

# Bulantı ve kusmanın önlenmesinde midazolam ve propofol

Sündüz GÜLER (\*), E. Nursen KOLTKA (\*\*), Sinem GÜLME (\*), Naime TURAN (\*), Betül ŞEN (\*), Melek ÇELİK (\*\*\*)

## ÖZET

Desfluran anestezisi uygulanan açık kolesistektomi operasyonlarından sonra bulantı ve kusmanın önlenmesinde midazolam ve propofolün etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Elektif kolesistektomi operasyonu planlanmış, ASA I-II, 20-70 yaş arası 120 hasta çalışmaya alındı. Monitörizasyonu takiben anestezi induksiyonu fentanil 1mcg/kg, tiyopental 5 mg/kg ve vekuronyum bromid 0.1 mg/kg ile, anestezi idamesi % 2-8 konsantrasyonda desfluran ve % 50 N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> ile sağlandı. Operasyonun bitiminde hastalar rastgele 3 gruba ayrıldı. İlk cilt sütürüne başlandığında, Grup P'deki hastalara propofol 0.5 mg/kg, Grup M'deki hastalara midazolam 0.05 mg/kg ve Grup K'daki hastalara % 0.9 NaCl 5 ml iv. olarak uygulandı. Postoperatif 1., 10., 20., 30., 40., 50., 60. dakikalarda ve 1., 2., 4., 8., 12., 24. saatlerde bulantı skoru, sedasyon skoru, KAH, OAB ve SpO<sub>2</sub> değerleri kaydedildi.

Grup içi başlangıç değerlerine göre ve gruplar arasında OAB, KAH ve SpO<sub>2</sub> değerleri açısından fark yoktu. Grup K'nın başlangıç, 10., 20., ve 30. dk. bulantı skoru ortalaması Grup P ve Grup M'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0.05). 40. dk.'dan itibaren gruplar arasında bulantı skorlamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Grup P ve Grup M'nin bulantı skoru ortalamaları arasında farklılık bulunmadı. Grup M'nin başlangıç, 10., 20. ve 30. dk. sedasyon skoru ortalaması Grup P ve Grup K'ya göre; Grup P'nin başlangıç, 10. ve 20. dk. sedasyon skoru ortalaması Grup K'ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0.01, p<0.05).

Midazolam ve propofol, desfluran anestezisi uygulanan açık kolesistektomi operasyonlarından sonra sık görülen bulantı-kusmayı önlemiştir, ancak bu ilaçların sedasyon etkisi göz ardı edilmemelidir.

**Anahtar kelimeler:** Bulantı, kusma, midazolam, propofol, desfluran

## SUMMARY

### Midazolam and propofol in preventing nausea and vomiting

It was aimed to compare the effects of midazolam and propofol in preventing nausea and vomiting in the patients undergoing open cholecystectomy with desflurane anesthesia.

120 patients aged 20-70 years with ASA physical status I-II scheduled for elective cholecystectomy were included. After standard monitorisation anesthesia induction was done with fentanyl 1 mcg/kg, thiopental 5 mg/kg and vecuronium 0.1 mg/kg. Anesthesia was maintained with 2-8 % desflurane in 50 % N<sub>2</sub>O-50 % O<sub>2</sub>. At the end of the operation the patients were divided randomly into three groups. When the skin closure was started patients in group P were given propofol 0.5 mg/kg, patients in group M were given midazolam 0.05 mg/kg and group K were given 5 ml isotonic saline intravenously. Vomiting and sedation scores, heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP) and SpO<sub>2</sub> values were recorded at postoperative 1<sup>st</sup>, 10<sup>th</sup>, 20<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, 40<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup> minutes and 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 4<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, 24<sup>th</sup> hours.

There was no differences between the groups with regard of HR, MAP and SpO<sub>2</sub> values through out the study period. The mean vomiting scores of the patients in group K were statistically higher than the patients in group P and group M at the beginning, 10<sup>th</sup>, 20<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> minutes (p<0.05). After 40<sup>th</sup> minutes there was no difference in the vomiting scores between the groups. There was no statistically significant difference between the vomiting scores of group P and group M at any time. Sedation scores of the patients in group M were statistically higher than the patients in group P and group K at the beginning, 10<sup>th</sup>, 20<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> minutes, sedation scores of the patients in group P were statistically higher than the patients in group K at the beginning, 10<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> minutes, (p<0.01, p<0.05).

