

# ORTA KULAK CERRAHİSİNDE POSTOPERATİF BULANTI-KUSMANIN ÖNLENMESİNDE ONDANSETRON VE HALOPERİDOL'ÜN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hale BORAZAN, Tuba Berra ERDEM, Ruhiye REİSLİ, Şeref OTELCİOĞLU

Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D., KONYA

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada orta kulak cerrahisinde profilaktik uygulanan ondansetron ve haloperidol'ün postoperatif bulantı-kusma üzerine etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** Genel anestezi altında orta kulak cerrahisi geçirecek olan 40 hasta rastgele iki gruba ayrılıp, anestezi indüksiyonundan 5 dakika önce ya intravenöz (IV) 2 mg haloperidol (Grup I) ya da IV 4 mg ondansetron (Grup II) verildi. Anestezi indüksiyonunda standart genel anestezi uygulandı. Postoperatif dönemde ilk 24 saat içinde bulantı-kusma verbal deskriptif skala ile değerlendirildi. **Bulgular:** Bulantı-kusma skoru açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Bulantı-kusma görülme sıklığı ve ek antiemetik gereksinimi her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Yan etki açısından da gruplar arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). **Sonuç:** Orta kulak cerrahisi geçirecek hastalarda postoperatif bulantı-kusmayı önlemede 2 mg haloperidol'ün, 4 mg ondansetron kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Postoperatif bulantı-kusma (POBK), haloperidol, ondansetron, orta kulak cerrahisi  
Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 25-30

## SUMMARY

### Comparison of the effects of ondansetron and haloperidol on postoperative nausea and vomiting in middle ear surgery

**Aim:** The aim of this study is to compare the prophylactic administration of ondansetron with haloperidol to determine its effects in reducing postoperative nausea and vomiting after middle ear surgery. **Material and Method:** Forty patients scheduled for middle ear surgery under general anesthesia were randomly allocated in two groups to receive either haloperidol IV 2 mg (Group I) or ondansetron IV 4 mg (Group II) 5 minutes before induction of anesthesia. Standart general anesthesia was applied. During postoperative 24 hours nausea-vomiting was evaluated by using verbal descriptive scala. **Results:** The nausea-vomiting score was not statistically different between the groups ( $p>0.05$ ). The incidence of nausea-vomiting and the need for rescue antiemetics were not statistically significant ( $p>0.05$ ). There was no difference of side effects between the groups ( $p>0.05$ ). **Conclusion:** It was concluded that haloperidol 2 mg is as effective as ondansetron 4 mg for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing middle ear surgery.

**Key words:** Postoperative nausea and vomiting (PONV), haloperidol, ondansetron, middle ear surgery

Haberleşme Adresi : Dr. Hale BORAZAN

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. KONYA

e-posta: hborazan@hotmail.com

Geliş Tarihi: 28.06.2006

Yayına Kabul Tarihi: 19.10.2006

Postoperatif bulantı-kusma (POBK), anestezi sonrası ortaya çıkan en sık yan etkilerden biridir. Günümüzde antikolinergikler, antihistaminikler, dopamin reseptör antagonistleri ve 5HT3 reseptör antagonistleri gibi çok çeşitli antiemetikler kullanılmasına rağmen POBK halen önemli bir problem olma özelliğini korumaktadır. POBK'yu önlemede kullanılacak ajanların iyi tolere edilebilir ve yan etkilerinin düşük olması gerekmektedir (1).

Postoperatif bulantı-kusma (POBK) etiyojisi cinsiyet, obezite, ağrı, anestezi ajanları, operasyonun türü gibi birçok nedene bağlı olan, anestezi ve cerrahi sonrası oluşan önemli bir sorundur (1). POBK cerrahi prosedürlerin % 11-73'ünde görülen bir komplikasyondur (2). Obezite, preoperatif yüksek anksiyete, seyahat hastalığı öyküsü ve POBK öyküsü olması hastayı POBK açısından yüksek risk grubuna sokar (3-5). Belirli operasyon tipleri POBK ile belirgin olarak ilişkilidir. Bunlar arasında intraabdominal, major jinekolojik, ortopedik, kulak burun boğaz cerrahileri, göz cerrahileri ve laparoskopik operasyonlar sayılabilir (5,6).

