

POSTOPERATİF BULANTI VE KUSMA Demet LAFLI TUNAY¹, Murat Türkeün ILGINEL¹

¹Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon ABD, Adana

(Alınış / Received: 25.12.2018, Kabul / Accepted: 30.12.2018, Online Yayınlanma / Published Online: 31.12.2018)

Anahtar Kelimeler

Bulanti, kusma,
ondansetron

Özet: Postoperatif bulantı ve kusma günümüzde (POBK) yaygın bir cerrahi komplikasyon olmaya devam etmektedir. Özellikle gününbirlik cerrahi hastalarının erken taburcu edilmesinde engelleyici bir faktördür ve beklenmeyen hastane başvurularının önde gelen bir nedenidir. POBK potansiyel hastane başvuruları, uzamış hemşirelik hizmetleri gibi sağlık giderlerinin miktarını artıran durumlara yol açabilir; ayrıca hasta memnuniyetsizliği ile de ilişkilidir. POBK'nın tedavisinde günümüzde pek çok farklı sınıftan ajan bulunmakla birlikte tedavisi POBK'nın önlenmesinden sıklıkla daha zor ve daha az etkindir. Bu sebeple risk altındaki hastalarda antiemetik profilaksisi mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır.

POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING

Keywords

Nausea, ondansetron,
vomiting

Abstract: Postoperative nausea and vomiting (PONV) continues to be a common surgical complication today. PONV is a blocking factor especially in the early discharge of ambulatory surgery patients and is a leading cause of unexpected hospital admissions. PONV may lead to some situations that may increase total health care costs such as potential hospital admission, expanded nursing care. Additionally, it is associated with patient dissatisfaction. Although there are many different classes of agents in the treatment of POBK, treatment of PONV is often more difficult and less effective than prevention. Therefore, antiemetic prophylaxis should be initiated as soon as possible in patients at risk.

1. Giriş

Bulanti, kusma ve öğürme sıklıkla anestezi denilen hastaların genellikle postoperatif ağrıdan daha kötü olarak değerlendirildikleri ve hasta sonuçları açısından önemli bir parametre olan istenmeyen bir durumdur¹. POBK genellikle kendiliğinden çözülür veya sekelsiz olarak tedavi edilir, ancak beklenmedik hastane başvurularına ve hastaneden taburculuğun gecikmesine yol açabilir^{2,3}. Ek olarak, kusma veya öğürme, ameliyat yaralarının açılması, özofagus rüptürü, aspirasyon, dehidratasyon, kafa içi basınç artışı ve pnömotoraks ile sonuçlanabilir. POBK terimi, tipik olarak, anestezi sonrası takip ünitesinde (PACU) ve postoperatif 24 saat içinde ortaya çıkan bulantı ve/veya kusmayı veya öğürmeyi tanımlamak için kullanılır. Taburculuk sonrası bulantı ve kusma, gününbirlik cerrahilerde taburculuktan sonra ortaya çıkan semptomları ifade eder. Çocuklarda bulantının değerlendirilmesi zor olabileceği için genellikle POBK

yerine postoperatif kusma (POK) ölçülür. Bu yazıda anestezi uygulamalarında sıklıkla karşılaşılan, hasta konforunu ve sonuçlarını olumsuz yönde etkileyen postoperatif bulantı ve/veya kusmanın patofizyolojisine, risk faktörlerine, profilakside ve tedavide yer alan ilaç ve yöntemlere ve bu hastaların nasıl değerlendirilmesi gerektiği konusuna değinilecektir.

2. Patofizyoloji

Üst gastrointestinal sistemin normal fonksiyonunu gastrointestinal sistem ile merkezi sinir sistemi arasındaki etkileşim sağlar. Gastrointestinal sistemin motor fonksiyonu üç ana seviyede kontrol edilir: parasempatik ve sempatik sinir sistemleri, enterik beyin nöronları ve düz kas hücreleri. Bulantı ve kusma çeşitli santral ve periferik mekanizmalar tarafından indüklenir.

