

## Postoperatif Bulantı Kusma Profilaksisinde Kullanılan Ondansetron ve Metoklopramidin EKG'de QT Aralığına Etkileri

Sezgin BİLGİN\*, F. Emre ÜSTÜN\*\*, Ali EKŞİ\*\*\*, Elif BENGİ ŞENER\*\*\*\*, İ. Serhat KOCAMANOĞLU\*\*\*\*, Binnur SARIHASAN\*\*

✓ Bu çalışmada ondansetron ile metoklopramidin QT aralığına etkilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmaya 18–65 yaş arası, ASA I-II (American Society of Anesthesiologists) grubu 100 hasta alındı. Anestezi induksiyonu propofol, remifentanil ve veküronyum ile sağlandıktan sonra idamede O<sub>2</sub>/kuru hava içinde %4–6 desfluran uygulandı. Entübasyondan sonra rasgele gruplardan birine ondansetron 4 mg/2ml (Grup-O), diğerine metoklopramid 10 mg/2ml (Grup-M) ve kontrol grubuna 2 ml serum fizyolojik (Grup-K) iv. verildi. Hastaların induksiyon öncesi, entübasyon sonrası, ilaçlar uygulandıktan sonra operasyon süresince hemodinamik, solunumsal parametreleri ve ısı değerleri kaydedildi. Eş zamanlı EKG örnekleri alındı. EKG'de QT aralıkları ölçülüp, Bazzet formülüyle kalp hızına göre düzeltilmiş değerler (QTc) hesaplandı.

Hasta grupları arasında demografik özelliklerde, kaydedilen vital bulgularda ölçüm dönemlerinde anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). İndüksiyon öncesi bazal QTc değerlerinde gruplar arasında farklılık saptanmadı (p>0.05). Entübasyon sonrası QTc değerleri gruplarda sırasıyla Grup-K'da 13,2±11, Grup-O'da 20,4±8 ve Grup-M'de 19,0±10 ms uzadı (p<0.001 grup içi karşılaştırmalarda entübasyon öncesi değerine göre). İntraoperatif ve postoperatif diğer tüm ölçüm dönemlerinde QT aralığı ondansetron grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak uzundu. QTc değerleri kontrol grubunda intraoperatif 30., metoklopramid grubunda 15. dakikada induksiyon öncesi değerlere ulaşırsen, ondansetron grubunda intraoperatif tüm değerler, induksiyon öncesine göre yüksekti.

Literatürde metoklopramidin sağlıklı gönüllülerde QTc mesafesini uzattığı rapor edilmişse de anestezide bu etkisini araştıran bir çalışma yoktur. Ondansetron alan hastalarda QTc değerlerinin metoklopramide göre daha yüksek olduğu ve daha uzun süre yüksek kaldığı, QT aralığı uzun olan riskli hastalarda, bulantı kusma profilaksisinde ondansetron yerine metoklopramidin tercih edilmesinin daha uygun olacağı kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Ondansetron, metoklopramid, QT aralığı

✓ **The Effects of Ondansetron and Metoclopramide Used for Postoperative Nausea and Vomiting Prophylaxis on the QT Interval**

The aim of this study is to compare the effects of ondansetron and metoclopramide on the QT interval.

100 patients between 18-65 age and with ASA physical status I-II were enrolled in this study. General Anesthesia was induced with 2–3 mg/kg propofol, 1 µg/kg remifentanil and 0,1

\*Uzm.Dr., Havza Devlet Hastanesi, HAVZA

\*\*Prof.Dr., \*\*\*\*Doç.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

\*\*\*Uzm.Dr., Vezirköprü Devlet Hastanesi, VEZİRKÖPRÜ

mg/kg vecuronium. Anesthesia was maintained with 4% inspired desflurane (in an air – oxygen mixture). The patients randomly divided into three groups. After intubation, the patients received one of the three study medications. The study medication consisted of either saline (Group-K) or 4 mg ondansetron (Group-O) or 10 mg metoclopramide. Hemodynamic parameters, oxygen saturation and body temperature values were recorded before induction, after intubation and during the surgery after delivering of the study drugs. Synhronous ECG samples were recorded too. The QT intervals were measured and corrected for heart rate (QTc) according to the formula of Bazett.

