

# Çok Yüksek Doz Emetojenik Ajan içermeyen Kemoterapi Protokollerine Bağlı Bulantı ve Kusmalarda Klorpromazin Kullanılması

*THE ADMINISTRATION OF CHLORPROMASINE FOR TREATMENT OF NAUSEA AND VOMITING DUE TO CHEMOTHERAPY*

**Prof.Dr.Akm UYSAL\*** **Dr.Hâdi YAŞA\*\***, **Dr.Recep ÇALIK\*\*\***

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji. \*\*İç Hastalıkları. \*\*\* Psikiyatri Klinikleri. ANKARA

## ÖZET

*Bulantı ve kusmalar, kanser kemoterapisinin önemli sorunlarından biridir. Bu nedenle, bulantı ve kusmaları engellemek için, çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Bu çalışmamızda, 14'ü kadın, 36'sı erkek, 50 hastaya kemoterapi öncesi 25 mg Klorpromazin oral yolla vererek hastaları gözledik.*

*Elde edilen sonuçları, değişik antiemetik ajanların tek tek veya kombine kullanıldığı diğer çalışmalarla karşılaştırdık. Sonuçta, güçlü antiemetik etkisi, kullanım kolaylığı ve maliyetinin çok ucuz olmasının yanı sıra, irkizizant etkisinin de olması nedeniyle, kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmalarda klorpromazin kullanımının, diğer antiemetik ajanlara göre daha avantajlı olduğu sonucuna vardık.*

**Anahtar Kelimeler:** Kemoterapi, Bulantı, Kusma, Klorpromazin

T Klin Araştırma 1991, 9:369-373

**Çeşitli nedenlerden dolayı meydana gelen bulantı ve kusmalar, kanser kemoterapisinde önemli problemlerden biridir. Kemoterapiden önce alınacak tedbirlerle bulantı ve kusmalar büyük oranda önlenilebileceğinden, kanser kemoterapisinde antiemetik tedavinin önemi daha da artmaktadır.**

Geliş Tarihi: 10.1.1991

Kaimi Tarihi: 4.5.1991

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Akin UYSAL  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
1 Hematoloji-Onkoloji, ANKARA

Turk J Resc Med Sci 1991, 9

## SUMMARY

*Nausea and vomiting are important problems in cancer chemotherapy. Lots of different drugs have been used to prevent nausea and vomiting. In this study we gave chlorpromazine 25 mg orally to 50 patients, 36 males and 14 females, before chemotherapy.*

*The results we obtained were compared with some other studies in which different antiemetic drugs were used alone or combined with others. Since chlorpromazine has a strong antiemetic effect, it is easy to use, it is cheap to produce and it has a kind of tranquilizing effect, we finally realized that the administration of chlorpromazine is better than the other drugs in nausea and vomiting related to chemotherapy.*

**KeyWords:** Chemotherapy. Nausea. Vomiting, Chlorpromazine.

Turk J Resc Med Sci 1991,9:369-373

**Kanserli hastalarda bulantı ve kusmalar çeşitli sebeplerden dolayı meydana gelmektedir. Genel olarak kemoterapiden sonra ilk 24 saat içinde meydana gelen bulantı ve kusmaların kemoterapiye bağlı olduğu kabul edilmektedir (1). Daha geç dönemde görülen bulantı ve kusmalarda ise sıvı ve elektrolit anomallikleri, gastrointestinal obstrüksiyonlar, hepatic, metastazlar, azotemi, intrakranial basınç artışı, radyoterapi, narkotikler ve antibiyotikler gibi değişik etyolojik faktörler de araştırılmalıdır.**

**Kemoterapi esnasında hastaların yaklaşık %20-50'sinde bulantı ve kusma oluşmaktadır (1).**

En şiddetli bulantı ve kusmalar ilk kez kemoterapi gören ve kemoterapi öncesi antiemetik tedaviyi reddeden genç hastalarda görülmektedir (1). Yaşlılarda ise bulantı ve kusma daha hafif seyretmektedir (2,3).

Kanser kemoterapisi esnasında gelişen bulantı ve kusmaları önlemek için tek tek veya daha çok kombine olarak çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanlar arasında en çok kullanılanlar metoelopramid, Dexametozan ve B vitamindir. Kemoterapi gören hastaların yaklaşık %650'sinde bulantı ve kusmalar, anksiyete ve ajitasyon gibi psikolojik semptomlar da eşlik etmektedir (4). Bu sebeple pek çok hastaya anksiyolitik veya tranklizan maddeleri vermek gerekmektedir. Bu çalışmayı yaparken amacımız hastalarda bulantı ve kusmaları önlerken, aynı zamanda sedasyonu da sağlayacak olan, oldukça ekonomik ve kolay uygulanabilen klorpromazin kanser kemoterapisi gören hastalardaki etkilerini gözlemektir.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde 14'ü kadın, 36'sı erkek toplam 50 hasta üzerinde yapılmıştır (Tablo 1).