Kusma, humoral veya nöronal uyarılarla veya her ikisiyle birden aktive olan, vücudun sindirilmiş

toksinlerden ya da zehirlerden kurtulmasına izin veren bir reflekstir⁴. Kusmayı uyaran pek çok afferent ve efferent yol mevcuttur. Dördüncü ventrikül tabanındaki area postrema; nörotransmitterler, peptidler, ilaçlar ve toksinler dahil olmak üzere birçok humoral faktöre duyarlı bir "kemoreseptör tetikleme bölgesi" içerir. Medullada yer alan nukleus tractus solitarius (NTS) olarak bilinen alan, kusmanın santral paternini temsil eder ve area postrema aracılığı ile humoral faktörlerden gelen ve viseral aferentler aracılığıyla vagus sinirden gelen bilgiler bu alanda birleşir. Kusmanın santral paternini oluşturan bölge muhtemelen kusma refleksini kontrol eden ardışık eksitasyon ve inhibisyona yol açan çeşitli nukleuslara uzanım gösterir⁵. Gastrointestinal sistemden gelen vagal aferentler NTS'de sinaps yapar. Oradan bazı nöronlar area postremaya uzanır; NTS'deki diğer nöronlar hipotalamusun paraventriküler nukleuslarına ve gastrik elektromekanik olayların normal duyu veya bulantı, rahatsızlık hissi benzeri semptomlar olarak algılandığı limbik ve kortikal alanlara uzanır. Nöroseptif uyaranlara aracılık eden sempatik nöronlar spinal kordda sinaps yapar ve beyin sapındaki nukleuslar ile hipotalamusa çıkar⁶.

Bulantı ve kusma, medullada yer alan bulantı merkezi olarak adlandırılan bölgeyle iletişim halindeki daha üst seviyelerden kortikal merkezlerce tetiklenebilir. Korku, ağrı, anksiyete ve vestibüler sistemin stimülasyonu, perioperatif periyotta bulantı ve kusmaya yol açabilecek santral uyaranlardır. Örneğin; timpanoplasti esnasında, vestibüler sistemin cerrahi stimülasyonu, H1 histamin ve M1 asetilkolin reseptörleri aracılığıyla iletilen derin POBK ile sonuçlanabilir⁷.

Gastrik travma, kan veya toksin kaynaklı doğrudan gastrik stimülasyon, enterokromaffin hücrelerinden substance P'nin ve serotoninin salınmasına neden olur, böylece vagal ve splanknik sinir 5-hidroksitriptamin-3 (5-HT3) reseptörlerini aktive eder⁸. Vagal ve splanknik sinir aferentleri, beyin sapındaki NTS'de, area postrema'da (aynı zamanda kemoreseptör tetikleme bölgesi olarak da adlandırılır) veya yakınında sonlanır. Bağırsak cerrahisi ve kanın ağız veya kulak, burun, boğaz yoluyla gastrointestinal sisteme ulaştığı cerrahiler, bu yolla bulantı ve kusmaya neden olabilir, ancak serotonerjik uyaranların bulantı ve kusmaya neden olma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.

Anestezikler ve opioidlerin de dahil olduğu bazı ilaç ve toksinlerin bulantı ve kusmaya yol açma mekanizmaları oldukça karmaşıktır ve tam olarak anlaşılmış değildir⁹. Hem opioidler hem de inhalasyon anestezikleri, medullada dördüncü ventrikül tabanındaki area postremanın stimülasyonu ile bulantı ve kusmaya neden olabilir. Area postrema daha sonra kusma refleksini tetiklemek için dopamin ve serotonin aracılığıyla santral seviye ile iletişim kurar^{10,11}.

Bulantı ve kusmada rol oynayan ve POBK'nın tedavisinde ve önlenmesinde hedef alınan beş temel nörotransmitter vardır. Bunlar; muskarinik M1,

dopamin D2, histamin H1, 5-HT-3 serotonin ve nörokinin 1 (NK1) – substance P reseptörleridir.

3. Risk Faktörleri

Postoperatif bulantı ve kusma, profilaksi uygulanmaması durumunda anestezi alan çocuk veya erişkin hastaların yaklaşık %30'unda görülür¹²⁻¹⁵. Yüksek risk grubundaki hastalarda bu oran %80'e çıkar¹³. POBK görülme sıklığı hastaya ve anesteziye ait faktörlerden ve cerrahinin türünden etkilenir (Tablo 1).

