

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA KEMOTERAPİYE BAĞLI  
KUSMALARIN ÖNLENMESİNDE TRANSDERMAL  
SCOPOLAMİN'İN ETKİNLİĞİ

TUĞÇU, S., AKKOÇLU, A., UÇAN, E.S.

**ÖZET:** İnoperabl akciğer karsinomu tanısı ile kliniğimize izlenen "Vincristine, Adriamycine, Cytosan" uygulanan sekiz ve "Cisplatin, Etoposide" sağaltımı uygulanan 14 hastada transdermal scopolamine ve metoclopramide'in bulantı kusmaları önlemedeki etkinliği karşılaştırılmıştır.

**ABSTRACT:** Serap TUĞÇU, Atila 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, Transdermal scopolamine

**GİRİŞ VE AMAÇLAR:** Bulantı ve kusmanın antineoplastik tedavinin en sık yan etkisi olduğu bilinmektedir. Bulantı ve kusmaların baktirisiz etkisi ile hastanın kemoterapiye toleransı güçleşmekte ve yar etkinliği ciddi ile orantılı olarak elektrolit dengeside bozulabilmektedir(2,3)

Antineoplastik tedavide kullanılan kemoterapötik ajanlarla bağlı bulantı ve kusma insidansı Tablo 1'de sunulmuştur(2):

Dr.Serap TUĞÇU, Doç.Dr. Atila 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
Carbunimide (BCNU)	80
Streptozocin	90
Bechloroethamine (Nitrogen Mustard)	95
Decarbazine (DTIC)	90
Procarbazine	75-95
Cyclophosphamide	
Yüksek doz	90
Düşük doz	50
"Etoposid"	75
Vinblastine	20
Vincristine	Nadir
Toposide	25

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

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

Son yıllarda yapılan çalışmalarda transdermal skopolaminin kemoterapötiklere bağlı bulantı ve kusmaların önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir(7).

Bu çalışmada antineoplastik tedavi uygulanan inoperabl akciğer tümörülü 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 ortalama yaşları 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  $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$  vepevide (etoposide) uygulandı. SCLC'lu hastalara Vinorelbistin, Adriamisin, siklofosfamid tek günlük bir kür halinde uygulandı. Vincristin  $2\text{mg}/\text{gün}$ , siklofosfamid  $100\text{mg}/\text{m}^2$  günlük dozda ve

adriamisin 50mg/m<sup>2</sup>/gün olarak uygulandı.

Tamamen tesadüfi olarak bir kür kemoterapide 10mg methpamid 0.,2.,4. saatlerde ve bir kür kemoterapide ise skopolamin kullanıldı. Methpamid parenteral olarak, TTS (transdermal tedavi sistemi) scopolamin kemoterapiden altı saat önce kulak arkası mastoid kemiği üzerine yerleştirilmek sureti ile uygulandı. CAV'da (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine) 34 saat süre ile, VP'de (voposide, cisplatin) ise 72 saat süre ile bulantı kusma indeksi tutuldu. Bulantı saat olarak, kusma ise sayı olarak ifade edildi.

VP uygulanan hastaların üç günlük kürleri boyunca bulantı süresi ve kusma sayıları tespit edilerek 24 saatlik ortalama bulantı ve kusmaları saptandı.

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

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

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

Tablo 2. Hastaların % olarak bulantı durumları

	CAV		VP	
	Meth	TTS	Meth	TTS
Bulantı yok	50	50	13	13
Kısa süreli bulantı	25	25	37	50
Uzun süreli bulantı	25	25	50	37

\*) Kısa süreli bulantı: 24 saatte altı saatten az  
Uzun süreli bulantı: 24 saatte altı saatten fazla

Scopoderm ve methpamid uygulanan hastalarda alınan antiemetik yanıt, total hasta yüzdesine oranla 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 kusma  
Minör antiemetik yanıt: 24 saatte 3-5 kusma

CNV ve VP kemoterapi rejimlerinde methpamid ve TTS scopolamin uygulanan hastalar arasında bulantı süresi ve antiemetik yanıt bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastaların hiçbirinde uygulama antiemetik ilaçlara bağlı yan etki oluşmamıştır.

