



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**POSTOPERATİF HASTA KONTROLLÜ MORFİN
UYGULANAN HASTALARDA PEROPERATİF
UYGULANAN DEKSMEDETOMİDİN, MİDAZOLAM VE
ONDANSETRONUN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI**

Dr. ŞİRİN HERSEKLİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. HAKKI ÜNLÜGENÇ

ADANA-2008



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**POSTOPERATİF HASTA KONTROLLÜ MORFİN
UYGULANAN HASTALARDA PEROPERATİF
UYGULANAN DEKSMEDETOMİDİN, MİDAZOLAM VE
ONDANSETRONUN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI**

Dr. ŞİRİN HERSEKLİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. HAKKI ÜNLÜGENÇ

ADANA-2008

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Geylan Işık'a, asistanlık eğitim süresindeki emekleri ve tezimin hazırlanmasında değerli öneri ve yapıcı eleştirileri için tez danışmanım Doç Dr. Hakkı Ünlügenç'e, eğitimim süresince değerli bilgilerinden faydalandığım Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz; Prof. Dr. Dilek Özcengiz, Prof. Dr. Tayfun Güler, Doç. Dr. Hayri Özbek, Doç. Dr. Yasemin Güneş, Doç. Dr. Mehmet Özalevli, Doç. Dr. Murat Gündüz'e, ayrıca emekli olarak aramızdan ayrılan Prof. Dr. Hasan Akman, Prof. Dr. Anış Arıboğan ve başka bir üniversitede meslek hayatını devam ettirmekte olan Prof. Dr. Y. Okan Balcıoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı; Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistan arkadaşlarıma, ayrıca uzmanlık eğitimim süresince arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, ameliyathane, algoloji ve Reanimasyon Bilim Dalı'nda görevli hemşire, teknisyen, personel arkadaşlarıma ve bu dönemde desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Murat'a ve tüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

Şirin Taşkın Hersekli

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Ağrı	2
2.1.1. Ağrı Sınıflaması	2
2.2. Ağrı Yolları	3
2.2.1. Periferden Beyin Korteksine Ağrı İmpulslarını Taşıyan Yollar	3
2.2.2. Birinci Sıra Nöronlar	3
2.2.3. İkinci Sıra Nöronlar	4
2.2.4. Spinotalamik Yol	4
2.2.5. Alternatif Ağrı Yolları	4
2.2.6. Üçüncü Sıra Nöronlar	5
2.3. Postoperatif Ağrı	5
2.3.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	5
2.3.2. Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri	6
2.3.3. Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri	6
2.3.4. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri	6
2.3.5. Hematolojik Etkileri	6
2.4. Bulantı ve kusma	6
2.4.1. Postoperatif Bulantı ve Kusmayı Etkileyen Anestezi Dışı Faktörler	8
2.4.2. Postoperatif Bulantı ve Kusmayı Etkileyen Anestezi İle İlgili Faktörler	9
2.4.3. Postoperatif Bulantı ve Kusmayı Etkileyen Postoperatif etkenler	9
2.5. Derlenme Gecikmesi	10
2.6. Hasta Kontrollü Analjezi	11
2.6.1. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Kavramlar	11
2.6.2. Hasta Kontrollü Analjezi Kontrendikasyonları	12
2.6.3. Hasta Kontrollü Analjezi Uygulama Yolları	12
2.6.4. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Ajanlar	12
2.7. Opiyoid analjezikler	12
2.7.1. Opiyoidlerin Sınıflandırılması	12
2.7.2. Sistemik Etki Mekanizmaları	13
2.7.3. Morfin	14
2.7.4. Deksmetomidin	15

2.8. Midazolam	20
2.8.1. Farmakoloji	21
2.8.2. Santral Sinir Sistemi	21
2.8.3. Kardiovasküler Sistem	21
2.8.4. Solunum Sistemi	22
2.8.5. Endikasyonlar	22
2.8.6. Doz	22
2.8.7. Dikkat Edilecek Hususlar	23
2.9. Ondansetron	23
2.9.1. Klinik	23
2.9.2. Yan Etkiler	23
2.9.3. Dozaj	23
2.9.4. İlaç Etkileşimleri	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Hasta Seçimi	24
3.2. Preoperatif Dönem	24
3.3. Monitörizasyon	24
3.4. Randomizasyon Ve Çalışma Ajanlarının Uygulanması	25
3.5. Anestezi Uygulaması	25
3.6. Postoperatif Dönem	26
3.7. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi	26
3.8. Verbal Rating Skala (Sözel Sayısal Skala)	26
3.9. Postoperatif Sedasyon Düzeyinin Değerlendirilmesi	26
3.10. İstatistik Ve Verilerin Sunumu	27
4. BULGULAR	28
4.1. Demografik Özellikler ve Operasyona Ait Veriler	28
4.2. Hemodinamik Ve Respiratuar Veriler	28
4.2. Sevofluran Tüketimi	32
4.3. Ağrı Ve Sedasyon Skorları	32
4.4. Morfin Tüketimi	33
4.5. Ek Analjezik İhtiyacı	34
4.6. Bulantı Ve Kusma	34
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	45
7. KAYNAKLAR	46
8. ÖZGEÇMİŞ	53

TABLO LİSTESİ

Tablo no:

Sayfa No:

Tablo 1. Opiyoid reseptörleri ve klinik etkileri	14
Tablo 2. Sedasyon Skoru	27
Tablo 3. Olguların demografik verileri	28
Tablo 4. Peroperatif sistolik arter basınç değerleri	29
Tablo 5. Peroperatif diastolik arter basınç değerleri	30
Tablo 6. Peroperatif ortalama arter basınç değerleri	30
Tablo 7. Peroperatif kalp atım hızları değerleri	31
Tablo 8. Sevofluran tüketimi	32
Tablo 9. Postoperatif total tüketilen morfin değerleri	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No :

Sayfa No:

Şekil 1. Deksmetomidin hidroklorürün kimyasal yapısı

15

Şekil 2. Alfa agonistlerin reseptör duyarlılığı

17

Şekil 3. Grupların VRS değerleri

32

Şekil 4. Grupların sedasyon değerleri

33

KISALTMA LİSTESİ

ASA	:	American Society of Anesthesiologists
DAB	:	Diastolik kan basıncı
EKG	:	Elektrokardiyografi
ETCO₂	:	End tidal karbondioksit
HKA	:	Hasta kontrollü analjezi
KAH	:	Kalp atım hızı
KTZ	:	Kemoreseptör Triger Zon
NIKB	:	Noninvaziv kan basıncı
OAB	:	Ortalama arter basıncı
PBK	:	Postoperatif bulantı ve kusma
PCA	:	Patient controlled analgesia
PONV	:	Postoperative nausea and vomiting
SAB	:	Sistolik arter basıncı
SPO₂	:	Periferik oksijen satürasyonu
SSS	:	Sözel sayısal skala
VRS	:	Verbal rating skala

ÖZET

Postoperatif Hasta Kontrollü Morfin Uygulanan Hastalarda Peroperatif Uygulanan Deksmetomidin, Midazolam Ve Ondansetronun Etkilerinin Karşılaştırması

Amaç: Bu çalışma postoperatif hasta kontrollü morfin uygulanan hastalarda anestezi indüksiyonundan önce başlanan ve postoperatif 24 saat süreyle infüzyon şeklinde uygulanan deksmedetomidin, midazolam ve ondansetronun analjezik ve antiemetik etkilerinin karşılaştırması amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız klinik ilaç araştırmaları yerel etik kurulu ve hastaların yazılı onayı alındıktan sonra elektif laparotomi operasyonu uygulanacak 120 hasta üzerinde yürütüldü. Anestezi indüksiyonundan 10 dakika önce yükleme dozlarının ardından birinci gruba 0,2 µg/kg/saat deksmedetomidin; ikinci gruba ise 0,02 mg/kg/saat midazolam; üçüncü gruba ondansetron (0,5 mg/saat); dördüncü gruba ise % 0,9 saline (4 cc/saat) 24 saat süreyle uygulandı. Postoperatif analjezi i.v bolus morfin (0,1 mg/kg) ve hasta kontrollü morfin uygulaması ile sağlandı.

Bulgular: Deksmetomidin uygulanan grupta ondansetron ve kontrol grubuna kıyasla derlenme sürelerinin uzun olduğu belirlendi. VRS değerleri ve hasta konforunun gruplar arasında fark göstermediği belirlendi. Deksmetomidin uygulanan grupta ondansetron ve kontrol grubuna göre sedasyon skorlarının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu belirlendi. Ondansetron uygulamasının postoperatif 6., 12. ve 24. saatlerde; deksmedetomidin uygulamasının ise sadece 12. saatte morfin tüketimini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı saptandı. Postoperatif ilk 24 saatteki bulantı sıklığının Grup IV’de Grup I, II ve III’e göre istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlendi.

Sonuç: Elektif laparotomi sonrası hasta kontrollü morfin kullanan hastalarda, anestezi indüksiyonu öncesi, anestezi sırasında ve postoperatif 24 saat süre ile intravenöz olarak deksmedetomidin, midazolam veya ondansetron uygulamasının postoperatif bulantı ve kusma sıklığını salin grubuna göre ilk 2 saatte azalttığı belirlendi. Entübasyon kalitesi, sevofluran tüketimi, ekstübasyon süresi, postoperatif VRS skorları gruplar arasında benzer olmasına karşın 24 saat sonra morfin tüketiminin deksmedetomidin ve ondansetron gruplarında saline ve midazolam gruplarına göre daha az olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Hasta kontrollü analjezi, Postoperatif morfin tüketimi, postoperatif bulantı ve kusma, deksmedetomidin, midazolam, ondansetron

ABSTRACT

Comparison Of The Effects Of Peroperative Dexmedetomidine, Midazolam And Ondansetron In Patients Receiving Postoperative Patient Controlled Morphine

Objective: This study was designed to compare the effects of dexmedetomidine, midazolam and ondansetron on postoperative analgesia and antiemetic effect in patients receiving postoperative patient controlled morphine

Methods: Following approval of drug research ethical committee and patient written consent, 120 patients undergoing elective laparotomy were recruited to study. Ten minutes before the induction of anaesthesia, following loading dose, the first group received dexmedetomidine (0.2 µg/kg/hr); the second group received midazolam (0.02 mg/kg/hr); the third group received ondansetron, (0.5 mg/hr) and the fourth group received 5 cc/hr of saline. At the closure of peritoneum, all patients were given a loading dose of morphine (0.1 mg/kg) and a patient-controlled analgesia (PCA) device

Results: Recovery times were found significantly longer in dexmedetomidine group compared to ondansetron and placebo groups. Pain and patient comfort scores were similar and there was no significant difference between groups. Sedation scores were significantly higher in dexmedetomidine group compared to ondansetron and placebo groups. Morphine consumption was significantly lower at 6, 12 and 24 hours in ondansetron group and lower only at 12 hour in dexmedetomidine group, postoperatively. At the first 24 hour, the incidence of nausea and vomiting was significantly lower in all study groups than in saline group.

Conclusion: In patients receiving PC morphine after elective laparotomy, dexmedetomidine, midazolam and ondansetron, given before the induction of anaesthesia to till the postoperative 24th hour provided lower incidence of postoperative nausea and vomiting at the first two hour than saline group. Although intubation quality, sevoflurane consumption, extubation time and VRS scores were similar between groups, morphine consumption after 24 hour was significantly lower in dexmedetomidine and ondansetron groups than saline and midazolam groups.

Key words: Patient controlled analgesia, morphine consumption, postoperative nausea and vomiting, dexmedetomidine, midazolam, ondansetron.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Majör abdominal cerrahi sonrasında etkin bir postoperatif ağrı tedavisi için araştırılan ve klinikte kullanım alanı bulan postoperatif ağrı tedavisi yöntemlerinden birisi hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemidir.¹ HKA uygulamalarında en sık tercih edilen opioidlerden biri morfindir. Ancak tüm opioidlerde olduğu gibi morfinin de sık görülen yan etkileri arasında bulantı ve kusma yer alır.²

Etkin postoperatif analjezi uygularken bulantı ve kusmanın engellenmesi veya en aza indirilmesi için HKA protokollerinde antiemetik olarak bir 5HT₃ reseptör antagonisti olan ondansetron sıklıkla kullanılmaktadır.³ Tramadolün analjezik etkinliğinin ondansetron ile azaldığı bildirilmesine karşın morfin ile etkileşimi hakkında yeterli veri yoktur.⁴

Deksmedetomidin, sedatif ve analjezik özellikleri bulunan selektif alfa-2 agonist ajandır. Preoperatif, intraoperatif veya postoperatif dönemde kullanıldığında morfinin etkisini potansiyalize ettiği ve cerrahi sonrasında analjezik kullanımını azalttığı ve dolayısıyla emezis sıklığını azalttığı gösterilmiştir.⁵⁻⁷

Benzodiazepinlerin preoperatif dönemde kullanımının cerrahi öncesindeki stres düzeyini azalttığı bilinmektedir. Cerrahi öncesindeki stresin azaltılması, postoperatif dönemdeki ağrı miktarının azalmasını da sağlayabilir.⁸

Çalışmamız; elektif laparotomi sonrası postoperatif hasta kontrollü morfin uygulanan hastalarda preoperatif anestezi indüksiyonundan 10 dakika önce başlanan ve postoperatif 24 saat süreyle infüzyon şeklinde uygulanan deksmedetomidin, midazolam ve ondansetronun analjezi ve antiemetik etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Örgütü (*International Association for the Study of Pain - IASP*) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan bir doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, insanın geçmişteki deneyimleriyle de ilgili hoş olmayan emosyonel ve sensoryal bir duyudur.^{9,10}

Nosisepsiyon terimi, travmatik ve zararlı uyarılara nöral cevabı ifade etmek için kullanılır. Her nosisepsiyon ağrı oluşturur fakat her ağrının nedeni nosisepsiyon değildir, pek çok kişi nosiseptif uyarı olmaksızın ağrı duyar.¹¹

Bir uyarının ağrı olarak algılanabilmesi için dört fizyolojik süreçten geçmesi gereklidir: (a) Transdüksiyon, sinir sonlarında stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır. (b) Transmisyon, oluşan elektrik aktivitesinin sinir sistemi boyunca yayılmasıdır. (c) Modülasyon, nosiseptif iletimde değişiklikler yapılmasıdır. (d) Persepsiyon, diğer aşamaların bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen aşamadır.^{10,12}

2.1.1. Ağrı Sınıflaması

2.1.1.1. Akut Ağrı

Ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşme süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur.¹³

Nedeni; hastalık, anormal kas veya organ fonksiyonu gibi zararlı uyarılardır. Şiddetiyle orantılı bir nöroendokrin stres oluşturur. En sık izlenen şekli, posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrıdır.^{14,15}

2.1.1.2. Yüzeysel Ağrı

Cilt ciltaltı ve mukozalardaki nosiseptif uyarılara bağlıdır. Lokalizasyonu tamdır. Keskin, batıcı, zonklayıcı, yanıcı bir ağrı şeklinde ifade edilir.¹⁵

2.1.1.3. Derin Somatik Ağrı

Orjini; kas, tendon, eklem veya kemiklerdir. Genelde künt ve tam lokalize edilemeyen bir ağrıdır.

2.1.1.4. Visseral Ağrı

İç organların veya onları örten oluşumların (pariyetal plevra, perikard, periton) fonksiyonlarının bozulması sonucudur. Dört subtipi tanımlanır. (1) Tam lokalize visseral ağrı, (2) Lokalize pariyetal ağrı, (3) Yansıyan visseral ağrı, (4) Yansıyan pariyetal ağrı.

Gerçek visseral ağrı künt, yaygın, çoğu kez orta çizgi üzerindedir. Sıklıkla sempatik veya parasempatik aktivite (kusma, bulantı, terleme, kan basıncında ve kalp atım sayısında değişiklikler) ile birlikte. Pariyetal ağrı; tipik olarak keskin ve çoğu kez batıcı bir ağrıdır. Hasta organın etrafında olabildiği gibi uzak bir bölgeye de yansıyabilir. Visseral veya pariyetal ağrının belirli cilt bölgelerinde duyulması fenomeni, embriyolojik gelişim ve doku migrasyonu nedeniyle visseral veya somatik algıların santral sinir sisteminden yansımalarıyla ilgilidir.¹¹

2.1.1.5. Kronik Ağrı

Akut hastalığın seyrini aşan ve belli bir süreden sonra da devam eden ağrının kronikleştiği kabul edilir. Bu süre 1–6 ay arası olabilir. Kronik ağrıda periferik nosisepsiyon santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Psikolojik ve çevresel faktörler de önemli rol oynar.¹¹

2.2. Ağrı Yolları

2.2.1. Periferden Beyin Korteksine Ağrı İmpulslarını Taşıyan Yollar

Ağrılı uyarıyı periferden alıp taşıyan liflerin hücre cismi (I. nöron) arka kök gangliyonda yer alır. Buradan çıkan lifler spinal korda girer ve substansiya jelatinozda arka boynuz hücreleri ile (II. nöron) sinaps yaparlar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçerek, karşı tarafta spinotalamik yolu oluşturur. Bu yolla yukarı çıkan lifler de kortekse giderek postsentral girusta sonlanır.^{11,12}

2.2.2. Birinci Sıra Nöronlar

Bunların çoğu aksonlarının proksimal uçlarını medulla spinalise dorsal (duyusal) kök aracılığıyla her segmente (servikal, torasik, sakral) gönderir. Dorsal boynuza girdikten sonra birinci sıra nöronların aksonları internöronlar, sempatik nöronlar ve ventral boynuz nöronlarıyla da sinaps yapabilir.

2.2.3. İkinci Sıra Nöronlar

Afferent lifler medulla spinalise girdikten sonra kalınlıklarına göre demetler oluşturur. Ağrı lifleri karşı taraf gri maddesindeki ikinci nöronlarla sinapslarını yapmadan önce bir segment aşağı inebilir veya yukarı çıkabilir.

Medulla spinalisteki gri madde 10 laminaya ayrılır. İlk altı lamina dorsal boynuzu oluşturur bütün afferent nöral aktiviteyi algılar ve prensip olarak assendan ve desendan nöral yolların ağrı modülasyonunu yaptığı yerdir. İkinci sıra nöronlar ya nosiseptif spesifiktir veya geniş dinamik spektrumludur (*Wide Dynamic Range* = *WDR*).^{10,11} Nosiseptif spesifik nöronlar sadece noksiyöz uyarıları, WDR nöronları ise noksiyöz ve nonnoksiyöz afferent impulsları alırlar.