Tablo 1. Postoperatif Bulantı ve Kusma Risk Faktörleri

<i>Hastaya Ait Risk Faktörleri</i>	<i>Anesteziye Ait Risk Faktörleri</i>
Preoperatif bulantı/kusma	Anestezi tekniği
Kadın cinsiyet	Volatil anestezikler
POBK veya taşıt tutma hikayesi	Nitroz oksit
Sigara içmemek	Anestezi süresi
50 Yaş >	Opioid uygulaması
Kemoterapi ilişkili bulantı/kusma öyküsü	Cerrahinin türü

POBK: Postoperatif bulantı ve kusma

Preoperatif dönemde bulantı ve kusma yaşamak (örn. renal kolik hastaları gibi), puberte sonrası kadın cinsiyet, daha önce POBK yaşamış olmak ve/veya taşıt tutma hastalığı hikayesi, sigara içicisi olmamak, 50 yaş altı olmak ve daha önceki kemoterapi ilişkili bulantı ve kusma öyküsü POBK riskini artıran, hastaya ait risk faktörleridir^{14,16-18}.

Genel anestezi tekniği rejyonel anesteziye kıyasla daha yüksek oranda POBK ile sonuçlanır¹⁴. Volatil anestezikler POBK için önemli risk faktörleridir, yanı sıra nitroz oksit de POBK riskini artırabilir^{14,19}. Ayrıca volatil anestezik kullanıldığında uzun anestezi süresi riski artıran diğer bir faktördür^{16,17}. Yine pek çok çalışma postoperatif analjezi amaçlı uygulanan opioidlerin POBK insidansını artırdığını göstermiştir^{13,14,16}. Bunların dışında, diğer cerrahi işlemlere kıyasla kolesistektomi, jinekolojik ve laparoskopik işlemlerde artmış POBK riski söz konusudur¹⁶.

4. Değerlendirme ve Önleme

Postoperatif bulantı ve kusmanın yönetim stratejisi; risk değerlendirmesini, hastanın riskine dayalı bireysel multimodal önleyici tedbirleri ve POBK ortaya çıktığında kanıtlanmış müdahale yöntemlerini içermelidir. Hastaya, anesteziye ve cerrahiye ait risk faktörlerine dayalı olarak POBK riskini belirleyebilmek için bir dizi öngörü modelleri veya skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Skorlama sistemleri genellikle profilaksi için uygun müdahale derecesini belirlemede kullanılabilir. Örneğin; Apfel

ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan POBK için basitleştirilmiş risk skoru, her biri 1 puan olan, dört temel risk faktörü içermektedir¹³. Bunlar: kadın cinsiyet, sigara içicisi olmamak, POBK veya taşıt tutma hastalığı hikayesi, postoperatif analjezide opioid kullanımı planıdır. Toplamda alınan skor 0, 1, 2, 3 ve 4 olmak üzere sırasıyla POBK için risk yüzdesini % 10, 20, 40, 60 ve 80 olarak tahmin etmektedir¹³.

Multimodal, opioid dozunu azaltmaya yönelik stratejiler uygulanmış, etkin postoperatif ağrı kontrolü POBK riskini azaltan en önemli önleyici faaliyettir. Bunun dışında anestezi tekniğinin ve anesteziye kullanılan ilaçların modifikasyonu, antiemetik kullanımı ve profilakside non-farmakolojik uygulamalar (akapunktur vs.) denenebilir. POBK için profilaksi kararı hastaya ve cerrahiye ait risk faktörlerine, ayrıca klinisyenin ve hastanın tercihinine göre yapılır. Örneğin yüksek risk grubundaki hastada antiemetik kullanımının yanında anestezi uygulamasının modifikasyonu (rejyonel anestezi, total intravenöz anestezi gibi) ile non-farmakolojik yöntemler (akapunktur) uygulanabilir. Yine postoperatif ağrı kontrolünde multimodal analjezi yaklaşımı uygun olacaktır. Tüm bu uygulamalara rağmen PACU'da POBK görülmesi durumunda profilakside kullanılan antiemetikten farklı bir sınıfta yer alan antiemetikler denenebilir. Düşük risk grubundaki hastalarda ise POBK profilaksisi, klinisyenin ve hastanın tercihinine, formüller tercihlere ve maliyete bağlı olarak uygulanabilir.

