TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ SONRASI MİDAZOLAMIN BULANTI KUSMA ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Sevil TİMUROĞLU

ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Çiğdem Evren DENKER

ANKARA
2010

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 Tanımlar 3
2.2 Kusmanın Fizyolojisi 4
2.3 Kusmanın Mekanizması 5
2.4 Postoperatif Bulantı Kusma İnsidansı 7
2.5 Postoperatif Bulantı Kusma İçin Risk Faktörleri 8
2.5.1 Anesteziden Bağımsız Faktörler 8
2.5.2 Hastayla İlişkili Faktörler 9
2.5.3 Anestezi ile İlişkili Faktörler 10
Premedikasyon 10
Anestezik gazlar 11
İntravenöz anestezik ajanlar 12
Kas gevşetici etkisinin geri çevrilmesi 12
Preoperatif açlık 13
Nazogastrik aspirasyon 13
Uzamış cerrahi süre 14
Rejyonel anestezi 14
Postoperatif ağrı 14
Ortostatik hipotansiyon 15
Cerrahi ile ilişkili faktörler 15
2.6 Tedavi ve Yönetim Stratejileri 16
2.6.1 Profilaksi 17
2.6.2 Geleneksel Antiemetik Tedavi 18
2.7 Midazolam 21
2.7.1 Yan Etkiler 23
3. MATERYEL VE METOD 24
4. BULGULAR 27
4.1 Hastaların demografik ve medikal özellikleri 27
4.2 Hastaların İntraoperatif Takibindeki Hemodinamik Verileri 29
4.3 Risk Faktörlerinin Postoperatif Bulantı Kusma Üzerine Etkisi 33
4.4 Hastaların Apfel skoru ile değerlendirilmesi 34
4.5 Midazolamın Postoperatif Bulantı Kusmaya etkisi 37
4.6 Postoperatif Analjezi Etkisi 40
4.7 Gruplar Arası Postoperatif Baş Dönmesi ve Somnolans Farkı 41
4.8 Postoperatif OAA/S Skorlaması 43
5. TARTIŞMA 44
6. SONUÇ 50
ÖZET 51
SUMMARY 52
KAYNAKLAR 53

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Kemoreseptör trigger zon 5
Şekil 4.2a Sistolik kan basıncı değişimlerinin görünümü 31
Şekil 4.2b Diyastolik kan basıncı değişimlerinin görünümü 31
Şekil 4.2c Ortalama kan basıncı değişimlerinin görünümü 31
Şekil 4.2d Kalp hızı değişimlerinin görünümü 33
Şekil 4.4a POBK skoru ile bulantının ilişkisi 35
Şekil 4.4b Postoperatif Bulantı Kusma Skoru ile Kusmanın İlişkisi 36
Şekil 4.5a Postoperatif antiemetik ilaç kullanımı 39
Şekil 4.5b İlk kurtarıcı ilacın yapılma süreleri 39
Şekil 4.6a Gruplar arası postoperatif analjezi farkı 40
Şekil 4.7a Gruplar arası postoperatif baş dönmesi farkı 41
Şekil 4.7b Gruplar arası postoperatif somnolans farkı 42
Şekil 4.8a Gruplar arası postoperatif OAA/S skoru farkı 43

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Nöroreseptörler ve bölgeleri 7
Tablo 2. Antiemetik ilaçların doz ve uygulama yolları 19
Tablo 3. OAA/S skoru 25
Tablo 4.1a Hastaların demografik verileri 27
Tablo 4.1b Gruplar arası demografik verilerin karşılaştırılması 28
Tablo 4.1c Grupların ek hastalıklar yönünden karşılaştırılması 28
Tablo 4.1d Sigara ve taşıt tutması öyküsü olanların gruplara dağılımı 29
Tablo 4.2a Sistolik ve diyastolik kan basınçlarının karşılaştırılması 30
Tablo 4.2b Ortalama kan basınçlarının karşılaştırılması 30
Tablo 4.2c Kalp hızının (atım dk^{-1}) karşılaştırılması 32
Tablo 4.3a Risk faktörleri ile POBK ilişkisi 34
Tablo 4.4a Grup içi Apfel skorları 35
Tablo 4.5a Midazolamın postoperatif bulantıya etkisi 37
Tablo 4.5b Midazolamın postoperatif kusmaya etkisi 38

1. GİRİŞ

Postoperatif bulantı kusma (POBK) anestezi ve cerrahinin sık görülen ve rahatsız edici bir yan etkisidir ve antiemetik profilaksi uygulanmazsa tüm cerrahi işlemlerdeki insidansı yaklaşık olarak %20 civarındadır (1). Özellikle laparoskopik kolesistektomi cerrahisi uygulanan hastalarda antiemetik profilaksi yapılmazsa insidansı %63-72 arasında değişmektedir (2). Bulantı-kusma süreci sonrasında gastrik içeriğin aspirasyonu, yara açılması, psikolojik stres, iyileşmede ve taburculukta gecikme yaşanabilir. Bütün bu olumsuz durumlar, laparoskopik cerrahi geçirecek olan hastalarda antiemetik kullanımının gerekliliğini göstermektedir.

POBK'nın önlenmesi ve tedavisinde antihistaminikler, butirofenonlar, dopamin reseptör antagonistleri gibi birtakım farmakolojik uygulamalar denenmiştir ancak aşırı sedasyon, yorgunluk, distonik reaksiyonlar ve ekstrapiramidal semptomlar gibi istenmeyen yan etkiler görülmüştür (1).

POBK önlenmesi ve tedavisinde kullanılan en yeni sınıf antiemetikler serotonin reseptör antagonistleridir (ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron). Bu yeni sınıf antiemetiklerin geleneksel antiemetikler gibi yan etkileri yoktur. Serotonin reseptör antagonistlerinin POBK için kullanılan dozlardaki temel yan etkisi baş ağrısı ve baş dönmesidir. Serotonin reseptör antagonistleri kemoterapinin oluşturduğu bulantı kusmada oldukça etkilidir. Ancak POBK'da tam olarak etkili bulunmamışlardır (3).

Midazolam kısa etkili ve hızlı başlangıcı olan bir benzodiyazepindir. Genel anestezi indüksiyonunda ve sedasyon amaçlı kullanılır. Son yıllarda midazolamın POBK profilaksisi amaçlı indüksiyon öncesi veya sonrası

bolus şeklinde veya postoperatif sürekli infüzyon şeklinde uygulandığı çalışmalar bulunur (4,5).

Biz de çalışmamızda laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda midazolamın POBK'ya olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanımlar

Bulantı ve kusma ağız yoluyla alınan toksinlerin tekrar atılması için önemli bir savunma mekanizmasıdır. Bulantı tek başına veya kusmanın da eşlik edebileceği subjektif, hoş olmayan bir duygudur. Genellikle epigastriumda ve boğazın arka kısmında hissedilir. Gastrik tonusun kaybolması duodenal kontraksiyon ve mide içeriğinin reflüsü ile birliktedir. Ciddi olduğunda buna sekresyon artışı, vazomotor bozukluk ve terleme eşlik eder (6).

Öğürme, ağız ve glottis kapalıyken gastrik içerik boşalmadan diyafram, eksternal interkostal kaslar ve abdominal kasların spazmodik, senkron ve ritmik inspiratuar hareketi ile karakterizedir.

Kusma, gastrik içeriğin ağızdan güçlü bir şekilde atılmasıdır ve abdominal kasların güçlü kontraksiyonu, diyafram aşağı inmesi ve gastrik fundusun relaksasyonu sonucunda oluşur (1). Bu aktivite kalp hızı ve solunum sayısında artış ve terleme ile ilişkilidir.

POBK, bulantı veya kusmanın cerrahi sonrası ilk 24 saatte görülmesidir ki hastaların % 20'si bu durumdan etkilenir. POBK, ölümcül olmamasına (7) ve nadiren ciddi komplikasyonlara yol açmasına karşın (8,9) dehidratasyon, elektrolit imbalansı, sütür gerilimi ve yırtılması, venöz hipertansiyon ve kanama, özefagus rüptürü ve hayatı tehdit eden havayolu basısını içeren ciddi morbiditelere neden olabilir. Her kusma epizodu derlenme odasından çıkışı 20 dakika geciktirir (10).

2.2 Kusmanın Fizyolojisi

Kusma preejeksiyon, ejeksiyon ve postejeksiyon olmak üzere birbirini izleyen fazlara ayrılır.

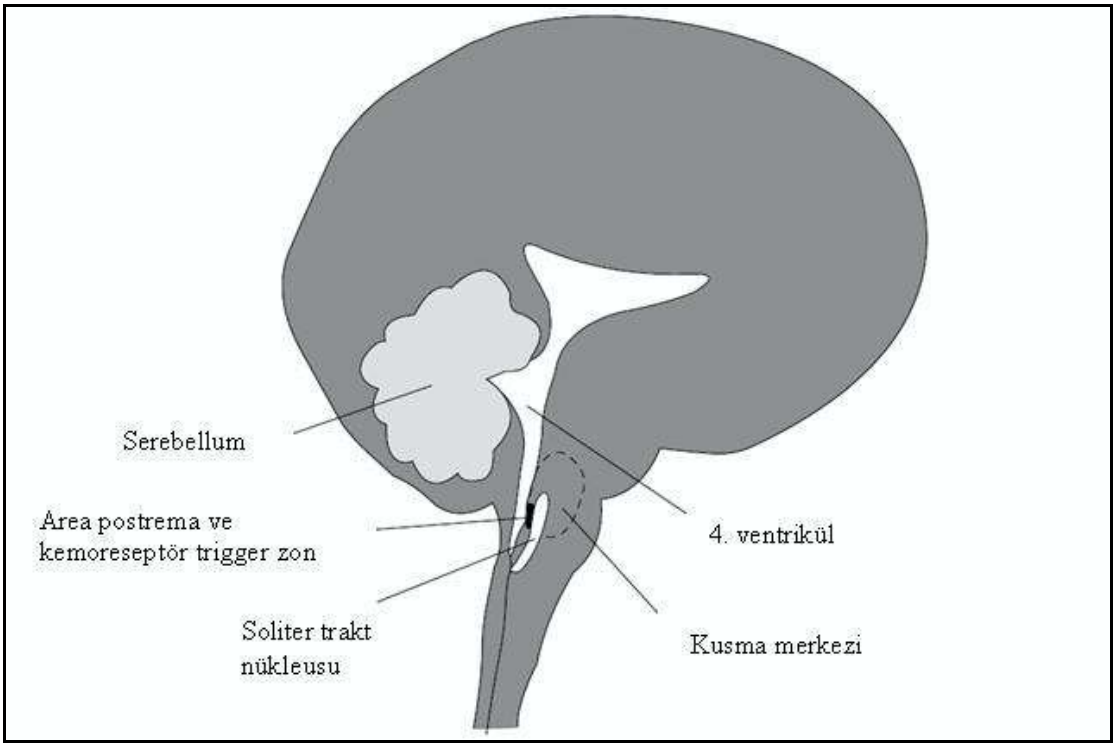
Preejeksiyon fazı: Salivasyon, yutkunma, taşikardi gibi otonomik işaretler ve bulantı gibi prodromal semptomları, ejeksiyon fazı öğürme ve kusmayı içerir (6,10).

Ejeksiyon fazı: Midenin antrumu kasıldığında proksimali gevşer ve midenin içeriği mide ve özefagus arasında sallanır. Öğürme sırasında diyafram hiatal bölümü gevşemediği için intratorasik basınç azalırken intraabdominal basınç artar. Tam tersine kusma sırasında diyafram hiatal bölümünün gevşemesi intraabdominal basıncın toraksa geçmesine olanak sağlar. Karın ön duvarının rektus abdominis ve eksternal oblik kasların kontraksiyonu, özefagus sfinkterinin gevşemesi intratorasik ve intragastrik basıncın artması peristaltizmi geri çevirir, açık bir glottis ve ağız gastrik içeriğin atılmasına yol açar (6).

Postejeksiyon fazı: Otonomik ve visseral cevaplar geri döner ve vücut rahatlar. Bulantı olabilir veya olmayabilir (6).

2.3 Kusmanın Mekanizması

Kusma (emezis), gastrointestinal (Gİ) içeriğin bir kuvvet yardımı ile ağızdan dışarı atılmasıdır. Öğürme solunum kaslarının ritmik kasılmasıdır ve kusmayı tetikler. Öğürme ve kusma objektif hasta tecrübeleridir. Bulantı ise subjektif bir durumdur ve bulantıyı takiben kusma olabilir ya da olmayabilir. Kusma refleksi Borison ve Wang (11,12) tarafından hipotez olarak sunulan kompleks bir olaydır ve kusma merkezi ile koordineli bir şekilde çalışır. Kusma merkezi SSS'de beyin sapında bulunan medulla oblangata'daki lateral retiküler oluşumunda solitary tract nükleusuna yakın, vagus sinirinin dorsal motor nükleusu seviyesindedir. Kemoreseptör trigger zone (KTZ) kusma merkezinin tabanında bulunan dördüncü ventriküldeki area postremada yerleşmiştir (Şekil 1) (13,14,15).



Şekil 1. Kemoreseptör trigger zon

Bulantı, öğürme ve kusmanın süreci kusma merkezi tarafından koordine edilir. Orofarinks, mediasten, gastroitestinal, renal pelvis, periton ve genitelya orijinli periferik uyarılar ve serebral korteks, labirent, otik, vestibular cisim gibi santral yol uyarısı ile bulantı başlatılabilir. Uyarı periferden kusma merkezine otonom sinir sistemindeki vagus sinirinin afferent nöronları tarafından aktarılır. Area postremaya afferent input glossofarengeal ve vagal sinir aracılığıyla gelir. Santral serebral duyusal uyarı direkt olarak oluşur ve KTZ, area postrema ve medullanın lateral retiküler oluşumundaki solitary tract ile kusma merkezine iletilir. Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) ve kandaki kimyasallar kusma merkezinde direkt uyarıya neden olur (11).

SSS'deki denge, vazomotor aktivite, tükürük salgısı, solunum ve bulbar kontrol merkezlerinin kusma merkezi ile komşuluğu ve inervasyonu vardır. Bu alanların kusma merkezi ile yakın ilişkisi POBK'da görülen tükürük salgısında artış, terleme, takipne, taşikardi, kardiyak disritmiler ve hareket bozuklukları gibi fizyolojik bazı reaksiyonların nedenini oluşturur (1).

KTZ yüksek konsantrasyonda enkefalin, opioid ve dopamin D2 reseptörleri içerir. Area postrema da ise yüksek konsantrasyonda opioid, D2 ve serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) reseptörleri bulunur (12,15). Solitary tract nükleusu da enkefalin, histamin, muskarinik ve kolinerjik reseptörler içerir (16,17). Bu emetik nöroreseptör bölgeleri sensör görevi görür ve ilaçlar, elektrolitler ve kimyasallar ile uyarılarak kusma merkezine impuls aktarır, böylelikle kusma refleksi başlamış olur (Tablo 1) (18,19,20). Bu nörokimyasal reseptör alanlarının blokajı POBK için kullanılan antiemetik ilaçların etki mekanizmasıdır (1).

Tablo 1. Nöroreseptörler ve bölgeleri

	Orta beyin	Reseptörler
	Area postrema	Opioid, dopamin (D2), serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT)
	Kemoreseptör trigger zon	Enkefalin, opioid, dopamin (D2)
	Solitary tract nükleus	Enkefalin, histamin, muskarinik, kolinerjik
	Kusma merkezi bu reseptörleri koordine ederek kusma refleksini başlatır (21).	

2.4 Postoperatif Bulantı Kusma İnsidansı

Hastanede uzun süre yatan hastadan günübirlik hastaya ve ofis temelli medikal/cerrahi müdahalelere yöneliş başladığı zamandan beri POBK "big little problem" (önemsiz görünen ciddi sorun) olarak isimlendirilir (22). POBK'nın insidansını tespit etmek zordur, çünkü POBK ile ilgili tek bir uyaran değil hastayla ilişkili, tıbbi, cerrahi ve anestezi ile ilişkili birçok uyaran vardır. Daha önceleri %75-80 olan POBK insidansı son 40 yılda %9-43 olarak bildirilir. Günümüzde tüm cerrahiler ve hasta populasyonları göz önünde bulundurulduğunda POBK insidansının %25-30 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1,23). Dahası ciddi ve dirençli POBK insidansı %0,18'dir ve anestezi sonrası bakım odasından hastanın naklini geciktirerek ve beklenmedik hastane başvurusu sayısının artmasına neden olarak maliyeti de arttır (24).