I. lamina primer olarak ciltten ve derin somatik dokulardan gelen nosiseptif uyarılara cevap verir. II. laminaya substansiya gelatinosa da denir ve çok sayıda internöronları içerir, cilt reseptörlerinden gelen uyarıların modülasyonunda rol alır. III. ve IV. laminalar primer olarak nosiseptif olmayan uyarıları kabul ederler. VIII-IX. laminalar ön motor boynuzu oluştururlar.^{15,16}

Morfin spesifik bir laminar etkiye sahiptir. Lamina I ve lamina V hücreleri arasındaki iletim üzerinde ve bunların spontan aktivitesinde supresyon oluşturur (bu iki etki ağrıya cevap olarak bilinir).¹⁶

2.2.4. Spinotalamik Yol

Spinotalamik yol klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yol olarak kabul edilir ve medulla spinalisin beyaz cevherinin anterolateral bölümünü oluşturur. Lateral spinotalamik yol talamusun ventral posterolateral nukleusuna gider ve ağrının diskriminatif özelliklerini (lokalizasyon, yoğunluk, süre) iletir. Mediyal spinotalamik yol ise mediyal talamusa gider ve ağrının otonomik ve tatsız emosyonel persepsiyonlarından sorumludur.¹¹

2.2.5. Alternatif Ağrı Yolları

Spinoretiküler yolun ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Spinomezensefalik yol anti-nosiseptif desendan yolların aktivasyonunda önemli rol oynar. Spinohipotalamik ve spinotelsefalik yollar hipotalamusu aktive ederek duyuşsal davranışları oluştururlar. Spinoservikal yol çapraz yapmadan lateral servikal nukleusa çıkar ve kontralateral talamusa lifler gönderir.

Somatik ve visseral afferentler medulla spinaliste, beyin sapında ve daha yüksek merkezlerde iskelet, motor ve sempatik sistemlerle entegredir. Afferent dorsal boynuz hücreleri direkt ve indirekt olarak ön boynuz motor nöronlarıyla sinaps yaparlar. Bu sinapslar ağrı ile ilgili normal veya anormal kas aktivitesinden sorumludur. Afferent nosiseptif nöronlarla sempatik nöronların inter-mediolateral kolonda yer alan sinapslarında sempatikler tarafından sağlanan refleks vazokonstriksiyon, düz kas spazmı, lokal ve adrenal katekolamin deşarjından sorumludur.^{10,11}

2.2.6. Üçüncü Sıra Nöronlar

Talamusta yer alır ve aksonlarını parietal korteksin posterolateral girus'unun I. ve II. somatosensöriyel alanlarına ve fissura silvi'nin üst duvarına gönderirler. Bu kortikal alanlar ağrının persepsiyonundan ve tam lokalizasyonundan sorumludur

2.3. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Ağrının neden olduğu istenmeyen ve iyileşmeyi geciktiren etkilerinden dolayı postoperatif ağrı kontrolü giderek önem kazanmaktadır. Cerrahiye karşı oluşan stres yanıtta postoperatif ağrının önemli rolü olduğu bilinmektedir. Postoperatif ağrının tedavi edilmemesi sonucunda kortizol, ACTH, glukagon, aldosteron ve katekolaminler gibi katabolik hormonların miktarında artış olurken; insülin, testosteron gibi anabolizan hormonların miktarlarında azalma görülür. Bu durum solunum, dolaşım, gastrointestinal, renal ve otonom sinir sistemlerinde olumsuz etkiler meydana getirir. Bütün bu endokrin değişiklikler homeostazisi olumsuz etkiler.¹¹⁻¹⁶

2.3.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Ağrı ile vücut O₂ tüketimi ve CO₂ üretimi artar. Bu değişikliklere bağlı olarak solunum dakika hacmi ve solunum işi artar. Ağrılı uyaranlarla birlikte özellikle göğüs ve karın bölgesindeki ameliyatlara sonucunda spinal reflekse cevap olarak kas spazmı gelişir. Göğüs duvarının hareketinin sınırlanması tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır, atelektazi oluşumuna, hipoksemiye bazen hipoventilasyona ve intrapulmoner şantın artmasına neden olur. Vital kapasitenin azalması öksürmeyi ve sekresyonların atılmasını zorlaştırır, atelektazi oluşumuna neden olur.¹⁴

2.3.2. Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri

Ağrının oluşturduğu sempatik aktivite artışıyla hipertansiyon, taşikardi ve sistemik vasküler dirençte artma görülür. Kardiyak debi normal kardiyak fonksiyonları olan hastada artarken, ventriküler fonksiyonları yetersiz olanlarda azalır. Ağrı miyokardın O₂ gereksinimini ve dolayısıyla var olan iskemiye de arttırır.

2.3.3. Gastrointestinal Ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri

Artmış sempatik tonus ve sfinkter tonusun yanı sıra barsak ve mesane motilitesinin de azalması sonucu sırasıyla ileus ve idrar retansiyonu gözlenebilir. Mide asidi sekresyonunun artması nedeniyle stres ülserleri oluşabilir. Bulantı, kusma ve kabızlık sık izlenir. Abdomendeki gerginlik solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler.¹⁴

2.3.4. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

Streste hormonal cevap; kortizon ve glukagon gibi katabolik hormonların artması insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların azalması şeklindedir. Hastalarda negatif azot dengesi oluşur, karbonhidrat toleransı azalır ve lipoliz artar. Kortizon ve aldosteron gibi hormonların artışı nedeniyle sodyum ve su tutulumu artar.

2.3.5. Hematolojik Etkileri

Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir. Stres lökositlerde artışa, lenfositlerde ise azalmaya yol açar. Retiküloendotelyal sistemde depresyon gözlenir. Bu da hastanın enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatır.¹¹⁻¹⁶

2.4. Bulantı Ve kusma

Bulantı, öğürme ve kusma lokal, bölgesel ve genel anestezi sonrası en sık görülen postoperatif komplikasyonlardan biridir. 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. Öğürme, ağız ve glottis kapalıyken, gastrik içerik boşalmadan diafram, 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, diaframın aşağı inmesi ve kardiyak sfinkterin açılması sonucunda oluşur.^{17,18}

İnatçı bulantı ve kusmalar, dehidratasyona ve elektrolit imbalansına neden olabilir. Özellikle gününbirlik cerrahiden sonra hastanın taburcu edilmesini geciktirebilir. Tekrarlayan öğürme ya da kusmalar sütürlerde gerilme ve venöz basınçta artmaya neden olur. Deri flebi altına kanamayı artırarak flep kaybına yol açabilir.^{17,19} Anestetik ve analjezik ilaçların rezidüel etkileri sonucunda hava yolu refleksleri deprese olmuş ise kusma sonucu pulmoner aspirasyon riski artar.²⁰

Bulantı-kusma ağız yoluyla alınan toksinlerin tekrar atılması için önemli bir savunma mekanizmasıdır. Kusma; preeksiyon, ejeksiyon ve postejsiyon olmak üzere birbirini izleyen fazlara ayrılır. Preeksiyon fazı salivasyon, yutkunma, taşikardi gibi otonomik işaretler ve bulantı gibi prodromal semptomları, ejeksiyon fazı öğürme ve kusmayı içerir.^{17,18}

Midenin antrumu kasıldığında proksimali gevşer ve mide içeriği mide ve özofagus arasında sallanır. Öğürme sırasında diyaframın hiyatal bölümü gevşemediği için intratorasik basınç azalırken intraabdominal basınç artar. Tam tersine kusma sırasında diyaframın hiyatal bölümünün gevşemesi intraabdominal basıncın toraksa geçmesine olanak sağlar. Karın ön duvarının rektus abdominis ve eksternal oblik kasların kontraksiyonu, özofagus sfinkterinin gevşemesi intratorasik ve intragastrik basıncın artması peristaltizmi geri çevirir, açık bir glottis ve ağız gastrik içeriğin atılmasına yol açar. Postejsiyon fazında otonomik ve visseral cevaplar geri döner ve vücut rahatlar. Bulantı olabilir veya olmayabilir.¹⁷

Kusma; respiratuar ve gastrointestinal sistem ile abdominal kasların koordinasyonunu içerir, kusma merkezi tarafından kontrol edilir. Anatomik çalışmalar kusma olayındaki visseral ve somatik sonuçlardan sorumlu motor yolun, parvisellüler retiküler formasyon olduğunu göstermiştir. Bu alan beyin sapındaki traktus solitariusu çok yakın olan lateral formasyonda yer alır. Kusma merkezinin ve traktus solitariusun elektriksel uyarımı hemen kusmaya neden olur. Bu merkezin hasarlanması ve çıkarılıp atılması hem apomorfinin hem de doğrudan kimyasal uyanların neden olduğu kusmaya engel olur. Santral sinir sisteminde bulunan çeşitli alanların uyarılmaları kusma merkezini etkileyebilir. Bu uyarılar, yüksek kortikal merkezler ve area postrema bulunan kemoreseptör triger zondan kaynaklanan afferent lifler olabileceği gibi, farinks, gastrointestinal yol ve mediastenden gelen uyarılar da olabilir. Beyin sapındaki area postrema, dopamin, opiyoid, serotonin ve 5-hidroksitriptamin reseptörlerini içerir.

Nükleus traktus solitari enkefalin, histamin ve muskarinik kolinerjik reseptörlerden zengindir. Bu reseptörler uyarıların kusma merkezine iletilmesinde önemli rol oynarlar.^{17,21}

Kemoreseptör Triger Zon (KTZ), 4. ventrikülün tabanında, area postrema'da bulunan bir kemoreseptör bölgesidir. Bu bölgede kan - beyin bariyeri yoktur. KTZ, santral sinir sistemi içinden gelen duyuşsal uyarıları ve periferden gelen birçok uyarıyı kusma merkezine gönderen bir istasyon görevi görür. Kusma merkezi, 4. ventrikül tabanında ve KTZ'nun hemen yanında yer alır.^{3,18}

Postoperatif bulantı-kusmayı (PBK) etkileyen faktörler, anestezi dışı ve anestezi ile ilgili olmak üzere iki ana başlıkta toplamak mümkündür. Bunlar:

2.4.1. Postoperatif Bulantı Ve Kusmayı Etkileyen Anestezi Dışı Faktörler

2.4.1.1. Postoperatif Bulantı Ve Kusmayı Etkileyen Hasta ile İlgili Faktörler

Yaş: Pediatrik hastalarda bulantı sıklığı erişkinlere göre daha yüksektir. Pediatrik Grup içinde, 11–14 yaş grubunda PBK en yüksektir. Bazı araştırmacılara göre yaş arttıkça bulantı-kusma sıklığı azalmaktadır.²²

Cinsiyet: Birçok çalışmada kadınlarda erkeklere oranla PBK sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Preadölesan yaş grubunda ve yetmiş yaşın üzerindeki hastalarda cinsiyet farkı kaybolmaktadır. Kadınlardaki bulantı-kusma sıklığında serum gonadotropinlerinin veya diğer hormonların rol oynadığı düşünülmektedir.^{17,22,23}

Obesite: Vücut ağırlığı arttıkça PBK insidansı da artmaktadır. Yağ dokusunda biriken anestetik ajanlar, kullanımları kesildikten sonra tekrar kan dolaşımına geçmektedir. Şişman hastalarda adipoz doku fazla olduğu için postoperatif yan etkiler daha sıktır. Gastrik rezidüel hacmin fazlalığı, özefajiyal reflü, safra kesesi ve diğer gastrointestinal sistem hastalıklarının obes hastalarda daha sık görülmesi diğer sebeplerdir. Ek olarak şişman hastalarda maskeyle ventilasyon sırasında gastrik distansiyon daha fazla oluşmaktadır.²²

Bulantı-kusma hikayesi: Taşıt tutması veya PBK hikayesi olan hastaların kusma eşiği daha düşüktür. Bu hastalarda emetik semptomlar daha kolay ortaya çıkar.¹⁷

Anksiyete: Preoperatif anksiyetesi olan hastalarda stres hormonlarının artmasına bağlı olarak gastrik motilite ve gastrik sıvı miktarı artmakta, gastrik boşalma gecikmektedir.²²

Gastroparezi: Gastrointestinal obstrüksiyon, kronik kolesistit, nöromusküler hastalıklar ve intrinsik nöropatilerde mide boşalma süresi gecikir, PBK sıklığı artar.^{17,22}

2.4.1.2. Postoperatif Bulantı Ve Kusmayı Etkileyen Ameliyatla İlgili Faktörler

Genel anestezi sonrası bulantı-kusma sıklığı cerrahi işlemle yakından ilgilidir. Yapılan çalışmalarda genel anestezi altında gününbirlik ameliyata alınan erişkin hastalarda en yüksek postoperatif bulantı-kusma sıklığı laparoskopik periovaryal girişim uygulanan kadınlarda (%54), ikinci olarak da diğer laparoskopik girişimlerden sonra (%35) görüldüğü bildirilmiştir.^{17,22,24}

Aynı çalışmada diş çekimi, uterus dilatasyonu, küretaj ve diz artroskopilerinde bulantı-kusma sıklığının benzer olduğu (%16, %12, %22), litotripsi, baş-boyun, mide, duodenum ve safra kesesi ameliyatlarından sonra ise kusma insidansının yüksek olduğu rapor edilmiştir. Çocuklarda şaşılık, orşiopeksi ve ortakulak ameliyatları sonrası bulantı-kusma sıklığı artmaktadır.^{17,22}

Operasyon süresi: Uzun operasyonlarda emetik ajanlara daha fazla maruz kalındığı için PBK sıklığı yüksektir.²²

2.4.2. Postoperatif Bulantı Ve Kusmayı Etkileyen Anestezi İle İlgili Faktörler

Preanestezik medikasyon: Premedikasyonda opiyoid kullanımı bulantı-kusmayı artırmakta, ek olarak atropin kullanımı bu sıklığı azaltmaktadır.^{17,24}

Gastrik distansiyon ve aspirasyon: Özellikle az deneyimli kişiler tarafından uygulanan pozitif basınçlı maske ventilasyonu sırasında oluşan gastrik distansiyon postoperatif dönemde kusmayı artırmaktadır.²⁵

Anesteziik yöntem: Yapılan kontrollü çalışmalarda, bazı anesteziik ajanların diğerlerine göre daha çok postoperatif kusmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Bunlardan biri olan N₂O özellikle laparoskopik girişim geçiren kadınlarda potent inhalasyon ajanları ile birlikte kullanıldığında postoperatif kusma sıklığını artırır. Ketamin kullanımı endojen katekolaminlerin salınımına yol açarak bulantı-kusma insidansını artırır. Emetik semptomlar propofol kullanımıyla önemli derecede azalmaktadır. Ameliyatın sonunda nöromusküler bloğu geri döndürmek için kullanılan neostigmin, gastrointestinal sistem üzerinde kuvvetli muskarinik etki ile mide barsak peristaltizmini ve mide sekresyonunu artırarak PBK sıklığını artırır.²⁵

2.4.3. Postoperatif Bulantı Ve Kusmayı Etkileyen Postoperatif Etkenler

Ağrı: Visseral veya pelvik ağrı PBK'nın nedenlerinden biridir. Opiyoidlerle sağlanan analjezi nalokson ile antagonize edildiği zaman bulantı-kusma artmaktadır.^{17,24-26}

Baş dönmesi: Postoperatif dönemde gelişen postural hipotansiyon fark edilmeyen hipovoleminin ilk belirtisi olabilir. Bu hastalarda ayağa kalktıklarında KTZ'un medüller kan akımının azalmasına bağlı olarak baş dönmesi ve bulantı oluşur. Postoperatif dönemde vagal tonusun artması baş dönmesi ve bulantıyı artırır. Bu semptomlar yeterli hidrasyon ve/veya semptomimetik aktiviteyle düzelmektedir.^{17,25}

Mobilizasyon: Ani hareketler ve pozisyon değişiklikleri opiyoid alan hastalarda bulantı ve kusma oluşturmaktadır.

Oral alınımlar: Postoperatif dönemde ilk oral alınımlar zamanı bulantı-kusmayı etkiler. Bu konuda çelişkili çalışmalar vardır.

Opiyoidler: Postoperatif opiyoid kullanımı PBK'nın en sık nedenlerinden biridir, intranazal, transdermal, oral, intratekal, subkütan, intramusküler, intravenöz veya epidural kullanımda bulantı-kusma sıklığı benzerdir.^{17,25,27}

2.5. Derlenmenin Gecikmesi

Genel anesteziden çıkış hasta için büyük strestir. Genel anesteziden uyanma kontrole bir ortamda rahat ve olaysız olmalıdır. Ancak genellikle ameliyathanede başlar ve hasta ameliyathane ile derlenme arasında hava yolu tıkanması, titreme, ajitasyon, deliryum, ağrı, bulantı, kusma, hipotermi, otonom labilite riskleri ile gelir. Spinal veya epidural anestezilerden sonra da derlenmeye gelirken hasta hareket edince veya oturunca, sempatik kompenzasyon olmadığından tansiyonu düşebilir. İnhalasyon anestezisinden sonra uyanma hastanın alveoler ventilasyonu ile doğru, ajanın kandaki çözünürlüğü ile ters orantılıdır. Anestezinin süresi uzadıkça, uyanma da daha çok dokulara geçen total anestezik miktarıyla orantılı olarak uzar. Ajanın dokulara geçişi ise çözünürlüğü, kullanılan konsantrasyonu ve anestezisi süresi ile orantılıdır. En hızlı uyanma N₂O ile olur. Volatil anestezikler arasında en kısa sürede derlenme desfluran, en uzununu ise uzun süreli halotan veya enfluran anestezilerinden sonra izlenir. Ancak inhalasyon anestezisinden sonra derlenmenin uzamasının en sık nedeni hipoventilasyondur. İntravenöz anesteziden uyanma ise anestezik maddenin farmakokinetiği ile (ajanın eliminasyonu ile değil dağılımı ile) ilgilidir. Ancak total doz arttıkça birikim nedeniyle uyanma gecikir çünkü etkisinin yok olması giderek metabolik yarılanma süresine bağlı olur. Bu durumda yaşlılarda, böbrek ve karaciğer hastalarında uyanmanın gecikeceği hesaplanmalıdır. Propofol bu gruba uymaz.

