

POSTOPERATİF BULANTI-KUSMA: RİSK FAKTÖRLERİ VE TEDAVİ

Neslihan ALKIŞ, Ali Abbas YILMAZ, Emine Aysu ŞALVİZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Tüm dünyada yılda yaklaşık 80 ile 100 milyon hastaya genel anestezi altında cerrahi girişim uygulanmaktadır. Bunların % 20-30'unda çeşitli sebeplerle ilk 24 saat içerisinde bulantı ve kusma görülmektedir. Bulantı ve kusma; hastaların yaşam kalitesini ağırdan daha fazla düşürür ve anksiyetelerini artırır. Gelişen dehidratasyon, elektrolit imbalansı, aspirasyon, pnömoni ve kanama gibi komplikasyonlar medikal tedaviye veya sekonder cerrahiye gereksinim doğurur. Gelişen her komplikasyon zaman, iş gücü ve maliyet açısından kayıp demektir. Günümüzde hastanede kalış süresinin uzaması, oluşan komplikasyonlar ve bunların tedavisi bulantı-kusmanın önlenmesini, yönetilmesini ve tedavisini önemli kılmaktadır. Postoperatif bulantı-kusmanın (POBK) primer tedavisi antimuskarinik, antihistaminik, dopamin D₂ reseptör antagonistleri ve serotonin antagonistleri gibi farklı mekanizmalar ile etki eden ajanlar ile yapılabilmektedir. Serotonin antagonistleri, cerrahiye, kemoterapiye ve radyoterapiye bağlı oluşan bulantı ve kusmalarda etkinlik, güvenilirlik ve yan etki azlığı sebebi ile diğerlerinin önüne geçmektedir. Antimuskariniklerin antikolinergik, antihistaminiklerin sedasyon, dopamin antagonistlerinin ise ekstrapiramidal yan etkileri mevcuttur. Kortikosteroidler, sedatifler, anksiyolitikler, substance-P (nörokinin-1) antagonistleri ve akupres gibi alternatif yöntemler ise primer tedaviye ek olarak kullanılabilir ve cerrahi sonrası hastaları rahatlatabilecek diğer tedavi şekilleridir. Riskli hastalarda farklı reseptörler üzerinden etki gösteren ilaçların seçilmesi ve kombine tedavi uygulanması önerilmektedir. Tüm bu tedavi seçeneklerine karşılık maliyet hesabı da tedavi planının bir parçası olmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: Bulantı-kusma, postoperatif; Risk faktörleri; Tedavi

SUMMARY

POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING: RISK FACTORS AND TREATMENT

Worldwide annually, approximately 80-100 million operations are performed under general anesthesia. For various reasons, postoperative nausea and vomiting (PONV) are recorded in 20-30% of the procedures during the first 24 hours. This population includes both the patients without any risk factors and the patients with important risk factors that can be determined before the procedure. Nausea and vomiting are considered as an important symptom because they decrease the quality of life even more than postoperative pain and cause anxiety. Furthermore, they can cause complications such as dehydration, electrolyte imbalance, aspiration, pneumonia; separation of the incision scar, haemorrhage which may lead to medical therapy or secondary surgery procedures. Such complications result in loss of time, money and manpower. Recently prolonged post-operative hospital stays, complications and unplanned admissions illustrate the importance of the prevention, management and therapy of nausea and vomiting. The primary therapy for PONV is antimuscarinics, antihistaminics, dopamin D₂ receptor antagonists and serotonin antagonists. Serotonin antagonists are effective, safe and have fewer side effects and therefore are preferred for nausea related to surgery, chemotherapy or radiotherapy. Antimuscarinics have anticholinergic, antihistaminics have sedation and dopamin antagonists have extrapyramidal side effects. Alternative methods like corticosteroids, sedatives, anxiolytics, substance-P antagonists and acupuncture can be combined with the therapy for patient relief. Medications that affect different receptors and combination therapies are recommended for patients with risk factors. Despite all these therapeutic choices, cost benefit is an important predictor in planning the therapy.

KEY WORDS: Nausea and Vomiting, postoperative; Risk Factors; Treatment; Cost

Dünya çapında yılda yaklaşık 80-100 milyon cerrahi girişim genel anestezi altında yapılmaktadır (1). Postoperatif bulantı ve kusma (POBK) anestezi uygulaması veya çeşitli cerrahi sebeplerle ilk 24 saat içerisinde yaklaşık %20-30 sıklıkla görülmektedir (2,3). Medikal komplikasyonlara yol açmakta ve maliyeti artırmaktadır. POBK; dehidratasyon, elektrolit imbalansı, aspirasyon, özofageal rüptür, pnömoni, gastrik herniasyon ve kanama gibi komplikasyonlara sebep olmaktadır (4,5).

Bulantı hoş olmayan bir histir. Kusma gastrik içeriğin diyafram ve abdominal kasların aktivasyonu sonucu oral yoldan dışarı atılmasıdır (1). Salivasyon artışı, solukluk, deride vazokonstriksiyon, gastrik asit hiposek-

resyonu, retroperistaltizm, duodenal spazm ve taşikardi benzeri prodromal semptomlarla birliktelik gösterir (1,6). Kusmanın ana fonksiyonu, vücuttaki toksik maddelerin dışarı atılmasıdır. Bulantı beyin cevabı iken, kusma beyin sapı cevabıdır.

Farklı genel anestezi yöntemleri kullanılarak cerrahi girişim uygulanan erişkinlerde, postoperatif ilk 24 saatte karşılaşılan problemlerden biri olan bulantı ve kusmanın sıklığı çeşitli çalışmalarda %14-82 olarak bildirilmiştir (1). Bu geniş aralığın sebebi; çeşitli çalışmalarda farklı risk gruplarına dahil (kadın hastalar, laparoskopik cerrahi girişimler gibi) olan hastaların kullanılmış olmasıdır. Profilaktik antiemetik tedavi kullanılmaksızın yapılan

geniş POBK araştırmalarında insidans yaklaşık %20-30 olarak saptanmıştır (7-9).

POBK, yaşlı ve şuuru kapalı hastalarda aspirasyona neden olarak morbidite ve mortaliteyi artırır. POBK, abdominal cerrahilerde yara yerinin açılması, göz ve kulak operasyonlarında kanama, Boerhaave Sendromu, subkütan amfizem, intrakraniyal problemi olan hastalarda kafa içi basıncında artış ve aspirasyon pnömonisi gibi cerrahi komplikasyonlara neden olabilir. Uzun süre kusan, iyi hidrate edilmeyen hastalarda elektrolit imbalansı ve dehidratasyon gelişebileceğinden hastanede kalış süresi ve maliyet artar. Özellikle gününbirlik cerrahi planlanan ancak komplikasyonlar sebebi ile taburculuğu engellenen vakalarda bu durum daha da önemli hale gelmektedir (10,11). Carroll ve ark (12) gününbirlik vakaların %35'inin POBK sebebiyle taburculuğunun planlanmadığını ve hastaların günlük aktivitelerinin sınırlandırılmasından memnuniyetsiz olduklarını bildirmişlerdir.

Bulantı ve kusma birer refleks olup, afferent yollara, santral integratöre ve efferent yollara sahiptir. Kusma merkezi, medullada traktus solitariusu yakın olan parvoselüler retiküler formasyonda lokalizedir (13,14). Farklı alanlardan (farinks, gastrointestinal traktus, mediastinum) ve santral sinir sisteminden (görme merkezi, 8. kranial sinirin vestibuler kısmı ve area postremadaki kemoreseptör triger zon) kusma merkezine uyarılar gitmektedir (Şekil 1). Bulantı ve kusmaya yol açan uyarıların yolları (15):

1-Kortikal yol: Ağrı, hipotansiyon, vasküler baş ağrısı, hipoksi ve artmış intrakraniyal basınç gibi organik bozukluklar ve stres, korku, depresyon, kötü tad ve koku gibi emosyonel cevaplar kortikal yolla bulantı-kusma oluşturur.