The three study groups were similar with respect to their demographic characteristics, the type of surgery, hemodynamic parameters and body temperature. Basal QTc values were also similar in the groups. After intubation QTc prolongation values were 13.2±11 (Group-K), 20.4±8 (Group-O), 19.0±10 (Group-M) ms in groups respectively. After administration the study drugs at intraoperative and postoperative all measurement times, the QT interval was found more prolonged in ondansetron group then the other two groups. In the control group at 30. min, and in the metoclopramide group at 15. min the QTc values were the same as the values measured before induction. In the ondansetron group all the values measured intraoperatively were higher when compared with the baseline values.

Although it is reported that metoclopramide prolongs the QT interval in healthy volunteers, there is no study which investigates this effect during surgery. In the patient received ondansetron the QTc values are longer and this prolongation lasted more than in the patient received metoclopramide. These results suggest that, instead of using ondansetron, using metoclopramide for the PONV prophylaxis would be safer on the high risk patients whose QT interval is long.

**Key words:** Ondansetron, metoclopramide, QT interval

## GİRİŞ

QT aralığı uzamasının relatif refrakter periyodu uzatarak kalbi aritmilere duyarlı kıldığı bu nedenle ventriküler prematür vuru ve ventriküler taşikardi insidansını artırdığı gösterilmiştir<sup>(1)</sup>. QT aralığının uzaması potansiyel olarak hayatı tehdit eden polimorfik ventriküler taşikardi ‘torsade de pointes’e de (TdP) yol açabilmektedir<sup>(2)</sup>. Normal QT aralığına sahip olgularda anestezi sırasında QT aralığının uzamasının klinik önemi bilinmemekle beraber anestezi literatüründe QT aralığının uzamasına bağlı morbidite ve mortalite bildirimlerinin artması anestezi uzmanlarının dikkatini bu sendrom üzerine yoğunlaştırmış ve anesteziye kullanılan ilaçların QTc aralığına etkilerini araştırmaya yöneltmiştir.

Postoperatif bulantı kusmanın (POBK) önlenmesinde ve tedavisinde rutin olarak kullanılan ilaçlardan selektif 5 hidroksi triptamin tip 3 (5HT3) reseptör antagonistlerinin (ondansetron, granisetron, dolasetron) yüksek dozlarda QT intervalinde uzamaya neden oldukla-

rı bilinmektedir<sup>(2-4)</sup>. 5HT3 antagonistlerinin uygulanmasından sonra kardiyak disritmi görülen pek çok olgu da bildirilmiştir<sup>(1,5,6)</sup>. Önceleri sık kullanılan butirofenon grubundan droperidol ise TdP gelişimine bağlı ölümle sonuçlanmış vakalar nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır<sup>(7)</sup>. Literatürde ondansetron ile droperidolün QT aralığına etkilerini karşılaştıran çalışmalar yayınlanmıştır<sup>(3,4)</sup>. Antiemetik ilaçlardan metoklopramidin POBK’nın önleme ve tedavisinde kullanımında QTc aralığına etkisini araştıran klinik bir çalışma yoktur. Metoklopramide bağlı disritmi<sup>(5)</sup> ve kardiyak arrest<sup>(8)</sup> vakaları bildirilmişse de, bunların QTc aralığıyla ilgisi rapor edilmemiştir. Anestezi dışında, prokinetik ilaçların QTc aralığına etkilerini inceleyen araştırmalarda da metoklopramid ile ilgili veriler eksik ve çelişkilidir<sup>(9,10)</sup>.

Bu çalışmada POBK önleme ve tedavisinde sık kullanılan iki antiemetik olan ondansetron ile metoklopramidin QTc aralığına etkilerini otolaringolojik cerrahi geçirecek hastalarda karşılaştırmak amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurulunun onayı ve hastaların izni alınarak yapıldı. Çalışmaya genel anestezi altında timpanoplasti, septorinoplasti veya boyundan kitle eksizyonu planlanan 18-65 yaş arası ASA I-II (American society of Anesthesiologists) risk grubunda olan 105 hasta alındı. Ciddi kardiyak hastalığı olanlar, atriyoventriküler ileti gecikmesi veya dal bloğu olan hastalar, son üç ayda alkol kullanımı veya ilaç suistimali öyküsü olanlar, morbid obez hastalar (BM index > 40 kg/m<sup>2</sup>), cerrahiden önceki 24 saat içinde herhangi bir antiemetik tedavi alan hastalar, gebe veya menstrual semptomu olanlar, elektrolit imbalansı olanlar ve beta blokör ya da kalsiyum kanal blokörü kullanan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Operasyon öncesi her hastanın detaylı medikal özgeçmiş, yaş, boy, kilo, bulantı kusma öyküsü, taşıt tutma öyküsü ve sigara kullanımı ile ilgili demografik bilgileri ve ASA fiziksel durumları kaydedildi.

