

T.C.
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Polimer Karbohidrat İçeceğin Mideden Boşalmasına Diazepam Premedikasyonunun Etkisi

111828

Uz. Dr. Mehmet Çalışkan
Uzmanlık Tezi

111828

Prof. Dr. ATALAY ARKAN
Tez Yöneticisi

T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

İzmir – 2001

This vain presumption of understanding everything can have no other basis than never understanding anything... For anyone who had experienced just one the perfect understanding of *one single thing* [and had truly tasted how knowledge is accomplished...] would recognize that an infinity of other truths exists of which he understands nothing”.



GALILEO GALILEI⁸
THE TWO CHIEF WORLD SYSTEMS*

*Fernandez-Pol JA, Douglas MG: Molecular interactions of cancer and age. Hematol Oncol Clin North Am 2000;14:25-44'ün epigraph'ıdır.

Teşekkür

Dokuz Eylül Tıp Fakültesinde açıktan tez yapma isteğimi kabul eden dönemin Dekanı Prof. Dr. İhsan Erdamar ve başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emel Sağıroğlu olmak üzere Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, tez yöneticiliğimi üstlenen Prof. Dr. Atalay Arkan'a,

Sintigrafik çekimlerin yapılabilmesi olanağını sağlayan Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof Dr. Hatice Durak'a ve sintigrafı çekimlerini yapan Yard. Doç. Dr. Gamze Çapa'ya,

Kullandığımız perioperatif ieeği sağlamak nezaketini gösteren Nutricia A/S Hollanda ve Türkiye temsilcileri Nutricia AŞ Türkiye (halen Numil AŞ)'ye özellikle ürün yöneticisi Dr. Kivan Aksak ve temsilcisi Mustafa Türk'e,

Gönüllü denek topluluğumu oluşturan asistan arkadaşlarımla üniversite öğrencilerine teşekkür ederim. Adı geçenlerin destek ve yardımları olmasaydı bu tez ortaya çıkmazdı.

TBMM'nce 22.06.2000 tarihinde kabul edilen 4584 sayılı kanunun 2. Maddesi ile Anesteziyoloji uzmanlık eğitimimin tamamlanması olanağı sağlanmıştır. Bu kanuna olumlu oy veren milletvekillerine teşekkür ederim.

Af kanunu çıktıktan sonra, işlemlerin mümkün olan en hızlı şekilde tamamlanmasını sağlayan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Ata Erdener'e ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Reşat Moral'a minnet ve saygılarımı sunarım. Dr. Moral'a ayrıca acil-akut-critical care medicine bilgi alanlarının genişliğini hissetmemdeki katkıları için de şükran borçluyum.

Prof. Dr. İbrahim Yegül'e gelince; kendisi benim için daima bir **mentor** 'dan daha fazla önem taşımıştır. Üst konumda bir insanı övmek hoş olmayacağından kendisine řu deyişle teşekkür ederim:

Ad pulcritudinem tria requiruntur integritas, consomantia, claritas.*

Beşbuuk yıllık (2007 gün) uzun ve kaotik uzmanlık eğitimim sırasında Anestezi ve diğer anabilim dallarından ayrıca Hastane ve Fakültenin idari makamlarından yüzlerce kişinin yardım ve desteklerini gördüm. Bunların tümüne de ayrı ayrı teşekkür ederim. Az sayıda kişi ile ise ihtilafım olmuştur. Bunların 12.250.000 belgeyi kapsayan Old Medline / Medline veri tabanlarında adlarına rastlanamaması kendileri ile polemikte bulunmaktan şahsımı varestede tutmama yetmektedir.

Yukarıda adıgeçen kişi ve kurumların tümüne, saygılarımla. 03.10.2001

Dr. Mehmet alışkan

*Güzellik için üç şey gereklidir, bütünlük, uyum ve aydınlık.

Aquino'lu Thomas

İçindekiler

I. Giriş	1
II. Amaç	1
III. Teorik Bilgiler	1
1. Operasyon öncesi beslemenin nutrisyonel temeli	1
1.1. Giriş	1
1.2. Anestezi sırasında aspirasyon riski	1
1.3. Preoperatif besleme, mide içeriği ve mide pH'sı	3
1.4. Preoperatif besleme ve hasta konforu	5
1.5. Preoperatif besleme ve ilaçlar	5
1.6. Açlık ve cerrahiye metabolik cevap	6
1.7. Postoperatif insülin direnci	8
1.8. Preoperatif besleme ve postoperatif sonuç	12
2. Nutricia Preoperatif İçecek	17
2.1 Hedef grup	17
2.2 Ürün bileşimi ve nitelikleri	17
2.3 Doz ve kullanım	25
2.4 Güvenlik	25
2.5 Etkinlik	26
IV. Yapılan Çalışma	27
Denekler ve yöntem	27
Mide boşalma ölçümleri	27
Çalışmanın ikinci aşaması	28
İstatiksel analizler	28
Sonuçlar	35
V. Tartışma	45
VI. Özet	48
VII. Ek	49
VIII. Literatür	51

I. Giriş

Modern anestezi uygulaması başladığından bu yana, hastanın ameliyattan önceki gece boyunca ağız yoluyla hiçbir şey almadan aç bırakılması yaygın bir uygulamadır. Bu uygulamanın amacı mide içeriğinin azaltılması ve pH değerinin yükselmesi ile kusma ve aspirasyon pnomonisi riskinin azaltılmasıdır. Ancak her uygulama gibi bunun da hastada açlık ve susuzluk hissi yaratmak ve geçici metabolik dalgalanmalara yol açmak gibi istenmeyen etkileri mevcuttur. Son yıllarda özellikle çocuklarda gece boyu açlığın zararlı olduğuna dair yayınlar mevcut olup çok çeşitli ülkelerde bu uygulamaya esneklik getirilmesi yönünde eğilimler mevcuttur (1-18).

II. Amaç

Özel geliştirilmiş bir sıvı olan Nutricia-Perioperatif ieeğinin mideden boşalma hızına diazepam premedikasyonunun etkisinin incelenmesi bu çalışmamızın amacıdır.

III. Teorik Bilgiler

1. Operasyon öncesi beslenmenin nutrisyonel temeli

1.1 Giriş

Yüzyılı aşkın süredir anestezi gerektiren cerrahi öncesinde hastanın gece boyu aç bırakılması tavsiye edilir. Açlık, anestezi esnasında asit karakterli mide içeriğinin aspirasyonu riskini azaltmak amacı ile uygulanır. Bununla beraber açlık rahatsız edici bir duygudur. Röletif dehidratasyon durumuna yolaçar, ağız yoluyla kullanılan ilaçların alımında sorunlar çıkarır ve ameliyat sonrası hastanın kendisini iyi hissetmesinde problemlere yol açabilir. Dahası, açlık karaciğer glikojen depolarında belirgin bir azalmaya yol açarak metabolizmada postoperatif iyileşmeyi geciktirecek sonuçlara yol açabilir. Preoperatif karbohidrat ile besleme perioperatif dönemde hastanın kendini iyi hissetmesini sağlar ve postoperatif insülin direncinin gelişmesini azaltarak postoperatif katabolik cevabın zayıflamasına yol açar. Açlıkla karşılaştırıldığında ameliyat öncesi beslenmenin değeri, açlığın optimum süresi ve perioperatif beslenmenin muhtemel etkileri aşağıda detaylarıyla tartışılacaktır.

1.2 Anestezi sırasında aspirasyon riski

Mide içeriğinin akciğerlere aspirasyonu anestezi sırasındaki en korkutan komplikasyonlardan biridir. 1946 da Mendelson genel anestezi uygulanarak acil doğum yapan kadınlarda kusmuğun aspirasyonunun akciğer ödemi gelişimine ve anne ölümüne yol açtığını bildirmiştir. Solunum yolu koruyucu reflekslerinin genel anestezi sırasında zayıflaması nedeniyle kusmuğun aspirasyon riski yüksek olarak düşünülmektedir. Mendelson bu sebeplerle kadın doğum anestezisi öncesinde ağız

yoluyla herhangi bir şey alınmasının engellenmesini tavsiye etmiştir. Mendelson'un bulguları temelinde; gece boyunca açlık, anestezi gerektiren cerrahi girişimler öncesinde yaygın olarak uygulanmaktadır.

Anestezi sırasında aspirasyonun gerçek insidansı ise oldukça nadirdir. Karolinska Hastanesi'nden yayınlanan ve 185.358 olguyu kapsayan bir retrospektif çalışmada aspirasyon insidansı 4.7/10.000 ya da 2131 olguda 1 olarak bildirilmiştir (19). Aspirasyon riski özellikle acil olgularda daha yüksek olduğundan normal olgularda aspirasyon insidansı çok daha düşük olmalıdır. Anestezi sırasında aspirasyona bağlı ölüm oranı 0.2/10.000 yada aspirasyon olan olguların yaklaşık yüzde 5'idir. Bu çalışmanın sonuçlarından anestezi sırasında aspirasyona bağlı ölüm oranının çok düşük olduğu çıkarılabilir. Etkilenen hastalar daha çok çocuklar ve yaşlılardır. Literatürde bundan daha yeni prospektif bir çalışma bulunmamaktadır.

Olsson'un bu çalışmasına göre (19) aspirasyona yol açan ana faktörler: özafagus hastalıkları, çocukluk yada yaşlılık, acil cerrahi, nörolojik hastalıklar, şişmanlık ve peptik ülser yahut gastrit öyküsüdür (Tablo 1 .1).

Tablo 1. 1: Aspirasyona yol açan faktörler

1. Özafagus hastalıkları
2. Çok düşük yada yüksek yaş
3. Acil cerrahi
4. Nörolojik hastalıklar
5. Şişmanlık
6. Peptik ülser yada gastrit öyküsü

100 hastayı içeren başka bir çalışmada ise (20) aspirasyona yol açıcı olabileceği düşünülen şişmanlık, anksiyete, açlık süresi, alkol tüketimi ve sigara içimi gibi çeşitli faktörlerle aspirasyon insidansı, mide içeriği ve mide pH'sı arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada 0.4 ml/kg dan daha yüksek gastrik sıvı hacmi ve $pH < 2.5$ 46 hastada mevcuttur. Bireyler arası mide içeriği hacmi 10 ila 200 ml arasında, pH ise 1 .0 ile 7.0 arasında değişmektedir.

Preoperatif beslemenin mide içeriği ve pH üzerine etkisini inceleyen çeşitli çalışmalarda (tablo 1 .2) anestezi öncesinde 2 ila 4 saat önceye kadar sınırsız berrak sıvılar verildiği takdirde aspirasyonla ilgili herhangi bir problem bildirilmemiştir.

Olsson'a göre (19), anestezi esnasında aspirasyonun en önemli nedenleri tablo 1.1'de görülen yol açıcı faktörlerin önemsenmemesi ve anestezistin önleyici gerekli tedbirleri almaktaki yetersizliğidir. Daha da önemlisi aspirasyonun prognozu çok kötü olmayıp hastalar sağlıklı durumlarına dönebilmektedirler (19).

1.3 Preoperatif besleme, mide içeriği ve mide pH'sı

Mide içi basınç alt özafagus sfinkterinin koruyucu tonusunu aştığı takdirde mide içeriğinin pasif regürjitasyonu gerçekleşmektedir. Bunun dışında pulmoner aspirasyonun olabilmesi için ayrıca koruyucu hava yolu reflekslerinin de zayıflaması gerekmektedir. Aspire edilen sıvının pH'sı 2.5'un altına düştüğünde akciğer hasarının şiddetinin arttığına dair genel bir fikir birliği mevcuttur (20,21). Daha az önemli olmakla birlikte sıvı hacminin 25 ml'yi aşması da hasarı artırır. Önemli olan bir nokta bu değerlerin esasen hayvan çalışmalarından elde edildiği ve insanlara uyarlandığıdır (22,23). Doğaldır ki insanda bu konuda prospektif bir çalışma yapmak mümkün değildir.

Elektif cerrahiye hazırlanan sağlıklı kişilerde gece boyunca uzamış açlığa rağmen, yüzde 90'ında pH 2.5'un altında ve 1/3'ünde mide içeriği hacmi 25 ml'nin üzerindedir (23,24). Bu çok doğaldır çünkü mide aç kişilerde dahi 50ml/saat kadar miktarda çok düşük pH'li sıvı salgılamaktadır (25). Açlık duygusunun kendisi ise bağımsız olarak asit sekresyonunu arttırmak eğilimindedir (26).

1983'te Miller (27) aspirasyon riskini azaltmakta gece boyu açlığa karşı cerrahiden 4 saat önce yedirilen hafif bir kahvaltının gastrik hacim ve pH'ya etkisini araştırmıştır. Açlık ve hafif kahvaltı arasında bir fark bulunmamıştır. Gece boyunca açlığa rağmen anestezi zamanında mide içeriğinin hacmi birçok hastada 40 ml'yi aşmıştır. Çok daha yeni çalışmalarda 150 ml berrak sıvının erişkin hastalara ameliyattan 2 ila 4 saat önce verilmesinin mide içeriğini ve pH'sını etkilemediği bildirilmiştir (28-31). Benzer sonuçlar çocuklarda da bildirilmiştir (32,33). Bakınız tablo 1 .2. Hasta yaşı, vücut kitle indeksi, sigara veya alkol kullanımı, anksiyete ve reflü öyküsü mide içeriği, hacmi ve pH'sıyla ilişkili bulunmamıştır (20).

Çok daha yeni olarak Nygren (34), özel olarak dizayn edilmiş 400 ml karbohidrattan zengin sıvının (Nutricia Pre-op içecek) 2 saat içinde mideden tamamen boşaldığını göstermiştir. Bu çalışmada kullanılan içeceğin özelliği osmolaritesinin vücut sıvılarına yakın olmasıdır. Osmolaritenin mide boşalmasına önemli etkileri olduğu uzun süredir bilinmektedir(35). Bu çalışmadan solut bileşimi iyi seçildiği takdirde yalnızca berrak sıvıların değil karbohidrattan zengin içeceklerin de cerrahiden 2 saat öncesine kadar verilebileceği çıkarılabilir.

Tablo 1.2: Açlığın ve beslemenin mide içeriğinin miktar ve pH'sına etkisini karşılaştıran çalışmalar.

Çalışma (referans)	Besleme Biçimi	Besleme miktarı	Cerrahiden önce beslenme zamanı	Sonuçlar	Öneriler ve yorumlar
Miller 1983 (27)	Gece boyu açlık vs hafif kahvaltı.	Tereyağlı bir dilim ekme ve çay veya kahve	2-3 saat	Mide içeriği, pH değeri ve aspirasyon insidansında fark yok	Cerrahiden 2-3 saat önce verilen hafif kahvaltının mide içeriği ve pH değerine etkisi yoktur.
Scarr 1989 (29)	Gece boyu açlık vs çay/kahve/elma suyu yada su	150 ml	3 - 8 saat	Mide içeriği ve pH değeri son sıvı alımından bağımsız	Cerrahiden 3 saat öncesine kadar berrak sıvı alımına izin verilebilir.
Goodwin 1991 (39)	Gece boyu açlık vs berrak sıvılar	150 ml	1.5 - 2 saat	Regürjitasyon ve kusmada artış yok ve ağrı bulantı ve baş ağrısı skorları düşük	Ağrı, bulantı, baş ağrısı skorları 150 ml sıvıdan etkilenmiyor.
Splinter 1990 (32)	Berrak sıvılar	Sınırsız	2 , 2.5 , 3 saat	Mide içeriği ve pH değerine etki yok. Herhangi bir yan etki yok.	Çocuklarda cerrahi müdahaleden 2 saat öncesine kadar berrak sıvı alımı mide içeriğini etkilemez ve hasta konforunu artırır.
Hutchinson 1988 (38)	Açlık vs kahve vs portakal suyu	150 ml	2 - 3 saat	Mide içeriği ve pH'sına etki yok. Açlık ve susuzluk hissinde azalma	1 fincan kahvenin yada 1 bardak portakal suyunun mide hacim ve pH'sına etkisine dair kanıt yoktur.
Maltby 1991 (37)	Açlık vs berrak sıvılar	Sınırsız	3 - 8 saat	Mide içeriği ve pH'sı gruplar arasında farklı olmayıp, içilen miktarla mide içeriği arasında korelasyon yoktur.	Sağlıklı kişilerde cerrahiden 3 saat öncesine kadar berrak sıvıların sınırsız içimine izin verilebilir.
Crawford 1990 (33)	Su	2 ml/kg	2 , 4 ve 6 saat	Mide içeriği ve pH'sı farklılık göstermedi.	Sağlıklı çocuklar cerrahiden 2 saat öncesine kadar 2 ml/kg su içebilirler.
Schreiner 1990 (36)	Açlık vs berrak sıvılar	Son alım 200 ml olmak üzere sınırsız.	2 saat	Mide içeriği ve pH'sı fark etmedi ve alleler sıvı alan çocukların daha huzurlu olduğunu belirtti.	Berrak sıvılar aspirasyon riskini artırmaz ve çocuklarda psikolojik yarar sağlar
Maltby 1986 (37)	Açlık vs su	150 ml	2.5 saat	Su verilen hastalarda mide içeriği daha azdı.	Sıvı kısıtlaması yarar sağlamanın aksine zararlı olabilir. Ameliyat öncesi 2-3 saatte 150 ml su içilmesi güvenlidir.
Philips 1993 (28)	Açlık vs berrak sıvılar	Sınırsız (ortalama 388 ml)	6 saat	Mide içeriği ve pH'sı fark etmedi. Pre-operatif susuzluk daha azdı ve regürjitasyon ve aspirasyon problemi olmadı.	Berrak sıvılar güvenliden vazgeçilmeksizin anestezi 2 saat önceye kadar izin verilebilir.
Nygren 1995 (34)	Karbohidratça zengin sıvı vs açlık.	400 ml	4 saat	Anksiyete artımına rağmen, 90 dakika sonra mide içeriğinde fark yoktu.	Uygun bileşimde olduğu takdirde, karbohidratça zengin sıvı cerrahiden 2 saat öncesine kadar verilebilir.

