

Postoperatif Bulantı ve Kusmanın Önlenmesinde Tek Doz IV Ondansetron

SINGLE DOSAGE OF IV ONDANSETRON FOR THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING

Mehmet Ali VARDAR, Aytekin ALTINTAŞ, Erkan ÖZER

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

ÖZET

Amaç: Genel anestezi altında uygulanan çeşitli jinekolojik operasyonlardan sonra oluşabilecek bulantı ve kusmanın önlenmesinde preoperatif tek doz 4 mg ve 8 mg IVondansetronun etkisinin araştırılması.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya, yaşları 18-65 arasında değişen 210 kadın hasta alınmıştır. Olguların hepsinde genel anestezi altında abdominal veya vaginal jinekolojik operasyonlar uygulanmıştır. Çalışma kapsamına alınan olgular rastgele üç gruba ayrılmış ve birinci gruba indüksiyondan hemen önce 4 mg ondansetron IV, ikinci gruba da 8 mg ondansetron IV verilmiş ve çalışma grupları oluşturulmuştur. Kontrol grubundaki olgulara ise aynı yöntemle 20 ml %0.9 SF verilmiştir. Tüm olgularda intravenöz anestetik teknik uygulanmıştır. Postoperatif 24 saatlik süre içinde olguların bulantı ve kusmaları değerlendirilmiştir. Bulantının değerlendirilmesinde 11 puanlık verbal bulantı skorlama sistemi kullanılmış, ayrıca olguların kusma sayıları ve kusma için metoclopramid yapılan olgu sayısı kaydedilmiştir.

Bulgular: Postoperatif bulantı ve kusmanın azaltılmasında preoperatif 4 mg IVondansetronun plaseboya göre anlamlı bir farkı gösterilemezken, 8 mg IV ondansetron postoperatif emesisin önlenmesinde, 4 mg. lık doza ve plaseboya göre önemli ölçüde başarılı bulunmuştur. Bulantı ve/veya kusma görülen olgu oranı plasebo grubunda %74, 4 mg ondansetron grubunda %65 iken, 8 mg ondansetron grubunda %48'dir ($p < 0.005$). Postoperatif bulantı saptanan olguların bulantı-skor ortalamaları açısından gruplar arasındaki fark karşılaştırıldığında yine 8 mg ondansetron grubundaki skor diğerlerine göre anlamlı oranda düşüktür. Kusan olgulardaki kusma sayıları ortalamaları yönünden yapılan karşılaştırmada yine 8 mg ondansetron grubundaki azalma plasebo ve 4 mg. ondansetron gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Ondansetronun olası yan etkileri yönünden çalışma grupları ile plasebo grubu arasında yapılan karşılaştırmada, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç: Major jinekolojik operasyonlarda, anesteziyen hemen önce yapılan 8 mg. IV ondansetron, postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde etkili ve yan etkileri yönünden güvenilir bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ondansetron, Anti-emetikler, Bulantı-kusma

T Klin Jinekoloj Obst 1994, 4:275-278

Geliş Tarihi: 20.06.1994

Kabul Tarihi: 27.10.1994

Yazışma Adresi: Mehmet Ali VARDAR
Çukurova Univ., Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum ABD 01330 Balcalı / ADANA

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4

SUMMARY

Objective: The efficacy and safety of ondansetron in preventing postoperative nausea and vomiting after major abdominal or vaginal gynecologic surgery was investigated.

Institution: Çukurova University, Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology.

Materials and Methods: Two hundred and ten patients whose ages ranged between 18-65 were enrolled in this study. All cases underwent major abdominal or vaginal gynecologic surgery. Patients were randomized into three groups and received either 4 or 8 mg. ondansetron or placebo IV., immediately prior to induction of anaesthesia. Nausea and vomiting were assessed during the 24 hours postoperative period. An eleven-point verbal scoring system was used to assess the severity of nausea. Furthermore, number of vomiting and number of cases who received another anti-emetic medication were also recorded.