Hastalara operasyon öncesi premedikasyon uygulanmadı, operasyon odasına alındıktan sonra el sırtından 20 ya da 22 no.'lu iv kanül ile damar yolu açıldı. Noninvaziv kan basıncı, 5 lead elektrokardiografi, kapnograf, pulse oksimetre ve indüksiyon sonrasında rektal ısı probu yerleştirilerek rutin monitorizasyon uygulandı.

Anestezi indüksiyonu 2-3 mg/kg propofol, 1-1,5 µg/kg iv remifentanil ile gerçekleştirildi. Entübasyon ve kas gevşemesi için 0,1 mg/kg veküronyum uygulandı. Anestezi idamesi O<sub>2</sub>/kuru hava karışımı içinde % 4-6 desfluran ve 0,125 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Entübasyon sonrası 10 ml/kg tidal volüm ve 10/dk solunum hızı ile mekanik ventilasyona başlandı ve end-tidal karbondioksit 30-35 mm Hg arasında kalacak şekilde tidal volüm ve solunum frekansı ayarlandı.

Hastalar önce cinsiyet ve yaş grupları oluşturularak daha sonra hangi hastanın hangi ilacı alacağı rasgele kura ile belirlenerek eşit sayıda üç gruba ayrıldı. Çalışma ilaçları entü-

basyondan sonra ve cerrahi insizyonundan önce uygulandı. Hastalar ilaç uygulamasından sonra stabil anestezi koşullarında cerrahi uyarılmaksızın 10 dakika bekletildi.

1.Grup: Ondansetron grubu (GRUP-O, n=35), 4 mg ondansetron (Zofer®, Adeka, Samsun Türkiye) 2 ml iv verildi.

2.Grup: Metoklopramid grubu (GRUP-M, n=35), 10 mg metoklopramid (Metpamid®, Sifar, İstanbul, Türkiye) 2 ml iv verildi.

3.Grup: Kontrol grubu (GRUP-K, n=35), 2 ml serum fizyolojik iv verildi.

Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, ilaçlar uygulandıktan sonra 1., 3., 5., 15., 30., 45., 60., 90. (sırasıyla t1, t2, t3, t4, t5, t6, t7, t8, t9, t10) dakikalardaki kalp hızı, ortalama arter basıncı, oksijen satürasyonu ve ısı değerleri kaydedildi. Eş zamanlı olarak EKG örnekleri alındı. Operasyon sonrası derlenme odasında 30. ve 60. dakikalarda iki EKG örneği daha alındı.

EKG örnekleri Datex Ohmeda Adu tipi anestezi cihazının (Datex, Helsinki, Finlandiya) recorder modülünden 25 mm/s hızda Lead II'den alındı. Tüm EKG ölçüm ve değerlendirmeleri, uygulanan ilaçtan habersiz aynı gözlemci tarafından gerçekleştirildi. QT aralığı QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadarki mesafe olarak ölçüldü. T dalgasının sonu, T dalgasının inen dalında eğimin en dik olduğu noktadan çizilen teğetin izoelektrik hattı kestiği nokta olarak kabul edildi. Her üç ardışık atımda ölçülen değerlerin ortalaması alındı. QT değerleri Bazett'in<sup>(11)</sup> formülü ile hastaların kalp hızına göre (R-R aralığı) düzeltilerek QTc değerleri hesaplandı ( $QTc = QT / \sqrt{R-R(\text{saniye})}$ ).

Hastalar postoperatif 24. saatte analjezik gereksinimi, bulantı, kusma, ek antiemetik gereksinimi ve rahatsızlık hissi, baş ağrısı, baş dönmesi, kas ağrısı gibi diğer yan etkiler yönünden sorgulandı.