Uzun süreli infüzyondan sonra da uyanma çabuk olmaktadır. Derlenme, preoperatif medikasyondan da etkilenir. Midazolam etkisi nispeten kısa olduğundan, premedikasyon için daha uygundur. Hastanın ameliyat öncesi alışkanlıkları (alkol, sedatif medikasyon) da derlenmeyi etkileyebilir. Genel anestezi bittikten 60–90 dakika sonra hastanın bilinci geri dönmezse derlenmenin gecikmesi söz konusudur. En sık nedeni sedatif, analjezik ve anestezi doz aşımıdır. Daha önce alkol alınmış olması da derlenmeyi etkiler. Opiyoid ve benzodiazepinlerin etkileri sırasıyla (0,2 mg) nalokson ve (0,5 mg) flumazenil ile antagonize edilebilir. Diğer ajanların etkilerini de kısmen 1-2 mg fizostigmin antagonize edebilir. Mekanik ventilasyon uygulanmış bir hastada kas gevşeticilerin etkilerini saptamak için nöromüsküler monitörizasyon yararlıdır. Geciken derlenmenin nedeni daha seyrek olarak; hipotermi, metabolik bozukluklar, ameliyat öncesi apopleksi olabilir. İç sıcaklığı $\leq 33^{\circ}\text{C}$ olursa anestezi etkisi vardır ve santral sinir sistemi depresanlarının etkilerini önemli ölçüde potansiyalize eder. Vücut sıcaklığının artırılmasında sıcak hava sistemleri en etkilidir. Hipoksi ve hiperkarbi kan gazı analizi ile saptanmalıdır. Hiperkalsemi, hipermagnezemi, hiponatremi, hipoglisemi ve hiperglisemi, derlenme gecikmesinin nedeni olabilir ve laboratuvar tetkikleriyle saptanır. Apopleksi, kardiyak, nörolojik ve serebrovasküler cerrahi sırasında nadiren izlenebilir.

2.6. Hasta Kontrollü Analjezi

Hasta kontrollü analjezi, kapalı devre ağrı kontrol sistemi olup, ağrının kontrolünde hasta aktif rol oynar. Hekimin önceden programladığı dozda ilacı, hastanın ağrısı oldukça kendi kendine uygulayabildiği bir sistemdir. HKA’de iki yöntem vardır:

a) Bazal infüzyonlu: Bu yöntemle bir yandan sürekli bazal infüzyon devam ederken; diğer yandan da ağrısı oldukça, hasta tarafından infüzyon pompasının butonu kullanılarak ek dozlar yapılabilmektedir.

b) Bazal infüzyonsuz: Bazal infüzyon kullanmaksızın sadece hastaların butonu kullandıkları yöntemdir.^{28–32}

2.6.1. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Kavramlar

a) **Yükleme dozu (Loading dose):** Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır.

b) **Bolus doz (Demand dose):** HKA cihazları hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerirler. Buna HKA dozu veya idame dozu da

denir. Hastanın cihaza bağı bir seyyar düğmeye basması ile bolus dozu verilmeye başlanır. Başarılı istekler kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek/bolus oranı (demand/delivery ratio) hastanın ağrı düzeyi, HKA'yı anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir.

c) Kilitli kalma süresi (Lockout time): HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Doz aşımı riskini engeller.

d) Limitler: Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girer.

e) Bazal infüzyon: Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon+bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçeneği analjezi kalitesini artırmak ve yan etkileri azaltmak için düşünülmüştür.^{29-31,33}

2.6.2. Hasta Kontrollü Analjezi Kontrendikasyonları

Hasta kontrollü analjezi kontrendikasyonları arasında allerji hikayesi, ilaç bağımlılığı hikayesi, mental ya da fiziki nedenlerle cihazı kullanamayacak hastalar, psikiyatrik hastalar, deneyimsiz sağlık personeli, hastanın reddetmesi bulunur.

2.6.3. Hasta Kontrollü Analjezi Uygulama Yolları

IV, IM, SC, oral, rektal, epidural, intranazal, diğer (sublingual vs)

2.6.4. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Ajanlar

Hasta kontrollü analjezide kullanılan ajanlar arasında lokal anestezikler, antiemetikler, NSAİİ'lar, klonidin, ketamin, PCS (Hasta kontrollü sedasyon) amacıyla kullanılan sedatif ve trankilizanlar, opiyoidler.

2.7. Opiyoid analjezikler

2.7.1.Opiyoidlerin Sınıflandırılması

Opiyoidler papaver somniformundan elde edilen ve başta analjezik olarak birçok amaçla kullanılan ilaçlardır. Opiyoidler yapılarına göre; doğal, sentetik ve yarı sentetik opiyoidler olarak 3 grupta incelenebilir.³⁴

a) Doğal Opioidler

- Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain
- Benzilizokinolin türevleri: Papaverin

b) Sentetik opioidler

- Morfinan türevleri: Levorfanol
- Difenilpropilamin veya metadon türevleri: Metadon, d-propoksifen
- Benzomorfan türevleri: Pentazosin, fenazosin
- Fenilpiperidin türevleri: Fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, meperidin

c) Yarı sentetik opioidler:

- Tebain türevleri (oksimorfon ve oksikodon), eroin, dihidromorfon/morfinon.

2.7.2. Sistemik Etki Mekanizmaları

Santral sinir sisteminde ve diğer dokularda presinaptik ve postsinaptik alanlardaki stereo-spesifik opioid reseptörlerinde agonistik olarak etki gösterirler.³⁴⁻³⁶ Etkileri yapı-aktivite ilişkili spesifik opioid reseptörlerine bağlanma ve endojen opioidlerle etkileşimleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu opioid reseptörleri endorfinler tarafından aktive edilen reseptörlerdir.

Opioidlerin analjezik dozlarda kan basıncında, kalp ritminde ve kalp atım hızında direkt olarak önemli etkiler göstermezler. Santral sinir sistemine etkilerini daha çok μ reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Opioid analjezikler medulla spinalisteki ağrıyı modüle eden nöronları etkileyerek primer afferent nosiseptörlerden duyuşal dorsal boynuz projeksiyon hücrelerine olan iletiyi bloke ederler. Analjezik dozlarda kullanıldıklarında bilinç kaybına neden olmazlar.

Tüm μ reseptör stimulatörü olan opioidler doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olurlar. Solunum depresyonu primer olarak opioidin solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağlıdır. Opioidler solunum merkezinin CO₂'ye cevap verme yeteneğini ve hipoksiye karşı solunumsal cevabı da azaltırlar.

Ağrılı hastada sıkıntı ve kaygıyı ortadan kaldırarak öfori hali ve sedasyon oluşturur. Öksürük refleksini özellikle kodeinde belirgin olmak üzere baskırlar. Beyin sapındaki kemoreseptör trigerzonu uyarak bulantı ve kusmaya neden olurlar. Kas tonusunu arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler. Bugüne kadar 5 tip opioid reseptörü tanımlanmıştır.

2.7.3. Morfin

Fenantren grubunun üyesidir. Opiyoidlerin karşılaştırılmasında prototip olarak kullanılır. Karaciğerde konjugasyon yoluyla metabolize olur. Morfinin kardiyovasküler sistemdeki etkileri hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi şeklinde sıralanabilir. Morfin ile derin bir hipotansiyon görülebilir; çünkü vagal stimülasyonun neden olduğu bradikardi vazodilatasyon ve splanknik alanda kanın göllenmesi nedeniyle kalbe venöz dönüşün azalması, histamin salınımı gibi faktörlerin kombine etkileri buna neden olabilir. Morfin gastrointestinal sistemde düz kas tonusunu artırır ve ciddi sfinkter spazmına (oddi ve koledokoduodenal sfinkter) neden olur. Morfin düşük dozlarda bile cerrahi strese karşı hipofiz ve adrenal cevabı bloke eder, ACTH salınımını inhibe eder.

Intratekal yoldan verildiğinde morfin ile yüksek BOS konsantrasyonlarına ulaşılabilir ve solunum depresyonu görülebilir.^{35,36} Epidural morfin uygulanmasının düşük dozda yeterli analjezi sağlaması, daha az yan etki görülmesi ve daha uzun süreli analjezi oluşturması gibi avantajları postoperatif analjezide sıklıkla tercih nedenini oluşturur. Postoperatif analjezide 2 mg epidural morfin ile uzun süre analjezi sağlamak mümkündür. Tek dozda ortalama 12 saat analjezi oluşturur.

Tablo1: Opiyoid reseptörleri ve klinik etkileri

Reseptör	Klinik Etki	Agonistler
Mü	Supraspinal analjezi μ_1 Respiratuar depresyon μ_2 Kas rijiditesi Fiziksel bağımlılık	Morfin Met-enkefalin Beta endorfin
Kapa	Respiratuar depresyon Spinal analjezi Sedasyon	Morfin Nalbufin Butorfanol Dinorfin
Delta	Analjezi Davranışsal ve respiratuar depresyon Epileptojenik etki	Lö-enkefalin Beta-endorfin
Sigma	Disfori, deliryum, midriyazis Taşikardi, hipertansiyon Halüsinasyonlar Respiratuar stimülasyon	Pentazosin Nalorfin
Epsilon	Stres cevap	Beta endorfin

2.7.4. Deksmetomidin

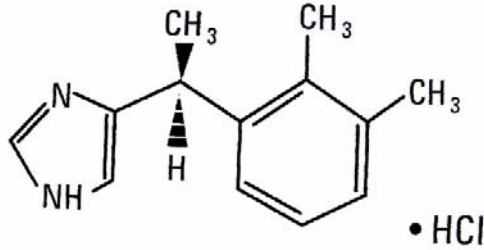
Deksmetomidin çok güçlü ve ileri derecede selektif bir α_2 adrenoreseptör agonistidir. Moleküler formülü $C_{13}H_{18}N_2 \cdot HCl$ ve moleküler ağırlığı 236,7'dir. Deksmetomidin, medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeridir. Medetomidin, α_2 adrenoreseptörler için selektivitesi olduğu gösterilen oldukça lipofilik bir ajandır.^{37,38} Suda tamamen çözünür (Şekil 1).

Deksmetomidin, infüzyonu takiben çok hızlı bir dağılım fazı gösterir. Ortalama dağılım yarı ömrü 6 dakikadır. Eliminasyon yarı ömrü ise yaklaşık 2 saattir. Proteinlere bağlanma oranı % 93,7'dir. Bununla birlikte hepatik yetmezliklerde bu oran düşüktür. *İn vitro* olarak CYP2D6'yı inhibe ettiği gösterilmiştir. Sitokrom P450 ile metabolize olan ilaçlarla çok az etkileşim gösterir.³⁹

Deksmetomidin karaciğerde metabolize olur ve % 95'i idrar, % 4'ü dışkı ile atılır. Temel metabolitleri N-Glukuronid ve N-Metil-O-Glukuronid'dir. Deksmetomidinin bilinen aktif metaboliti yoktur.

Biyoyararlanımı peroral, bukkal ve i.m. uygulama sonrasında sırasıyla % 16, % 82 ve % 104 olarak saptanmıştır. İ.m. uygulamada maksimum konsantrasyona 1,6–1,7 saatte ulaşmaktadır. Bu süre transdermal uygulamada 6 saattir.³⁹

Adrenerjik reseptörler α_1 ve α_2 adrenoreseptörler olarak bütün vücutta yerleşmişlerdir. α_1 adrenoreseptörler beyin, kalp, düz kas, karaciğer ve dalakta bulunurken α_2 adrenoreseptörler SSS, damar düz kası gibi efektif organlar ve özellikle sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilen dokularda yerleşmişlerdir. Yapılan çalışmalar α_2 adrenoreseptörlerin α_{2a} , α_{2b} , α_{2c} , α_{2d} subtipleri olduğunu göstermiştir.³⁹



Şekil 1. Deksmetomidin hidroklorürün kimyasal yapısı

Norepinefrin salınımını regüle eden otoreseptörlerin büyük çoğunluğu α_{2a} alt grubuna aittir. Fonksiyonel α_{2a} alt grubundan yoksun farelerde deksmedetomidinin sedatif, anestezik ve amnezik etkileri görülmez iken α_{2b} ve α_{2c} reseptörlerinin inaktive olduğu hayvanlarda bu cevaplar normal olarak bulunmuştur.

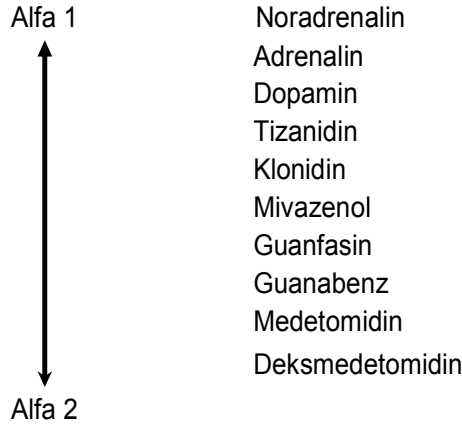
Nöroeffektör bileşkede α_1 adreno reseptör agonistlerin bağlanması vazokonstriksiyon, glikojenoliz ve kalp hızında artış ile sonuçlanır. Sempatik sinir uçlarındaki α_2 adreno reseptörlerin presinaptik aktivasyonu katekolamin salınımını engeller. Santral sinir sistemindeki α_2 adreno reseptörlerin postsinaptik aktivasyonu sempatik aktivitenin inhibisyonuna, kan basıncı ve kalp hızında azalmaya, sedasyon ve anksiyolize yol açar. Ayrıca spinal korddaki α_2 adreno reseptörleri agonistlerin etkilemesiyle de analjezi sağlanır.

Deksmedetomidin, α_1 reseptörlerine oranla spesifik ve selektif olarak α_2 reseptörlerini 1620 kat daha fazla etkilemektedir. Bu oran klonidinde 220'dir.⁴⁰ Bu da deksmedetomidinin α_2 reseptörler üzerindeki potent selektif etkisini kanıtlamaktadır. Ancak β adrenerjik, dopaminerjik, serotonerjik ve muskarinik reseptörler gibi diğer nörotransmitter reseptörlerine affinitesi yoktur (Şekil 2).

2.7.4.1. Santral Sinir Sistemi Etkileri

Sedatif etkilerini santral sinir sisteminde uyanıklığın anahtar modülatörü olarak hizmet eden ve beynin baskın nöradrenerjik nükleusu olan *locus cereuleus*'daki postsinaptik α_2 adreno reseptörlerini aktive ederek gösterir. Analjezik yanıt ise α_2 agonistlerin nosiseptif yoldaki substans P salınımının bloke edildiği dorsal nöron kökleri düzeyinde gerçekleşmektedir. Bu etkiler; potasyum kanalları aracılığı ile iletimi arttıran inhibitör pertusis toksinine hassas G-proteini aracılığı ile oluşturulmaktadır.

Kısa süreli kullanımlarında tolerans, bağımlılık, addiksiyon ciddi bir problem oluşturmaz.⁴¹ Aksine, deksmedetomidin, opiyoid ajanların hızlı detoksifikasyonunda, kokain kesilme sendromunda kullanılmaktadır.⁴² Hayvanlarda deksmedetomidin kesilmesi, opiyoidlerden farklı olarak, hiperanaljezi veya allodiniye neden olmaz.⁴³ Hayvanlarda yapılan inkomplet serebral iskemi ve reperfüzyon çalışmalarında, deksmedetomidinin serebral nekrozu azaltarak nörolojik prognozu düzelttiği gösterilmiştir. Fokal iskemi oluşturulmuş tavşan modellerinde deksmedetomidin ve halotan kombinasyonu, tek başına halotan uygulaması ile karşılaştırıldığında kombinasyon grubunda daha az kortikal nöron hasarı olduğu görülmüştür.⁴⁴



Şekil 2. Alfa agonistlerin reseptör duyarlılığı

Deksmetomidinin intrakraniyal basınç ve serebral kan akımı üzerine etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Kortikal kan damarlarında presinaptik α_2 adrenoreseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını azaltırken, postsinaptik α_2 adrenoreseptörler vasküler düz kastaki tonüsü arttırabilir. Böylece deksmedetomidin infüzyonu hem direkt olarak, hem de indirekt yoldan serebral metabolik hızı azaltarak serebral kan akımını etkileyebilir.

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, deksmedetomidinin hem düşük (402–530 pg/mL) hem de yüksek konsantrasyonlarında (524–732 pg/mL) serebral kan akımını % 30 azalttığı gösterilmiştir.⁴⁵

Pentobarbital ve izofluran anestezisi uygulanmış köpeklerde lokal uygulanan deksmedetomidinin doza bağlı pial arterlerde vazokonstrüksiyon oluşturduğu gösterilmiştir.⁴⁶ Sevofluran ve izofluran anestezisi altındaki köpeklerde, farklı dozlarda Deksmetomidinin (0,5–1 ve 2 $\mu\text{g/kg}$) izofluran ve sevoflurana bağlı serebral vazodilatasyonu azalttığı ve bu etkinin doz ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir.⁴⁷

Hayvan çalışmaları deksmedetomidinin santral noradrenerjik geçişi inhibe ederek epilepsi eşliğini azalttığını göstermiştir.⁴⁸

Deksmetomidinin α_{2A} subtipine bağlı olarak nöroprotektif etkisinin olduğu çeşitli klinik çalışmalarla gösterilmiştir.⁴⁹

2.7.4.2. Solunum Sistemine Etkileri

Sedatif ve analjeziklerin uygulanmasında solunum depresyonu, sıkça karşılaşılan bir problem olmasına rağmen, deksmedetomidinin tedavi dozlarında solunum depresyonu beklenmez. Bununla birlikte solunum seslerinde azalma, bradipne, dispne, hipoventilasyon ve bronkodilatasyon gözlenebilir. Ebert ve ark.ları spontan soluyan gönüllülerde düşük doz deksmedetomidin kullanıldığında arteriyel oksijenasyon veya pH'da değişiklik olmadığını, yüksek doz kullanıldığında ise PaCO₂ düzeyinin % 20 oranında arttığını göstermişlerdir. Bununla beraber deksmedetomidin dozunun artması ile solunum sayısında artma olduğu görülmüştür.⁵⁰

2.7.4.3. Kardiyovasküler Etkileri

α_2 agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki temel etkileri; kalp hızı ve sistemik vasküler rezistansta azalma, indirekt olarak da miyokard kontraktilitesi, kardiyak debi ve sistemik kan basıncında azalmadır. Selektif α_2 agonistlerin gelişmesi ile istenen hipnotik analjezik etkiler belirginleşirken istenmeyen kardiyovasküler yan etkiler azaltılmıştır.

