

AKCIĞER KANSERLİ HASTALARDA KEMOTERAPİYE BAĞLI
KUSMALARIN ÖNLƏNMESİNDE TRANSDERMAL
SCOPOLAMİN'İN ETKİNLİĞİ

TUĞÇU, S., AKKOÇLU, A., UÇAN, E.S.

ÖZET: Inoperabl akciğer karsinomu tanısı ile kliniğimizde izlenen "Vincristine, Adriamycine, Cytóxan" uygulanan sekiz ve "Cisplatin, Etoposide" sağaltımı uygulanan 14 hasta'da transdermal scopolamine ve metoclopramide'in bulantı kusmaları önlemedeki etkinliği karşılaştırılmıştır.

ABSTRACT: Serap TUĞÇU, Atilla AKKOÇLU, Eyüp Sabri UÇAN, Department of pulmonary Disease, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, The efficiency of transdermal scopolamine in the prevention of nausea and vomiting in patients with inoperable lung tumors.

The efficiency of transdermal scopolamine and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting in 8 patients with inoperable lung tumors who were treated with vincristine, adriablastine, cytoxan and in 14 patients again with inoperable lung tumors who were treated with cisplatin and vepeside, is compared.

Anahtar sözcükler: Skopolamin, Transdermal skopolamin

Key words: Scopolamine, Tranudermal scopolamine

GİRİŞ VE AMAÇLAR: Bulantı ve kusmanın antineoplastik tedavisi'nde en sık yan etkisi olduğu bilinmektedir. Bulantı ve kusmanın tıktırıcı etkisi ile hastanın kemoterapiye toleransı giremeyece ve yar etkinlik dichteti ile orantılı olarak elektrolit dengeşinde bozulmaktadır(1,2).

Antineoplazik tedavide bulantının kemoteraptik sindrome bağlı bulantı ve kusma insidansı Tablo 1'de sunulmuştur(2).

Dr.Serap TUĞÇU, Doç.Dr. Atilla AKKOÇLU, Doç.Dr. Eyüp Sabri UÇAN Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

(*) Bu çalışma V. Ulusal Kanser Kongresi'nde sunulmuştur.
(15-19 Mayıs 1989, İstanbul)

Tablo 1. Kemoterapötik ajanların bulantı ve kusmaya neden olma oranları

Kemoterapötik ajan	% oran
Cis-platin	100
Lomustine (CCNU)	90
Carmustine (BCNU)	80
Streptozocin	90
Mechlorethamine (Nitrogen Mustard)	95
Dacarbazine (DTIC)	90
Procarbazine	75-95
Cyclophosphamide	
Yüksek doz	90
Düşük doz	50
Etoposide	75
Vinblastine	20
Vincristine	Nadir
Etoposide	25

Kemoterapötiklere bağlı bulantı ve kusmaların önlenmesinde metoklopramid, butirofenon, kannabinoid, benzquinalizin, benzamid, benzamidazol, benzodiazepin, glikokortikoid grubu ilaçlar tek veya kombinasyon olarak kullanılmaktadır(2).

Metoklopramid'in (benzamid) düşük doz, yüksek doz, sedatiflerle (benzodiazepin) ya da dexemetazon'a (glukokortikoid) kombinasyon olarak uygulanmasını öneren çeşitli yayınlar mevcuttur(5,10,11).

Sanayiliarda yapılan çalışmalarında transdermal skopolaminin (ve rapotiklere bağlı bulantı ve kusmaların önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir)(7).

Bu çalışmada antineoplastik tedavi uygulanan inoperabil akciğer tümörleri olgulara, kemoterapötiklere bağlı bulantı ve kusmaların önlenmesi için transdermal skopolamin ve metoklopramid uygulayarak etkinliklerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Evre 3b ve evre 4 olan 14 non small cell karsinomlu (NSCLC) ve sekiz small cell akciğer karsinomlu (SCLC) hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalaması yaşı NSCLC grubunda 58(43-78) ve SCLC grubunda ise 52(43-65) idi.

NSCLC'lu hastalara üç gün süre ile $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ cisplatin ve $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ vepeaside (etoposide) uygulandı. SCLC'lu hastalara cisplatin, idriamisin, siklofosfamid tek günlük bir kür halinde uygulandı. Vinkristin $2\text{mg}/\text{gün}$, siklofosfamid $100\text{mg}/\text{m}^2$ günlük dozda ve

adriamisin $50\text{mg}/\text{m}^2$ /gün olarak uygulandı.

Tamamen tesadüfi olarak bir kır kemoterapide 10mg methpamid 0.,2.,4. saatlerde ve bir kır kemoterapide ise scopolamin kullanıldı. Methpamid parenteral olarak, TTS (transdermal tiyine alomatik scopolamin) kemoterapiden altı saat önce kulak arkası mastoid kemik üzerine yerleştirilmek sureti ile uygulandı. CAV'da (cyclophosphamide, adriamycin, vincriostine) 24 saat süre ile, VP'de (voposide, cisplatin) ise 72 saat süre ile bulantı kuşma indeksi tutuldu. Bulanti sayı olmak, kuşma ise sayı olarak ifade edildi.

