

Postoperatif Bulantı ve Kusmayı Önlemede Ondansetron'un Etkinliği (Ön Çalışma)

ANTIEMETIC EFFICACY OF ONDANSETRON AFTER GYNECOLOGIC SURGERY (A PRELIMINARY REPORT)

Y.Tayfun ALPER, Cazip ÜSTÜN, Ali YANIK, Şükrü ÇOKŞENİM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, SAMSUN

ÖZET

Amaç: Postoperatif bulantı kusmayı önlemek amacıyla Ondansetron uygulanmasının etkinliğini araştırmak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Materyal ve Metod: Total abdominal histerektomi öncesinde IV Ondansetron uygulanan 59 hasta, benzer özelliklerdeki kontrol grubu (n=17) ile postoperatif bulantı ve kusma açısından karşılaştırıldı. Ondansetron verilen hastaların %74.6'sında (44/59) bulantı gelişmesine karşılık, kontrol grubundaki hastaların tümünde (n=17) bulantı mevcuttu (X²= 3.8995, p<0.05).

Bulgular: Postoperatif dönemde kusma oranı çalışma grubunda %35.6 (21/59) bulundu. Bu oran kontrol grubunda %76.5 (13/17) idi ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kaydedildi (X²= 7.3429, p<0.01). Ondansetron 4 mg verilenlerle (n=29), 8 mg verilenler (n=30) karşılaştırıldı. Postoperatif bulantı, 4 mg verilen grupta %93.1 (27/29), 8 mg verilen grupta %56.7 (17/30) olmak üzere anlamlı derecede farklı olarak belirlendi (X²= 8.4930, p<0.01). Postoperatif kusma da benzer şekilde 4 mg verilen grupta %55.2 (16/29)'a karşılık 8 mg verilen grupta %16.7 (5/30) olarak bulundu ve bu fark da anlamlı idi (X²= 7.9314, p<0.01).

Sonuç: Preoperatif profilaktik Ondansetron uygulanmasının postoperatif bulantı ve kusmayı anlamlı ölçüde azalttığı kanaatine varıldı. Sekiz mg'lık Ondansetron dozunun 4 mg'dan daha etkili olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Postoperatif bulantı-kusma, Ondansetron

T Klin Jinekoloj Obst 1994, 4: 115-118

Postoperatif dönemde bulantı ve kusma en sık rastlanan komplikasyonlar arasındadır (1). Uygulanan ameliyat ve hasta grubuna göre değişmekle birlikte, jinekolojik cerrahi sonrası insidansının %75 kadar olduğu bildirilmiştir (2).

Geliş Tarihi: 02.01.1993

Kabul Tarihi: 13.04.1994

Yazışma Adresi: Y.Tayfun ALPER
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
55139 SAMSUN

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4

SUMMARY

Objective: To evaluate the efficacy of Ondansetron in the treatment of postoperative nausea and vomiting.

Institution: Ondokuz Mayıs University, Medical Faculty

Materials and Methods: Fifty-nine gynecologic patients received either 8 mg (n=30) or 4 mg (n=29) Ondansetron IV (prophylaxy group) before undergoing surgery (total abdominal hysterectomy alone or in combination with other procedures) and compared with a similar group (n=17).

Findings: Fifteen of 59 prophylaxy group patients had no emetic episodes in contrast with none in 17 control group patients (X²= 3.8995, p<0.05). Patients who didn't experience vomiting were 38 in 59 and 4 in 13 in prophylaxy and control groups respectively (X²= 7.3429, p<0.01). No emesis and no vomitus in 8 mg group (13/30) and (25/30) were also significantly different from (2/29) and (13/29) in 4 mg group patients (X²= 8.4930, p<0.01), (X²= 7.9314, p<0.01), respectively.

Results: Preoperative prophylactic Ondansetron was effective for postoperative nausea and vomiting and 8 mg Ondansetron was more effective than 4 mg.

Key Words: Postoperative nausea-vomiting, Ondansetron

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4: 115-118

Patogenezi yer alan mekanizmalar tam olarak bilinmemekle beraber, kemoterapi veya radyoterapi alan kanser hastalarında rolü olan nörotransmitterler ve ileti yolları postoperatif bulantı ve kusmalarda da sorumlu olabilirler (3).