Deksmedetomidinin bolus uygulamalarında görülen hemodinamik değişiklikler bifaziktir. 2 µg/kg deksmedetomidinin hızlı i.v. enjeksiyonu kan basıncında uygulama öncesine göre % 22 artış ve kalp hızında % 27 azalmaya neden olur. Bu değişiklikler enjeksiyondan 5 dakika sonra oluşur. Kan basıncı artışı muhtemelen deksmedetomidinin periferik α_2 reseptörler üzerindeki etkileri ile ilişkilidir. Kalp hızı 15 dakika sonra başlangıç hızına döner, kan basıncı ise 1 saat sonra başlangıç değerinin % 15 altına iner. Benzer dozda deksmedetomidin i.m. uygulandığında başlangıçtaki kan basıncı artışı görülmez, hem kan basıncı hem de kalp hızındaki değişiklikler bazal değerlerden sadece % 10 oranında farklılık gösterir.⁵¹ Farklı çalışmalarda, deksmedetomidinin hem i.m. hem de i.v. uygulamalarında nadiren de olsa bradikardi ve sinüs arresti oluşturabileceği gösterilmiştir. Hayvan modellerinde deksmedetomidinin iskemik kalpte oksijen tüketimini azalttığı, akut oklüzyonda kan akımını noniskemik zondan iskemik zona yönlendirdiği gösterilmiştir.⁵² Koroner iskemi oluşturulan köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, deksmedetomidin kullanımı ile serum laktat düzeyi, kalp hızı ve katekolamin düzeyinde azalma, endokardiyal-epikardiyal kan akım oranında %35 artma olduğu gösterilmiştir.⁵³

2.7.4.4. Endokrin Sisteme Etkileri

Noradrenalin, insülin ve kortizol salınımını azaltırken, büyüme hormonu salınımını artırır.⁵¹ Kortizol sentezi üzerine inhibitör etkisi etomidatın etkisine benzer yolla olur.⁵⁴ Gastrointestinal sistemde hiposalivasyon ve hipomotiliteye yol açar. Üriner sistemde diürece neden olur. İdrar osmolaritesini azaltıp, serbest su klirensini artırır. Serum kreatinini azaltır.^{55,56}

2.7.4.5. Nöromüsküler Etkileri

Nöromüsküler kavşakta etkili olmamasına rağmen kaslar üzerinde benzodiyazepinler gibi bir santral etkisi vardır. Yüksek doz opiyoidlerin neden olduğu kas rijiditesini azaltırlar. Fakat klinik çalışmalar operasyon esnasında kullanılan nöromüsküler blokerler üzerinde anlamlı bir artış yapmadıklarını göstermiştir.⁵⁷

2.7.4.6. Kullanım Endikasyonları

Deksmedetomidinin tek başına anestezi indüksiyon ajanı olarak kullanım endikasyonu yoktur. Daha çok postoperatif sedasyon ve anestezi idamesinde adjuvan ajan olarak kullanılır. Anestezi idamesinde hipnotik ve opiyoid ihtiyacını azaltması nedeniyle özellikle peroperatif miyokard iskemisi riski olan hastalarda tercih nedenidir.

α_2 adrenoseptör agonistlerinin sedatif, anksiyolitik ve analjezik özellikleri premedikasyon amaçlı kullanım için ilgi çekmiş ve bunlar içinde de en çok klonidin ve deksmedetomidin üzerinde yoğunlaşmıştır.⁵⁸ Hatta düşük doz deksmedetomidin infüzyonunun bunlara ek olarak amnezik özellik taşıdığı da gösterilmiştir.⁵⁹ Endotrakeal entübasyon sırasında gelişen hemodinamik değişiklikleri azaltması, intraoperatif dönemde hemodinamik stabilite sağlaması, anestezi ve analjezi gereksinimini azaltması önemli avantajlarıdır.^{6,59-61}

Deksmedetomidinin sevofluran ile kullanımında anlamlı derecede düşük MAK gereksinimi olduğu gösterilmiştir.⁶²

Cerrahi işlemten 15 dakika önce 0,33–0,67 µg/kg deksmedetomidin i.v. olarak verildiğinde etkili bir sedasyon oluşturur. Bu doz aralığında kullanıldığında endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtı azaltır.⁵¹ Ancak i.v. yolla ani hemodinamik değişiklikleri önlemek için ani bolus tarzında uygulanmaz. İ.v. kullanımda enjeksiyon en az 10–15 dakikada yapılmalıdır ve infüzyona devam edilecekse bu süre zarfındaki yükleme dozundan sonra devam edilmelidir. 24 saatten uzun süreli infüzyonlar yeterli çalışma bulunmadığından önerilmemektedir.

Birçok çalışmada deksmedetomidinin postoperatif mekanik ventilasyon desteği gereken hastalarda sedasyon amacı ile kullanılan propofol alternatif olduğu gösterilmiştir. Ayrıca pek çok çalışmada sedasyon amacı ile deksmedetomidin kullanıldığında ventilatörden ayrılma (weaning) sırasında gözlenen hemodinamik değerlerin daha stabil olduğu gösterilmiştir.⁶³

Intraoperatif sedasyon için 1 µg/kg yükleme dozunun 10–15 dakikada verilmesi uygun olur. Yükleme dozunun ardından 0,3–0,7 µg/kg/saat idame dozuna geçilebilir.⁵¹ α₂ agonistler morfinin analjezik etkisini potansiyalize ederler ve cerrahi sonrası analjezik kullanımını % 10 -15 oranında azaltırlar. Bu etki sempatik sinir uçlarında ve spinal kordta adreno reseptörlerin stimülasyonu sonucu olabilir. Deksmetomidinin analjezik koruyucu etkisi; preemptif analjezik etki veya residüel aditif etki ile açıklanabilir.

Uzun süreli α₂ agonist kullanımından sonra α₂ agonistlerin ani kesilmesi sonucu tehlikeli hipertansiyon, anksiyete, tremor, baş ağrısı, bulantı ve kusma ile karakterize kesilme sendromu görülmektedir. Bu kesilme sendromu labetolol ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.⁶⁴

Selektif bir α₂ antagonist olan atipamezol 50 µg/kg dozda, deksmedetomidinin i.m. 2 µg/kg dozda oluşturduğu sedasyonu ortadan kaldırır. Bu geri dönüştürücü etki, midazolamın eş sedatif dozundan daha hızlı gerçekleşir.⁵¹

2.8. Midazolam

Midazolam imidazol grubu içeren bir benzodiazepindir. Doza bağlı olarak, öncelikle anksiyolitik, sonra da sedatif - hipnotik etkiye sahiptir. Diğer benzodiazepinler gibi santral sinir sisteminde gama- amino bitürik asit (GABA)-A reseptörlerine bağlanır ve inhibitör nörotansmitter GABA'nın aktivitesini artırır.⁶⁵

Genel anestezi indüksiyonu için kullanılan ilk benzodiazepin türevidir. Maleat ve hidroklorür tuzu halinde hazırlanmıştır. Midazolamın ampul içindeki enjeksiyonluk solusyonunun pH'si 3,5-4'tür, intravenöz enjeksiyondan sonra vücuda girer girmez plazma tarafından pH tamponlandığı için midazolam molekülünde halka kapanması olur ve bu ilaç diğer benzodiazepinler gibi lipofilik duruma geçer. Etkisi diazepamdan daha çabuk başlar ve daha kısa sürer.

2.8.1. Farmakoloji

Midazolam büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Kan-beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçer; genel anestezi etkisi intravenöz enjeksiyondan sonra hemen (30–100 saniye) başlar. Oral verildiğinde mide- barsak kanalından çabuk absorbe edilir, karaciğerde % 50 ilk geçiş eliminasyonuna uğrar.⁶⁶ Hidroksillenmek suretiyle metabolize edilir, hidroksimetil metaboliti etkin bir türevidir. Midazolamın ekstrahepatik metabolizması da vardır ve bu metabolitlerin önemsiz uyutucu özelliği vardır.⁶⁷ Redistribüsyona uğrar. Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (1–4 saat) ve bireyler arasında nispeten fazla değişiklik gösterir. Yaşlılar midazolama daha hassastırlar.

2.8.2. Santral Sinir Sistemi

Midazolamın etkileri kalitatif olarak diğer benzodiazepinlerinki ile aynıdır. Benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir. EEG’de beyin sapı ve retiküler sistem aktivitesini bloke eder. İntravenöz verildiğinde antegrat amnezi sağlar, fakat bu etki kısa sürer. Doza bağlı olarak hafif sedasyondan tam genel anesteziye kadar geniş bir etki alanı mevcuttur.

Midazolamın anksiyete azaltabilirliği çeşitli çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.^{68,69} Böyle bir çalışmada 1 mg, 2 mg, 3 mg im. midazolamın anksiyolitik etkisi elektif ameliyat olacak 100 yaşlı hastada plasebo ile kıyaslanmıştır.⁶⁹ Anksiyete hastalarda visual analog skala ile ölçülmüş; tüm üç doz midazolamda yaklaşık aynı derecede azaltırken, plasebo alanlarda hiç değişiklik olmamıştır.⁶⁹

2.8.3. Kardiyovasküler Sistem

Midazolam genellikle kardiyovasküler sisteme diğer anestetik ajanlardan daha az depresandırırlar. 0,15 mg/kg i.v. midazolam, enjeksiyondan sonraki ilk dakikalar içinde, sistemik sistolik ve diastolik arteriyel kan basıncını hafifçe düşürmüştür. Arteriyel kan basıncı, bundan sonra en az 20 dak. süreyle sabit kalmıştır. Kalp hızı, enjeksiyondan bir dakika sonra 13 atım/dk kadar artmış ve normale dönmeden önce, 5 dk bu hızda kalmıştır. Bu, sistemik arteriyel basınçta benzodiazepin ile oluşturulan mütevazı düşüşe, baroreseptör aracılığıyla verilen cevabı göstermektedir. Kan basıncında ve periferik vasküler rezistansta hafif düşmeye sebep olur, kardiyak debide biraz değişme gözlenir.^{70,72}

2.8.4. Solunum Sistemi

Sağlıklı bir kişide midazolam i.v. 0,075 mg/kg dozda (düşük doz) karbondioksit cevap eğrisinde geçici ve önemli olmayan depresyona sebep olur. Fakat diğer santral sinir sistemi depresanları ile beraber kullanıldığında ciddi respiratuar depresyona yol açabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda midazolamın respiratuar depresan etkisi daha fazla olabilir.

2.8.5. Endikasyonlar

Midazolam tiopental gibi genel anestezinin başlangıcında iv yoldan indüksiyon yapmak için kullanılabilir. Ayrıca kardioversiyon, endoskopi ve benzer girişimlerde intravenöz sedatif olarak kullanılır. Analjezi yapmaz. Oral yoldan verildiğinde çabuk başlayan ve kısa süren hipnotik etki oluşturur.

Anestezi uygulamalarında midazolam büyük oranda diazepamın yerini almıştır. İntramusküler olarak etkili bir premedikasyon ilacıdır, fakat çoğunlukla küçük girişimlerde sedasyon sağlamak maksadıyla kullanılır. Yarı ömrü kısa, plazma eliminasyonu hızlı olduğu için yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amaçlı olarak infüzyon şeklinde kullanılabilir.

Midazolam preoperatif medikasyonda en çok kullanılan benzodiazepindir. Sedasyon ve anksiyoliz sağlaması, etkisinin çabuk başlaması (i.m. enjeksiyondan sonra 7,2dk), diazepamdan daha fazla amnestik olması premedikasyonda tercih edilmesinin sebepleridir.

2.8.6. Doz

Midazolam her hastada doz seçilerek uygulanmasına rağmen, genellikle 20 'li yaşlarda 0,07–0,15 mg/kg da efektif sedasyon sağlarken, her dekadta yaklaşık % 17 azaltılarak verilmelidir.

Midazolam premedikasyonda kullanıldığında intramusküler doz 0,05-0,13 mg/kg olarak uygulanır. Auran ve ark.ları 0,075 mg/kg'lık bir doz kullanılarak, midazolamın sedatif etkilerinin enjeksiyondan sonra 15dk içinde görülebileceğini ve 45 dak. da maksimal düzeye vardığını tesbit etmişlerdir.⁷³ İntramusküler enjeksiyondan sonraki ilk saat içinde, her ne kadar ulaşılan sedasyon düzeyi intravenöz yolla ulaşılandan daha düşükse de, süresi benzer olmuştur. İndüksiyonda 0,3-0,6 mg/kg ile şuur kaybı sağlanabilir. Bazı ülkelerde tablet formu da mevcuttur ve gece sedasyon için kullanılabilir.

2.8.7. Dikkat Edilecek Hususlar

Yaşlılar midazolama karşı daha hassastırlar ve etkinin başlaması yavaştır. Dolayısıyla yanılarak doz aşılabılır. Özellikle yoğun bakım uygulamalarında hastanın iyi takip edilmesi gerekir, beklenenden daha fazla etki ve yan etki görülebilir. Araştırmaların sağlıklı insanlar ve gönüllüler üzerinde yapıldığı hatırdan çıkartılmamalıdır. Kardiyovasküler, respiratuar ve psikomotor depresyon midazolam kullananlarda dikkate alınması gereken yan etkileridir.⁷⁴

2.9. Ondansetron

Ondansetron ve granisetron selektif olarak serotonin (5-HT₃) reseptörlerini bloke ederler. Dopamin reseptörlerine etkisi önemsizdir. Periferdeki (*abdominal vagal afferentler*) ve santral (*nucleus tractus solitarius* ve *area postrema*'daki kemoreseptör tetik bölgesi) 5-HT₃ reseptörleri, bulantı refleksinin başlamasında önemli rol oynarlar. Metoklopiramidten farklı olarak bu ajanlar mide-barsak motilitesini ve aşağı özofagus sfinkterinin tonusunu etkilemezler.

2.9.1. Klinik

Ondansetronun bazı çalışmalarda postoperatif bulantıyı önlemede metoklopiramid ve droperidole üstünlüğü kanıtlanmıştır. Rutin profilaksiden çok, bulantı riski fazla olanlarla (önceki ameliyatlarında bulantıdan çok şikayetçi olmuş hastalar, laparoskopiler, nöroşirurji) bulantısı diğer önlemlerle durdurulamayanlarda uygulanır.

2.9.2. Yan Etkiler

Sedasyon, solunum depresyonu yapmaz, ekstrapiramidal yan etkileri yoktur. İntravenöz enjeksiyonu ağrılı olabilir.

2.9.3. Dozaj

İndüksiyondan önce 4mg intravenöz olarak yavaş (2–5 dakikada) verilir. Postoperatif olarak da aynı doz, gerekirse 4–8 saatte bir tekrarlanabilir. Karaciğerde hidroksile ve sitokrom p-450 enziminin yardımıyla konjuge olur. Karaciğer yetmezliğinde klirensi azaldığından daha düşük dozda uygulanır.

2.9.4. İlaç Etkileşimleri

Ondansetronun önemli ilaç etkileşimleri saptanmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü tez çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından yürütüldü.

3.1. Hasta Seçimi

Fakültemiz ilaç araştırmaları etik kurulu ve hastaların yazılı onayları alındıktan sonra elektif laparotomi operasyonu (abdominal histerektomi, abdominal myomektomi) uygulanacak ASA I-II grubuna giren, 20-65 yaşları arasında 120 hasta çalışmaya alındı. Önemli hepatik, renal, kardiyovasküler ve endokrin bozukluğu olan hastalar, HKA cihazını kullanma zorluğu olanlar, opiyoid alerjisi olanlar ve kronik opiyoid kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Preoperatif Dönem

Tüm hastalar cerrahi girişimden bir gün önce ziyaret edildi. Hastalara ağrı (Verbal rating skala (VRS)=sözel sayısal skala=SSS), bulantı- kusma, sedasyon ve hasta konfor skorlaması, postoperatif dönemde kullanılacak infüzyon pompalarının kullanımı ve uygulanacak işlemler hakkında bilgi verildi. Hastalar operasyondan 30 dakika önce preoperatif hazırlık odasına alındı. 18 Gauge intraket ile damar yolu açılarak % 0,9 salin infüzyonuna başlandı. Olguların hiç birine premedikasyon uygulanmadı.

3.3. Monitörizasyon

Ameliyat odasına alınan hastalar noninvaziv kan basıncı (NIKB), elektrokardiyogram (EKG) ve puls oksimetre ile monitorize edildiler. Monitorizasyonu takiben kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) bazal değerleri kaydedildi.

3.4. Randomizasyon Ve Çalışma Ajanlarının Uygulanması

Çalışmaya alınma kriterini karşılayan hastalara çalışmada kullanılacak olan ajanlar ardışık olarak uygulandı. Hemodinamik monitorizasyon yapıldıktan, bazal veriler kaydedildikten sonra ve anestezi indüksiyonundan 10 dakika önce;

- I. gruba 100 cc % 0,9 salin içerisinde 1 microg/kg deksmedetomidin,
- II. gruba 100 cc % 0,9 salin içerisinde 0,05 mg/kg midazolam,
- III. gruba 100 cc % 0,9 salin içerisinde 4 mg ondansetron ve
- IV. gruba 100 cc % 0,9 salin ile yükleme yapıldı

3.5. Anestezi Uygulaması

Çalışma ajanlarının yüklenmesini takiben anestezi indüksiyonunda tiyopental sodyum (5 mg/kg i.v) ve kas gevşekliği için veküronyum bromür (0,1 mg/kg i.v) kullanıldı. Anestezi idamesi ise % 1,5–2 konsantrasyonda sevofluran, % 33 O₂+% 67 N₂O karışımı içerisinde 6 L/dk akım ile sağlandı. Endotrakeal entübasyonu takiben, operasyon süresini ve postoperatif 24 saati kapsayacak şekilde;

- I. gruba 0,2 microg/kg deksmedetomidin,
- II. gruba 0,02 mg/kg midazolam,
- III. gruba 0,5 mg/saat ondansetron ve
- IV. gruba 4 cc/saat % 0,9 salin infüzyonu uygulandı.