1.4 Preoperatif besleme ve hasta konforu

Preoperatif açlık hasta için hoş değildir ve sıklıkla susuzluk ve ağız kuruluğu hissine yol açar. Bu durum sıklıkla tükürük salgısını arttıran ilaçlar verildiğinde ve ameliyatın geciktiği yada ertelendiği durumlarda belirginleşir (28). Oluşan dehidrasyon, anestezinin daha riskli olmasına yol açarak, peri-operatif morbiditeye katkıda bulunur. Dehidrasyon durumu postoperatif kusma insidansını arttırır, bu durum özellikle ayaktan hastalarda belirgindir (40).

Preoperatif beslenmeye izin verilmesi, preoperatif hoş olmayan deneyimleri azaltır. Açlıkla karşılaştırıldığında cerrahiden 2 saat öncesine kadar berrak sıvılara izin verilmesi açlık ve susuzluk hissini hem erişkinlerde (28) ve hem de çocuklarda (32, 39) azaltır. Ancak bir çalışmada açlık hissini arttırdığı bildirilmiştir. Daha önemlisi. aileler açlığa kıyasla sıvılara beslendiklerinde çocukların daha az huzursuz olduğunu ve ameliyat öncesi dönemin bir bütün olarak daha rahat geçtiğini bildirmişlerdir (32, 36). Bununla beraber, anestezi sonrasında ağrı, bulantı ve baş ağrısı skorları ameliyattan 1.5 saat önce 150 ml berrak sıvı verilen kişilerde farklılık göstermemiştir (32).

1.5 Preoperatif besleme ve ilaçlar

Üçlü profilaksi

Hastanın cerrahiye hazırlanması pulmoner asit aspirasyonu sendromu riskini azaltacak önlemleri de içerir. Simetidin yada ranitidini takiben metoclopramide verilmesi ve en son olarak berrak bir anti asidin (sodyum sitrat) eklenmesinin asit aspirasyonuna karşı yüzde yüz koruyucu olduğu varsayılır (Tablo 1 .3).

Tablo 1.3: Üçlü profilaksi

<i>İlaç</i>	<i>İsim</i>	<i>Etki</i>	<i>Ameliyat öncesi zaman</i>
Histamin H2 reseptör	Simetidin yada	Mide salgısını azaltır	2-3 saat

hastaya uygulandığında hemşirelik iş yükünü çok arttıracaktır. Bu nedenle üçlü profilaksi bütün hastalara uygulanmayıp aspirasyon riskini arttıracak faktörler bulunan hastalara uygulanmalıdır (41).

Analjezik premedikasyon

Narkotik analjezikler mide boşalmasını geciktirdiklerinden ve midedeki asit hacmini arttırdıklarından aspirasyon oluşumunu etkileyebilirler. Ancak opioidlerle ve antikolinerjik ilaçlarla premedikasyon (Papaveretum 10 mg, hyoscine 0.4 mg, pethidin 50 mg, promethazin 50 mg, lorazepam 2 mg) anestezi 60-120 dakika önce verildiğinde 714 dakikalık açlık sonrasında yahut hafif bir kahvaltıdan 250 dakika sonrasında mide hacim ve pH'sını etkilememişlerdir (27). Ameliyat öncesi berrak sıvı alımından sonra premedikasyon uygulanan diğer çalışmalarda da aspirasyona ilişkin herhangi bir problem bildirilmemiştir (Tablo 1 .4).

Tablo 1.4: Premedikasyon uygulanan çalışmaların özeti

Çalışma	Premedikasyon	Premedikasyon zamanı	Sonuçlar
Miller 1983 (27)	papaveratum 10 mg hyoscine 0.4 mg pethidin 50 mg promethazine 50 mg lorazepam 2 mg	premedikasyon: cerrahiden 60-120 dakika önce besleme: cerrahiden 250 dakika önce açlık: cerrahiden 714 dakika önce	Muhtemelen premedikasyon etkisi ortaya çıkmadan midenin boşalmış olması sebebiyle opioid ve nonopioid ilaçlar mide hacim ve pH'sı üzerine herhangi bir etki göstermedi.
Maltby 1990 (41)	diazepam 5-15 mg	150 ml sıvı alımından 1 saat sonra ve anestezi 90 dakika önce	anestezi esnasında herhangi bir problem olmadı ve premedikasyon verilen ve verilmeyen hastalarda mide hacim ve pH'sında herhangi bir fark bulunmadı.
Maltby 1988 (42)	IM morfin 7.5-15 mg ve atropin 0.4-0.6 mg	150 ml sıvı alımından 1-2 saat sonra ve anestezi 1 saat önce	Anestezi sırasında problem olmadı.
Hutchinson 1988 (38)	diazepam 5-15 mg	Cerrahiden 60-90 dakika önce	Anestezi sırasında problem olmadı.
Schereine 1990 (36)	mepertidin 1,5 mg/kg diazepam 0.15 mg/kg atropin 0.02 mg/kg	premedikasyon ? besleme: cerrahiden 2 saat öncesine kadar.	Anestezi sırasında problem olmadı.
Phillips 1993 (28)	temazepam 10-20 mg	cerrahiden 120 dakika önce, besleme ile birlikte.	Anestezi sırasında problem olmadı.

1.6 Açlık ve cerrahiye metabolik cevap

Açlığa metabolik cevap

Elektif cerrahi genellikle gece boyu açlık sonrasında gerçekleştirilir. Kesin açlık dönemi gece yarısından sonra olarak belirtilir. Ancak çoğu hastanede akşam yemeği cerrahiden önceki günün öğleden sonrasının geç saatlerinde (18:00 civarında) verildiğinden açlık süresi çoklukla 16-20 saate kadar uzayabilir. Bu açlık döneminde vücut metabolizmasında önemli değişiklikler oluşur. Beyin vücut glukozunun büyük bir kısmını tüketirken, iskelet kası enerjisinin 1/3'nü glukozdan sağlar. Kas dokusunun enerji gereksiniminin kalanını sağlamak üzere yağ dokusundan serbest yağ asitleri mobilize olur. Karaciğerde glukoz üretimi hem glukojenden hem de yeni glukoz oluşturulmasından (glukoneogenesis) sağlanır.

İnsulin düzeyleri düşüktür ve bu durum kas dokusunda protein yıkımını başlatarak başlıcaları alanin ve glutamin olmak üzere aminoasitlerin salınımına yol açar. Bu amino asitler karaciğerde ve daha az miktarda böbrekte yeni glukoz üretimi için optimal substratlardır.

Hayvan çalışmaları, belirli bir stress durumuna cevabın açlık ve tokluk durumlarında farklı olduğunu göstermiştir (44). Tok ratlarda kanama oluşturulduğunda hiperglisemi, hiperinsülinemi düşük kortizol düzeyleri ve glukojen sentezi gözlenirken, aç hayvanlarda kanama sırasında bunların zıttı görülmektedir. Kısa süreli açlığın hiperglisemiden dolayı oluşan ozmotik sıvı kaymasının düzeltilmesini önleyerek yaşamsal sıvı dengesi savunucu mekanizmalarını zedelediği bildirilmiştir (45. 46). Ek olarak, deneysel kanamadan sonraki kısa açlık sırasında glukojen depolarının boşalmasının ölüm oranını arttırdığı bildirilmiştir. Tokluğa karşı açlığa metabolik cevaplar tablo 1.5'te özetlenmiştir.

Tablo 1.5: Toklukla karşılaştırıldığında açlığa metabolik cevap (44; 47)

Cerrahiye cevap

Cerrahi girişimlerin çoğunda oluşan zedelenme vücut metabolizmasında cerrahiden sonraki iyileşme sürecinde de devam eden bazı değişikliklere yol açar. David Cuthbertson fiziksel zedelenmeden sonra metabolizmanın ebb ve flow fazları kavramlarını literatüre kazandırmıştır. Ebb fazı (çekilme fazı) genel olarak metabolik yakıt mobilizasyonu, hipovolemi ve bunların yol açtığı sempatik ve adrenal cevapla karakterizedir. Bu durum tedricen flow (yükselme, cezir) fazına dönüşür, bu fazda katabolizma baskındır ve sonunda yavaşça anabolizmaya ve iyileşmeye dönüşür. Tablo 1 .6 Cuthbertson'a göre ebb ve flow fazlarında oluşan metabolik değişiklikleri özetlemektedir.

Tablo 1.6: Zedelenmeye metabolik cevabın Cuthbertson'a göre ebb ve flow fazları (43).

Ebb fazı	Flow fazı
Hipometabolizma	Hipermetabolizma
Azalmış enerji harcaması	Artmış enerji harcaması
Ekstremiteler soğuk ve ıslaktır	Ekstremiteler ılıktır
Kardiak output normalin altındadır	Kardiak output artmıştır
Merkezi ısı (core temperature) düşüktür	Merkezi ısı yüksektir
Normal glukoz üretimi	Artmış glukoz üretimi
Kan glukozu yükselmiştir	Kan glukozu normal ya da hafifçe yükselmiştir
Katekolaminler yükselmiştir	Katekolaminler normal yada yüksektir
Glukagon yükselmiştir	Glukagon yükselmiştir
İnsulin konsantrasyonu düşüktür	İnsulin konsantrasyonu düşük ya da yüksektir
Merkezi sinir sistemi tarafından yönetilir	Merkezi sinir sistemi ve sitokinler tarafından yönetilir

Travmayı müteakiben hiperglisemi gelişimi karbohidrat metabolizmasındaki ilk bildirilen değişikliktir. Travma sonrasında oluşan hipergliseminin düzeyi zedelenmenin şiddetiyle korelasyon gösterir. Hipergliseminin nedeni karaciğer glukojeninin yıkımından olduğu gibi aynı zamanda, üç karbonlu bileşiklerden yeni glukoz oluşumundan (glukoneogenesis) da kaynaklanan artmış karaciğer glukoz üretimidir. Hiperglisemi aynı zamanda glukozun metabolik temizlenme (clearance) hızındaki azalma ile de ilişkilidir. Ek olarak solunum katsayısı (respiratory quotient - RQ) azalmıştır. Bu durum karbohidratlara oranla yağların kullanımının arttığını belirtir. Metabolizmadaki bu değişiklikler beyin, kırmızı kan hücreleri, yara dokusu ve böbrek medullası gibi glukozu bağımlı dokulara glukoz sunumunu sağlamaya yöneliktir.

1.7 Postoperatif insülin direnci

Travmadan sonra gözlenen tüm vücut metabolizmasındaki değişikliklerin çok büyük bir çoğunluğu en azından teorik bir bakış açısından insülinin etkilerinin azalmış aktivitesi ile ilişkilidir. Bu durum insülin direnci yada travma sonrası pseudo-diabet olarak adlandırılır. İnsulin, insanda metabolizmanın anabolik faktörlerinin en önemlilerinden biridir. İnsulin, karbohidratların, proteinlerin ve yağların depolanmasını sağladığı gibi aynı zamanda bu maddelerin yıkımına da karşı koyar (44). Bu etkiler aşağıdaki tablo 1.7'de özetlenmiştir. İnsulin duyarlığında herhangi bir hızlı, ani ve belirgin azalma katabolizmaya doğru bir kayma ile sonuçlanır.

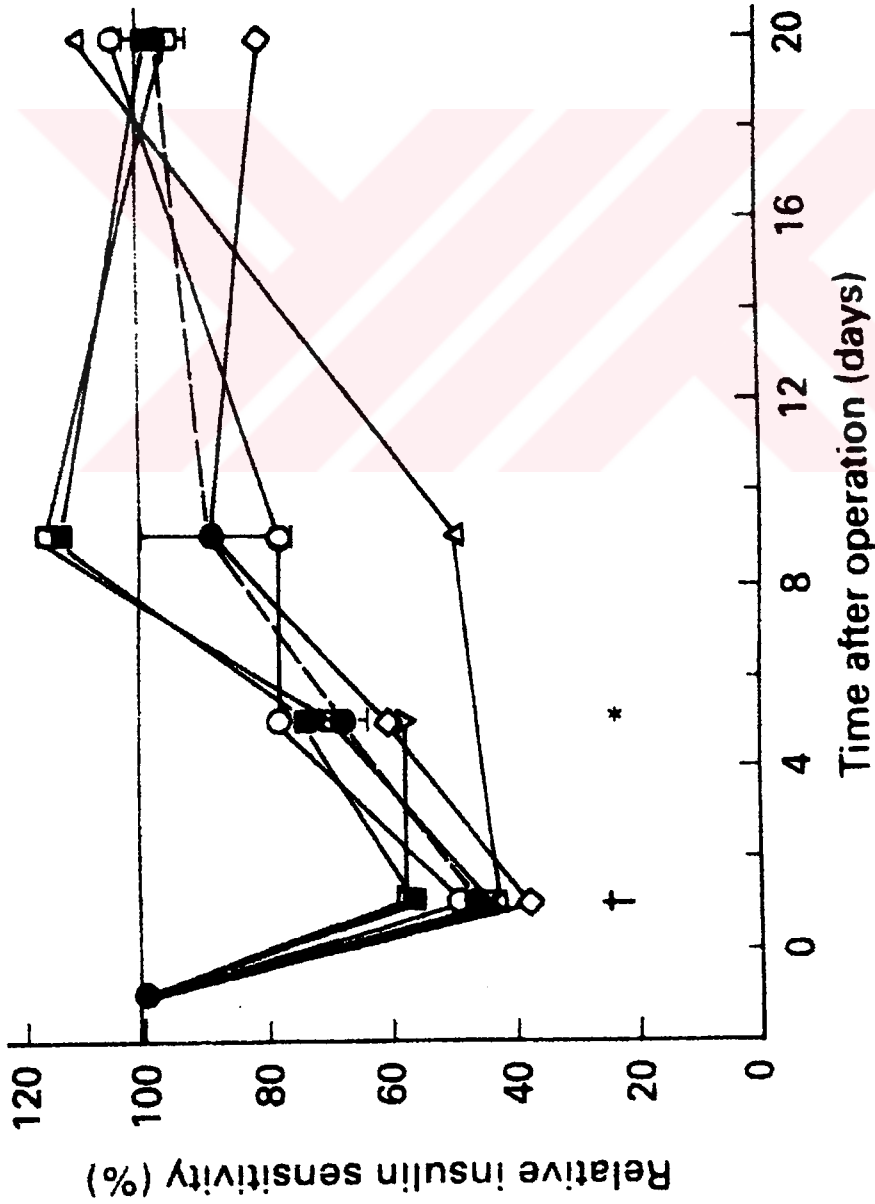
Tablo 1.7: İnsulinin metabolik etkilerine toplu bakış.

<p>Karbohidrat metabolizması</p> <ol style="list-style-type: none">1. Glukozun kas ve yağ dokusu hücrelerine taşınmasını artırır.2. Glukojen sentezini artırır.3. Karaciğerde glukojen yıkımına ve glukoneogenesisine karşı koyar. <p>Protein metabolizması</p> <ol style="list-style-type: none">1. Kas ve yağ dokusu ile karaciğer hücrelerine aminoasit taşınma hızını artırır.2. Protein yıkımını azaltır.3. Protein sentezini uyarır. <p>Yağ metabolizması</p> <ol style="list-style-type: none">1. Yağ dokusunda ve karaciğerde serbest yağ asitlerinin ve trigliseritlerin sentezini uyarır.2. Karaciğerde keton cisimcikleri sentezini inhibe eder.3. Yağ dokusunun yıkımını inhibe eder.
--

Travmadan sonra sıklıkla insülin düzeyleri mevcut kan glukoz konsantrasyonuna göre uygunsuz olarak yüksektir. Buna bağlı olarak glukozu cevaben normal, hatta yükselmiş pankreatik insülin salınımına rağmen glukoz toleransı bozulmuştur. İnsülin endojen glukoz üretimini baskılamakta yeterince etkin olmadığından glukojen depolarında bir azalma mevcuttur. Yanıklar, sepsis, kazaya bağlı travma ve elektif cerrahi gibi çeşitli stres durumlarında insülin direncinin geliştiği gösterilmiştir. Şekil 1.1 açık kolesistektomiden sonra insülin direncinin post operatif zaman seyrini göstermektedir (44). Bu şekilde insülin direncinin postoperatif ilk dokuz gün içinde normale dönmediği görülmektedir. Şekil 1.2 de ise gerçekleştirilen cerrahi girişimin kapsamı büyüdükçe insülin duyarlılığındaki azalmanın büyüdüğü görülmektedir. Cerrahi girişimin süresi ise insülin duyarlılığını etkilememektedir.