2-Visseral uyarılar: İletim vagus siniri yoluyla gerçekleşir. İntestinal obstrüksiyon, akut enflamasyonlar, visseral ağrı, gastrik asit, salisilatlar ve antibiyotikler ile gastrik mukozanın irritasyonu, miyokard enfarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği visseral uyarılarla merkeze iletilir.

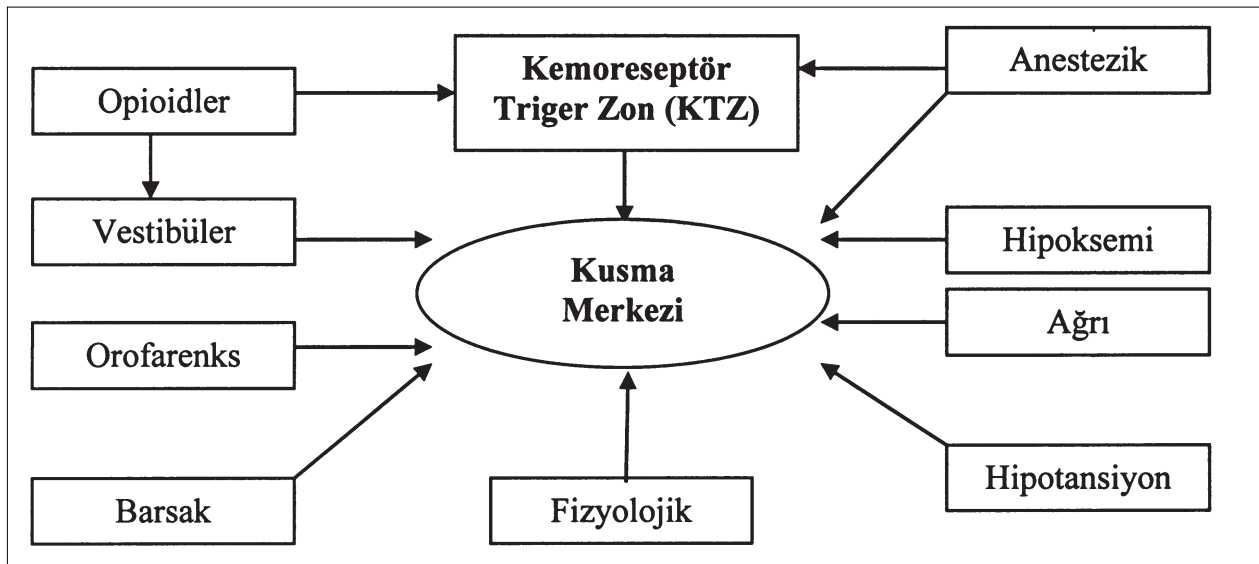
3-Vestibüler yol: Kusma merkezine sinyal iletimi vestibüler yolda asetilkolin ve histamin aracılığıyla gerçekleşmektedir. Hareket, otitis media, tümörler, labirint içerisindeki vasküler değişikliklerle gelişen uyarılar vestibüler sinir yolu ile serebellum ve kemoreseptör triger zona (KTZ) ulaşır.

4-Kemoreseptör Triger Zon (KTZ) afferentleri: KTZ, Dopamin 2 (D₂) ve 5-hidroksitriptamin 3 (5HT₃) reseptörlerini içermektedir. Burada kan beyin bariyeri olmadığından dolaşımdaki uyarılara (ilaç ve toksinlere) duyarlıdır. Narkotik analjezikler, kardiyak glikozidler, amfetaminler ve ergot deriveleri KTZ'ü direkt olarak uyarır. Hipovitaminöz, hipotiroidi, hipoadrenalizm, elektrolit imbalansı, radyasyon ve üremi KTZ'ü veya civarındaki hipotalamik ve medullar merkezleri etkiler. Merkez orta beyinde, medullada parvoselüler retiküler formasyonda bulunur.

Uyarılar 5, 7, 9, 10 ve 12. kranial sinirlerle gastrointestinal traktusun üst kısmına ve spinal sinirler aracılığıyla da diyaframa ve abdominal kaslara ulaşır.

Risk faktörleri

Postoperatif bulantı ve kusma, genel veya rejyonel anestezi alan birçok hastada görülebilmektedir. Bununla beraber bazı hastalarda görülme sıklığı, sahip oldukları risk faktörleri sebebi ile artmaktadır. Bu risk faktörlerinin en önemlileri cinsiyet, sigara kullanmama, taşıt tut-



Şekil 1. POBK'daki olası mekanizmalar

ma öyküsü ve perioperatif opioid kullanılmasıdır (2,3). POBK kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha fazla görülürken (16), pre-pubertal çağda veya erişkinlikte cinsiyet açısından farklı olduğuna dair kanıt bulunamamış, dolayısı ile hormonal faktörlerin bulantı-kusmadaki rolü gösterilememiştir (17,18). Bulantı-kusma sigara içenlerde bilinmeyen bir sebeple içmeyenlere oranla daha az görülmektedir (2,3,16). POBK insidansının obez hastalarda; obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmekte ve bu durum kişilerin yağ kompartmanlarının fazlalığından dolayı anestetik ilaçların atılımında yavaşlama olması ile açıklanmaktadır (1). Buna karşın, Kranke ve ark (19), çalışmalarında obezitenin risk faktörü olmadığını göstermiştir. POBK taşıt tutması veya önceki operasyonlarında kusma öyküsü olan hastalarda 3 kat daha fazla gözlenmektedir (6). Çocuklarda erişkinlerden iki kat daha sıktır (6,14). POBK, bebeklik çağında pek görülmez ancak yaş arttıkça (özellikle 6-16 yaşları arasında) sıklaşır (17,18). Premedikasyonda ve perioperatif dönemde opioid kullanılan hastalarda, kullanılmayanlara göre POBK oranı 3 kat daha yüksektir. Narkotiklerle birlikte uygulandığında atropin veya skopolamin, bulantı ve kusmayı azaltır. Antihistaminikler (difenhidramin), barbitüratlar (pentobarbital), fenotiyazinler (klorpromazin, prometazin) ve butirofenonlar (droperidol) bulantı-kusmayı azaltan ajanlardır. Mide içerisindeki hava ve sıvının nazogastrik sonda yoluyla dekompresyonu, postoperatif semptomları azaltan basit bir yöntemdir. Hastaların anestezi indüksiyonu sırasında tok olmaları POBK'nın en sık sebeplerindendir (20).

Intravenöz anestetiklerden etomidat, ketamin ve opioidler emetik (%14-26), midazolam ve propofol daha az emetiktir (21). İntravenöz barbitüratlar inhalasyon ajanlarından daha az emetiktir. Opioidler kullanıldığında diğer anestezi yöntemlerinden 2-5 kat daha fazla bulantı-kusma görülür. İntraoperatif kullanılan opioidlerin etkisi diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığı için yeterince açık değildir, ancak postoperatif kullanılanların bulantı kusmayı artırdığı bilinmektedir (22,23).

Inhalasyon ajanları ve nitroz oksit kullanımının intravenöz ajanlardan daha fazla POBK'ya neden olduğu konusunda farklı görüşler vardır (24,25). Çoğu çalışmada nitroz oksitin volatil anesteziklerden daha fazla kusmaya sebep olduğu belirtilse de tam aksi yönde görüşler de vardır. (26,27). Apfel ve ark'na (26) göre bulantı-kusma riski nitroz oksit yerine nitrojen kullanımı ile %12, volatil anestezikler yerine propofol kullanıldığında ise %19 düşmektedir. Yine inhalasyon ajanları yerine intravenöz propofol kullanımı ile erken dönemde (ilk 6 saat) POBK insidansının düştüğü (28,29), TİVA ile daha az POBK görüldüğü bildirilmektedir (30). Apfel ve

ark'nın (24) 1180 hastadaki çalışmasında volatil anesteziklerin bulantı yapıcı etkisinin doza ve maruziyet süresinin uzamasına bağlı olarak arttığı, ancak benzer artışın propofol kullanılan grupta gözlenmediği gösterilmiştir.

