

**MAJOR JİNEKOLOJİK OPERASYONLARDA ONDANSETRON
PROFİLAKSİSİNİN POSTOPERATİF BULANTI VE KUSMAYA ETKİSİ**
**Effect of ondansetron prophylaxis on postoperative nausea and vomiting
in major gynecologic operations**

Aliye Esmaoğlu¹, Adem Boyacı², Halit Madenoğlu¹, Elvan Tercan¹, Kemal Yazar³

Özet: Major jinekolojik operasyon uygulanan olgularda 4 mg iv ondansetron profilaksisinin postoperatif bulantı skoru ve kusma insidansına etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızı 20-55 yaşları arasında, ASA (American Society of Anesthesiologists) I-II grubu, 60 olguda, çift kör olarak gerçekleştirdik. Rastgele iki gruba ayrılan olgulardan plasebo grubuna (n=30) anestezi induksiyonundan hemen önce 2cc %0.9 NaCl, ondansetron grubuna (n=30) 4 mg (2cc) ondansetron iv uygulandı. İki gruba da aynı anestezi yöntemi uygulandı. Operasyon bitiminde uyanma süreleri kaydedildi. Postoperatif bulantı ve kusma değerlendirilmeleri 0-2, 2-4 ve 4-24. saatlerde ayrı ayrı yapıldı. Postoperatif üç zaman periyodunda da bulantı skorları ondansetron grubunda plasebo grubundan daha düşüktü fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p>0.05). Tüm zaman dilimlerinde kusan hasta sayısı ondansetron grubunda plasebo grubundan daha azdı. Bu farklılık 0-2 ve 2-4. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı iken (p<0.05), 4-24. saatlerde anlamlı değildi (p>0.05). Uyanma süresi plasebo grubunda 6.50±2.04 dakika, ondansetron grubunda 5.93±1.70 dakika idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p>0.05). Anestezi induksiyonundan önce uygulanan 4 mg iv ondansetronun uyanma süresini uzatmadan, postoperatif bulantı skorunu düşürdüğü ve kusma insidansını azalttığı sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Ondansetron, Postoperatif bulantı, Kusma

Postoperatif dönemde bulantı ve kusma sık karşılaşılan ve hastayı rahatsız eden bir komplikasyondur. Genel anestezi alan olgularda

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Y.Doç.Dr.¹, Doç.Dr.²,
Araş.Gör.Dr.³.

Geliş tarihi: 23 Kasım 1995

Summary: We studied the effect of 4 mg ondansetron prophylaxis on the incidence of nausea and vomiting in cases undergoing major gynecologic operation. We made a double-blind study in 60 ASA (American Society of Anesthesiologists) I-II patients between the ages of 20-55 years. The cases were divided randomly into two groups. Plasebo group received 2 cc 0.9% NaCl and ondansetron group received 4 mg (2 cc) intravenous ondansetron just before induction of anesthesia. Same anesthetic method was applied in both groups. Awaking periods were recorded at the end of operation. Records of postoperative nausea and vomiting were taken at 0-2nd, 2nd-4th and 4th-24th hours. Postoperative nausea scores were lower in all 3 periods in ondansetron group compared to plasebo group, but the difference was not statistically significant. Number of vomiting patients in all time periods were lower in ondansetron group compared to plasebo group. This difference was statistically significant in 0-2nd and 2nd-4th hour periods but not in 4th-24th hour period. Awaking time was 6.50±2.04 min in plasebo group, and 5.93±1.70 min in ondansetron group. The difference was not statistically significant (p>0.05). We concluded that application of 4 mg iv ondansetron before induction of anesthesia decreases nausea score and incidence of vomiting without elongating awaking time and without causing any side effects.

Key Words: Ondansetron, Postoperative nausea, Vomiting

insidans operasyon bölgesine göre %15-70 arasında değişir (1,2).

