

**TRAMADOLE BAĞLI BULANTI KUSMAYI ÖNLEMEDE METOKLOPRAMİD,  
DROPERİDOL VE ONDANSETRONUN KARŞILAŞTIRILMASI**

*A COMPARISON OF METOCLOPRAMIDE, DROPERIDOL AND ONDANSETRON IN  
THE PREVENTION OF NAUSEA AND VOMITING RELEATED TO TRAMADOL*

**Ercan GÜRSES<sup>1</sup>, Simay SERİN<sup>1</sup>, Erkan TOMATIR<sup>1</sup>, Canan BALCI<sup>2</sup>,  
Mustafa GÖNÜLLÜ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji A. D.

<sup>2</sup> Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji A. D.

**ÖZET:** Çalışmamızda tramadole bağlı bulantı-kusmayı önlemede metoklopramid, droperidol ve ondansetronun etkinlik ve güvenliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Etik komite ve hastaların onayı ile alt batin cerrahisi geçiren ASA I-II 120 erişkin hasta rasgele 4 eşit gruba ayrılarak tramadol, tramadol-metoklopramid, tramadol-droperidol ve tramadol-ondansetron intravenöz hasta kontrollü analjezi yöntemi ile uygulandı. Solüsyonlar 4 mg. tramadol ml<sup>-1</sup>, 4 mg tramadol+0.5mg metoklopramid ml<sup>-1</sup>, 4 mg tramadol+0.025 mg droperidol ml<sup>-1</sup>, 4 mg tramadol+0.1 mg ondansetron ml<sup>-1</sup> olarak hazırlandı. Bolus+bazal infüzyon programı seçildi. Yükleme dozu 18.7 ml, bazal infüzyon hızı 1 ml saat<sup>-1</sup>, bolus dozu 5 ml, kilitli kalma süresi 10 dk, 4 saatlik doz limiti 37.5 ml olarak uygulandı. Hastalara ait bulantı, görsel ağrı ve sedasyon skorları ile kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı ve SpO<sub>2</sub> değerleri ile yan etkiler 24 saat boyunca kaydedildi.

Bulantı skorları tramadol grubunda tramadol-metoklopramid, tramadol-droperidol ve tramadol-ondansetron gruplarına göre anlamlı oranda yüksek bulundu (p<0.001). Bolus doz istek sayısı tramadol grubunda anlamlı oranda yüksek iken (p<0.05), diğer gruplarda ise istek ve bolus doz sayıları birbirine benzer olarak saptandı.

Tramadolün neden olduğu bulantı-kusmanın serotonin reuptake inhibisyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir. Serotonin antagonisti olan ondansetron grubunda bulantı-kusmanın hiç görülmemesi de bu görüşü desteklemektedir. Sonuç olarak ondansetronun tramadol ile sık rastlanan bulantı-kusmanın önlenmesinde metoklopramid ve droperidole göre daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

[Anahtar kelimeler: Hasta kontrollü analjezi, tramadol, metoklopramid, droperidol, ondansetron]

**ABSTRACT:** In this study, it was aimed to compare the efficacy and safety and of ondansetron, droperidol and metoclopramide for prevention of nausea and vomiting in related tramadol.

After ethic committee approval and patients' informed consent, 120 ASA I-II adult patients scheduled for lower abdominal surgery were randomized into four groups namely tramadol, tramadol-metoclopramide, tramadol-droperidol, and tramadol-ondansetron by using i.v. patient controlled analgesia (PCA) method. Solutions were prepared as tramadol 4 mg.ml<sup>-1</sup>, tramadol 4 mg.ml<sup>-1</sup>- metoclopramide 0.5 mg.ml<sup>-1</sup>, tramadol 4 mg.ml<sup>-1</sup>- droperidol 0.025 mg.ml<sup>-1</sup>, tramadol 4 mg.ml<sup>-1</sup>- ondansetron 0.1 mg.ml<sup>-1</sup>. Bolus plus basal infusion program was selected. The loading dose, basal infusion rate, bolus dose, lockout time and dose limit for 4 hour was selected 18.7 ml, 1 ml.h<sup>-1</sup>, 5 ml, 10 min 37.5 ml respectively. The Visual Analog Scale for pain, nausea-vomiting and sedation scores, blood pressure, heart rate, respiration rate, SpO<sub>2</sub> values and side effects has been recorded during the 24 hours.