Rejyonel anestezide (spinal anestezide %15-35) gelişen hipotansif ataklar sebebiyle POBK görülebilir (6). Bu durumda hastaya oksijen verilmeli ve yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Sempatik blokaj sebebiyle gastrointestinal peristaltizmin artması rejyonel anestezideki bulantı ve kusmanın nedenidir.

Cerrahi tipi ve süresi POBK sıklığını artıran önemli faktörlerdendir. Jinekolojik cerrahiler, özellikle gastrointestinal sistemi içeren abdominal cerrahiler, laparoskopik işlemler, kulak-burun-boğaz ve oftalmik girişimler en fazla risk oluşturan cerrahilerdir (17,18). Laparoskopik cerrahide abdominal insüflasyon nedeniyle sıklık %92'lere yükselmektedir. Sinclair ve ark (16) cerrahi tipinden bağımsız olarak başlangıçta %10 olarak kabul edilen POBK gelişme riskinin cerrahi sürenin her 30 dakikalık artışı ile %60 (%10'un %60'ı) arttığı sonucunu göstermiştir.

Risk Faktörlerinin Değerlendirmesi

Risk faktörlerinin en önemli dört tanesi kadın cinsiyete sahip olmak, sigara içmemek, taşıt tutması veya daha önceki anestezi deneyimlerinde POBK öyküsüne sahip olmak ve opioid kullanımı olarak belirlenmiştir (Tablo I) (31). Toplam 4 puan üzerinden yapılan skorlama ile bu parametreler ayrı ayrı puanlanmaktadır: kadın cinsiyet=1 puan; sigara içmemek=1 puan; POBK veya taşıt tutması öyküsü olması=1 puan, postoperatif opioid kullanımı=1 puan. Apfel'in (2,22,32) tanımladığı bu skorlama yöntemi, kolay olması ve doğru öngöründe bulunması nedeni ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmamak dahi %10 civarında POBK riski taşımak demektir ve sahip olunan risk faktörü sayısı arttıkça POBK görülme insidansı da %20, %40, %60, %80 olacak şekilde artmaktadır.

Önlem ve Profilaksi

Herhangi bir anestezi yöntemi uygulanan hastada bulantı ve kusma görülebilir. Bunu önlemek amacı ile yapılabilecek çeşitli işlemler ve tedaviler vardır, ancak ilk yapılması gereken hastanın tam ve doğru olarak hikâyesinin alınmasıdır. Hastanın uygulanacak cerrahi dışında altta yatan başka hastalıklarının olup olmadığı, risk faktörlerinin varlığı, tok olup olmadığı ve düzenli kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Hastanın bulantı ve kusma ile karşılaşma riski belirlenmeli, alınacak önlemler ile kullanılacak yöntemler duruma göre yönlendirilmelidir. Örneğin, genel anestezi sırasında midenin dilate

Tablo I: Postoperatif bulantı-kusma için risk faktörleri**Güçlü klinik bulgular ile destekli pozitif sonuçlar;**

- Kadın cinsiyet
- Sigara içmiyor olmak
- Taşıt tutması veya POBK öyküsü olması
- Rejyonel anesteziye karşılık genel anestezi olması
- İnhalasyon anestezikleri
- Anestezi süresi
- Postoperatif opioid kullanımı

Sıklıkla pozitif sonuçlar;

- Genç yaş ve fiziksel durum
- Anestezi sırasında N₂O kullanılması
- Kas gevşetici antagonistleri

Çelişkili sonuçlar; cerrahi alan, menstrüel siklus, anesteziyoloğun deneyimi, dekompresyon amaçlı nazogastrik kullanımı

Yetersiz veri; ağrı, hareket

Kanıtlanmamış faktörler; anksiyete ve kişilik, vücut kitle indeksi

● zayıf, ●● güçlü, ●●● çok güçlü

edilmesinden kaçınılmalı ve gastrik boşalmanın geciktiği durumlarda veya mide dilatasyonunda nazogastrik sonda uygulanmalıdır. Ağrı, hipotansiyon, hiperkarbi ve hipoksinin bulantı ve kusmayı tetikleyebileceği akıld tutulmalıdır. Yeterli hidrasyonun sağlanması ve oksijen eşliğinde yavaş ve derin solunum yaptırılması hastanın bulantı hissinin azaltmaktadır. Rejyonel anestezi uygulanması, indüksiyon ve idamede propofol kullanılması, nitroz oksit-volatil anestezik ve opioidlerden kaçınılması, neostigmin kullanımının azaltılması, profilaktik antiemetik kullanılması da POBK görülmeye sıklığını azaltır (33). 20 mg ve 40 mg dozlarındaki propofol plasebo ile karşılaştırılmış ve tedavinin 15. dakikasındaki bulantı skoru, kusma insidansı ve antiemetik gereksinimi her iki doz propofol ile kontrol grubuna göre daha az görülmüştür (34).

Profilaktik antiemetik kullanımı hastaların ancak % 30'unun POBK'ya maruz kalması ve semptomların çoğu zaman hafif olması sebebiyle tartışmalıdır. Bununla birlikte, risk faktörü olan hastalara profilaksi uygulanabilir ancak yeni antiemetik ilaçların pahalı olduğu gözönünde bulundurulmalıdır. Antiemetiklerin kullanılması, intra-öküler cerrahi, tonsillektomi, laparoskopik cerrahi gibi POBK'ın sık görüldüğü operasyonlarda ve özellikle kusmanın tehlikeli sonuçlara varabileceği Mallory Weiss Sendromu ve mediastinit gibi riskli durumlarda faydalı olabilir. Yüksek riskli gruplarda farklı reseptörler üzerinden etkili iki veya daha fazla antiemetiğin kombinasyonu dahi zaman zaman önerilebilmektedir (35,36). Örneğin kusma üzerinde daha etkin olan 5-HT₃ reseptör antagonisti ile bulantı üzerinde daha etkin olan droperidol birlikte kullanılabilir.

Antiemetikler, bulantı ve kusmanın önlenmesinde anestezi ve cerrahinin her aşamasında uygulanabilir. Profilaksi için uygulanacak ajan uzun etkili ve az yan etkili olmalıdır. Antikolinergikler, antihistaminikler, fenotiazinler, butirofenonlar, benzamidler bu amaçla denenmiştir. Son yıllarda POBK'nın önlenmesinde ve tedavisinde, 5-HT₃ antagonistleri ön plana çıkmaktadır (37). Gupta ve ark (38), profilaktik antiemetik kullanımının POBK ve taburculuğun gecikmesini önlediğini belirtmişlerdir. 4 mg ondansetron ile %77, >1 mg droperidol ile %68, 4-10 mg deksametazon ile %55 oranında POBK'da düşüş sağlanmıştır. POBK profilaksi ve tedavisinde kullanılabilecek ajanlar, yöntemler aşağıda görülmektedir.

- Oksijen
- Antiemetik medikasyon
 - Antimuskarinikler
 - Antihistaminikler
 - Dopamin (D₂) reseptör antagonistleri
 - Serotonin antagonistleri
 - Kortikosteroidler
 - Sedatifler, propofol ve anksiyolitikler
- Kombine tedaviler
- Substans P (Nörokinin-1) antagonistleri
- Akupres (P6 noktasına uygulanan akupunktur)

Oksijen tedavisi

Genel anestezi altında opere olan vakalarda kullanılan nitroz oksit ile postoperatif bulantı ve kusma görülme sıklığı artar. Kesin olmamakla birlikte, hastaların inspire ettiği oksijen konsantrasyonu artırıldığında nit-

röz oksitin bulantı ve kusma etkisinin zayıfladığı ve yüksek konsantrasyondaki oksijen ile antiemetik etki sağlandığı bildirilmektedir (39). Kolon rezeksiyonu ve jinekolojik laparoskopi uygulanacak vakalarda yapılan farklı randomize, kontrollü çalışmalarda oksijen kullanımının POBK riskini yarı yarıya azalttığı sonucu alınırken (40,41), tiroidektomi ve şaşılık cerrahisinde yapılan başka iki çalışmada oksijen kullanımının etkisiz olduğu savunulmaktadır (42,43).