2.5 Postoperatif Bulantı Kusma İçin Risk Faktörleri

2.5.1 Anesteziden Bağımsız Faktörler

Anesteziden bağımsız risk faktörleri labirint ile ilgili faktörler, metabolik faktörler, intrakraniyal stimülasyon ve duyusal stimülasyondur. Taşıt tutması olan hastalarda POBK insidansı daha yüksektir. Taşıt tutması semisirküler kanaldaki endolenfin hareketi sonucu iç kulaktaki vestibüler cismin uyarılması ve bunun sonucu da utriküldeki otolit hücrelerin uyarılması sonucu oluşur. Bu uyarıyı takiben, KTZ ve kusma merkezine giden iletiler oluşur ve SSS'te bulantı hissi ve taşıt tutması oluşur. Kusma bundan sonra oluşabilir. Taşıt tutması veya vertigo orta kulak cerrahisinden sonra vestibüler stimülasyon sonucu da oluşabilir (25).

Kusma merkezi ve KTZ'na aracılık eden metabolik faktörlerin biyokimyasal ve çevresel sebepleri vardır. Bunlar, üremi, diyabetes mellitus (hipo veya hiperglisemi), elektrolit bozuklukları (sodyum, potasyum), hormonal dengesizlik (östrojen, progesteron), hamilelik (hiperemezis gravidarum), kemoterapi ve radyasyon tedavisidir (1,26,27).

Artmış intrakraniyal basınç sonucu intrakraniyal stimülasyon oluşur (tümörler, BOS obstrüksiyonu) ve bu da direkt olarak veya kusma merkezi aracılığıyla POBK'ya sebep olabilir (1,26,28).

Duyusal uyarı havayolu cihazları, oral veya nazal airway, nazogastrik veya endotrakeal tüp uygulaması ile posterior farinksin taktil uyarılması aynı zamanda havayolunun, üst karnın, Gİ yolun, renal pelvisin, mesanenin, testisin veya serviksin gerilmesi, inflamasyonu veya yaralanması sonucu bulantı ve/veya kusma refleksinin başlaması ile oluşur (27,29,30).

2.5.2 Hastayla İlişkili Faktörler

Hastayla ilişkili birçok faktör POBK insidansını etkiler ve anestezi öncesi değerlendirmede sorgulanmalıdır (26,31). Bunlar arasında hastanın yaşı, vücut ağırlığı, cinsiyeti, kişisel yatkınlıkları, POBK öyküsü, sigara içimi, taşıt tutması, ematojenik ilaç kullanıp kullanmadığı (ör: digoksin), ağrı varlığı, Gİ rahatsızlıklar, hazımsızlık, hiatal herni, peptik ülser gibi eşlik eden hastalıklar, renal yetmezlik, üremi, diyabetes mellitus, elektrolit bozukluğu gibi metabolik anormallikler, hidrasyon durumu ve artmış intrakraniyal basınç artışı olan SSS patolojisi yer alır (28,32,33).

Morbid obez hastalarda uzun süren ameliyatlardan sonra (>3 saat) POBK insidansı obez olmayan hastalara göre artar, bunun muhtemel sebebi hastanın yağ dokusunun yağda çözünen ematojenik anestezi ilaçlarının alımı ve dağılımı için bir depo görevi görmesi olabilir. Gastrik rezidüel hacmin fazlalığı, özefageal reflü, safra kesesi ve diğer gastrointestinal sistem hastalıklarının obez hastalarda daha sık görülmesi ve şişman hastalarda maskeyle ventilasyon sırasında gastrik distansiyonun daha fazla olması da nedenler arasında sayılabilir (1,27,34,35).

Psikolojik durum ve preoperatif anksiyete plazma katekolamin seviyesini artırarak POBK riskini artırabilir (36,37). Preoperatif anksiyetesi olan hastalarda stres hormonlarının artmasına bağlı olarak gastrik motilite artmakta, gastrik sıvı miktarı artmakta ve gastrik boşalma gecikir.

Taşıt tutması veya POBK öyküsü olanlarda POBK insidansında 3 kat artış vardır (26,30). Menstrüel siklus sırasındaki gonadotropin, östrojen ve plazma progesteron seviyelerindeki artışa bağlı olarak kadınlarda erkeklerden 2 ile 3 kat daha fazla POBK görülür (26,38,39) Bununla beraber çoğu kadın

menstrüel siklusun ilk yedi gününde POBK'ya daha yatkındır. Bu durum bazı çalışmalarla desteklenirken (38,39) bazılarında doğru bulunmamıştır (40).

Erişkinlerde yaşın ilerlemesiyle POBK insidansının azalması arasında bir korelasyon vardır (26,41). POBK şaşılık cerrahisi, tonsillektomi, adenoidektomi, orta kulak ameliyatları gibi çocuklarda sıkça uygulanan anestezi sonrası sık görülen bir sorundur ve 3 yaşından sonra insidansı artmaya başlar, tepe noktasına (%40) ise 11 ile 14 yaş aralığındaki grupta ulaşır (23,42).

2.5.3 Anestezi ile İlişkili Faktörler

Premedikasyon

Opioidler, morfin, fentanil, alfentanil ile premedikasyon SSS'deki opioid reseptörlerini uyararak POBK insidansını arttırabilir (33,36). Bununla beraber opioidler daha yüksek dozlarda tüm SSS'i ve kusma merkezini deprese eder ve area postremayı uyararak POBK'ya neden olur (18). Opioidler aynı zamanda gastrik ve Gİ motiliteyi azaltır ve gastrik boşalma zamanını uzatır (43). Otik ve vestibuler alanları harekete hassaslaştırarak POBK'ya yatkınlık oluştururlar. Hastanın hareketiyle iç kulaktaki endolenf uyarılır ve opioidin indüklediği emezis insidansı artar. Günübirlik cerrahi hastalarında POBK sıklıkla yataktan tekerlekli sandalyeye geçerken, sandalyeden ayağa kalkarken veya araba ile eve seyahat sırasında oluşur. Bu etkiler doz bağımlıdır ve opioid uygulanmasından sonra 6 saat kadar devam eder.

Atropin veya skopolamin (hyoscine) premedikasyonda opioidler ile eş zamanlı uygulanır ve opioidlerin tek başına kullanılmalarına göre POBK insidansını azaltıyor gibi görünmektedirler. Skopolamin ve atropin tersiyer

aminlerdir ve kan beyin bariyerini geçerek antiemetik ve taşıt tutmasına karşı etkilerini gösterirler. Glikopirolat ise kuarterner amindir ve kan beyin bariyerini geçemez, antiemetik ve taşıt tutmasına karşı etkileri yoktur. Skopolamin, morfinle kullanıldığı zaman atropine göre sedatif etkisi daha fazla olduğu için tercih edilir (44). Premedikasyonda sedasyon amaçlı kullanılan benzodiazepinler (ör: midazolam) plazma katekolamin seviyesini düşürerek POBK insidansını azaltırlar (26,36).

Anestezik gazlar

Dietil eter ve siklopropan gibi potent inhalasyon anestezikleri POBK insidansını %75 ile %80 arasına çıkarırlar ve son zamanlarda geliştirilen potent anestezik ajanlara (halotan, enfluran, isofluran, desfluran ve sevofluran) göre daha ematojendirler (28). Halotan aslında SSS'deki adrenerjik antagonist etkisine sekonder olarak düşük dozlarda ve trikloroetilen anestezisi ile beraber kullanıldığında az miktarda antiemetik özelliğe sahiptir. Bununla beraber potent inhalasyon anesteziklerinin POBK'yı önlemede bir miktar katkıları olsa da bu ajanların toplam etkisinin POBK'da kayda değer bir azalma yapmadığı görülür. Yeni potent inhalasyon ajanları ile POBK'da bir fark oluşmamış gibi görülüyor.

Nitröz oksit (N_2O) bir inhalasyon ajanıdır ve uygulanan end-tidal konsantrasyonun yüzdesine bağlı olarak %49–67 arasında bir insidansta POBK'ya neden olabilir (45,46). Dengeli genel anestezi N_2O/O_2/opioid/kas gevşetici uygulanan hastalarda inhalasyonel gaz tekniği uygulanan hastalara göre POBK insidansında anlamlı bir artış görülür, bunun nedeninin dengeli anestezide kullanılan N_2O ve opioid olduğu düşünülüyor. N_2O POBK'ya direkt SSS'deki kusma merkezini uyararak ve opioid reseptörleri ile etkileşerek neden olur, aynı zamanda sempatik sinir sistemini ve orta kulak, safra kesesi, mide, ince ve kalın barsak gibi hava içeren ve gerginliğe neden

olan periferik yolları da uyarır (47). Gaz hacmi artışı N_2O yüzdesinin [1,0-N_2O yüzde oranı]'na bölünmesiyle hesaplanır. %50 N_2O içeren bir yerde maksimum %100 hacim artışı olur [50/(1,0-0,5)]. Alveolar N2O konsantrasyonu %75 olduğu zaman hava ile dolu olan Gİ yolun hacmi yaklaşık olarak 0,5 litre artar. N_2O barsakların hacmini 2 saatin sonunda %80 ile %100 artırabilir (48).

İntravenöz anestezik ajanlar

İntravenöz anestezik ajanlardan yavaş başlangıçlı ve yavaş derlenmeye sebep olan tiyopental ve propofol hızlı derlenme süresi olan metoheksital, propaninidle veya yüksek eksitatör etkileri olan ketamin, etomidat ile karşılaştırıldığında POBK insidansları daha düşük bulunmuştur (26,44). Ketamin kullanımının endojen katekolaminlerin salınımına yol açarak bulantı kusma insidansını arttırdığı düşünülür (1).

Kas gevşetici etkisinin geri çevrilmesi

Tek başına kas gevşetici kullanımının POBK insidansını artırmadığı bilinir. Antikolinesteraz bir ajan uygulanmasıyla kas gevşetici etkisi geri çevrilmeye çalışılırsa antikolinesteraz ajan kullanılmayanlara göre POBK insidansında artma olabilir (49). Antikolinesteraz ilaçların POBK üzerine olan bu etkisi atropinin antiemetik etkisinden dolayı antikolinerjik ajan kombinasyonu ile azaltılabilir (50).

Preoperatif açlık

Anestezi ile ilişkili önemli sorunlardan biri de anestezi indüksiyonu sırasında gastrik içeriğin aspirasyonudur. Cerrahi öncesi katı gıdaların sindirilmesi barsakların gerilmesine ve Gİ hormonların salgılanmasına sebep olarak kusma refleksini hassaslaştırır ve POBK riskini artırır (26). Sağlıklı bir erişkinde katı gıdaların mideden boşalma zamanı yaklaşık 6-8 saat arasındadır ve pratikte anestezi öncesi açlık süresi 6-8 saat olarak istenir. Anestezi öncesi elektif cerrahi için berrak sıvıların açlık zamanı (en az 6 saat) tartışmalıdır. Berrak sıvıların mide boşalma zamanları katı gıdalara göre daha kısadır ve açlık süresi ile ilgili son önerilerde pulmoner aspirasyon riskini azaltmak için, ameliyat öncesi berrak sıvılara 2 saate kadar, hafif bir yemeğe ise 6 saate kadar izin verilir (51).

Nazogastrik aspirasyon

Midedeki hava, sekresyon ve kanın boşaltılması için nazogastrik aspirasyon yararlı bir yöntemdir. Burun, ağız ve/veya orofarinksteki cerrahilerde sıklıkla kan yutulur. Midede bulunan kan çok güçlü bir periferik ematojendir ve sadece antiemetik ilaç uygulanması ile tedavi edilemez. Tam bir rahatlama için genelde bu kanın mideden aspirasyonu yeterlidir. Aksi takdirde hastanın rahatlaması kusma yolu ile olur (52).

Gastrointestinal tıkanıklık, ileus gibi gastrik gerilmeye bağlı POBK görülen durumlar dışında gastrik aspirasyonun POBK insidansını azaltmada etkisi yok gibi görünür (53). Zor maske ventilasyonu sırasında mideye kaçan havanın aspirasyonu veya Gİ cerrahi sonrası aspirasyon POBK'yı azaltabilir (54). Bununla beraber farengeal aspirasyon, nazogastrik tüp veya oral airway'in postoperatif süreçte de uygulanmaya devam edilmesi gag refleksini

uyarabilir, bunun sonucunda glossofarengeal sinir uyarılır, öğürme başlar ve de POBK ile sonuçlanabilir.

Uzamış cerrahi süre

Ameliyat süresinin uzamasıyla (>3 saat) yağda çözünen, potansiyel emetik olan intravenöz ve inhalasyon anestetiklerine maruziyet süresi artar. Bu uzamış anestetik maruziyet süresi hem POBK'ya sebep olabilir hem de POBK'da artışa neden olabilir (26,28,30).

Rejyonel anestezi

Bulantı ve kusmanın spinal ve epidural anestezinin yan etkisi olarak görülme insidansı yaklaşık olarak %10 ile %20 arasındadır (28). Rejyonel anestezi sırasında sempatik blok onuncu torasik dermatom seviyesi ve üzerine çıktığı zaman bulantı ve kusma görülme sıklığı artar. Bulantı ve kusma ile sonuçlanan bu olayın nedenleri; (i) vazodilatasyon nedeni ile oluşan sistemik hipotansiyona bağlı azalmış serebral kan akımı, (ii) pregangliyonik sempatik blokaja bağlı Gİ atoni ve peristaltizm artışı ve de (iii) intraabdominal Gİ manüpilasyon sırasındaki vagal uyarıdır (ör: sezaryen, histerektomi, kolon ameliyatları) (55,56). Kan basıncı kristaloid çözeltiler ve efedrin ile normal seviyelerde tutulabilir.

Postoperatif ağrı

Postoperatif ağrı, özellikle pelvik veya visseral kökenli olduğunda POBK'nın önemli bir nedenidir (33). İntravenöz uygulanan opioidler ağrısı ve bulantısı olan hastada her ikisini de azaltırlar. Ağrı ve bulantı arasındaki bu ilişki

opioid etkisinin naloksan ile geri çevrilmesiyle tekrar oluşan ağrı ve bulantı ile desteklenir. Erken mobilizasyona bağlı vestibüler sinirin uyarılması anestezi sonrası bakım ünitesinde (PACU; *postanaesthesia care unit*) artmış POBK insidansı ile sonuçlanır.

Ortostatik hipotansiyon

Preoperatif barsak temizliği veya yetersiz intravenöz sıvı replasmanı sonucu dehidratasyona sekonder ortostatik hipotansiyon, psikolojik ve görsel uyaran PACU'da POBK'ya sebep olabilir (57). Mekanizması tam açıklanmasa da azalan intestinal perfüzyona bağlı serotonin salınması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (58).

Postoperatif sersemlik, baş dönmesi ve bulantıyı engellemek için 2 saatten daha az cerrahi süresi olan, genel anestezi alacak hastalara perioperatif 20 mL kg^{-1} intravenöz hidrasyon önerilir (57). Ameliyat öncesi mevcut sıvı ve elektrolit dengesizliği düzeltilmişse, idrar hacmi saatte 0,5-1,0 mL kg^{-1} olmalıdır (59).

Cerrahi ile ilişkili faktörler

Göz, oral, plastik, kulak-burun-boğaz (KBB), baş ve boyun, jinekolojik, obstetrik, laparoskopik ve abdominal cerrahilerden sonra POBK insidansının yüksek olması operasyon sahası ile POBK arasında direkt bir ilişki olduğunu düşündürür (26,29,30). POBK'ya yol açan diğer faktörler arasında havayolu yönetimi ve solunum yer alır, dikkat edilmesi gerekenler ise (i) maske ventilasyonu sırasında mideye hava kaçırılmaması, (ii) hipoksinin derecesi, hiperkarbi, intravenöz hidrasyon, hipotansif epizodlar (özellikle ortostatik) ve (iii) gag refleksini uyarabilen orofarinksin havayolu ekipmanlarıdır (21).

PACU'daki POBK'nın önlenmesi için aşağıdaki postoperatif durumlara dikkat edilmesi gereklidir; (i) ağrının giderilmesi, (ii) yeterli intravenöz sıvı hidrasyonu, (iii) iyi ventilasyon, oksijenasyon, normokarbi sağlanması ve (iv) hastanın normal kan basıncının idame ettirilmesi (21).