Ondansetron, serotonin subtip 3 antagonistlerinden olup, profilaktik olarak uygulandığında POBK tedavisinde etkin olduğu bilinen bir ajandır (7). Haloperidol, butirofenon türevi bir ilaçtır. Dopamin D2 reseptör antagonisti olarak etki gösterir. Dopamin D2 reseptörleri ise kusma regülasyonunda önemli bir rolü olan area postrema'da bulunurlar. Bu nedenle butirofenonlar, fenotiazinler ve benzamidler gibi dopamin reseptör antagonistleri antiemetik olarak da kullanılırlar (8).

Bu çalışmada, geçmiş yıllarda bulantı-kusma tedavisi için kullanılmış olan haloperidol ile yeni jenerasyon bir ilaç olan ondansetronun POBK üzerine etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Fakülte etik kurul onayı ve hastaların yazılı onayını takiben Kulak Burun Boğaz Anabilim dalı tarafından orta kulak cerrahisi planlanan,

ASA II grubu 18-55 yaşları arasında olan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik verileri ve ASA dağılımları Tablo 1'de gösterildi. Cerrahiden önceki 24 saat içinde antiemetik ilaç alanlar, gebeler, emzirenler, epileptikler, antipsikotik tedavi alanlar, kardiyak problemi, diabeti, gecikmiş gastrik boşalma sorunu, daha önceki ameliyatlarında POBK öyküsü ve seyahat hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Anestezi indüksiyonundan önce tüm hastalar 1,5 mg intravenöz (IV) midazolam ile premedike edildi. İndüksiyonda standart olarak 2 mg/kg propofol, 0,5 mg/kg atraküryum, 1 µg/kg fentanil uygulanıp, entübasyondan sonra % 50 O<sub>2</sub> + % 50 hava ile % 1-2 sevofluran ve 0.1 µg/kg/dk dozunda remifentanil infüzyonu ile idame sağlandı.

Çalışmaya alınan hastalar rastgele 20'şer kişilik 2 gruba ayrıldı. İndüksiyondan önce Grup I'e 2 mg IV haloperidol (Norodol®, 5 mg/ml ampul, Ali Raif ilaç sanayi A.Ş. İkitelli Organize San. Bölgesi, İkitelli/İstanbul), Grup II'ye 4 mg IV ondansetron (Zofran®, 4 mg/2 ml ampul, ADEKA İlaç ve Kimyasal Ürünler San. Ve Tic. A.Ş., Samsun) yapıldı. Postoperatif dönemde bulantı-kusma takibi bulantı-kusma görülen hasta sayısı, şiddeti, ek antiemetik dozu kaydedildi. Bulantı-kusma şiddeti dört aşamalı verbal deskriptif skala (VDS) (0-4 puan) ile belirlendi. 0 → hiç yok, 1 → hafif bulantı, 2 → orta derecede bulantı, 3 → sık kusma (4 kez), 4 → şiddetli kusma (sürekli kusma) (9). POBK'sı olan olgular bulantı-kusma şiddetine göre değerlendirilip, VDS'ye göre 2 ve üzerinde ise ek olarak IV metoklopramid uygulandı. Tüm olgular ekstrapiramidal semptomlar, sedasyon, hipotansiyon ve arit-

**Tablo 1.** Demografik veriler, ASA dağılımları (ort ± SS).

	GRUP I (n=20)	GRUP II (n=20)
Yaş (yıl)	38,75 ± 7,80	35,80 ± 13,60
Vücut Ağırlığı (kg)	69,50 ± 8,82	72,10 ± 6,39
ASA I/II	14/6	13/7
Cinsiyet (E/ K)	17/3	19/1

Veriler hasta sayısı (n) ve ortalamaya (± SD) göre belirtilmiştir.

mi gibi haloperidole bağlı olası yan etkiler açısından izlendi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 10,0 programı kullanıldı. Sonuçlar student t testi, Mann-Whitney U testi, ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi ile değerlendirildi ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

### SONUÇLAR

İki grup karşılaştırıldığında, anestezi süresi, cerrahi süre ve ekstübasyon süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2). Bulantı-kusma skoru açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık bulunmadı (Tablo 3). Her iki grupta da VDS=4 olan hasta yoktu. Grup I'de % 50, Grup II'de % 45 hastada bulantı-kusma görülmedi. Bulantı-kusma görülen hasta sayısında, istatistiksel anlamlılık yoktu. Ek antiemetik ihtiyacı olan hasta sayısı ve ek antiemetik miktarında da, istatistiksel olarak anlam yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4).