105 hasta üzerinde yapılan çalışmada; kontrol grubunda bir, ondansetron grubunda iki, metoklopramid grubunda iki hasta olmak üzere perlinganit ve atropin gerektirecek he-

modinamik değişiklikler nedeniyle toplam beş hasta çalışma dışı bırakıldı.

Araştırma öncesinde, "power analizi" ile QTc değerinde 5ms'den daha büyük bir değişikliği, 10ms standart sapma ile saptayacak minimum vaka sayısının her grup için 0.05  $\alpha$  ve 0.20  $\beta$  riskleri ile 35 olduğu saptandı. Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uyanları gruplar arasında tek yönlü anova testi, eşler arasında Posthoc Tukey testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan veriler ise gruplar arasında Kruskal- Wallis testi, eşler arasında Bonferoni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Ölçümle elde edilen verilerin grup içi karşılaştırmalarında normal dağılıma uyanlarda; Paired Samples T testi, normal dağılıma uymayanlarda ise; Friedman ve Bonferoni düzeltmeli Wilcoxon testi kullanıldı. Sayımla elde edilen verilerin karşılaştırılmasında ki- kare testi kullanıldı. Bonferoni düzeltmeli testlerde  $p < 0,01$  diğer testlerde  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi.

## BULGULAR

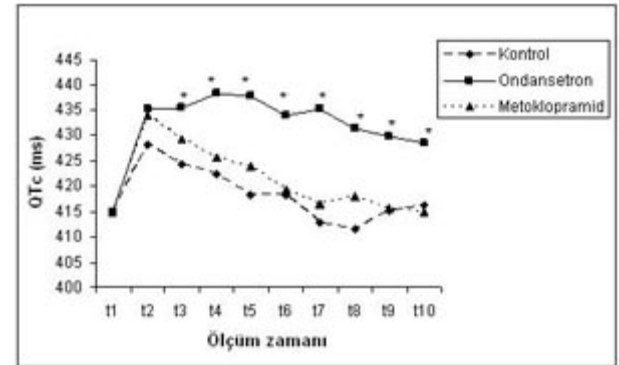
Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın yaş, cinsiyet, boy, kilo, anestezi süresi, cerrahi süresi ve cerrahi tipine göre dağılım gibi demografik özellikleri değerlendirildiğinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ) ( Tablo I).

Hasta grupları bulantı-kusma, taşit tutması ve sigara kullanımı öyküleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastalar ortalama arter basıncı, kalp atım hızı vücut ve ısı değerleri açısından gruplar arasında değerlendirildiğinde, ölçüm zamanlarının hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ( $p > 0,05$ ).

**QTc değerleri:** hasta grupları karşılaştırıldığında ilaç verilisinin 1. dakikası (t3) ile 90. dakikası (t10) arasındaki ölçüm zamanlarının hepsinde, ondansetron grubundaki QTc değerleri diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ) ( Şekil 1).

**Tablo I.** Olguların Demografik Özellikleri ve Cerrahi Tipine Göre Dağılımları.

	Grup-K (n=34)	Grup-O (n=33)	Grup-M (n=33)
Cinsiyet (K/E, n/n)	16/18	18/15	15/18
Yaş (yıl)	34,2 $\pm$ 12,3	32,2 $\pm$ 10,7	29,4 $\pm$ 12,2
Boy (cm)	168,7 $\pm$ 9,9	166,1 $\pm$ 8,7	168,0 $\pm$ 10,2
Kilo (kg)	65,4 $\pm$ 13,1	66,5 $\pm$ 12,2	65,2 $\pm$ 10,8
Anestezi süresi (dk)	108,8 $\pm$ 36,5	101,3 $\pm$ 28,1	99,3 $\pm$ 41,3
<b>Cerrahi tipi</b>			
Kulak (n)	16	19	19
Burun (n)	10	12	8
Boyun (n)	8	2	6



**Şekil 1.** QTc değerleri (ms)

\*:  $p < 0,05$  (Diğer iki gruba anlamlı farklılık)

Grup içi karşılaştırmalarda QTc değeri, entübasyondan sonra (t2) her üç grupta da indüksiyon öncesine göre anlamlı olarak uzadı ( $p < 0,001$ ). QTc uzaması kontrol grubunda  $13,2 \pm 11$  ms, ondansetron grubunda  $20,4 \pm 8$  ms, metoklopramid grubunda  $19,0 \pm 10$  ms olarak bulundu. Gruplar arası fark anlamsızdı ( $p > 0,05$ ). QTc değeri entübasyondan sonra derece derece azalarak, kontrol grubunda ilaç yapıldıktan sonraki 30. dakikada (t7), metoklopramid grubunda 15. dakikada (t6), indüksiyon öncesi değerlerine yaklaştı. Ondansetron grubunda ise entübasyondan sonraki tüm zamanlarda anlamlı olarak uzun kaldı.