2.6 Tedavi ve Yönetim Stratejileri

POBK'nın etyolojisi ve sonuçları kompleks ve multifaktoryeldir, hastaya ait faktörler, tıbbi ve cerrahi faktörlerle ilişkilidir. Bunların doğru anlaşılması için, POBK ile ilişkili çok sayıda emetik reseptör içeren nörofarmakoloji (dopaminerjik, muskarinik, kolinerjik, opioid, histamin, serotonin [5-hidroksi triptamin; 5-HT]) ve fizyolojinin (kraniyal sinirler VIII [akustik-vestibular], IX [glossofarengeal] ve X [vagus], gastrointestinal refleks) bilinmesi gereklidir. Bu bilgiler POBK tedavisinin etkili olmasında da faydalıdır. POBK tedavisi için sıklıkla kullanılan geleneksel antiemetikler, antikolinerjikler (skopolamin), fenotiyazinler (prometazin), antihistaminikler (difenhidramin), butirofenonlar (droperidol) ve benzaminlerdir (metokloropamid). Bu antiemetiklerin ağız kuruluğu, sedasyon, hipotansiyon, ekstrapiramidal semptomlar, distonik etkiler ve yorgunluk gibi yan etkileri vardır (60).

POBK önlenmesi ve tedavisinde kullanılan en yeni sınıf antiemetikler serotonin reseptör antagonistleridir (ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron). Bu yeni sınıf antiemetiklerin geleneksel antiemetikler gibi yan etkileri yoktur. Serotonin reseptör antagonistlerinin POBK için kullanılan dozlardaki temel yan etkisi baş ağrısı ve baş dönmesidir. Serotonin reseptör antagonistleri kemoterapinin oluşturduğu bulantı kusmada etkilidir fakat artmış antiemetik etkileri olmasına rağmen POBK'da tam olarak etkili değildir. POBK'nın önlenmesinde droperidol gibi geleneksel antiemetiklerin etkinlikleri serotonin reseptör antagonistlerinin etkinliği ile kıyaslanabilir.

Antiemetik tedavinin kombinasyon şeklinde uygulanması POBK önlenmesi ve tedavisinin etkinliğini artırır.

Kemoterapi hastalarında olduğu gibi tedavisi güç POBK'sı olan hastalarda ematojenik periferal uyaranların ve santral nöroemetik reseptörlerin baskılanması gerekebilir. Bu multimodal POBK tedavisinin içerdiği öğeler; (i) çok sayıda farklı antiemetik uygulama (farklı nöroreseptörlere etki eden ikili veya üçlü antiemetik kombinasyonu), (ii) daha az ematojenik anestezi teknikleri, (iii) yeterli intravenöz hidrasyon ve (iv) yeterli ağrı kontrolüdür.

2.6.1 Profilaksi

Anestezi öncesi öykü ve fizik muayene POBK'ya yönelik antiemetik plan oluşturmak için gereklidir.[31] Ameliyat olacak olan hastaların hepsine antiemetik profilaksi gerekli değildir, sadece %25–30 hastada POBK görülür.[1,61] Antiemetik profilaksiden yarar görecek hastaları saptamak için hasta, anestezi ve cerrahi ile ilişkili POBK risk faktörleri sorgulanmalıdır. POBK sonucu ameliyatı zarar görebilecek, iyileşmesi gecikebilecek ve hastaneye tekrar başvurabilecek hastalara antiemetik profilaksi önerilir. Bahsedilen bu risk faktörlerini içeren çeşitli POBK skorlama sistemleri mevcuttur (31,32,62).

Apfel ve ark (63) POBK tahmininde bulunan basitleştirilmiş bir risk skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Bu skor 4 bileşenden oluşmaktadır (i) kadın cinsiyet, (ii) taşıt tutması öyküsü ve/veya POBK, (iii) sigara içimi ve (iv) postoperatif opioid kullanımı. Bu risk faktörlerinden 0, 1, 2, 3 veya 4'ü mevcutsa POBK insidansı %10, %21, %39, %61 ve %79'a ulaşır (63).

2.6.2 Geleneksel Antiemetik Tedavi

Taşıt tutması, kemoterapi ve radyasyon tedavisi sonrasında oluşan bulantı ve kusma tedavisinde kullanılan antiemetik tedaviler POBK tedavisi için uygulanan tedavilerin başlangıç noktasını oluşturur.

POBK için kullanılan çok sayıda ilaç sınıfı vardır bunlar; antikolinerjikler, antihistaminikler, fenotiyazinler, sedatif/anksiyolitikler, butirofenonlar, dopamin antagonistleri, serotonin reseptör antagonistleri, kortikosteroidler ve bunların kombinasyonudur. Hangi antiemetiğin kullanılacağına karar vermek güçtür. POBK'da antiemetik profilaksi için kullanılan ilaçlar aktif kusma tedavisinde etkili olmayabilir. Çeşitli antiemetik ilaçlar farklı bağlanma noktalarına bağlanırlar ve area postrema, KTZ, solitary tract nükleusu ve kusma merkezindeki farklı emetik reseptörlere etki ederler. POBK'nın sebebinin çok faktörlü olması ve çok sayıda emetik reseptör varlığı nedeniyle hastalarda, tek başına %100 etkili olan antiemetik uygulama yoktur. Tek ilaç tedavisine dirençli POBK'sı olan hastalarda antiemetik tedavinin kombinasyon şeklinde uygulanması gerekir. Antiemetik ajanların uygulama ve doz ayrıntılar Tablo 2'de listelenmiştir.

Tablo 2. Antiemetik ilaçların doz ve uygulama yolları*

Sınıf	İlaç	Yol	Doz	Sıklık	Yan etkiler
Antikolinerjikler	Skopolamin	İM, İV	Erişkin: 0,2-0,65 mg	6-8 sa	Sedasyon, ağız kuruluğu, yorgunluk, santral kolinerjik sendrom
		TD bant	Erişkin: 1,5 mg	72 sa (işlemden 4 sa önce uygulanır)	
Fenotiyazinler	Klorpromazine	İM, İV	Erişkin: 25-50 mg Çocuk: 0,5-1,0 mg/kg/doz	4-6 sa 6-8 sa	Sedasyon, EPS, hipotansiyon, yorgunluk, antikolinerjik sendrom
		PO	Erişkin: 10-25 mg Çocuk: 0,5-1,0 mg/kg/doz	4-6 sa 4-6 sa	
	Prometazin	İM,İV, PO	Erişkin: 12,5-25 mg Çocuk: (<12y) 0,25-0,5 mg/kg	4-8 sa 6-8 sa	Sedasyon, EPS, hipotansiyon, yorgunluk, antikolinerjik sendrom
	Perfenazin	İM	Erişkin: 2,5-5 mg	6 sa	Sedasyon, EPS, hipotansiyon, yorgunluk
		İV	Erişkin: 1 mg	1-2 sa (maks 5 mg)	
		PO	Erişkin: 2-4 mg	4-6 sa	
	Proklorperazin	İV	Erişkin: 2,5-10 mg		Sedasyon, EPS, hipotansiyon, yorgunluk
		İM, PO	Erişkin: 5-10 mg	3-4 sa	
		İM	Çocuk: 0,1-0,15 mg/kg/doz	4-6 sa	
		PO	Çocuk: (<10 mg) 0,5 mg/kg/24 sa 3-4 doz halinde		
Antihistaminikler	Siklizin	İM, İV, PO	Erişkin: 25-50 mg	4-6 sa	Sedasyon, ağız kuruluğu, yorgunluk
	Hidroksizin	PO	Erişkin: 25-50 mg	6 sa	Sedasyon, ağız kuruluğu, yorgunluk
		İM	Erişkin: 25-100 mg	Anestezinin başlangıcında	İV veya SK verilmez (önemli antikolinerjik etki)
	Difenhidramin	İM, İV	Erişkin: 10-50 mg	2-4 sa	Sedasyon, ağız kuruluğu, yorgunluk
		PO	Erişkin: 25-50 mg	6-8 sa	
Butirofenonlar	Droperidol	İM, İV	Erişkin: 0,625-2,5 mg (önleme) Erişkin: 0,625-1,25 mg (tedavi)	Anestezi başlangıcında	Sedasyon, hipotansiyon, EPS, yorgunluk, nöroleptik malign sendrom
	Haloperidol	İV	Erişkin: 7 mcg/kg (önleme)	Anestezi başlangıcında	
		İM	Erişkin: 0,5-4 mg (önleme) Erişkin: 1,0 (tedavi)	Anesteziden 15 dk önce	

Benzamidler	Metoklopramid	İV, İM	Erişkin: 10-20 mg (önleme, tedavi)	Cerrahi bitiminde	Sedasyon, yorgunluk, EPS
	Domperidon	İV, İM	Erişkin: 4-10 mg (tedavi)		Sedasyon, yorgunluk, EPS
	Benzkuinamid	İM	Erişkin: 25-50 mg (0,5-0,75 mg/kg)	Anesteziden 15 dk önce	İV verilmez (taşikardi, hipertansiyon, kardiyak aritmiler)
		PO	Erişkin: 100 mg	6-8 sa	
Kortikosteroidler	Betametazon	İM	Erişkin: 12 mg (önleme)	Anestezi başlangıcında	Adrenal supresyon, yara iyileşmesinde gecikme
	Dekzametazon	İV	Erişkin: 8 mg (önleme)	Anestezi başlangıcında	
5-HT_3 reseptör antagonistleri	Ondansetron	PO	Erişkin: 8-16 mg	Anesteziden 1-2 sa önce	Baş ağrısı, baş dönmesi
		İV	Erişkin: 4 mg (önleme)	Anestezi başlangıcında	
			Erişkin: 4 mg (tedavi)		
			Çocuk: 0,1 mg/kg (önleme ve tedavi)		
	Granisetron	İV	Erişkin: 1 mg (önleme)	Anestezi başlangıcında	Baş ağrısı, baş dönmesi
		PO	Erişkin: 1 mg (tedavi)		
	Tropisetron	İV	Erişkin: 5 mg (önleme)	Anestezi başlangıcında	Baş ağrısı, baş dönmesi
			Erişkin: 2 mg (tedavi)		
	Dolasetron	PO	Erişkin: 100 mg (önleme)	Anesteziden 1-2 sa önce	Baş ağrısı, baş dönmesi
		İV	Erişkin: 12,5 mg (önleme)	Anestezi bitiminden 15-30 dk önce	
		İV	Erişkin: 12,5 mg (tedavi)		
		PO	Çocuk: 1,2 mg/kg (önleme)	Anesteziden 1-2 sa önce	
		İV	Çocuk: 0,35 mg/kg (önleme ve tedavi)	Anestezi bitiminden 15-30 dk önce (önleme)	

5-HT: serotonin (5-hidroksitriptamin); EPS: ekstrapiramidal semptomlar; İM: intramuskuler; İV: intravenöz; maks: maksimum doz; PO: oral; SK: subkutan; TD: transdermal

* Anthony L. Kovac. Prevention and Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting. Drugs. 2000 Feb; 59 (2): 213–243' den adapte edilmiştir.

2.7 Midazolam

1975'te Walser tarafından sentezlenmiştir (64). Bir imidazobenzodiazepin grubu türevidir. Serbest baz suda çözünürlüğü düşük olan lipofilik bir maddedir. İmidazobenzodiazepin halkasının 2. konumunda bulunan bazik özellikteki azot atomu, midazolamın asitlerle suda çözünebilen tuz oluşturmasını sağlar (65). Bu tuzlar dengeli ve iyi tolere edilen enjeksiyon çözeltisi oluştururlar. Bu nedenle enjeksiyonu ağrı ve irritasyona yol açmaz. Midazolamın farmakolojik etkisi hızlı başlar ve hızlı metabolize olduğu için kısa sürer (65).

Büyük miktarda (% 94) albümine bağlanır. Eliminasyonlarının yavaş ve metabolitlerinin aktif olması nedeniyle benzodiazepinlerin çoğu uzun etkili iken, midazolam buna istisna oluşturur ve hızla elimine olur. İdrarla değişmeden atılan % 0,5'i dışında hemen tamamı karaciğerde yıkılır. Metabolitleri idrarla atılır ve aktif değildir. Sitokrom P450'yi inhibe eden simetidin ve ranitidin gibi ilaçlar, yıkımını azaltarak etki süresini uzatabilir (65).

Kardiyovasküler sisteme etkisi tiyopentalden daha az ve yavaştır. İskelet kasını ve kas gevşeticilerini etkilemez. Kısa süreli apneye neden olabilirse de bu etkileri de tiyopental ve diazepamdan azdır. Midazolamın plasentadan geçtiği ve fetal dolaşıma girdiği hayvan ve insanlarda gösterilmiştir. Anne sütüyle az miktarda atıldığına dair veriler bulunur (66).

Midazolam vücutta karaciğerde metabolize edilir. Ana metaboliti plazmada bulunan alfa-hidroksi midazolamdır (67).

Midazolam hidroklorid kısa etkili, santral sinir sistemi (SSS) depresanı olan bir benzodiazepindir. Cerrahi öncesi anksiyeteyi gidermek için premedikasyon amaçlı barbitüratlarla karşılaştırıldığında yavaş etki başlangıcı ve uzamış derlenmeyle ilişkili olmasına rağmen anestezi indüksiyonunda ve sedasyon amacıyla kullanılır (68). Midazolam oral, parenteral, intranazal ve çocuklarda rektal olarak uygulanabilir, koruyucu içermeyen formları sezaryenlerde postoperatif analjezi amaçlı intratekal kullanılmıştır.

Henüz doz-cevap eğrisi belirlenmemiş olmasına rağmen, yapılan klinik çalışmalarda 50-75 mcg kg^{-1} midazolamın etkili bir profilaktik antiemetik olduğu sonucuna varılmıştır (4). Midazolamın antiemetik etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Midazolam son 15-20 yılda POBK'yı önlemek ve daha az da tedavi etmek için kullanılmış ve bazen şaşırtıcı sonuçlar elde edilmiştir (69).

Benzodiazepinlerin muhtemel etki mekanizmaları "kemoreseptör trigger zon" daki dopaminin sentezi, salınımı ve postsinaptik etkilerinin azaltılması olabilir (70,71). Dopamin salınımının benzodiazepinler tarafından santral olarak azaltılmasının mı yoksa adenozin re-uptake'inin bloke edilmesine bağlı adenozin bağımlı dopamin salınımının azalmasının mı etkili olduğu tartışmalıdır (72,73,74). Midazolamın GABA benzodiazepin kompleksine bağlanmasıyla dopaminerjik nöronal aktivite ve 5-hidroksitriptamin salıverilmesi azalabilir (70,73,75). Böylelikle anksiyolizis sekonder etkiyle antiemezise yardımcı olur. Fakat Wang ve Klein (76), yaptıkları çapraz bir çalışmada günübirlik cerrahi geçiren bir grup çocukta preoperatif anksiyete ve POBK arasında bir ilişki bulamamışlardır.

2.7.1 Yan Etkiler

Midazolamın kullanımıyla ilişkili ilaç etkileşimleri, yan etkiler ve komplikasyonlar görülebilir. Görülen yan etkiler arasında hipotansiyon, taşikardi, perioperatif durumda yararlı bir etki olan anterograd amnezi, psikomotor eksitasyon, solunum depresyonu ve hatta bulantı ve kusma da bulunur. Amnezi hariç diğerleri genelde nadir görülür ve midazolam güvenli bir ilaç olarak kabul edilir; bununla beraber, literatürdeki yayınlarda bahsedilmesi gereken bazı durumlar vardır. Pediatrik hastalarda midazolamın intranazal uygulanmasıyla ilgili küçük bir problem irritasyondur, aynı yolla uygulanan diğer ilaçlara göre çocuklar daha fazla ağlamaktadır (77).

Çocuklardaki bir diğer problem de iv uygulamayı takiben gelişen huzursuzluk, aileye ve sağlık çalışanlarına karşı şiddet içeren davranışlar, kendini yaralama gibi paradoksal reaksiyonlardır. Bu gibi durumlarda kurtarıcı ilaç uygulamaları gerekli olabilir. Yapılan kontrollü bir çalışmada, oluşan paradoksal reaksiyonlar ketamin uygulanması ile sonlanmıştır, ancak mekanizması henüz anlaşılmış değildir (78).

Bir diğer durum ise midazolamın dirençli POBK'da kullanımıdır. Midazolam normalde subhipnotik dozda başlangıçta 0,5-1 mg iv bolus dozunu takiben 1 mg $saat^{-1}$ iv infüzyon şeklinde verilir. Perioperatif düşük doz midazolam, opioidlerle kombine kullanıldığı durumlarda dahi güvenlidir ve genelde solunum depresyonu oluşturmaz (79,80). Ama oksijen desteği ve pulse oksimetre monitorizasyonu önerilir (81). Yaşlılar midazolamın bu gibi etkilerine daha duyarlıdırlar (69).