İnsülin duyarlılığındaki rölatif azalma ile eş zamanlı plazma glukagon, adrenalin, noradrenalin, kortizol, growth hormon ve insülin düzeyleri arasında belirgin hiçbir korelasyon bulunamamıştır. İnsülin duyarlılığındaki rölatif azalma ile interlökin-6 (İL6) plazma düzeyleri arasında zayıf fakat istatistiksel olarak belirgin bir korelasyon bulunmuştur. İL-1 ve TNF ile herhangi bir değişiklik bulunmamıştır. Bu sonuçlar İL6'nın doku zedelenmesinin erken ve duyarlı bir göstergesi olduğunu göstermektedir. Doku travmasına bağlı olarak bu sitokinin salınımı ile postoperatif insülin rezistansı gelişimi travmanın şiddeti ile koreledir (44).

Şekil 1.1 : İnsulin duyarlılığının postoperatif zaman seyri.
■ Ortalama insulin hassasiyetini göstermektedir.
Diğer çizgiler tek tek deneklerin insulin duyarlılığı seyrini göstermektedir.
Preoperatif değerlere göre † p < .001 * p < 0.1 olduğunu göstermektedir. Student's t-testi.

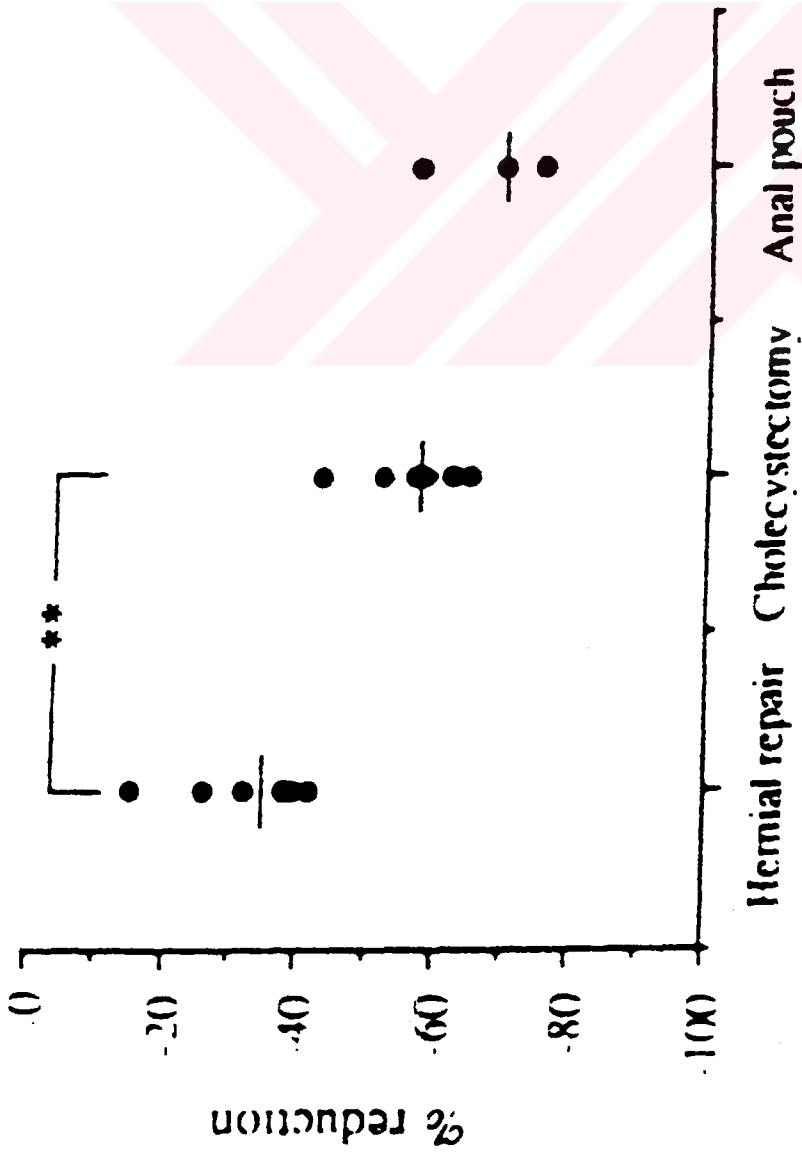


Şekil 1.2 : Cerrahi girişimin büyüklüğü ve postoperatif insülin direnci.

Fıtık onarımı, açık kolesistektomi ve ileo-anal fistül kapatılmasından sonraki günde insülin duyarlılığındaki % azalma.

Her ● bir hastayı göstermektedir.

** p < .01 Mann-Whitney U testi.



1.8 Preoperatif besleme ve postoperatif sonu

Hernekadar gece boyu açlık insanda normal diüurnal ritmin parçası ise de çok sayıda hayvan ve insan çalışmasında belirli bir stres durumuna karşı cevabın açlık ve tokluk durumlarında farklı olduğu gösterilmiştir. Hayvan ve insan çalışmaları açlıkla karşılaştırıldığında strese maruz kalınan zamanda tok olmanın yararının esasen karbohidrat yüklenmesine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Hayvan çalışmaları

24 saatten daha uzun süre aç bırakılan hayvanlarla karşılaştırıldığında, kanamaya maruz kalmadan önce beslenen hayvanlarda aşağıdaki hususlar gözlenmiştir.

- ölüm oranı azalmaktadır (46)
- daha az şiddetli endokrin stres cevabı oluşmaktadır (44. 48)
- endojen plazma yenilenmesinde (45), kardiak outputta (49) ve periferal kan akımında artış gözlenmiştir (49)

Bu sonuçlar yalnızca aç bırakılmamış hayvanların karaciğerden dolaşıma endojen glukoz salınımının avantajlı cevabından yararlanabildiğini göstermektedir.

24 saat aç bırakılmış sıçana intravenöz olarak (48) yada ağız yoluyla (50) stresin başlangıcından kısa bir süre önce karbohidrat desteği verildiğinde, açlık durumunda ölümle sonuçlanacak kan kaybı iyileşmeyle sonuçlanmaktadır. Stres öncesi karbohidrat verilmesi iyi yönde etkiler gösterirken stres başladıktan sonra aynı işlemin uygulanması herhangi bir koruyucu ve yararlı etki yapmamaktadır (48). Bu son bulgu belirli bir stresin başlangıcı anında metabolizmanın durumunun bu strese cevabın ne yönde olacağını belirleyen anahtar faktör olduğunu düşündürmektedir. Karbohidratlar ise tek başlarına oluşacak cevabi reaksiyonların ve strese nihai sonucun belirlenmesini sağlayabilmektedirler.

Tablo 1. 8: Preoperatif karbohidrat beslemesinin etkisi üzerine çalışmalar.

Çalışma	stres	stres öncesi besleme	Sonuçlar
Hayvan çalışmaları			
Ljungqvist 1990 (51)	kanama	beslenmiş vs 24 saat yiyecek kısıtlanmış ve infuzyon yok vs 24 saat yiyecek kısıtlanmış, kanama sırasında infuzyon	beslenmiş hayvanlar kanama sonrasında yüksek insülin, glukagon ve adrenalin düzeylerine sahip. Aç bırakılmış hayvanlarda eksojen olarak hiperglisemi oluşturulmasına rağmen insülin düzeyleri düşük. Karaciğer glukojen depolarının kaybı ölümcül seyirle ilişkili.
Esahilli 1991 (52)	Endotoksemi	açlık vs aç değil	Karaciğer glukojen depolarının kaybı ölümcül seyirle ilişkili. Endotoksik şokta karaciğer glukojeninin koruyucu substrat olarak rolünü destekler.

Tablo 1.8'in devamı

Çalışma	stres	stres öncesi besleme	Sonuçlar
Ljungqvist 1987 (53)	kanama	postprandiyal vs 6, vs 24 saat aç bırakılmış. 24 saat aç bırakılmış, infüzyon yok vs salin infüzyonu vs hipertonik glukoz infüzyonu.	yiyecek kısıtlaması kanama sonrasında belirgin olarak artmış mortalite ile sonuçlandı. Salin infüzyonu değişiklik yapmazken hipertonic glukoz infüzyonu yaşam oranını iyileştirdi.
Nettelblatt 1995 (54)	kanama	açık vs oral karbohidrat vs glukoz infüzyonu.	kanamadan önce verilen oral glukoz solüsyonu yaşam oranını iyileştirdi.
İnsan çalışmaları Sunzel 1963 (55)	cerrahi uygulanan duodenal ve mide ülserli 61 hasta	standart hastane yemeği, akşam 8'den sonra açlık ve infüzyon yok vs glukoz infüzyonu vs Ringer solüsyonu infüzyonu	glukozu operasyondan hemen önce uygulamak, operasyon sırasında uygulamaktan daha avantajlı. Operasyon öncesi 100 gr glukoz ile besleme 90 dakika sonra pratik olarak karaciğer glukojen içeriğinin aç kalmamış kişilere eşit olmasıyla sonuçlandı.
Lolley 1985 (56)	312 koroner arter cerrahisi hastası	- kontrol grubu - gece boyunca %10 glukoz yükleme grubu - gece boyunca %20 glukoz yükleme grubu - intravenöz yağ grubu (Intralipid) ağızdan yağ + %20 glukoz grubu	Miyokardiyal glukojen düzeyleri yükseldi. Ağızdan yağ yüklemesi + glukoz grubu kontraktilitenin korunması, miyokardiyal nekrozun azalması ve ventriküler irritabilitenin belirgin olarak azalması bakımından en iyi klinik sonuçları verdi. Bu muhtemelen bütün substratların intramiyokardiyal potasyumu arttırmasına bağlı olmalıdır.
Oldfield 1986 (57)	mitral valf değişimi uygulanan 43 hasta	12 saat boyunca glukoz-insülin potasyum infüzyonu vs kontrol	Miyokardiyal glukojen içeriği arttı. Postoperatif hipotansiyon ve aritmiler daha az görüldü. Bütün olarak kapak değişiminden sonra daha az ciddi komplikasyonlar görüldü.
Ljungqvist 1994 (58)	elektif karın içi cerrahi uygulanan 12 hasta	gece boyunca intravenöz karbohidrat suplementasyonu (5 mg/kg/dakika) vs açlık	postoperatif insülin direnci gelişiminde %50 azalma insülin, c-peptit, growth hormon, katekolaminler ve kortizol; operasyon öncesi ve sonrası benzer düzeylerde.

İnsan çalışmaları

Elektif cerrahi ve kardiyak cerrahi hastalarında yapılan insan çalışmaları, stres öncesi karbohidrat uygulamasının yararlı rolünü destekleyici sonuçlar vermiştir. Oldfield (57), preoperatif glukoz-insülin-potasyumun miyokardiyal glukojen düzeylerine ve mitral kapak değişiminin komplikasyonlarına etkisini çalışmıştır. GİK infüzyonu alan hastalar daha yüksek miyokardiyal glukojen içeriğine sahip olmuşlar ve bu grupta postoperatif hipotansiyon ve ciddi aritmi insidansı daha düşük bulunmuş ve bir bütün olarak kapak değişiminin komplikasyonları daha az şiddetli olmuştur (bakınız Tablo 1 .9).

Tablo 1.9: Glukoz-insülin-potasyum (GİK) infüzyonu uygulanan ve uygulanmayan hastalarda mitral kapak değişiminin komplikasyonları (57).

Komplikasyon	Kontrol	GİK
Hasta sayısı	23	20
Ortalama kardiyak glukojen içeriği ($\mu\text{mol/g}$ yaş ağırlık)	25.8	40.3
Ölüm	2	0
Miyokard enfarktüsü	2	0
Hipotansiyon ve/veya uzamış inotropik destek	12	4
Ciddi atrial yada ventriküler aritmi	13	3
Ciddi komplikasyon olan hasta sayısı	16	5

Şekil 1.3'te görüldüğü gibi (58), preoperatif glukoze infüzyonu (5 mg/kg/dakika) postoperatif insülin direncini azaltmaktadır. Aynı glukoz infüzyon uygulaması Thorell tarafından (48) endokrin olaylar üzerine etkileri açısından (karaciğer glukojen ve fruktoz 1,6 difosfataz (FDP:ase) ve piruvatkinaz (PK) aktivitesi) çalışılmıştır. Anestezi ve cerrahi sırasında glukoz ve açlık grupları arasında hormonların plazma düzeyleri açısından yalnızca minimal farklar bulunmuştur. Karaciğer glukojen içeriği ise glukoz grubunda %65 daha yüksektir (bakınız şekil 1.4). Yüksek glukojen içeriği daha yüksek FDP:ase etkinliği ile ilişkili olup yüksek dozda glukoz infüzyonu sırasında glukojen oluşumunun dolaylı bir yolunun aktivasyonu ile uyumludur. Piruvatkinaz aktivitesi gruplar arasında fark göstermemiştir (48).

Preoperatif karbohidrat uygulandığında hasta cerrahi stres dönemine insülin düzeyinde bir yükselme ve karaciğer ve kalpte kullanılabilir glukojen miktarında bir artmayla girmektedir. Artmış glukojenin başlıca yararının anoksik Miyokarda yüksek enerjili fosfatların daha çok üretimine yol açmak olduğu öne sürülmüştür. Soğuk, durmuş, çalışmayan kalpte; Embden-Meyerhof metabolik yoluyla anaerobik glukolitik ATP üretimi Miyokard hücrelerinin enerji gereksiniminin büyük bir kısmını sağlar. Diğer substratlar gibi artmış glukojen depoları reperfüzyon döneminde yararlı olur. Bu tip metabolik manupulasyonların stres esnasında kardiyak protein sentezinin artması ve yıkımının azalması, intramiyokardial potasyum dengesinin iyileşmesi miyoflament rejenerasyonunun sağlanması ve yüksek enerjili fosfat dengesinin rejenerasyonu gibi olumlu etkileri görülür (56).

Şekil 1.3 :
Preoperatif açlık sırasında glukoz infüzyonu yapılan ve kontrol olgularında açık kolesistektomiden sonra insulün duyarlılığındaki bağıl azalma.
Gruplar arasındaki farklılık $p < .01$ Mann-Whitney U-testi.
Koyu taranmış bölge gece boyunca 5 mg/kg/dakika glukoz infüzyonu yapılan 6 kişilik hasta grubudur.

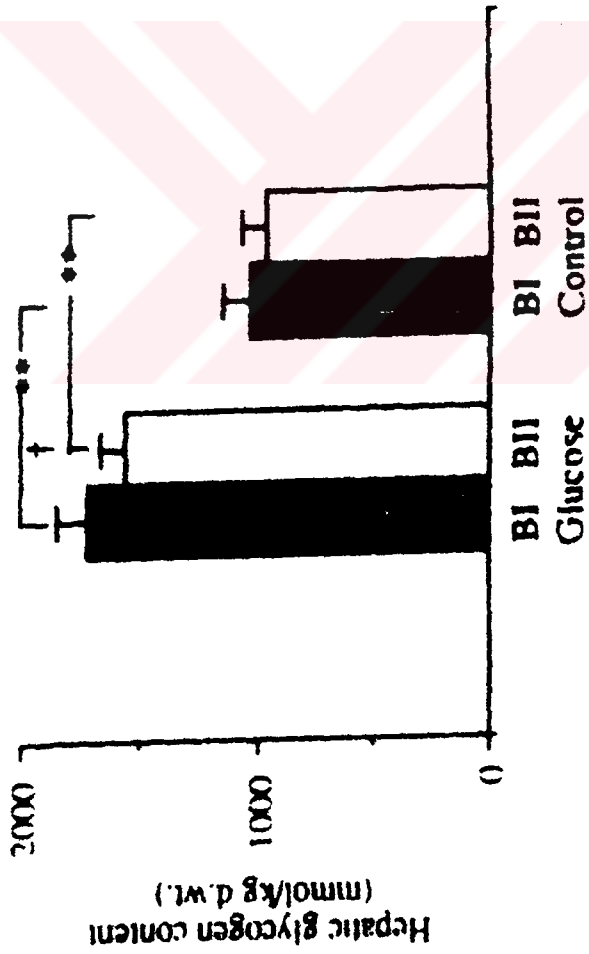


Şekil 1.4 : Açık kolesistektomi geçiren ve ameliyat öncesi açlık sırasında glukoz infüzyonu yapılan ve kontrol hastalarında karaciğer glukojen içeriği. BI: Karın açıldıktan sonra , BII: Kapatmadan önce alınan biopsileri belirtmektedir.