Ondansetron, oldukça potent selektif olarak 5-HT₃ reseptörlerini inhibe eden bir serotonin antagonistidir. Antiemetik etkisi ilk olarak kemoterapotik ajanlar ve radyasyon tedavisi alan hayvan modellerinde açıklanmıştır.

Ondansetronun antiemetik etkisi; hem santral olarak nucleus tractus solitarius (NTS) 'un ve area postremanın emetik alanına etki, hem de periferik olarak gastrointestinal sistemde vagusun aferent terminalleri üzerinde lokalize olmuş 5-HT₃ reseptörlerin selektif blokajı ile açıklanmaktadır (3).

Ondansetron, dopamin reseptörlerine etkisinin olmaması nedeniyle droperidol ve metoklopramid gibi diğer antiemetiklerde sıklıkla gözlenen ekstrapiramidal semptom ve bulgulara neden olmaz. Ondansetron'un respiratuar ve kardiyak yan etkisinin olmadığı, hastalar tarafından iyi tolere edildiği ve diğer ilaçlarla etkileşiminin olmadığı bilinmektedir (4,5).

Bu çalışmada, postoperatif bulantı ve kusma insidansının yüksek olduğu major jinekolojik operasyonlarda 4 mg iv ondansetron profilaksisinin postoperatif bulantı ve kusma insidansına etkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmayı yaşları 20-55 yıl arasında değişen, ASA I-II grubu, major jinekolojik operasyon uygulanan 60 olguda çift kör olarak gerçekleştirdik. Renal, hepatik, hematolojik, kardiyovasküler ve endokrin bozukluğu olanlar, obez, süt veren ve gebe olgular ile operasyondan 24 saat önce antiemetik ilaç alanlar çalışma kapsamına alınmadı.

Olgular, plasebo ve ondansetron grubu olarak rastgele iki gruba ayrıldı. Tüm olgulara operasyon gecesi 10 mg oral diazepam verildi.

Ameliyat odasına alınan olgulara rutin EKG monitörizasyonu, sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) ölçümleri yapıldı ve kaydedildi. Operasyon boyunca beş dakikalık aralıklarla bu ölçümler tekrarlandı. Başlangıç değerlerine göre %25 den fazla değişim not edildi. İndüksiyondan hemen önce plasebo grubundaki olgulara (n=30) 2 cc %0.9 NaCl, ondansetron grubundaki olgulara (n=30) 4 mg (2cc) ondansetron iv uygulandı. Her iki gruba da 0.5 mg iv atropin verildi ve preoksijenizasyonu takiben

anestezi indüksiyonu 7 mg/kg tiopenton ile gerçekleştirildi. Endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak amacıyla 1.5 mg/kg süksinilkolin iv yapıp 1.5 dakika sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesi 1/3 O₂-N₂O karışımı ve %1 isofloran ile sağlandı. Kas gevşemesinin idamesi için 0.5 mg/kg atrakuryum kullanıldı. Operasyon boyunca hastalara opioid uygulanmadı.

Operasyon bitiminde anestezi gazlar kesildi. Dikkatli bir şekilde ağız içi ve orofarenks aspire edildi. Nöromüsküler blok 1 mg atropin ve 2.5 mg neostigmin ile geri döndürüldü ve hasta uyandırıldı. Anestezi gazların kesilmesinden hastanın; gözünü açın, dilinizi çıkartın gibi komutlara cevap vermesine kadar geçen süre, uyanma süresi olarak kabul edildi.

Postoperatif bulantı ve kusma değerlendirilmesi:

Postoperatif 0-2. saat, 2-4. saat ve 4-24. saatlerde ayrı ayrı yapıldı. Bulantı skorlaması için; hiç bulantı yok: 0, olabilecek en kötü bulantı hissi: 10 kabul edilerek hastadan bulantısını skorlaması istendi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Student's t testi, Mann Whitney u testi, Khi kare testi ve Fisher'in kesin Khi kare testi ile yapıldı, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı ve operasyon süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo I).