3. MATERYEL VE METOD

Çalışma elektif laparoskopik kolesistektomi uygulanacak 18-65 yaş arası hastalarda planlandı. Midazolama bilinen alerjisi olanlar, opioid, lityum, benzodiazepin veya antipsikotik ilaç kullananlar, gebe ve obez hastalar, 24 saat önce antiemetik kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların adı, soyadı, protokol numarası, yaşı, boyu, kilosu ve ASA risk sınıflaması kaydedildi. Hastalar operasyon öncesi ameliyat olup olmadığı, oldu ise bulantı-kusma hikayesi, taşıt tutma şikayetinin varlığı, sigara kullanımı ve kadın hastalar için menstruel siklus durumları açısından sorgulandılar.

Hastalara premedikasyon uygulanmadı. Operasyon odasına alınan hastalara EKG, noninvazif kan basıncı ölçümü, puls oksimetre monitorizasyonu yapıldı. Hastalara 18-20 G branül ile damaryolu açıldı, hesaplanan sıvı miktarına göre [açlık, 2 mL kg $saat^{-1}$ (%50+%25+%25); idame, 4 mL kg $saat^{-1}$] %0.9'luk NaCl infüzyonu başlandı. Hastalar, %100 O_2 ile ventile edilirken 5 mg kg^{-1} tiyopental + 0.6 mg roküronyum ve 2 mcg kg^{-1} fentanil ile indüksiyon uygulandı. %50 O_2 + %50 N_2O + %2-3 sevofluran ile anestezi idamesi sağlandı. Ventilasyonları tidal volüm 7 mL kg^{-1}, frekans 14 dk^{-1} şeklinde ayarlandı. Her hastanın nazogastrik sondayla midesi boşaltıldı. Cerrahi başlamadan önce analjezi amaçlı diklofenak Na (im) uygulandı. Laparoskopik cerrahi için abdomen CO_2 insulflasyon basıncı en fazla 15 mmHg olacak şekilde ayarlandı.

Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Bir gruba (grup M), cerrahi bitiminden 15 dakika önce 0.04 mg kg^{-1} midazolam intravenöz uygulandı. Diğer gruba (grup K) eş zamanlı 3 mL %0.9'luk NaCl verildi. Hastalara pre

ve postoperatif analjezi amaçlı opioid kullanılmadı. Postoperatif dönemde hastaların bulantıları 15 dakikadan uzun sürdüğünde, öğürme veya kusma olduğunda kurtarıcı ilaç olarak 10 mg metoklopramid kullanıldı.

Hastalar ilk 1 saat derlenme odasında olmak üzere 24 saat süresince bulantı, kusma, ek antiemetik gereksinimi, somnolans, baş dönmesi, ağrı (VAS>4) ve sedasyon durumu açısından değerlendirildi. Beklenen bulantı ve kusma riskini hesaplamak için Apfel ve ark (63) 1999'da belirlediği risk skoru kullanıldı. Hastaların kadın cinsiyette olması, sigara içmemesi, taşıt tutması ve POBK öyküsü olması ve intraoperatif opioid uygulanması kriterlerine bakılarak skorlama yapıldı. Her bir kriter bir puanla numaralandı ve toplamları dikkate alındı. Bu skorlar hastada bulantı kusma görülme riskini tahmin etmemize yardımcı olur. 0,1,2,3,4 puan için sırasıyla bulantı kusma insidansı %10, %20, %40, %60, %80 olarak öngörülebilir.

Sedasyon durumu için OAA/S skorlaması (Observer Assessment of Alertness and sedation scale) kullanıldı. Bu skorlama 1 ila 5 puan arasında değerler alır. 1 puan derin sedasyon iken, 5 puan tamamen uyanık hasta anlamına gelir. Tablo 3'te OAA/S skoru gösterilmiştir.

Tablo 3. OAA/S skoru

1	Omuzlarından sarsmaya yanıt yok
2	Sadece omuzlarından sarsarak yanıt alınabiliyor
3	Sadece yüksek tonla ismi söylendiğinde yanıt alınabiliyor
4	Normal tonla ismi söylendiğinde letarjik yanıt alınabiliyor
5	Normal tonla ismi söylendiğinde normal yanıt alınabiliyor

Diğer parametreler(bulantı, kusma, ek antiemetik gereksinimi, somnolans, baş dönmesi) 0(yok) - 1(var) şeklinde değerlendirildi. İlk antiemetik ihtiyacı duydukları saat kaydedildi.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel değerlendirmeler tanımlayıcı istatistikler ve grupların karşılaştırılmasında nonparametrik veriler için Mann-Whitney U ve Pearson-Chi Square kullanıldı. Korelasyon analizleri için Spearmen's Rho korelasyon analizi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler, SPSS istatistik programı (SPSS 16.0 for Windows. 2007, SpSS ınc. USA) kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların demografik ve medikal özellikleri

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı genel cerrahi ameliyathanesinde laparoskopik kolesistektomi ameliyatı olan toplam 62 hastada gerçekleştirildi.

Hastaların yaş ortalamaları 51,5 ± 13,1 idi. 48 kadın hasta ile 14 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların boy ortalamaları 162,0 ± 78,6 cm, kilo ortalamaları ise 75,5 ± 11,7 kg olarak ölçüldü. Hastaların 29'u ASA I iken, 33 hasta ASA II olarak sınıflandı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo değerleri ve ASA skorları Tablo 4.1a'da gösterilmiştir.

Tablo 4.1a. Hastaların demografik verileri

Yaş (yıl)	51,5 ± 13,1
Cinsiyet (K/E; n=62)	48/14
Boy (cm)	162,0 ± 78,6
Kilogram (kg)	75,5 ± 11,7
ASA (I/II; n=62)	29/33

ASA: Amerikan anesteziyolojistler birliği
Yaş, boy, kilogram değerleri ort ± SD cinsinden verilmiştir.

Çalışmamızda hastalar grup K ve grup M olarak ikiye ayrıldı. Grup K'nın yaş ortalaması 55,0±14,0, grup M'nin yaş ortalaması 50,0±12,1 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar arası kadın/erkek oranları sırasıyla 24/9 ve 24/5'di. Boy ortalamaları grup K'da 164,0±78,9 cm, grup M'de 161,0±79,5 cm olarak ölçüldü. Gruplar arası ağırlık ortalamaları ise 75,0±10,7 kg ve 76,0 ± 12,7 kg idi ve istatistiksel olarak cinsiyet, boy ve kilo açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Hastaların ASA sınıflamalarına bakıldığında grup K'nın ASA I/II oranı 18/15, grup M'nin ise 11/18 olarak bulundu ve aralarında anlamlı fark yoktu. Bu iki grup arasındaki demografik verilerinin karşılaştırılması Tablo 4.1b'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1b. Gruplar arası demografik verilerin karşılaştırılması

	Grup K	Grup M	p
Yaş (yıl)	55,0 ± 14,0	50,0 ± 12,1	0,261
Cinsiyet (K/E; n=62)	24/9	24/5	0,346
Boy (cm)	164,0 ± 78,9	161,0 ± 79,5	0,436
Kilogram (kg)	75,0 ± 10,7	76,0 ± 12,7	0,441
ASA (I/II; n=62)	18/15	11/18	0,191

ASA: Amerikan anesteziyolojistler birliği
Yaş, boy, kilogram değerleri ort ± SD cinsinden verilmiştir.

Hastalar ek hastalıkları yönünden incelenmiş ve 22 hastada hipertansiyon, 14 hastada diyabet, 11 hastada tiroit bezi bozukluğu, 9 hastada ise bunların dışındaki kronik hastalıklar (astım, KOAH…) tespit edilmiştir. Grup K'da 8 hastada hipertansiyon, 5 hastada diyabet, 5 hastada tiroit, 3 hastada diğer kronik hastalıklar mevcuttu. Grup M'de ise 14 hastada hipertansiyon, 9 hastada diyabet, 6 hastada tiroit ve 6 hastada da diğer kronik hastalıklar bulundu. Gruplar arasında ek hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu hastalıkların gruplar arası dağılımı Tablo 4.1c'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1c. Grupların ek hastalıklar yönünden karşılaştırılması

	Grup K	Grup M	P
Hipertansiyon	8	14	0,052
Diyabet	5	9	0,136
Tiroit	5	6	0,569
Diğer hastalıklar	3	6	0,283

Değerler hasta sayısını belirtmektedir

Sigara kullanımı ve taşıt tutması varlığı POBK'yı etkileyebileceğinden gruplar bu parametreler açısından karşılaştırıldı. Sonuçlar Tablo 4.1d de gösterilmiştir. Gruplar arasında fark bulunmadı.

Tablo 4.1d. Sigara ve taşıt tutması öyküsü olanların gruplara dağılımı

	Grup K	Grup M	P
Sigara kullanımı	4	9	0,068
Taşıt tutması	4	5	0,722

Değerler hasta sayısını belirtmektedir

İki grubun anestezi ve cerrahi süreleri arasında anlamlı fark yoktu. Grup K'nın ortalama anestezi süresi 84,7 ± 27,5 dk, grup M'nin ortalama anestezi süresi 96,1 ± 33,1 dk olarak tespit edilmiştir. Grup K'nın ortalama cerrahi süresi 60,4 ± 27,6 dk, grup M'nin ortalama cerrahi süresi 71,3 ± 32,4 olarak bulunmuştur.

4.2 Hastaların İntraoperatif Takibindeki Hemodinamik Verileri

Çalışmadaki hastaların sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları ile dakikadaki kalp atım hızları ameliyat başlangıcında, anestezi indüksiyonunda, entübasyonda, 5-10-30-60. dakikalarda ve ameliyat bitiminde ölçüldü. Bu veriler Tablo 4.2a, 4.2b ve 4.2c'de gösterilmektedir.

Tablo 4.2a. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarının karşılaştırılması

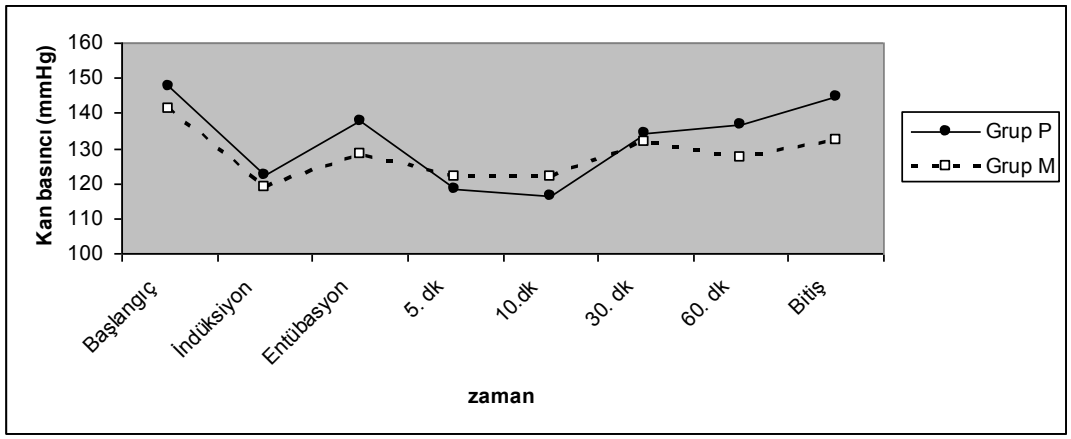
	Sistolik (mmHg)			Diyastolik (mmHg)		
	Grup K	**Grup M**	**p**	**Grup K**	**Grup M**	**p**
Başlangıç	147,64 ±25,56	141,38 ±22,71	0,344	80,06 ±15,10	74,45 ±14,64	0,154
İndüksiyon	122,12 ±17,91	118,76 ±24,50	0,323	74,64 ±12,56	66,00 ±20,08	0,082
Entübasyon	137,82 ±26,76	128,14 ±25,63	0,142	83,06 ±17,86	72,00 ±18,70	**0,027**
5. dk	118,42 ±20,66	121,79 ±23,01	0,48	68,85 ±15,43	64,00 ±19,05	0,602
10.dk	116,21 ±21,60	121,72 ±20,77	0,253	70,88 ±17,63	76,00 ±16,51	0,568
30. dk	133,97 ±22,38	131,97 ±16,45	0,838	79,27 ±14,87	73,00 ±9,48	0,086
60. dk	136,5 ±21,68	127,43 ±18,09	0,114	78,07 ±10,76	68,00 ±13,54	**0,029**
Bitiş	144,64 ±20,49	132,11 ±14,66	0,102	79,14 ±12,95	69,00 ±14,28	**0,036**

Değerler ort ± SD cinsinden verilmiştir; dk: dakika

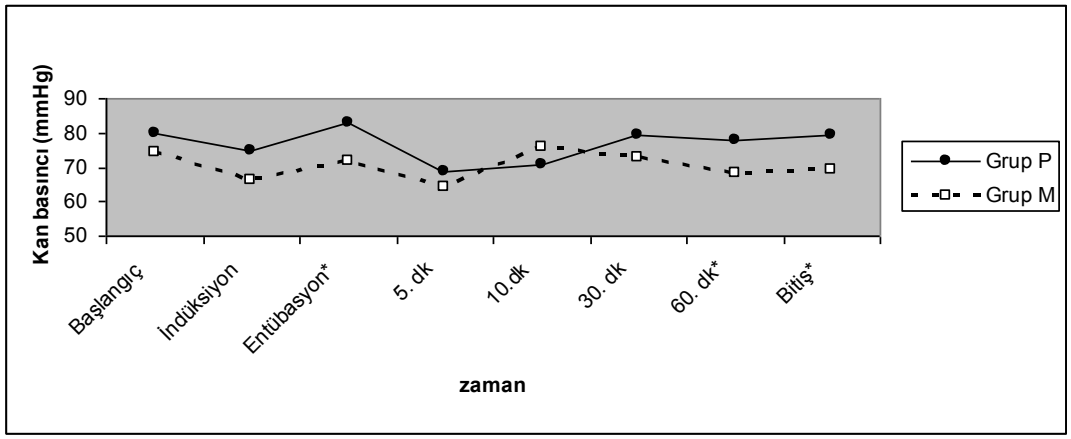
Tablo 4.2b. Ortalama kan basınçlarının karşılaştırılması

	Ortalama (mmHg)		
	Grup K	**Grup M**	**p**
Başlangıç	100,15 ± 18,53	93,90 ± 17,29	0,228
İndüksiyon	88,73 ± 14,25	84,93 ± 22,21	0,306
Entübasyon	100,24 ± 19,24	89,38 ± 20,33	**0,037**
5. dk	84,42 ± 16,26	85,24 ± 20,70	0,886
10.dk	84,30 ± 16,88	88,38 ± 17,45	0,225
30. dk	95,48 ± 17,68	93,55 ± 11,10	0,348
60. dk	96,67 ± 13,67	88,86 ± 12,86	**0,030**
Bitiş	102,32 ± 14,20	92,58 ± 14,24	**0,027**

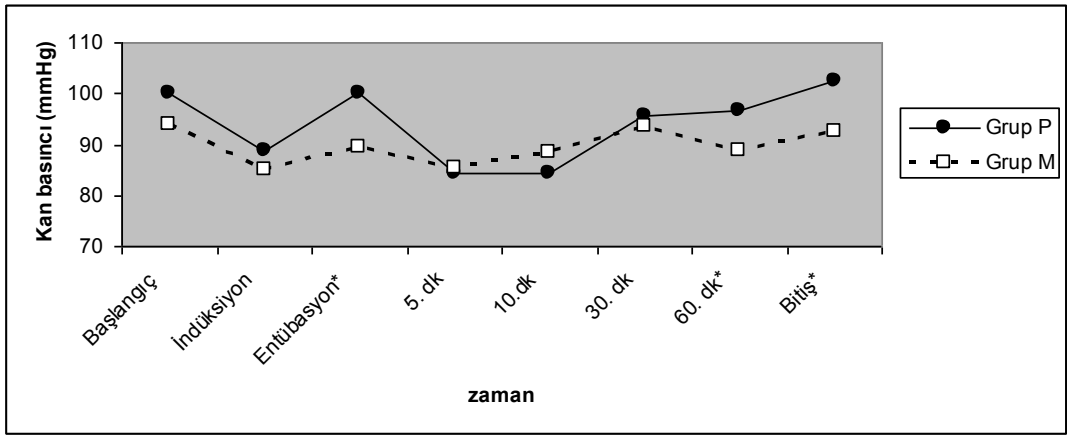
Değerler ort ± SD cinsinden verilmiştir; dk: dakika



Şekil 4.2a. Sistolik kan basıncı değişimlerinin görünümü



Şekil 4.2b. Diyastolik kan basıncı değişimlerinin görünümü
*p<0,05



Şekil 4.2c. Ortalama kan basıncı değişimlerinin görünümü
*p<0,05

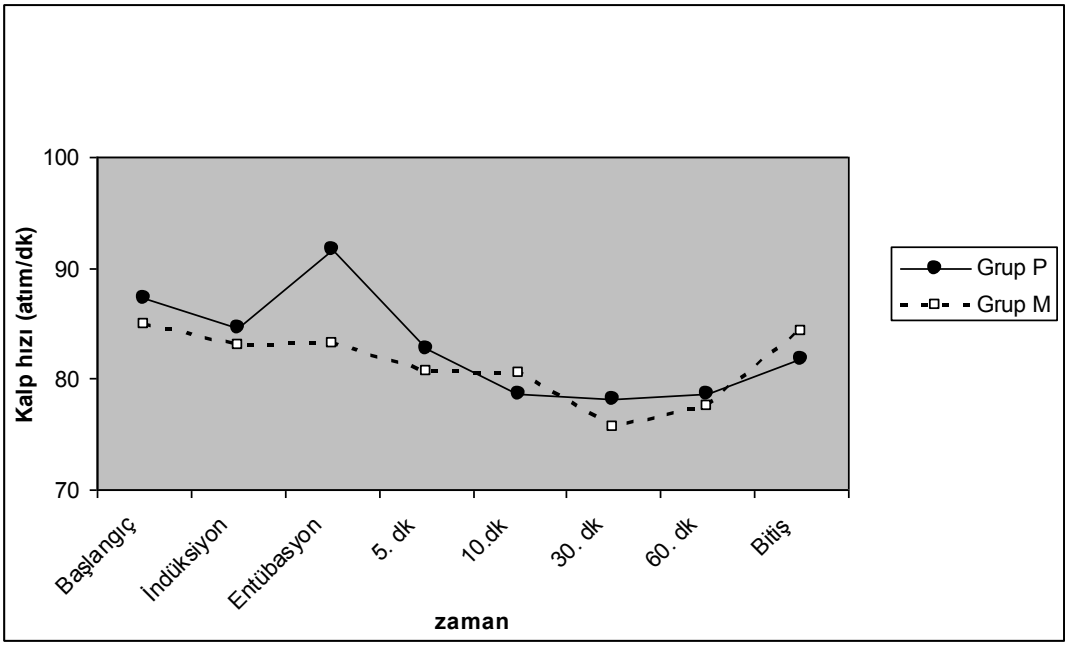
Hastaların sistolik basınç takiplerinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Entübasyonda, 60. dakika ve ameliyat bitiş zamanlarındaki diyastolik basınç, grup M'de daha düşük ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Ortalama basınç diyastolik basınçta olduğu gibi entübasyon, 60. dakika ve ameliyat bitişinde anlamlı olarak grup M'de daha düşük ölçüldü ($p < 0.05$).