The nausea scores of the tramadol-metoclopramide, tramadol-droperidol and tramadol-ondansetron groups have significantly lower than the tramadol group ( $p<0.001$ ). Request of bolus dose was significantly higher in the tramadol group ( $p<0.05$ ), however in the other groups, request of bolus dose and number were similar.

It was reported that tramadol cause nausea and vomiting via serotonin reuptake inhibition. In the ondansetron group which is serotonin antagonist seeing no nausea and vomiting was supported by this opinion. In conclusion, ondansetron is more effective than metoclopramide and droperidol for prevention of nausea-vomiting related to tramadol.

[Key words: PCA, tramadol, metoclopramide, droperidol, ondansetron]

## GİRİŞ

Günümüzde postoperatif ağrı kontrolünde, tedaviyi kişiselleştiren HKA yöntemi ile parenteral opioid uygulaması başarıyla kullanılmaktadır. Bu uygulama sırasında en sık görülen yan etkinin bulantı-kusma olduğu ve ağrı kontrolünü güçleştirebildiği bildirilmektedir (1-5).

Tramadol, etkisinin büyük kısmını santral sinir sisteminde serotonin ve noradrenalin geri emilimi inhibisyonu yoluyla gösteren, solunum depresyonu ve bağımlılık potansiyeli taşımayan sentetik bir opioid olup, iv HKA yöntemi ile postoperatif ağrı kontrolünde kullanılmaktadır. Tramadole bağlı görülen bulantı kusma sık görülen bir yan etkidir (2-8). Bulantı kusmanın önlenmesi ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan metoklopramid ve droperidol, santral ve periferik etkili dopamin reseptör antagonistleri olup, bu amaçla farklı doz ve yöntemlerle kullanılmaktadır (7,9,10). Ondansetron ise bir serotonin reseptör antagonistidir. Opioidler yanında kemoterapiye bağlı şiddetli bulantı-kusmalarda da son derece etkili olduğu bilinmektedir (11,12).

Çalışmamızda, postoperatif ağrı kontrolünde yaygın olarak kullanılan tramadolün neden olduğu bulantı-kusmayı önlemede iv HKA yöntemi ile tramadole eklenen metoklopramid, droperidol ve ondansetronun etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, fakültemiz kurum onayı ve hastaların yazılı izni ile ASA I-II risk grubundan, alt batin cerrahisi planlanan, yaşları

21-63 arasında değişen toplam 120 hasta yer aldı. Kalp damar, solunum ve santral sinir sistemi hastalığı olan, santral sinir sistemi üzerine etkili ilaç, opioid ya da antiemetik kullanan, taşıt tutması öyküsü olan, iletişim kurmakta güçlük çekilen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Tüm hastalar 8 saatlik açlık süresi sonunda premedikasyon yapılmadan ameliyat salonuna alındı. Elektrokardiyografi (EKG), non-invaziv kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu ( $SpO_2$ ) ile standart monitörizasyonun ardından damar yolu açılarak laktatlı ringer solüsyonu infüzyonuna başlandı. Propofol ( $2mg\ kg^{-1}$ ), sis-atrakuryum ( $0.2\ mg\ kg^{-1}$ ) ile indüksiyonun ardından anestezi idamesinde  $O_2-N_2O$ -izofluran ve gerektiğinde ek doz sis-atrakuryum kullanıldı.

Operasyon bitiminde derlenme ünitesine alınan hastalar, vital bulguları stabil olmak koşuluyla ağrı yakınması bildirdiklerinde rasgele dört eşit gruba ayrılarak Tramadol (T), Tramadol-Metoklopramid (T-M), Tramadol-Droperidol (T-D) ve Tramadol-Ondansetron (T-O) intravenöz hasta kontrollü analjezi (Abbott Pain Management Provider) yöntemi ile uygulandı. Solüsyonlar her grup için sırasıyla  $4\ mg\ T\ ml^{-1}$ ,  $4\ mg\ T+0.5mg\ M\ ml^{-1}$ ,  $4\ mg\ T+0.025\ mg\ D\ ml^{-1}$ ,  $4\ mg\ T+0.1\ mg\ O\ ml^{-1}$  olarak hazırlandı. Bolus+bazal infüzyon programı seçildi. Yükleme dozu  $18.7\ ml$ , bazal infüzyon hızı  $1\ ml\ saat^{-1}$ , bolus dozu  $5\ ml$ , kilitli kalma süresi  $5\ dk$ ,  $4\ saatlik\ doz\ limiti\ 37.5\ ml$  olarak uygulandı.