Yan etkiler açısından karşılaştırıldığında ekstrapiramidal semptomlar ve aritmi olguların hiçbirinde görülmedi. Postoperatif dönemde Grup I'de 1 hastada baş dönmesi, 3 hastada sedasyon görülürken, istatistiksel olarak an-

**Tablo 2.** Olguların anestezi, cerrahi ve ekstübasyon süreleri (ort ± SS).

	GRUP I	GRUP II*
Anestezi süresi (dk)	139,72 ± 7,19	131,85 ± 9,88
Cerrahi süre (dk)	130,45 ± 9,07	124,35 ± 6,65
Ekstübasyon süresi (dk)	9,27 ± 2,12	7,50 ± 3,23

\* İki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ )

**Tablo 3.** Bulantı-kusma skorlaması [n (%)].

SKOR	GRUP I	GRUP II*
0	10 (% 50)	9 (% 45)
1	3 (% 15)	6 (% 30)
2	5 (% 25)	3 (% 15)
3	2 (% 10)	2 (% 10)
4	0 (% 0)	0 (% 0)

\* İki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ )

lamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 5).

### TARTIŞMA

Orta kulak cerrahilerinde POBK yaklaşık % 50 oranında görülmektedir. Bu cerrahilerde POBK etiyojisi diğer cerrahi işlemlerle karşılaştırıldığında farklılık gösterir. Cerrahi işlemler vestibüler labirinti stimüle etmekte ve böylelikle kemoreseptör triger zone (KTZ) aktivasyonu olmakta ve bu da kusma merkezi olarak bilinen parviselüler retiküler formasyonu aktive etmektedir. Bu hastalarda kusmayı kontrol etmek için ondansetronun mekanizmasının daha uygun olduğu gösterilmiştir. KTZ'deki area postrema yüksek konsantrasyonda 5HT<sub>3</sub> reseptörleri vardır. Orta kulak cerrahisinde KTZ'nun stimülasyonundan önce santral 5HT<sub>3</sub> reseptörlerin bloke edilmesi POBK insidansını azaltır (10-12).

Butirofenon grubu ilaçlardan biri olan haloperidol, ilk kez 1957 yılında major trankilizan ve nöroleptik olarak kullanılmıştır (13). Daha çok psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılmış, bulantı-kusma ve deliryum tedavisinde de endikasyonunun olduğu bulununca palyatif tedavide yerini almıştır (14). Oral, int-

**Tablo 4.** Bulantı-kusma görülen hasta sayısı ve antiemetik gereksinim miktarı [ort (%)].

	GRUP I	GRUP II*
Bulantı yok	10 (% 50)	9 (% 45)
Bulantı görülme sıklığı	3 (% 15)	6 (% 30)
Kusma görülme sıklığı	7 (% 35)	5 (% 20)
Ek antiemetik miktarı(%)	7,00	9,00
Ek antiemetik yapılan hasta sayısı	10 (% 50)	11 (% 55)

\* İki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ )

**Tablo 5.** Yan Etkiler [n (%)].

	GRUP I	GRUP II*
Bulantı	3 (% 15)	5 (% 25)
Kusma	7 (% 35)	6 (% 30)
Hipotansiyon	0	0
Sedasyon	3 (% 15)	0
Baş dönmesi	1 (% 5)	0
Ekstrapiramidal semptomlar	0	0

\* İki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ )

ramusküler (IM), IV ve subkütan yolla kullanılmış olan bu ajanın farmakolojik yapısı karmaşıktır. Yan etkisi verilmiş yerine ve kişisel özelliklere göre değişmektedir. Ana endikasyonu psikiyatrik bozukluklar olsa da palyatif tedavideki endikasyonu bulantı-kusma tedavisidir. Kusma ile ilgili merkezler olan KTZ ve kusma merkezinde birçok nörotransmitter (en çok dopamin, GABA, serotonin) bulunmakta ve haloperidol, dopamin D<sub>2</sub> ve diğer reseptör antagonistleri gibi davranarak bulantı-kusmayı azaltmaktadır (13).