Findings: Ondansetron 8 mg., was found significantly more effective than placebo in preventing emesis over the 24 hour postoperative period. The rate of cases with postoperative emesis in the placebo and 4 mg ondansetron group was 74% and 65% respectively however it was 48% in the 8 mg ondansetron group ($p < 0.005$). The incidence of nausea and/or vomiting, emesis scores, number of vomiting and number of cases who received another anti-emetic medication were lesser in the ondansetron 8 mg. group than the placebo. The incidence of side-effects in ondansetron groups was the same as with placebo.

Results: Pre-operative use of ondansetron 8mg/IV. for the prevention of postoperative nausea and vomiting after major abdominal or vaginal gynecologic surgery was found efficient and safe.

Key Words: Ondansetron, Anti-emetics, Nausea and vomiting.

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4:275-278

Bulantı ve kusma, genel anestezi altında yapılan cerrahi sonrasında, en sık görülen ve hastayı en çok rahatsız eden komplikasyonlardan birisidir (1). Erişkin hastaların %20-40'ında erken postoperatif dönemde bu-

iantı ve kusma görülmektedir (2). Aspirasyon pnomoni-si, dehiscence, dehidratasyon, elektrolit imbalansı gibi ciddi komplikasyonlar postoperatif emesis sonucu gelişebilmektedir (3). Tedavide kullanılan çeşitli antiemetik ilaçların etkinlikleri istenilen düzeyde değildir (4).

Bir "carbazonone" türevi olan ondansetron, serotone yapısal olarak benzerlik göstermekte ve spesifik 5 - hydroxytryptamine- 3 (5-HT₃) reseptör antagonist olarak etki gösterirken kolinerjik, dopaminerjik, adrenerjik ve histaminerjik reseptörleri etkilememektedir (5).

Ondansetronun öncelikle kemoterapi ve radyoterapiye bağlı emesisteki önleyici etkisi gösterilmiş (6), son zamanlarda postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesindeki rolü ortaya konmuştur (7).

Bu çalışmada genel anestezi altında uygulanan çeşitli jinekolojik operasyonlardan sonra oluşabilecek bulantı ve kusmanın önlenmesinde preoperatif tek doz 4 mg ve 8 mg IV ondansetronun etkisi araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya, yaşları 18-65 arasında değişen 210 kadın hasta alınmıştır. Olguların hepsinde genel anestezi altında abdominal veya vaginal jinekolojik operasyonlar uygulanmıştır. Laboratuvar veya klinik bulgularla ciddi renal, hematolojik, hepatik, kardiovasküler yada endokrin bozukluk düşünülen olgular, gebelik saptananlar, kilosu <45 kg ya da <90 kg olanlar, preoperatif dönemde kusma öyküsü olanlar, operasyondan önceki 24 saat içinde herhangi bir anti-emetik medikasyon alanlar ve postoperatif dönemde nazogastrik tüp takılan olgular çalışma kapsamı dışında bırakılmışlardır.

Olgulara, anestezinin induksiyonundan 1-2 saat önce 10 mg diazepam ve 1 mg atropin İM ile premedikasyon yapılmıştır. Çalışma kapsamına alınan olgular rastgele üç gruba ayrılmış ve birinci gruba induksiyondan hemen önce 4 mg ondansetron, ikinci gruba da 8 mg ondansetron, 20 ml %0.9'luk serum fizyolojik (SF) ile sulandırılarak, 2-5 dk'da gidecek şekilde yavaş intravenöz olarak verilmiş ve çalışma grupları oluşturulmuştur. Kontrol grubundaki olgulara ise aynı yöntemle 20 ml %0.9 SF verilmiştir. Tüm olgularda intravenöz anestetik teknik uygulanmış ve anestezi induksiyonunda thiopental (2-5 mg/kg IV) kullanıldıktan sonra anestezinin devamı azot protoksit-oksijenin (N₂O/O₂) %70/30 oranındaki karışımı ile sürdürülmüş ve gerekli olgularda isoflurane (%0.25-0.5) eklenmiştir. Kas gevşetici olarak norcuronium (0.1 mg/kg ile başlanıp, yıkıldıkça 1/3-1/4 oranında yenilenerek devam edildi), postoperatif analjezi içinde dolantin (50 mg İM) kullanılmıştır.