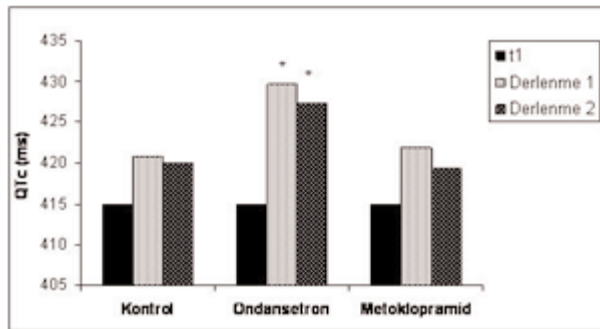
Hastalar postoperatif dönemde analjezik

gereksinimi, bulantı-kusma, ek antiemetik gereksinimi ve antiemetiklere bağlı yan etkiler yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo II).

**Tablo II.** Olguların Bulantı-Kusma, Ek Antiemetik ve Analjezik Gereksinimi ve Antiemetiklere Bağlı Yan Etkilere Göre Dağılımı.

	Grup-K (n=34)	Grup-O (n=33)	Grup-M (n=33)
Bulantı-kusma	6	3	6
Ek antiemetik gereksinimi	6	2	4
Analjezik gereksinimi	10	10	8
Baş Ağrısı	6	4	7
Baş Dönmesi	4	2	4
Rahatsızlık Hissi	2	6	5

Postoperatif derlenme odasında 30. dk. (Derlenme-1) ve 1. saatte (Derlenme-2) ölçülen QTc değerleri, başlangıç (t1) değeri ile karşılaştırıldı (Şekil 2). Gruplar arası karşılaştırmalarda, ondansetron grubunda Derlenme-1 ve Derlenme-2 dönemlerindeki QTc değeri diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).



**Şekil 2.** Postoperatif QTc değerleri (ms).

\*:  $p<0.05$  Diğer iki gruba göre anlamlı farklılık

Grup içi karşılaştırmalarda kontrol ve ondansetron grubunda Derlenme-1 ve Derlenme-2 QTc değerleri başlangıç değerine (t1) göre anlamlı olarak uzunken, metoklopramid grubunda yalnızca Derlenme-1 değeri anlamlı

olarak uzundu ( $p<0.01$ ). Kontrol ve metoklopramid gruplarında Derlenme-1 ve Derlenme-2 dönemlerinde ölçülen değerler arasında anlamlı fark olmadığı halde, ondansetron grubunda Derlenme-1 değeri, Derlenme-2 değerinden daha yüksek bulundu.

## TARTIŞMA

Sağlıklı hastalarda QT aralığı uzamasının klinikle ilişkisi net değildir. Bunun yanında UQTS ve bu duruma genetik olarak predispoze çocuklarda aritmi ve ani ölüm riski hakkındaki bilgiler konusunda gelişmeler görülmüştür. Genetik olarak normal görünen ancak alta QT aralığını uzatan ilaçlara karşı bir hassasiyet barındıran bir grup insanın var olduğu düşünülmektedir. Bu tip hastalar özellikle perioperatif periyotta aritmi ve ani ölümlere karşı hassas olabilir<sup>(12)</sup>.