Karaciğer glukojen içeriği mmol/kg kuru karaciğer ağırlığı olarak belirtilmiştir. Gruplar sekizer kişiliktir.

★ ★ P değerinin $p < .01$ glukoz vs kontrol olduğunu belirtir. Mann-Whitney U testi.

†† $p < .05$ Wilcoxon's signed rank test.



2. Nutricia preoperatif içecek

2.1 Hedef Grup

Nutricia preop içecek operasyon öncesi rutin uygulamalar arasında yeni bir kavram oluşturur. Bu kavram genel anestezi gerektiren bir cerrahi girişim geçirecek hastaların cerrahiden 2 saat öncesine kadar bir şeyler iebilecekleri gerçeğine dayanır. Nutricia preop ieğeği cerrahiden 2 saat önce içmekle, hasta açlığa bağlı katabolik durumu anabolik bir duruma dönüştürebilecektir. Böylelikle hasta gece boyu a kalmış olanla karşılaştırıldığında cerrahiye daha iyi hazırlanmış olacak ve strese daha az katabolik bir cevap verecektir.

Hedef grup, elektif cerrahiye gidecek bütün hastalardır. Anestezi esnasında aspirasyona yol açabilecek majör faktörlere sahip bulunan hastalar dikkatle ele alınmalıdır. Her ne kadar artmış rezidüel volum (şişmanlık ve ameliyat öncesi anksiyete) azalmış alt özafagus sfinkter basıncı (preoperatif açlık süresine bağlı, alkol tüketimi, sigara içimi ve gastrozafagial reflü) ve artmış mide içi basıncı (şişmanlık ve 1 litreden çok mide içi hacmi) gibi faktörler ne sürülmüşse de hiçbirinin artmış aspirasyonla yahut mide içeriğinde artma ve pH'sında azalma ile korelasyonu gösterilememiştir.

Hollanda da 1993 yılında gerçekleştirilen cerrahi girişim sayısı 679.699'dur (4445/100.100). İsvete de cerrahi girişim oranı 1/20'dir (59). A.B.D.'de yılda yaklaşık 25.000.000 cerrahi girişim gerçekleştirildiği düşünüldüğünde, preop ieğeğin dünya çapında ameliyat öncesi uygulamalarda ne kadar geniş bir yer bulabileğeği ortadadır.

2.2 rn bileşimi ve nitelikleri

Nutricia preop ieğeğin tablo 2.1'de görülen bileşimi aşağıdaki amaçlarla tasarlanmıştır:

- mideden çabucak boşalması,
- karbohidrat biçiminde maksimum enerji alınımasını sağlaması,
- gece boyunca açlık sonrası oluşmuş bulunan katabolizmayı aynen bir öğün alınımindaki olduğu gibi anabolizmaya çevirecek şiddette, endojen insülin salınımasını sağlamalıdır.

Bu amaçları gerçekleştirmenin yanında, ürün ayrıca:

- anestezi sırasında aspirasyon riskine yol amamalı,
- hastanın kendini iyi hissetmesini sağlamalı,
- ameliyat sonrası metabolizma daha az katabolik olmalıdır.

Tablo 2. 1: Nutricia preop ieeğin bileşimi

Bileşen	Birim	100 ml'de	400 ml'de
Enerji	kcal	50	
Protein	g	---	
Karbonhidrat			
mono ve disakkarit	g	2.8	11.2
polisakkarit	g	9.8	39.2
Yağ	g	---	---
Sodyum	mg	50	200
Potasyum	mg	195	780
Kalsiyum	mg	6	24
Magnezyum	mg	0.8	3.2
Klor	mg	7	28
Osmolarite	mOsm/L		280
Osmolatite	Mosm/kg		295

Mide boşalması

Anestezi sırasında aspirasyon riskini azaltmak için anestezinin uygulanacağı zamanda mide boşalmış olmalıdır. Mide boşalmasını ve absorpsiyonu etkileyen çeşitli faktörler tanımlanmıştır (60).

Tablo 2.2: Mide boşalmasını ve absorpsiyonu etkileyen faktörler (60).

Faktör	Etki
• Ürünle hacim alımı	Mide boşalmasını uyarır
• Ürünün karbohidrat içeriği	Mide boşalmasını yavaşlatır
• Ürünün osmolalitesi	Mide boşalmasını yavaşlatır

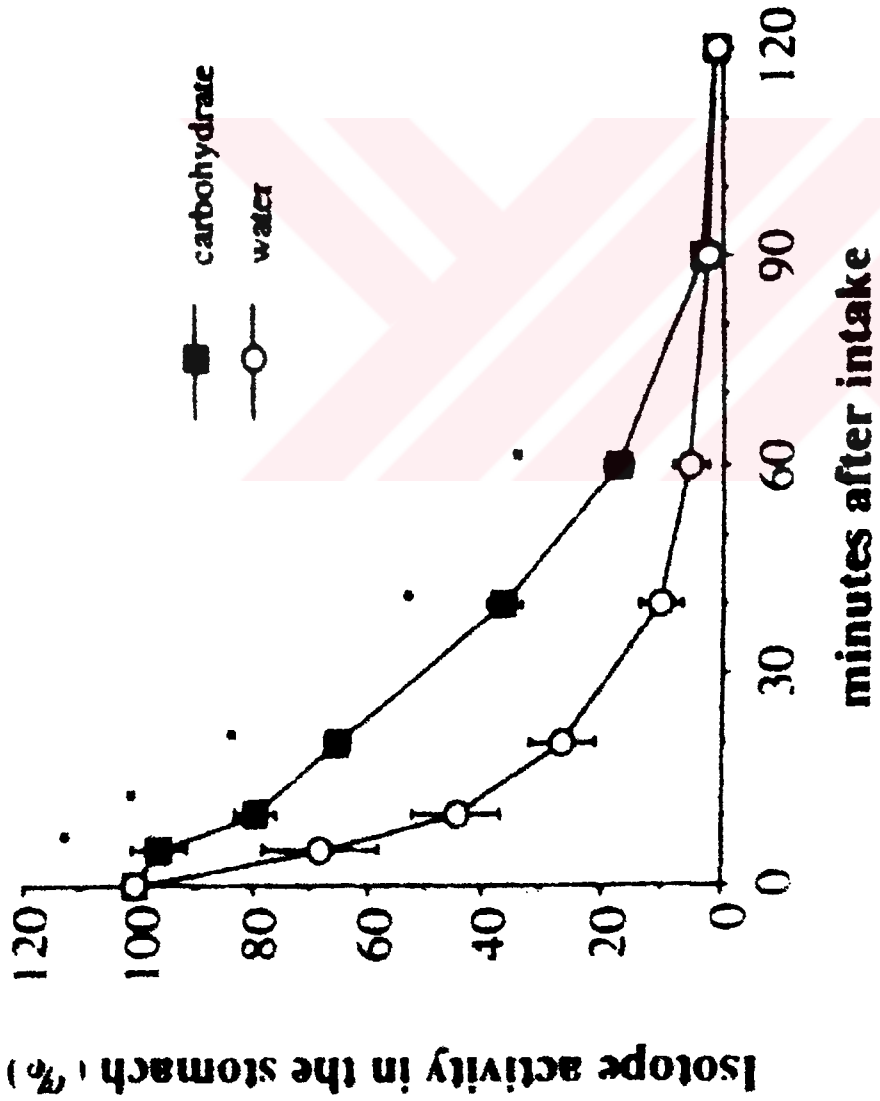
ozmolalite, ozmo reseptörleri daha az uyarak mide boşalma hızının artmasına katkıda bulunur. Ozmo reseptörlerin duodenumun üst kısmında yerleştikleri ve polimerlerin oligosakkaridaz enzimleriyle hidrolizinin bu noktanın distalinde olduğu düşünülmektedir (61).

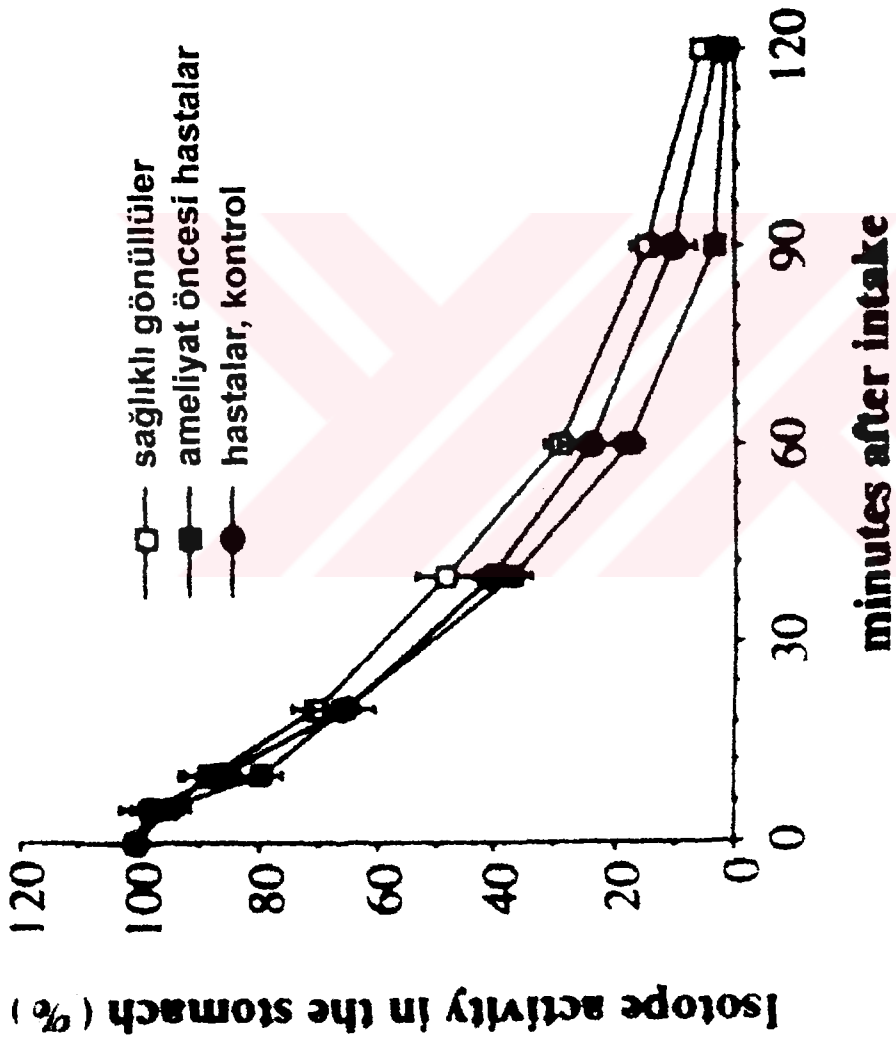
Nutricia preop içecek ayrıca küçük miktarlarda fruktoz ve elektrolitler (sodyum ve klor) içerir. Bunlar da mide boşalma hızının artmasını sağlarlar.

400 ml Nutricia preoperatif içecek büyük bir yaş farklılığı gösteren (18-61 yaş) ve farklı cinsiyetlerde hasta ve kontrol olgularında mide boşalma hızı açısından değişiklik göstermemiştir (bakınız şekil 2.1 ve 2.2). Bu bulguların tekdüzeliği, mide boşalma hızının azaldığı bilinenler dışındaki cerrahi hastaların hemen tümüne cerrahiden 2 saat öncesine kadar preop içeceğin verilebileceğini göstermektedir.



Şekil 2.1 : Elektif cerrahiden 2 saat önce su yada Nutricia preop içecek verilen hastalarda ortalama mide boşalma hızı.
Gruplar altışar kişiliktir.
★ $p < .05$ Mann-Whitney U testi.





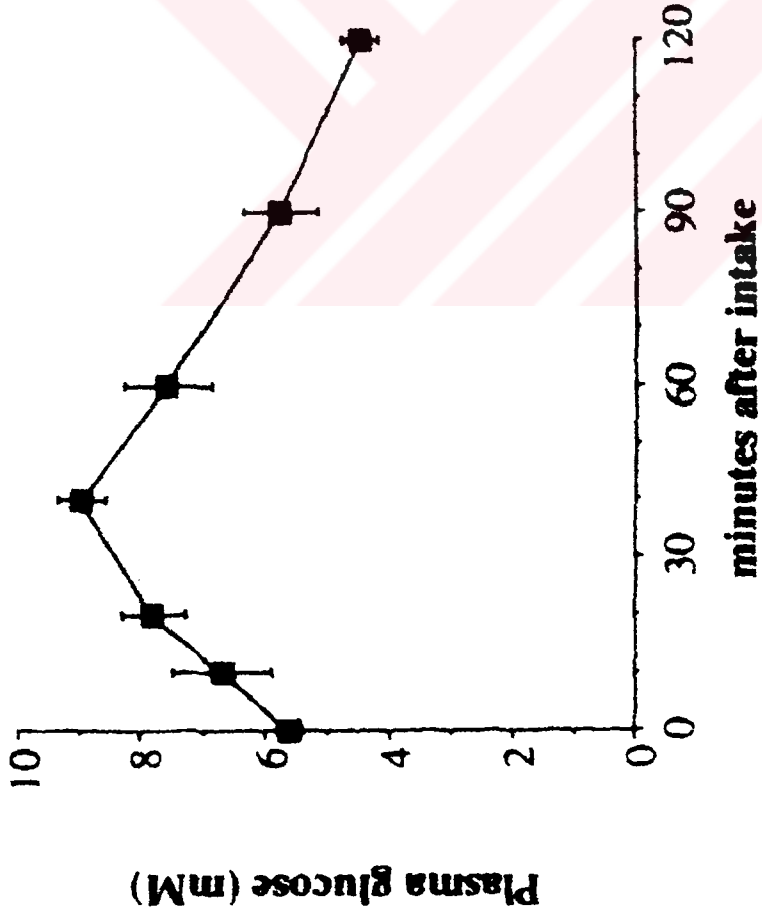
Şekil 2.2 : Sağlıklı gönüllülerde ve cerrahiden önce Nutricia preop içecek verilen cerrahi hastalarında ortalama mide boşalma hızı. Kontrol grubu hastaların cerrahi girişimden sonra yapılan ölçümlerini göstermektedir.

Karbohidrat alımı

İnsan ve hayvan verileri açlığa göre stres başlamadan beslemenin yararının karbohidrat yüklemesine bağlı olduğunu göstermektedir. Henüz insanlarda oral yolla alınacak karbohidratın optimal miktarını belirleyen bir çalışma yapılmamıştır. Bununla beraber cerrahiden 60 dakika öncesine kadar 5 ml/kg/dakika glukoz infüzyonunun preoperatif karaciğer glukojen içeriğini arttırdığı (48) ve postoperatif insülin direnci oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (58). Bu çalışmalarda preoperatif glukoz düzeyi aynı kalmakla birlikte insülin düzeyleri glukoz infüzyonu yapılan grupta kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur.

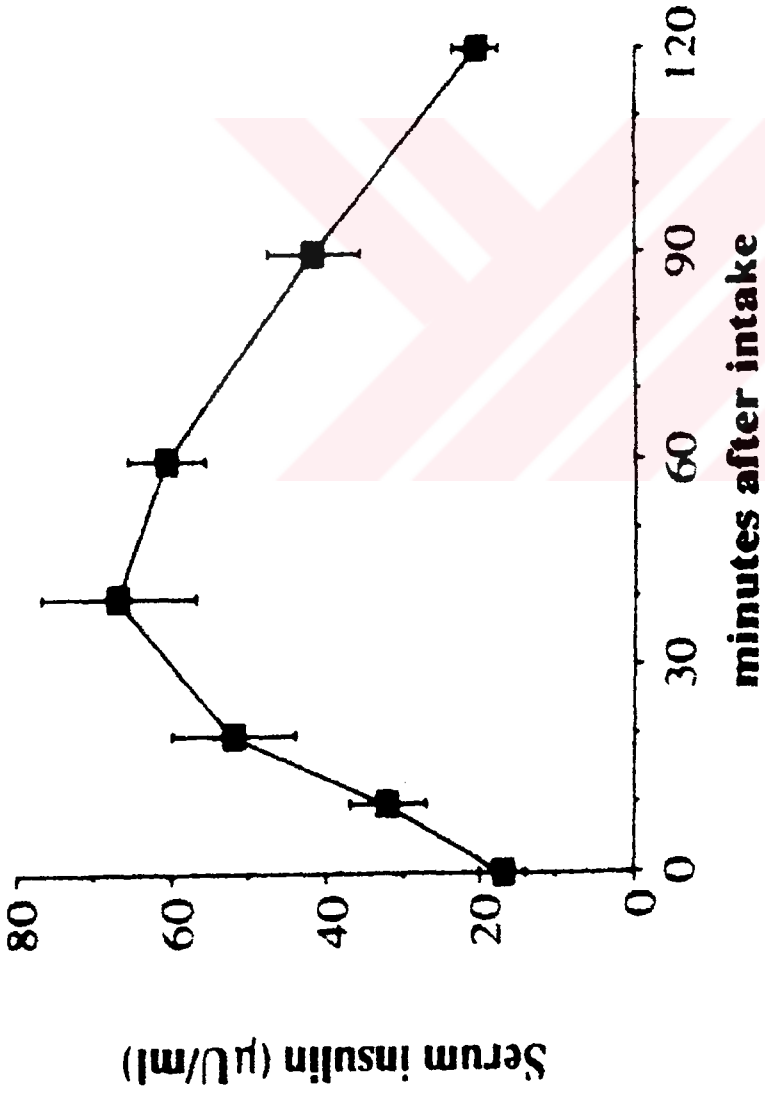
5 mg/kg/dakika glukoz infüzyon hızı 70 kg'lık bir şahısa saatte yaklaşık 21 g karbohidrat sağlamaktadır. 400 ml Nutricia preop içeceğin içimi ise 50 g karbohidrat sağlar. Bu miktarın alımından sonraki 2 saat içinde plazma glukoz ve insülin düzeyleri normale dönmektedir (bakınız şekil 2.3 ve 2.4).