Ondansetron, dopamin D2 aktivitesi olmayan, selektif bir serotonin subtip 3 (5-HT) reseptör antagonistidir (4,5). Kanserli hastaların tedavisi sırasında emezis profilaksisinde iyi tolere edilebilen oldukça etkili bir ilaç olduğu konusunda son yıllarda epeyce veri birikmiştir (6-8). Postoperatif uygulanması da etkinliği ve güvenilirliği açısından incelenmektedir (9-11).

115

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş, boy, ağırlık, anestezi süreleri ve ayılma süreleri açısından karşılaştırılması.
Table 1. The comparison of the sample and control groups in respect to age, height, weight, the duration of anesthesia and recovery time.

	Kontrol grubu (n-17)			Çalışma grubu (n-59)			Mann-Whitney U "z" değeri
	Min-max	Ort.	(+SD)	Min-Max	Ort.	(+SD)	
Yaş (yıl)	30-60	43.71	(+8.10)	31-75	45.98	(+9.59)	0.8555 (p>0.05)
Boy (cm)	150-162	159.06	(+2.77)	153-170	160.76	(+3.82)	1.3788
Ağırlık (kg)	50-65	59.76	(+3.78)	50.92	63.98	(+8.66)	1.8121
Anestezi süresi (dk)	80-135	99.41	(+14.88)	70-150	101.86	(+19.98)	0.3114
Ayılma süresi (dk)	10-15	11.76	(+2.46)	10-20	12.75	(+2.66)	1.3505

Tablo 2. Ondansatron 4 mg uygulanan grup ile 8 mg uygulanan grubun yaş, boy, ağırlık, anestezi süreleri ve ayılma süreleri açısından karşılaştırılması.

Table 2. The comparison of the groups received Ondansatron 4 mg and 8 mg in respect to age, height, weight, the duration of anesthesia and recovery time.

	Ondansatron 4 mg (n- 17)			Ondansatron 8 mg (n=59)			Mann-Whitney U "z" değeri
	Min-max	Ort.	(+SD)	Min-Max	Ort.	(+SD)	
Yaş (yıl)	32-70	47.00	(+8.19)	31-75	45.00	(+10.81)	1.7926(p>0.05)
Boy (cm)	155-164	160.34	(+2.27)	153-170	161.17	(+4.88)	0.2905
Ağırlık (kg)	52-92	62.41	(+8.12)	50-86	65.50	(+9.03)	1.8149
Anestezi süresi (dk)	80-125	100.86	(+14.88)	70-150	102.83	(+24.13)	0.0998
Ayılma süresi (dk)	10-15	12.76	(+2.53)	10-20	12.73	(+2.82)	0.1380

Bu çalışmada Ondansetron'un postoperatif bulantı ve kusmayı önlemedeki etkinliği ve 8 mg'lık dozun 4 mg'dan daha etkili olup olmadığı araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Ocak 1993-Mayıs 1993 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde total abdominal histerektomi uygulanan 76 olgu çalışma kapsamına alındı. Abdominal histerektomiye ek olarak olguların bir kısmına farklı endikasyonlar nedeniyle tek veya iki taraflı, salpenjektomi veya salpingo ooferektomi, Marshall-Marchetti-Krantz, kolporafi anterior-posterior, Kelly plikasyonu, appendektomi ve omentektomi de uygulandı.

Preoperatif muayenelerinde jinekolojik problemlerinin dışında patoloji saptananlar veya CBC, serum elektrolitleri, karaciğer enzimleri (alkali fosfataz, LDH, SGOT, SGPT) normalin dışında bulunanlar çalışma dışında tutuldu.

Randomize olarak genel anestezi öncesi hastaların bir kısmına 4 mg (n-29), bir kısmına 8 mg (n-30) Ondansetron IV uygulandı, bir kısmına da kontrol grubu (n-17) olmak üzere antiemetik verilmedi.