Antiemetik İlaçlar (Profilaksi)

Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisinde farklı mekanizmalarla etki eden çeşitli antiemetikler kullanılır. Genel olarak klinisyenler, yan etki profiline, kişisel deneyime, maliyete ve formüle ilişkin düşüncelere dayanarak bu ajanlar arasından seçim yaparlar. Kusma refleksinde birincil öneme sahip beş nörotransmitter reseptör alanı mevcuttur. Bunlar; M1 muskarinik, D2 dopamin, H1 histamin, 5-hidroksitriptamin-3 serotonin, nörokinin 1 reseptör substance P'dir. Area postrema, vestibuler nukleustaki H1 reseptörleri ve vagal afferent nöronlardaki 5-HT3 reseptörleri gibi diğer santral ve periferik bölgelerin yanı sıra M1, D2, 5-HT3 ve NK1 reseptörleri gibi kusma refleksinde rol oynayan önemli alanları barındırmaktadır^{5,20}.

Bulantı ve kusma ile sık karşılaşılmasına rağmen, belirli hastalıklarda yaygın olarak kullanılan antiemetik ilaçları karşılaştıran nispeten az sayıda yayınlanmış çalışma vardır. Bu nedenle, birçok klinik durumda ilaç seçimi ampirizme, tercih edilen uygulama yoluna ve güvenliğe dayanmaktadır.

Mevcut antiemetik ilaçların etki mekanizmalarına dayalı klasifikasyonu şu şekildedir:

Antikolinerjik Ajanlar: Majör antikolinerjik ajanlardan, M1-muskarinik reseptör antagonisti skopolamin etkin bir antiemetiktir ve çoğunlukla taşıt tutması profilaksisinde kullanılır²¹. POBK profilaksisinde genellikle anesteziden önce uygulanan transdermal preparatları kullanılır.

Antihistaminikler: Bu grupta difenhidramin, dimenhidrinat, siklizin, meklizin, promethazin yer alır. Bu grup antiemetik ajanlar da öncelikli olarak taşıt tutması hastalığında kullanılır ve en yaygın yan etkileri sedasyondur.

Dopamin Reseptör Antagonistleri: Bulantı/kusmada kullanılan üç sınıf dopamin reseptör antagonisti vardır:

Fenotiyazinler: Ağırlıklı olarak area postremadaki D2-dopamin reseptör antagonisti olarak etki eder; fakat aynı zamanda M1-muskarinik ve H1-histamin bloke edici etkisi de vardır. Proklorperazin bu sınıfta yer alan, en sık kullanılan antiemetiktir. Klorpromazin ise daha az sıklıkla kullanılan diğer ajandır. En temel yan etkileri distoni ve özellikle uzamış kullanımda tardiv diskinezi gibi ekstrapiramidal reaksiyonlardır. Hipotansiyon da özellikle ileri yaş erişkinlerde veya intravenöz infüzyon ile görülebilen diğer bir yan etkidir. Opioid ilişkili bulantı ve kusmanın tedavisinde oldukça etkindirler. POBK'da kullanımları yüksek dozlardaki sedasyon etkisi ve ekstrapiramidal etkilerden dolayı sınırlıdır.

Butirofenonlar: Opioidlerin etkisini potansiyelize eden sakinleştiricilerdir ve tek başlarına kullanıldıklarında antiemetik etkinliğe sahiptir. Primer olarak preanestetik ajan olarak veya sedasyon işlemlerinde kullanılmakla beraber POBK tedavisinde de etkindirler²². Bu grupta yer alan droperidolün etki süresi kısadır, haloperidolün ise yaklaşık 18 saat gibi uzun bir etki süresi vardır. Haloperidol ve droperidolün intravenöz olarak uygulanmasının doz bağımlı olarak QT uzamasına ve torsades de pointese yol açma riski vardır; dolayısıyla özellikle yaşlı, ek hastalığı olan veya QT uzamasına yol açan başka bir ajan kullanan hastalar, bu ilaçlar verilmeden ve verildikten sonra 2-3 saat süre boyunca monitörize edilmelidir^{23,24}. Bunun dışında hipotansiyon, alfa blokaj ve akut distoni gibi yan etkileri de vardır. 5-HT3 reseptörü antagonistlerinin ortaya çıkmasından önce, bu ajanlar yüksek dozlarda, yüksek doz metoklopramide karşı makul bir alternatiftir²⁵. Bununla birlikte, son yıllarda bu sınıf ajanlara duyulan ihtiyaç ve bu ajanların kullanımları azalmıştır.