Postoperatif 24 saatlik süre içinde olguların bulantı ve kusmaları değerlendirildi. Bulantının değerlendirilmesinde 11 puanlık verbal bulantı skorlama sistemi kullanıldı (4). Buna göre olguların, bulantı düzeylerini "0-hiç bulantı yok" ve "10-olabilecek en şiddetli bulantı" tanımına göre puanlamaları istendi. Ayrıca ol-

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri, anestezi süreleri ve kullanılan anestetik madde dozları (Ortalama ± SD)

Table 1. Demographic properties, anesthesia duration and the doses of anesthetic material used (mean ± SD).

	Plasebo	Ondansetron	
		4mg	8mg
Hasta sayısı	75	65	70
Yaş	42.1 ±12.4	45.6±15.3	45.7±11.6
Kilo (kg)	62.3±4.2	60.5±6.7	64.6±7.3
Boy (cm)	163±10.4	158±8.5	160±7.8
Anestezi süresi (dk)	109.7-40.8	140.9±56.7	121.1±48.6
Thiopental dozu (mg)	342.5±56.3	341.3±44.2	335.6±38.7
Norcuronium dozu (mg)	8.5±2.4	10.4±4.3	7.4±3.4

guların kusma sayıları ve kusma için metociopramid yapılan olgu sayısı kaydedildi. Postoperatif ilk 24 saatlik dönemde 10 dk'nın üzerinde bulantısı olan veya en az iki kusma epizodu geçiren olgularda 20 mg metoclopramide IV yapıldı.

Olguların anestezi süreleri kaydedildi. Vital bulgular (arteryal kan basıncı, nabız) anestezi sırasında ve sonraki ilk 1 saat içinde 15 dk'da bir daha sonra saatte bir olacak şekilde kaydedildi. Postoperatif 24 saat sonra olgulara, ondansetronun olası yan etkileri sorularak kaydedildi.

Gruplardaki olguların kilo, boy gibi genel özellikleri ile olguların anestezi süreleri ve kullanılan anestetik madde dozları arasındaki farklılıklar Kruskal-Wallis test kullanılarak değerlendirildi. Bulantı skoru yönünden gruplar arasındaki farkı araştırmak için Wilcoxon rank-sum test kullanıldı. Kusan olgu sayısı, kusma sayısı ve ek anti-emetik yapılan olgu sayıları arasındaki farklılıklar ve yan etkiler yönünden gruplar arasındaki fark Mantel-Haenszel testi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 210 olgunun demografik verileri ve bunlara ait anestetik veriler tablo 1'de görülmektedir.

Kontrol grubu ve çalışma grupları arasında, olguların yaş, kilo, boy ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0.05). Yine gruplar arasında olguların anestezi süreleri, kullanılan anestetik madde dozları açısından da anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05). Olgulara uygulanan abdominal ve vaginal operasyonların tipleri açısından da gruplar arasında bir farklılık bulunamamıştır.

Ondansetronun postoperatif bulantı ve kusmayı önleme konusundaki etkinliğini gösteren veriler tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo2. Olgularda bulantı ve kusmanın değerlendirilmesi.

Table 2. Nauseas and vomiting in cases.

	Plasebo	Ondansetron	
		4mg	8mg
Bulantı ve/veya kusması olan olgular	55(%74)	42(%65)	34(%48)*
Kusan olgular	44(%58.7)	39(%60)	24(%34.2)*
Bulantı skoru (1-10)**	6.1+2.3	5.3+2.7	2.4*1.3"
Kusma sayısı***	4.2±1.1	3.9±2.4	1.2+0.4"
Ek antiemetik yapılan olgu sayısı	28(%37.3)	24(%36.9)	8(%11.4)*
	p<0.005		
	p<0.05		
	ortalama ± SD		

Tablo 3. Olgularda, antiemetik tedaviden sonraki 24 saat içinde görülen yan etkiler.

Table 3. Side effects seen 24 in after the antiemetic treatment.