Şekil 2.3 : 400 ml Nutricia preop içecek, içildikten sonra plazma glukoz düzeyleri.

Şekil 2.4 : 400 ml Nutricia preop içecek, içildikten sonra serum insülin düzeyleri.



2.3 Doz ve kullanım

Nutricia preop içecek aşağıdaki koŐullarda denenmiş ve bu koŐullara uyulduğu taktirde güvenli olduğu gösterilmiştir.

- Her hasta için cerrahiden önce ağız yoluyla beslenmesi konusunda herhangi bir kontrendikasyon bulunup bulunmadığı değerlendirilmelidir.
- Hasta cerrahiden önceki gece toplam 800 ml'ye kadar Nutricia preop içecek alabilir. Iilen miktar arttıka karbohidrat depolarına yapılan yükleme artacaktır.
- Ameliyat gününde premedikasyondan 2 saat önce hasta 400 ml Nutricia preop içeceği 5-10 dakikalık bir sürede içer.
- Hasta preop içeceği imiŐse ve ameliyat herhangi bir nedenle gecikirse iim saatinden sonraki 2 saat içinde (mide boşalması tamamlanıncaya kadar) hiçbir morfin ve benzeri premedikasyon uygulanmamalıdır. Bu tedbir bütün sıvı alımları için geçerlidir. 2 saatlik süre dolduktan sonra herhangi bir premedikasyon uygulanabilir.
- Anestezi öncesinde hasta bulantı hissederse entübasyon sırasında mide dolu kabul edilmeli ve anesteziŐte gerekli tedbirler alınarak anestezi uygulanmalıdır. Bu koŐul bütün sıvı alımları ve acil cerrahi durumları için geçerlidir.

2.4 Güvenlik

Çeşitli alıŐmalar cerrahiden 2-4 saat öncesine kadar berrak sıvıların verilmesinin erişkinlerde (28, 29, 31, 38) ve çocuklarda (32, 33, 36) anestezi zamanında mide içeriğini ve pH'sını etkilemediğini göstermiştir. Bu çalışmalarda aspirasyonla ilgili hiçbir problem bildirilmemiştir. Gerçekte aspirasyon insidansı çok düşük (1/2131) ve aspirasyon olduğu taktirde de mortalite %5 kadardır (19). Çok yeni bir derlemede ise aspirasyon insidansı 10.000 olguda 1 .4 ila 9.6 olarak bildirilmiştir (63, 64, 65). Ollson tarafından (19) bildirilen aspirasyona yol açıcı faktörler; acil operasyonlar, st karın bölgesindeki operasyonlar, acil karın operasyonları, peptik ülser, gastrit, gebelik, Şişmanlık, aŐırı stres ve ağrı, nazogastrik tp ve özafagus hastalıklarıdır. Ancak Hardy (20) tarafından ise Şişmanlık ve anksiyete ile mide sıvı hacmi, mide sıvı pH'sı ve aspirasyon insidansı arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (20).

Nygren ve ark. tarafından (34) Nutricia preop içeceğin güvenilirliği sağlıklı gönüllülerde, kontrol hastalarında ve preoperatif hastalarda mide boşalma hızı çalıŐılarak test edilmiştir. Şekil 2.1 ve 2.2'de görüldüğü gibi her üç grupta da anksiyete ve huzursuzluk durumu sonucu etkilemeksizin Nutricia preop içecek 90 dakikada mideden tümüyle boŐalmaktadır. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanılarak Nutricia preop içeceğin preoperatif hastalara cerrahiden 2 saat öncesine kadar güvenle verilebileceği söylenebilir. Aynı grup tarafından içeceğin su ile karŐılaŐtırılması daha büyük bir hasta grubunda sürdürülmektedir. Elde edilen 40 hastalık n sonuçlara göre Nutricia preop içecek iyi tolere edilmekte ve a bırakılan yahut plasebo verilen hastalara göre içecek verilenlerde mide sıvı hacminde bir artış görülmemekte ve mide sıvısının pH'sı düŐmemektedir (66).

Premedikasyonun mide boşalması ve pH'sı üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda çok çeşitli premedikasyon ilaçlarının (papaveretum, hyoscien, pethidin, prometazin,

lorazepam, diazepam, morfin, atropin, meperidin, temazepam) cerrahi zamanında mide hacmini ve pH'sını etkilemedikleri ve herhangi bir aspirasyon problemine yol açmadıkları bildirilmiştir (27, 28, 38, 41 , 42). Nutricia preop ieeğinin mideden boşalma hızına çeşitli premedikasyon ilaçlarının etkilerini inceleyen çalışmalar halihazırda sürmektedir. Üçüncü bölümde ayrıntıları ile inceleyeceğimiz bizim çalışmamız da bunlardan biridir.

2.5 Etkinlik

Nutricia preop içecek kavramı, cerrahi girişim uygulanacak hastanın karbohidrat rezervlerinin yüklenerek cerrahi stresle karşılaştığı zaman daha az katabolik cevap oluşmasını sağlamaya yönelik olarak geliştirilmiştir. Ayrıca bundan başka Nutricia preop içecek; açlık, susuzluk ve anksiyete duygularını hafifleterek genel olarak hastanın perioperatif dönemde kendini iyi hissetmesini sağlamayı amaçlamaktadır.

Metabolik etki

Gece boyunca süren açlık sırasında vücut metabolizması yiyecek alımını takiben besinlerin depolanmasından (anabolizma) daha önceden depolanmış enerji kaynaklarının tüketimine (katabolizma) dönüşür. Bu katabolik durum hastanın cerrahiye hazırlanmasının en iyi yolu değildir. Katabolizmanın bir indikatörü olan insülin direnci cerrahiden sonra artar. Elektif açık kolesistektomiye giden hastalara ameliyat öncesi glukoz infüzyonu uygulandığında insülin direncinin %50'den çok azalması preoperatif karbondioksit depolarının korunmasının, postoperatif metabolizmayı olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. (58, 64, 66).

Henüz, Nutricia preop ieeğinin insülin direnci üzerine etkisini gösteren tamamlanmış çalışma yoktur. Ancak İsveç'te Karolinska Hastane'sinde bu hususta çalışmalar sürmektedir.

İyilik hissi

Ameliyat öncesi açlık hasta için hoş olmayan bir tecrübedir. Hastalar sıklıkla ağız kuruluğu ve susamadan yakınır. Bu yakınmalar tükürük salgısını azaltan ilaçlar kullanıldığında, sıcak havalarda, ameliyat geciktiğinde veya ertelendiğinde iyice belirgin hale gelir. Açlıkla karşılaştırıldığında cerrahiden 2 saat öncesine kadar berrak sıvıların içilmesine izin verilmesi hem çocuklarda (32) hem de erişkinlerde (28) açlık ve susuzluk hissini belirgin olarak azaltmaktadır. Bundan daha önemlisi aileler sıvıyla beslenen çocukların aç bırakılanlara oranla ameliyat öncesi daha sakin ve huzurlu olduğunu ve ameliyata ilişkin deneyimin bir bütün olarak çok daha rahat ve iyi geçtiğini bildirmektedirler (36 , 68).

Nutricia preoperatif ieeğinin, perioperatif iyilik üzerine etkisini inceleyen bir çalışma halen sürmektedir. Ön sonuçlar elektif, laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastaların preoperatif Nutricia preop içecek aldıkları taktirde daha az açlık, susuzluk, güçsüzlük gösterdiklerini ve aç bırakılan hastalara göre perioperatif deneyimlerinin bir bütün olarak daha iyi olduğunu göstermektedir. Karın içi cerrahi uygulanan hastalarda Nutricia preop içecek, ameliyat sonrası birinci günde de açlık, susuzluk ve güçsüzlük hislerinde belirgin azalma sağlamaktadır (66).

IV. Yapılan Çalışma

Denekler ve yöntem

Bu çalışma, 1996 yılı kasım ve aralık aylarında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmaya 16 gönüllü denek katıldı. Yaşları 18-36 arasında değişen deneklerin 5'i kadın, 11'i erkekti. Deneklerin tümüne çalışma protokolü hakkında bilgi verilerek yazılı onayları alındı. Deneklere ilişkin demografik veriler tablo 4.1'de görülmektedir.

Denekler çalışmanın yapılacağı sabahtan önceki gece saat 22:00'dan itibaren ağız yoluyla sıvı yada katı hiçbir şey almayacak şekilde aç kaldılar ve bu saatte 10 ml diazepam tabletini ağız yoluyla aldılar. Denekler aldıkları ilaç konusunda bilgi sahibiydiler. Gece boyunca ve çekimler sırasında sigara kullanan deneklerin sigara içimi kısıtlanmadı.

Ertesi sabah 08:00'de mide boşalma çalışmasına başlandı. Deneklere 400 ml, oda sıcaklığında ve renyum ile işaretlenmiş Nutricia preop içecek 3-5 dakika içerisinde içirildi. Bundan sonra 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 ve 120. dakikalarda midede kalan radyoaktif madde yüzdesi ölçüldü. Her bir denek için radyoaktivite azalmasının zaman seyri tablo 4.2'de görülmektedir.

Çalışma öncesinde her bir deneğin antekübital venlerinden birine yerleştirilmiş bulunan ve mini doz heparin ile pıhtılaşması önlenen kalıcı damar yolundan 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120. dakikalarda EDTA'lı hemogram tüplerine 3'er ml kan örneği alınarak glukoz ve insülin düzeyleri çalışıldı. Kan örnekleri analiz zamanına kadar buz içine yerleştirilmiş olarak, -20°C'da bekletildi. Glukoz analizleri, Technicon RA1000 otoanalizöründe glukoz oksidaz yöntemiyle çalışıldı. İnsulin analizleri ise Boehringer Mannheim ES300 otoanalizöründe enzim immunassay yöntemiyle çalışıldı. Glukoz değerleri tablo 4.3'te, insülin değerleri tablo 4.4'te görülmektedir.

Mide boşalma ölçümleri

Mide boşalma ölçümleri genel amaçlı bir düşük enerji kollimatorü ile donatılmış gamma kamerayla gerçekleştirildi (Camstar XR/T yada Camstar XC/T, General Electric. St. Albans, UK). Hesaplamalar gamma kameranın bilgisayarınca gerçekleştirildi (Star 4000).

Karbohidrattan zengin içecek (Nutricia preop içecek) 20 mBq Tc-99 m rhenium sülfür kolloid (Cis,France) ile işaretlendi ve uniform dağıtımını sağlamak üzere deneklere içirilmeden yeterince karıştırıldı. Tc-99 m rhenium sülfürün kalite kontrolü içeceğin işaretlenmesinden önce instant thin layer chromatography (ITLC) yöntemiyle gerçekleştirildi. Tc-99 m rhenium sülfürün karbohidratça zengin içecek içindeki stabilitesi klinik çalışma başlamadan önce çalışıldı. Gönüllüler sıvıyı gamma kamera altında sol lateral pozisyonda içtikten sonra saat yönünün aksine dönerek yatar pozisyona geçtiler. Sıfırıncı dakikada üst karın bölgesinin ön ve arka birer dakikalık 128x128 matrikslik görüntüleri alındı. Çekimler arasında gönüllülerin

serbestçe hareket etmesine izin verildi. Ön ve arka görüntülemeler 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 ve 120. dakikalarda tekrarlandı. Kamera her çekim periyodunda gönüllünün vücudundan aynı uzaklığa yerleştirildi.

Her çekimin başlamasından önce gönüllüler 15 sn sol lateral pozisyonda uzandıktan sonra saat yönünün tersine dönerek aynı karıştırma manevrasını tekrarlamış oldular.

Görüntüleme tamamlandıktan sonra mide civarındaki ilgi bölgeleri (regions of interest-ROI) ön ve arka görüntülerden hesaplandı. Her görüntüleme zamanı için ön ve arka ROI sayımlarının ortalaması alınarak hesaplandı.

Tc-99 m için decay düzeltmesi her görüntüleme zamanı için hesaplanarak yeni bir zamana karşı decay düzeltmesi yapılmış mide boşalma eğrisi elde edildi. Bu eğriden:

1. Maksimum sayımın yarısına ulaşmak için geçen süre ($t_{1/2}$ hesaplandı, bu değerler tablo 4.6'da ve ikinci kez çekim uygulanan kişiler için tablo 4.7'de görülmektedir.
2. Her çekim zamanında elde edilen sayım, maksimum sayıma (sıfırıncı dakika) bölünerek midede kalan radyoaktivite miktarı hesaplandı (bu sayı 100 ile çarpılarak yüzde olarak ifade edildi).

Çalışmanın İkinci Aşaması

Çalışmanın birinci aşaması tamamlandıktan ve istatistiksel analizler yapıldıktan sonra 90. dakikada midede kalan radyoaktivite ortalamasının başlangıcın %10.53'ü ve 120. dakikada %3.93'ü olduğu görüldü. Bu değerler yaklaşık olarak sırasıyla 40 ml ve 16 ml'lik mide sıvı hacimlerine denk gelmektedir. Ancak deneklerin beşinde 90. dakikadaki artık yüzdesi %15'ten büyük (ortalama %18.7) bulundu. Bu miktar yaklaşık 70 ml'ye denk gelip aspirasyon için risk oluşturabilecek 1 ml/kg kadar olduğundan bu 5 kişilik grup riskli alt grup kabul edilerek çalışmanın ikinci aşamasına alındı. Bu beş kişilik grupta diazepam premedikasyonu sonrası 120. dakika artık yüzdesi ise %8.3 idi (yaklaşık 0.4 ml/kg).

Bu beş kişilik riskli grup. mide boşalmasındaki gecikmenin diazepamla bağlı olup olmadığını test etmek için yöntemde anlatılan uygulamayı (ağız yoluyla 10 mg diazepam alınması dışında) ikinci kez tekrarladı. Sonuçlar tablo 4.5'te görülmektedir.

İstatistiksel analizler

Çalışmanın planlanması aşamasında kendileri ile görüşülerek istatistiksel analizler Ege Üniversitesi Bilgisayar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nce gerçekleştirildi. Gerekli olduğu yerlerde varyans analizi araştırılması (ANOVA), Mann-Whitney Confidence Interval Testi, Wilcoxon signed-rank Testi, multiple range analizi içinse Newman-Keuls Testi uygulandı.

Tablo 4.1: Demografik veriler

	Cinsiyet	Yaş	Boy	Vücut Ağırlığı	Vücut kütle indeksi	Sigara İçimi
1	E	26	1.72	74	25	evet
2	E	36	1.75	79	25.8	hayır
3	E	27	1.69	59	20.7	evet
4	E	33	1.67	65	23.3	evet
5	E	20	1.82	72	21.7	evet
6	E	32	1.82	93	27.7	hayır
7	K	30	1.65	62	22.7	hayır
8	K	28	1.7	64	22.1	evet
9	K	32	1.58	53	21.2	hayır
10	K	28	1.65	55	20.2	hayır
11	E	19	1.79	60	18.7	evet
12	K	19	1.64	47	17.4	evet
13	E	19	1.71	85	29	evet
14	E	36	1.8	84	25.9	evet
15	E	29	1.67	77	27.1	hayır
16	E	27	1.8	71	21.9	evet

Tablo 4.2: Midede kalan radyoaktif madde yüzdesi.