Antiemetik tedavi

POBK'nın primer tedavisi antiemetik ilaçların kullanılmasıdır. Günümüzde etkin tedavi için kullanılan tedaviler 4 grupta toplanmıştır Bunlar antimuskarinikler, antihistaminikler, dopamin (D_2) reseptör antagonistleri ve serotonin antagonistleridir. Kortikosteroidler, sedatifler, propofol, anksiyolitikler, kombine tedaviler, substans P (Nörokinin-1) antagonistleri ve akupres (P6 noktasına uygulanan akupunktur) alternatif ve destekleyici tedavi yöntemleridir.

Antikolinerjikler (antimuskarinikler); periferik parasempatik blokaj yaparak ve gastro-ösofageal bariyer basıncını azaltarak etki gösterir. Uzun etkili transdermal hiyozin/skopolamin etkisini yaklaşık 2 saat içinde gösterdiğinden akut tedavide kullanılmaz (44). Cerrahiden önceki akşam veya anestezi bitiminden 4 saat önce uygulanması gereklidir. 96 kadın hastanın gününbirlik cerrahisinde transdermal skopolamin (140 µg başlangıç ve 5 µg saat⁻¹ idame dozları), droperidol (1.25 mg) ve placebo karşılaştırılmış; bulantı sırasıyla %20, %15 ve %25 olarak görülmüş, ancak kusma açısından gruplar arasında fark belirlenememiştir (45).

Antihistaminikler; H_1 ve muskarinik reseptör blokajı ile etkisini gösterir. Siklizin/prometazin bu gruba örnektir ve kusma merkezi, KTZ ve orta kulak üzerinden etki göstermektedir. Taşıt tutmasında etkilidir, ancak uykuya meyil ve sedatif etkileri mevcuttur (18).

Dopamin (D_2) reseptör antagonistleri; fenotiazinleri, butirofenonları ve benzamidleri kapsar. Kadınlarda ve çocuklarda antiemetik etkilerinden daha uzun sürebilen ekstrapiramidal ve disforik reaksiyonlar görülebilir.

Fenotiazinler arasında prometazin sedatiftir, proklorperazin ve perfenazin kusmayı engeller, ancak ekstrapiramidal semptomlar, diskinezi, distoni ve hareketliliğe neden olabilir. Antidopaminerjik olan bu ajanların orta derecede antihistaminerjik ve antikolinerjik aktiviteleri de mevcuttur (46).

Butirofenonlar, droperidol ve haloperidol olmak üzere, antiemetik etkili iki santral antidopaminerjik nöroleptiği kapsar. Droperidol daha sık kullanılmaktadır (1).

Her ikisinin de etki başlama süresi kısadır. Ancak haloperidol 3 saat etki gösterirken, droperidolün etkisi 24 saate kadar uzayabilir (47). Karşılaştırmalı çalışmalarda intravenöz kullanılan droperidolün profilaksiste metoklopramidten çok daha etkili olduğu sonuçları çıkmıştır (48,49). Yan etkiler genelde yüksek dozlarda gözlenir (50). Droperidolün antidopaminerjik etkisinin yanı sıra antihistaminik ve antiserotoninerjik etkileri de vardır. Ayrıca antiemetik ve antipsikotik olarak da kullanılabilir. POBK'nın önlenmesi ve tedavisinde 0.625-1.25 mg veya 10-20 µg kg⁻¹ gibi düşük dozlar önerilir, yüksek dozlar ise letal aritmilere, QT uzamalarına ve "torsades de pointes"e sebep olabilir (47,51). Yaklaşık otuz yıl piyasada bulunan droperidolün antiemetik dozlardaki kullanımında herhangi bir yan etkiye rastlanmamış olmasına rağmen, 2001 yılında hayatı tehdit edici yan etkiler sebebi ile kara listeye alınmıştır (52). 2006'da yapılan randomize, çift kör bir çalışmada droperidol salinle karşılaştırılmış ve QT uzamasına yol açmadığı sonucuna varılmıştır (53). Başka bir çalışmada ise QT'yi ondansetrondan daha fazla uzatmadığı gösterilmiştir (54).

Metoklopramid ve domperidon benzamid grubuna dahil antidopaminerjik ve antiemetik ajanlardır. Metoklopramid santral ve periferik dopamin D_2 (KTZ'da D_2) reseptörlerini antagonize eder. Alt ösofageal sfinkter tonusunu artırır. Distal ösofagustan ilioçekal valve kadar uzanan gastrointestinal alanda motilite artışına sebep olması nedeniyle ileus veya diğer intestinal obstrüksiyon sebepli cerrahilerde kullanılmaması önerilmektedir. Kan beyin bariyerinden geçer ve sıklıkla ekstrapiramidal yan etkiler oluşturur. Hipotansiyon, bradikardi, taşikardi bunlardan bazılarıdır. Domperidon, santral dopaminerjik blokaj yapar. Kan beyin bariyerinden geçmez, ekstrapiramidal yan etkilerin daha az görülmesi ile metaklopramidten ayrılmaktadır.

Serotonin antagonistleri; radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi kaynaklı bulantı-kusmalarda etkilidir ve konstipasyon, epigastrik hassasiyet, hipersensitivite reaksiyonları, baş ağrısı gibi diğer ajanlara göre daha az görülen yan etkileri mevcuttur. Kusmayı önlemede bulantıyı önlemekten daha etkin oldukları ve cerrahi sonunda uygulandıklarında daha etkili sonuçlar alındığı belirlenmiştir (55-57). Profilaksi için kullanıldığında serotonin reseptör antagonistleri arasında etkinlik ve güvenilirlik yönünden fark bulunamamıştır (22). Bu grupta sık kullanılan ajanlar ondansetron, granisetron, tropisetrondur.

Ondansetron, POBK'da kullanılan ilk serotonin antagonistidir. Spesifiktir ve güçlüdür. POBK'nın önlenmesinde oral ve intravenöz yol kullanılırken, tedavide intravenöz yol kullanılmaktadır (58). Ondansetron, serotonin

antagonistlerinin bilinen yan etkileri dışında kolonda transferi geciktirerek konstipasyona da sebep olabilmektedir. Yetişkinlerde POBK'yı önlemede, 4000 kişinin dahil olduğu 21 çalışmanın sonucuna göre 4-8 mg ondansetronun plaseboya göre etkin olduğu saptanmıştır (59). Radikal mastektomide 4 mg profilaktik ondansetronla ilk 24 saatte %33.3, plasebo grubunda ise %81.5 oranında POBK olduğu görülmüş ve ondansetronun postoperatif ilk 6 saatteki etkisi vurgulanmıştır (60). Helmy ve ark'ları (61) laparoskopik kolesistektomilerde 4 mg ondansetron, 1.25 mg droperidol ve 10 mg metoklopramid karşılaştırmış. Ondansetron verilen grupta POBK oranının 1-4. saatlerde diğer iki gruba göre daha az olduğunu bulmuşlardır. Çift kör randomize, kontrollü çalışmaları kapsayan bir meta-analizde ise ondansetron ve droperidolün, POBK'yı önlemede metaklopramiden daha etkili oldukları sonucu çıkmıştır (62). Ondansetronun çocuklarda da droperidolden daha etkili olduğu saptanmıştır (63).