Analjezik etkinliğin değerlendirilmesinde  $10\ cm^{\prime}lik\ VAS$  (Visual Analog Scale), sedasyonun değerlendirilmesinde  $5\ noktali$

sedasyon skalası (Tablo-I) (13) ve bulantının kusmanın değerlendirilmesinde 4 noktalı bulantı skalası (Tablo-II) (1) kullanıldı.

**Tablo I.** Sedasyon skalası (13)

0	Uyanık
1	Zayıf (Uykuya eğilimli)
2	Orta (Uyuyor, kolay uyandırılabilir)
3	Normal uyku (kolaylıkla uyandırılabilir)
4	Şiddetli (Derin uykuda, güçlükle uyandırılabilir)

**Tablo II.** Bulantı-kusma skalası (1)

0	Bulantı-kusma yok
1	Hafif bulantı-kusma (tedavi gerektirmeyen)
2	Orta bulantı-kusma (tedavi gerektiren)
3	Şiddetli (Tedaviye dirençli)

Uygulama boyunca VAS, sedasyon ve bulantı skorları, non-invaziv kan basıncı, kalp atım hızı, solunum sayısı ve SpO<sub>2</sub> değerleri (Nelcor NPB 4000 monitör) uygulamadan önce ve uygulama sonrası 30. dk, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24. saatlerde ölçülerek kaydedildi. Uygulama sonunda istenen/verilen bolus doz oranları, kullanılan toplam ilaç miktarı, hastalarda görülen yan etkiler ve tedavileri belirlendi.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde, demografik veriler için Student's t, dört grubun karşılaştırılmasında non-parametrik veriler için Kruskal-Wallis testi, parametrik veriler için tek

yönlü varyans analizi (one way ANOVA), gruplar arasındaki ikişerli karşılaştırmada ise non-parametrik veriler için Mann Whitney U ve parametrik veriler için Student's t testleri uygulandı. Veriler ortalama  $\pm$  standart hata (Ort  $\pm$  SH) olarak gösterildi,  $p < 0.05$  anlamlı farklılık kabul edildi.

## BULGULAR

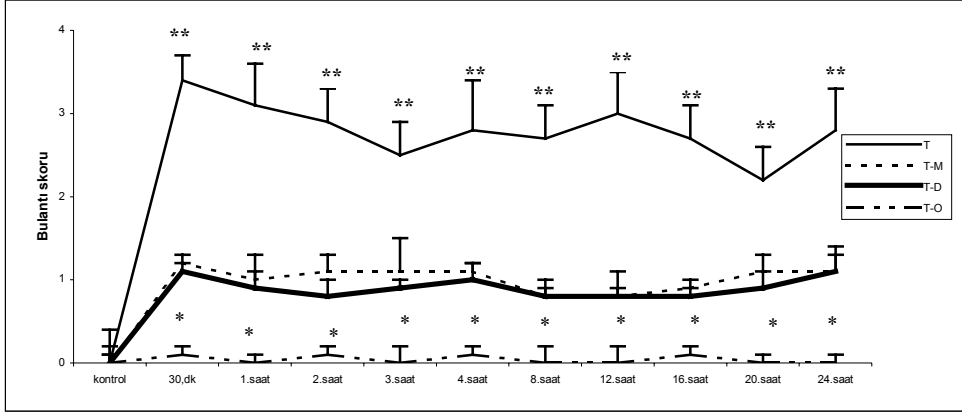
Çalışmamızda her grupta 30 olmak üzere toplam 120 hasta yer aldı. Yaş, cinsiyet, ağırlık, ASA risk grubu ve ameliyat süreleri bakımından gruplar benzerdi (Tablo-III).