Hastaların ortalama yaşı 39,2 idi. Kadınlarda yaş ortalaması 41 erkeklerde 32,5 idi (Tablo 2).

Bütün hastalara kemoterapiden yaklaşık 30 dk önce 25 mg klorpromazin oral yolla verildi. Hastalar 24 saat izlendi. Bu süre içindeki kusma sayısı ve miktarı not edildi.

## SONUÇLAR

Çalışmaya alınan hastaların 48'inde (%96) bulantı ve kusma olmadı. İki hastada ise kemoterapi başlangıcından 2 saat sonra 3 kez, toplam 200 cc kadar kusma oldu. Bu hastalara ikinci kez 25 mg klorpromazin verildi. Kusmaları tekrarlanmadı. Kusması olan hastalardan biri malign epitelyoma tanısı ile yüksek doz cisplatin ve mitoksantron, ikincisi ise Nüks AML tanısı ile yüksek doz emetik ajan içeren TAN tedavisini alıyorlardı.

Yapılan pekçok çalışmada klorpromazinin özellikle çocuklarda ve gençlerde daha iyi etki ettiği gösterilmiştir (1,5). Bizim çalışmamızda da 30 yaşın

altındaki hastaların hiçbirinde bulantı ve kusmanın olmaması bu düşüncüyü desteklemiştir.

Literatürde Klorpromazinin erkeklerde daha etkili olduğu bildirilmiştir (6). Ancak bizim çalışmamızda kadın sayısı çok daha az olduğu için böyle bir karşılaştırma yapılamamıştır.

## TARTIŞMA

İnsanlarda kusmayı fonksiyonel ve psikolojik olarak kontrol eden 2 ayrı medüller merkez vardır (1); Bunlar Kusma Merkezi ve Kemoreseptör Trigger Zone merkezidir. Kusma merkezi anatomik olarak dördüncü ventrikülün tabanındaki lateral reticüler formasyonda bulunur. Trigger Zone Merkezi de yine 4. ventrikülde, kusma merkezine yakın lokalizasyondadır.

Bu merkezi etkileyerek kusmaya neden olan etkenler, etki mekanizmaları yönünden 4 gruba toplanırlar:

- a- Orta kulaktaki veslibüler organları etkileyenler
- b- Gastrointestinal ya da diğer sistemlerden kalkan vagal ve sempatik stimuluslar
- c- Yüksek korlikal merkezlerden kalkan psikojenik stimuluslar
- d- Kemoreseptör Trigger Zone merkezini doğrudan etkileyen bileşikler ve endojen maddeler (Dopamin vb)

Kemoreseptör Trigger Zone merkezi uyarıldığında komşuluğunda bulunan kusma merkezine de bu uyarı ulaşır ve kusma oluşur. Kusma merkezi uyarıldığında ise kusma refleksi olarak başlar.

Depamin kimyasal yolla kusmaya neden olan bir nörotransmitter endojen maddedir (1). Antidopaminerjik pekçok maddenin antiemetik etkileri deneylerle gösterilmiştir. Borison ve arkadaşları dopamin kemoreseptör Trigger Zone merkezi ile kusma merkezi arasındaki primer nörotransmitter madde olduğunu ileri sürmüşlerdir (4). Proulka ve ark. yaptıkları hayvan deneylerinde trigger zone ya da kusma merkezinde üç nörotransmitter maddenin etken olduğunu; Histamin-1, muskarinik-kolinergik, Dopamin-2 reseptörlerinin üçünün birden bloke edilmesi halinde en güçlü antiemetik etkinin ekledilebileceğini göstermişlerdir (7).

