

Hasta kontrollü analjeziye ondansetron veya metoklopramid eklenmesi

Remziye GÜL*, Nurettin LÜLEÇİ**, Tuna ERİNÇLER**, Cüneyt AKSAKAL*, Ahmet TUTAN***

* C.B.Ü.Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reaminasyon Arş. Gör. Dr.

** C.B.Ü.Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reaminasyon Yrd.Doç.Dr.

*** C.B.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reaminasyon Bşk. Prof. Dr.

ÖZET

Bu çalışmada genel anestezi altında jinekolojik ameliyat veya laparoskopi yapılmış 60 kadın hasta rastgele 20şerlik üç gruba ayrılarak kendilerine ya sadece meperidin [III. (plasebo)] veya meperidin + antiemetik kombinasyonu (I. ve II. gruplar) ile hasta kontrollü analjezi uygulanmış, antiemetik olarak I. grupta ondansetron, II. grupta metoklopramid kullanılmıştır. Meperidin bolus dozları 20 mg, ondansetron ve metoklopramidinkiler ise sırasıyla 0,5 ve 2,7 mg ve "lockout" 5 dakika olmak üzere ayarlanmıştır. Ameliyattan sonraki ilk 24 saat zarfında kullanılmış olan ondansetron dozlarının $2,9 \pm 0,9$ mg ve metoklopramid dozlarının $14,5 \pm 4,3$ mg olduğu izlenmiştir (ortalama ve standart sapma). Antiemetik gruplarında bulantıdan şikayet eden hasta sayısının önemli derecede daha az olduğu (ondansetron grubunda $P < 0,01$; metoklopramid grubunda $p < 0,05$ plasebo ile karşılaştırma) saptanmıştır. Hastalarda yan etkiler izlenmemiştir. Hastaların ifadelerine göre, hasta kontrollü analjezi ile antiemetiklerin kombinasyonu halinde daha mükemmel bir analjezi sağlanabildiği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hasta kontrollü analjezi, Metoklopramid, Ondansetron.

SUMMARY

Addition of ondansetron or metoclopramide to patient controlled analgesia

In this study, 60 women who had undergone gynecologic operations or laparoscopies under general anaesthesia were allocated randomly into three groups (which had 20 patients each) to receive patient-controlled analgesia with either meperidine combined with antiemetics (in group one with ondansetron and group two with metoclopramide) or meperidine alone (group 3-placebo). Bolus doses of meperidine 20 mg, and ondansetron 0,5 mg or metoclopramide 2,7 mg were used with a lockout time of 5 min. During the first 24 h after surgery the mean (range) dose of ondansetron in the ondansetron group was $2,9 \pm 0,9$ mg and metoclopramide in the metoclopramide group $14,5 \pm 4,3$ mg. Significantly fewer patients in ondansetron and metoclopramide groups had nausea ($P < 0,01$ and $0,05$ respectively). Side effects were not observed in any patient. Significantly more patient had the opinion that patient controlled analgesia had provided excellent analgesia when antiemetics were used.

Key words : Patient controlled analgesia, Metoclopramide, Ondansetron.

GİRİŞ

Postoperatif bulantı ve kusma (PBK) derlenme

süresini uzatmakta, servise gönderilen hastalarda da tekrar oluşabilmektedir (1). PBK nedenlerinden biri de opioid uygulamalarıdır. Hasta kontrollü analjezi

Haberleşme Adresi: Dr. Remziye GÜL, C.B.Ü. Tıp Fak. Hastanesi / Manisa

Geliş tarihi : 26.03.1997

Kabul tarihi : 02.10.1997

(HKA) pompası uygulandığında, daha düşük opioid dozları ile yeterli analjezi sağlanabilmesine karşın PBK sorun olmaya devam edebilmektedir (2,3). Opioidlere ek olarak antiemetiklerin verilmesi sorunu çözmekte, ancak antiemetiklerin yan etkileri ek sorunlar ortaya çıkarmaktadır.

Dopamin antagonistlerinden Metoklopramidin antiemetik olarak klinik kullanımda önemli yeri vardır. Ancak etki süresi kısa olduğundan ameliyattan önce veya anestezi induksiyonu sırasında verilen tek dozu postoperatif dönemde yeterli olmamaktadır(4).