Granisetron, serotonin antagonistleri arasında POBK için en fazla onaylanan ve etkinliği kanıtlanan ajandır. Taşıt tutmasına bağlı gelişen kusmalara etkisizken, kemoterapiye bağlı olanlara son derece etkilidir. Ondansetron ve granisetronun etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; bir gruba 0.1 mg granisetron ve 8 mg deksametazon uygulanırken diğer gruba 4 mg ondansetron ve 8 mg deksametazon uygulanmıştır. Sonuç olarak genel anestezi altında abdominal histerektomi yapılan vakalarda benzer etkinlik saptanmıştır (64). Her iki kombinasyonda da erken postoperatif dönemde kusmanın sırasıyla ilk 2 saatte %94 ve %97, ilk 24 saatte ise %83 ve %87 oranında önlendiği belirlenmiştir. Fujii ve ark (65), laparoskopik kolesistektomilerde 40 µg kg⁻¹ granisetron, 20 µg kg⁻¹ droperidol ve 0.2 µg kg⁻¹ metoklopramid uygulamış ve granisetronu droperidol ve metoklopramide göre daha etkin bulmuşlardır.

Laparoskopik kolesistektomi uygulanan kadınlarda 5 mg tropisetron ve 1.25 mg droperidol Jokela ve ark (66) tarafından karşılaştırılmış ve bulantı açısından fark olmamasına rağmen, kusma tropisetron grubunda daha az (%20-52) olarak gözlenmiştir. Jinekolojik laparoskopiklerde 5 mg tropisetron ve 4 mg ondansetron karşılaştırıldığında, POBK insidansı her iki grupta da plaseboya göre daha az bulunmuştur. Tropisetron grubunda ondansetrona göre postoperatif 8. ve 16. saatlerde daha az bulantı, ilk 8 saatte daha az kusma görülmüştür (67).

Kortikosteroidlerin kesin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte POBK'yı önlemede ve tedavide etkin oldukları belirlenmiştir (1). Prostaglandin formasyonunun inhibisyonu ile etki gösterdiği konusunda

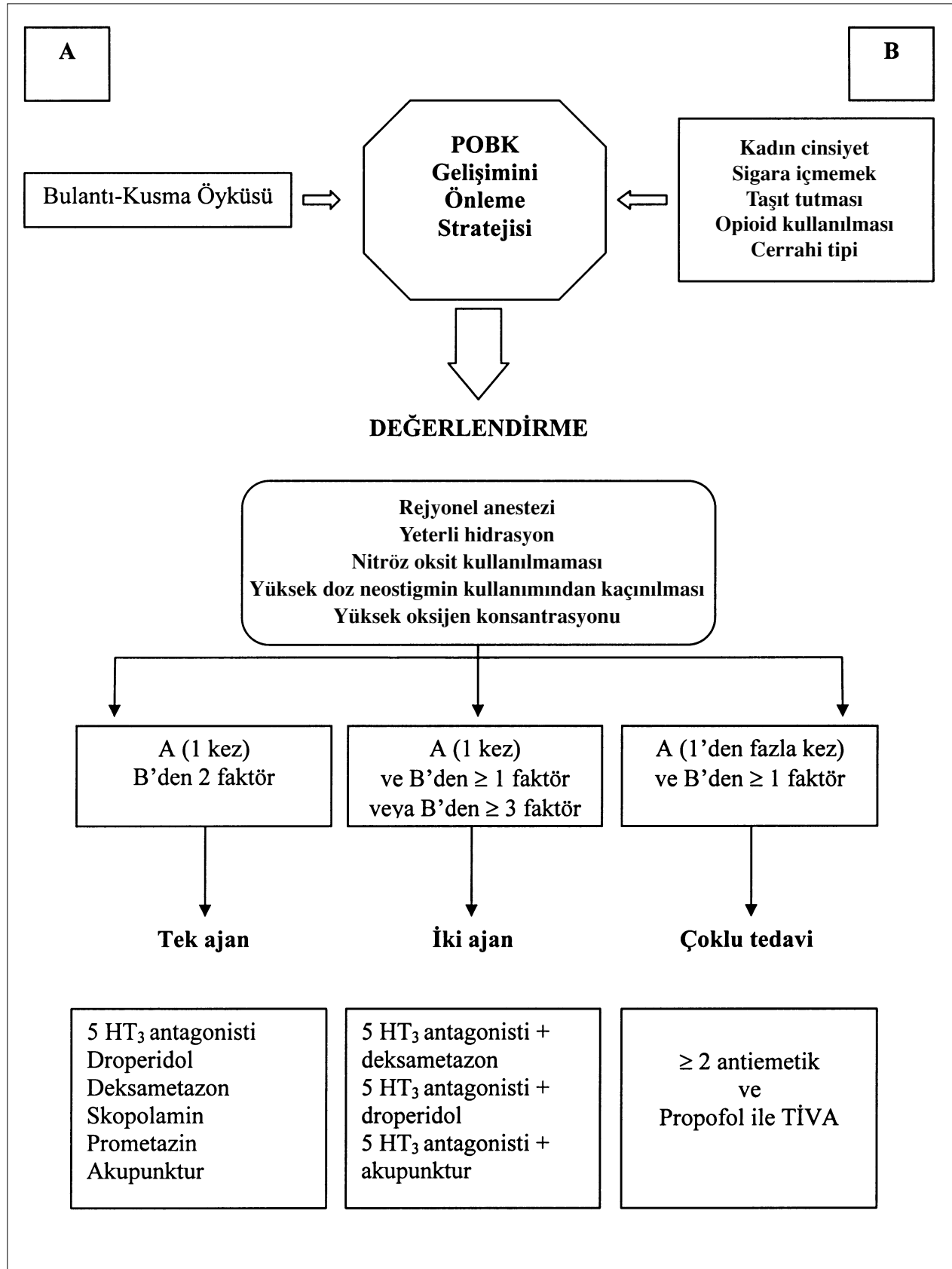
henüz kesin bir sonuca varılamamıştır. Deksa-metazon beyinde 5-HT dönüşümünü azaltır, metoklopramidin etkisini artırır (6,68). Tek başına veya diğer antiemetiklerle kombine edilerek değişik cerrahi girişimlerde kullanılmaktadır. Etkinliğinin geç ortaya çıkması ve uzun süre devam etmesi sebebi ile anestezi indüksiyonu öncesinde uygulandığında daha etkili olduğu bildirilmiştir (68,69). Profilaksi için tek başına kullanıldığında serotonin antagonistlerine ve droperidole eşdeğer etkinlik göstermektedir, ucuz olması avantajlıdır, ancak tedavide kombine kullanımlar dışında pek yer almamaktadır. Erişkinler için önerilen doz intravenöz kullanım için 8-10 mg'dır, antiemetik olarak tek doz kullanıldığında herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (70).

Benzodiazepinler anksiyeteyi kontrol eder ve kemo-terapiye bağlı gelişen bulantı ve kusmada etkilidir. Postoperatif dönemde tedaviye dirençli vakalarda 1 mg saat⁻¹ dozunda kullanılan midazolam plaseboya göre daha etkilidir (71).

Bulantı ve kusma mekanizmasındaki tüm reseptörlere aynı anda etki edebilecek herhangi bir ilaç henüz bulunmadığından antiemetik tedavide çeşitli ilaç kombinasyonları bir arada kullanılabilir. Risk faktörü fazla olan hastalarda kombine tedavilerin monoterapi-den daha etkin olduğu belirlenmiştir. Düşük riskli hastalara herhangi bir profilaksi önerilmezken, orta-yüksek riskli hastalara mümkün ise rejyonel anestezi veya Tİ-VA'nin yanısıra kombine antiemetik tedavi önerilmelidir. Özellikle risk taşıyan hastalarda kombine tedaviler, monoteraplere her zaman üstündür (34,70,72). En doğru yaklaşım ise tedavinin risk faktörlerine göre planlamasıdır (Şekil 2) (69).