Tablo 4.2c. Kalp hızının (atım dk^{-1}) karşılaştırılması

	Grup K	Grup M	p
Başlangıç	87,27 ± 16,06	84,90 ± 16,66	0,719
İndüksiyon	84,64 ± 12,11	83,03 ± 21,14	0,417
Entübasyon	91,67 ± 17,58	83,21 ± 19,09	0,509
5. dk	82,79 ± 17,49	80,62 ± 15,11	0,698
10.dk	78,64 ± 14,54	80,59 ± 18,66	0,762
30. dk	78,12 ± 12,91	75,72 ± 13,19	0,480
60. dk	78,63 ± 16,80	77,57 ± 17,98	0,750
Bitiş	81,77 ± 17,39	84,26 ± 22,92	0,990

Değerler ort ± SD cinsinden verilmiştir; dk: dakika

Hastaların operasyon esnasında kaydedilen kalp hızlarında gruplar arası anlamlı fark bulunmadı.



Şekil 4.2d. Kalp hızı değişimlerinin görünümü

4.3 Risk Faktörlerinin Postoperatif Bulantı Kusma Üzerine Etkisi

Apfel'in POBK risk skorunda bulunan risk faktörleri incelendi. Taşıt tutma öyküsü bulunan 9 hastanın 7'sinde bulantı, 3'ünde kusma tespit edildi. Taşıt tutması ve bulantı arasında pozitif korelasyon bulunsa da anlamlı değildi. Sigara kullanan 13 hastanın 6'sında bulantı, 3'ünde kusma görüldü. POBK öyküsü olan 6 hastanın 5'i bulantıdan şikayet etti. POBK öyküsü ile bulantı arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. POBK öyküsü olan hastaların 3'ünde kusma görüldü. İncelediğimiz bu risk faktörleri ile bulantı ve kusma arasında anlamlı fark yoktu. Çalışmamıza 48 kadın hasta dahil edilmişti. Bu hastaların 30'unda bulantı, 13'inde kusma görüldü. Kadın cinsiyet ile bulantı arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p < 0,005$). Kusma ile kadın cinsiyet arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tablo 4.3a. Risk faktörleri ile POBK ilişkisi

	Bulantı		p	Kusma		p
	Var	Yok		Var	Yok	
Taşıt tutması	7	2	0,149	3	6	0,786
Sigara	6	7	0,764	3	10	0,796
Kadın cinsiyet	30	18	**<0,005**	13	35	0,069
POBK öyküsü	5	1	0,197	3	3	0,293

Değerler hasta sayısını belirtmektedir

Çalışmalarda tanımlanan bir diğer risk faktörü de kadın hastaların menstrüel siklus dönemleridir. Hastaların menapoz ve menstrüel siklus içinde olup olmadıkları belirlendikten sonra menstrüel siklustaki hastaların ovülasyon dönemleri belirlendi. Menstrüel siklus içindeki kadın hastaların ovülasyon döneminde olanlarda % 83 bulantı görülürken, ovülasyon döneminde olmayanlarda % 46 bulantı tespit edildi. Ovülasyon döneminde olan hastaların % 40'ında kusma görülürken, ovülasyon döneminde olmayan hastaların % 28'inde kusma görüldü. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastalara verilen toplam sıvı miktarıyla bulantı ve kusma arasında negatif korelasyon bulunmasına rağmen anlamlı fark yoktu.

Grupların anestezi ve cerrahi sürelerinin bulantı ve kusma üzerine etkileri karşılaştırıldı ve anlamlı fark gösterilemedi.

4.4 Hastaların Apfel skoru ile değerlendirilmesi

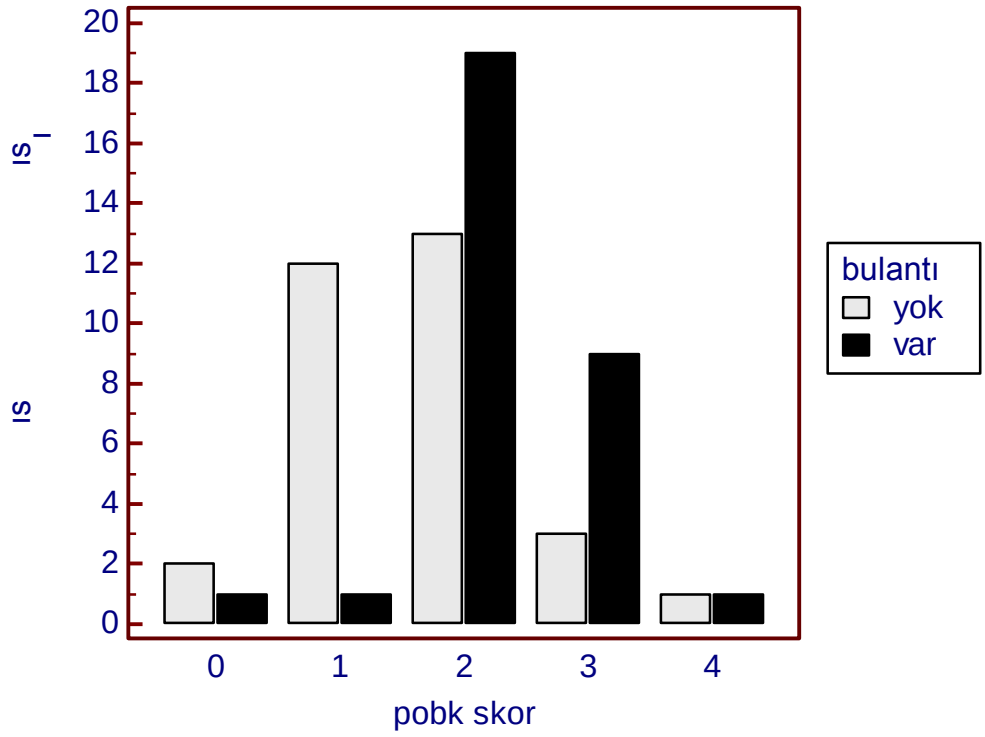
Apfel skorlamasına göre, çalışmamızdaki hastalardan grup K'da 14, grup M'de 18 hasta 2 kriteri karşıladı. Daha az olarak grup K'da 7, grup M'de 6

hastayla 1 kriter karşılanırken, 9 ve 3 hastada ise 3 kriter sağlandı. Çalışmamızdaki hastaların Apfel skoruna göre gruplanması Tablo 4.4a'da gösterilmiştir.

Tablo 4.4a. Grup içi Apfel skorları

	POBK					Toplam
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	
Grup K	2	7	14	9	1	33
Grup M	1	6	18	3	1	29
Toplam	3	13	32	12	2	62

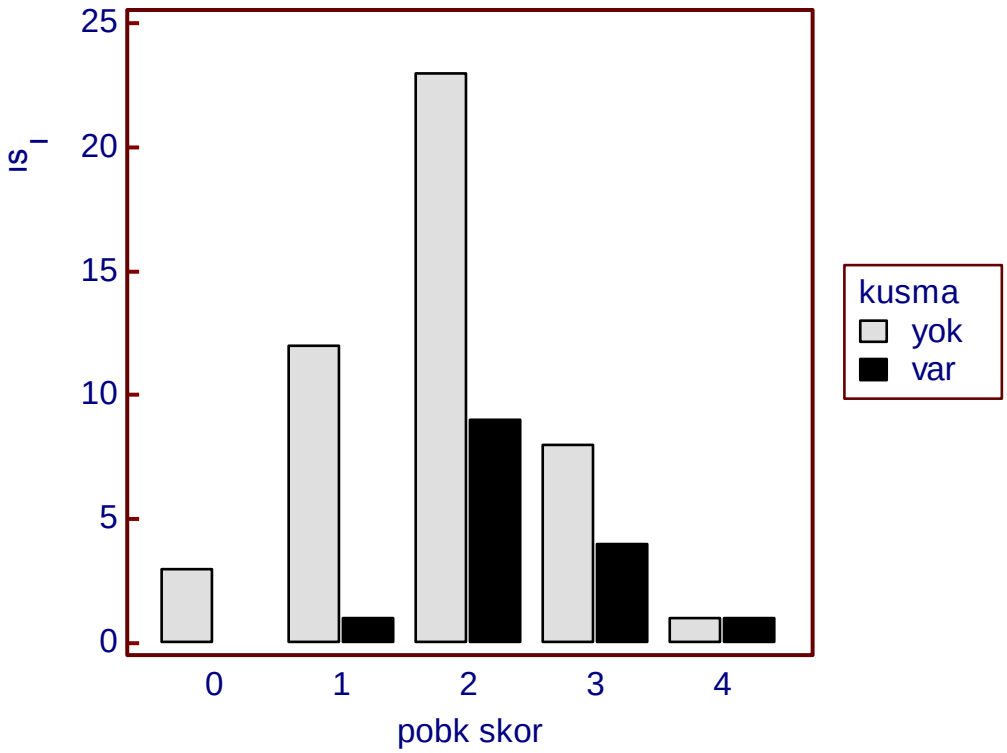
Değerler hasta sayısını belirtmektedir



Şekil 4.4a. POBK skoru ile bulantının ilişkisi

POBK skoru "0" olan hastaların 2'sinde bulantı olmazken 1'inde bulantı görüldü. POBK skoru "1" olan hastaların 12'sinde bulantı şikayeti yokken, tek hastada bulantı mevcuttu. Kriterlerden herhangi birini sağlayan

hastalarda bulantı az görüldü. POBK skoru “2” olan hastaların 13’ünde bulantı olmazken, 19 hastada bulantı oldu. POBK skoru “3” olan hastaların 3’ünde bulantı bulunmadı. 9 hastada ise bu şikayet mevcuttu. 2 ve/veya 3 kriteri sağlayan hastalarda ise bulantının daha fazla olduğu tespit edildi ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0,005). POBK skoru “4” olan iki hastanın birinde bulantı varken diğerinde yoktu.



Şekil 4.4b. Postoperatif Bulantı Kusma Skoru ile Kusmanın İlişkisi

Herhangi bir kriteri sağlamayan 3 hastada (POBK skor=0) kusma görülmedi. POBK skoru “1” olan 13 hastadan yalnızca 1’inde kusma görüldü. POBK skoru “2” olan 23 hastada kusma yokken, 9 hastada kusma mevcuttu. POBK skoru “3” olan 12 hastanın 4’ünde kusma görüldü. POBK skoru “4” olan 2 hastanın birinde kusma tespit edildi. Skorun artmasına rağmen kusma görülen hasta sayısında artma olmadı ve POBK skoruyla kusma arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

4.5 Midazolamın Postoperatif Bulantı Kusmaya etkisi

Postoperatif takiplerde 5. dakikada midazolam grubunda 3 hastada bulantı görülürken, salin grubunda 6 hasta bulantıdan şikayetçi oldu. Midazolam grubundaki hasta sayısı daha az olmasına rağmen anlamlı bulunmadı. 15. dakikada grup K'da 8 hastada bulantı olurken, grup M'de yalnızca 1 hastada bulantı oldu. 15. dakikadaki bulantı oranı midazolam yapılan hastalarda anlamlı olarak daha az görüldü (p <0,05). 30. dakikadaki takiplerde grup K'da 11 hastada bulantı şikayeti varken, grup M'de 3 hastada bulantı şikayeti mevcuttu. Çıkan sonuç anlamlı bulundu (p <0,05). 45. dakikada, 60. dakikada, 2. saatte, 12. saatte ve 24. saatte yapılan takiplerde midazolam grubunda bulantı şikayeti olan hasta sayısı daha az görülmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 6. saatte her iki grupta bulantısı olan hasta sayısı eşit bulundu. Midazolamın postoperatif bulantıya etkisinin gruplar arası dağılımı Tablo 4.5a'da gösterilmiştir.

Tablo 4.5a. Midazolamın postoperatif bulantıya etkisi

	Bulantısı olan hasta sayısı		**p**
	Grup K	**Grup M**	
5. dk	6	3	0,483
15. dk	8	1	**0,029**
30. dk	11	3	**0,031**
45. dk	9	5	0,346
60. dk	9	3	0,092
2. saat	4	3	0,825
6. saat	5	5	0,823
12. saat	5	2	0,432
24. saat	1	0	0,345

P<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir

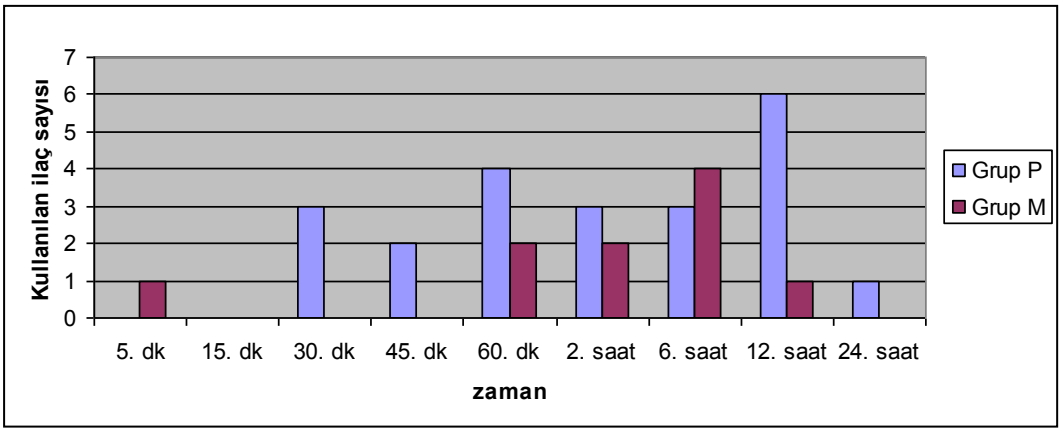
5. dakikada midazolam grubunda tek hastada kusma görüldü. 15. dakikada her iki grupta da kusma olmadı. 12. saatte grup K'da 6 hastada ve grup M'de 1 hastada kusma görüldü. Aralarında sayısal fark bulunmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 30. dakikada, 45. dakikada, 60. dakikada, 2. saatte, 6. saatte, 24. saatte yapılan takiplerde midazolam grubunda kusması olan hasta sayısı daha azdı. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Midazolamın postoperatif kusmaya etkisinin gruplar arası dağılımı Tablo 4.5b'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5b. Midazolamın postoperatif kusmaya etkisi