Endotrakeal entübasyon sonrasında end-tidal karbondioksit (ETCO₂) 32–35 mmHg olacak şekilde volüm kontrollü ventilasyon uygulandı. (Dräger Fabius GS).

KAH, SAB, DAB, OAB, SpO₂ ve sevofluran konsantrasyonu aşağıdaki dönemlerde kaydedildi:

1. Yükleme öncesi
2. Yüklemeden 5 dakika sonra,
3. Yüklemeden 10 dakika sonra,
4. Anestezi indüksiyonundan hemen sonra,
5. İndüksiyondan 5 dakika sonra,
6. İndüksiyondan 15 dakika sonra,
7. İndüksiyondan 30 dakika sonra,
8. İndüksiyondan 60 dakika sonra,
9. Ekstübasyondan 5 dakika önce

Periton kapatılırken tüm olgulara 0,1 mg/kg morfin ile yükleme yapıldı. Hastaların postoperatif dönemde kullanabilmek üzere bolus morfin dozu 0,02 mg/kg ve kilitli kalma süresi 10 dakika olan HKA cihazını kullanmalarına imkan tanındı. Cilt kapatılmasına başlandığında sevofluran ve azot protoksit kapatıldı. Kas gevşekliği, atropin (0,015 mg/kg) ile birlikte uygulanan iv prostigmin (0,05 mg/kg) ile sonlandırıldı. Yeterli spontan solunumu olan ve basit emirlere uyan hastalar ekstübe edildiler. Ekstübasyon ve derlenme süreleri kaydedildi.

3.6. Postoperatif Dönem

Hastalar uyanık ve spontan solunumları yeterli bir şekilde postoperatif derlenme ünitesine alınarak 60 dakika süreyle izlendiler. Hasta kontrollü analjezi uygulamasına karşın ağrıdan şikayet eden ve ek analjezik isteyen hastalara meperidin (0,5 mg/kg) intravenöz olarak uygulandı. Tüm hastalarda ağrı, sedasyon düzeyi, bulantı-kusma, total kullanılan morfin miktarı, ek analjezik gereksinimi ve titreme, üriner inkontinans, konstipasyon gibi komplikasyonlar postoperatif 1. dakika, ve 1, 2, 6, 12 ve 24. saatlerde kaydedildi.

3.7. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi

Postoperatif ağrı verbal rating skala (VRS)=sözel sayısal skala=SSS ile değerlendirildi.

3.8. Verbal Rating Skala (Sözel Sayısal Skala)

Verbal rating skala ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. VRS sözel olarak 0 ile 10 arasında numaralandırılmış bir skaladır. Buna göre 0 değeri “ağrı yok” olarak değerlendirilirken 10 “hayal edilebilen” ya da “olabilecek en kötü ağrı” derecesi olarak sınıflandırılır. Hastadan ağrı derecesi bu skala kullanılarak, sözel olarak iletmesi istenir. Hastanın belirlediği rakam ağrı şiddeti hakkında fikir verir ancak hasta konforu hakkında (hastanın ağrı dolayısıyla kendini nasıl hissettiği) net bilgiler vermez.

3.9. Postoperatif Sedasyon Düzeyinin Değerlendirilmesi

Hastaların sedasyon düzeyi 5 puanlık sedasyon skoru ile değerlendirildi.

Tablo 2. Sedasyon Skoru

0-	Uyanık
1-	Hafif sedasyon
2-	Uykuya meyilli
3-	Uyuyor, fakat uyandırılabilir
4-	Derin uyku, uyandırılmıyor

3.10. İstatistik Ve Verilerin Sunumu

İstatistiksel değerlendirme SPSS 11,5 paket program kullanılarak değerlendirildi.⁷⁵ Gruplarda demografik veriler (yaş, ağırlık, operasyon süresi vs.) One-way ANOVA ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılık Tukey posthoc analiz ile karşılaştırıldı. Veriler, ortalama $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SS) veya median $\pm$ ortanca şeklinde gösterildi. Hemodinamik verilerin analizinde Tekrarlayan Ölçüm Analizleri (Repeated Measure Analysis) kullanıldı. Düzenli verilerin (VRS, sedasyon) karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Grupların normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen verilerde iki grup arasındaki karşılaştırmalar için Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Komplikasyonların karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanıldı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler Ve Operasyona Ait Veriler

Çalışmaya 120 olgu alındı. Olguların tümü çalışmayı tamamladı. Olguların yaş, kilo, entübasyon kalitesi, operasyon süresi, ekstübasyon süresi ve derlenme süreleri Tablo 1’de gösterildi. Grupların yaş, kilo, entübasyon kalitesi, operasyon ve ekstübasyon sürelerinin istatistiksel fark göstermediği belirlendi. Derlenme süresinin Grup I de Grup III ($p=0,005$) ve IV’e ($p<0,004$) göre istatistiksel olarak önemli derecede uzun olduğu belirlendi. Diğer gruplar arasında derlenme süreleri açısından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Olguların demografik verileri (Mean $\pm$ SD)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Yaş	42,1 $\pm$ 9	43,7 $\pm$ 5,5	44,9 $\pm$ 8,9	39,2 $\pm$ 9,2
Kilo	70,2 $\pm$ 15,9	71,2 $\pm$ 14,6	66 $\pm$ 11,4	68,7 $\pm$ 10,5
Entüb. Kalitesi	1,5 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,5	1,7 $\pm$ 0,5	1,7 $\pm$ 0,7
Operas. Süresi	67,7 $\pm$ 22,9	64,4 $\pm$ 15,5	77,6 $\pm$ 25,8	73 $\pm$ 20
Ekstüb. Süresi	2,7 $\pm$ 1,4	2,9 $\pm$ 1,3	2,5 $\pm$ 0,8	2,7 $\pm$ 1,1
Derlenme süresi	7,1 $\pm$ 2,1	6,6 $\pm$ 1,8	5,5 $\pm$ 1,4*	5,5 $\pm$ 1,8 ^a

Grup I ile III (*: $p=0,005$) ve Grup I ile IV (^a $p<0,004$) arasında istatistiksel olarak önemli fark.

4.2. Hemodinamik Ve Respiratuar Veriler

SAB değerlerinin indüksiyon sonrasında Grup I’de Grup IV’e göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,014$). İndüksiyon sonrası 5. dakikada SAB değerlerinin Grup II’de Grup IV’e göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu belirlendi ($p<0,007$). 15. dakikada SAB değerlerinin Grup I’de Grup II’ye oranla istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu tespit edildi ($p<0,015$). 60. dakikada Grup I’de Grup II ($p=0,031$) Grup III ($p=0,001$) ve Grup IV’e göre ($p=0,013$) SAB değerlerinin istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Peroperatif sistolik arter basınç değerleri (Mean $\pm$ SD)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Yük. öncesi	140,1 $\pm$ 20,1	139 $\pm$ 16,6	139,3 $\pm$ 21,9	129,6 $\pm$ 22,2
Yük. son.5. dk	133,3 $\pm$ 13,8	127,9 $\pm$ 15,9	136,6 $\pm$ 19,3	130,8 $\pm$ 22,9
Yük. son.10. dk	130,3 $\pm$ 18,2	120,4 $\pm$ 12,5	135,7 $\pm$ 22,2	128,1 $\pm$ 22,6
İndük. sonrası	123,7 $\pm$ 15,9*	117,5 $\pm$ 17,9	112,2 $\pm$ 21,3	107,1 $\pm$ 16,7
5. dk	126 $\pm$ 19,2	135,1 $\pm$ 26,1#	123 $\pm$ 20,4	116,3 $\pm$ 22,1
15. dk	115,1 $\pm$ 18,6 ^a	129,3 $\pm$ 21,1	120,6 $\pm$ 15,2	114,3 $\pm$ 16,5
30. dk	109,9 $\pm$ 21,1	112,9 $\pm$ 15,7	114,2 $\pm$ 13,4	109 $\pm$ 15,3
60.dk	105,1 $\pm$ 11,9	116,4 $\pm$ 15,3†	120,9 $\pm$ 13,5†	117,6 $\pm$ 13,9†
Ekst. 5 dk önce	100 $\pm$ 14,1	119,5 $\pm$ 13,9	117 $\pm$ 16,2	120 $\pm$ 11,2

*p=0,014: Grup IV ile karşılaştırıldığında, #p<0,007 Grup IV ile karşılaştırıldığında

^a p<0,015: Grup II ile karşılaştırıldığında, † p=0,031, p=0,001, p=0,013 Grup I ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli fark.

DAB değerinin indüksiyon sonrasında Grup I’de Grup IV’e göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu saptandı. (p=0,001) İndüksiyon sonrası DAB’nın, Grup II’de Grup IV’e göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu belirlendi (p=0,001). İndüksiyon sonrası DAB’nın, Grup II’de Grup III’e göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu tespit edildi (p=0,005). 5. dakikada DAB’nın, Grup II’de Grup IV’e göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu belirlendi (p=0,011). 15. dakikada DAB’nın, Grup II’de Grup IV’e göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu saptandı (p=0,042). 60. dakikada DAB’nın, Grup I’de Grup II (p<0,001), Grup III (p<0,001) ve Grup IV’e (p<0,001) göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Peroperatif diastolik arter basınç değerleri (Mean $\pm$ SD)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Yük. öncesi	83,3 $\pm$ 10,5	85,2 $\pm$ 9	84,2 $\pm$ 9,9	77,8 $\pm$ 15,5
Yük. son.5. dk	81,4 $\pm$ 8,9	79 $\pm$ 10	79,8 $\pm$ 8,7	77,8 $\pm$ 12,9
Yük. son.10. dk	79,7 $\pm$ 11,7	76 $\pm$ 8	78,9 $\pm$ 8,8	78,6 $\pm$ 12,8
İndük. sonrası	77,5 $\pm$ 11,8*	81,3 $\pm$ 11,2*#	70,4 $\pm$ 14,8	63,8 $\pm$ 11,5
5. dk	82,6 $\pm$ 13,8	89,7 $\pm$ 21,2 ^a	78,1 $\pm$ 13,5	76,2 $\pm$ 16,5
15. dk	76,7 $\pm$ 16,7	83,1 $\pm$ 12,1**	77,3 $\pm$ 11	73,1 $\pm$ 13
30. dk	71,3 $\pm$ 12,5	71,3 $\pm$ 10,7	73,6 $\pm$ 8,3	68,9 $\pm$ 10,2
60.dk	62,9 $\pm$ 8,8	74,3 $\pm$ 11,9†	73,6 $\pm$ 8,6†	72,5 $\pm$ 9†
Ekst. 5 dk önce	65 $\pm$ 21,2	84,2 $\pm$ 12,6	73,6 $\pm$ 7,3	80 $\pm$ 11,2

*p=0,001: Grup IV ile karşılaştırıldığında, #p=0,005:Grup III ile karşılaştırıldığında

^a p=0,011: Grup IV ile karşılaştırıldığında, ** p=0,042: Grup IV ile karşılaştırıldığında † p<0,001 Grup I ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli fark.

OAB'nın, indüksiyon sonrasında Grup I'de Grup III (p=0,004) ve IV'e (p=0,001) göre önemli derecede yüksek olduğu belirlendi. OAB'nın, 5. dakikada Grup II'de Grup IV'e göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu tespit edildi (p=0,014). OAB'nın, 60. dakikada Grup I'de Grup II (p=0,038), Grup III (p=0,004) ve Grup IV'e (p=0,02) göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu belirlendi (Tablo 6).

Tablo 6 . Peroperatif ortalama arter basınç değerleri (Mean $\pm$ SD)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Yük. öncesi	108 $\pm$ 14,8	107,5 $\pm$ 11,6	106,1 $\pm$ 16,6	98,1 $\pm$ 16,6
Yük. son.5.dk	103,7 $\pm$ 12,5	97,9 $\pm$ 10,1	105,3 $\pm$ 16,1	97,8 $\pm$ 17
Yük. son 10.dk	100,7 $\pm$ 15	94 $\pm$ 8,8	101 $\pm$ 14,1	97,8 $\pm$ 16,5
İndük. sonrası	97,1 $\pm$ 13,6	94,3 $\pm$ 12,3	87,1 $\pm$ 17,6*	81,2 $\pm$ 13,6**
5. dk	100,2 $\pm$ 15,6	107,1 $\pm$ 20,4 ^a	96,1 $\pm$ 15,3	92,7 $\pm$ 20,2
15. dk	92,8 $\pm$ 17	102,5 $\pm$ 16,1	94,7 $\pm$ 13	90,3 $\pm$ 13,6
30. dk	85,3 $\pm$ 13,1	89,1 $\pm$ 14,2	89,6 $\pm$ 9,5	85,7 $\pm$ 11,6
60. dk	81,3 $\pm$ 9,9	90,8 $\pm$ 15†	93,7 $\pm$ 10†	91,6 $\pm$ 11,5†
Ekst. 5 dk önce	72 $\pm$ 1,4	92,1 $\pm$ 11,2	91,4 $\pm$ 11,1	93,6 $\pm$ 13,2

*p=0,004, **p=0,001, Grup I ile karşılaştırıldığında, ^a p=0,014: Grup IV ile karşılaştırıldığında,† p=0,038, p=0,004, p=0,02 Grup I ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli fark.

KAH'nın yükleme sonrasında 5. dakikada Grup I'de Grup II ($p=0,01$) Grup III ($p=0,009$) ve Grup IV'e ($p=0,05$) göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu belirlendi. KAH'nın yükleme sonrası 10. dakikada Grup I'de Grup II ($p=0,001$) Grup III ($p=0,001$) ve Grup IV'e ($p=0,001$) göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu belirlendi (Tablo 7).

KAH'nın indüksiyon sonrasında Grup I'de Grup II ($p=0,001$) Grup III ($p=0,002$) ve Grup IV'e ($p=0,04$) göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu belirlendi. KAH'nın indüksiyon sonrası 5. dakikada Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu belirlendi ($p=0,01$). KAH'nın indüksiyon sonrası 15. dakikada Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,012$). KAH'nın indüksiyon sonrası 15. dakikada Grup II'de Grup IV'e göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,01$), (Tablo 7).

Tablo 7. Peroperatif kalp atım hızları değerleri (Mean $\pm$ SD)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Yük. öncesi	85,1 $\pm$ 14,7	89,8 $\pm$ 17,3	88,4 $\pm$ 12,2	84,6 $\pm$ 12,2
Yük. son.5.dk	73,8 $\pm$ 13,4	84,6 $\pm$ 12,4*	84,7 $\pm$ 14*	82,6 $\pm$ 12,4*
Yük. son 10.dk	70,6 $\pm$ 9,6	84 $\pm$ 11,5**	87,5 $\pm$ 10,2**	82,7 $\pm$ 12,4**
İndük. sonrası	72,9 $\pm$ 10,9	89,9 $\pm$ 11 ^a	83,1 $\pm$ 11,4 ^a	80,3 $\pm$ 9,3 ^a
5. dk	79,1 $\pm$ 11,3#	94 $\pm$ 12,2	82,2 $\pm$ 13,7	85 $\pm$ 17,3
15. dk	73,7 $\pm$ 14,4##	83,9 $\pm$ 13,7	75,2 $\pm$ 10	69,9 $\pm$ 11,6
30. dk	72,1 $\pm$ 11,5	77,2 $\pm$ 10,5	72 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 10,4
60. dk	73,6 $\pm$ 13,7	76,5 $\pm$ 9,6	68,6 $\pm$ 9,9	66,9 $\pm$ 8,2
Ekst. 5 dk önce	88,5 $\pm$ 4,9	75,5 $\pm$ 8,2	72,4 $\pm$ 6,3	74 $\pm$ 6,4

* $p=0,01$, $p=0,009$, $p=0,05$ Grup I ile karşılaştırıldığında, ** $p=0,001$ Grup I ile karşılaştırıldığında, ^a $p=0,001$, $p=0,002$, $p=0,04$ Grup I ile karşılaştırıldığında, # $p=0,01$ Grup II ile karşılaştırıldığında, ## Grup II ile karşılaştırıldığında, † $p=0,01$ Grup I ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli fark.

SpO2 değerlerinin çalışma süresince tüm olgularda % 97'nin üzerinde olduğu tespit edildi.

4.2. Sevofluran Tüketimi

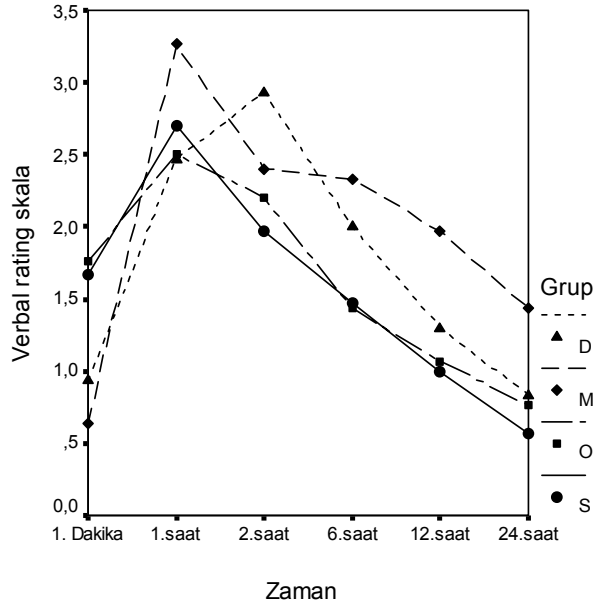
Gruplar arasında sevofluran tüketiminin istatistiksel olarak benzer olduğu ve istatistiksel fark olmadığı saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Sevofluran tüketimi (Mean $\pm$ SD)

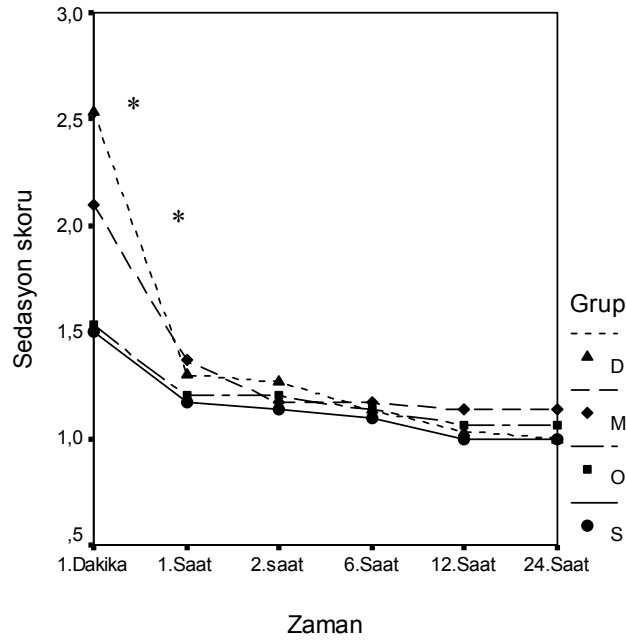
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
İndük. sonrası	1,9 $\pm$ 0,9	2,0 $\pm$ 0	2,0 $\pm$ 0	2,0 $\pm$ 0
5. dk	1,9 $\pm$ 0,1	1,9 $\pm$ 0,09	1,7 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,1
15. dk	1,7 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,3
30. dk	1,4 $\pm$ 0,4	1,3 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,3
60. dk	1,0 $\pm$ 0,4	1,0 $\pm$ 0,5	0,9 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,4

4.3. Ağrı Ve Sedasyon Skorları

VRS değerlerinin gruplar arasında benzer olduğu ve istatistiksel fark olmadığı belirlendi. Sedasyon skorlarının 1. dakikada Grup I'de Grup III'e (p=0,001) ve Grup IV'e göre (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi.