Olguların tümüne uygulanan ilaçlarda şu protokol izlendi. Premedikasyon için operasyondan 1 saat önce 10 mg Diazepam (PO) verildi. Anestezi induksiyonu 5 mg/kg Pentothal ile yapıldı, kas gevşetici olarak 0.1

mg/kg Vecuronium Bromur kullanıldı, idame %33 oksijen, %66 azot protoksid ve %1 Isofloran ile sağlandı. Postoperatif bulantı ve kusmayı etkilememesi için "reverse" amacıyla antikolinesteraz + parasempatolitik kombinasyonu kullanılmadı.

Hastaların derlenme odalarına alınıp, sözlü uyarılara cevap verebildiği andan sonraki 24 saat içinde bulantı ve kusmaları izlendi. Bulantı, sözel olarak sorulduğunda hastanın verdiği cevaba göre (sübjektif), kusma objektif olarak değerlendirildi. Öğürme de kusma kabul edildi. Sonuçlar bulantı olup olmaması ve kusma olup olmaması açılarından ayrı ayrı incelendi.

Bulguların değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi ve Yates düzeltmeli kıkare yöntemleri kullanıldı. İstatistik olarak anlamlılık sınırı olarak p<0.05 kullanıldı.

BULGULAR

Postoperatif bulantı kusmaya etkili olması muhtemel faktörler açısından çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş, boy, ağırlık, ameliyat süreleri ve ayılma süreleri açısından istatistiksel bakımdan anlamlı bir fark olmadığı bulundu (Tablo 1). Aynı kriterler bakımından Ondansetron 4 mg verilenlerle 8 mg verilenler kıyaslandı (Tablo 2).

Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında uygulanan operasyonun yalnız abdominal olması ya da ek

Tablo 3. Çalışma grubu ile kontrol grubunun postoperatif bulantı açısından karşılaştırılması.

Table 3. The comparison of sample and control groups in respect to postoperative nausea.

Post-op dönemde	Kontrol grubu	Ondansetron
hiç bulantı hissetmeyen	yok	15 (%25.4)
bulantı ve/veya kusması olan	17 (%100.0)	44 (%74.6)
	17	59

Ki-kare- 3.8995
p- 0.0483 (<0.05)

Tablo 4. Çalışma grubu ile kontrol grubunun postoperatif kusma açısından karşılaştırılması.

Table 4. The comparison of sample and control groups in respect to postoperative nausea.

Post-op dönemde kusma	Kontrol grubu	Ondansetron
yok	4 (23.5)	38 (%64.4)
var	13(%76.5)	21 (%35.6)
	17	59

Ki-kare- 7.3429
p- 0.0067 (<0.01)

vaginal müdahale (kolporafi) bulunması yönünden farklılık olmadığı gözlemlendi (X²- 0.7404- p>0.05). Değişik doz Ondansetron uygulanan iki grubun da bu açıdan farklı olmadığı hesaplandı (X²- 0.4543 - p>0.05).

Çalışma grubunun kontrol grubu ile ve Ondansetron 4 mg uygulananların 8 mg uygulananlar ile istatistiksel olarak karşılaştırılabilecek eş gruplar olduğu kanaatine varıldı.

Ondansetron uygulanmış olan grupta postoperatif dönemde %74.6 (44/59) oranında bulantı saptandı. Bu oran kontrol grubunda %100 (17/17) idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05) (Tablo 3). Postoperatif dönemde kusma, çalışma grubunda %35.6 (21/59), kontrol grubunda %76.5 (13/17) olarak gözlemlendi ve fark anlamlı idi (p<0.01) (Tablo 4).

Ondansetron 4 mg uygulanan grupta (n=29) 8 mg uygulanan (n=30) grup postoperatif bulantı ve kusma açısından karşılaştırıldı. Bulantı 4 mg'lık grupta %93.1 (27/29) iken 8 mg'lık grupta %56.7 (17/30) olmak üzere anlamlı derecede farklı olarak bulundu (p<0.01) (Tablo 5). Kusma yönünden ise 4 mg'lık gruptaki %55.2 olan oranın (16/29) 8 mg'lık grupta %16.7'ye (5/30) düştüğü, bu farkın ileri derecede anlamlı olduğu kaydedildi (p<0.001) (Tablo 6).