Tümör kemoterapisi sırasında görülen bulantıyı önlemede etkili olan ondansetron bir 5-hidroksitriptamin subtip 3 reseptörü antagonisti olup PBK'yi önlemede de etkilidir. Ancak pahalı oluşu kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle etkili olabilen en düşük dozu araştırmalara konu olmuştur (5-9).

PBK konusundaki araştırmalar yeterince yapılmıştır (1,4-10). Keza post-op. HKA konusunda da araştırmalar çoktur (2,3,12-15). Fakat HKA ve antiemetik uygulamanın birleştirilmesi daha az araştırmaya konu olmuştur (16,17).

Bu çalışmamızda post-op. HKA ile ayrı ayrı kombine edilen metoklopramid ve ondansetronun antiemetik etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uterus myomu, adneks tümörleri gibi nedeniyle laparatomil, veya sterilizasyon ve diagnostik amaçlı laparoskopik girişim öngörülen jinekolojik vakalar (n=60) çalışmanın konusunu oluşturmuştur. Hastalar bilgilendirilmiş ve onayları alınmıştır. Hastaların ASA (American Society of Anesthesists) risk puanlamasına göre I.ve II.grupta olması şartı aranmıştır. Hastalar rastgele üç gruba ayrılmıştır. Premedikasyon olarak ameliyattan bir saat önce 5 mg diazepam oral yoldan verilmiştir.

Anestezi induksiyonu 0,002 mg/kg fentanil ve 1,5-2,5 mg/kg propofol ile yapılmış, 0,05 mg/kg atakuryum ile nöromüsküler blok (NMB) sağlanarak endotrakeal entübasyon gerçekleştirilmiştir. izofloran (konsantrasyonu % 0,8 -1,2 olmak üzere fizik

bulgulara göre ayarlanmıştır), N₂O + O₂ (60/40) ile anestezi idamesi sağlanmıştır. Ek analjezik dozlar gerektiğinde bolüs fentanil(0,001 mg/kg) veya alfentanil (0,01 mg/kg) ilavesi yapılmıştır. Yapay ventilasyon normokapni sağlanacak şekilde (frekans 10, tidal volüm 10-12 ml/kg, taze gaz girişi 3L/dk olmak üzere) uygulanmış, anestezi gazları, end-tidal CO₂ (ET-CO₂) ve oksijen saturasyonu (puls oksimetri) Criticare 1100-4 anestezi sistem monitörü ile sürekli izlenmiştir. Cerrahi girişim bitiminde 0,02 mg/kg atropin ve 0,04 mg/kg neostigmin ile NMB antagonize edilmiştir.

Cerrahi girişim süreleri ortalama 50 dakika olmuştur.

Anestezinin bitiminden hemen sonra HKA ye başlanmıştır. (Pain management provider, Abbott) 75 ml serum fizyolojik içinde bütün gruplar için 300 mg meperidin ve I. gruba 8 mg ondansetron II. gruba 40 mg metoklopramid ilave edilmiş, "lockout" zamanı bütün gruplar için 5 dakikaya ayarlanmıştır. Meperidin 4mg/ml'lik doz olarak 5 ml (20 mg) lik dozlar halinde 5 dakikada bir tekrarlanabilecek şekilde ve iki saatte en fazla 200 mg verebilecek şekilde ayarlanmıştır. Bulantı skorları vizüel analog skala (VAS) ile, "hiç bulantısı yok=0" ile "düşünebileceğinin en kötüsü =10" olmak üzere 6 saatte bir değerlendirilmiştir.

Sonucu etkileyecek faktörlerin (ameliyatta N₂O veya opioid kullanılmaması, post operatif devamlı gastrik aspirasyon uygulaması, ameliyattan önce bulantı ve kusma oluşu gibi) varlığı halinde bu hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır. Bununla başlangıçta 20 şer olguluk planlanan gruplardaki hasta sayıları farklı olmuştur.