Şekil 3: Grupların VRS değerleri



Şekil 4: Grupların sedasyon değerleri

*p=0,001 :Grup I ile karşılaştırıldığında

4.4. Morfin Tüketimi

Total morfin tüketiminin 6. saatte Grup III'de Grup IV'e oranla ($p=0,018$), 12. saatte Grup I'de Grup IV'e oranla ($p=0,02$) ve Grup III'de Grup IV'e oranla ($p=0,005$) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi. 24. saatte total morfin tüketiminin yalnızca Grup III'de Grup IV'e oranla ($p=0,02$) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (Tablo 9).

Tablo 9. Postoperatif total tüketilen morfin değerleri (Mean $\pm$ SD)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
1. dakika	0,1 $\pm$ 0,5	0,8 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 1,5	0,2 $\pm$ 0,5
1. saat	3,1 $\pm$ 2,6	3,4 $\pm$ 2,8	3,1 $\pm$ 2,9	3,1 $\pm$ 2,2
2. saat	6,3 $\pm$ 0,5	8,9 $\pm$ 5,6	6,9 $\pm$ 5,2	9,6 $\pm$ 7,1
6. saat	12,8 $\pm$ 11,1	15,4 $\pm$ 9,4	11,3 $\pm$ 8,2*	18,7 $\pm$ 8,5
12. saat	18 $\pm$ 13,2#	20,9 $\pm$ 11,6	16,6 $\pm$ 11,3†	27,3 $\pm$ 11,8
24. saat	26,1 $\pm$ 20,3	26,5 $\pm$ 14,6	22 $\pm$ 14,7##	35,3 $\pm$ 18,3

*p=0,018, Grup ile karşılaştırıldığında, #p=0,02 Grup IV ile karşılaştırıldığında, †p<0.005 Grup IV ile karşılaştırıldığında, ##p=0,02 Grup IV ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli fark.

4.5. Ek Analjezik İhtiyacı

I. grupta 5 hastada, II. grupta 3 hastada, III. grupta 4 hastada ve IV. grupta 1 hastada ek analjezik (meperidin) ihtiyacı saptandı.

4.6. Bulantı Ve Kusma

Postoperatif ilk 24 saatte I. grupta 12 hastada, II. grupta 11 hastada, III. grupta 8 hastada ve IV. grupta 23 hastada bulantı ve kusma epizotları görüldü. Postoperatif ilk 24 saatteki bulantı sıklığının Grup IV'de Grup I, II ve III'e göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu belirlendi ($p=0,01$).

Bulantı-kusma sıklığının Grup I'de Grup IV'e oranla postoperatif 1. ($p=0,03$) ve 2. ($p=0,011$) saatlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi. Grup II'de bulantı-kusma sıklığının postoperatif 1. ($p=0,04$) ve 2. ($p=0,014$) saatlerde Grup IV'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi. Grup III Grup IV ile karşılaştırıldığında bulantı-kusma sıklığının yalnızca 2. saatte ($p=0,011$) Grup III'de Grup IV'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi. Grup I ile Grup II, Grup I ile Grup III ve Grup II ile Grup III arasında bulantı kusma sıklığı açısından istatistiksel fark bulunmadı. Çalışma ajanlarına bağlı diğer komplikasyonlar kaydedilmedi.

5. TARTIŞMA

Majör abdominal cerrahi sonrasında yetersiz ağrı tedavisi ciddi bir problem olma özelliğini korumakta ve çok sayıda klinik çalışma konusu olmaktadır. Etkin bir postoperatif ağrı tedavisi için araştırılan ve klinikte kullanım alanı bulan postoperatif ağrı tedavisi yöntemlerinden birisi de hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemidir. Bu yöntem postoperatif ağrı tedavisinde hasta konforu ve analjezisini sağlayan etkin ve güvenilir bir yoldur.¹ Hastanın kendi analjezik ihtiyacını kendisinin belirlemesine izin veren bu yöntem, bir yandan etkin bir analjezi sağlarken diğer yandan analjeziklerin yüksek dozda kullanımı ile ortaya çıkabilecek komplikasyonların sıklığını da azaltmaktadır.⁷⁶ HKA uygulamalarında sıklıkla opioid ve nonopioid ajanlar kullanılabilir. Bu amaçla morfin en sık tercih edilen opioidlerdendir.⁷⁷ Araştırma konusu olan yöntem ve ilaçların bir yandan opioidlerin etkilerini arttırmaları, diğer yandan opioidlerin olası bulantı kusma gibi yan etkilerini azaltmaları istenmektedir.

Parker ve ark.ları, abdominal histerektomi uygulanan hastalarda postoperatif ağrı tedavisinde 0.5-2 mg/saat sürekli morfin infüzyonu ile 199 hastanın 168'inde etkin bir postoperatif analjezi sağlandığını bildirmişlerdir.⁷⁸ Küçükemre ve ark.ları, majör abdominal cerrahi sonrası hasta kontrollü analjezi yöntemi ile morfin kullandıkları hastalarda, 5 mg yükleme dozu sonrasında 0,3 mg/saat idame dozu ve 15 dakika kilit süresi ile 1 mg bolus dozuna izin verdikleri protokolde yeterli ağrı tedavisi sağladıklarını belirtmişlerdir.⁷⁶ Dawson ve ark.ları da abdominal cerrahi uygulanan hastalarda gerek aralıklı bolus morfin HKA, gerekse infüzyon morfin HKA ile etkin bir postoperatif analjezi sağlandığını bildirmişlerdir.⁷⁹ Biz de çalışmamızda abdominal laparotomi uygulanan hastalarda operasyon bitmeden uygulanan 0.1 mg/kg yükleme dozunun ardından 10 dakika kilit süresi ile 0,02 mg/kg bolus morfin uygulanmasına izin veren HKA protokolü ile etkin bir postoperatif analjezi sağlandığını gözlemledik. Çalışmaya dahil olan 120 hastadan yalnızca 13 hastaya (% 10,83) yetersiz analjezi nedeniyle ek analjezik (meperidin) uygulandı.

Deksmedetomidin, sedatif ve analjezik özellikleri bulunan selektif alfa-2 agonist ajandır. Sempatik sinir sistemi aktivitesinde santral yoldan oluşturduğu etki ile katekolamin salınımını azaltır. Analjezik etkisi ile perioperatif analjeziklerin etkilerini artırır.⁸⁰ Bu nedenle opioidlerle birlikte kullanımının postoperatif analjezik tüketimini azaltacağı ve hasta konforunu arttıracığı beklenebilir.⁵ Deksmedetomidinin bu etkisi olasılıkla sempatik sinir uçları ve spinal kordtaki alfa 2 adrenoreseptörlerin stimülasyonu yoluyla gerçekleşmektedir. Venn ve ark.ları, cerrahi sonrasında yoğun bakımda deksmedetomidin kullanımının morfin tüketimini % 50 oranında azalttığını bildirmişlerdir.⁸¹

Preoperatif dönemde kullanılan alfa2 adrenerjik agonistlerin de morfinin etkisini potansiyalize ettiği ve cerrahi sonrası analjezik kullanımını azalttığı gösterilmiştir.⁷ Arain ve ark.ları, major cerrahi uygulanan hastalarda, 1 mcg/kg yükleme dozundan sonra 4 saat süreyle 0,4 mcg/kg/saat dozunda uygulanan deksmedetomidin infüzyonunun sadece morfin kullanılan grup ile kıyaslandığında postoperatif dönemde morfin tüketimini % 66 oranında azalttığını göstermişlerdir.⁷ Derlenme döneminde sadece morfin kullanılan 17 hastanın 12'si ilave morfin ihtiyacı gösterirken, deksmedetomidin kullanılan 17 hastanın sadece 4'ü ek morfin ihtiyacı göstermiştir. Bu rakamlar, postoperatif 1. saatin sonunda morfin grubu için 15, deksmedetomidin grubu için 6'ya yükselmiştir. Ünlügenç ve ark.ları da benzer olarak abdominal cerrahi uygulanan hastalarda anestezi indüksiyonundan 10 dk önce iv olarak uygulanan 1 mcg/kg dozda deksmedetomidinin postoperatif derlenmeyi etkilemeksizin postoperatif morfin tüketimini azalttığını göstermişlerdir.⁵ Bizim çalışmamızda ise, deksmedetomidin uygulanan hastalarda ağrı skorlarının diğer gruplara benzer olduğu, total morfin tüketiminin postoperatif 2. saatten itibaren tüm ölçüm zamanlarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu buna karşın sadece postoperatif 12. saatte istatistiksel farklılık oluşturduğu saptandı.

Majör abdominal cerrahi sonrasında bulantı ve kusma sıklığının % 20-70 arasında olduğu ve opioid kullanımı ile bu sıklığın arttığı bildirilmektedir.^{2,82} Bulantı ve kusmanın engellenmesi veya en aza indirilmesi için HKA protokollerinde antiemetik olarak ondansetron sıklıkla kullanılmaktadır. Bir 5-HT₃ antagonisti olan ondansetron, kemoreseptör trigger zon ve enterik nöronlarda serotonin bir subtipi olan 5-HT₃ reseptörlerini seçici ve yarışmalı olarak antagonize ederek antiemetik etki gösterir.³

Sadhasivam ve ark.ları, modifiye radikal mastektomi (MRM) yapılan 54 hastada postoperatif bulantı kusmayı önlemek için cerrahi sonunda bir grup hastaya plasebo, diğer grup hastaya ise 4 mg. i.v ondansetron uygulamışlar ve ondansetron'un antiemetik etkinliğini, güvenilirliğini ve klinik kullanımını değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Postoperatif bulantı ve kusma (PONV) sıklığının ve antiemetik ihtiyacının ilk 24 saat ondansetron kullanan grupta belirgin olarak düşük olduğunu saptamışlardır.⁸³ Cherian ve ark.ları, sezaryen seksiyon uygulanan hastalarda cerrahinin sonlanmasından hemen önce intravenöz 4 mg ondansetrona ek olarak HKA'ye eklenen 8 mg ondansetronun postoperatif bulantı kusma sıklığını istatistiksel olarak önemli derecede azalttığını göstermişlerdir.⁸⁴ Plasebo grubunda % 57 oranında bulantı ve kusma sıklığı belirlenirken ondansetron grubunda bu oran % 24 olarak saptanmıştır. Millo ve ark.ları da total abdominal histerektomi uygulanan 142 olguda anestezi indüksiyonundan önce 4 mg ondansetron uygulamışlar, postoperatif dönemde ise HKA yöntemi için hazırladıkları enjektöre her bir 1 mg bolus morfin için 0,13 mg ondansetron ilave etmişlerdir.⁸⁵ Cerrahi sonrasındaki 24 saat süresince ondansetron grubunda olguların % 39'unda bulantı-kusma profilaksisinde başarı sağlamışlardır.

Buna karşılık ondansetron kullanımının postoperatif bulantı ve kusma sıklığını azaltmadığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır. Davies PR ve ark.ları yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada total abdominal histerektomi sonrası HKA yöntemiyle morfin uygulanan hastalarda ondansetronun antiemetik etkisini değerlendirmişlerdir. Anestezi indüksiyonundan sonra verilen 4 mg ondansetronun 8 saat sonra tekrar edildiği bu çalışmada; ondansetron uygulanan hastaların % 15'inde, plasebo uygulanan hastaların ise % 30'unda bulantı ve kusma görülmesine karşın bulantı ve kusma skorlarının kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak fark göstermediği saptanmıştır. Çalışma sonucunda uygulanan dozlarda ondansetronun HKA ile morfin uygulanan hastalarda bulantı ve kusmayı önemli derecede azaltmadığı sonucuna varmışlardır.⁸⁶

Deksmedetomidin kullanımının postoperatif bulantı ve kusma sıklığını azaltmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur. Arain ve ark.ları major cerrahi uygulanan hastalarda, 1 mcg/kg yükleme dozundan sonra 4 saat süreyle 0,4 mcg/kg/saat dozunda uygulanan deksmedetomidin infüzyonu ile sadece morfin kullanılan grup ile kıyaslandığında postoperatif dönemde bulantı ve kusma sıklığı açısından fark

saptamadıklarını bildirmişlerdir.⁷ Çalışmamızda profilaktik olarak kullandığımız deksmedetomidinin POBK sıklığını salin grubuna göre anlamlı derecede azalttığı saptandı.

Serotonin ağrı kontrol mekanizmalarında anahtar rol oynayan bir medyatördür ve 5HT_{1A-D}, 5HT_{2A-C}, 5-HT₃ ve 5HT₄ spesifik reseptörler yoluyla nosisepsiyonu etkiler. Serotonin reseptörleri primer afferent lifler (periferik serbest uçları ve santral olarak spinal uçları) ve dorsal kök süperfisiyal lamina nöronlarında bulunmaktadır.⁸⁷ Peng ve ark.ları ondansetron ile spinal 5HT₃ reseptörlerini bloke ederek analjeziye neden olan periaquaduktal gri madde elektrostimülasyonunu engellediğini göstermişlerdir.⁸⁸

Ondansetronun bu özelliği, opiyoidlerle birlikte kullanıldığında opiyoidlerin etkilerini potansiyalize edebilir. Jellish ve ark.larının yaptığı çalışmada kafa kaidesi cerrahisi yapılan 120 hasta randomize şekilde 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba plasebo, ikinci gruba morfin, üçüncü gruba ise morfin ve ondansetron (maksimum 8 mg/4 saat olacak şekilde) ile hazırlanmış HKA analjezi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda ondansetron eklenen HKA grubunda en az ağrı skoru ve en yüksek hasta memnuniyeti elde edilmiştir.⁸⁹

Ondansetronun postoperatif opiyoid kullanımını azaltmadığı yönünde çalışmalar da bulunmaktadır. Han ve ark.ları, genel anestezi altında elektif cerrahi uygulanan 374 hastada postoperatif ağrı tedavisinde HKA ile iv fentanil uygulamasını karşılaştırmışlardır. Cerrahi bitiminden 15 dakika önce 4 mg ondansetron uygulamışlar, HKA enjektörlerine de 16 mg ondansetron ilave etmişlerdir. Postoperatif fentanil tüketiminin iki grupta da benzer olduğu, ondansetron kullanımının fentanil tüketimini azaltmadığı kanısına varmışlardır.⁹⁰

Cherian ve ark.ları yaptıkları çalışmada, bir gruba HKA yöntemiyle morfin uygularken diğer gruba ilave olarak operasyon sonunda 4 mg ondansetron ve postoperatif ondansetron infüzyonu uygulamışlardır. Çalışma sonunda her iki grupta da ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlar ve sonuçta profilaktik ondansetronun HKA ile morfin uygulanan hastalarda hasta memnuniyetini artırmadığı sonucuna varmışlardır.⁸⁴

Özalp ve ark.larının yaptığı çalışmada HKA ile morfin uygulanan hastalarda ondansetron, tropisetron ve serum fizyolojik karşılaştırıldığında postoperatif VAS değerlerinde ve morfin tüketimleri arasında fark saptamamışlardır.⁹¹ Benzer şekilde, Davies ve ark.larının yaptıkları çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada HKA ile morfin uygulanan hastalarda ondansetron plasebo ile karşılaştırılmıştır. Ondansetron grubuna anestezi indüksiyonundan sonra 4 mg ondansetron uygulanmış, 8 saat sonra tekrar edilmiştir. Her iki grupta postoperatif ağrı skorları arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir.⁸⁶ Çalışmamızda tüm gruplarda postoperatif VRS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ondansetron uygulanan olgularda morfin tüketiminin postoperatif 2. saatten itibaren kontrol grubuna kıyasla daha az olduğu, 6, 12 ve 24. saatlerde yapılan ölçümlerde ise bu farkın istatistiksel olarak önemli düzeye ulaştığı gözlemlendi.

Benzodiazepinlerin preoperatif dönemde kullanımının cerrahi öncesindeki stres düzeyini azalttığı bilinmektedir.⁹² Cerrahi öncesindeki stresin azaltılması, postoperatif dönemdeki ağrı miktarının azalmasını da sağlayabilir. Bu etki, hem çocuk hem de erişkinlerde klinik çalışmalarla gösterilmiştir.^{92,93}

Kain ve ark.ları, gününbirlik cerrahiden 30 dk. önce midazolam (5 mg, im) uygulanan hastalarda, operasyonu izleyen bir hafta boyunca daha az ağrı olduğunu tespit etmişlerdir.⁹³ Schmidt ve ark.ları çocuklarda yaptıkları çalışmada, midazolam (0,5 mg/kg) premedikasyonunun postoperatif ağrı düzeyini azalttığını göstermişlerdir.⁸

Aynı yazarlar, bir başka çalışmada, abdominal histerektomi uygulanacak hastalarda cerrahiden önce 5 mg intramusküler midazolamın HKA yöntemi ile kullanılan morfin tüketimi üzerine etkisinin minimal olduğunu göstermişlerdir. Midazolamın postoperatif analjezik tüketimine etkisinin perioperatif stres yükünün daha yoğun olduğu majör cerrahilerden ziyade minör cerrahilerde daha belirgin olduğu vurgulanmıştır.⁹⁴ Jung ve ark.ları da orta kulak cerrahisi uygulanan hastalarda, anestezi indüksiyonundan hemen sonra uygulanan midazolamın (0,075 mg/kg, iv) postoperatif ağrı düzeyinde, plasebo grubuna kıyasla farklılık oluşturmadığını tespit etmişlerdir.⁹⁵ Sanjay ve ark., ise kardiyak cerrahi uygulanan olgularda, CPB çıkışında uyguladıkları 1 mg, iv midazolam sonrasında postoperatif ilk 24 saat süresince uyguladıkları midazolam infüzyonunun (0,02 mg/kg/saat) fentanil infüzyonu ile sağlanan postoperatif analjezi

düzeyinde kontrol grubuna kıyasla farklılık oluşturmadığını saptamışlardır.⁹⁶ Bizim çalışmamızda, midazolam uygulanan olgularda morfin tüketiminin salin grubuna göre postoperatif 2. saatten itibaren daha az bulunmasına karşın iki grup arasındaki farkın hiçbir ölçüm döneminde istatistiksel olarak önemli düzeye ulaşmadığı gözlemlendi.