Ortalama bulantı skorları 0-2, 2-4 ve 4-24. saatlerde ondansetron grubunda plasebo grubundan daha düşük olduğu halde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo II).

Tüm periodlarda postoperatif kusan hasta sayısı, ondansetron grubunda plasebo grubundan daha azdı. 0-2. ve 2-4. saatte gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu halde, 4-24. saatte gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo III, Grafik 1).

Tablo I. Grupların yaş, vücut ağırlığı ve operasyon süreleri

	Plasebo grubu (n=30) X±SD	Ondansetron grubu (n=30) X±SD	t	p
Yaş (yıl)	44.40±9.28	43.46±8.62	0.403	>0.05
Vücut ağırlığı (kg)	68.00±9.50	68.50±8.92	0.210	>0.05
Operasyon süresi (dak)	105.33±37.23	101.10±35.02	0.454	>0.05

X: Ortalama, SD: Standart sapma

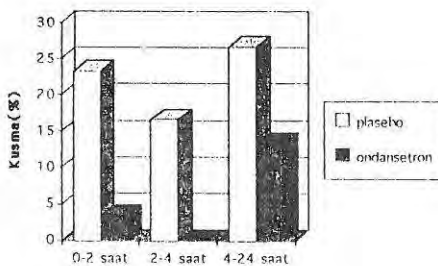
Tablo II. Plasebo ve ondansetron gruplarında postoperatif bulantı skorları

	Plasebo grubu (n=30) X±SD	Ondansetron grubu (n=30) X±SD	U	P
0-2.saat	1.9±3.57	0.50±1.10	500	>0.05
2-4.saat	2.13±3.65	1.03±1.88	469	>0.05
4-24.saat	2.3±3.63	0.86±1.54	548.5	>0.05

X: Ortalama, SD: Standart sapma

Tablo III. Plasebo ve ondansetron gruplarında postoperatif kusan hasta sayısı ve yüzdeleri

	Plasebo grubu (n=30)		Ondansetron grubu (n=30)		P
	Sayı	%	Sayı	%	
0-2. saat	7	23.3	1	3.3	<0.05
2-4. saat	5	16.6	0	0	<0.05
4-24. saat	8	26.6	4	13.3	>0.05



Grafik 1. Gruplarda gözlenen kusma oranları

Plasebo grubundan iki hasta üç periyotta da kusmuş, iki hasta da hem 0-2, hem de 4-24. saat periyotlarında kusmuşlardır. Ondansetron grubunda birden fazla periyotta kusan hasta yoktur.

Her iki grupta da operasyon sırasında ve postoperatif dönemde hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi, bradikardi gibi kardiovasküler bir komplikasyona rastlamadık.

Uyanma süresi plasebo grubunda 6.50±2.04 dakika, ondansetron grubunda 5.93±1.70 dakika idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p>0.05).

TARTIŞMA

Postoperatif bulantı ve kusma insidansını hastanın yaşı, ağırlığı, cinsiyeti, uygulanan cerrahinin tipi, cerrahi prosedürün süresi, kullanılan anestezi teknik ve hastanın ambulatuvar durumu etkiler (1,6). Hastanın yaşı ilerledikçe kusma insidansı azalır. Kadınlarda postoperatif bulantı-kusma insidansı erkeklerden üç-dört kez daha fazladır (1,7). Gebelik, intestinal obstrüksiyon, diyabet gibi mide boşalmasının geciktiği durumlarda, hiatal herni ve nazogastrik tüp yerleştirilmesinde sfinkter koruyucu mekanizmanın yetersizliğine bağlı olarak postoperatif bulantı ve kusma riski yüksektir (8).

Postoperatif bulantı ve kusma insidansını induksiyonda kullanılan iv ajanların da etkilediği bilinmektedir (7,9). Dundee ve ark (9) propofol kullanılan olgularda postoperatif bulantı ve kusma insidansının diğer iv anestezi ajan kullanılan olgulardan daha az olduğunu ve bu nedenle postoperatif bulantı ve kusma çalışmaları için propofolun uygun ajan olmadığını savunmaktadırlar. Bu faktörü gözönünde bulundurarak çalışmamızda propofol kullanmaktan kaçındık ve tüm olgularda anestezi induksiyonunu tiopenton ile sağladık.