Benzamidler: Sitotoksik ilaç tedavisi sebepli ortaya çıkan emezise karşı kullanılan metoklopramid, düşük dozlarda santral ve periferik dopamin D2 antagonizması, daha yüksek dozlarda zayıf 5-HT3 blokajı yapar²⁶. Yanı sıra gastrik düz kas hücrelerindeki kolinerjik reseptörleri uyarır ve nöromusküler kavşağa asetilkolin salınımını artırır. Metoklopramid ilişkili yan etkiler içerisinde anksiyete, huzursuzluk ve depresyon gibi santral yan etkiler ile hiperprolaktinemi ve QT interval uzaması yer alır^{27,28}. Yüksek dozlarda uzun süreli kullanımda geri dönüşümsüz tardiv diskinezi riski de mevcuttur. Metoklopramid standart dozlarda orta seviyeden antiemetik etkinliğe sahiptir; ayrıca gastroparezisi olan hastalarda gastrik boşalmayı hızlandırır ve alt ösfagal sfinkter tonusunu artırır²⁸. Metoklopramid özellikle yaşlı hastalarda ve yüksek dozlarda, kan-beyin bariyerini geçme özelliğinden dolayı akatizya,

distoni ve tardiv diskinezi gibi nörolojik yan etkilere yol açabilmektedir. Metoklopramid POBK profilaksisinde nadiren uygulanır. Diğer iki benzamid ise trimetobenzamid ve domperidondur. Dompeidon üst gastrointestinal sistemde selektif periferik aktiviteye sahip D2-blokeridir. En önemli avantajı kan-beyin bariyerini geçmediği için metoklopramide ait nörolojik yan etkiler bu ajanda görülmez.

Serotonin Reseptör Antagonistleri: 5-HT₃ reseptör antagonisti grubuna ondansetron, granisetron, dolasetron ve palonosetron girmektedir. Palonosetron diğer üç ajandan yüksek reseptör bağlanma kapasitesi ve daha uzun yarı ömür ile ayrılır ve birinci jenerasyon 5-HT₃ reseptör antagonistlerine (ondansetron, granisetron, dolasetron) göre kemoterapi ilişkili akut ve gecikmeli emezisi önlemede daha üstündür. POBK'yi önlemede birinci jenerasyon 5-HT₃ reseptör antagonistleriyle benzer etkinliğe sahiptir; ancak uzun yarı ömrü (40 saat) sebebiyle gecikmiş veya taburculuk sonrası bulantı ve kusmayı önlemede daha etkin olabilir. Yaklaşık %15-20 hastada görülen hafif baş ağrısı en sık yan etkisi olmakla birlikte iyi tolere edilebilen ajanlardır. 5-HT₃ antagonistlerinin kognitif, psikomotor veya affektif bozukluklarla ilişkisi yoktur²⁹. Hipokalemi, hipomagnezemi, kalp yetmezliği, bradikardi veya QT intervalini uzatan başka ilaç kullanan hastalarda kullanılırken elektrokardiyogram (EKG) monitörizasyonu önerilmektedir³⁰. Klinik olarak önemsiz EKG interval değişiklikleri görülebileceği gibi nadiren torsade de pointes gibi fatal kardiyak aritmiler bildirilmiştir.

Nörokinin Reseptör Antagonistleri: Substance P, kusmayı indükleyen iki alan olan, beyin sapındaki nukleus traktus solitarius ve area postremayı innerve eden nöronlarda bulunan bir memeli nöropeptididir. Substance P'nin emetojenik etkilerine, G protein reseptörü süper ailesinin bir üyesi olan NK1 reseptörü aracılık eder^{31,32}. NK1 reseptör antagonistleri arasında oral ajan apremitant ve onun parenteral versiyonu fosapremitant, netupitant ve rolapitant yer alır. Apremitantın yarı ömrü 40 saattir ve ondansetron ile karşılaştırıldığında apremitantın postoperatif bulantıyı önlemede eşit etkinliğe sahip olduğu ve 24-48 saatte kusmayı engellemede daha etkin olduğu bulunmuştur³³⁻³⁵. Apremitant ile ilgili özellikle de çocuk hastalarda sınırlı sayıda araştırma mevcuttur; profilakside rutin kullanımının önerilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Glukokortikoidler: Deksetazon POBK'yi önlemede ondansetron ve droperidol kadar etkindir^{36,37}. Etki mekanizması tam bilinmese de direkt antiemetik etkisi ve postoperatif ağrıyı azaltarak opioid ihtiyacını düşürmesi sebebiyle POBK'da yararlı bir ajan olarak kullanılmaktadır. Profilaktik deksametazonun güvenliği ile ilgili veriler yetersizdir; dolayısıyla kullanımı kişiselleştirilmelidir. Tek doz deksametazonun yara enfeksiyonu riskini artırmadığını gösteren pek çok kanıt mevcuttur. Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda kullanımı rölatif kontraendikedir. Yavaş etki başlangıçlı olması