**Tablo 1.**

Tanısı	İ lasla Sayısı	Tedavi Protokol ü
Akut Myeloid lösemisi	13	Mitoksantron 12 mg/m <sup>2</sup> Vinkristin 14 mg/m <sup>2</sup> C Arabinosid 120 mg/m <sup>2</sup>
Akut Lenfositik Lösemi	14	Mitoksantron 12 mg/m <sup>2</sup> Vinkristin 14 mg/m <sup>2</sup>
Nonhodking lenfoma	7	Cyclofosfanid 100 mg/gün Adriamisin 50 mg/m <sup>2</sup> Oncovin (vinkristin) 14 mg/m <sup>2</sup> Prednol 80 mg/m <sup>2</sup> Metoprolol 35 mg/m <sup>2</sup> Bleomisin 10 mg/m <sup>2</sup>
Hodgkin Hastalığı	4	Adriamisin 25 mg/m <sup>2</sup> Bleomisin 10 mg/m <sup>2</sup> Vinblastin 6 mg/m <sup>2</sup> Dakarbazin 150 mg/m <sup>2</sup>
Akciğer Karsinomu	4	Metoprolol 20 mg/gün Cisplatin 60 mg/gün Cyclofosfanid 1500 mg/gün Mitoksantron 20 mg/gün CCNU 140 mg/gün
Multiple Myeloma	2	Cyclofosfanid 1000 mg/gün
Pleomorfik Rhabdomyosarkom	1	Mitoksantron 20 mg/gün
Peritonitis Karsinomatoza	1	Vinblastin 10 mg/gün (2 doz)
Mide Karsinomu	1	Flurouracil 1000 mg/gün Adriamisin 30 mg/m <sup>2</sup> Mitomisin-C 10 mg/m <sup>2</sup>
Meme Kanseri	1	Cyclofosfanid 1000 mg/gün Flurouracil 1000 mg/gün Mitoksantron 20 mg/gün
Malign Üpityoma	1	Cisplatin 60 mg/gün Mitoksantron 20 mg/gün Cyclofosfanid 1000 mg/gün
Nüks akut myelositik lösemi	1	Tiyoguanin 100 mg/m <sup>2</sup> Cisplatin 100 mg/mg Mitoksantron 20 mg/m <sup>2</sup>

**Tablo 2.**

	Kadın	Erkek
İ lasla Sayısı	14	36
Ortalama Yaşı	41	32.5
Otuz yaşından küçük hasta sayısı	2	12
Otuz yaşından büyük hasta sayısı	12	24

Güçlü bir antidopaminergik etki gösteren Klorpromazin alifatik fenotiazinler grubunun en önemli elemanıdır. İlk sentezi 1952 yılında yapılan nöroleptik bir ajan (ilan klorpromazin, fenotiazin grubu ilaçlar için referans olarak kabul edilir ve bu grubun yeni ilaçları buna göre değerlendirilir.

Klorpromazin nörolaptiklerin değişik testlerle ortaya konan bütün etkilerini gösterir. Bunların başlıcaları; sedasyon, antihistaminik, antiserotonik,

anlikolinergik, lokal anestezi, anksiyolitik, antiemetik etkileridir. Antiemetik etki santral yolla olmaktadır.

Klorpromazin kompetitif inhibisyon mekanizması ile özellikle kaudal çekirdek ve striatumda, K. Trigger Zone merkezinde dopamin reseptörlerine bağlanarak onları bloke eder (8). Dopaminergik reseptörlerin blokajı kusma merkezinin inhibisyonuna yol açar böylece güçlü antiemetik etki ortaya çıkar (8). Klorpromazinin, periferik otonomik afferent impulsları baskılayarak aynı zamanda direkt olarak kusma merkezini de inhibe ettiği ileri sürülmektedir (1).

Fenotiazinler 27 yıldan beri dünyada yaygın bir antiemetik ajan olarak kullanılmaktadırlar (1,9). Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmalarda olduğu gibi postoperatif, ilaçlara, radyasyona veya çeşitli hastalıklara bağlı bulantı ve kusmalarda da kullanılırlar (9).

Fenotiazinlerin antiemetik etkileri pek çok çalışmalarla diğer antiemetik ajanların tek tek veya kombine etkileri ile karşılaştırılmıştır. Bir çalışmada proklorperazin, en az standart doz metoclopramid ve droperidol kadar etkili olduğu gösterilmiştir (10,11,12,13,14). Metoclopramid, benzotropine, dexametozan ve lorazepamın kombine kullanıldığı bir başka çalışma ise, klorpromazin tek başına hastaları daha iyi sedatize ettiği gözlenmiştir (15). Kemoterapi gören 50 hastalık bir başka çalışma klorpromazinin antiemetik etkileri, yüksek doz metoclopramid ile karşılaştırılmış ve ilk 24 saat içerisindeki kusmaların sayısı süresi ve miktarı ölçülmüştür. Sonuçla klorpromazinin yüksek doz metoclopramid göre daha güçlü antiemetik etki gösterdiği gözlenmiştir (6,16). Kemoterapi alan 120 hastalık bir seride, kemoterapi öncesi 26 mg klorpromazin verilmiş ve bunların %92'sinde kusmanın ya tamamen önlendiği ya da tek alakla çok hafif geçirildiği saptanmıştır (14). Akciğer kanseri nedeniyle Cisplatin + Etoposid alan 20 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek doz Metoclopramid + Dexametozan alan hastalarda, bulantı ve kusmaya karşı direnç gelişmesi halinde Klorpromazin + Dexametozan ikili tedavisiyle gayet başarılı sonuçlar alındığı gösterilmiştir (16). Yapılan bütün bu çalışmalarda Klorpromazinin ekstrapiramidal yan etkilerinin metoclopramid

göre daha az olması, hastaları daha iyi sedatize etmesi, uygulama kolaylığı ve maliyetinin son derece ucuz olması, klorpromazinin avantajları olarak görülmüştür (1,5,6,14,16).