Jinekolojik operasyonlarda postoperatif bulantı ve kusma insidansı oldukça yüksektir (2). Kenny ve ark (10) major jinekolojik operasyonlarda profilaktik amaçla 8 saat aralıklarla oral uygulanan 1, 8 ve 16 mg dozlarda ondansetronu plasebo ile karşılaştırmışlar, 8 ve 16 mg ondansetronun postoperatif bulantı ve kusma insidansını plasebo ve 1mg ondansetrona göre anlamlı olarak azalttığını gözlemişlerdir. Leeser ve Lip (11) benzer çalışmalarında jinekolojik operasyonlarda oral verilen 16 mg ondansetronun postoperatif bulantı ve kusma insidansını anlamlı şekilde azalttığını bildirmişlerdir. Helmers (12) ise major jinekolojik cerrahi uygulanan olgularda postoperatif bulantı ve kusma profilaksisi için günde üç kez 8 mg oral ondansetron önermekte ve 16 mg ondansetronun 8 mg'a göre bir üstünlüğü olmadığını bildirmektedir.

McKenzie ve ark (13) ise genel anestezi uygulanan ambulatuvar jinekolojik olgularda ondansetronu induksiyondan önce 1, 4 ve 8 mg dozlarda iv

olarak uyguladıkları çalışmalarında; postoperatif bulantı ve kusma üzerine 1mg ondansetron'un %62, 4 mg'in %76 ve 8 mg'in %77 etkili olduğu halde plasebonun %46 etkili olduğunu ve tüm dozların istatistiksel olarak plasebodan daha etkili olduğunu gözlemişlerdir. Ancak bu araştırmacılar opioid kullanmışlardır. Biz bulantı ve kusmayı ayrı ayrı değerlendirdik ve 4 mg ondansetron uyguladığımız gruptaki olguların %83.4 ünde, plasebo uyguladığımız gruptaki olguların ise %53.4 ünde kusma gözlemedik. Ortalama bulantı skorları ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ondansetron grubunda daha düşüktü.

Kovac ve ark (14) outpatient jinekolojik cerrahi uygulanan olgularda yaptıkları çok merkezli çalışmalarında induksiyondan hemen önce iv uygulanan 1, 4 ve 8 mg ondansetronun tüm dozlarının postoperatif 24 saatlik sürede plasebodan daha etkin olduğunu tesbit etmişlerdir. Bu araştırmacılar ondansetronun sedasyona ve laboratuvar parametrelerinde değişikliğe neden olmadığını ve 4 mg ondansetronun optimal profilaksi sağladığını bildirmişlerdir.

Ondansetronun profilaktik olarak uygulandığı çalışmalar yanında postoperatif bulantı ve kusma gelişen olgularda tedavi amacıyla kullanıldığı çalışmalar da vardır.

Larijani ve ark (15) postoperatif ilk iki saatte bulantı ya da kusma gelişen olgularda 8 mg iv ondansetronu plaseboyla karşılaştırdıkları çalışmalarında ondansetron etkinliğini %78, plasebo etkinliğini ise %28 olarak bildirmişlerdir. Scuderi ve ark (16) outpatient olgularda yaptıkları benzer çalışmalarında 1, 4 ve 8 mg ondansetronun tüm dozlarının postoperatif bulantı ve kusmayı tedavi etmekte ve tekrarını önlemede hem ilk iki saatte hem de 24 saat boyunca etkili olduğunu bildirmişler ve tüm bu dozların hastalar tarafından iyi tolere edildiğini, yan etki insidansının plasebodan fazla olmadığını gözlemişlerdir. Bu araştırmacılar outpatient olgularda ondansetronun antiemetik drog olarak uygun bir seçim olacağını savunmaktadırlar.