**TARTIŞMA VE SONUÇ:** Bulantı subjektif bir kusma eylemidir ve duyu gerekliliği ile gastrointestinal sistemdedir. Kusma mide içeriğinin kuvvetli retrograd bir ekspulsiyonudur. Antineoplastik tedavi esnasında kemoreseptör trigger ilaçlar normal yada tümöral ölü hücrelerin erimesine ve erozyon ve nekrozların gelişmesine neden olabilir. Ancak kusmayı başlatan kesin mekanizma henüz aydınlatılamamıştır. Borison ve Wong kedilerde yaptıkları çalışmalarda medulla oblongata'da area postrema'da kemoreseptör trigger zonun (CTZ) kusmayı başlatmada önemli rolü olduğunu göstermiştir. Kimyasal sinyalleri nöral impulslara çevirerek derindeki kusma merkezine gönderir. Otonom sinir sistemi ile endorin önemli rol oynamaktadır(2,3).

Eğer kusma ve kusma antineoplastik ilaçların en rahatsız edici toksik etkilerinden birisindedir. Cisplatin, semustin, nitrojen mustard gibi antineoplastik ilaçların yüksek dozlarına karşı standart emetikler yetersiz kalmaktadır(2,3).

Bu konuda Masuda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cisplatinin toksik etkileri incelenmiş ve %65 oranı ile kusmanın en sık toksik etki olduğu değerlendirilmiştir. 1987'de Mark ve arkadaşlarının bildirdiği 120 hastalıkta bir çalışmada hastaların %56'sında antiemetik tedaviye rağmen iki ya da daha fazla sayıda kusma görülmüştür(9).

Cisplatinin bulantı etkisinin %100, vepesidin %35, siklofosfamidin ise %90 oranında olduğu bilinmektedir(2).

Metoklopromid benzamid grubu ilaçlar içinde en iyi bilineni olup, kemoreseptör trigger zondaki dopamin reseptörlerine bağlanır ve apomorfinin santral ve periferik etkilerini inhibe eder. Motiliteyi artırarak emesisi doğuran gastrik imobilite ve stazi azaltır(2,13).

Yüksek ve düşük dozlarda metoklopromidin tek başına veya lorazepam, dexamethason gibi ilaçlarla kombinasyonu ile yapılmış birçok çalışma mevcuttur(5,11,13).

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

Allan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada metoklopromid 1-5mg/kg veya 10mg/kg dozlarında cisplatin kullanan 50 hastaya uygulanan %33'ünde kusmanın büyük ölçüde kontrol altına alınmış olduğu



## KAYNAKLAR

1. Akyol, H., Sarıalioglu, F., Büyükpamukcu, 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 Charty, L.E.: Neuropharmacology of Chemotherapy Induced Emesis. Drugs 1983; 25(Suppl. 1): 8-17.
4. Geffner, E.S. et al.: Compendum 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, 9. 1987; 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. Honda, H., Inuyama, Y., Tanaka, J.: An Analysis of Toxicity from Cisplatin. Cancer Chemotherapy. 1986; Vol IV. No.: 1: 23.
9. Kayaalp, O.: Tıbbi Farmakoloji, 3. Baskı, 1986; Cilt 3: 2045-2056, Ankara Ulucan Matbaası.
10. Kayaalp, O.: Tıbbi 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; 60: 2816-2822.
12. Meyer, R.B., Lewin, M., Dennis, E.: Optimizing Metoclopramide Control of Cisplatin-Induced Emesis. Annals of Internal Medicine 1984; 100: 393-395.
13. Strum, B., McDermed, J.E.: Intravenous Metoclopramide. An Effective Antiemetic in Cancer Chemotherapy. JAMA. 1982; Vol: 247; No.: 13: 2683-2686.