Literatürde, POBK için ondansetron temel dozunun 4 mg olduğu, seyahat hastalığı ve daha önceki operasyonlarında POBK öyküsü gibi yüksek riskli hastalarda 8 mg kullanılabilirliği bildirilmiştir (15,16). Kathirvel ve ark. (17) da nöroşirürjik cerrahide IV 4 mg ondansetronun yan etki oluşturmadan etkin bir şekilde POBK'yi azalttığını göstermişler ve önerilen dozun 4 mg olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da seyahat hastalığı ve daha önceki operasyonlarında POBK öyküsü gibi yüksek riskli hastalar çalışmaya alınmadığı için 4 mg IV ondansetron kullanıldı. Dundee ve ark. (18) çalışmalarında, ondansetronun bulantıdan ziyade kusmayı önlemede daha etkin olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, ondansetron grubunda bulantı insidansı % 30 iken, kusma insidansının % 20 olması da bu sonucu desteklemektedir. POBK tedavisinde kullanılan droperidol ve metoklopramidin ekstrapiramidal semptomlara (EPS) neden olduğu bilinmektedir (19). Droperidol ile karşılaştırıldığında ondansetronun bu tür yan etki profili yoktur. Orta kulak cerrahisinde labirintin etkilenmesine bağlı oluşan POBK'da fazla etkili olmayacağı belirtilmişse de Jelish ve ark (11) çalışmalarında orta kulak cerrahisi geçirecek olgularda ondansetron ve droperidol vermişler, droperidolün ondansetron kadar etkili olduğunu göstermişlerdir. Haloperidolün de, düşük dozlarda etkili olacağı özellikle 1-2 mg dozlarındaki kullanımının diğer antiemetiklerle kıyaslanacak kadar POBK'yi azalttığı ve bu dozlarda güçlü antiemetik özelliği olduğu bildirilmiştir (20,21). Haloperidol yüksek dozlarda

(antipsikotik tedavi dozları) kullanıldığında aritmi yapabilmekteyken, 1-2 mg gibi düşük dozlarında herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. 1397 hastanın dahil edildiği bir meta analizde farklı dozlarda (0,25-5 mg) haloperidol verilmiş ve herhangi bir kardiyak yan etkiye rastlanmamıştır (20). Butirofenonların EPS'lar ve sedasyon gibi bazı nörolojik yan etkiler yaptığı bilinmekle birlikte 5 mg IV haloperidol verilen her 4 hastadan 1'inde sedasyon olmuş ve bu nedenle 5 mg'ın POBK tedavisi için yüksek bir doz olduğu belirtilmiştir (20). Vella-Bricant ve Macleod (13), haloperidolün sedatif bir ajan olmadığını, aksine eski yıllarda sitimulan bir trankilizan olarak kullanıldığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, haloperidol grubunda sadece 3 hastada sedasyon gelişmesi, bu sonucu doğrulamaktadır. Yine 806 hastada yapılan bir diğer çalışmada, 0,25-5 mg haloperidol verilenlerden sadece birinde EPS görülmüş, fakat bunun metoklopramid ve proklorperazinde de olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda, haloperidol grubunda EPS'lara rastlanmamasını kullandığımız dozun düşük olmasına bağlamaktayız. Büttner ve ark. (20), haloperidolün droperidol yerine kullanılacak en uygun alternatif ajan olduğunu ve 5HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerine de alternatif olarak kullanılabilirliğini, ancak henüz böyle bir çalışmanın yapılmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, bu karşılaştırma yapılmış ve aralarında antiemetik özellikleri açısından herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Literatürde sadece bir çalışmada, haloperidol ve ondansetron kanser vakalarında kombine kullanılmış ve inatçı kusmayı önlediği belirtilmiştir (13). Yine opioidlerin indüklediği bulantı-kusma tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Parlow ve ark. (22) lokal anestezi ve morfin ile spinal anestezi uygulamışlar ve 1-2 mg haloperidolü profilaktik olarak vermişler ve bulantı-kusmayı azalttığını bildirmişlerdir. Vella-Bricant ve Macleod (13) ise haloperidolün antiemetik dozunun oral ve IV 1,5-3 mg olduğunu ifade etmişlerdir. Yan etki olarak EPS, tardif diskinezi, QT uzaması yapabilmekte ve IV yoldan verildiğinde nörolojik, kardiyak, solunumsal, renal ve hepatik herhangi bir yan etki oluşturmadığı, bu

nedenle IV dozların 24 saatte 240 mg'a kadar çıkabileceği sonucuna varılmıştır (23). Haloperidolün, her ne kadar EPS'lara yol açtığı bilinse de yapılan çalışmalar bunun nadir olduğunu göstermiştir. Özellikle düşük dozlarda, IV yoldan verildiğinde ve benzodiazepinlerle kombine edildiğinde EPS'ların hemen hemen hiç görülmediği bildirilmiştir. Bu koruyucu etki de, akut distonik reaksiyonların tedavisinde etkin bir şekilde kullanılan benzo-diazepinlerin etki mekanizmasına bağlı olabi-

leceği şeklinde açıklanmıştır (13). Çalışmamızda, EPS ortaya çıkmamasını haloperidolü düşük dozda kullanmamıza ve öncesinde midazolam vermemize bağlamaktayız.