	Kontrol	Ondansetron	
		4 mg	8 mg
Baş ağrısı (%)	20.1	24	22.8
Baş dönmesi (%)	28.4	27.2	20
Sersemlik (%)	9.1	10.1	12.8
Kulak Çınlaması (%)	6.4	10.1	8.5
Titreme (%)	14.6	11.2	10
Anxiété (%)	4.9	6	5.7

Postoperatif bulantı ve kusmanın azaltılmasında preoperatif 4 mg IV ondansetronun plaseboya göre anlamlı bir farkı gösterilemezken, 8 mg IV ondansetron postoperatif emesisin önlenmesinde, 4 mg.lık doza ve plaseboya göre önemli ölçüde başarılı bulunmuştur. Postoperatif bulantı ve/veya kusma görülen olgu oranı plasebo grubunda %74, 4 mg ondansetron grubunda %65 İken, 8 mg ondansetron grubunda %48'dir (p<0.005). Benzer şekilde yalnızca kusma gözlenen olgular açısından da 8 mg ondansetron tedavisi plaseboya ve 4 mg ondansetrona göre önemli oranda başarılı bulunmuştur (p<0.005).

Postoperatif bulantı saptanan olguların bulantı-skor ortalamaları açısından gruplar arasındaki fark karşılaştırıldığında yine 8 mg ondansetron grubundaki skor diğerlerine göre anlamlı oranda düşüktür. Bulantı skor ortalaması plasebo grubunda 6.1+2.3'ten 8 mg ondansetron grubunda 2.4+1.3'e düşmüştür (p<0.05). Kusan olgulardaki kusma sayısı ortalamaları yönünden yapılan karşılaştırmada yine 8 mg ondansetron grubundaki azalma plasebo ve 4 mg. ondansetron gruplarına göre

istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). Gruplar, bulantı ve/veya kusma nedeniyle ek anti-emetik yapılan olguların %37.3'üne karşılık 8 mg ondansetron grubunda olguların %11.4'üne metoclopramide yapılmıştır. Aradaki fark anlamlıdır (p<0.005).

Ondansetronun olası yan etkileri yönünden çalışma grupları ile plasebo grubu arasında yapılan karşılaştırmada, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Postoperatif bulantı ve/veya kusmanın önlenmesi ve tedavisi için çok çeşitli antiemetikler denenmiştir. Bunların içinde en sık kullanılanlar anhistaminikler, anti-kolinerjikler ve dopamin reseptör antagonistleridir (4). Etkinliklerin çok değişkenlik göstermesi yanında hipotansiyon, sedasyon, huzursuzluk, extrapiramidal semptomlar gibi ciddi yan etkilerinin de olması araştırmacıları bu konuda yeni seçenekler geliştirmeye iten en önemli nedenlerdir (8).

Bulantı-kusma refleksinin başlamasında bir nörotransmitter olan serotonin (5-hidroksitriptamin) önemli rol oynamaktadır (9). Serotonin, etkinliğini özellikle gastrointestinal sistem ve beyinde, kusma merkezindeki 5-HT (5 hidroksitriptamin) reseptörleri aracılığı ile göstermektedir. 1987'de Cunnigham (6), selektif 5-HTs reseptör antagonist olan ondansetronun, kanser kemoterapisi sırasında görülen bulantı ve kusmanın profilaksi ve tedavisindeki etkinliğini gösterdikten sonra, yapılan çalışmalarla ondansetron, kemoterapiye bağlı emesiste yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (10,11).

Major jinekolojik abdominal veya vaginal operasyonlar, postoperatif bulantı ve kusmanın en sık görüldüğü operasyon tiplerindedir. Yapılan çalışmalarda olguların %60-80'inde bu sorunla karşılaşıldığı görülmektedir (1,8). Ondansetronun anesteziyen hemen önce verilmesi ile bu semptomların önemli ölçüde önlenildiği gösteren çeşitli veriler bulunmaktadır (1,2,4,7,8,12). Yapılan çok geniş serili 2 çalışmada plaseboya göre ondansetron verilen olgularda, postoperatif emesis sıklığı %20 oranında daha düşük bulunmuştur (1). Bu çalışmada preoperatif 8 mg IV ondansetron ile postoperatif bulantı ve kusmanın değerlendirildiği tüm parametreler açısından bakıldığında plaseboya göre önemli ölçüde başarılı bir profilaksi elde edilmiştir. Ondansetron ile profilaksidede en çok çalışılan dozlar 1,4,8 ve 16 mg'dır. Ondansetronun 4 mg.lık dozunun profilaksidede optimal doz olduğunu savunanlar varsada (13), 8 ve 16 mg. ile daha etkili düzeylerde sonuç alındığı görüşü hakimdir (1,2,4,12). Profilaksinin etkinliği açısından 8 ile 16 mg. dozları arasında anlamlı bir fark yoktur (1). Bu çalışmada 4 mg.lık doz ile etkili bir sonuç alınmadığı için 8 mg.lık doz, etkin bir profilaksi için gerekli en düşük doz olarak kabul edilmelidir.