Droperidol ve 5HT3 antagonistlerinin (ondansetron, granisetron, dolasetron) QTc intervalini doz ilişkili bir şekilde 4 saate kadar uzattığı bildirilmiştir<sup>(13-16)</sup>. 2001'de FDA'nın droperidol ile ilgili QT aralığını uzatması nedeniyle uyarıda bulunmasından sonra 5HT3 antagonistleri bulantı-kusma tedavi ve profilaksisinde en sık kullanılan ilaçlar olmuşlardır<sup>(7)</sup>. Buna rağmen 5HT3 antagonistleri de QT intervalini uzatan ve olası 'torsade de pointes' riski oluşturan ilaçlar arasında yer alır<sup>(2,17)</sup>. Ayrıca 5HT3 antagonistlerinin uygulanmasından sonra bildirilen ciddi kardiyak aritmi olguları mevcuttur<sup>(5,6)</sup>. Sık kullanılan antiemetiklerden metoklopramid'in QT aralığına etkileri ile ilgili veriler eksiktir ve intraoperatif dönemde QTc üzerine etkisini araştıran bir çalışma yoktur. Çalışmamızda metoklopramidin QT mesafesine etkilerini ondansetron ile karşılaştırarak incelemeyi amaçladık.

Anesteziye kullanılan birçok ajan ve çeşitli faktörler QTc aralığı süresi ile etkileşebileceğinden bir ilacın tek başına olan etkisini tanımlamak oldukça zordur. Çalışmamızda diğer faktörleri standardize ederek ve kontrol grubu kullanarak iki ajanın etkilerini ortaya koymaya çalıştık.



Çalışmamızda Ondansetron grubunda QTc değerleri ilaç verililişinden sonraki ölçüm zamanlarının hepsinde ve postoperatif 30. ve 60. dakikalarda diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ). İlaç verilmesi ile 435 msn'den (t2) 3.(t4) ve 5.(t5) dakikalarda en yüksek düzeyine (sırasıyla 438 ve 437 ms) çıktı ve operasyonun bitimine kadar ölçülen tüm değerler, entübasyon sonrası (t2) değeriyle istatistiksel anlamlı bir fark olmadan yüksek kaldı. Ondansetron grubunda ilaç verililişinden sonra QTc aralığındaki artış (t2 ile t4 ve t5'ün karşılaştırılması) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, artmış değerlerin diğer 2 gruptan farklı olarak operasyon sonuna kadar yüksek kalması, ondansetronun QTc aralığını arttırdığını göstermektedir. Çalışmamızda ilaç verililiş zamanını entübasyon etkisinin tamamen geçtiği bir dönem olarak belirleseydik, erken dönemdeki direk etkisini daha iyi ortaya koyabilirdik. Bulantı kusma profilaksisinde ilaç verililişi için en uygun zamanın cerrahi sonuna yakın dönemde olduğu bildirilmektedir<sup>(7)</sup>. Kliniğimiz pratiğinde antiemetiğin indüksiyondan hemen sonra verililişi sık uygulanan bir yöntem olduğundan ve pek çok benzer çalışmada<sup>(4,18)</sup> ilaçlar indüksiyon öncesi veya indüksiyondan sonra verildiğinden çalışmamızın tasarımında antiemetik verililiş zamanını entübasyondan sonra olarak belirledik.

Kemoterapi alan hastalarda yapılan çalışmalarda 5HT3 antagonistlerinin EKG üzerinde küçük, genellikle klinik olarak anlamsız ve geri dönüşümlü etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu etkilerin en belirgin olarak uygulamadan sonraki ilk iki saatte olduğu ve 24 saatte tamamen normale döndüğü bildirilmiştir<sup>(19,20)</sup>. Chan ve ark.<sup>(4)</sup> ondansetron ve droperidolun POBK'yi önlemede additif etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, QTc aralığını indüksiyon öncesi, ilaç verililişinin 5. dakikası ve 2. saatinde ölçmüşler. 400 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri bu çalışmada ilaç uygulanan her üç grupta da ılımlı ve geçici QTc aralığı uzaması saptamışlardır. Gin ve ark.<sup>(21)</sup> indüksiyondan