## SONUÇ

Bizim çalışmamızda, kemoterapiden 30 dakika önce oral yolla 25 mg Klorpromazin verilen 50 hastanın 48'inde (%96) hiç kusma görülmemiştir. İki hastada ise üçer kez toplam 200 cc kadar kusmaların devam etmesi önlenmiştir. Yine bu çalışmamızda Klorpromazin verilen hastaların psikolojik olarak kemoterapiyi daha iyi tolere ettiği de gözlenmiştir. Hastaların hiçbirinde ekstrapiramidal yan etki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak klorpromazinin güçlü etkisi, kullanım kolaylığı ve maliyetinin çok ucuz olması nedeniyle, diğer antiemetiklerle karşılaştırıldığında bulantı ve kusmalarda daha uygun bir ilaç olarak görülmektedir. Polifarmasinin dezavantajları ve klorpromazinin trankilizan etkileri de dikkate alındığında, kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmalarda, tek ajan olarak, güçlü antiemetik etkili klorpromazinin kullanılması önenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Whitehouse JMA, Mead GM: Early and late effects of Cancer Treatment. Clin Oncol 1985, 4:357.
2. Mayer HR, Lewin M, Pasmantier M: Metoclopramide and chemotherapy-induced emesis. Annals of Int-Med 1984, 101:141.
3. Kessler jr, Alberts DS, Ple/ia IM: An effective five-drug antiemetic combination for prevention of chemotherapy-related nausea and vomiting. Cancer chemotherapy and pharmacology 1986, 16:134.
4. Harrison III, Mc. Carthy II: Neuropharmacology of chemotherapy induced emesis. 1983, 25:817 (Supplement I).
5. Graham Pole J: Etoposid, antiemetics in children receiving cancer chemotherapy; A Double-Blind prospective Randomized study comparing metoclopramide with chlorpromazine. J Clin Oncol 1986, 4:1110-3.
6. Barowsky MT: Advances in antiemetic therapy. Cancer Treat Rev 1984, 11:237-56.
7. Peroulka SJ, Synder SH: Antiemetics; Neurotransmitter receptor binding predict, activation. J Clin Oncol 1982, 1:658-9.
8. Tuğlular Işık, Klinik Uygulamalı Farmakoloji, Psikiyatrilogji 1985, İzmir s: 115-32.

9. Moertel CG, Reitemeier RJ, Gage RP: A Controlled clinical evaluation of antiemetic drugs. JAMA 1986, 253:116-8.
10. Gralla RJ, Rtri LM, Pisco SL: Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide, randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J M 1986, 305:905-9.
11. Aasbo U, Slordal L, Prytz PS, Aarbakke J: High-Dose metoclopramide and chlorpromazine in the treatment of cisplatin induced emesis. Pharmacol toxicol 1987, 60:337-9.
12. Matsuki N, Ycno S, Kaji T: Emesis induced by cancer chemotherapeutic Agents in the mucus Murinus: A new experimental model. Jap J Pharmacol 1988, 48:308.
13. Growhow LB, Folstein MF, Fllinger DS, Calvin M: The course of nausea and vomiting after high-dose cyclophosphamide. Cancer Treatment Reports 1982, 66:487-93.
14. Panza N, Cesarc M, Baltista C: Methylprednisolone and chlorpromazine alone or in combination for the control of cisplatin-induced emesis. Cancer Treat. Rep 1984, 68:1310.
15. Glenn Marshall MB. BS. Stephen Kerr: Marcus Vowels Antiemetic therapy for chemotherapy-induced vomiting, metoclopramide, benztropine, dexametazone and Ixrrazepam regimen compared with chlorpromazine. J Pediatr 1989. 115:156-60.
16. Hliahu Gez. Rachamim Ben-Yosef, Raphael Calarc: Chlorpromazine and Dexametazone versus High-Dose Metoclopramide and Dexametazone in patients Receiving Cancer chemotherapy Particullary Cis-platinum; A prospective Randomized crossover study. Oncol 1989, 46:150-154.