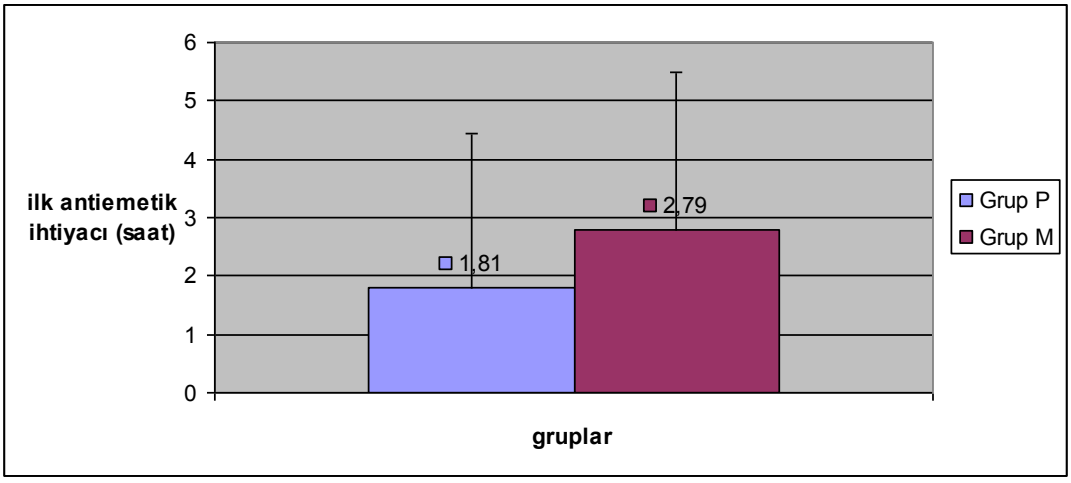
	Kusması olan hasta sayısı		**p**
	Grup K	**Grup M**	
5. dk	0	1	0,468
15. dk	0	0	---
30. dk	2	1	0,632
45. dk	1	0	0,345
60. dk	2	0	0,494
2. saat	3	0	0,241
6. saat	3	2	0,752
12. saat	6	1	0,109
24. saat	1	0	0,345

Gruplar postoperatif antiemetik ilaç ihtiyacı açısından incelendiğinde; midazolam grubunda 5. dk ve 6. saatte daha çok ilaç ihtiyacı oldu. Kontrol grubunda ise ilaç ihtiyacı toplamda daha fazla bulundu. Fakat iki grup arasında postoperatif antiemetik ilaç kullanımı açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Şekil 4.5a'da iki hasta grubunun postoperatif antiemetik ilaç kullanımı farkları gösterilmiştir.

Grup K'da 19 hastanın antiemetik ihtiyacı olmazken, 14 hastaya kurtarıcı ilaç yapıldı. Grup M'de ise 21 hastaya antiemetik ilaç yapılmadı, fakat 8 hastanın kurtarıcı ilaç ihtiyacı oldu. Sayısal olarak midazolam grubuna daha az antiemetik ilaç yapılmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Süre bakımından ilk antiemetik ihtiyacı, grup K'da ortalama 1,81 ± 2,62 saat sonra, grup M'de 2,79 ± 2,71 saat sonra oldu. Midazolam grubunun ilaç yapılma süresi daha uzun idi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Şekil 4.5b'de postoperatif dönemdeki ilk kurtarıcı ilaç yapılma zamanları açısından iki grup arasındaki fark gösterilmiştir.



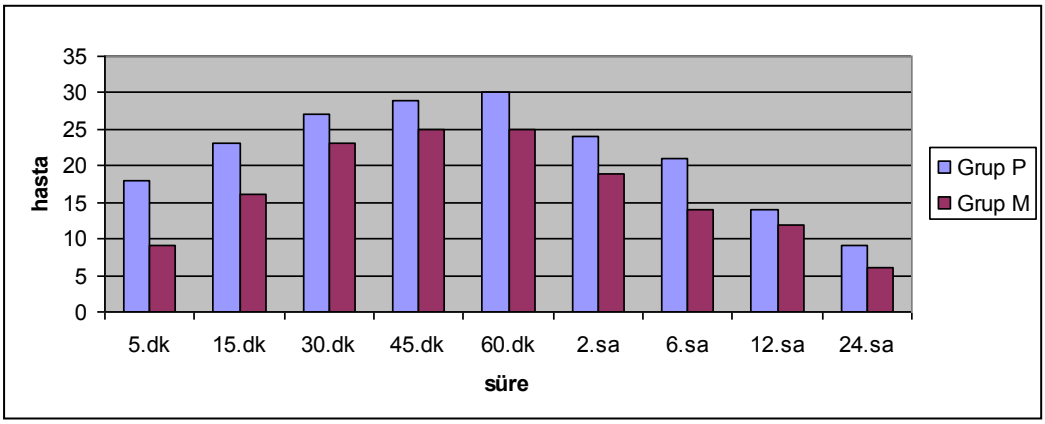
Şekil 4.5a. Postoperatif antiemetik ilaç kullanımı



Şekil 4.5b. İlk kurtarıcı ilacın yapılma süreleri

4.6 Postoperatif Analjezi Etkisi

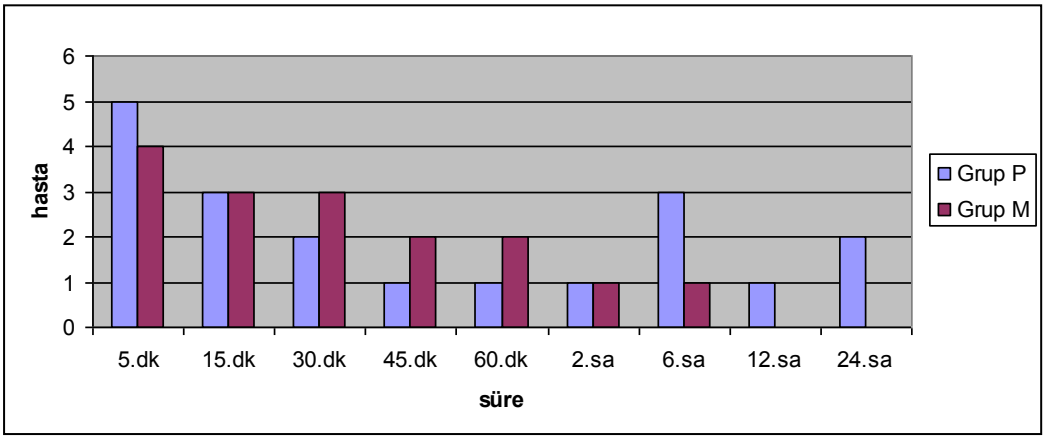
Hastaların tümüne analjezik olarak diklofenak Na intramüsküler uygulandı. Postoperatif iki grup arasında ağrı yakınmasında farklılık olup olmadığına bakıldı. 5. dakikada midazolam yapılan grubun 9'unda ağrı mevcutken, yapılmayan grupta 18 hastada ağrı yakınması vardı. 15. dakikada grup M'de 16 kişide, grup K'da 23 kişide ağrı şikayeti bulundu. 30. dakikada gruplar arası fark azalsa da midazolam grubunda ağrı daha az rastlanan şikayetti (grup K=27, grup M= 23). 45 ve 60. dakikalarda salin verilen hastaların 30'unda, midazolam yapılan hastaların 25'inde ağrı şikayeti oldu. 2.saatte grup K'da daha fazla hastada ağrı görüldü (grup K=24, grup M= 19). 6. 12. ve 24. saatlerde de midazolam grubunda ağrı şikayeti de az oldu (6.saat grup K=21, grup M= 14; 12.saat grup K=14, grup M= 12; 24.saat grup K=9, grup M= 6). Takip boyunca grup M'nin ağrı görülme sıklığı grup K'dan az olmasına rağmen istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı.



Şekil 4.6a. Gruplar arası postoperatif analjezi farkı

4.7 Gruplar Arası Postoperatif Baş Dönmesi ve Somnolans Farkı

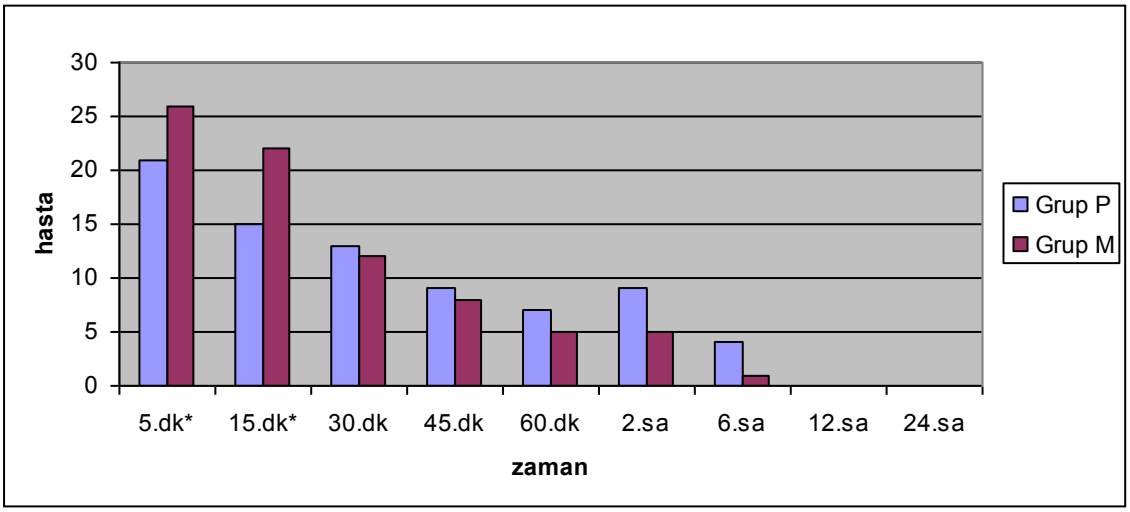
Hastaların baş dönmesi şikayetleri 5. dakikada bir hasta ile farklı bulunurken, 15.dakikada eşit sayıdaydı. 30, 45 ve 60. dakikalarda da midazolam yapılan grupta bir hasta farkla daha az baş dönmesi görüldü. 2.saatte baş dönmesi şikayeti olan hasta sayısı eşit bulundu. 6. saatte midazolam grubunda 1 hastada baş dönmesi yakınması varken, 12. ve 24. saatlerde hiçbir hastada bu şikayet görülmedi. Grup K'da ise 6.saatte 3 hastada, 12. saatte 1 hastada, 24. saatte 2 hastada baş dönmesi şikayeti mevcuttu. Fakat bu veriler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gruplar arası postoperatif baş dönmesi arasındaki fark Şekil 4.7a'da gösterilmiştir.



Şekil 4.7a. Gruplar arası postoperatif baş dönmesi farkı

Hastalar somnolans durumları açısından sorgulandı. 5. dakikada midazolam yapılan gruptan 26 hasta uyuşukluk hissinden şikayetçi iken, salin grubunda bu sayı 21'di. Aralarındaki sayısal fark anlamlı bulundu ($p<0,05$). 15. dakika bulgularına bakıldığında, grup M'de 22 hastada, grup K'da 15 hastada somnolans mevcuttu. Midazolam grubunun daha fazla uyuşukluktan şikayetçi olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

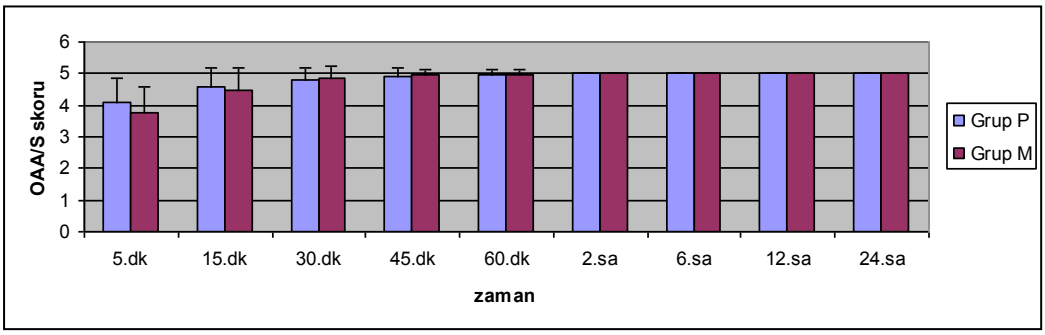
Salin grubunda 30. dakikada 13 hastada, 45. dakika ve 2. saatte 9 hastada, 60. dakikada 7 hastada, 6. saatte 4 hastada uyuşukluk şikayeti mevcuttu. Midazolam grubunda 30. dakikada 12 hastada, 45. dakika 8 hastada, 60. dakikada 5 hastada, 2. saatte 7 hastada, 6.saatte 1 hastada uyuşukluk şikayeti vardı. İlerleyen zamanlarda grup K'da hala uyuşukluk şikayeti mevcutken, grup M'de bu sayı gittikçe azaldı. Her iki grupta da 12. ve 24. saatlerde uyuşukluk şikayeti ortadan kalktı. Bulunan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Şekil 4.7b'de gruplar arası postoperatif uyuşukluk farkı gösterilmiştir.



Şekil 4.7b. Gruplar arası postoperatif somnolans farkı
*p<0,05

4.8 Postoperatif OAA/S Skorlaması

Çalışmamızdaki hastaların OAA/S skoru dağılımına bakıldığında ilk takiplerde midazolam ve salin gruplarının arasında farklı ölçümler alınsa da, 2. saatten sonra tüm hastalar tam uyanıklığa eriştiler. 5 ve 15. dakikalarda midazolam grubunun skorları düşükken, 30 ve 45. dakikalarda salin grubu daha düşük ölçüldü. 60. dakikada her iki grup eşitlendi. Şekil 4.8a'da grupların postoperatif OAA/S farkı gösterilmiştir.



Şekil 4.8a. Gruplar arası postoperatif OAA/S skoru farkı
OAA/S; Observer Assesment of Alertness and Sedation

5. TARTIŞMA

Çok sayıda faktörün etkilediği ve karışık mekanizmaların sonucunda oluşan postoperatif bulantı-kusmanın önlenmesi ve tedavisi için halen pek çok araştırma yapılmaktadır. Emetik yanıttan sorumlu tüm reseptör bölgelerine etkili bir ilaç henüz bulunamamıştır. Laparoskopik girişimler, şaşılık ve orta kulak ameliyatları gibi POBK olasılığı bakımından yüksek risk (%30'dan fazla) taşıyan girişimler için preoperatif dönemde veya anestezi indüksiyonu sırasında piperazin, droperidol, difenhidramin, atropin, skopolamin, metoklopramid ve ondansetron gibi antiemetik ajanlarla profilaksi uygulanması önerilir (1). Ancak bu ilaçların çoğunun kullanımları sedasyon, disfori, hemodinamik değişiklikler ve ekstrapiramidal yan etkileri nedeniyle sınırlı tutulur.

Son yıllarda midazolam POBK profilaksisi için indüksiyon öncesi veya sonrası bolus şeklinde veya postoperatif sürekli infüzyon şeklinde uygulanmaya başlanmıştır (82,83). Midazolam, kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte, antiemetik özellikleri olan bir benzodiazepindir. Öne sürülen mekanizması, glisin benzeri inhibitör etkiler, GABA'nın inhibitör etkilerinin arttırılması, adrenerjik etkilerin arttırılması ve dopamin salınımının inhibisyonudur (84).

Klinisyenler, sedasyon tehlikesi nedeniyle hipnotik ajanları antiemetik etkileri için kullanmakta tereddüt etmektedirler. Polster ve ark (85) 35 gönüllü hastada yaptıkları çalışmada, midazolam ve propofolün sedasyon ve amnestik etkilerini karşılaştırmışlar. Sedasyon skorunun gruplar arasında benzer olduğunu bildirmişlerdir. Sanjay ve ark (86) kardiyak cerrahi sonrası postoperatif bulantı-kusmayı önlemede 0,02 mg kg st^{-1} midazolam infüzyonunu, 6 saat aralıklarla 0,1 mg kg^{-1} dozda uygulanan ondansetron ile

karşılaştırdıkları çalışmalarında sedasyon skorunu her iki çalışma grubunda benzer bulmuşlardır. Ünlügenç ve ark (84) elektif abdominal ve jinekolojik cerrahi uygulanıp derlenme odasına alındıktan sonraki 2 saat içinde bulantı-kusma şikayeti olan hastalarda yaptıkları çalışmalarında 15 mg propofol, 1 mg ve 2 mg midazolam ve 4 mg ondansetron kullandıkları 4 grup oluşturmuşlar. Propofol ve 2 mg midazolam uygulanan gruplarda sedasyonun daha fazla olduğunu (5. dk ve 15. dk), ancak derin sedasyona yol açmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda iki grup arasında sedasyon skoru açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Postoperatif 2. saatte ise tüm hastalar tam uyanıklığa eriştiler (grafik 4.8a). Fakat hastaların subjektif değerlendirmeleri olan uyuşukluk şikayeti midazolam yapılan grupta ilk 15 dakikada daha fazla bulundu. Daha sonraki takiplerinde azalarak 12. saatten sonra ortadan kalktı. Baş dönmesi şikayeti açısından iki grup arasında fark bulunmadı.