Bulantı-kusma skorları 24 saat sonunda T, T-M, T-D ve T-O gruplarında sırasıyla  $2.7 \pm 0.4$ ,  $1.1 \pm 0.2$ ,  $0.9 \pm 0.1$  ve 0 olarak bulundu, T grubunda diğerlerine göre ileri derecede yüksek, T-M ve T-D gruplarında düşük, T-O grubunda ise hiç bulantı yoktu ( $p < 0.001$ ) (Şekil-1). Bulantı görülen gruplarda kusma oranları sırasıyla %6.4, %1.6, %1.5 ve %0 olarak saptandı. Kusma sıklığı T grubunda diğerlerine göre anlamlı oranda yüksekti ( $p < 0.01$ ).

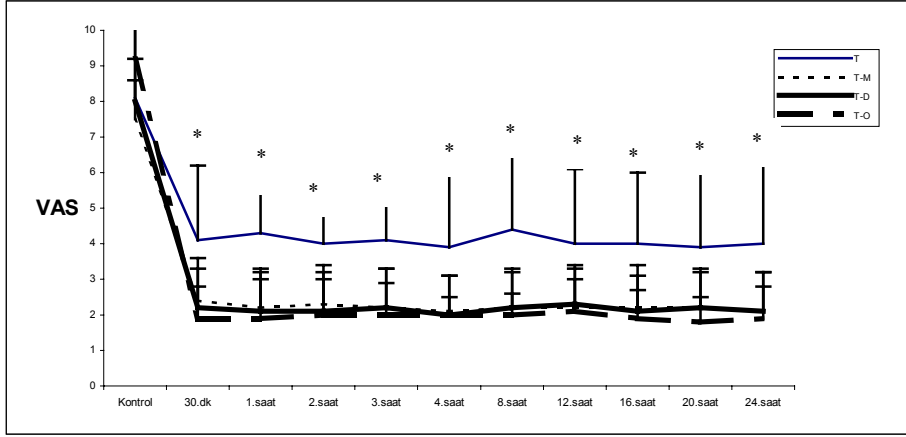
Görsel ağrı skorları T grubunda  $4.5 \pm 2.2$  iken, T-M, T-D ve T-O gruplarında sırasıyla  $2.2 \pm 1.1$ ,  $2.4 \pm 1.2$  ve  $1.9 \pm 1.0$  olarak bulundu ve T grubunda diğerlerine göre anlamlı oranda yüksek saptandı ( $p < 0.01$ ) (Şekil-2). Gruplarda uygulama sonunda istenen/verilen bolus doz oranları T grubunda  $2.4 \pm 1.2$ , T-M grubunda  $1.4 \pm 0.4$ , T-D grubunda  $1.3 \pm 0.4$  ve T-O grubunda ise  $1.1 \pm 0.4$  olup, T grubunda diğerlerine göre anlamlı oranda yüksekti ( $p < 0.05$ ).

**Tablo III.** Hastalara ait demografik veriler

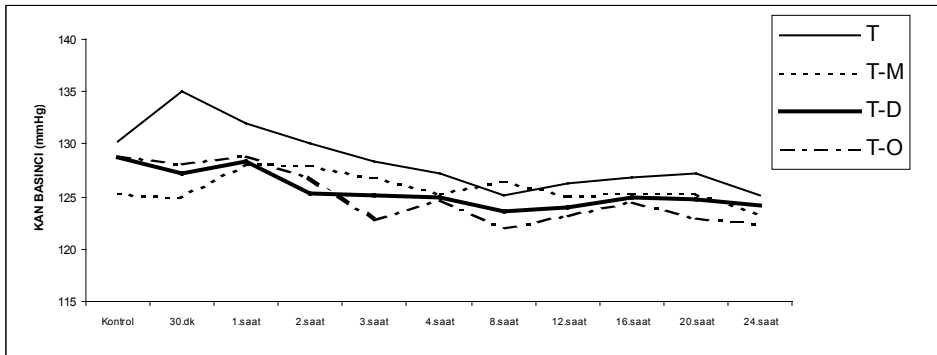
	T (n=30)	T-M (n=30)	T-D (n=30)	T-O (n=30)
Yaş	$49.1 \pm 12.6$	$51.1 \pm 11.9$	$48.9 \pm 10.1$	$50.2 \pm 12.8$
Cins (E/K)	6/24	8/22	7/23	6/24
Vücut ağırlığı (kg)	$63.4 \pm 11.2$	$62.1 \pm 10.9$	$60.9 \pm 11.1$	$61.2 \pm 12.3$
ASA (I/II)	21/9	20/10	19/11	20/10