hemen önce 4 mg ondansetron verililişi ile 5. dakikada  $9.9 \pm 34.7$  ms'lik QTc uzaması saptamışlar ve bu etkinin 3. saatte sona erdiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda postoperatif 60. dakikada ondansetron grubunda QTc değeri başlangıç değerine ve diğer 2 grubun değerlerine göre yüksekti. Charbit ve ark.<sup>(3)</sup> POBK tedavisinde 4 mg ondansetron ve 0.75 mg droperidolun QTc aralığına etkilerini karşılaştırmışlar; ilaçları postoperatif derlenme döneminde, kusma epizodu olan hastalara uygulamışlar ve maksimal QTc uzamasını droperidol grubunda 2. dakikada  $17 \pm 9$  ms, ondansetron grubunda ise 3. dakikada  $20 \pm 13$  ms olarak bulmuşlardır. 90 ve 180. dakikalarda ölçülen değerlerin ise ilaç öncesi değerlere göre anlamlı olarak düşük olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak droperidol ile ondansetronun benzer derecede klinik olarak anlamlı QTc uzamasına neden olduğunu, QTc uzaması beklenen durumlarda POBK tedavisinde kullanıldığında, ondansetronun droperidole bir üstünlüğünün olmadığını bildirmişlerdir.

Metoklopramid QTc'yi uzatan ilaçlar arasında gösterilmemektedir<sup>(2,22)</sup>. Prokinetik ilaçlarla yapılan çalışmaların çok azında metoklopramidin QTc ye etkisi araştırılmıştır. Fleming ve ark.<sup>(10)</sup> metoklopramid ve batanoprid ile yaptıkları çalışmada metoklopramidin QTc'yi uzatıcı etkisini saptamamışlardır. Sadece 10 gönüllü üzerinde yapılan bir araştırmada metoklopramidin QTc 'yi kontrol grubuna göre uzattığı bildirilmiştir<sup>(9)</sup>. Çalışmamızda metoklopramid verililişinden sonra QTc uzaması olmadı ve QTc değerleri kontrol grubuna göre hiçbir dönemde anlamlı bir farklılık göstermedi. Entübasyona bağlı uzama, ondansetron grubunda uzun süre devam ettiği halde, metoklopramid grubunda ilaç verililişinin 15. dakikasında (t6) başlangıç değerine yaklaştı.

Çalışmamızda entübasyondan sonra kalp hızı ve kan basıncı değerlerinde artış olmadığı halde, QTc değerleri yükselmiştir. QT aralığında entübasyona bağlı artışlar, kontrol, ondansetron ve metoklopramid gruplarında sı-

rasıyla  $13,2 \pm 11$  ms,  $20,4 \pm 8$  ms,  $19,0 \pm 10$  ms olmuştur. Sempatik uyarıya bağlı kardiyovasküler yanıtlarla, QT aralığındaki değişimlerin paralel seyretmediği bilinmektedir<sup>(23,24)</sup>. Çalışmamızda remifentanilin eksajere kardiyovasküler yanıtları baskıladığını fakat QT aralığındaki uzamayı engellemediğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda operasyon sonunda kontrol grubu dahil her 3 grupta da QT mesafesinin başlangıç değerine göre uzun olması anestezinin artık etkilerine, ekstübasyona bağlı sempatik tonustaki artışa ve kas gevşeticiyi antagonize etmek için uygulanan neostigmin-atropin kombinasyonunununa bağlanabilir. White ve ark.<sup>(18)</sup> POBK profilaksisinde droperidolun küçük dozlarının QTc aralığına etkilerini araştırdıkları çalışmalarında genel anestezinin artık etkilerini postoperatif bakım odasına varışta hem droperidol alan hem de almayan grupta küçük ama istatistiksel olarak anlamlı QT intervali uzaması ile ilişkilendirmişlerdir. Saarnivaara ve ark.<sup>(25)</sup> trakeal ekstübasyonda 4 farklı antikolinesteraz ve antikolinerjik kombinasyonunun EKG de QTc aralığına, kalp hızı ve arteriyel basınca etkilerini karşılaştırmışlar. Sonuç olarak her dört kombinasyonda kas gevşetici antagonize edildiğinde QTc aralığının uzadığını bulmuşlar ve uzun QT sendromlu hastalarda mümkünse antikolinesteraz-antikolinerjik kombinasyonlarından ve trakeal ekstübasyon sırasındaki kardiyak stimulasyondan kaçınılmasını önermişlerdir.

## SONUÇ

QT aralığının entübasyondan sonra ve postoperatif dönemde uzadığı, ondansetron alan hastalarda QTc değerlerinin metoklopramide göre daha yüksek olduğu ve daha uzun süre yüksek kaldığı saptandı. Her iki ilaçla da herhangi bir kardiyovasküler yan etki görülmemiş olsa da, QT aralığı uzun olan veya ilaçlara karşı bir hassasiyet barındıran riskli hastalarda bulantı kusma profilaksisinde ondansetron yerine metoklopramidin tercih edilmesinin daha uygun olacağı kanısına varıldı.