Splinter ve ark (87) tonsillektomi ya da adenoidektomi uygulanan çocuklarda anestezi indüksiyonundan hemen sonra verilen 75 mcg kg^{-1} midazolamın postoperatif kusmayı kontrolya göre azalttığını (%42'ye karşı %57) bildirmişlerdir. Ünlügenç ve ark (84) çalışmalarında midazolamın, postoperatif bulantı-kusmanın tedavisinde ondansetron kadar etkili olduğunu, ancak 2 mg midazolamın 1 mg midazolama göre daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Coşkun ve ark (88) majör jinekolojik operasyon uygulanan hastalarda yaptıkları çalışmada, indüksiyonda verilen 0,2 mg kg^{-1} midazolamın postoperatif bulantı-kusmaya etkisinin olmadığını, ancak dekzametazon ilavesinin profilaktik antiemetik etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Kevin P ve ark (89)'nın yaptığı bir çalışmada postoperatif dönemde midazolamın kontrolya göre bulantıda azalma sağladığı gösterilmiş (%25-%50; p=0,03). Aynı çalışmada kusma oranında da azalma gösterilmiş olmasına rağmen istatiksel anlam bulunamamış (%8-%21). Midazolamın dirençli POBK'da başarılı bir şekilde kullanımı ve diğer antiemetiklerin başarısızlığı belgelenmiştir (70,90,91). Abdominal cerrahide yapılan başka

bir çalışmada da cerrahinin bitiminden 30 dakika önce intravenöz olarak uygulanan 2 mg (35 mcg kg^{-1}) midazolamın premedikasyonda uygulanan aynı dozdaki midazolama göre POBK insidansını azalttığı gösterilmiştir (60). Bizim çalışmamızda midazolam grubuna cerrahi bitiminden 15 dakika önce 0,04 mcg kg^{-1} midazolam intravenöz olarak uygulandı. Postoperatif bulantı oranı toplamda %50 olarak bulundu. Bunun %42'si midazolam yapılan grupta iken, %58'i kontrol grubuydu. Midazolamın bulantı üzerine takip süresince daha etkili olduğu görünmemesine rağmen 15. ve 30. dakikalarda midazolam yapılan hastalarda görülen bulantı şikayeti anlamlı olarak daha azdı. 24 saatlik takipte midazolam grubunda tekrarlayan bulantı epizodları daha az görüldü. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışma dahilinde %24 oranında kusma görüldü. Midazolamın kusma üzerindeki etkisine bakıldığında, midazolam grubunda %27, kontrol grubunda %73 oranında kusma görüldü. Fakat iki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların kurtarıcı ilaç yapılma saatleri kıyaslandığında, kontrol grubuna ortalama 1,81 ± 2,62 saat, midazolam grubuna ise 2,79 ± 2,71 saat sonra ilk antiemetik ilaç yapıldı. Midazolam grubunun antiemetik ilaç ihtiyacı daha geç ortaya çıktı. Kontrol grubunda toplamda antiemetik ihtiyacı daha fazla bulundu. Midazolam grubunda ilk 45 dakikada kurtarıcı ilaç ihtiyacı olmadı. Ancak bu veriler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Postoperatif ağrı şikayeti açısından iki grup arasındaki fark değerlendirildi. Kontrol grubunda ağrısı olan hasta sayısı daha fazlaydı. 24 saatlik takip boyunca midazolam yapılan hastalarda ağrı şikayeti daha az oldu ve daha az analjezik ilaç kullanıldı.

POBK, hastaların rahatsızlığının, hoşnutsuzluğunun (28) ve hastanede kalış süresinin uzaması nedeniyle maliyetin artmasıyla sonuçlanır. Bir çalışmada gösterildiği üzere POBK gelişen hastaların % 25'inde taburculuk süresi uzarken (92) bir diğer çalışmada ise hastalar efektif antiemetik tedavi için

100 dolar sarf etmek zorunda kalabilirler (93). Hem hastaların konforunu arttırmak için hem de maliyeti azaltmak amacıyla profilaktik antiemetik yapılması gereken hastalar POBK risk skorları geliştirilerek belirlenmeye çalışılmıştır.

POBK risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, ortaya konulan en önemli hazırlayıcı faktör olmuştur. Belville ve ark (30)'nın yaptığı çalışmada POBK oranı kadınlarda %28, erkeklerde ise %9,3 olarak bulunmuş. Apfel ve ark (94) kadın cinsiyette POBK gelişimini erkeklerden 3,6 kat daha fazla bulmuşlar. Yapılan çalışmalarda aksi sonuç gösterilememiştir (95). Bizim çalışmamızda 48 kadın hastanın 30'unda bulantı, 13'inde kusma görüldü. Kadın cinsiyet ile bulantı arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0,005$). Bu sonucun en önemli sebebi olarak gonadatropinlerin siklik salınımı gösterilmiştir. Endokrin değişikliklerin area postremayı daha sensitif hale getirdiği düşünülür. Ek olarak, emetik yolakları içeren bölgelerin kusma merkezine uyarı gönderilmesinde önemli role sahip olabileceği ve bu bölgelerin değişik nörotransmiter reseptörlerine yüksek yoğunlukta sahip olduğu düşünülür. Östrojen ve progesteronun nörotransmiter sentezi ve metabolizmasını etkilediğine dair kanıtlar gitgide artmaktadır (96).

Beattie ve ark (38) 235 hastada yaptıkları çalışmada, premenstrüel dönemin POBK riskini arttırdığını göstermişler. Honkavaara ve ark (39)'nın yaptığı çalışmada ise 68 düzenli menstrüel siklusu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilip 4 gruba ayrılmış. Pre-menstrüel, foliküler, ovulatuar ve luteal fazdaki hastalar incelenmiş. Luteal faz ve periovülatuar fazın POBK riskini arttığı bulunmuş. Gratz ve ark (96) da menstrüel siklusun dönemlerinin POBK üzerinde etkisini araştırmışlar ve kontrol grubunda menstrüel siklusun dönemlerinin bulantı ve kusma üzerine etkisini gösterememişler. Kullandıkları antiemetik ilacın (ondansetron) menstrüel siklusun her dönemine eşit derecede etkili olduğunu göstermişler. Bizim çalışmamızda

menstrüel siklusun bütün dönemleri ayrı ayrı değerlendirilmemiş olsa da ovülasyon dönemi kendi içinde değerlendirildi. Ovülasyon döneminde olan hastaların %83'ünde bulantı olurken, menstrüel siklusun diğer fazlarındaki hastalarda %46 bulantı tespit edildi. Kusma oranları değerlendirildiğinde %40 ovülasyon dönemi ve %28 ovülasyon dışı dönemler olarak bulundu. Ovülasyon döneminde bulantı ve kusma riski yüksek görünse de anlamlı bulunmadı.

Çalışmalarda POBK için diğer bir belirleyici unsur da sigara içimi olarak bulunmuştur. Koivuranta ve ark (32) sigara içimini bulantı ve kusma için belirleyici beş faktörden biri olarak bulmuşlar. Sigara içen hastalarda bulantı ve kusma riski daha düşük bulunmuştur. Sinclair ve ark (97) sigara kullananlarda POBK'yı %34 daha az bulmuşlar. Sigara ve POBK ilişkisi yıllarca kanıtlanamamış ve Cohen ve ark (31)'nın Kanada'da yaptığı çok merkezli çalışma ile gösterilmiş. Sigaranın içerdiği polisiklik hidrokarbon gibi kimyasallar, karaciğer enzimlerinin potent indükleyicisidir. Karaciğerde yıkılan anestezik ilaçların sigara içen hastalarda daha hızlı temizlenmesi ile POBK riskini azalttığı düşünülmektedir (98). Ancak bizim çalışmamızda, bulantı kusma şikayeti olan ve olmayan hastalar arasında sigara içimi açısından bir fark yoktu ve bunun sebebini örneklem sayısının az olması ile açıklayabiliriz.

POBK öyküsünün kimyasal faktörlerle ve taşıt tutmasının vestibuler disfonksiyon gibi fiziksel faktörlerle ilişkisi olduğu düşünülmeye başlanıldıktan sonra her iki faktör ayrı ayrı tanımlanmıştır (32). Ek olarak yapılan bir analizde her iki faktörün de bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber her iki faktörün POBK riskini artırması eşit oranlardadır ve taşıt tutması ve POBK öyküsü olan hastalarda insidans %1'dir (94). Sinclair ve ark (97) POBK öyküsünü hazırlayıcı faktör olarak tanımlamışlar. Daha önceden POBK şikayeti olan hastalarda POBK riskinin

üç kat arttığı bulunmuştur. Stadler ve ark (99) POBK ve taşıt tutması öyküsünü birlikte değerlendirmiş ve POBK için risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise POBK ve taşıt tutması ayrı ayrı sorgulandı. Taşıt tutması %77,8 bulantı, %33,3 kusma ile pozitif korelasyon gösterdi. POBK öyküsü olan hastaların %83,3'ünde bulantı, %50 hastada kusma görüldü. Fakat her ikisinin de bulantı ve kusma riskini arttırmadığı bulundu.

Apfel ve ark (94) anestezi süresinin uzunluğunun POBK riskini arttırdığını göstermişlerdir. Sinclair ve ark (97) ise anestezi süresinin her 30 dakika uzamasında POBK riskini %59 arttırdığını bulmuşlar. Ayrıca 30-90 dakika süren anestezi sonrası %17,5 POBK görülürken, 150-210 dakika süren anestezi sonrası %46'ya yükseldiği bulunmuştur.

Diğer bir etken cerrahi süresi olarak bulunmuş. Koivuranta ve ark (32) nın yaptığı çalışmada 2 saatten uzun süren cerrahi prosedürlerin POBK riskini artırdığı bulunmuştur. Fakat Stadler ve ark (99) anestezi ve cerrahi sürelerinin POBK insidansı ile direkt bir bağlantısı olduğu gösterememiştir. Bizim çalışmamızda da anestezi ve cerrahi süresinin POBK üzerine etkisi gösterilemedi.

6. SONUÇ

Postoperatif dönemde hastalar açısından en rahatsız edici durumlardan biri olan bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisi için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda farklı gruptan çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmış ancak halen ideal bir antiemetik ajan bulunamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda midazolam POBK'nın önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Yaptığımız çalışmada midazolam hastalara ameliyat bitiminden önce uygulanmış ve postoperatif erken dönemde kontrolya göre bulantının önlenmesinde başarılı bulunmuştur. Kusmayı ise azalttığı gösterilmiş ama anlamlı farklılık bulunmamıştır. Midazolamın muhtemel etki mekanizmasının "kemoreseptör trigger zon" daki dopaminin sentezi, salınımı ve postsinaptik etkilerinin azaltılması olduğu düşünülüyor. Midazolamın kusma üzerindeki etkisinin daha net anlaşılabilmesi için hasta sayısının arttırılmasının yararlı olacağı kanısındayız.

POBK'nın oluşmaması ve tedavisi için midazolamın ne zaman ve hangi dozda uygulanacağı konusunda kesin bir görüş yoktur. Yapılan çalışmalara göre midazolam POBK'nın azaltılmasında diğer ilaçlara alternatif olabilecek veya diğer ilaçlarla beraber kullanılabilecek bir ajandır. Ancak doğru uygulama zamanı ve doğru dozun belirlenmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara gerek vardır.

ÖZET

LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ SONRASINDA MİDAZOLAMIN BULANTI KUSMA ÜZERİNE ETKİSİ

Anestezi ve cerrahinin sık görülen ve rahatsız edici bir yan etkisi olan postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisi amacıyla birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmanın amacı da, laparoskopik kolesistektomi olan hastalarda midazolamın POBK'ya olan etkilerini araştırmaktır. Midazolamın etkisinin "kemoreseptör trigger zon" üzerinden olduğu düşünülüyor.

Laparoskopik kolesistektomi planlanan 18-65 yaş arası ASA I-II grubu 62 hasta çalışmaya dahil edildi. Olgular rastgele iki gruba ayrıldı. Midazolam grubuna (grup M, n=29), cerrahi bitiminden 15 dakika önce 0,04 mcg kg^{-1} midazolam intravenöz uygulandı. Diğer gruba (grup K, n=33) eş zamanlı 3 mL %0,9'luk NaCl verildi. İndüksiyonda her hastaya, 5 mg kg^{-1} tiyopental + 0,6 mg roküronyum ve 2 mcg kg^{-1} fentanyl uygulandı. %50 O_2 + %50 N_2O + %2-3 sevofluran ile anestezi idamesi sağlandı. Ventilasyonları tidal volüm 7 mL kg^{-1}, frekans 14 dk^{-1} şeklinde ayarlandı. Cerrahi başlamadan önce analjezi amaçlı diklofenak Na (im) uygulandı.

Ekstübasyondan itibaren hastalar POBK açısından değerlendirildi ve postoperatif ilk 24 saat boyunca çeşitli zaman dilimlerinde bulantı ve kusma sıklığı takip edildi. Bulgular iki grup arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Postoperatif ilk 30 dakika içinde bulantı sıklığı midazolam grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha azdı ($p<0,05$). Diğer zaman dilimlerinde ise iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. İki grup arasında kusma görülme sıklığı açısından fark bulunmadı. Hastaların bulantı ve kusma yatkınlıkları değerlendirildi. Kadın cinsiyet prediktif etken olarak anlamlı bulundu. Değerlendirilen diğer etkenler olan sigara içimi, POBK ve taşıt tutması öyküsü, anestezi ve cerrahi süre bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sonuç olarak, midazolamın erken dönemde bulantıyı azalttığı çalışmamızda gösterilmiştir. Hastalar için oldukça rahatsız edici bir semptom olan bulantının özellikle erken dönemde azaltılması ameliyattan sonraki süreçte hasta konforunu artırarak daha iyi bir derlenme sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Midazolam; POBK; Anestezi; Antiemetik; Laparoskopik kolesistektomi

SUMMARY

THE EFFECT OF MİDAZOLAM ON NAUSEA AND VOMİTİNG FOLLOWİNG LAPAROSCOPİC CHOLECYSTECTOMY

Postoperative nausea and vomiting (PONV) is a common and disturbing side effect of anesthesia and surgery. There are several studies for prevention and treatment of PONV. The purpose of this study is to investigate the effects of midazolam on PONV in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. It is thought that midazolam effects chemoreceptor trigger zone.

ASA I-II, 62 patients aged 18-65 years scheduled for laparoscopic cholecystectomy were included in the study. The patients were randomly divided into two groups. While the patients in the midazolam group (group M, n = 29) were given intravenously 0.04 mcg kg^{-1} midazolam 15 minutes before the end of surgery, 3 mL of 0.9% NaCl was administered to the patients in the placebo group (group P, n = 33). Induction was performed with 5 mg kg^{-1} thiopental sodium, 0.6 mg kg^{-1} rocuronium and 2 mcg kg^{-1} fentanyl in all patients. Anesthesia was maintained with 50% O_2 + 50% N_2O and sevoflurane 2-3%. The patients were ventilated mechanically with a tidal volume of 7 mL kg^{-1} and the frequency 14 min^{-1}. In order to provide postoperative analgesia, intramuscularly diclofenac sodium was administered to all patients before the surgery.

After extubation, the patients were evaluated for the incidence of postoperative nausea and vomiting in various time periods during the first 24 hours. The results of two groups were compared statistically. The frequency of postoperative nausea in the first 30 minutes in midazolam group was lower than the control group and this was statistically significant ($p < 0.05$). There were no significant differences between the two groups at the other time periods. The incidence of vomiting was not statistically different between the two groups. The predisposition of the patients for nausea and vomiting were also evaluated. Female gender is found a significant predictive factor. There were no significant differences between the two groups related to the other factors such as smoking, history of PONV and motion sickness, duration of anesthesia and surgery.

In conclusion, midazolam is shown to reduce nausea in the early postoperative period. The early reduction of nausea, which is a quite a disturbing symptom for patients, increases the patients' comfort after surgery and provides a better recovery.