Du Pen ve ark (17) postoperatif bulantı ve kusma tedavisinde 1, 4, 8 mg ondansetron ve plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmalarında ideal dozun 4 mg olduğu sonucuna varmışlardır.

Bodner ve White (18) postoperatif bulantı ve kusma gelişen outpatient laparoskopik olgularda 8 mg iv uygulanan ondansetronun sedasyon ve kardiorespiratuar değişikliğe neden olmadan bulantı skorunu anlamlı şekilde düşürdüğünü, plasebo uygulanan olguların %92'sinde kusma ataklarının devam ettiği halde ondansetronla tedavi edilen olguların %51'inde kusma ataklarının devam ettiğini bildirmişlerdir. Biz de Bodner ve White (18) gibi kardiorespiratuar bir komplikasyona rastlamadık ve ondansetron uyguladığımız grupta uyanma süresinde plasebo grubuna göre uzama

tesbit etmedik.

Sonuç olarak; major jinekolojik operasyonlarda anestezi induksiyonundan önce profilaktik olarak uygulanan 4 mg iv ondansetronun herhangi bir yan etkiye neden olmadan ve uyanma süresini etkilemeden, kusma insidansını azalttığını, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da postoperatif bulantı skorunu düşürdüğünü söyleyebiliriz. Bu amaçla kullanılan diğer antiemetiklere bir alternatif olabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Plazzo MGA, Strunin L. Anaesthesia and emesis I : Etiology. *Can Anaesth Soc J* 1984;31:178-187.
2. Quinn AC, Brown JH, Wallace PG, Asbury AJ. Studies in postoperative sequela. Nausea and vomiting- still a problem. *Anaesthesia* 1994;49:62-65.
3. Naylor RJ, Rudd JA. Pharmacology of ondansetron. *Eur J Anaesthesiol* 1992;9(suppl 6):3-10.
4. Castle WM, Jukes AJ, Griffiths CJ, Roden SM, Greenstreet YLA. Safety of ondansetron. *Eur J Anaesthesiol* 1992;9(suppl 6):63-66.
5. Baber N, Palmer JL, Frazer NM, Pritchard JF. Clinical pharmacology of ondansetron in postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol* 1992;9(suppl 6):11-18.
6. Plazzo MGA, Strunin L : Anaesthesia and emesis II : Prevention and management. *Can Anaesth Soc J* 1984;31:407-415.
7. Kenny GN. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994;49(Suppl):6-10.
8. Kapur PA. Editorial : The big "little problem". *Anesth Analg* 1991;73:243-245.
9. Dundee JW, McMillan CM, Moore J. Changing anaesthetic practice can affect the evaluation of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992;68:446.
10. Kenny GNC, Oates JDL, Leeser J, et al. Efficacy of orally administered ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting : A dose ranging study. *Br J Anaesth* 1992;68:466-470.
11. Leeser J, Lip H. Prevention of postoperative nausea and vomiting using ondansetron, a new, selective, 5-HT₃ receptor antagonist. *Anesth Analg* 1991;72:751-755.
12. Helmers JH. Oral ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol* 1992;9(suppl 6):49-54.
13. McKenzie R, Kovac A, O'Connor T, et al. Comparison of ondansetron versus placebo to prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing ambulatory gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1993;78:21-28.
14. 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 Anaesthesiol* 1992;9(suppl 6):37-47.
15. Larijani 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;73:246-249.
16. Scuderi P, Wetchler B, Sung YF, et al. Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with the 5-HT₃ antagonist ondansetron. *Anesthesiology* 1993;78:15-20.
17. Du Pen S, Scuderi P, Wetchler B, et al. Ondansetron in the treatment of postoperative nausea and vomiting in ambulatory outpatients: *Eur J Anaesthesiol* 1992;9(suppl 6):55-62.
18. Bodner M, White PF. Antiemetic efficacy of ondansetron after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* 1991;73:250-254.