Çalışmada yan etkiler açısından ondansetron ve plasebo grupları arasında bir fark bulunmamıştır. Bu

bulgu yapılan birçok çalışma ile uygunluk göstermekte olup araştırmacıların pekçoğu çalışmalarında ya minör yan etkilerden söz etmek veya oluşan yan etkilerin ondansetron ile ilişkisinin olmadığını vurgulamaktadırlar (2,7,12).

Ondansetronun, postoperatif emesisin önlenmesinde droperidol ve metoclopramide gibi klasik sayılabilecek ilaçlarla karşılaştırmalı olarak denendiği çalışmalarda, hem etkinlik hem de yan etkilerin azlığı yönlerinden ondansetronun önemli oranda daha üstün olduğu gösterilmiştir (12).

Sonuç olarak major jinekolojik operasyonlarda, anesteziye hemen önce yapılan 8 mg. IV ondansetron, postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde etkili ve yan etkileri yönünden güvenilir bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Helters JHJH. Oral ondansetron in preventing of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesth* 1992; 9:45-54.
2. Larijani GE, Gratz I, Afshar M, et al. Treatment of postoperative nausea and vomiting with ondansetron: A randomised, double-blind comparison with placebo. *Anesth Analg* 1991;73:246-9.
3. Kenny G. PONV-Incidence and patient risk factors. Brussels Congress Centre, Brussels, Belgium. 13 may 1993, Abstract Book 6-9.
4. Bodner M, White PF. Antiemetic efficacy of ondansetron after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* 1991; 73:250-4.
5. Tyers MB, Bunce KT, Humphrey PPA. Pharmacological and antiemetic properties of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:15-9.
6. Cunningham D, Hawthorn J, Pople A, et al. Prevention of emesis in patients receiving cytotoxic drugs by GR38032F, a selective 5-HT₃ receptor antagonist. *Lancet* 1987; 1:1461-63.
7. Leeseer J, Lip H. Prevention of postoperative nausea and vomiting using ondansetron, a new, selective, 5-HT₃ receptor antagonist. *Anesth Analg* 1991; 72:751-5.
8. Madej TH, Simpson KH. Comparison of the use of domperidone, droperidol and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting following major gynecologic surgery. *Br J Anesth* 1986; 58:884-7.
9. Cubeddu LX, Hoffmann IS, Fuenmayor NT, et al. Efficacy of ondansetron (GR 38032F) and the role of serotonin in cisplatin induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1990; 322:810-6.
10. Vardar MA, Altıntaş A, Arıdoğan N. Jinekolojik kanserli olgularda, cisplatin içeren kemoterapi kombinasyonlarında, erken ve geç dönemde oluşan bulantı-kusmanın önlenmesinde ondansetronun rolü. *MİD-Medial Kadın Doğum Dergisi* 1993; 9(2): 100-4.
11. Marty M, Pouillart P, Scholl S, et al. Comparison of the 5-hydroxytryptamine₃ (serotonin) antagonist ondansetron (GR38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. *N Engl J Med* 1990; 322:816-21.
12. Alon E, Himmelseher S. Ondansetron in the treatment of postoperative vomiting. A randomised, double-blind comparison with droperidol and metoclopramide. *Anesth Analg* 1992; 75:561-5.
13. Kovac A, McKenzie R, O'Connor T, et al. Prophylactic intravenous ondansetron in female outpatients undergoing gynaecological surgery: a multicentre dose-comparison study. *Eur J Anesth* 1992; 9:37-7.