İstatistik değerlendirmeler, Wilcoxon - Spearman rank korrelasyonu ve Fisher'in ekzakt testi ile yapılmış, anlamlı sınır olarak p<0,05 kabul edilmiştir. Hastalar ameliyat sonrası dönemde 24 saat süreyle yan etkiler açısından izlenmişlerdir.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de gösterilmiş olup, gruplar arasında önemli fark yoktur.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Hastaların özellikleri	1.grup ondansetron 8 mg n:18	2.grup metoklopramid 40mg n:18	3.grup plasebo n:19
Yaş (yıl) X±SD	30,2±0,5	30,2±0,5	31,0±0,5
Vücut ağırlığı (kg)	64,2±1,0	64,4±1,1	65,3±1,1
Boy (cm)	163±0,6	163±0,6	165±0,6
Son menstrasyon (gün)	19,0±2,9	18,2±1,8	18,4±2,6
Uygulama			
Laparoskopi (n)	10	11	11
Laparotomi	8	7	8
Anestezi süresi (dakika)	50,7±2,5	49,1±2,1	49,4±2,5

Kullanılan postoperatif HKA dozlar : meperidin 108,6±31,9 mg (X ± SD); ondansetron 2,9 ± 0,85 mg ve metoklopramid 14,5 ± 4,25 mg olarak saptanmıştır. Ameliyat sonrası dönemdeki bulantı skorları (ortalama ve standart sapma) ve derlenmede kalış süreleri Tablo 2 de gösterilmiştir.

Plasebo ile kıyaslandığında metoklopramidin bulantıyı önlemede etkili (P<0,05), ondansetronun daha etkili (P<0,01) olduğu izlenmiştir.

TARTIŞMA

Postoperatif dönemde antiemetik olarak kullanılabilen maddeleri, antihistaminikler, nöroleptikler, dopamin antagonistleri ve daha yeni olarak 5-Hidroksitriptamin (5-HT 3) antagonistleri olarak sıralamak mümkündür. Nöroleptiklerden yakın zamana kadar en çok kullanılan dehidrobenzperidol, antiemetik olarak etkili olduğu doz-

larda yan etkileri de görülebildiğinden (sedasyon, ekstrapiramidal) giderek terk edilmiştir (6). Antihistaminikler de her zaman etkili olmadıkları ve yan etkileri (sedasyon) nedeni ile antiemetik olarak ilk sırada yer alamamışlardır (5).

Literatürde 4 ve 8 mg/lık tek ondansetron dozları ile ameliyat sonrası dönemde en az 24 saatlik bir süre için bulantı ve kusmanın önlenemediğini bildiren çalışmalar vardır(8,10). 4 mg dan daha düşük dozların genelde yetersiz oldukları kabul edilmektedir.

Metoklopramidin antiemetik etkisi konusundaki fikirler değişiktir. Tornetta ve Clark çalışmalarında bilhassa meperidin ile premedikasyon yapıldığında postoperatif bulantı ve kusmayı azaltmada 10-20 mg metoklopramid dozlarının etkili olduğunu bildirmişlerdir (1,5).

Tablo 2: Bulantı skorları, derlenmede kalış süreleri ve yan etkileri

	1.grup ondansetron (n:18)	2.grup metoklopramid (n:18)	3.grup plasebo (n:19)
Bulantısı olan (n)	1	2	7
Bulantı skorları (X+-SD)	0,9±0,4**	1,7±0,8*	2,2±1,2
Derlenmede kalış (dak.)	88±43	110±75	84±21
Semptomlar			
Baş ağrısı (n)	1	2	3
Baş dönmesi	3	2	2
Kas ağrısı	2	0	2
Sedasyon	1	1	1
	* p<0,05	** p<0,01	

Ellis ve Shah da metoklopramidın etkisinin kısa olduğunu ve postoperatif dönemde etkili olabilmesi için anestezi sonunda ve daha yüksek dozlarda verilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (17,18). Ayrıca midenin boşalmasını kolaylaştırması ve özofagus sfinkterinin tonusunu artırması nedeniyle aspirasyon tehlikesini azalttığı da belirtilmektedir.