	0	5	10'	15	30'	45	60'	90'	120'
1	100	88.5	77.3	66.5	52	41	33	15.6	2.3
2	100	91.5	66.5	56.5	54	31.3	25	15.7	6.8
3	100	96.7	84.3	81	76.9	58	33.8	14.6	7.6
4	100	89.1	82.1	75.3	52.6	45	39.4	32.8	19.1
5	100	86.8	80.6	64.1	56.6	37.8	27.5	14.8	5.5
6	100	88.5	81.4	73	18.9	5.5	2.6	1.1	0.5
7	100	90.8	79.2	70.7	46.9	31.7	27	13.9	1.1
8	100	95	81.9	59.1	27.4	12.7	12.4	1.1	0.6
9	100	99.3	59.9	49.3	34.5	28.2	23.3	10.9	2.8
10	100	83.1	68.3	53.8	30.4	9.6	9.2	1.7	1.5
11	100	89.1	71.3	67	46.9	38.9	30.3	7.3	2
12	100	89.2	84.1	75.1	49	33	24.2	11.9	4.3
13	100	89.7	67.8	58.4	44.4	22.4	17	7.2	2.7
14	100	93.7	83.5	49.4	27.6	17.8	17	3.6	1.3
15	100	86.4	76	67.4	38.1	24.8	11.2	8.2	1.5
16	100	88	60	54	37.8	27.7	14.1	9.7	3.2

Tablo 4.3: Glukoz Miktarı

	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120
1	91	144	142	131	99	87	72
2	104	135	144	134	120	105	100
3	91	110	117	126	118	94	82
4	88	122	132	121	84	78	100
5	106	176	170	149	112	108	92
6	99	132	161	149	72	66	76
7	87	128	147	115	106	100	86
8	88	158	147	97	84	91	94
9	93	143	130	103	110	103	74
10	86	130	110	88	76	61	67
11	89	130	119	88	77	101	73
12	90	118	95	71	72	70	85
13	93	98	149	141	122	80	81
14	90	130	147	128	100	81	72
15	93	140	153	140	94	75	71
16	79	115	93	104	83	81	76

Tablo 4.4: İnsulin Miktarı

	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
1	13.42	72.1	70.41	56.9	26.5	10.2	5
2	9.87	49.7	62.24	48.28	32.52	11.86	8.5
3	9.21	17.39	25.37	36.01	35.39	21.91	12.23
4	3.32	15.79	22.14	25.81	8.67	6.52	10.04
5	8.85	51.11	58.8	42.97	33.46	23.85	17.31
6	11.77	54.82	82.15	120.54	20.6	5.25	4.76
7	10.98	51.9	61.1	43.84	35.22	28.43	14.7
8	11.45	73.97	64.62	21.08	12.38	22.25	18.77
9	3.1	27.48	23.99	30.49	29.54	23.56	10.04
10	3.32	27.76	33.6	26.51	10.38	3.54	0.84
11	10.04	44.79	33.06	19.39	12.02	12.83	6.14
12	11.07	90.84	86.44	60.97	30.63	26.37	13.46
13	14.87	16.1	125.02	105.12	67.09	42.18	8.5
14	5.38	32.92	40.09	32.92	15.49	9.36	5.38
15	4.98	48.02	116.08	105.78	45.96	15.79	9.19
16	6.82	34.1	23.4	27.66	11	8.48	2.92

Tablo 4.5: 90. dakika sonunda midedeki % rad. madde oranı %15'in üzerinde kalan deneklerin ikinci ölçüm değerleri

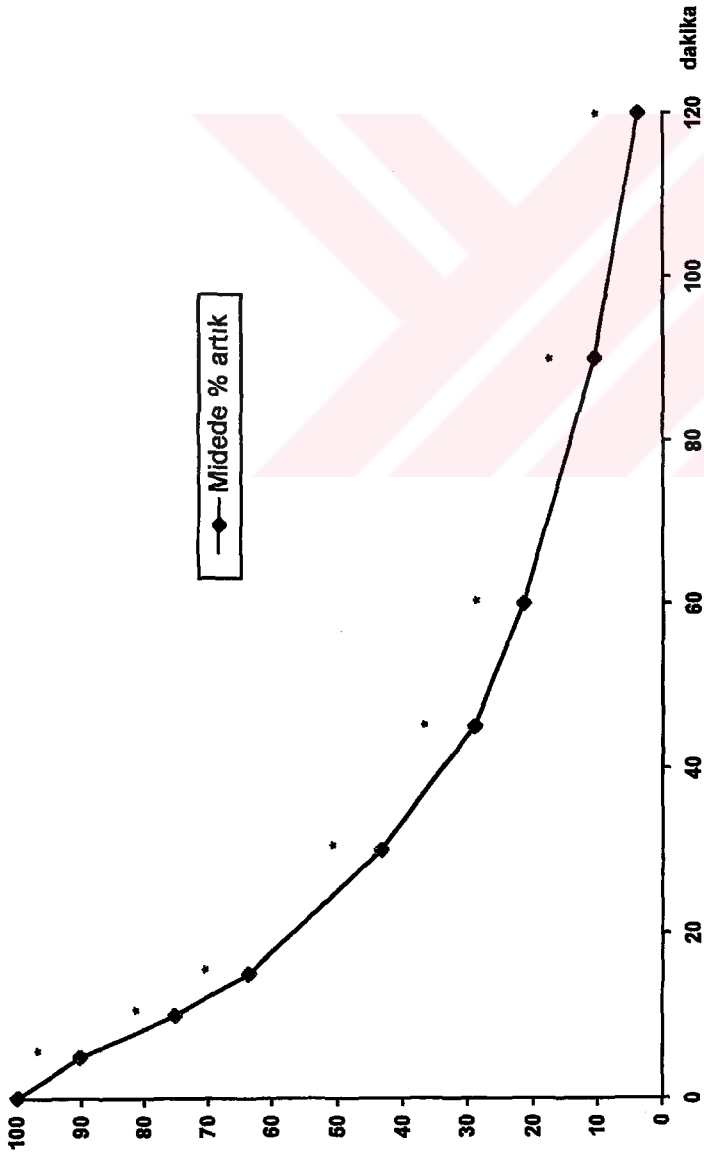
	0	5	10	15	30	45	60	90	120
1	100	96.5	90.8	72.8	51.7	39.2	26	10.8	0.8
2	100	96.2	93.6	87.8	39.2	19.6	13	2.2	11.1
3	100	93.1	86.3	80	58.9	44.5	33.1	10.5	6.1
4	100	98.4	97	91	58.9	49	36.9	18.5	6.9
5	100	93	80.8	65.1	58.7	48.6	46.1	31.1	12.4

Tablo 4.6: Deneklerin $t\frac{1}{2}$ β değerleri (dakika olarak).

1	33
2	34,7
3	52,9
4	43,3
5	38
6	26,6
7	30,9
8	15,8
9	15,7
10	18,5
11	29,8
12	31,9
13	26,7
14	15,6
15	25
16	20,5

Tablo 4.7: Beş kişilik grubun ikinci çalışma $t\frac{1}{2}$ β değerleri (dakika olarak)

1	36,1
2	27,4
3	43,5
4	49,4
5	63,7



Şekil 4.1: Midede kalan % izotop aktivitesi (* Newman-Keuls LS testine göre sıfırıncı dakikaya ve bir önceki ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı azalmayı göstermektedir).

Sonuçlar

Çalışmaya katılan deneklerin 14 tanesi içeceğin tadından hoşlanmışlar, diğer iki tanesi ise genel olarak tropikal tadlı içeceklerden hoşlanmadıklarını ancak bu içeceği lezzet olarak tüketilebilir bulduklarını belirtmişlerdir. Ancak denekler içtikleri sıvının niteliğini bildiklerinden ve plasebo kontrolü olmadığından bu hususta istatistiksel analiz uygulanmamıştır.

Doksanıncı dakikada midede artık yüzdesi %15'ten az ve çok olan gruplarda demografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (bakınız tablo 4.1). Mide boşalması geciken grupta bireylerin dördü sigara içmektedir. Grubun küçüklüğü nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmamakla birlikte ($p < .057$) bu grubun mide boşalmasının gecikmesinde sigara içiminin önemli bir rolü bulunduğu düşünülmektedir (69).

Midede kalan artık yüzdesi her iki grupta zamanın fonksiyonu olarak bir önceki çekim zamanına ve sıfırıncı dakikaya göre istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermektedir (Newman-Keuls Testi). Şekil 4.1 bu durumu tüm denekler için grafik olarak göstermektedir ($p < .001$).

Midesi geç boşalan beş kişinin çalışmanın birinci kısmındaki mide boşalımı sırasında midede kalan izotop aktivite yüzdeleri şekil 4.2'de gösterilmiştir. Bu kişilerinde sıfırıncı dakikaya göre ve bir önceki ölçüm zamanına göre midede kalan artık yüzdeleri istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmaktadır ($p < .001$). Bu grubun diğer on bir kişiyle karşılaştırıldığında mide boşalmaları 30, 45, 60, 90 ve 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı gecikme göstermektedir (Mann-Whitney konfidans interval testi, $p < .001$)(bakınız şekil 4.3). Ancak bu grubun kendi ikinci ölçümleriyle karşılaştırıldığında mide boşalma hızlarında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (bakınız şekil 4.4 ve 4.5).

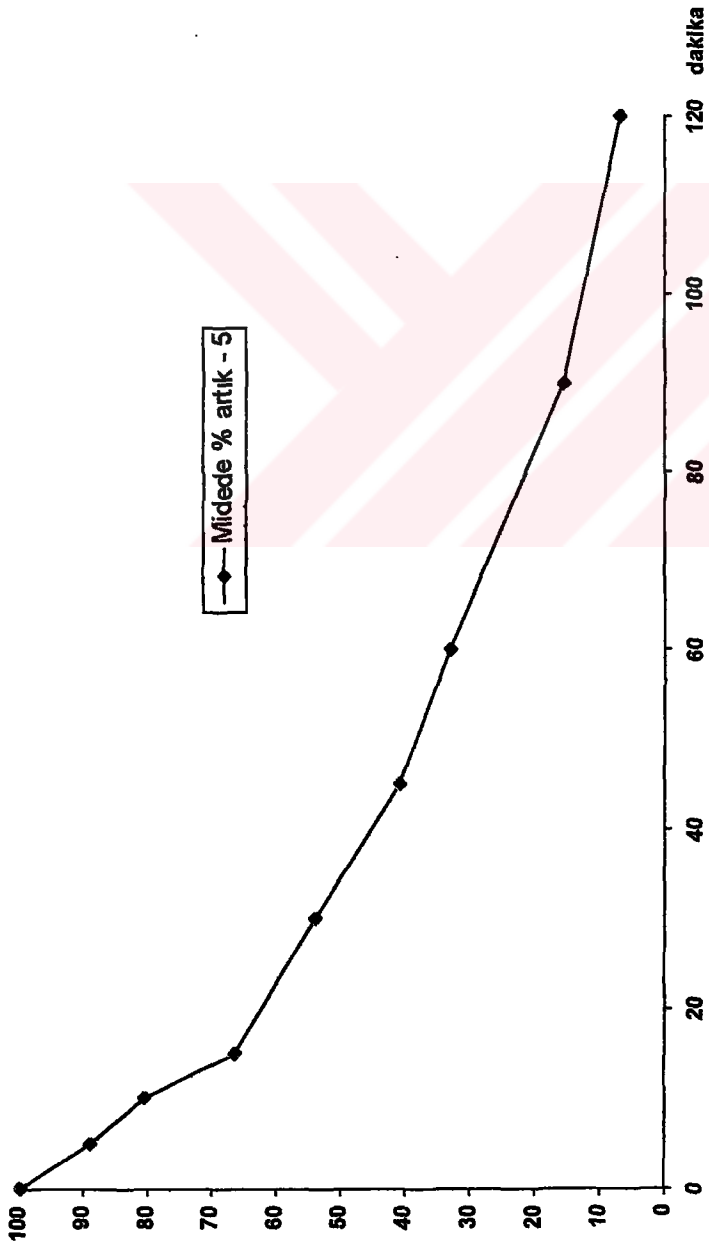
Deneklerin plazma glukoz düzeyleri başlangıca göre 15, 30 ve 45. dakikada istatistiksel olarak anlamlı yükselme göstermiş daha sonra başlangıç değerlerine dönmüştür. Özetle çalışmanın ilk bir saati içinde kan şekeri değerleri karbohidrat yüklemesine bağlı olarak yükselmekte, daha sonra normale dönmektedir. Beş kişilik grubun kan glukoz değerleri bütün grupla (16 kişi) ve midesi normal boşalan 11 kişilik grupla istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir (bakınız tablo 4.3 ve şekil 4.6).

Deneklerin plazma insülin düzeyleri, glukozdaki yükselmeyi izleyerek artmakta 30. dakikada pik yaptıktan sonra düşmeye başlamakta, istatistiksel olarak 15, 30, 45 ve 60. dakikada yüksek kalmaktadır (Newman-Keuls testi $p < .05$). Elde edilen pik insülin değeri $58 \mu\text{U/ml}$ 'dir. İnsülin düzeylerinin seyri 5 kişilik ve 11 kişilik gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir (bakınız tablo 4.4 ve şekil 4.7).

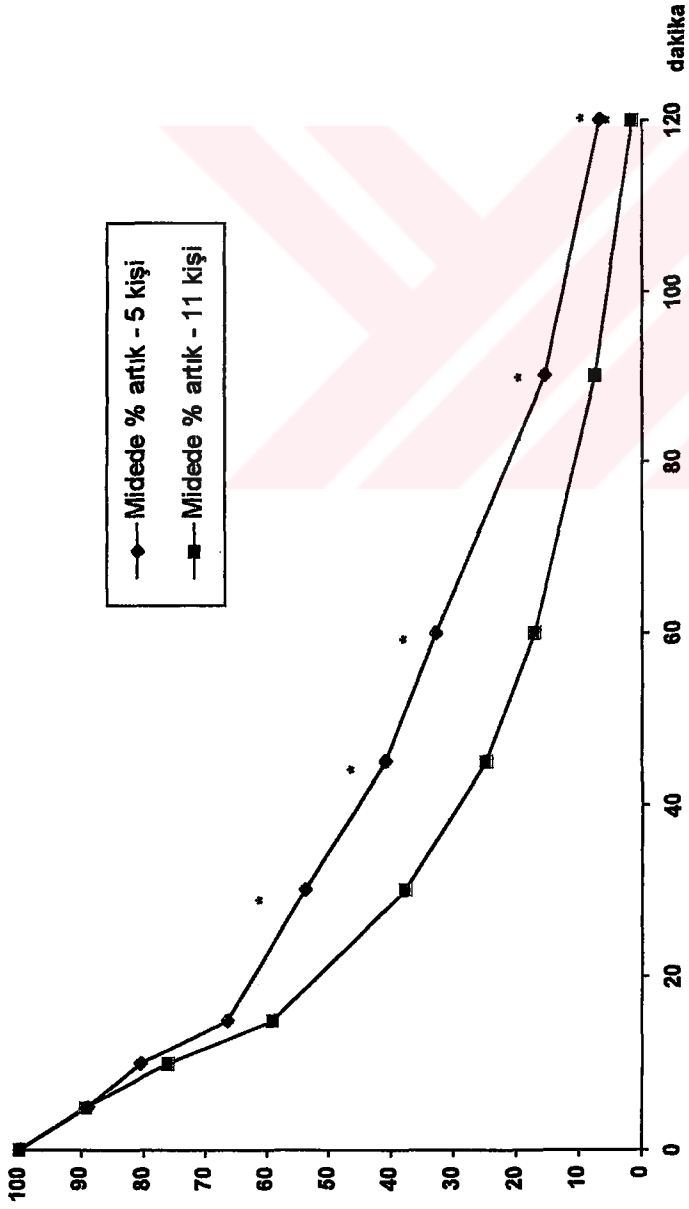
Deneklerin plazma glukoz ve insülin profillerinin zaman seyri beklenildiği gibi paralellik göstermekte ancak insülindeki normale dönüş glukozun aksine 60. dakikaya kadar uzamaktadır (bakınız şekil 4.8). Midede kalan yüzde izotop aktivitesinin başlangıcın yarısına inmesi için gerekli süre $t\frac{1}{2}$ β_3 tanımlanmaktadır. Bu süre 11 kişilik grupta ortalama 23.4 dakika, 5 kişilik grupta ise birinci çalışmada

40.4 dakika, ikinci çalışmada ise 44 dakika olarak bulunmuştur. 11 kişilik grupla karşılaştırıldığında 5 kişilik grup için bu sure istatistiksel olarak anlamlı derecede uzundur (Mann-Whitney testi; $p < .01$). 5 kişilik grup için iki çalışma arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır (bakınız tablo 4.6 ve 4.7).