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4

Tablo 5. Toplam 59 hastalık profilaksi grubunun 4 mg Ondansetron ile 8 mg Ondansetron uygulanan alt gruplarının postoperatif bulantı açısından karşılaştırılması.

Table 5. The comparison of the subgroups received Ondansetron 4 mg and 8 mg of 59 patient prophylaxy group in respect to postoperative nausea.

post-op dönemde	Ondanset. 4 mg	Ondanset. 8 mg
hiç bulantı hissetmeyen	2 (%6.3)	13 (%43.3)
bulantı ve/veya kusması olan	27 (%93.1)	17 (%56.7)
	29	30

Ki-kare- 8.4930
p-0.0036 (<0.01)

Tablo 6. Toplam 59 hastalık profilaksi grubunun 4 mg Ondansetron ile 8 mg Ondansetron uygulanan alt gruplarının postoperatif kusma açısından karşılaştırılması.

Table 6. The comparison of the subgroups received Ondansetron 4 mg and 8 mg of 59 patient prophylaxy group in respect to postoperative nausea.

Post-op dönemde kusma	Ondanset. 4 mg	Ondanset 8 mg
yok	13(%44.8)	25 (%83.3)
var	16(%55.2)	5(%16.7)
	29	30

Ki-kare- 7.9314
p- 0.0049 (<0.01)

TARTIŞMA

Postoperatif bulantı ve kusma önlenmesi güç ve rahatsız edici anestezi komplikasyonları arasındadır (12). Erişkin hasta grubunda profilaktik antiemetik uygulanmadığında genel anestezi sonrası bulantı kusma insidansı %20-40 olarak bildirilmektedir (10). Bizim çalışmamızda bu rakam %100'e ulaşmıştır. Bu durum bulantı kusma insidansının erkeklere kıyasla kadınlarda 1,5-3 kat daha fazla olduğu, intraabdominal operasyonlarda %70 kadar olduğunu bildiren yayınlarla kısmen açıklanabilir (2).

Günlük uygulamada bulantı ve kusma tedavisinde yaygın olarak kullanılan antihistaminikler (örn: otyolizine), antikolinerjikler (örn: scopolamine) ve antidopaminerjikler (örn: droperidol) yan etkileri fazla olduğu için profilaksi amacıyla kullanılamamaktadır (12). Bu yan etkileri taşımadığı bildirilen Ondansetron bizim çalışma grubumuzca da rahat tolere edildi. Pen ve ark. tarafından 500 hastalık seride postoperatif dönemde başağrısı, sersemlik hali, adale-iskelet ağrısı ve sedasyon gibi yan etkiler Ondansetron uygulananlarda plasebo gru-

bundan daha fazla görülmemiştir (13). Biz de çalışma grubumuzda Ondansetron'a bağlanabilecek herhangi bir yan etki gözlemlenmedi.

Çalışmamızda yaş, boy, ağırlık, anestezi ve ayılma süreleri gibi postoperatif bulantı ve kusmayı etkileyebilecek faktörler açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermeyen iki gruptan birine profilaktik Ondansetron uygulanmasının postoperatif dönemde oluşacak bulantıyı ve kusmayı azalttığı sonucuna varıldı. Kontrol grubunda %100 olan bulantı oranı profilaksi grubunda %74'e düştü. Bu oran Larjani ve ark.nın 8 mg IV doz ile ulaştığı %78'den %28'e düşüş ve Leeser ve ark.nın 16 mg PO ile elde ettiği %52'den %17'ye düşüşten ziyade Bodner ve ark.nın 8 mg IV dozla fakat laparoskopik olgularında gözlemlendiği %92'den %51'e düşmeye daha çok yakınlık göstermekteydi (10-12).

