLAR

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (Accessed on April 01, 2014).
2. Sarı E, Yalçın Ş. Bulantı kusmaya yaklaşım. İç: Gülhan M, Yılmaz Turay Ü, Eds. Akciğer kanserinde destek tedavisi. Ankara: TÜSAD kitap serisi; 2009.p.141-53.
3. Dylan G. Harris. Nausea and vomiting in advanced cancer. *British Medical Bulletin* 2010; 96: 175–185. DOI:10.1093/bmb/ldq031

4. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol* 2008 Jan;5(1):32-43.
5. Hesketh PJ. Understanding the pathobiology of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Providing a basis for therapeutic progress. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18(10 Suppl 6):9-14.
6. Soriano-Co M, Batke M, Cappell MS. The cannabis hyperemesis syndrome characterized by persistent nausea and vomiting, abdominal pain, and compulsive bathing associated with chronic marijuana use: a report of eight cases in the United States. *Dig Dis Sci* 2010; 55:3113.
7. Olden KW, Chepyala P. Functional nausea and vomiting. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5:202.
8. Parkman HP, Hasler WL, Barnett JL, et al. Electrogastrography: a document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15:89.
9. Feyer PC1, Maranzano E, Molassiotis A, et al. MASCC/ESMO. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): MASCC/ESMO guideline for antiemetics in radiotherapy: update 2009 *Support Care Cancer* 2011 Mar;19 Suppl 1:S5-14.
10. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006 Jan;17(1):20-8.
11. Billio AI, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20; 1.
12. Botrel TE, Clark OA, Clark L, et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT3R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2011 Jun;19(6):823-32.
13. Spitzer TR, Bryson JC, Cirenza E, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled evaluation of oral ondansetron in the prevention of nausea and vomiting associated with fractionated total-body irradiation. *J Clin Oncol* 1994; 12:2432.
14. FDA safety communication available online at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm237081.htm> (Accessed on December 21, 2010).
15. dos Santos LV1, Souza FH, Brunetto AT, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 5: 104(17):1280-92.
16. Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol--EASE. *J Clin Oncol* 2011 Apr 10;29(11):1495-501.
17. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:4112.
18. Depré M, Van Hecken A, Oeyen M, et al. Effect of aprepitant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2005 Jul;61(5-6):341-6.
19. Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014; 25:1328.
20. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011 Sep-Oct;9(5):188-95.



21. Cruz FM, de Iracema Gomes Cubero D, Taranto Pet al. Support Care Cancer. Gabapentin for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot study *dergi adı*2012 Mar;20(3):601-6.
22. Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer 2013 Jun;21(6):1655-63.
23. Morrow GR, Morrell C. Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. N Engl J Med 1982; 307:1476.
24. Burish TG, Jenkins RA. Effectiveness of biofeedback and relaxation training in reducing the side effects of cancer chemotherapy. Health Psychol 1992; 11: 17.
25. Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, et al. Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam. J Clin Oncol 1993; 11: 1384.
26. Albany C, Brames MJ, Fausel C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a hoosier oncology group study. Clin Oncol 2012 Nov 10;30(32):3998-4003.
27. Lotfi-Jam K, Carey M, Jefford M, et al. Nonpharmacologic strategies for managing common chemotherapy adverse effects: a systematic review. J Clin Oncol 2008; 26:5618.
28. Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy induced nausea or vomiting. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD002285.