Benzodiazepinlerin de preoperatif dönemde kullanımı, postoperatif dönemde bulantı ve kusma sıklığını azaltması mümkün olabilir. Jung ve ark.ları da orta kulak cerrahisi uygulanan hastalarda, anestezi indüksiyonundan hemen sonra uygulanan midazolamın (0,075 mg/kg, iv) postoperatif bulantı ve kusma sıklığını etkin bir şekilde azalttığını tespit etmişlerdir.⁹⁵ Sanjay ve ark.ları, kardiyak cerrahi uygulanan olgularda, midazolamın postoperatif bulantı ve kusma üzerine etkisini ondansetron ile karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında cerrahi bitiminden önce 1 mg iv midazolam ve cerrahi sonrasında postoperatif ilk 24 saat süresince midazolam infüzyonu (0,02 mg/kg/saat) uygulanan olgularda postoperatif bulantı ve kusma sıklığının (% 6) ondansetron grubuna (% 21) oranla daha düşük olduğunu saptamışlardır.⁹⁶ Midazolamın antiemetik etkisinin anksiyetenin azaltılması ile birlikte kemoreseptör triger zonda dopamin girişindeki azalmaya bağlı olduğu ileri sürülmektedir.⁹⁶⁻⁹⁸ Midazolamın profilaktik antiemetik özelliği yanında, postoperatif dönemde kullanıldığında etkin bir antiemetik etki gösterdiği de ileri sürülmektedir.^{97,99} Di Florio ve ark.ları, ısrarlı postoperatif bulantı-kusması olan 20 hastalık bir çalışma grubunda 10 hastaya 1.0 mg/saat midazolam, diğer hastalara ise plasebo uyguladıklarında düşük doz midazolam infüzyonunun bulantı ve kusmayı etkin bir şekilde tedavi ettiklerini bildirmişlerdir.⁹⁷ Ünlügenç ve ark.ları da elektif jinekolojik veya abdominal cerrahi uygulanan 453 hastada yaptıkları çalışmada, operasyon bitiminde bulantı şikayeti olan hastaları (% 26) dört gruba ayırmışlardır. Bir gruba ondansetron (4 mg), ikinci gruba propofol (15 mg) 3. gruba 1 mg midazolam ve 4. gruba ise 2 mg midazolam intravenöz olarak uygulamışlardır. Midazolamın her iki dozda (1 ve 2 mg) ondansetron kadar etkin bir antiemetik tedavi sağladığını göstermişlerdir.⁹⁹ Bizim çalışmamızda midazolam uygulanan hastalarda bulantı-kusma sıklığının postoperatif 1. ve 2. saatlerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi.

Postoperatif ağrı, bulantı ve kusma tedavisinde kullanılan ilaçların derlenme gecikme ve sedasyon gibi yan etkilerinin olmaması arzu edilir. Deksmetomidin, sedatif etkisi ile intraoperatif sedasyon veya anestezi ihtiyacını azaltmak üzere

kullanılmaktadır. Kullanılan doz ile ilişkili olmak üzere sedatif etkinliği, anestezi den derlenmede gecikmeye neden olabilmektedir. Zeyneloğlu ve ark.ları, litotripside 1 mcg/kg yükleme dozunu takiben 0,2 mcg/kg/saat deksmedetomidin infüzyonu uygulanan hastaları midazolam+fentanil ile sedo-analjezi uygulanan hastalarla karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında deksmedetomidin infüzyonu uygulanan hastalarda derlenme sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha uzun olduğunu bildirmişlerdir.¹⁰⁰ Buna karşın Ünlügenç ve ark.ları, elektif abdominal cerrahi uygulanan hastalarda anestezi indüksiyonundan önce uygulanan deksemedetomidinin (1 mcg/kg) sevofluran anestezisinden derlenmeyi, iv salın uygulanan kontrol gruba kıyasla uzatmadığını göstermişlerdir.⁵ Çalışmamızda deksmedetomidin uygulanan hastalarda derlenme süresinin hem ondansetron hem de kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu tespit edildi.

Benzer bir etki, midazolam için de geçerli olabilir. Midazolamın belirgin sedatif etkisi, anestezi den derlenme süresini uzatabilir. Margaret ve ark.ları, midazolam ile sedatize edilen hastalarda derlenme süresinin, propofol infüzyonu uygulanan hastalara kıyasla daha uzun olduğunu göstermişlerdir.¹⁰¹ Buna karşılık Douglas ve ark.ları, gününbirlik cerrahi girişim uygulanan 203 hastada gerçekleştirdikleri çalışmada, propofol ile birlikte uygulanan midazolamın ($0,077 \pm 0,0021$ mg/kg), sadece propofol kullanılan gruba kıyasla derlenme süresinde fark oluşturmadığını bildirmişlerdir.¹⁰² Bizim çalışmamızda, 0,02 mg/kg dozunda uygulanan midazolamın derlenme süresini değiştirmedığı belirlendi.

Deksmedetomidin ve midazolamın sedatif etkileri, cerrahi bitiminde hastaların ekstübasyon sürelerini etkileyebilir. Feld ve ark.ları açık gastrik baypas cerrahisi uygulanan hastalarda, desfluran anestezisinin deksmedetomidin ile desteklendiği grupta ekstübasyon süresinin fentanil kullanılan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa olduğunu ($14,2 \pm 6,6$ dk ve $9,4 \pm 2,7$ dk) saptamışlardır.¹⁰³ Bulow ve ark.ları jinekolojik laparoskopik cerrahi geçiren hastalarda propofol ile birlikte kullanılan deksmedetomidin infüzyonunun (0,5 mcg/kg/saat), remifentanil-propofol kombinasyonuna kıyasla ekstübasyon süresini anlamlı ölçüde uzattığını göstermişlerdir.¹⁰⁴ Buna karşılık Ünlügenç ve ark.ları elektif abdominal cerrahi uygulanan hastalarda anestezi indüksiyonundan önce uygulanan deksemedetomidinin (1

mcg/kg) ekstübasyon süresini uzatmadığını göstermişlerdir.⁵ Bizim çalışmamızda da deksmedetomidin uygulamasının ekstübasyon süresini uzatmadığı tespit edildi.

Postoperatif dönemde hastaların sedasyon düzeyinin koruyucu refleksleri baskılamayacak düzeyde olması arzu edilir. Deksmetomidin ve midazolamın sedatif etkileri nedeniyle postoperatif dönemde sedasyon oluşturması beklenen bir durumdur. Zeyneloğlu ve ark.ları, litotripsi uygulanan hastalarda postoperatif dönemde deksmedetomidin ile oluşan sedasyonun kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.¹⁰⁰ Buna karşılık Gurbet ve ark.ları, abdominal histerektomi uygulanan hastalarda intraoperatif deksmedetomidin uygulamasının postoperatif dönemde sedasyon skorlarında kontrol grubuna göre farklılık oluşturmadığını bildirmişlerdir.¹⁰⁵ Benzer şekilde Ünlügenç ve ark.ları da çalışmalarında 1-2 mg midazolam uygulanan olgularda derin sedasyon (sedasyon skoru >3) oluşmadığını bildirmişlerdir.⁹⁹ Biz de çalışmamızda sedasyon skorlarının postoperatif dönemde sadece 1. dakikada yapılan ölçümlerde deksmedetomidin grubunda istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek olduğu, diğer ölçüm dönemlerinde ise gruplar arasında fark olmadığını saptadık. Benzer şekilde midazolam uygulanan olgularda sedasyon skorlarının diğer gruplardan farklılık göstermediği saptandı.

Alfa-2 adrenerjik agonistlerin sistemik kullanımının perioperatif dönemde opioid kullanımını azalttığı gösterilmiştir.⁸⁰ Benzer şekilde deksmedetomidin kullanımının, inhalasyon anesteziiklerinin tüketimini azaltması da beklenebilir. Lawrence ve ark.ları, minör ortopedik ve genel cerrahi girişimlerinde deksmedetomidinin bu etkisini araştırmışlardır. Azot protoksit/oksijen/fentanil/isofluran anestezisi verdikleri hastalarda anestezi indüksiyonu öncesinde uyguladıkları deksmedetomidinin (2 mcg/kg) ortalama izofluran konsantrasyonunu azalttığını ($0,01 \pm 0,03$ ve $0,1 \pm 0,1$) göstermişlerdir.¹⁰⁶ Aho ve ark.ları, abdominal histerektomi geçiren hastalarda deksmedetomidin infüzyonunun isofluran gereksinimini % 90 oranında azalttığını saptamışlardır.¹⁰⁷ Bizim çalışmamızda ise deksmedetomidin uygulanan olgularda sevofluran tüketiminin diğer gruplardaki sevofluran tüketiminden istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ve bunun kullandığımız düşük deksmedetomidin dozu ve infüzyon hızı nedeniyle olduğu düşünüldü.

Benzer şekilde, analjezik etkileri bulunmamasına karşın benzodiazepinlerin de anesteziik tüketimine etkilerinin olması beklenebilir. Djaiani ve ark.ları, minör ortopedik

cerrahi uygulanan hastalarda, propofole eklenen midazolamın (0,05 mg/kg), anestezi indüksiyonunda kullanılan propofol miktarını sadece propofol kullanılan hastalara kıyasla önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir.¹⁰⁸ Buna karşılık Oxorn ve ark.ları, 30 mcg/kg dozda uygulanan midazolamın, anestezi indüksiyonunda kirpik refleksinin kaybolma süresini kısaltmasına karşın bilinç kaybı oluşturmak ve anestezi idamesi için gereken propofol miktarını değiştirmedığını bildirmişlerdir.¹⁰⁹ Bizim çalışmamızda ise midazolam uygulanan olgularda sevofluran tüketiminin diğer gruplardaki sevofluran tüketiminden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı.

Alfa2 adrenerjik agonistlerin sempatik akışı azaltması nedeniyle kan basıncı ve kalp hızında azalma oluşturmaları beklenir. Deksmetomidin uygulamasından sonra kalp hızının azaldığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Kalp hızındaki bu azalmaya her zaman kan basıncı azalması eşlik etmemektedir.^{103,110,111} Arain ve ark.ları, rejyonel anestezi altında elektif cerrahi uygulanan hastalarda deksmedetomidin uygulamasının (1,0 mcg/kg yükleme dozu ve 0,4-0,7 mcg/kg/saat infüzyon) ortalama arter basıncının girişim süresince kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.⁶⁰ Feld ve ark.ları, açık gastrik baypas cerrahisi uygulanan hastalarda deksmedetomidin uygulamasının (0,5 mcg/kg bolus ve 0,4 mcg/kg/saat infüzyon), fentanil uygulanan hastalara göre daha düşük ortalama arter basıncı ve kalp hızına neden olduğunu göstermişlerdir.¹⁰³ Çalışmamızda, deksmedetomidin yükleme dozu ile birlikte ortalama arter basıncının azaldığı, ancak bu azalmanın diğer çalışma gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark taşımadığı saptandı. Buna karşılık anestezi indüksiyonu sonrasında ortalama arter basıncının hem ondansetron, hem de salin uygulanan gruba kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Kalp atım hızında ise deksmedetomidin uygulamasından sonra gözlenen azalma, diğer üç çalışma grubundan daha fazla idi. Bu farklılık, anestezi indüksiyonu sonrasındaki ölçümlerde de benzer şekilde devam etti ve kalp hızı, deksmedetomidin grubunda daha düşük kaldı. Deksmetomidin ile görülen bu etki alfa 2 agonistik ajanların kalp atım hızını azaltmaları nedeniyle gelişen ve bilinen etkiler olarak yorumlandı.⁶⁰

Tek başına kullanıldıklarında benzodiazepinlerin hemodinami üzerine etkileri minimaldir.⁵¹ Sağlıklı gönüllüler, iskemik ve valvüler kalp hastalığı olanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen ortak sonuç, benzodiazepinlerin hemodinami üzerindeki pik

etkilerinin 10. dakikada ortaya çıktığı yönündedir. Belirgin hemodinamik etkileri, sistemik vasküler rezistanstaki azalmaya bağlı olarak kan basıncında minimal düşme şeklindedir. Midazolamın kan basıncında azalma oluşturan etkisi diğer benzodiazepinlerden bir miktar daha fazladır.⁵¹ Bu etkisi doza bağlıdır ve artan dozlarda kan basıncındaki azalma daha fazla olur. Weinbroum ve ark.larının yoğun bakım hastalarında sedasyon amacıyla kullandıkları midazolam (0,1 mg/kg) olguların % 31'inde sistolik kan basıncında % 20'den daha fazla azalmaya neden olmuştur. Sistolik arter basıncının 90 mmHg'nın altına düştüğü hastaların oranı ise uygulamadan 5 dk sonraki ölçümlerde % 3, 15 dk sonraki ölçümlerde ise % 0 olarak tespit edilmiştir. Diyastolik basıncın 50 mmHg'nın altına düştüğü hastaların oranı ise % 3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada ortalama arter basıncı ve kalp hızı değişiklikler, midazolam grubu ile kontrol grubu arasında farklılık göstermemiştir.¹¹²

Çalışmamızda midazolam uygulamasından 5 dk sonra sistolik kan basıncı ortalama 139 mmHg'dan 127,9 mmHg'a, 10 dk. sonra ise ortalama 120,4 mmHg'a düştüğü gözlemlendi. Sistolik kan basıncındaki bu azalmaların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Anestezi indüksiyonundan 15 ve 60 dakika sonra yapılan ölçümlerde deksmedetomidin grubuna kıyasla sistolik kan basıncı değerleri midazolam grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Midazolam grubunda ortalama arter basıncı değerleri, tüm ölçüm dönemlerinde kontrol grubu ile benzerdi. Sadece anestezi indüksiyonundan 5 dakika sonraki ölçümde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kontrol grubundan daha yüksekti. Midazolam grubunda kalp atım hızı tüm ölçüm dönemlerinde kontrol grubu ile benzerlik gösterdi. Sadece anestezi indüksiyonu sonrası 15. dakikada kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu tespit edildi.

Ondansetron, yüksek derecede selektif ve potent bir serotonin reseptör antagonistidir. Serotonin reseptörleri, kalp hızı ve kan basıncı değişimleri ile ilişkilidir. Bu reseptörler, hem santral, hem de periferik sinir sisteminde, düz kaslarda ve plateletlerde bulunur. Heyman ve ark.ları, hızlı iv ondansetron infüzyonunun kadın hastalarda kalp hızı ve kan basıncında anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını göstermişlerdir.¹¹³ Bizim çalışmamızda da ondansetron uygulaması, kalp hızı ve kan basıncında değişiklik oluşturmamış, çalışma süresince ondansetron grubundaki kalp hızı ve kan basıncı değerleri, kontrol grubundan farklılık göstermemiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Elektif laparotomi sonrası hasta kontrollü morfin kullanan hastalarda, anestezi indüksiyonu öncesi, anestezi sırasında ve postoperatif 24 saat süre ile intravenöz olarak deksmedetomidin, midazolam veya ondansetron uygulamasının postoperatif bulantı ve kusma sıklığını salin grubuna göre ilk 2 saatte azalttığı; deksmedetomidin uygulamasının derlenme süresini uzattığı ve postoperatif 1. dakikada sedasyon skorlarını artırdığı; VRS değerlerinin gruplar arasında fark göstermemesine karşın ondansetron uygulamasının postoperatif 6., 12. ve 24. saatlerde; deksmedetomidin uygulamasının ise sadece 12. saatte morfin tüketimini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı kanısına varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. **The Royal College of Surgeons of England and the College of Anaesthetists.** Report of the working party on Pain after surgery. London: HMSO, **1990**.
2. **Unlugenc H, Tetiker S, Isik G.** Addition of remifentanyl to patient-controlled tramadol for postoperative analgesia: a double-blind, controlled, randomized trial after major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* **2008**; 5:1-8.
3. **Bunce KT, Tyers MB.** The Role of 5-HT in Postoperative Nausea and Vomiting. *BJA* **1992**; 69 (1):60-62
4. **De Witte JL, Schoenmaekers B, Sesler DI, Deloof T.** The Analgesic Efficacy of Tramadol is Impaired by Concurrent Administration of Ondansetron. *Anesth Analg* **2001**; 92:1319-1321.
5. **Unlugenc H, Gunduz M, Guler T, Yagmur O, Isik G.** The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol* **2005**; 22(5):386-91.
6. **Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Kortilla K.** The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* **1991**; 74: 997-1002.
7. **Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD, Ebert TJ.** The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* **2004**; 98(1):153-8.
8. **Schmidt AP, Valinetti EA, Bandeira D, Bertacchi MF, Simões CM, Auler JO Jr.** Effects of preanesthetic administration of midazolam, clonidine, or dexmedetomidine on postoperative pain and anxiety in children. *Paediatr Anaesth* **2007**; 17(7):667-74.
9. **Özcengiz D, Özbek H.** *Anestezi El Kitabı*. 1. Baskı-Adana, Nobel Tıp Kitabevi Ltd. Şti, **1998**; 441-459.
10. **Esener Z.** *Klinik Anestezi*. 1. Basım Samsun: Logos Yayıncılık, **1991**.
11. **Morgan GE, Mikhail MS.** *Clinical Anesthesiology*. 3th Ed., London: Appleton and Lange Publishing, **1998**.
12. **Kayhan Z.** *Klinik Anestezi*. Santral bloklar, Logos Yayıncılık, **1997**; 447-500.
13. **Ferrante FM, Vadebonconer TR.** *Postoperative Pain Management*. 2nd Ed., New York: Churchill Livingstone Inc., **1993**; 485-518
14. **Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ.** Management of acute postoperative pain. In: Barash PG, Culler BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 3th Ed, Philadelphia: JB Lippincott Company, **1995**; 1547-1577.
15. **Cousins M.** *Acute and postoperative pain*. In: Wall P.D., Melzack R. *Textbook of Pain*. 3th Ed, New York: Livingstone Inc. **1994**; 357-385.
16. **Wall PD, Melzac R.** *Acute and Postoperative Pain*. 3th Ed., London: Churchill Livingstone Inc., **1994**; 361-385.