sebebiyle cerrahinin sonuna doğru kullanımından ziyade indüksiyonda uygulanımı daha efektifir³⁶.

Kannabinoidler: Bu sınıf ajanların orta düzey antiemetik etkinliği ile rölatif olarak istenmeyen yan etki profilinin (vertigo, hipotansiyon, disforia) birleşimi, özellikle de yaşlı hastalarda klinik kullanımını sınırlandırmıştır. Bu grup ajanlardan nabilonun POBK üzerine etkinliği tespit edilememiştir³⁸.

Benzodiyazepinler: Rölatif olarak zayıf antiemetik ajanlardır. Bu sınıfta en çok lorazepam ve alprazolam kullanılmıştır. Midazolamin POBK profilaksisindeki etkinliği ile ilgili literatür yetersizdir.

Propofol: Anestezi indüksiyonu ve idamesinde ve sedasyonda kullanılan sedatif hipnotik bir ajan olmanın yanı sıra hem subhipnotik dozlarda hem de indüksiyon ve idame dozlarında antiemetik etkinliği mevcuttur.

Kombine Tedavi: POBK profilaksisinde farklı sınıflardan ilaçları içeren kombine tedavi çoğunlukla tek ajan kullanılan tedaviden üstündür

Nonfarmakolojik Teknikler: POBK profilaksisinde pek çok nonfarmakolojik metot önerilmiş ve araştırılmıştır. Bunlar içerisinde en çok akupunktur etkili görünmektedir. Perikardiyum-6 (P-6) akupunktur noktası bu tekniği kullanan klinisyenlere göre POBK profilaksisinde etkin olabilmektedir.

Kurtarma Tedavisi

Postoperatif bulantı ve kusmanın PACU'da veya operasyon odasında olması durumunda profilakside kullanılan ajandan farkı bir sınıfta yer alan başka bir ajanın kullanımı önerilir. Sedatif olmamaları sebebiyle serotonin reseptör antagonistleri PACU için uygun bir tercih olabilir. Opioid ilişkili POBK'da düşük doz naloksan infüzyonu (0.25 mcg/kg/saat, iv) analjeziyi etkilemeksizin opioid ilişkili yan etkileri azaltabilir³⁹.

5. Sonuç

Postoperatif bulantı ve kusmanın yönetiminde en önemli parametre risk faktörlerini belirleyip hastanın riskine uygun multimodal önleyici tedbirlerin alınmasıdır. Önleme ve tedavide uygun bir yaklaşım belirleyebilmek için risk sınıflandırması yapmak şarttır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, özellikle de etkinliği kanıtlanmış, farklı sınıflardan antiemetiklerin kombinasyonunu içeren, multimodal antiemetik tedavisi şeklinde uygulanan antiemetik profilaksisi mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. POBK için profilaksi kararı hastaya ve cerrahiye ait risk faktörlerine, ayrıca klinisyenin ve hastanın tercihinine göre yapılmalıdır.