Midazolam and propofol were both effective in preventing nausea and vomiting in the patients undergoing open cholecystectomy with desflurane anesthesia. However their sedative effects must be taken into account.

**Key words:** Nausea, vomiting, midazolam, propofol, desflurane

Hastalarda anestezi yöntemlerine ve ilaçlara bağlı olarak postoperatif dönemde gelişen bulantı-kusma riski, önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Bulantı rahatsız edici bir his olup, kusma ile birlikte veya tek başına olabilir (1,2). Ameliyat sonrası anestezi ve analjezik ilaçların rezidüel etkilerine bağlı olarak hava yolu refleksleri tam olarak dönmediği için postoperatif kusma pulmoner aspirasyon riskini artırır. Bazı anestezi ajanlarının diğerlerine göre daha çok postoperatif kusmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Postoperatif bulantı-kusma olasılığı bakımından yüksek risk taşıyan ameliyatlara için preoperatif dönemde birtakım ajanlarla antiemetik profilaksisi uygulanması önerilmekte, ancak bu ilaçlar problemi ortadan kaldırmakta yetersiz kalmakta ve sedasyon, disfori, hemodinamik değişiklikler ve ekstrapiramidal yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlı tutulmaktadır (1).

Yapılan çalışmalarda genel anestezi induksiyonu veya idamesinde propofol ya da perioperatif midazolam kullanıldığında postoperatif erken dönemde bulantı-kusmanın diğer anesteziyelere göre daha az görüldüğü bildirilmiştir (3,4,5). Çalışmamızda, desfluran anestezisi uygulanan açık kolesistektomi operasyonlarından sonra bulantı ve kusmanın önlenmesinde midazolam ve propofolün etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

## MATERYAL ve METOD

Çalışma, elektif kolesistektomi operasyonu planlanmış, ASA I-II, 20-70 yaş arasındaki 120 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Mental yeterliliği olmayan, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı bulunan, solunum rezervi kısıtlı olan, anesteziyelere aşırı duyarlılık ve ailesinde habis hipertermi hikayesi bulunan, alkol ve madde bağımlılığı olan, obez olan (ideal kilodan % 30 fazlası olanlar), anesteziden önceki 24 saat içinde antiemetik ilaç alan, taşıt tutma hikayesi olan, hamile veya laktasyondaki kadın hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ameliyattan bir gün önce yapılan preoperatif değerlendirmede hastaların tümüne, postoperatif dönemde bulantı ve kusma olabileceği ve bunu önlemek için kullanılacak olan ilaçlar anlatıldı. Bulantı ve kusmanın değerlendirilmesi için uygulanacak olan bulantı ve sedasyon (Observer's Assessment of Alertness) skorumu sistemlerinin nasıl sorgulanacağı aşağıdaki şekilde açıklandı: Bulantı skoru; '1=Hiç bulantı yok, 2=Hafif, 15 dk. içinde bir kez, 3=Orta, 15 dk. içinde iki veya üç kez, 4=Ciddi, 15 dk. içinde dört veya daha fazla, 5=Çok kötü, tedaviye rağmen kalıcı ciddi kusma' olarak tariflendi ve bunlar arasındaki bulantı ve kusmaya bir numara vermesi isteneceği anlatıldı. Sedasyon skoru (Observer's Assessment of Alertness) ise; '0=Hasta uyanık, 1=Hasta sedatize ama oryante, verbal komutlara yanıt normal, 2=Hasta sadece tekrarlayan ve yüksek sesli komutlara yanıt verebiliyor, 3=Hasta sözlü komutlara yanıt veremiyor fakat sarsma ve taktik uyarılara yanıt verebili-

yor, 4=Hasta sadece ağırlı uyarılara yanıt verebiliyor, 5=Hasta ağırlı uyarılara yanıt veremiyor' olarak değerlendirileceği anlatıldı.