**Geliş Tarihi** : 22.09.2008

**Yayına kabul tarihi** : 22.04.2009

**Yazışma adresi** :

Dr. Sezgin BİLGİN  
Denizevleri Mah. 204. Sok. Çelik Apt. No: 1 Kat: 5 D: 12  
Atakum, SAMSUN  
Tel : 0543 636 06 80  
e-posta: sezbilgin@msn.com

## KAYNAKLAR

1. Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ. Long QT syndrome and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90: 349-366.
2. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 350: 1013-1022.
3. Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, et al. Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. *Anesthesiology* 2005; 102: 1094-1100.
4. Chan MT, Choi KC, Gin T, et al. The additive interactions between ondansetron and droperidol for preventing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2006; 103: 1155-1162.
5. Baguley WA, Hay WT, Mackie KP, et al. Cardiac dysrhythmias associated with the intravenous administration of ondansetron and metoclopramide. *Anesth Analg* 1997; 84: 1380-1381.
6. Kasinath NS, Malak O, Tetzlaff J: Atrial fibrillation after ondansetron for the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting: A case report. *Can J Anaesth* 2003; 50: 229-231.
7. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003; 97: 62-71.
8. Bentsen G, Stubhaug A. Cardiac arrest after intravenous metoclopramide - a case of five repeated injections of metoclopramide causing five episodes of cardiac arrest. *Acta Anaesth Scand*. 2002; 46: 908.
9. Ellidokuz E, Kaya D. The effect of metoclopramide on QT dynamicity: double-blind, placebo-controlled, cross-over study in healthy male volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 181: 151-155.
10. Fleming GF, Vokes EE, McEvilly JM, et al. Double-blind, randomized crossover study of metoclopramide and batanopride for prevention of cisplatin-induced emesis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1991; 28: 226-227.
11. Bazette HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353-370.

12. Wisely NA, Shipton EA. Long QT syndrome and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 853–859.
13. Boike SC, Ilson B, Zariffa N et al. Cardiovascular effects of i.v. granisetron at two administration rates and of ondansetron in healthy adults. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 1172–1176.
14. Keefe DL. The Cardiotoxic Potential of the 5-HT<sub>3</sub> Receptor Antagonist Antiemetics: Is There Cause for Concern? *Oncologist* 2002; 7: 65–72.
15. Zhang Y, Luo Z, White PF, et al. A Model for Evaluating Droperidol's Effect on the Median QTc Interval. *Anesth Analg* 2004; 98: 1330–1335.
16. Lischke V, Behne M, Doelken P, et al. Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. *Anesth Analg* 1994; 79: 983–986.
17. Gan TJ. "Black Box" Warning on Droperidol: A Report of the FDA Convened Expert Panel. *Anesth Analg* 2004; 98: 1809–1818.
18. White PF, Song D, Abrao J, et al. Effect of Low-dose Droperidol on the QT Interval during and after General Anesthesia. *Anesthesiology* 2005; 102: 1101–1105.
19. Navari RM, Koeller JM. Electrocardiographic and cardiovascular effects of the 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> receptor antagonists. *Ann Pharmacother.* 2003; 37: 1918–1919.
20. Hesketh P, Navari R, Grote T et al. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2242–2249.
21. Gin T, Chan MT. QTc Changes after Ondansetron and Droperidol for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. *ASA Abstracts* 2006; October 14–18. Chicago IL.
22. Shah, Rashmi R. Drugs, QTc Interval Prolongation and Final ICH E14 Guideline: An Important Milestone with Challenges Ahead. *Drug Safety.* 2005;28: 1009–1028.
23. Saarnivaara L, Lindgren L. Prolongation of QT interval during induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 126–130.
24. Korpinen R, Saarnivaara L, Siren K. QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure during anaesthetic induction: comparative effects of alfentanil and esmolol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 809–813.
25. Saarnivaara L, Simola M. Effects of four anticholinesterase-anticholinergic combinations and tracheal extubation on QTc interval of the ECG, heart rate and arterial pressure. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 460–463.