Droperidol-ondansetron kombinasyonu, diğer kombinasyonlara göre daha sık çalışılmıştır. Droperidol-ondansetron birlikteliğinin POBK'nın önlenmesinde tek başına droperidole göre daha az emetik epizodlara yol açtığı Riley ve ark (73) tarafından vurgulanmıştır. Koivuranta ve ark (74) ise, emezis riski taşıyan kadınlarda düşük doz droperidolü (0.75 mg), ondansetron (8 mg) veya tropisetronla (5 mg) kombine ederek uygulamışlar, gruplar arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Ancak ondansetronla cerrahinin erken dönemlerinde daha iyi sonuçlar almışlardır. Çocuklarda, droperidol 75 mg kg⁻¹ ve ondansetron 0.1 mg kg⁻¹ kombinasyonunun tek başına droperidol kullanımına üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir (75).

Droperidol-metoklopramid kombinasyonu, laparoskopik cerrahide denenmiştir. Droperidol (0.625 mg) ve metoklopramidin (10 mg), POBK'yı önlemede 4 mg ondansetrona üstün olduğu belirtilmiştir (76).



Şekil 1. POBK'daki olası mekanizmalar

Deksametazon (5 mg) ve granisetron (1 mg) birlikte kullanılmış, kusma epizodlarının 1.25 mg droperidole göre daha az olduğu belirtilmiştir. Kusma insidansı ilk 24 saatte kombinasyon grubunda %22 iken droperidol grubunda %42'dir (77). Deksametazon (150 mg kg⁻¹) ve granisetron (40 mg kg⁻¹) kombinasyonunun tek başına deksametazona veya granisetrona göre daha üstün olduğu ve kombine grupta %98 oranında antiemetiklere gereksinim olmadığı gösterilmiştir (78).

Granisetron (40 mg kg⁻¹) ve droperidol (20 mg kg⁻¹) tek başına veya kombine olarak orta kulak cerrahisinde uygulanmış, kombine tedavide POBK daha az saptanmıştır (79). Apfel ve ark (26) 5000 hastada yaptığı çift kör, randomize, kontrollü çalışmada 4 mg ondansetron, 4 mg deksametazon, 1.25 mg droperidol, propofol kullanımlı TİVA, nitroz oksit yerine hava, fentanil yerine remifentanil tek başına veya kombine olarak POBK'yı engellemek amacı ile karşılaştırılmıştır. Kullanılan tüm ilaçların ve kombinasyonlarının antiemetik tedavide etkin olduğu ve bulantı kusma görülme sıklığının 1/4 oranında azaldığı saptanmıştır.

Habib ve ark'nın (80) yaptığı prospektif, çift-kör ve randomize, kontrollü çalışmaya laparoskopik kolesistektomi uygulanacak hastalar alınmıştır. Çalışmada 1. gruba ondansetron, droperidol ve propofol ile TİVA, 2. gruba ondansetron, droperidol, izofluran ve nitroz oksit, 3. gruba ise sadece propofol ile TİVA uygulanmıştır. Bulantı-kusmaya karşı en iyi cevap %90 ile 1. gruptan alınırken, 2. grupta %63, 3. grupta %66 başarı ve memnuniyet sağlanmıştır.

Antiemetiklerin hasta kontrollü analjezi ile kullanılması da mümkündür. Postoperatif uygulanan hasta kontrollü analjezi sırasında sıklıkla opioidler kullanılmaktadır ve bulantı ve kusmada antiemetiklerin etkinliği araştırılmıştır. Ng ve ark (81), tramadol-droperidol kombinasyonu ile tek başına tramadole göre benzer analjezik etki ve daha az bulantı-kusma saptamışlardır. Sharma ve ark (82), morfin ve droperidol grubunda sadece morfin uygulanan gruba göre daha az antiemetik gereksinimi olduğunu göstermişlerdir.

CP-122.721, nörokinin-1 (substans P) antagonistidir. Gesztesi ve ark (83) CP-122.721 kullanılan abdominal histerektomi vakalarında erken dönemde bulantı-kusma oranını %6 bulmuşlardır. 200 mg oral CP-122.721 operasyondan 60-90 dakika önce hastalara uygulandığında ilk 8 saat içinde POBK plaseboya göre daha az gözlenmiştir (%10 vs %50). CP-122.721 ile %6 oranında POBK saptanırken, bu oran 4 mg ondansetron uygulananlarda %17, kombine grupta ise %2 oranında gözlenmiştir. Hastaların %75'inde bulantı ve kusmasız geçirilen süre ondansetronda 82 dakika, CP-122.721'de 75

dakika iken kombine grupta ise 362 dakika olarak saptanmıştır (83).

Akupres, uzun yıllardır Çin'de kullanılan, cerrahi işlemler öncesinde P6 noktasına uygulanan bir akupunktur yöntemidir. P6 noktası bilekten 5.08 cm proksimalde, 0.5-1 cm derinde, fleksör karpi radialis ve palmaris longus tendonları arasındadır. Antiemetik profilaksi ile karşılaştırıldığında, bulantı riskini azalttığı ancak kusma riskini değiştirmedığı sonucuna varılmıştır. Fossoullaki ve ark (84) histerektomi uygulanacak 103 kadın hastayı iki grupta çalışmış, bir gruba P6 noktasından transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu uygulamış ve bu grupta plasebo grubuna göre bulantı kusmanın %20 daha az olduğunu saptamıştır. Lee ve ark (85) ise, 3347 hastayı kapsayan 36 çalışmayı derlemiştir ve bulantının %72, kusmanın %71 ve ek antiemetik kullanımının %76 oranında azaldığı sonucunu ortaya çıkarmışlardır. Spinal anestezi uygulaması sonrasında bulantı ve kusma gelişen hastalarda P6 noktasına akupres uygulanmış ve operasyon sırasındaki bulantı ve kusma insidansının %53'den %23'e, POBK'nın ise %66'dan %36'ya indiği belirlenmiştir (86).

Zencefil kökü binlerce yıldır bilinmektedir ve modern farmakoloji ile aktif bileşikleri izole edilerek kullanılmaya başlanmıştır. Phillips ve ark (87) jinekolojik cerrahiye maruz kalan 120 kadın hastayı değerlendirmiş; zencefil kökünün bulantı-kusmayı plaseboya oranla azalttığı ve metaklopramide yakın bir etki oluşturduğu sonucuna varmışlardır.

Farklı risk gruplarına dahil olan veya komplikasyon gelişen hastalarda kullanılabilecek çok çeşitli antiemetik tedavi ve yöntem bulunmaktadır. Tüm çalışmalarda elde edilen sonuçlar referans alınarak hastalarda POBK'yı engellemek amacıyla kullanılacak medikasyon ve kullanım zamanları kanıta dayalı olarak belirlenmiştir (Tablo II) (33).

Maliyet

Risk faktörü olmayan hastalara uygulanan gereksiz antiemetik tedavi ile maliyet artmaktadır. Fakat önlem alınmadığında gelişen POBK da maliyeti artırır ve bu konuda yapılmış pek çok çalışma mevcuttur (17,88). Temizlik için personelin harcadığı vakit, temizlik malzemeleri, tek kullanımlık malzemelerin atılımı, hastalarla ilgilenmek için ayrılan vakit gibi basit görünen parametreler, gecikmiş taburculuklar (yaklaşık 47-61 dakika), planlanmayan şekilde servis yataklarının doluluğunun artması ve olası sekonder cerrahi girişimler maliyeti artıran unsurlardır. 1997'de cerrahi sonrası planlanmayan hospitalizasyonların en büyük sebebi POBK olarak belirlenmiştir (89).