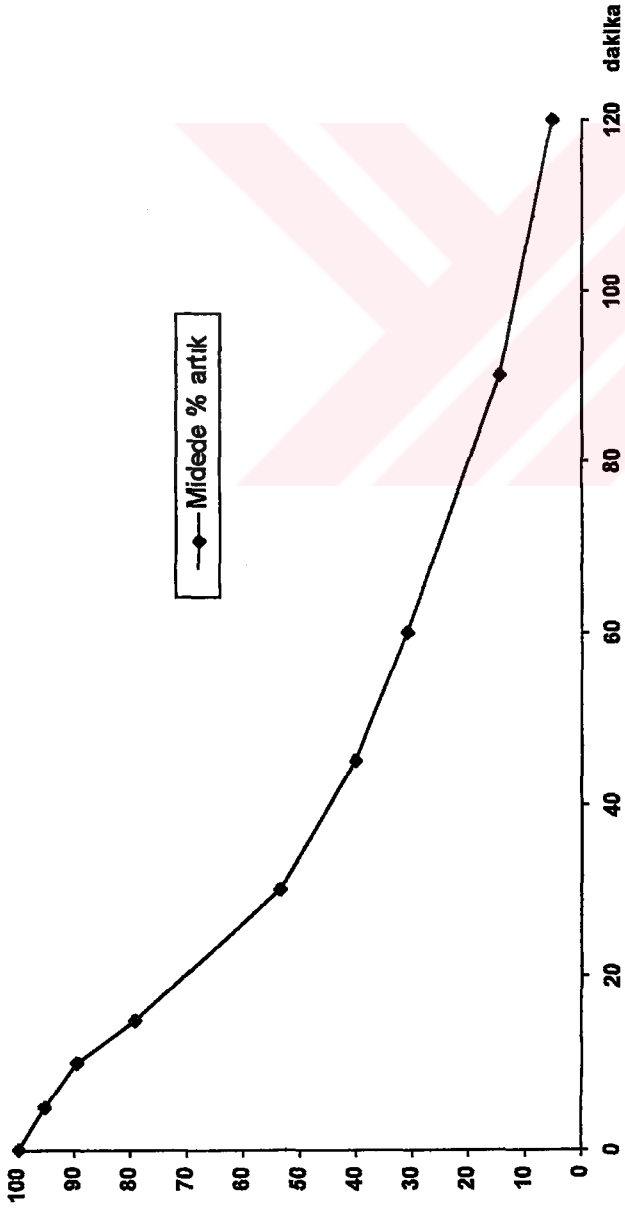




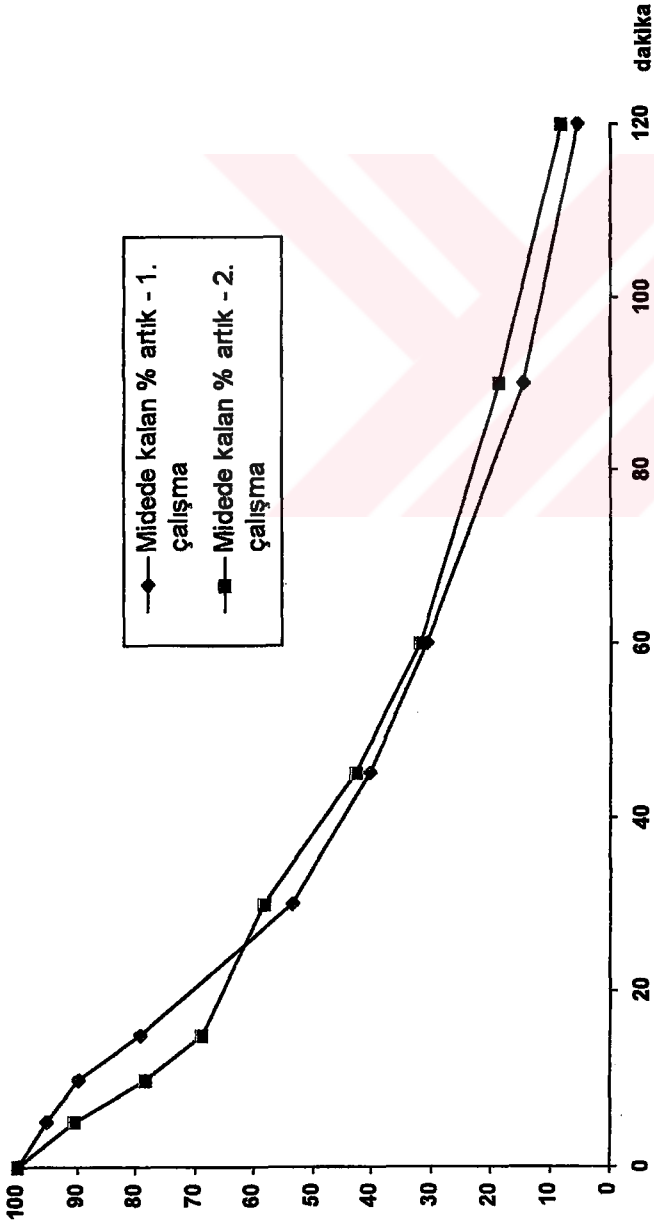
Şekil 4.2: Beş kişilik geç boşalan grubun artık izotop %'si (birinci çalışma).



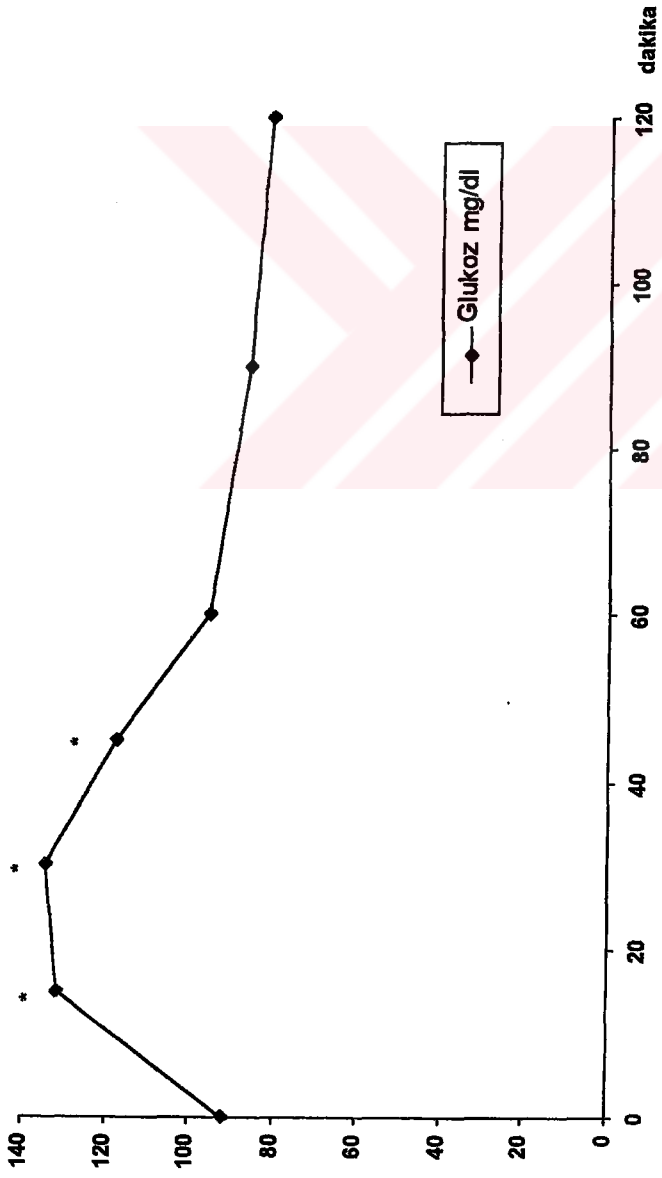
Şekil 4.3: Doksanıncı dakikada artık izotop yüzdesi %15'ten az ve çok olan deneklerin mide boşalma grafiği (* beş kişilik grubun mide boşalmasında Mann-Whitney testi uygulandığında gecikmeyi gösterir, $p < .01$).



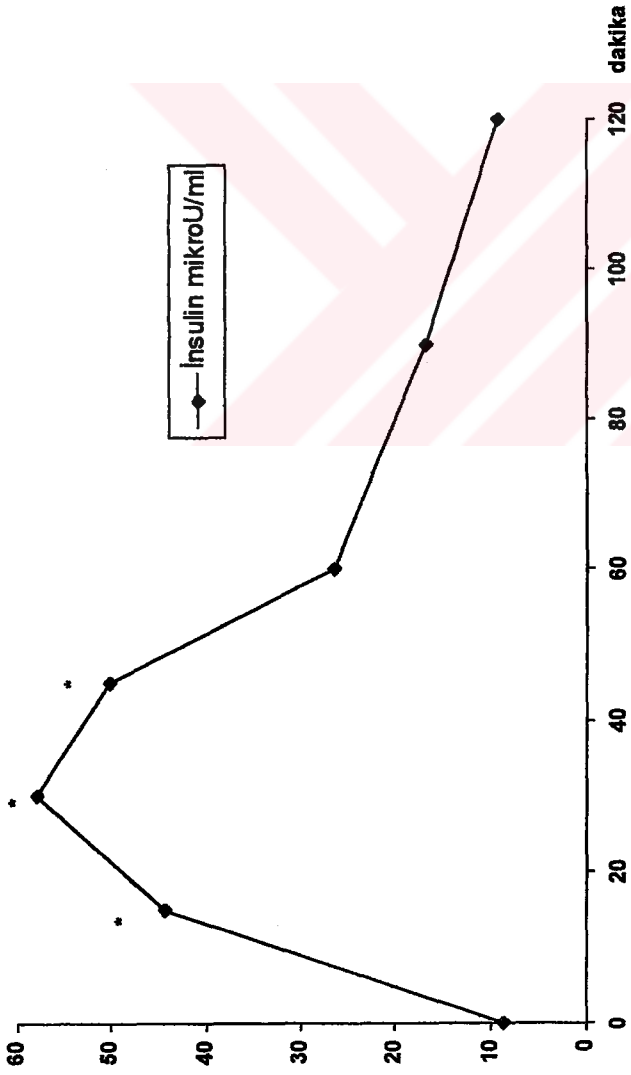
Şekil 4.4: Midesi geç boşalan beş kişilik grubun premedikasyonsuz ikinci çalışma artık izotop yüzdesi.



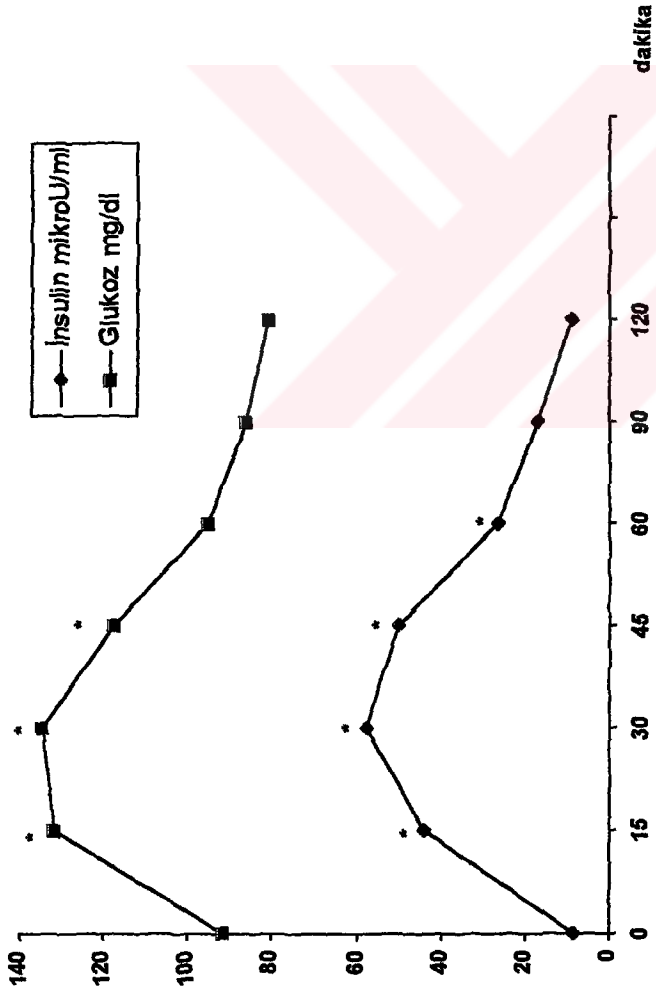
Şekil 4.5: Midesi geç boşalan beş kişilik her iki çalışmada elde edilen boşalma grafikleri.



Şekil 4.6: Deneklerin plazma glukoz düzeyleri (* Newman-Keuls testi uygulandığında sıfırıncı dakikaya göre istatistiksel olarak anlamlı yükselmeyi göstermektedir. $p < .05$)



Şekil 4.7: Deneklerin plazma insülin düzeyleri (* Newman-Keuls testi uygulandığında sıfırıncı dakikaya göre istatistiksel olarak anlamlı yükselmeyi göstermektedir. $p < .05$)



Şekil 4.8: Deneklerin plazma glukoz ve insülin düzeyleri (* p < .05).

V. Tartışma

Bu çalışmamızda daha önce Nygren ve arkadaşları (34) tarafından gösterilmiş olduğu gibi Nutricia preop ieeğinin iki saat içinde mideden tamama yakın boşaldığı gösterilmiştir (bakınız şekil 2.1 ve 4.1). Nygren ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamız arasında deneklerin içtiği sıvı miktarı açısından bir fark yoktur. Her iki çalışmada da kişilere 400'er ml sıvı içirilmiştir (34). Nygren ve arkadaşlarının çalışmasında 90 ve 120. dakikalarda mideden su boşalmasıyla Nutricia preop ieeğinin boşalması arasında herhangi bir istatistiksel fark bulunmadığından bizim çalışmamızda, çalışma prosedürünün zaman alıcı ve invazif oluşu nedeniyle mideden su boşalması kısmı yinelenmemiştir. Nygren ve arkadaşlarının prosedürüne bizim eklediğimiz çalışmadan bir gece önce saat 22:00'de ağız yoluyla deneklerin 10 mg diazepam içmeleridir.

Diazepam, benzodiazepin grubu ilaçların uzun etkililerindedir. Vücutta yarı ömrü 32,5 saattir. Diazepam düz kaslar üzerine gevşetici etki yapmaktadır. Ancak bu etkinin kantitatif yönü konusunda literatürde bir bilgi bulamadık. Bizim uyguladığımız dozda diazepamın klinik etkisinin 12-16 saat sürmesi beklenmektedir. Rutin anestezi öncesi uygulamada da hastaya diazepam verilmiş saati bizim çalışmamızla aynıdır. Diazepam uygulamasıyla mide boşalması ölçümü arasında geçen 10 saatlik süre sonunda diazepamın klinik etkisinin sürdüğü kabul edilebilir. Çalışmamızda mide boşalması ölçümleri öncesinde deneklerin kan diazepam düzeyleri ölçülmemiştir. Çalışmamızda bu eksikliğin nedeni Fakültemiz Toksikoloji Laboratuvarımız'ca diazepamın yalnızca toksik düzeylerinin ölçülebilmesi bizim beklediğimiz terapötik dozların analitik sorunlar nedeniyle ölçülememesidir. Ayrıca rutin anestezi uygulamasında da bir gece önce diazepam premedikasyonu uygulanan hastaların sabah diazepamın klinik etkisi altında oldukları kabul edilmektedir. Diazepam kan düzeyini ölçmemizin ikinci bir nedeniyse çalışmamızın yalnızca bir gönüllü çalışması olması ve gerçek klinik tablodaki gibi operasyonla sürmemesi nedeniyle deneklerimizin gerçek hastalara göre anksiyetelerinin düşük düzeyde olmasıdır. Birçok çalışmada olduğu gibi Nygren ve arkadaşlarının çalışmalarında da (34) anksiyetenin mide boşalmasını hızlandırdığı gösterilmiştir. Şekil 2.2'ye bakıldığında araştırmacılarca istatistiksel analiz uygulanıp uygulanmadığı belirtilmemekle birlikte, ampirik olarak Nutricia preoperatif içecekten 400 ml içmiş deneklerde mide boşalmasının sağlıklı gönüllülere ve kontrol hastalarına göre çalışmanın 40, 60, 90 ve 120. dakikalarında preoperatif hastalarda daha hızlı olduğu görülmektedir. Ancak söz konusu çalışmada da denek gruplarının literatürde daha önce mide boşalması çalışmalarında olanlardan (70) daha küçük olması nedeniyle bu bulgu ihtiyatla karşılanmalıdır. Soreide ve arkadaşlarının literatürde mevcut 12 mide boşalma çalışmasını operasyon öncesi sıvı alımının mide içeriği üzerine etkileri yönünden ortak bir istatistiksel değerlendirmeye tabi tuttıkları çalışmalarında (70) bu 12 çalışmanın büyük çoğunluğunda denek gruplarının 20-25 kişiden ibaret olduğu ve çalışmaların 10 tanesinde deneklerin almasına izin verilen sıvı miktarının en fazla 150 ml olduğu görülmektedir. Soreide ve arkadaşları (70) bu çalışmaların tümünü değerlendirirken genel anesteziden 2 saat önceye kadar berrak sıvı alımının mide sıvı hacmi üzerine ya etkisi olmadığını ya da bu hacmin azalmasına yol açtığı sonucuna varmaktadırlar. Bizim çalışmamız, Nygren ve arkadaşlarının çalışmasıyla (34) birlikte, deneklerin tek dozda en yüksek

hacimde sıvı aldıkları çalışma olmaktadır. Rehre ve arkadaşlarının (60) çalışmasından aktardığımız tablo 2.2'de görüldüğü gibi içilen sıvı hacmi de mide boşalmasını hızlandırmaktadır. Ancak literatürde kg başına sıvı miktarı olarak mide boşalmasını hızlandıran yahut yavaşlatan hacim hakkında bilgi bulamadık. Bizim çalışmamızda denek başına içilen sıvı miktarı 4.4 ml/kg ile 8.3 ml/kg arasında neredeyse iki kat farklılık göstermektedir. Ancak denek grubumuzun kg başına içilen sıvı miktarına göre altgruplamaya imkan vermeyecek kadar küçük oluşu nedeniyle bu yönde bir istatistiksel analiz uygulanmadı. Bu husus yine tablo 2.2'de görüldüğü üzere karbohidrat miktarının mide boşalmasını yavaşlatması nedeniyle araştırılmaya değer nitelik taşımaktadır. Çünkü kg başına alınan sıvı miktarıyla birlikte kg başına alınan karbohidrat miktarı da neredeyse iki kat farklılık göstermektedir. Özetle çalışmamızın yağsız vücut ağırlığı kg'ı başına içilecek sıvı miktarı standardize edilmiş olarak tekrarı daha hassas sonuçlar verebilecektir.