Key words: Midazolam; Surgery; Anesthesia; Risk factors; Prevention; PONV

KAYNAKLAR

1 Watcha ME White PE. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. Anesthesiology. 1992; 77: 162–184.

2 Naguib M, Bakry AKE, Khoshim MHB, Channa AB, Gammal ME, Gammal KE, Elhattab YS, Attia M, Jaroudi R, Saddique A. Prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, tropisetron, granisetron, and metoclopramide in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind comparison with placebo. Canadian Journal of Anaesthesiology (1996) 43: 226–231.

3 Anthony L. Kovac. Prevention and Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting. Drugs. 2000 Feb; 59 (2): 213–243.

4 Heidari SM, Saryazdi H, Saghaei M. Effect of intravenous midazolam premedication on postoperative nausea and vomiting after cholecystectomy. Acta Anaesthesiology. 2004, 42: 77–80.

5 Bauer KP, Dom PM, Ramirez AM, O'Flaherty JE. Preoperative intravenous midazolam: benefits beyond anxiolysis. Jounal of Clinical Anesthesiology. 2004, 16: 177–183.

6 Apfel CC, Roewer N, Korttila K. How to study postoperative nausea and vomiting. Acta Anaesthesiology Scandinavia. 2002; 46: 921– 28.

7 Tramer MR. Treatment of postoperative nausea and vomiting. BMJ 2003; 327: 762–3*

8 Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, Heineck R, Greim CA, Roewer N. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. Br itish Journal of Anaesthesia 2002; 88: 659–68.*

9 Scuderi PE, Conlay LA. Postoperative nausea and vomiting and outcome. Int Anesthesiol Clin 2003; 41: 165–74.

10 Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, Kovac A, Philip BK, Sesler DI, Temo J, Tramer MR, Watcha MF. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. Anesthesia and Analgesia 2003; 97: 62–71.

11 Borison HL, Wang SC. Physiology and pharmacology of vomiting. Pharm Rev 1953; 5: 192-230.*

12 Wang SC, Borison HL. The vomiting center: a critical experimental analysis. Arch Neuro Psych 1950; 63: 928-41.*

13 Andrews PLR, Davis CJ, Binham S, Davidson HI, Hawthorn J, Maskell L. The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology and plasticity. Can J Physiol Pharmacol 1990; 668: 325-45.

14 Borison HL, McCarthy LE. Neuropharmacology of chemotherapy induced emesis. Drugs 1983; 25 Suppl. 1: 8-17.*

15 Borison HL. Area postrema: chemoreceptor circumventricular organ of the medulla oblongata. Prog Neurobiol 1989; 32: 351-90.

16 Stefanini E, Clement-Cormier Y. Detection of receptors in the area postrema. Eur J Pharmacol 1981; 74: 257-60.*

17 Wamsley JK, Lewis MS, Young WS, Kuhar MJ. Autoradiographic localization of muscarinic cholinergic receptors in rat brainstem. J Neurosci 1981; 1: 176-91.

18 Atweh SF, Kuhar MJ. Autoradiographic localization of opiate receptors in the rat brain. II: the brain stem. Brain Res 1977; 129: 1-12.*

19 Palacios JM, Wamsley JK, Kuhar MJ. The distribution of histamine H1-receptors in the rat brain: an autoradiographic study. Neuroscience 1981; 6: 15-7.*

20 Waeber C, Dixon K, Hoyer D, et al. Localisation by autoradiography of neuronal 5-HT3 receptors in themouse. Eur J Pharmacol 1988; 151: 351-2.

21 Anthony L. Kovac. Prevention and Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting. Drugs. 2000 Feb; 59 (2): 213–243' den alınmıştır.

22 Kapur PA. The big 'little problem' [editorial]. Anesth Analg 1991; 73: 243-5.

23 Cohen MM, Cameron CB, Duncan PG. Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period. Anesth Analg 1990; 70: 160-7.

24 Gold BS, Kitz DS, Lecky JH, Neuhaus JM. Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. JAMA 1989; 262: 3003-10.

25 Honkavaara P. Effect of transdermal hyoscine on nausea and vomiting during and after middle-ear surgery under local anesthesia. Br J Anaesth 1996; 76: 749-50

26 Philip BK. Etiologies of postoperative nausea and vomiting. Pharmacy Ther 1997; 22 (7 Suppl.): 18-25S.

27 Haigh CG, Kaplan LA, Durham JA. Nausea and vomiting after gynecological surgery: a meta-analysis of factors affecting their incidence. Br J Anaesth 1993; 71: 512-22.

28 Palazzo MGA, Strunin L. Anaesthesia and emesis. I: etiology. Can Anaesth Soc J 1984; 31: 178-87.

29 Bellville J. Postanesthetic nausea and vomiting. Anesthesiology 1961; 22 (5): 773-80.

30 Bellville JW, Bross IDJ, Howland WS. Postoperative nausea and vomiting IV: factors related to postoperative nausea and vomiting. Anesthesiology 1960; 21 (2): 186-93.

31 Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA. The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. Anesth Analg 1994; 78: 7-16.

32 Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia 1997; 52: 443-9.

33 Anderson R, Krohg K. Pain as a major cause of postoperative nausea. Can Anaesth Soc J 1976; 23: 366-9.

34 Smessaert A, Schehr CA, Artusio Jr JF. Nausea and vomiting in the immediate postanesthetic period. JAMA 1959; 170: 2072-6 [abstract].

35 Vance JP, Neill RS, Norris W. The incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting in a plastic surgical unit. Br J Plast Surg 1973; 26: 336-9.

36 Jenkins JC, Lahay D. Central mechanisms of vomiting related to catecholamine response: anaesthetic implication. Can Anaesth Soc J 1971; 18: 434-41.

37 Rees MR, Clark RA, Holdsworth CD. The effect of beta adrenoreceptor agonists and antagonists on gastric emptying in man. Br J Clin Pharmacol 1980; 10: 551-4.

38 Beattie WS, Lindblad T, Buckley DN, Forrest JB. The incidence of postoperative nausea and vomiting in women undergoing laparoscopy is influenced by the day of menstrual cycle. Can J Anaesth 1991; 38 (3): 298-302.

39 Honkavaara P, Lehtinen AM, Hovorka J, Korttila K. Nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy depends upon the phase of the menstrual cycle. Can J Anaesth 1991; 38: 876-9.

40 Gratz I, Allen E, Afshar M, et al. The effects of the menstrual cycle on the incidence of emesis and efficacy of ondansetron. Anesth Analg 1996; 83: 656-9.

41 Purkis IE. Factors that influence postoperative vomiting. Can Anaesth Soc J 1974; 11: 335-53.

42 Rowley MP, Brown TCK. Postoperative vomiting in children. Anaesth Intensive Care 1982; 10 (4): 309-13.

43 Read NW, Houghton LA. Physiology of gastric emptying and the pathophysiology of gastroparesis. Gastroenterol Clin N Am 1989; 18: 359-73 [abstract].

44 Dundee JW, Moore J, Nicholl RM. Studies of drugs given before anaesthesia II: a method for the assessment of their influence on the course of anaesthesia. Br J Anaesth 1962; 34: 523-6 [abstract].

45 Lonie DS, Harper NJN. Nitrous oxide and vomiting: the effect of nitrous oxide on the incidence of vomiting following gynecological laparoscopy. Anaesthesia 1986; 141: 703–7.

46 Melnick BM, Johnson LS. Effect of eliminating nitrous oxidein outpatient anesthesia. Anesthesiology 1987; 67: 982–4.

47 Eger EI. Anesthesia uptake and action. Baltimore (MD): Williams and Wilkins, 1981: 171–7.

48 Eger EI. Nitrous oxide/N2O. New York (NY): Elsevier, 1985: 93–100.

49 King JH, Milakiewicz R, Carli F, Deacock AR. Influence of neostigmine on postoperative vomiting. Br J Anaesth 1988; 61: 403–6 [abstract].

50 Salmenperä M, Kuoppamäki R, Salmenperä A. Do anticholinergic agents affect the occurrence of postanesthetic nausea? Acta Anaesthesiol Scand 1992; 36: 445–8.

51 ASA Task Force on Preoperative Fasting. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures. Anesthesiology 1999; 90: 896–905.

52 Stein JM. Factors affecting nausea and vomiting in the plastic surgery patient. Plast Reconstr Surg 1982; 70: 505–11 [abstract].

53 Hovorka J, Korttila K, Erkola O. Gastric aspiration at the end of anaesthesia does not decrease postoperative nausea and vomiting. Anaesth Intensive Care 1990; 18: 58–61.

54 Hovorka J, Korttila K, Erkola O. The experience of the person ventilating the lungs does influence postoperative nausea and vomiting. Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34: 203–5.

55 Crocker JS, Vandam LD. Concerning nausea and vomiting during spinal anesthesia. Anesthesiology 1959; 20: 587–90.

56 Green NM. Physiology of spinal anesthesia. 3rd ed. Baltimore (MD): Williams and Wilkins, 1981: 258–60.

57 Yogendran S, Asokumar B, Cheng DC, Chung F. A prospective randomized double-blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on adverse outcomes on outpatient surgery. Anesth Analg 1995; 80: 682–6.

58 Magner JJ, McCaul C, Carton E, Gardiner J, Buggy D. Effect of intravenouscrystalloid infusion on postoperative nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy: comparison of 30 and 10 mL kg. Br J Anaesth 2004; 93: 381–5.

59 Davidson GM. Intraoperative fluid and electrolyte requirements. Anaesth Intensive Care 1977; 5: 333–8 [abstract].

60 Mohammad Reza Safavi; Azim Honarmand M.E.J. Low dose intravenous midazolam for prevention of ponv, in lower abdominal surgery Preoperative vs Intraoperative Administration. Anesth 20 (1), 2009, 75–82.

61 Adriani J, Summers FW, Antony SO. Is the prophylactic use of antiemetics in surgical patients justified? JAMA 1961; 175 (8): 666–71 [abstract].

62 Toner CC, Broomhead CJ, Littlejohn IH, Sarma GS, Powney JG, Palazzo MG, Evans SJ, Strunin L. Prediction of postoperative nausea and vomiting using a logistic regression model. Br J Anaesth 1996; 76: 347–51.

63 Apfel C, Laara E, Koivuranta M, Merja, Greim C,Roewer N. A simplified risk score for predicting postanesthetic nausea and vomiting. Anesthesiology 1999; 91: 693–700.

64 M. Gerecke. Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepınes. Br. J. clin. Pharmac. (1983), 16, 11S-16S

65 G. Edward Morgan, Jr. Nonvolatile Anesthetic Agents. Clinical Anesthesiology 2004: 2: 160–174.

66 Biebuyck JF, Suter PM, Wilder-Smith OH, Borgeat A. The Nonhypnotic Therapeutic Applications of Propofol. Anesthesiology 1994: 80 (3): 643–56

67 Sean P. Spina, B.Sc.Pharm.; Mary H. H. Ensom, Pharm.D. Clinical Pharmacokinetic Monitoring of Midazolam in Critically ill Patients Pharmacotherapy. 2007;27(3):389-398

68 Reves Jg, Fragen Rj, Vınık Hr, Greenblatt Dj. Midazolam: pharmacology and uses. Anesthesiology 1985; 62: 310–324.

69 F. Rodolà. Midazolam as an anti-emetic. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2006; 10: 121-126

70 Di Florio T. The use of midazolam for persistent postoperative nausea and vomiting. Anaesth Intens Care 1992; 20: 383–386.

71 Phillis Jw, O'regan Mh. Benzodiazepine interaction with adenosine systems explains some anomalies in GABA hypothesis. Trends Pharmacol Sci 1988; 9: 153–154.

72 Wood Pl, Kim Hs, Boyer Wc, Hutchinson A. Inhibition of nigrostriatal release of dopamine in the rat by adenosine receptor agonists: A1 receptor mediation. Neuropharmacology 1989; 28: 21–25.

73 Takada K, Murai T, Kanayama T, Koshikawa N. Effects of midazolam and flunitrazepam on the release of dopamine from rat striatum measured in vivo microdialysis. Br J Anaesth 1993; 70: 181–185.

74 Takada K. Reduction of dopamine release and postoperative emesis by benzodiazepines. Br J Anaesth 1993; 71: 325.

75 Racke K, Schwore H, Kılbınger H. The pharmacology of 5 HT release from enterochromaffin cells. In: Reynolds WM, Andrews PLR, Davis CJ (Eds). Serotonin and the scientific basis of antiemetic therapy. Oxford Clinical Communications 1995; 84–89.

76 Wang Sm, Kain Zn. Preoperative anxiety and postoperative nausea and vomiting in children: is there an association? Anesth Analg 2000; 90: 571–575.

77 Zedie N, Amory DW, Wagner BK, O'hara DA. Comparison of intranasal midazolam and sufentanil premedication in pediatric outpatients. Clin Pharmacol Ther 1996; 59: 341–348.

78 Golparvar M, Saghaei M, Sajedi P, Razavi SS. Paradoxical reaction following intravenous midazolam premedication in pediatric patients–a randomized placebo controlled trial of ketamine for rapid tranquilization. Paediatr Anaesth 2004; 14: 924–930.

79 Gilliland Hem, Prasad BK, Mirakhur RK, Fee Jph. An investigation of the potential morphine sparing effect of midazolam. Anaesthesia 1996; 51: 808- 811.

80 Egan M, Ready LB, Nessly M, Greer BE. Self administration of midazolam for postoperative anxiety: a double blinded study. Pain 1992; 49: 3–8.

81 Dl Florio T. Midazolam for PONV. What's new? Anaesthesia 2002; 57: 941 (mektup).

82 Heidari SM, Saryazdi H, Saghaei M: Effect of intravenous midazolam premedication on postoperative nausea and vomiting after cholecystectomy. Acta Anaesthesiol; Taiwan, 2004, 42: 77–80.

83 Bauer KP, Dom PM, Ramirez AM, et al: Preoperative intravenous midazolam: benefits beyond anxiolysis. J Clin Anesth; 2004, 16: 177–183.

84 Unlügenç H, Güler T, Güneş Y, Işık G. Comparative Study of the Antiemetics Efficacy of Ondansetron, Propofol and Midazolam in the Early Postoperative period. EJA 2004: 21: 60–65

85 Polster MR, Gray PA, O'sulhvan G, McCarthy RA, Park GR. Comparison of The Sedative and Amnesic Effects of Midazolam and Propofol. BJA 1993: 70: 6 [abstract].

86 Sanjay OP, Tauro Di. Midazolam: An Effective Antiemetic After Cardiac Surgery- A Clinical Trial. Anesthesia&Analgesia 2004: 99 (2): 339–343

87 Splinter WM, MacNeill HB, Menard EA, Rhine EJ, Roberts DJ, Gould MH. Midazolam Reduces Vomiting After Tonsillectomy in Children. CJA 1995: 42 (3): 201–3

88 Coşkun Z, Çelebioğlu B, Aypar Ü. Endotrakeal Entübasyon ve Laringeal Maske Uygulamalarında Tiyopental, Midazolam, Midazolam-Deksametazon ile indüksiyonun Postoperatif Bulantı ve Kusma Üzerine Etkileri. Anestezi Dergisi 2000: 8 (2): 91–94

89 Kevin P. Bauer, Patrick M. Dom, Antonio M. Ramirez, Jennifer E. O'Flaherty, Preoperative Intravenous Midazolam: Benefits Beyond Anxiolysis. Journal of Clinical Anesthesia 2004: 16: 177–183.

90 Prasad V, Till CB, Smith A. Midazolam – an antiemetic? (Letter) Anaesthesia 2002; 57: 415.

91 Di Florio T, Goucke CR. The effect of midazolam on persistent postoperative nausea and vomiting. Anaesth Intensive Care 1999; 27: 38–40.

92 Chung F, Mezei F. Factors contributing to a prolonged stay after ambulatory surgery. Anesth Analg 1999; 89: 1352–9.

93 Gan T, Sloan F, Dear Gde L, El-Moalem HE, Lubarsky DA. How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? Anesth Analg 2001; 92; 393–400.

94 Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Goepfert C, Usadel J, Sefrin P, Roewer N: A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42: 495–501.

95 Risk factors for ponv. Tong J. Gan. Anesthesia and analgesia 2006: 102 (6): 1884-98

96 Gratz I, Allen E, Afshar M, Joslyn AF, Buxbaum J, Prilliman B. The effects of the menstrual cycle on the incidence of emesis and efficacy of ondansetron. Anest Analg 1996: 83: 565–569.

97 Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? Anesthesiology 1999; 91: 109–18.

98 W. Chimbira and B. P. Sweeney The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting Anaesthesia, 2000: 55: 540–544.

99 Stadler M. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting Anesthesiology 2003; 98: 46–52.

* Anthony L. Kovac. Prevention and Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting. Drugs. 2000 Feb; 59 (2): 213–243' den alınmıştır.