Sonuç olarak parenteral verilen düşük doz haloperidolün etkin, güvenli, ucuz bir antiemetik olduğunu ve yan etki insidansının tahmin edildiği kadar yüksek olmaması nedeniyle POBK tedavisinde güvenle kullanılabilirliği kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Cohen MM, Duncan PG, De Boer DP, Tweed WA. The postoperatif interview: assesing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1994; 78:7-16.
2. April MM, Callan ND, Nowak DM, et al. The effect of intravenous dexamethasone in pediatric adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122:117-20.
3. Gora-Harper ML, Balmer C, Castellano FC. ASHP therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. *Am J Health-Sys Pharmacy* 1999; 56:729-64.
4. Kamath B, Curron J, Hawkey C, et al. Anesthesia, movement and emesis. *Br J Anaesth* 1990; 64:728-30.
5. Kapur PA. The big "little problem". *Anesth Analg* 1991; 73:243-5.
6. Hirsch J. Impact of postoperative nausea and vomiting in the surgical setting. *Anaesthesia* 1994; 49:30-3.
7. Sadhasivam S, Saxena A, Kathirvel S, Kannan TR, Trikha A. The safety and efficacy of prophylactic ondansetron in patients undergoing modified radical mastectomy. *Anesth Analg* 1999; 89: 1340-5.
8. Yoshikawa T, Yoshida N, Oka M. The broad-spectrum antiemetic activity of AS-8112, a novel dopamine D2, D3 and 5HT3 receptors antagonist. *Br J Pharmacol* 2001; 133:253-60.
9. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting: its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77:162-84.
10. Honkavaara P. Effect of ondansetron on nausea and vomiting after middle ear surgery during general anesthesia. *Br J Anaesth* 1995; 76:316-8.
11. Jellish WS, Thalji Z, Fluter E, Leonetti JP. Ondansetron versus Droperidol or Placebo When Given Prophylactically for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Middle Ear Procedures. *J Clin Anesth.* 1997; 9:451-6.
12. Khalil S, Philbrook L, Rabb M, Wells L, Aves T, Villanueva G, et al. Ondansetron/Promethazine Combination or Promethazine Alone Reduces Nausea and Vomiting After Middle Ear Surgery. *J Clin Anesth* 1999; 11:596-600.
13. Vella-Bricant J, Macleod S. Haloperidol in palliative care. *Palliative Medicine* 2004; 18:195-201.
14. Dickerson D. The 20 essential drugs in palliative care. *Eur J Palliat Care* 1999; 6:130-5.
15. Pearman MH. Single dose intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49:11-5.
16. Figueredo ED, Canosa LG. Ondansetron in the Prophylaxis of Postoperative Vomiting: A Meta-analysis. *J Clin Anesth* 1998; 10:211-21.
17. Kathirvel S, Dash HH, Bhatia A, Subramaniam B, Prakash A, Shenoy S. Effect of Prophylactic Ondansetron on Postoperative Nausea and Vomiting After Elective Craniotomy. *J Neurosurg Anesth* 2001; 13:207-12.
18. Dundee JW; McMillan CM. Antiemetic and antinauseant effect of ondansetron? *Anesth Analg* 1992; 74:467-77.

19. Melnick B, Sawyer R, Karambelkar D, Phitayakorn P, Uy NT. Delayed side effects of droperidol after ambulatory general anesthesia. *Anesth Analg* 1989; 69:748-51.
20. Büttner M, Walder B, Elm EV, Tramer MR. Is Low-dose Haloperidol a Useful Antiemetic?. *Anesthesiology* 2004; 101:1454-63.
21. Wisely NA, Shipton EA. Long QT syndrome and anaesthesia. *Eur J Anaesth* 2002; 19:853-9.
22. Parlow JL, Costache I, Avery N, Turner K. Single-dose Haloperidol for the Prophylaxis of Postoperative Nausea and Vomiting After Intrathecal Morphine. *Anesth Analg* 2004; 98:1072-6.
23. Van Putten T, Marder SR, Mintz J, Poland E. Haloperidol plasma levels and clinical response: a therapeutic window relationship. *Am J Psychiatry* 1992; 149:500-5.