Anestezi indüksiyonundan kısa bir süre önce intravenöz verilen metoklopramidın, mide muhteviyatının azalmasını sağladığı bildirilmiştir (19). 10 mg metoklopramidın tek doz halinde verilmesiyle postoperatif bulantıyı önlemede yeterli olmadığı konusunda araştırmacıların görüşleri birbirine uymaktadır. Ancak metoklopramid ile istenmeyen yan etkiler daha yüksek dozlarda da görülmediğinden, ondansetrona kıyasla ucuzluğu nedeniyle tercih edilecek antiemetik olabilir.

Ondansetronun intravenöz verilen 4 mg lık tek dozunun, postoperatif bulantı ve kusmayı önleyebilecek en düşük doz olduğu ve bu dozun vital fonksiyonlarda herhangi bir değişiklik ve sedasyon yapmadığı kabul edilmektedir (20,21). Ayrıca ondansetronun uzun etkili olduğu ve derlenmeden çıkarıldıktan sonra da hastalarda bulantı ve kusmayı önlediği bildirilmektedir (13). Etkisinin 24 saatten fazla sürdüğü kabul edilmektedir. Plazmadaki etkili seviyesinin yarılanma süresi 3-4 saat olarak bildirilmiş olmasına karşın antiemetik etkisinin neden bu kadar uzadığı bilinmemektedir (10).

Ondansetron ile metoklopramidın antiemetik olarak aynı çalışmada karşılaştırılmasının Scuderi ve arkadaşları tarafından yapılmış olduğu görülmektedir (9). Burada droperidol da dahil edilerek üç grup oluşturulmuştur. Kullanılan dozlar

ondansetron için 0,1 mg/kg, metoklopramid için 0,25 mg/kg ve droperidol için 0,07 mg/kg olarak verilmiş ve ondansetronun üstünlüğü bildirilmiştir (9).

Daha önce kendisine anestezi uygulanmış ve PBK dan şikayetçi olmuş hastalarda, postoperatif bulantı ve kusmanın daha sık olabileceği beklenir (9). Kenny ve ark. günde üç defa 1,8 ve 16 mg dozlarında verilen ondansetronun jinekolojik girişimler sonrası antiemetik etkisini incelemişlerdir (22). McKenzie ve ark. aynı çalışmayı 1,4 ve 8 mg lık dozlarla yapmışlardır (21). Her iki çalışmada da 4 mg ondansetron etkili en düşük doz olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmalardaki uygulamaların tümü bolus dozlardır.

Çalışmamızda kullanılmış olan metoklopramid dozu $14,5 \pm 4,3$ mg ($0,225 \pm 0,67$ mg/kg) plaseboya oranla etkili ($P < 0,05$), ondansetron dozu $2,9 \pm 0,85$ mg ($0,045 \pm 0,01$ mg/kg) plaseboya oranla daha etkili ($P < 0,01$) bulunmuştur.

Literatürde bulabildiğimiz örneklerde hasta kontrollu analjeziye eklenen antiemetik, droperidoldur (15,16). Ondansetron ile bu tip bir uygulama bulunmamıştır.

Droperidolün diğer antiemetiklerle karşılaştırıldığı çalışmalarda (Cohen ve ark 1984), antiemetik olarak etkili olduğu dozda sedasyona neden olduğu bildirilmektedir (23).

Sonuç olarak hasta kontrollu analjeziye eklenmiş olan ondansetron ile en iyi sonuç alınmıştır. Kullanılmış olan doz literatürde etkili en düşük bolus doz olarak bildirilenden daha düşüktür. Hasta kontrollu analjeziye ondansetron eklenmesiyle alınan sonuç tatminkar bulunmuştur.