Hastalar ameliyat masasına alındıktan sonra el sırtından 18 G kanül ile intravenöz damaryolu açılarak İsoleyte-S 10 ml/kg/saat infüzyonuna başlandı. Hastaların sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) (PETAŞ KMA 800 Türkiye) cihazı kullanılarak monitörize edildi. Premedikasyon amacıyla fentanil 1 mcg/kg iv. olarak uygulandı. Tüm olgulara 4 lt/dk O<sub>2</sub> ile preoksijenizasyon sağlandı. Anestezi induksiyonu tiyopental 5 mg/kg iv. ile sağlandı. Kas gevşemesi için vekuronyum bromid 0.1 mg/kg iv. uygulandı ve 90 sn beklendikten sonra uygun endotrakeal tüp ile entübasyon yapıldı. Anestezi idamesi için % 2-8 konsantrasyonda desfluran ve % 50 N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> kullanıldı. Anestezi derinliği OAB ve kalp hızında başlangıç değerlerine göre en fazla % 20 sapma olacak şekilde ayarlandı. Hemodinamik parametreler, operasyon süresince 10 dk. aralıklarla ölçülüp kaydedildi. Hastalara intraoperatif gastrik dekompresyon uygulandı.

Operasyonun bitiminde hastalar rastgele 3 gruba ayrıldı. İlk cilt sütürüne başlandığında, Grup P'deki hastalara propofol (Propofol® % 1 200 mg/20 cc ampul) 0.5 mg/kg, Grup M'deki hastalara midazolam (Dormicum® 5 mg/5 cc ampul) 0.05 mg/kg, kontrol grubu kabul edilen Grup K'daki hastalara % 0.9 NaCl 5 ml iv. olarak uygulandı.

Anestezinin sonlandırılması son cilt sütürünün konması ile eş zamanlı olarak gerçekleştirildi ve inhalasyon anesteziyelere kapatılarak hastalar % 100 O<sub>2</sub> ile solutuldu. Sinir kas bloğu atropin 1 mg/kg iv ve neostigmin 30 mcg/kg iv ile antagonize edildi. Asiste solunuma devam edilen olgulara 15 saniye aralıklarla adları söylenerek seslendirildi, spontan solunum yeterli olduğunda ekstübe edilerek maske ile % 100 O<sub>2</sub> solutuldu. Olgulara postoperatif analjezi için diklofenak sodyum 1 mg/kg i.m. olarak yapıldı. Oda havasında yeterli spontan solunumu olan hastalar derlenme odasına alındı. Derlenme odasında bulantı skoru ve sedasyon skoru değerlendirilerek sonuçlar kaydedildi. Derlenme odasında kalış süresi boyunca, 1., 10., 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda bulantı skoru, sedasyon skoru, kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB) değerleri kaydedildi. Sedasyon skoru <3 olan, solunum ve dolaşım parametreleri stabil olan hastalar servislerine nakledildi. Hastaların servislerinde postoperatif kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), bulantı skoru, sedasyon skoru, 1., 2., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde değerlendirilerek kaydedildi.

İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 10.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HSD testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştır-

**Tablo 1. Demografik özellikler, ASA sınıflaması ve operasyon süresi.**

	Propofol	Midazolam	Kontrol
Yaş (yıl)	50.67±11.81	51.30±13.16	51.37±13.32
Cinsiyet (K/E)	34/6	32/8	29/11
Ağırlık (kg)	76.08±13.10	74.38±12.07	72.55±10.65
ASA (I/II)	21/19	21/19	16/24
Operasyon süresi (dk.)	74.50±16.78	73.50±12.72	70.50±14.66

malarında Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

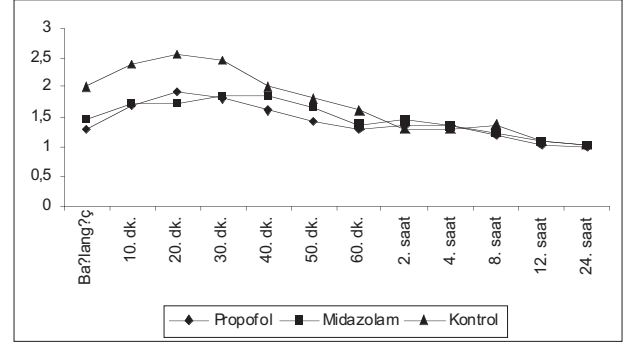
Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, ASA sınıflaması ve operasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 1). Grup içi ve gruplar arasında OAB, KAH ve SpO<sub>2</sub> değerleri açısından da fark yoktu.