VP uygulanan hastaların üç günlük kürleri boyunca bulanti sıklığı ve kuşma sayıları tespit edilerek 24 saatlik ortalama bulanti ve kuşmaları saptandı.

Kısa süreli olarak ifade olunan bulanti süresi 24 saatte 6 saatten az, uzun süreli bulanti ise 24 saatte 6 saatten fazla olarak değerlendirildi.

Majör antiemetik yanıt 24 saatte ikiden az kuşma, minör antiemetik yanıt ise 24 saatte 3-5 kuşma olarak belirlendi(1).

BULGULAR: Total hasta yüzdesine oranla bulanti süreleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Hastaların % olarak bulanti durumları

	CAV		VP	
	Meth	TTS	Meth	TTS
Bulanti yok	50	50	13	13
Kısa süreli bulanti	25	25	37	50
Uzun süreli bulanti	25	25	50	37

*) Kısa süreli bulanti: 24 saatte altı saatten az

Uzun süreli bulanti: 24 saatte altı satten fazla

Scopoderm ve methpamide uygulanan hastalarda alınan antiemetik yanıt, total hasta yüzdesine oranı Tablo 3'te sunulmuştur.

	CAV		VP	
	TTS	Meth	TTS	Meth
Minör antiemetik yanıt	13	25	43	57
Majör antiemetik yanıt	87	75	57	43

(*) Majör antiemetik yanıt: 24 saatte ikiden az kuşma

Minör antiemetik yanıt: 24 saatte 3-5 kuşma

CW ve VP Kemoterapi rejimlerinde methpamide ve TTS scopolamin uygulanan hastalar arasında bulanti süresi ve antiemetik yanıt bakımından anımsı bir fark bulunamamıştır. Hastaların hiçbirinde uygulanan antiemetik ilaçlara bağlı yan etki olmamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Bulanti subjektif bir muameledir ve duyu gerçelinde bir gastrointestinal sistemdedir. Kusma içinde içeriğinin kuvveti neden olmakla birlikte expulsiyonudur. Antineoplastik tedavi esnasında kemoterapi flagler normal yada tümöral ölü hücrelerin erimesine ve emetik mekanizmalarının salınmasına neden olabilir. Ancak kusmayı başlatan kusma mekanizma henüz aydınlatılmıştır. Borison ve Wong Kedilerde yapılan çalışmalarla medulla oblongata'da area postrema'da kemotrofik trigger zonum (CTZ) kusmayı başlatmadan önemli rolü olduğunu göstermektedir. Kimyasal sinyalleri normal impulsları contrarek durişdeki kusma mekanizmasına gönderir. Otonom sinir sistemi... endroza etkisi rol oynaymaktadır(2,3).

İçme ve kusma antineoplastik ilaçlarının en rahatsız edici toksik etkileri nesinadır. Cisplatin, semustin, nitrogen mustard gibi antitüberkülerlerin yüksek dozlarına karşı standart emetikler yetersiz kalırlar(2,3).

İçme da nesoda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cisplatinin toksik etkileri incelenmiş ve %65 oranı ile kusmanın en sık toksik etki olduğu belirlenmiştir. 1987'de Mark ve arkadaşlarının bildirdiği 120 hasta líkide çalışma hastaların %86'sında antiemetik tedaviyeye rağmen etki yapan numaraların sayıda kusma görülmüştür(8).

Cisplatinin bulanti etkisinin %100, vepesidin %25, siklofosfamidin ise %90 oranında olduğu bilinmektedir(2).

Motilipromid benzamid grubu ilaçlar içinde en iyi bilineni olup, kemoreseptör trigger zonundaki dopamin receptorlarına bağlanır ve apomorfinin sentral ve periferik etkilerini inhibe eder. Motilitiyi artırarak emesini doğuran gastrik immobilite ve stazi azaltır(2,13).

Yüksek ve düşük dozlarda metoklopromidin tek başına veya lorazepam, dexamethason gibi ilaçlarla kombinasyonu ile yapılmış birçok çalışma mevcuttur(2,11,13).

Bir başka çalışmada kusmanın kontrolü için metoklopromidin 850ng/ml üzerindeki düzayecinin gerekli olduğu ileri sürülmüştür(2,12).

Allan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada metoklopromid 10mg/kg veya 10mg/kg dozlarında cisplatin kullanılan 60 hasta ve %22'inde kusmanın büyük ölçüde kontrol altına alınmış olduğu

bildirilmiştir. Araştırmacılar 3mg/kg'i aşan dozların ek bir yarar sağlamadığı sonucuna varmışlardır(2).

Scopolamin kolinergic muskarinik reseptörleri bloke edici bir ilaç olup, atropine benzer etkili bir alkoloiddir. Cfori ve amnisiyo neden olabilir. Oral veya parenteral yolla kullanılabilir.