Uygulanan ilaç dozunun da etkili olduğu ve 8 mg Ondansetron'un 4 mg'a kıyasla hem kusmayı hem de bulantıyı daha belirgin olarak azalttığı gözlemlendi. Ondansetron 8 mg uygulanan grubun %43'ü hiç bulantı tanımlamazken 4 mg uygulanan grubun yalnız %6'sı hiç bulantı hissetmedi. Kusma konusunda aynı rakamlar %83'e karşılık %45 idi. Bu bulgular da literatürde 8 mg'lık dozun daha yaygın kabul görmesi ile uyumlu idi.

Ondansetron'un postoperatif bulantı kusma önlenmesindeki etki yeri bilinmemektedir (12). Hayvanlarda beyinde postrema alanı, nukleus traktus solitariusun bazı bölümleri ve bulantı kusmayla ilgili olduğu bilinen bazı merkezlerde çok sayıda 5-HT3 reseptörünün olduğu gösterilmiştir; etki yerinin bu alanlar olduğu tahmin edilmektedir (14). Gastrointestinal traktusta afferent vagal sinir liflerinde 5-HT3 reseptörlerinin varlığı nedeniyle etkinin yalnızca merkezi olmadığı düşünülebilir (12).

Sonuç olarak Ondansetron'un postoperatif bulantı kusma profilaksisinde etkili bir ilaç olarak kullanılabileceği ve 8 mg'lık dozun 4 mg'dan daha etkili olduğu kanaatine vardık. Bu konudaki çalışmalarımız daha büyük hasta grupları üzerinde devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Muir JJ, Warner MA, Offord KP, Buck CF, Harper JV, Kunkel SE. Role of nitrous oxide and other factors in postoperative nausea and vomiting: A randomized and blinded prospective study. *Anesthesiology* 1987; 66:513.
2. Camu F, Lauwers MH, Verbessert D. Incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 9(suppl 6):25.
3. Isal JP, Haigh CG, Hellstern K, Inall FC, Joslyn AF, Kanarek BK, et al. The clinical development of ondansetron for use in the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 9 (suppl 6):33.
4. Farma Burkhalter A, Frick OL. Histamine, serotonin & the ergot alkaloids. In: Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology*. Prentice Hall Int 1992:229-48.
5. Copeland U, Lewandowski GS. Chemotherapy in gynecologic oncology. In: Rayburn WF, Zuspan FP: *Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology*. Mosby Year Book 1992:431-44.
6. Cunningham D, Pople A, Ford HT, Hawthorn J, Gazet JC, Challoner T, et al. Prevention of emesis in patients receiving cytotoxic drugs by GR38032F, a selective 5-HT3 receptor antagonist. *Lancet* 1987; 1:1461.
7. Cubeddu LX, Hoffmann IS, Fuenmayor NT, Finn AL. Efficacy of ondansetron (GR38032F) and the role of serotonin in Cisplatin-induced nausea and vomiting. *New Eng J Med* 1990; 810.
8. Marty M, Poullart P, Scholl S, Droz JP, Azab M, Brion N, et al. Comparison of the 5-hydroxytryptamine 3 (serotonin) antagonist ondansetron (GR38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. *New Eng J Med* 1990; 816.
9. Russel D, Kenny GNC. 5-HT3 antagonists in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69 (suppl 1):638.
10. Larjani GE, Gratz I, Afshar M, Minassian S. Treatment of postoperative nausea and vomiting with ondansetron. A randomized, double-blind comparison with placebo. *Anesth Analg* 1991; 73:246.
11. Bodner M, Qnite PF. Antiemetic efficacy of ondansetron after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* 1991; 73:250.
12. Leeser J, Lip H. Prevention of postoperative nausea and vomiting using ondansetron a new selective 5-HT3 receptor antagonist *Anest Analg* 1991; 72:751.
13. Pen SD, Scuderi P, Wetchler B, Sung F, Mingus M, Clayborn L, et al. Ondansetron in the treatment of postoperative nausea and vomiting in ambulatory outpatients: a dose-comparative, stratified, multicentre study. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 9 (suppl 6):55.
14. Pinkerton OR, Williams D, Wootton C, Meller ST, McElwain TJ. 5-HT3 antagonist ondansetron-an effective outpatient antiemetic in cancer treatment. *Arch Dis Child* 1990; 65:822.