Tablo II: Erişkinlerde antiemetik dozları ve uygulanma zamanları (35)

Kanıtı dayalı ilaç dozları		Kanıtı dayalı uygulanma zamanları
Ondansetron 4–8 mg İV	IA	Operasyon sonu IIIA
Dolasetron 12.5 mg İV	IA	Operasyon sonu IIIA
Granisetron 0.35–1 mg İV	IA	Operasyon sonu IIIA
Tropisetron 5 mg İV	IA	Operasyon sonu VA
Deksametazon 5–10 mg İV	IIA	İndüksiyon öncesi IIIA
Droperidol 0.625–1.25 mg İV	IIA	Operasyon sonu IIA
Dimenhidrinat 1–2 mg kg ⁻¹ İV	IIA	
Efedrin 0.5 mg kg ⁻¹ İM	IIIB	
Proklorperazin 5–10 mg İV	IIIA	Operasyon sonu IIIB
Prometazin 12.5–25 mg İV	IIIB	Operasyon sonu IIIB
Skopolamin transdermal yama	IIB	Operasyondan bir gece önce veya operasyon bitiminden 4 saat önce IIB

Sonuç

POBK, % 20-30 olan görülme insidansı ile günümüzde halen önemli bir problem olmaya devam etmektedir. POBK'yı önlemede ilk olarak riskleri azaltmaya çalışmak ve maliyeti artırmamak için gerekli önlemleri almak uygun olacaktır. Bu amaçla bulantı ve kusma oranını azaltmak için anestezi teknikleri iyi seçilmeli, hidrasyon yeterli düzeyde olmalı, postoperatif ağrı kontrolü sağlanmalı ve gereğinde sahip olunan risk faktörleri doğrultusunda profilaksi uygulanmalıdır. Tedavi gerekli ise seçilecek ajanlar etkili olmalı ve yan etki profilleri düşük olmalıdır. Antiemetik etkili ajanlar, alternatif yöntemler ve kombine tedaviler (farklı reseptörlere etki eden kombinasyonlar) POBK oranını azaltmaktadır. Günümüzde özellikle serotonin antagonistleri en iyi ajanlar gibi görünmektedir, risk faktörleri arttıkça çoklu tedavilerin seçilmesi de en uygun yaklaşım olacaktır.

Yazışma Adresi: Dr. Emine Aysu ŞALVİZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İbni Sina Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Tel: 0 312 5082393
E-posta: aysukilinc@yahoo.com

KAYNAKLAR

- Scholz J, Steinfath M, Tonner P. Postoperative nausea and vomiting. *Cur Opin Anaesthesiol* 1999; 12: 657-61.
- Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700.
- Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2003; 98: 46-52.
- Kapur PA. The big 'little problem'. *Anesth Analg* 1991; 73: 243-5.
- Wilder-Smith OH, Martin NC, Morabia A. Postoperative nausea and vomiting: a comparative survey of the attitudes, perceptions, and practice of Swiss anesthesiologists and surgeons. *Anesth Analg* 1997; 84: 826-31.
- Camu F, Lauwers MH, Verbessem D. Incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anesth* 1992; 6: 25-31.
- Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
- Fisher DM. The 'big little problem' of postoperative nausea and vomiting: do we know the answer yet? *Anesthesiology* 1997; 87: 1271-3.
- Rose JB, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. *Br J Anaesth* 1999; 83: 104-17.
- Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg* 1999; 89: 652-8.
- Gold BS, Kitz DS, Keckly JH, Neuhaus JM. Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. *JAMA* 1989; 262: 3008-10.
- Carroll NV, Miederhoff P, Cox FM, Hirsch JD. Postoperative nausea and vomiting after discharge from outpatient surgery centers. *Anesth Analg* 1995; 80: 903-9.
- Andrews PL. Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69 (suppl 1): S2-S19.
- Borison HL. Area postrema: chemoreceptor circumventricular organ of the medulla oblongata. *Prog Neurobiol* 1989; 32: 351-90.
- Swenson EJ, Orwin FK. Postoperative nausea and vomiting. In Orwin FK, Cooperman LH eds. *Complications in Anesthesiology*. Pennsylvania. Lippincott Company, 1983: 429-436.
- Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology* 1999; 91: 109-18.
- Kenny GN. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49: 6-10.
- Jolley S. Managing post-operative nausea and vomiting. *Nurs Stand* 2001; 15: 47-52.
- Kranke P, Apfel CC, Papenfuss T ve ark. An increased body mass index is no risk factor for postoperative nausea and vomiting: a systematic review and results of original data. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 160-6.
- Watcha MF, White PF. Are new drugs cost-effective for patients undergoing ambulatory surgery? *Anesthesiology* 1993; 78: 2-5.

21. Watcha MF, Simeon RM, White PF, Stevens JL. Effect of propofol on the incidence of postoperative vomiting after strabismus surgery in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1991; 75: 204-9.
22. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LH, Roos A, Roewer N. Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2002; 88: 234-40.
23. Polati E, Verlato G, Finco G ve ark. Ondansetron versus metoclopramide in the treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1997; 85: 395-9.
24. Apfel CC, Kranke P, Katz M ve ark. Volatile anesthetics may be the main cause of early postoperative nausea and vomiting: A randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002; 88: 659-68.
25. Sukhani R, Vazquez J, Pappas AL, Frey K, Aasen M, Slogoff S. Recovery after propofol with and without intraoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1996; 83: 975-81.
26. Apfel CC, Kortilla K, Abdalla M ve ark. A factorial trial of six interventions for the prevention postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2441-51.
27. Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawalder RW. Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis. *Anesthesiology* 1996; 85: 1055-62.
28. Erb TO, Hall JM, Ing RJ ve ark. Postoperative nausea and vomiting in children and adolescents undergoing radiofrequency catheter ablation: a randomized comparison of propofol- and isoflurane-based anesthetics. *Anesth Analg* 2002; 95: 1577-81.
29. Visser K, Hassink EA, Bonsel GJ, Moen J, Kalkman CJ. Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with isoflurane-nitrous oxide: postoperative nausea with vomiting and economic analyses. *Anesthesiology* 2001; 95: 616-26.
30. Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, Bilski AJ. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 433-45.
31. Apfel CC, Roewer N. Risk assessment of postoperative nausea and vomiting. *Int Anesthesiol Clin* 2003; 41:13-32.
32. Pierre S, Benais H, Pouymayou J. Apfel's simplified score may favorably predict the risk of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 2002; 49: 237-42.
33. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC ve ark. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Analg* 2003; 97: 62-71.
34. Gan TJ, El- Molem H, Ray J, Glass PS. Patient-controlled antiemesis. a randomized, double-blind comparison of two doses of propofol versus placebo. *Anesthesiology* 1999; 90: 1564-70.
35. Habib AS, Gan TJ. Combination therapy for postoperative nausea and vomiting: a more effective prophylaxis? *Ambul Surg* 2001; 9: 59-71.
36. Eberhart LH, Morin AM, Bothner U, Georgieff M. Droperidol and 5-HT₃-receptor antagonists, alone or in combination, for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1252-7.
37. Harter RL. Postoperative nausea and vomiting: Prevention and therapy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13: 469-73.
38. Gupta A, Wu CL, Elkassabany N, Krug CE, Parker SD, Feisher LA. Does the routine prophylactic use of antiemetics affect the incidence of postdischarge nausea and vomiting following ambulatory surgery? A systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2003; 99: 488-95.
39. Overdyk FJ, Roy RC. If nitrous oxide induces emesis, maybe 100 % oxygen is an antiemetic. *Anesth Analg* 1997; 84: 231-2.
40. Greif R, Lacincy S, Rapt B, Hickie RS, Sessler DI. Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999; 91: 1246-52.
41. Goll V, Akça O, Greif R ve ark. Ondansetron is no more effective than supplemental intraoperative oxygen for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2001; 92: 112-7.
42. Treschan TA, Zimmer C, Nass C, Stegan B, Esser J, Peters J. Inspired oxygen fraction of 0,8 does not attenuate postoperative nausea and vomiting after strabismus surgery. *Anesthesiology* 2005; 103: 6-10.
43. Joris JL, Poth NJ, Dijamadar AM ve ark. Supplemental oxygen does not reduce postoperative nausea and vomiting after thyroidectomy. *Br J Anaesth* 2003; 91: 857-61.
44. Kranke P, Morin AM, Roewer N, Wulf H, Eberhart LH. The efficacy and safety of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2002; 95: 133-43.
45. Tigerstedt I, Salmela L, Aromaa U. Double blind comparison of transdermal scopolamine, droperidol and placebo against postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 454-7.
46. Palozzo MGA, Strunin L. Anaesthesia and emesis. II. Prevention and management. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 407-15.
47. Lim BS, Pavy TJ, Lumsden G. The antiemetic and dysphoric effects of droperidol in the day surgery patient. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 371-4.
48. Kauste A, Tuominen M, Heikkinen H, Gordin A, Korttila K. Droperidol, alizapride and metoclopramide in the prevention and treatment of postoperative emetic sequelae. *Eur J Anaesthesiol* 1986; 3: 1-9.
49. Pandit SJ, Kothary SP, Pandit UA, Randel G, Levy L. Dose response study of droperidol and metoclopramide as antiemetics for outpatients anesthesia. *Anesth Analg* 1989; 68: 798-802.
50. Fortney JT, Gan TJ, Graczyk S ve ark. A comparison of the efficacy, safety and patient satisfaction of ondansetron versus droperidol as antiemetics for elective outpatient surgical procedures. S3A-409 and S3A-410 Study Groups. *Anesth Analg* 1998; 86: 731-8.
51. Martinez JB, Moos DD, Dahlen LL. Droperidol's effect on QT interval. *J Perianesth Nurs* 2006; 21: 82-7.
52. Habib AS, Gan TJ. Food and Drug Administration black box warning on the perioperative use of droperidol: a review of the cases. *Anesth Analg* 2003; 96: 1377-9.
53. White PF, Song D, Abrao J, Klein KW, Navarette B. Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anaesthesia: a placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2005; 102:1101-5.
54. Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, Legrand M, Samain E, Marty J. Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. *Anesthesiology* 2005; 102: 1094-100.
55. Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 4-13.
56. Sun R, Klein KW, White PF. The effect of timing of ondansetron administration in outpatients undergoing otolaryngologic surgery. *Anesth Analg* 1997; 84:331-6.
57. Graczyk SG, McKenzie R, Kallar S ve ark. Intravenous dolasetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting after outpatient laparoscopic gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: 325-30.
58. Isal JP, Haigh CG, Hellstern K ve ark. The clinical development of ondansetron for use in the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesth* 1992; 6: 33-6.