Kontrol grubunun başlangıç, 10., 20., ve 30. dk bulantı skoru ortalaması propofol ve midazolam grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ). Propofol ve midazolam gruplarının bulantı skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). 40. dk'dan itibaren gruplar arasında bulantı skorlamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 1). Midazolam grubunun başlangıç, 10., 20. ve 30. dk sedasyon skoru ortalaması propofol ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.01$ ). Propofol grubunun başlangıç, 10. ve 20. dk sedasyon skoru ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ). Kontrol grubu ile propofol grubunun 30. dk sedasyon skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

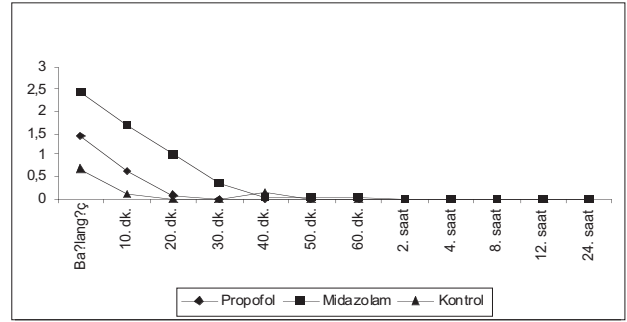
40. dk., 50. dk., 60. dk sedasyon skoru ortalamalarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). 2. saatten itibaren tüm gruplardaki sedasyon skorlarının 0 olduğu görüldü ( $p>0.05$ ) (Şekil 2).

## TARTIŞMA

Çok sayıda faktörün etkilediği ve karmaşık mekanizma-



Şekil 1. Bulantı skoru grafiği.



Şekil 2. Sedasyon skoru grafiği.

ların sonucunda oluşan postoperatif bulantı-kusmanın önlenmesi ve tedavisi için halen pek çok araştırma yapılmaktadır. Emetik yanıtta sorumlu tüm reseptör bölgelerine etkili bir ilaç henüz bulunamamıştır. İnhalasyon ajanları, endojen katekolaminlerin artmasına neden olarak bulantı-kusma sıklığını artırır (4).

Desfluran anestezisi sonrası bulantının % 10-54 oranında, kusmanın ise % 7-33 oranında olduğu bildirilmiştir (6). Cohen ve ark. (7) anestezisi idamesinde desfluran kullandıkları pediyatrik olgularda, derlenme evresinde bulantı sıklığını % 75 gibi yüksek oranda bulmuşlardır. Gupta ve ark. (8) 1966-2002 yılları arasında yayımlanan 58 makalenin sistematik derlemesinde en erken uyanmanın desfluran ile sağlandığını, ancak bu hastalarda postoperatif bulantı-kusma sıklığının yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Polster ve ark. (9) 35 gönüllü olguda yaptıkları çalışmada, midazolam ve propofolün sedasyon ve amnestik etkilerini karşılaştırmışlar ve sedasyon skorunun gruplar arasında benzer olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, midazolam grubunun başlangıç, 10. dk, 20. dk ve 30. dk sedasyon skoru ortalaması propofol ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı dere-

cede yüksek bulundu. Propofol grubunun başlangıç ve 10. dk sedasyon skoru ortalaması, kontrol grubuna göre midazolam grubu kadar olmasa da istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. 20. dk'dan itibaren kontrol ve propofol gruplarının sedasyon skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken, 40. dk'dan itibaren gruplar arasında sedasyon skoru benzer bulundu.