Şekil 1. Bulantı skorlarının 24 saat boyunca gruplara dağılımı  
(\* p<0.05, \*\* p<0.001 gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında)



Şekil 2. VAS skorlarının 24 saat boyunca gruplara dağılımı  
(\* p<0.001 gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında)



Şekil 3. Kan basıncı değerlerinin 24 saat boyunca gruplara dağılımı

Uygulama süresi sonunda kullanılan toplam T miktarı T, T-M, T-D ve T-O gruplarında sırasıyla  $298 \pm 4.8$  mg,  $259 \pm 3.7$  mg,  $261 \pm 3.9$  mg ve  $256 \pm 3.7$  mg, M  $32.3 \pm 4.8$  mg, D  $1.63 \pm 2.7$  mg ve O  $6.4 \pm 3.1$  mg olarak bulundu. Tramadol miktarı T grubunda diğerlerine göre anlamlı oranda yüksekti ( $p < 0.05$ ).

Uygulama gruplarında bulantı-kusma dışında bir yan etki ile karşılaşılmadı. Kan basıncı (Şekil-3), kalp hızı, solunum sayısı ve SpO<sub>2</sub> değerleri uygulama boyunca tüm gruplarda benzer olarak normal sınırlarda seyretti.

### TARTIŞMA

Postoperatif ağrı kontrolünde yaygın olarak kullanılan intravenöz hasta kontrollü analjezi yönteminde, seçilen opioid ajana bağlı olarak değişen oranlarda bulantı-kusma sıklıkla görülmektedir. Yapılan çalışmalarda antiemetik profilaksi amacıyla ajan ve doz seçimi konusunda görüş birliği sağlanamamıştır (1,7).

Tramadol ile yapılan hasta kontrollü analjezi çalışmalarında en sık görülen komplikasyonun bulantı kusma olduğu, bu yüzden ağrı kontrolü ve hasta konforu sağlanmasında güçlük çekilebileceği bildirilmektedir (1,2,14). Vickers ve ark. (15) tramadolün neden olduğu bulantı-kusmanın serotonin geri emilim inhibisyonuna bağlı olabileceğini belirtirken, %36 olan tramadole bağlı bulantı-kusma oranının droperidol eklenmesi ile düşürülebileceğini göstermişlerdir. Çalışmamızda bulantı skoru tramadol grubunda belirgin olarak yüksek seyretti, eklenen metoklopramid ve droperidol bulantı-kusma skorunu düşürdü. Ondansetron grubunda ise hiç bulantı ile karşılaşılması dikkat çekici bulundu. Tramadole bağlı bulantı-kusmanın serotonin geri emilim inhibisyonuna bağlı olduğu ve ondansetron ile ortadan kaldırılabilceği sonucuna varıldı.

Tramadol ve farklı antiemetikler kullanılarak yapılan çalışmalarda analjezi kalitesi yeterli ve benzer olarak bildirilmiştir (1,2,15). Buna karşın De Witte ve ark. (16)

tramadole ondansetron eklenmesinin analjezi kalitesini düşürerek yetersiz analjeziye neden olabileceğini bildirmişlerdir. Uygulamamızda tramadol grubunda VAS skorları diğer gruplara göre daha yüksek ve analjezik etkinlik göstergesi olarak kabul edilen istenen/verilen bolus doz oranları tramadol grubunda 2.4, diğer gruplarda ise 1'e yakın olarak bulundu. Yine bu bulgularla uyumlu olarak tramadol grubunda kullanılan toplam doz diğerlerinden belirgin olarak yüksek idi. Tramadol grubunda VAS skoru ve kullanılan toplam dozun yüksek olmasının bulantı-kusmanın verdiği rahatsızlık hissini hastayı ek doz analjezik yapmaya yönlendirmesinden, ondansetron grubunda yetersiz analjezi ile karşılaşılmasının ise düşük dozda ve sürekli infüzyonla uygulanmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Morfin ile yapılan hasta kontrollü analjezi çalışmalarında eklenen droperidolün sedasyon artışı ve solunum depresyonuna neden olabileceği, tramadol-droperidol kombinasyonunda ise solunumun depresyonu görülmediği bildirilmektedir (1,8,12). Çalışmamızda hiçbir grupta solunum depresyonu ile karşılaşılması. Solunumsal ve hemodinamik parametreler benzer şekilde normal sınırlarda seyretti. Tramadole metoklopramid, droperidol ya da ondansetron eklenmesinin güvenle kullanılabilceği görüldü.