17. **Watcha MF, White PF.** Postoperative Nausea and Vomiting Its Etiology, Treatment and Prevention. *Anesthesiology* **1992**; 77 (1):162-84.
18. **Andrews PLR.** Physiology of Nausea and Vomiting. *BJA* **1992**; 69 (1):2-19.
19. **Toner CC, Broomhead J, Littlejohn IH.** Prediction of Postoperative Nausea and Vomiting Using a Logistic Regression Model. *BJA* **1996**; 76:347-351.
20. **Güler G, Tercan E, Esmaoğlu A, Akın A, Boyacı A.** Laparoskopik Kolesistektomilerde Anestezi Yönteminin Bulantı-Kusma sıklığına Etkisi. *Anestezi Dergisi* **1999**; 7 (3):155-158.
21. **Rose JB, Watcha MF.** Postoperative Nausea and Vomiting in Pediatric Patient. *BJA* **1999**; 83:104-17.
22. **Lerman J.** Surgical and Patient Factors involved in Postoperative Nausea and Vomiting. *BJA* **1992**; 69 (1): 24-32.
23. **Kottila K.** The Study of Postoperative Nausea and Vomiting. *BJA* **1992**; 69 (1):20-23.
24. **Akaya T, Sayın MM, Temizsoylu M.** Granisetron ve Granisetron + Dekametazon'un Postoperatif Antiemetik ve Analjezik Özelliklerinin Karşılaştırılması. *Türk Anest Rean. Cem. Mecmuası* **2001**; 29:113-127.
25. **Wetchler BV.** Postoperative Nausea and Vomiting in Day-Case Surgery. *BJA* **1992**; 69 (7suppl 1):33s-39s.
26. **Wetchler BV.** Outpatient Anaesthesia: What are the Problems in the Recovery Room? *CJA* **1991**;38(7):890-4.
27. **Rabey PG, Smith G.** Anaesthetic Factors Contributing to Postoperative Nausea and Vomiting. *BJA* **1992**; 69 (1):40-45.
28. **Cook TM.** The separate needle is superior to the needle-through-needle technique for combined spinal epidural anaesthesia. *Anaesthesia* **2001**; 56(12):1211-2.
29. **Yücel A.** *Hasta Kontrollü Analjezi.2.* Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık& Matbaacılık, **1998**.
30. **Collier CE.** *Pain Management in the Pacu.* Jacobsen WK. Manuel of post Anaesthesia Care. Philadelphia: WB Saundres Company, **1992**;195-211
31. **Lubemm TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ:** Management of acute postoperative Pain. In: Barash PC: Culler BF, Stoelting RK, *Clinical Anaesthesia*, 3 Ed, Philadelphia: JB Lippincott company, **1995**.
32. **Morgan EG, Mikhail SM.** *Clinical Anaesthesiology.* Second Edition. Appleton and Lange, **1996**.
33. **Dean LS, D'Angelo R.** Anatomic and physiologic changes of pregnancy. In Palmer CM, D'Angelo R, and Paech MJ (eds). *Handbook of Obstetric Anesthesia.* Bios Scientific Publishers Ltd, Oxford, England. **2003**;7-14.
34. **Veering B, Strichartz GR.** Local Anesthetics. In: Brown DL. *Regional Anesthesia and Analgesia.* Philadelphia: **1996**: 188-207.
35. **Wolf AR, Valley RD, Fear DW.** Bupivacaine for caudal Analgesia in Infants and children: Optimal Effective Consantration. *Anesthesiology* **1998**; 69:102-106.

36. **Da Conceicao MJ, Coelho L.** Caudal anesthesia with 0.375% bupivacaine in pediatric patients. *Br J Anaesth* **1998**; 80(4):507-508.
37. **Aantaa R.** Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoreceptor agonist, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacol Toxicol.* **1991**; 68:394-8.
38. **Aantaa R, Kallio A, Virtanen R.** Dexmedetomidine, a novel alpha2-adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs of the Future* **1993**; 18(1):49-56.
39. **Güneş Y, Gündüz M.** Deksmetomidin; Farmakolojik Özellikleri ve Anestezi Pratiğindeki Yeri. *Arsiv* **2006**; 15:176.
40. **Virtanen R, Savola JM, Sano V, Nyman L.** Characterization of selectivity, specificity and potency of medetomidine as alpha-2 adrenoreceptor agonists. *Eur J Pharmacol* **1988**; 150:9-14.
41. **Reid K, Hayashi Y, Guo TZ, Correa-Sales C, Nacif-Coelho C, Maze M.** Chronic administration of an alpha 2 adrenergic agonist desensitizes rats to the anesthetic effects of dexmedetomidine. *Pharmacol Biochem Behav* **1994**; 47:171-175.
42. **Maccioli GA.** Dexmedetomidine to facilitate drug withdrawal. *Anesthesiology* **2003**; 98:575-577.
43. **Davies MF, Haimor F, Lighthall G, Clark JD.** Dexmedetomidine fails to cause hyperalgesia after cessation of chronic administration. *Anesth Analg* **2003**; 96:195-200.
44. **Maier C, Steinberg GK, Sun GH.** Neuroprotection by the alpha 2-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology* **1993**; 79:306-312.
45. **Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR.** Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg* **2002**; 95:1052-1059.
46. **Ishiyama T, Dohi S, Iida H, Watanabe Y, Shimonaka H.** Mechanisms of dexmedetomidine-induced cerebrovascular effects in canine in vivo experiments. *Anesth Analg* **1995**; 81:1208-1215.
47. **Ohata H, Iida H, Dohi S, Watanabe Y.** Intravenous Dexmedetomidine inhibits cerebrovascular dilation induced by isoflurane and sevoflurane in dogs. *Anesth Analg* **1999**; 89:370-377.
48. **Miyazaki Y, Adachi T, Kurata J, Utsumi J, Shichino T, Segawa H.** Dexmedetomidine reduces seizure threshold during enflurane anaesthesia in cats. *Br J Anaesth* **1999**; 82:935-937.
49. **Ma D, Hossain M, Franks NP, Maze M.** Role of the α_{2A} -adrenoceptor subtype in the neuroprotective effect of dexmedetomidine. ASA Meeting Abstract number A-832, **2003**.
50. **Ebert TJ, Hall JE, Barney JA.** The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* **2000**; 93:382-394.
51. **Miller RD.** *Miller's Anesthesia* Sixth Edition. **2005**.
52. **Roekaerts P, Prinzen F, Willigers H.** The effect of dexmedetomidine on systemic haemodynamics, regional myocardial function and blood flow during coronary artery stenosis in acute anesthetized dogs. *J Cardiothorac Anesth* **1994**; 8:58.
53. **Willigers HM, Prinzen FW, Roekaerts PM, de Lange S, Durieux ME.** Dexmedetomidine decreases perioperative myocardial lactate release in dogs. *Anesth Analg* **2003**; 96:657-764.

54. **Maze M, Virtanen R, Daunt D.** Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. *Anesth Analg* **1991**; 73:204-8.
55. **Nascimento PVN, Carvalho LR, Teixeira AB.** Renal effects of dexmedetomidine, experimental study in dogs. *Anesthesiology* **2003**; A502.
56. **Herr DL, Sum-Ping ST, England M.** ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **2003**; 17:576-584.
57. **Weinger MB, Segal IS, Maze M.** Dexmedetomidine, acting through central alpha-2 adrenoceptors, prevents opiate-induced muscle rigidity in the rat. *Anesthesiology* **1989**; 71:242-249.
58. **Scholz J, Tanner PH.** Alpha2- adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Current Opinion in Anaesthesiology* **2000**; 13:437-442.
59. **Hall EJ, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ.** Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* **2000**; 90:699-705.
60. **Arain SR, Ebert TJ.** The efficacy, side effects and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation, *Anesth Analg* **2002**; 95: 461-6.
61. **Hayashi Y, Maze M.** Alpha2-adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* **1993**; 71: 108-18.
62. **Fragen FJ, Fitzgerald PC.** Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 75 years. *J Clin Anesth* **1999**; 11: 466-470.
63. **Triltzsch AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genahr A, Moshirzadeh M, Sidiropoulos A, Konertz W, Kox WJ, Spies CD.** Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensivecare: A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med* **2002**; 30:1007-1014.
64. **Aantaa R.** Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, an alpha-2 adrenoceptor agonists, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacol Toxicol* **1991**; 68:394-8.
65. **Rall TW:** In Gilman AG, ET AL (eds): Goldman and Gilman's the pharmacological basic of therapeutics, 8th ed. New York, Macmilan, **1990**: 346-358.
66. **Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR.** Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet* **1983**; 8(3):233-252.
67. **Park GR, Manara AR, Dawling S.** Extra-hepatic metabolism of midazolam. *Br J Clin Pharmacol* **1989**; 27(5):634-7.
68. **Hargreaves J.** Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery: comparison of oral midazolam and temazepam with placebo. *Br J Anaesth* **1988**; 61:611-6.
69. **Wong HY, Fragen RJ, Dunn K.** Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly. *Anesthesiology* **1991**; 74:675-9.
70. **Conner JT, Katz RL, Pagano CW.** Ro21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia. *Anest. Analg* **1978**; 57: 1-5.

71. **Fragen R, Funk D, Avram M, Costello C, Debruinne K.** Midazolam versus hydroxyine as intramuscular premedicant. *Can Anaesth Soc J* **1983**; 30: 136-41.
72. **Langlois S, Kreeft JH, Chouinard G, Ross- Chouinard A, East S, Ogilvie RI.** Midazolam: kinetics and effects on sensorium and haemodynamics. *Br J Clin Pharmacol* **1987**; 23 (3):273-8.
73. **Shafer A, White PF, Urquhart ML.** Outpatient premedication: Use of midazolam and opioid analgesics. *Anesthesiology* **1989**; 71:495.
74. **Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ.** Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* **1985**; 62:310.
75. **SPSS Inc.** SPSS for Windows. Version11.5, Chicago: SPSS, Inc., **2002**.
76. **Kucukemre F, Kunt N, Kaygusuz K, Kiliccioglu F, Gurelik B, Cetin A.** Remifentanil compared with morphine for postoperative patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* **2005**; 22(5):378-85.
77. **Adriaenssens G, Vermeyen K, Hoffmann V et al.** Postoperative analgesia with iv. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999; 83: 393-396.
78. **Parker RK, Holtmann B, White PF.** Patient-controlled analgesia. Does a concurrent opioid infusion improve pain management after surgery? *JAMA* **1991**; 266(14):1947-52.
79. **Dawson PJ, Libreri FC, Jones DJ, Libreri G, Bjorkstein AR, Royse CF.** The efficacy of adding a continuous intravenous morphine infusion to patient-controlled analgesia (PCA) in abdominal surgery. *Anaesth Intensive Care* **1995**; 23(4):453-8.
80. **Kamibayashi T, Maze M.** Clinical uses of alpha (2)-adrenergic agonists, *Anesthesiology* 2000; 93:1345–1349.
81. **Venn M, Newman J, Grounds M.** A phase II study to evaluate. *Intensive Care Med* **2003**;29(2):201-7.
82. **Greif R, Laciny S, Rapf B, Hickie RS, Sessler DI.** Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* **1999**; 91:1246-1252.
83. **Sadhasivam S, Saxena A, Kathirvel S, Kannan TR, Trikha A, Mohan V.** The safety and efficacy of prophylactic ondansetron in patients undergoing modified radical mastectomy. *Anesth Analg* **1999**; 89(6):1340–1345.
84. **Cherian VT, Smith I.** Prophylactic ondansetron does not improve patient satisfaction in women using PCA after Caesarean section. *Br J Anaesth* **2001**; 87(3):502-4.
85. **Millo J, Siddons M, Innes R, Laurie PS.** Randomised double-blind comparison of ondansetron and droperidol to prevent postoperative nausea and vomiting associated with patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* **2001**; 56(1):60-5.
86. **Davies PR, Warwick P, O'Connor M.** Antiemetic efficacy of ondansetron with patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* **1996**; 51(9):880-2.
87. **Bradley PB, Engel G, Feniuk W, Fozard JR, Humphrey PP, Middlemiss DN, Mylecharane EJ, Richardson BP, Saxena PR.** Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology* **1986**; 25(6):563-76.

88. Peng YB, Lin Q, Willis WD. The role of 5-HT₃ receptors in periaqueductal gray-induced inhibition of nociceptive dorsal horn neurons in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276(1):116-24.
89. Jellish WS, Leonetti JP, Sawicki K, Anderson D, Origiano TC. Morphine/ondansetron PCA for postoperative pain, nausea, and vomiting after skull base surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135(2):175-81.
90. Han SH, Lim YJ, Ro YJ, Lee SC, Park YS, Kim YC. Efficacy of prophylactic ondansetron in a patient-controlled analgesia environment. *J Int Med Res* 2004; 32(2):160-5.
91. Özalp G, Kuru N, Güner F, Kadioğulları N. Hasta kontrollü analjezide profilaktik antiemetik kullanımı: Ondansetron ve tropisetron. *Türk Anest Rean Mecmuası* 1997; 25:173-176.
92. Reves G, Glass P, Lubarsky D. Nonbarbiturate intravenous anesthetics, *Anesthesia*, 5th Edition. Edited by Miller R. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp: 228-72.
93. Kain ZN, Sevarino F, Pincus S, Alexander GM, Wang SM, Ayoub C, Kosarussavadi B. Attenuation of the preoperative stress response with midazolam: effects on postoperative outcomes. *Anesthesiology* 2000; 93(1):141-7.
94. Kain ZN, Sevarino FB, Rinder C, Pincus S, Alexander GM, Ivy M, Heninger G. Preoperative anxiolysis and postoperative recovery in women undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 2001; 94(3):415-22.
95. Jung JS, Park JS, Kim SO, Lim DG, Park SS, Kwak KH, Cho JD, Jeon YH. Prophylactic antiemetic effect of midazolam after middle ear surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137(5):753-6.
96. Sanjay OP, Tauro DI. Midazolam: an effective antiemetic after cardiac surgery--a clinical trial. *Anesth Analg* 2004; 99(2):339-43.
97. Di Florio T, Goucke CR. The effect of midazolam on persistent postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27(1):38-40.
98. Crowe S. Midazolam -- an anti-emetic? *Anaesthesia* 2002; 57(8):830.
99. Unlugenc H, Guler T, Gunes Y. Comparative study of the antiemetic efficacy of ondansetron, propofol and midazolam in the early postoperative period. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20:668-673.
100. Zeyneloglu P, Pirat A, Candan S, Kuyumcu S, Tekin I, Arslan G. Dexmedetomidine causes prolonged recovery when compared with midazolam/fentanyl combination in outpatient shock wave lithotripsy. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 9:1-7.
101. Prati MG, Fischer ME, Alagesan R, Alagesan R, Reinsel RA, Prati D. Propofol versus midazolam for monitored sedation: a comparison of intraoperative and recovery parameters. *Journal of Clinical Anesthesia*, 1993; 5: 268-274.
102. Reinhart DJ, Grum DR, Berry J, Lensch D, Marchbanks CR, Zsigmond E. Outpatient general anesthesia: A comparison of a combination of midazolam plus propofol and propofol alone. *Journal of Clinical Anesthesia*, 1997; 9:130-137.
103. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, Hoffman IW, Ananda RC. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth* 2006; 18(1):24-8.

104. **Bulow NM, Barbosa NV, Rocha JB.** Opioid consumption in total intravenous anesthesia is reduced with dexmedetomidine: a comparative study with remifentanyl in gynecologic videolaparoscopic surgery. *J Clin Anesth* **2007**; 19(4):280-5.
105. **Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, Ugun F, Kaya FN, Ozcan B.** Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth* **2006**; 53(7):646-52.
106. **Lawrence CJ, De Lange S.** Effects of a single pre-operative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and peri-operative haemodynamic stability. *Anaesthesia* **1997**; 52(8):736-44.
107. **Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K.** Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* **1992**; 75(6):940-6.
108. **Djaiani G, Ribes-Pastor MP.** Propofol auto-co-induction as an alternative to midazolam co-induction for ambulatory surgery. *Anaesthesia* **1999**; 54(1):63-7.
109. **Oxorn DC, Ferris LE, Harrington E.** The effects of midazolam on propofol-induced anesthesia: propofol dose requirements, mood profiles, and perioperative dreams. *Anesth Analg* **1997**; 85:553-9.
110. **Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M.** Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. 2. Hemodynamic changes. *Anesthesiology* **1992**; 77:1134-42.
111. **Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, Sorkine P, Freedman M, Geller E.** Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison. *Intensive Care Med* **1997**; 23(12):1258-63.
112. **Heyman JS, Young ML, Bagshaw RJ, Levy WJ, Geer RT, Aukburg SJ, Joslyn AF, Conahan TJ.** Cardiovascular stability with rapid intravenous infusion of ondansetron. *Can J Anaesth* **1993**; 40:448-52.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı soyadı : Şirin Taşkın Hersekli
Doğum tarihi ve yeri : 07.01.1973 Adapazarı
Medeni durumu : Evli
Adres : Uğur Mumcu Bul. Akdamar sit. E Blok K:3
No:8 SEYHAN-ADANA
Telefon : 0322-2324375
Faks : -
E-Posta : sirinhersekli@hotmail.com
Mezun olduğu Tıp Fakültesi : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev yerleri : MEB Dispanseri- Kastamonu
75. Yıl Emlakbank Sağlık Ocağı-Adana,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.-Adana
Yabancı dil(ler) : İngilizce
Dernek üyelikleri : Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği
Alınan Burslar : -