Sanjay ve ark. (10) kardiyak cerrahi sonrası postoperatif bulantı-kusmayı önlemede 0.02 mg/kg/saat midazolam infüzyonunu, 6 saat aralıklarla 0.1 mg/kg dozda uygulanan ondansetron ile karşılaştırdıkları çalışmalarında sedasyon skorunu her iki çalışma grubunda benzer bulmuşlardır. Çalışmamızda sedasyon skoru, midazolam grubunda postoperatif 40. dk'ya kadar kontrol ve propofol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek seyretti. Sedasyon skorundaki bu yüksek değerlerin bolus uygulamasına bağlı olduğu düşünüldü.

Splinter ve ark. (4) tonsillektomi ya da adenoidektomi uygulanan çocuklarda anestezi induksiyonundan hemen sonra verilen 75 mcg/kg midazolamın postoperatif kusmayı kontrol grubuna göre azalttığını (% 42'ye karşı % 57) bildirmişlerdir. Reimer ve ark. (11) şaşılık operasyonu uygulanan çocuklarda anestezi induksiyonu ve idamesinde propofol kullanımının erken postoperatif bulantıyı azalttığını bildirmişlerdir.

Ünlüenç ve ark. (3) elektif abdominal ve jinekolojik cerrahi uygulanarak derlenme odasına alındıktan sonraki 2 saat içinde bulantı-kusma şikayeti olan hastalarda yaptıkları çalışmalarında 15 mg propofol, 1 mg ve 2 mg midazolam ve 4 mg ondansetron kullandıkları 4 grup oluşturmuşlardır. Propofol ve 2 mg midazolam uygulanan gruplarda sedasyonun daha fazla olduğunu (5. dk. ve 15. dk.), ancak derin sedasyona yol açmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda kullandığımız dozlar (midazolam 0,05 mg/kg, propofol 0.5 mg/kg), bu çalış-

madaki dozlardan daha yüksektir. Bu nedenle, çalışmamızda sedasyonun özellikle midazolam grubunda daha derin ve daha uzun sürdüğü gözlemlendi. Ünlüenç ve ark. (5) yaptıkları çalışmada postoperatif bulantı-kusmanın tedavisinde subhipnotik dozlarda propofol ve midazolamın ondansetron kadar etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da propofol ve midazolam, postoperatif bulantı-kusmayı önlemede etkili oldu.

Sonuç olarak, midazolam ve propofol desfluran anestezisi uygulanan açık kolesistektomi operasyonlarından sonra sık görülen bulantı-kusmayı önlemiştir, ancak bu ilaçların sedasyon etkisi göz ardı edilmemelidir.

## KAYNAKLAR

1. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting. Its Etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology* 77(1):162-84, 1992.
2. Scuderi PE: Pharmacology of antiemetics. *Int Anesthesiol Clin* 41(4):41-66, 2003.
3. Ünlüenç H, Güler T, Güneş Y, et al: Comparative study of the antiemetics efficacy of ondansetron, propofol and midazolam in the early postoperative period. *Eur J Anaesthesiol* 21(1):60-65, 2004.
4. Splinter WM, MacNeill HB, Menard EA, et al: Midazolam reduces vomiting after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 42(3):201-3, 1995.
5. Gan TJ, El-Molem H, Ray J, et al: Patient-controlled antiemesis: A randomized, double-blind comparison of two doses of propofol versus placebo. *Anesthesiology* 90(6):1564-70, 1999.
6. Patel SS, Goa KL: Desflurane: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia. *Drugs* 50(4):742-67, 1995.
7. Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, et al: The effect of fentanyl on the emergence characteristics after desflurane or sevoflurane anaesthesia in children. *Anesth Analg* 94(5):1178-81, 2002.
8. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, et al: Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: A systematic review. *Anesth Analg* 98(3):632-41, 2004.
9. Rose JB, Watcha MF: Postoperative nausea and vomiting in pediatric patient. *Br J Anaesth* 83(1):104-17, 1999.
10. Sanjay OP, Tauro DI: Midazolam: An effective antiemetic after cardiac surgery - a clinical trial. *Anesth Analg* 99(2):339-43, 2004.
11. Reimer EJ, Montgomery CJ, Bevan JC, et al: Propofol anaesthesia reduces early postoperative emesis after pediatric strabismus surgery. *Can J Anaesth* 40(10):927-33, 1993.