59. Figueredo E, Canosa L. Prophylactic ondansetron for postoperative emesis. Meta-analysis of its effectiveness in patients with previous history of postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:637-44.
60. 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: 1340-45.
61. Helmy SA. Prophylactic anti-emetic efficacy of ondansetron in laparoscopic cholecystectomy under total intravenous anaesthesia. A randomised, double-blind comparison with droperidol, metoclopramide and placebo. *Anaesthesia* 1999; 54: 266-71.
62. Domino KB, Anderson EA, Polissar NL, Posner KL. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1999; 88: 1370-9.
63. Splinter WM, Rhine EJ, Roberts DW ve ark. Ondansetron is a better prophylactic antiemetic than droperidol for tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 1995; 42: 848-51.
64. Gan TJ, Coop A, Philip BK. A randomized, double-blind study of granisetron plus dexamethasone versus ondansetron plus dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2006; 103: 1323-9.
65. Fujii Y, Tanaka H, Kawasaki T. Randomized clinical trial of granisetron, droperidol and metoclopramide for the treatment of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2000; 87: 285-8.
66. Jokela R, Koivuranta M. Tropisetron or droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. A comparative, randomised, double-blind study in women undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesth Scand* 1999; 43: 645-50.
67. Tsui SL, Ng KF, Wong LC, Tang GW, Pun TC, Yang JC. Prevention of postoperative nausea and vomiting in gynaecological laparotomies: a comparison of tropisetron and ondansetron. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 471-6.
68. Wang JJ, Ho ST, Tzeng JI, Tang CS. The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2000; 91: 136-9.
69. Habib A, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can J Anaesth*. 2004;51: 326-41.
70. Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting. a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90: 186-94.
71. Di Florio T, Goucke CR. The effect of midazolam on persistent postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 38-40.
72. Habib AS, El-Moalem HE, Gan TJ. Is the combination of 5-HT3 receptor antagonists with droperidol or dexamethasone more effective than each agent alone for PONV prophylaxis? *Anesthesiology* 2001; 95(abstrat).
73. Riley TJ, McKenzie R, Trantisira BR, Hamilton DL. Droperidol-ondansetron combination versus droperidol alone for postoperative control of emesis after total abdominal hysterectomy. *J Clin Anesth* 1998; 10: 6-12.
74. Koivuranta M, Ala-Kokko TI, Jokela R, Ranta P. Comparison of ondansetron and tropisetron combined with droperidol for the prevention of emesis in women with a history of post-operative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16: 390-5.
75. Klockgether-Radke A, Neumann S, Neumann P, Braun U, Mühlendyck H. Ondansetron, droperidol and their combination for the prevention of post-operative vomiting in children. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 362-7.
76. Steinbrook RA, Freiburger D, Gosnell JL, Brooks DC. Prophylactic antiemetics for laparoscopic cholecystectomy: ondansetron versus droperidol plus metoclopramide. *Anesth Analg* 1996; 83: 1081-3.
77. Janknegt R, Pinckaers JW, Rohof MH ve ark. Double-blind comparative study of droperidol, granisetron and granisetron plus dexamethasone as prophylactic anti-emetic therapy in patients undergoing abdominal, gynaecological, breast or otolaryngological surgery. *Anaesthesia* 2000; 55: 407-8.
78. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H. Prophylactic therapy with combined granisetron and dexamethasone for the prevention of post-operative vomiting in children. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 376-9.
79. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H. Combination of granisetron and droperidol for the prevention of nausea and vomiting after middle ear surgery. *J Clin Anesth* 1999; 11: 108-12.
80. Habib AS, White WD, Eubanks S, Pappas TN, Gan TJ. A randomized comparison of a multimodal management strategy versus combination antiemetics for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2004; 99: 77-81.
81. Ng KF, Tsui SL, Yang JC, Ho ET. Comparison of tramadol and tramadol/droperidol mixture for patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth* 1997; 44: 810-5.
82. Sharma SK, Davies MW. Patient-controlled analgesia with a mixture of morphine and droperidol. *Br J Anaesth* 1993; 71: 435-6.
83. Gesztesi Z, Scuderi PE, White PF ve ark. Substance P (Neurokinin-1) antagonist prevents postoperative vomiting after abdominal hysterectomy procedures. *Anesthesiology* 2000; 93: 931-7.
84. Fossoulaki A, Papilas K, Sarantopoulos C, Zotou M. "Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces the incidence of vomiting after hysterectomy". *Anesth Analg* 1993; 76: 1012-4.
85. Lee A, Done ML. Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003281.
86. Harmon D, Ryan M, Kelly A, Bowen M. Acupressure and prevention of nausea and vomiting during and after spinal anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth* 2000; 84: 463-7.
87. Phillips S, Ruggier R, Hutchinson SE. "Zingiber officinale (ginger)--an antiemetic for day case surgery". *Anaesthesia* 1993; 48: 715-7.
88. Watcha MF, Smith I. Cost-effectiveness analysis of anti-emetic therapy for ambulatory surgery. *J Clin Anesth* 1994; 6: 370-7.
89. Hirsch-J. Impact of postoperative nausea and vomiting in the surgical setting. *Anaesthesia* 1994; 49 (Suppl): 30-3.