Kaynakça

1. Macario A, Weinger M, Carney S, et al. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg*. 1999;89:652-8.

2. Fortier J, Chung F, Su J. Unanticipated admission after ambulatory surgery--a prospective study. *Can J Anaesth.* 1998;45:612-9.
3. Hill RP, Lubarsky DA, Phillips-Bute B, et al. Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology.* 2000;92:958-67.
4. Carpenter DO. Neural mechanisms of emesis. *Can J Physiol Pharmacol.* 1990;68:230-6.
5. Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med.* 2001;111 Suppl 8A:106S-112S.
6. Malagelada J-R, Malagelada C. Nausea and vomiting. In: Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal Disease*, 10th ed, Feldman M, Freidman LS, Brandt LJ (Eds). WB Saunders, Philadelphia, 2015
7. Becker DE. Nausea, vomiting, and hiccups: a review of mechanisms and treatment. *Anesth Prog.* 2010;57:150-6.
8. Spiller R. Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: alterations in 5-HT signalling and metabolism in human disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19 Suppl 2:25-31.
9. Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, et al. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol.* 2014;722:55-66.
10. Bountra C, Gale JD, Gardner CJ, et al. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of the emetic reflex: novel approaches to antiemetic drugs. *Oncology.* 1996;53 Suppl 1:102-9.
11. Mitchelson F. Pharmacological agents affecting emesis. A review (Part I). *Drugs.* 1992;43:295-315.
12. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, et al. The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 1994;78:7-16.
13. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology.* 1999;91:693-700.
14. Koivuranta M, Läärä E, Snåre L, et al. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia.* 1997;52:443-9.
15. Kranke P, Eberhart LH, Toker H, et al. A prospective evaluation of the POVOC score for the prediction of postoperative vomiting in children. *Anesth Analg.* 2007;105:1592-7.
16. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth.* 2012;109:742-53.
17. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology.* 1999;91:109-18.
18. da Silva HB, Sousa AM, Guimarães GM, et al. Does previous chemotherapy-induced nausea and vomiting predict postoperative nausea and vomiting? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59:1145-53.
19. Tramèr M, Moore A, McQuay H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 1996;76:186-93.
20. Miller AD. Central mechanisms of vomiting. *Dig Dis Sci.* 1999;44:39S-43S.
21. Clissold SP, Heel RC. Transdermal hyoscine (Scopolamine). A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1985;29:189-207.
22. Tramer MR, Moore RA, Reynolds DJ, et al. A quantitative systematic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. *BMJ.* 1997;314:1088-92.
23. Lawrence KR, Nasraway SA. Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill: a review of the literature. *Pharmacotherapy.* 1997;17:531-7.
24. Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1334-49.
25. Grunberg SM, Gala KV, Lampenfeld M, et al. Comparison of the antiemetic effect of high-dose intravenous metoclopramide and high-dose intravenous haloperidol in a randomized double-blind crossover study. *J Clin Oncol.* 1984;2:782-7.
26. Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, et al. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 1981;305:905-9.
27. Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapyramidal reactions with metoclopramide. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291:930-2.
28. Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:11-9.
29. Benline TA, French J. Anti-emetic drug effects on cognitive and psychomotor performance: granisetron vs. ondansetron. *Aviat Space Environ Med.* 1997;68:504-11.
30. US Food and Drug Administration. Zofran (ondansetron): Drug Safety Communication - Risk of Abnormal Heart Rhythms. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety

- AlertsforHumanMedicalProducts/ucm272041.htm (Erişim tarihi Aralık 2018).
31. Saito R, Takano Y, Kamiya HO. Roles of substance P and NK(1) receptor in the brainstem in the development of emesis. *J Pharmacol Sci.* 2003;91:87-94.
 32. Tattersall FD, Rycroft W, Francis B, et al. Tachykinin NK1 receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets. *Neuropharmacology.* 1996;35:1121-9.
 33. Diemunsch P, Gan TJ, Philip BK, et al. Single-dose aprepitant vs ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind phase III trial in patients undergoing open abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2007;99:202-11.
 34. Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, et al. A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant, versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2007;104:1082-9.
 35. Habib AS, Keifer JC, Borel CO, et al. A comparison of the combination of aprepitant and dexamethasone versus the combination of ondansetron and dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg.* 2011;112:813-8.
 36. Wang JJ, Ho ST, Lee SC, et al. The use of dexamethasone for preventing postoperative nausea and vomiting in females undergoing thyroidectomy: a dose-ranging study. *Anesth Analg.* 2000;91:1404-7.
 37. Henzi I, Walder B, Tramèr MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 2000;90:186-94.
 38. Levin DN, Dulberg Z, Chan AW, et al. A randomized-controlled trial of nabilone for the prevention of acute postoperative nausea and vomiting in elective surgery. *Can J Anaesth.* 2017;64:385-95.
 39. Maxwell LG, Kaufmann SC, Bitzer S, et al. The effects of a small-dose naloxone infusion on opioid-induced side effects and analgesia in children and adolescents treated with intravenous patient-controlled analgesia: a double-blind, prospective, randomized, controlled study. *Anesth Analg.* 2005;100:953-8.