Sonuç olarak, tramadole bağlı bulantı-kusmanın önlenmesinde etyolojik nedeni ortadan kaldırdığı için ondansetronun daha başarılı olacağı, buna karşın metoklopramid ve droperidolün de bulantı-kusma sıklığını azaltarak analjezi kalitesi ve hasta konforunu iyileştireceği kanısına varıldı.

### KAYNAKLAR

1. Ng KFJ, Tsui SL, Yang JCS, Ho ETF. Comparison of tramadol and tramadol/droperidol mixture for patient controlled analgesia. Can J Anaesth 44: 810-815, 1997.
2. Gürses E, Tomatır E, Serin S. ve ark. Postoperatif intravenöz hasta kontrollü

- analjezide tramadolün farklı dozlarının morfin ve petidin ile karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 8: 117-122, 2000.
3. Özyalçın S, Yücel A, Erdine S. Postoperatif analjezide tramadol, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 25: 207-13, 1997.
  4. Lüleci N, Erinçler T, Tekin İ, ve ark. Tramadol ile yapılan PCA'ya metoklopramid eklenmesi. *Ağrı* 10: 57-61, 1998.
  5. Ongun B, Ağralı S, Sakarya M, ve ark. Hasta kontrollü analjezide dehydrobenzperidol postoperatif bulantı kusmaya etkisi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 28: 11-16, 2000.
  6. Lehmann KA. Tramadol in acute pain. *Drugs* 25: 25-33, 1997.
  7. Tramer MR, Walder B. Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 88: 1354-61, 1999.
  8. Ng KF, Tsui SL, Yang JC, Ho ET. Increased nausea and dizziness when using tramadol for postoperative patient-controlled analgesia (pca) compared with morphine after intraoperative loading with morphine. *Eur J Anaesthesiol* 15: 565-70, 1998.
  9. Rosenblatt WH, Cioffi AM, Sinatra R, Silverman DG. Metoclopramide-enhanced analgesia for prostoglandin-induced termination of pregnancy. *Anesth Analg* 75: 760-3, 1992.
  10. Williams OA, Clarke FL, Harris RW, et al. Addition of droperidol to patient-controlled analgesia: effect on nausea and vomiting. *Anaesthesia* 48: 881-84, 1993.
  11. Pueyo FJ, Carrascosa F, Lopez L, et al. Combination of ondansetron and droperidol in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 83: 117-22, 1996.
  12. Tang J, Watcha MF, White PF. A comparison of cost efficacy of ondansetron and droperidol as prophylactic antiemetic therapy for elective outpatient gynecologic procedures. *Anesth Analg* 83: 304-13, 1996.
  13. Ready B, Oden R, Chadwick HS et al. Development of anesthesiology-based postoperative pain management service. *Anesthesiology* 68: 100-6, 1988.
  14. Orkin FK. What do patients want? Preferences for immediate postoperative recovery. *Anesth Analg* 74: 225, 1992.
  15. Vickers MD, Paravicini D. Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 12: 265-71, 1995.
  16. De Witte JL, Schoenmaekers B, Sesler DI, et al. The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesth Analg* 92: 1319-21, 2001.

**Yazışma Adresi:**

Yrd. Doç. Dr. Ercan GÜRSES  
Pamukkale Üniv. Tıp Fak. Anesteziyoloji AD.  
Kınıklı Kampusü  
Kınıklı / DENİZLİ  
Tel.: 0.258.213 40 30 / 2278  
Faks: 0.258.373 13 42  
E-posta: elgurses@pamukkale.edu.tr