Tablo 3: Verilen meperidin ve antiemetik dozların gruplara dağılışı

	1.grup ondansetron (n:18)	2.grup metoklopramid (n:18)	3.grup plasebo (n:19)
Meperidin (mg) (total doz, sınır değerler) (mg/kg) (X±SD)	85-120 1,56±0,86	60-160 1,94±0,86	100-140 2,14±1,6
Ordansetron (mg) X±SD	2,9±0,9	-	-
metaklopramid mg (X±SD)	-	14,5±4,3	-

KAYNAKLAR

- 1- Tornetta FJ. A comparison of droperidol, diazepam and clinical studies with the new antiemetic metoclopramide. *Anesth Analg*, 1969; 48:198-204.
- 2- Smith CV, Rayburn WF, Karaiskakis PT et al. A comparison of patient controlled analgesia and epidural morphine for postoperative pain and recovery. *J Reprod Med*, 1991; 36:430-4.
- 3- Glass PSA, Estok P, Ginsberg B et al. Use of patient controlled analgesia to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration. *Anesth Analg*, 1992; 74:345-51.
- 4- Dundee JW, Clarke RSJ. The premedication and anti-emetic action of metoclopramide. *Postgrad Med*, 1973; J 48: 34-7.
- 5- Clark MM, Storrs Ja. The prevention of postoperative vomiting after abortion. *Br J Anaesth*, 1969; 41: 890-3.
- 6- Abromowitz MD, Tae HO, Epstein BS et al. The antiemetic effect of droperidol following outpatient strabismus surgery in children. *Anesthesiology* 1983; 59: 579-83.
- 7- Lopez A, Mathieu A. Effectiveness of droperidol and ondansetron for the prevention of postoperative vomiting. *Anesthesiology Suppl*, 1994; 81:3A 1351.
- 8- Rose J, Dooley M, Martin T. A comparison of antiemetic efficacy of one or two doses of metoclopramide or ondansetron. *Anesthesiology*, 1994; 81 Suppl: A 1352.
- 9- Özalp G, Kuru n, Güner F, Kadioğulları N. Hasta kontrollü analjezide profilaktik antiemetik kullanımı: ondansetron ve tropisetron. *Türk Anesth Reanim Cem Mecm* 1977; 25:173.
- 10- Scuderi PE, Weaver RG, Mims GR et al. A comparison of droperidol, ondansetron and metoclopramide for the prevention of vomiting following surgery. *Anesthesiology*, 1994; 81 Suppl: 3A 24.
- 11- Pearman MH. Single dose intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia*, 1994; 49 Suppl 11-5.
- 12- Parker RK, White PF. Epidural patient controlled analgesia, an alternative to intravenous patient controlled analgesia for pain relief. *Anesth Analg*, 1992; 75: 245- 51.
- 13- Sinatra RS, Lodge K, Siebert, et al. A comparison of morphine, meperidine and oxymorphone as utilized in patient controlled analgesia. *Anesthesiology*, 1990; 70: 585-90.
- 14- Brownridge P, Frewin DB. A comparative study of techniques of postoperative analgesia. *Anaesth Intensive Care*, 1985; 13: 123-130.
- 15- Keenan GMA, Ruiz K, Akhtar TM. Patient controlled analgesia after thoracotomy; thoracic extradural vs. iv fentanyl (abs) *Br J Anaesth* 1993; 69: 533.
- 16- Sharma SK, Davies MW, Patient controlled analgesia with a mixture of morphine and droperidol *Br J Anaesth*, 1993; 71: 435-6.
- 17- Williams AO, Clarke FL, Harris RW et al. Addition of droperidol to patient controlled analgesia; effect of nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 1993; 48: 881-4.
- 18- Ellis FL, Spence AA. Clinical trials of metoclopramide as an antiemetic in anaesthesia. *Anaesthesia*, 1970; 25: 368-71.
- 19- Shah Zp, Wilson J. An evaluation of metoclopramide as an antiemetic in anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1972; 44: 865-7.
- 20- Wyner J, Cohen SE. Gastric volume in early pregnancy, effect of metoclopramide. *Anesthesiology*, 1982; 57. 209-12.
- 21- Scuderi P, Wetcher B, Sung YF, et al. Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with 5-HT₃ antagonist ondansetron. *Anesthesiology*, 1993; 78: 15-20.
- 22- 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; 78:21-8.
- 23- Kenny GNC, Oates JDL, Kerlone A, et al. Efficacy of orally administered ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting; a dose ranging study. *Br J Anaesth* 1992; 68 : 466-70.
- 24- Cohen SE, Woods WA, Wyner JW. Antiemetic efficacy of droperidol and metoclopramide. *Anesthesiology*, 1984; 60 : 67-69.