Scopolaminle transdermal tedavi, aktif maddenin deri yolu ile pan solasimina programlı geçişini sağlayan yeni bir formülatik teknigidir. 2.5cm'lik temas yüzeyi olup 1.5mg scopolamin içermektedir. Aktif madden sürekli serbest hale gerekli 0; gün kadar etkisini sürdürür. Scopolamin hepatik veya renal yolla atılmaktadır. TTS scopolamin yapıştırıldıktan 4-6 saat sonra rezorbe edilen ve atılan scopolain miktarı arasında bir denge bulunmaktadır ve bulanti kusmayı önleyici etki bozuluda ortaya çıkmaktadır(4,9,10).

Higuchi ve arkadaşlarının(7) yaptığı bir çalışmada TTS scopolamin jinekolojik maligniteli ve antineoplastik tozuviobre 10 hastanın kemoterapiye bağlı bulanti ve kusmaların önlenmesi için kullanılmış ve kontrol grubu ile kıyaslanlığında 7 hastanın başında belirgin fark gözlemlenmiş ve ayrıca 21 kürüm 14'uncu kontrollere nazaren TTS'nin etkili olduğu bildirilmiştir(7).

Çalışmamızda antineoplastik ilaçları bağlı bulanti ve kusmaların kontrolü için metoklopramid ve transdermal scopolamin aynı dozlarında değişik kemoterapi kurşularında uygulanmış ve İKİ ilaç arasında antiemetik etkili bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Metoklopramidin 2mg/kg dozunda kullanıldığı bir çalışmada %76 olguda hafif sedasyon görüldüğü bildirilmiştir. Higuchi ve arkadaşları(2,7) TTS'nin antiemetik etkisi nedeniyle kullanıldığı çalışmalarında 10 hastadan birinde ilaçla bağlı baş dönmesi belirlendiğini bildirmiştir.

Çalışmamızda methpamidin 30mg/kg'lık dozuna ve scopolamin 300ug yan etkili gözlelmemiştir.

Metoklopramid ve scopolamin arasında antineoplastik tedavisi bağlı bulanti ve kusmaların önlenmesinde anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Her iki ilaçla bağlı yan etkiler gözlelmemiş olmakla birlikte hastaların parenteral methpamid veya scopolamin ile ihanatçıları, öncelikle bu günlük kemoterapi riski boyunca ilaçlar ve oracılık tedavilerden kurtulmalarını sağlayan TTS'nin kullanım kolaylığı, ayrıca methpamidin scopolamine nazaren %50 oranında bir ekonomik yarar getireceğini TTS'nin tercih edilebilecek bir ilaç olduğu düşümlüebilir.

KAYNAKLAR

1. Akyol, H., Sarialioğlu, F., Büyükpamukçu, M., Akyüz, C., Çevik, N.: Çocuklarda cisplatin tedavisine bağlı kusmaların önlenmesinde yüksek doz metoclopramide ve dexamethazonun etkisi. VII. Ulusal Kanser Kongresi ve IV. Pediatrik Tümörler Simpozyumu Serbest Bildiri Özetleri, 1983; 29.
2. Bertino, J.R., Williams, C.J.: Lederle Cancer Monographs, Toxicities of Chemotherapy: Nausea and Vomiting 1986; 1: 6-13.
3. Borison, H.L., Mc Charly, L.E.: Neuropharmacology of Chemotherapy Induced Emesis. Drugs 1983; 25(Suppl. 1): 8-17.
4. Geffner, E.S. et al.: Compendium of Drug Therapy 1985-1986; 29: 22.
5. Grala, R.J.: Metoclopramide, A Review of Antiemetic Trials Drugs 1983; 25(Suppl 1): 63-73.
6. Harrison, T.R. et al.: Principles of Internal Medicine 1987; Vol. 1 Part II: 370.
7. Higushi, M., Takeuchi, Y., Tani, H.: Prevention of Nausea and vomiting Associated with Chemotherapy by Transdermal Therapeutic system-scopolamine (TTS). Cancer Chemotherapy. 1986; Vol. IV No 1:23.
8. Hamauda, H., Inuyama, Y., Tanaka, J.: An Analysis of Toxicity from Cisplatin. Cancer Chemotherapy. 1985; Vol. IV. No.: 1; 23.
9. Kayaalp, O.: Tibbi Farmakoloji. 3. Baskı, 1986; Cilt 3: 2045-2056, Ankara Ulucan Matbaası.
10. Kayaalp, O.: Tibbi Farmakoloji 1987; 4. Baskı, Cilt I: 62-63, Ankara Ulucan Matbaası.
11. Kris, M.G., Grala, R.J., Clark, R.A., Thyson, L.B., Groshen, S.: Antiemetic control and prevention of side effect of anti-cancer Therapy with Lorazepam or Diphenhydramine when used in combination with Metoclopramide plus Dexamethasone. Cancer 1987; 50: 2816-2822.
12. Moyer, R.B., Lewin, M., Dennis, E.: Optimizing Metoclopramide Control of Cisplatin-Induced Emesis. Annals of Internal Medicine 1984; 100: 393-395.
13. Strum, B., McDermid, J.E.: Intravenous Metoclopramide. An Effective antiemetic in Cancer Chemotherapy. JAMA. 1982; Vol: 247; No.1: 2683-2686.