Çalışmamızın 16 kişilik grup bir bütün olarak alındığında 90. dakikada ve 120. dakikada mide boşalımı Nygren ve arkadaşlarının çalışmasına benzer görülmekte olup mide adeta tamamen boşalmıştır (şekil 2.1 ve 4.1). Ancak grup içi varyasyon konusunda bizim çalışmamız Nygren ve arkadaşlarıyla çok ciddi farklı sonuçlar vermiştir. Söz konusu çalışmada sayısal değerler belirtilmemekle birlikte yazarlar deneklerinin 18-67 gibi geniş bir yaş skalasına dağılmasına ve her iki cinsten denekler içermesine rağmen mide boşalma hızının küçük bir varyasyon gösterdiğini belirtmektedirler (34). Bizim çalışmamızda ise bilinen mide boşalmasını geciktirici hiçbir tıbbi nedeni bulunmayan ve yaş dağılımı çok daha sınırlı (18-36) ve sosyo kültürel durumları itibariyle çalışmaya hazırlık talimatlarına uyumlarının çok daha iyi olması beklenen denekler kullanmamıza rağmen (deneklerimizin hepsi üniversite öğrencisi yahut mezunudur) bireyler arası mide boşalma hızındaki varyasyon oldukça büyük bulunmuştur (bakınız tablo 4.1, 4.2 ve 4.3). Örneğin 90. dakikada midede kalan izotop yüzdesi aktivitesi deneklerimizin iki tanesinde %1.1 iken deneklerimizin bir tanesinde %32.8'dir. Bu yaklaşık 130 ml sıvı hacmine tekabül etmektedir. Bu hacim ise aspirasyon riski açısından risklidir.

Bölüm IV'te belirtildiği gibi ikinci çalışmaya katılacak deneklerin ayrımı için 90. dakikadaki artık yüzdesinin %15 ve daha yüksek olması keyfi olarak tespit edilmişti. Bu gruba ayrılan beş deneğimizin birinci ve ikinci çalışmada artık yüzdeleri ortalaması sırasıyla %18.7 ve %18.8'dir. Diazepam premedikasyonu elimine edildiğinde bu grubun 90. dakika ve 120. dakika artık yüzdelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olmamıştır. Bu grubun her iki çalışmada bütün ölçüm zamanları için artık yüzdelerinde istatistiksel olarak farklılık elde edilmemesi mide boşalma hızı üzerine tek doz diazepam premedikasyonundan çok daha önemli bireysel farklılıkların bulunduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle ameliyat öncesi sıvı alımına izin verilecek cerrahi hastaların hazımsızlık, geçirme, yemek sonrası göğüste yanma, yemek sonrası şişkinlik hissi gibi mide boşalma sorunları düşündürebilecek hususlar yönünden anestezi öncesi muayene sırasında çok dikkatli sorgulanmaları gereklidir. Böyle sorunları olan hastaların ameliyat öncesi sıvı alımı 2 saatten daha önce kesilebilir.

Midesi geç boşalan grubun yüzde sekseni (4/5) çok sigara içen kişilerden oluşmaktadır. Sigara içimi alt özafagus sfinkter basıncını düşürerek gastro özafagial reflüyü arttırmaktadır. Ayrıca sigara içimi mide pylorunda motor aktiviteyi inhibe

ederek mide boşalmasını geciktirmektedir (69). Ancak bu bilgilere rağmen sigara içiminden sonra sıvıların mideden boşalması değişmemiş, hızlanmış yahut gecikmiş olarak bildirilmiştir (69). Scott ve arkadaşlarının (69) çalışmasında akut sigara içiminin mideden sıvı ve katı fazların boşalmasını bölgesel olarak etkilemeleri çalışılmıştır. Bu çalışmada akut sigara içiminin midenin fundus bölgesinden sıvı boşalmasını, sıvının mide içi retrograd hareketini hızlandırarak sigara içmeyenlerdeki 40 ± 7.4 dakikadan 125 ± 216 dakikaya uzattığı gösterilmiştir ($p < .05$). Bizim çalışmamızda midesi geç boşalanlarla, normal boşalanlar arasında varyans analizi araştırıldığında p değeri .056 olarak elde edilmiştir. İlk bakışta bu p değeri istatistiksel olarak anlamlı değilse de anlamlı kabul edilen .05 değerine çok yakındır. Sigara içiminin mideden Nutricia preop içeceğin boşalmasına etkisinin daha büyük gruplarda araştırılması gerçekleştirilene kadar bu sıvının ameliyat öncesi uygulanacağı kişilerin özellikle sabah anestezi öncesi son sıvıyı almadan önce ve sonra kesinlikle sigara içmemek konusunda bilgilendirilmeleri ve uyarılmaları yararlı olacaktır. Ayaktan hastalara uygulanan cerrahi girişim sayısının ekonomik nedenlerle giderek arttığı günümüzde bu husus özellikle önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda karbohidrat içimine beklenen glukoz ve insülin cevapları elde edilmiştir (bakınız şekil 4.6, 4.7 ve 4.8). Bizim çalışmamızda elde edilen maksimum insülin değeri $58 \pm 8 \mu\text{U/ml}$ 'dir. Nygren ve arkadaşları ise çalışmalarında (34) insülin pikini $67 \pm 10 \mu\text{U/ml}$ olarak bildirmişlerdir. Bu insülin düzeylerinin karaciğerde glukojen yıkımı yahut glukoneogenesis yoluyla glukoz yapımını tümüyle durdurdukları ve periferde glukoz alımını arttırdıkları bildirilmiştir (34). İnsulin pik değerleri arasındaki bu farklılık analiz yöntemlerimizin farklılığından kaynaklanabilir. Nygren ve arkadaşlarının çalışmasında serum insülin düzeyleri radioimmünoassay yöntemiyle çalışılırken bizim çalışmamızda plazma insülin analizi enzim immünoassay yöntemiyle gerçekleştirilmiştir.

5 mg/kg/dakika glukoz tüketim hızıyla hesaplandığında bizim içeceğimizin vücuda verdiği 48 gr glukoz 70 kg'lık bir şahsın yaklaşık 2.5 saatlik bazal glukoz tüketimini karşılamaktadır. Bu sayede sıvı alımının kesilmesiyle operasyon arasında geçecek sürede vücudun glukoz tüketimi eksojen kaynaklardan karşılandığından endojen glukojen depoları korunmuş ve hasta stres durumuyla tok vaziyette karşılaşmış olacaktır. Bu durumun yararları bölüm III.1'de ayrıntılarıyla tartışılmıştır.

Bizim kullandığımız içeceğin berrak sıvılardan iki önemli farkı vardır. Birincisi, önemli miktarda karbohidrat içermektedir; ikincisi, bu karbohidrat polimer yapısında olduğundan ozmolalitesi monomer solüsyonlara göre düşük olup mide boşalma hızı 120. dakikada suyla eşittir. Bunun yararları bölüm III.2'de ayrıntılarıyla tartışılmıştır.

Hastalara bizim çalışmamızda sintigrafik tetkik uygulanmıştır. Sintigrafik tetkik uygulanabilmesi, deneğin yahut hastanın ve çalışmayı yürütenlerin nükleer tıp ünitesine bağımlılığını getirmektedir. Nükleer tıp ünitesiyle ameliyathaneler çoklukla fiziksel olarak ayrı ve uzak mekanlar olduğundan gerçek ameliyat öncesi tabloda mide boşalmasının çalışılması zorlaşmaktadır. Bu engelin aşılabilmesi için son yıllarda gerçek zamanlı ultrasonografi ile mide boşalmasının izlenmesi denenmiş ve bu yöntemle elde edilen sonuçların sintigrafik tekniği ile elde edilenlerle aynı geçerlilikte olduğu gösterilmiştir (71 , 72). Ultrasonografi yöntemi, sintigrafik çalışmaların diğer bir olumsuz yönü olan deneğin zararsız dozda da olsa

radioaktiviteye maruz kalmasını ortadan kaldırmaktadır. Bizim çalışmamızda ultrasonografi ile elde edilen verilerin analizini sağlayacak yazılım temin edilemediğinden zorunlu olarak sintigrafi yöntemi uygulanmıştır. Ultrasonografi yönteminin hasta başında uygulanabilirliği ameliyat öncesi son beslenmenin ne zaman yapılacağı kadar önemli bir husus olan, mide barsak cerrahisi uygulanmayan hastalarda ameliyat sonrası ilk beslenmenin en erken ne zaman yapılabileceğinin çalışılmasında da önemli bir avantaj sağlayabilir.

Pratik uygulamada bizim çalışmamızda olduğu gibi kişinin önce 10 saat aç bırakılıp sonra beslenmesi gibi bir uygulama anlamsız olacaktır. Pratikte operasyondan önceki normal akşam yemeğinden sonra katı gıda alımının kısıtlanması ve gece boyunca, anestezi uygulamasından önceki ikinci saate kadar kişinin açlık ve susuzluk hissettikçe diğer berrak sıvılarla birlikte Nutricia preop içeceği istediği miktarda tüketmesine izin verilmesi mümkündür. Böyle bir uygulama anestezi öncesi son alınan sıvı hacminin büyük olmasını da önleyecektir.

VI. Özet

Bu çalışmamızda, bir gece önce uygulanan 10 mg diazepamın 10 saatlik bir açlık süresi sonrasında içilen, %12 polimer yapısında karbohidrat içeren özel geliştirilmiş içeceğin mideden 2 saat içinde tümüyle boşalmasını engellemediği gösterilmiştir. Ancak 90. dakikadaki boşalmanın bireyler arasında büyük farklılıklar gösterebildiği, bu farklılıkların diazepam premedikasyonuna değil bireysel farklılıklara bağlı olduğu diazepam verilmediğinde de benzer sonuçların alınmasıyla ortaya çıkmıştır.

Mide boşalmasını geciktirici faktörlerin kişide bulunmadığından anestezi öncesi muayenede büyük ölçüde emin olduğu takdirde Nutricia preop içecek anestezi uygulamasından 2 saat önce kişilere güvenle içirilebilir.

VII. EK

Tezimizin tamamlanmasından buyana geçen zamanda konuyla ilgili bazı gelişmeleri, tez bütünlüğünü bozmadan aşağıda sunacağım.

1. Perioperatif içecek: halen ülkemizde yahut başka herhangi bir ülkede ticari ürün olarak pazarlanmamıştır. Bugüne kadar yapılan araştırma nitelikli çalışmaların sonuçları doğrultusunda formülasyonunda değişikliğe gidilmekte olduğu öğrenilmiştir (73). Araştırma çalışmaları da esasen Nygen ve Thorell ekibince sürdürülmektedir (74).
2. Preoperatif açlık süresi: özellikle çocuklarda ve erişkinlerde bu hususta uygulama talimatları (guideline) ve metaanaliz, derleme makaleler yayınlanmıştır. Bunların ortak eğilimi berrak sıvıların (clear fluids) kontrendike bir durum olmadıkça preoperatif 3.-2. saate kadar alınabileceğidir (75-78). Postoperatif erken besleme konusunda da çocuk ve erişkinlerde yayınlar bulunmaktadır. Eğilim, kontrendikasyon bulunmadıkça ve operasyon süresi kısa ise erken beslemenin faydalı olduğu yönündedir (79-80). Ancak, metodolojisi sorunlu olmakla birlikte, diğer yayınların aksine erken postoperatif enteral beslemenin solunum mekaniklerinde bozulmaya yolaçtığına dair bir yayın da mevcuttur (81).
3. Aspirasyon pnömonisi: yoğun bakım ve mekanik ventilasyon hastaları ile ilgili olanlar hariç tutulduğunda, bu konuda ikisi 2001, diğeri 1999 yılında olmak üzere üç derleme yayınlanmıştır, bunlarda aspirasyon pnömonisinin insidansı 1/2500-3000 olarak verilmektedir (82-84). Berrak sıvıların iki saat önceye kadar alınmasını önermektedir (82,84). Mide içeriğinin hacminin önemi konusu halen muğlaktır.
4. Kısa süreli açlığın metabolik etkileri: uzun yıllar yalnızca pasif bir trigliserid deposu olduğu varsayılan adipoz dokunun çok sayıda hormon ve sitokin salgıladığının (leptin, PPAR γ , adiponektin, adiposin vd) ve metabolizmada adeta hiperaktif diye tanımlanabilecek rolünün ortaya konulması bu hususun yeniden düşünülmesini gerektirmektedir (85-87). Sağlıklı genç erkeklerde (ortalama yaş 32.3 \pm 2.0) glukoz metabolizmasının 2 deoksiglukozun (2DG) farmakolojik dozlarıyla engellenmesinin arteriel plazma epinefrin düzeyini %2530, norepinefrin düzeyini ise %186 arttırdığı bildirilmiştir (86). Doğal olarak kısa süreli açlık tam bir glukoprivasyonla eşdeğer olmamakla beraber riskli hastalarda karbohidrat eksikliğinin büyük bir metabolik strese yolaçacağı açıktır. Ratlarda, 24 saatlik açlığın intestinal mukoza kitlesinde belirgin azalma yaptığı ve ayrıca mikrovillus membran akışkanlığının da değiştiği bildirilmiştir (87). Bu bulgu insanlarda geçerli ise uzamış açlık durumundan sonra yapılan operasyonlarda, enteral beslenmenin tolere edilmesinde büyük sorunlar olacağı düşünülebilir.
5. Circadian Clock: son yıllarda, kriptokromların bulunuşu ve nonfotik "zamanlayıcı" mekanizmaların gösterilmesi, suprakiazmatik nukleusta (SCN) eksprese olarak biyolojik saatimizi ayarlayan Tim 1, Tim 2, Per ve diğer clock genlerinin açığa çıkarılması bu alanda bilgi patlamasına yolaçmıştır (88).

Ayrıntılarına girmeyeceğimiz bu çalışmalar, saatin sanıldığından daha hızlı ayarlandığını ve metabolik genlerin burada önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (89).

2001 yılında Science'da yayınlanan bir çalışmada (90) ise, bir transgenik rat modelinde SCN başta olmak üzere üst merkezlerden bağımsız ve **beslenme ile ayarlanan (entrainment) circadian clock** mekanizmasının karaciğerde bulunduğu bildirilmiştir. Ratlarda 10 saatlik açlık periodları **ikinci günde** saatin sapmasına yolaçmaktadır. Stokkan ve arkadaşlarının (90) bu çalışmasının insan benzerliği bildirildiği takdirde tez konumuzla ilgili neredeyse tüm bilgilerin gen ekspresyonu düzeyinde yeniden yazılması gerekecektir.

03 Ekim 2001



VIII. Literatür

1. Agarwal A, Chari P, Singh H. Fluid deprivation before operation. *Anaesthesia* 1989;44:632-4.
2. O'Flynn PE, Milford CA, Fasting in children for day case surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1989;71:218-9.
3. Schreiner MS, Triebwasser A, Keon TP. Ingestion of liquids compared with preoperative fasting in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1990;72:593-7.
4. Maltby JR, Sutherland AP, Sale JP et al. Preoperative oral fluid. is a five hour fast justified? *Anesth Anal* 1986;65:112.
5. Schreiner MS, Triebwasser A, Keon TP. Ingestion of liquids compared with preoperative fasting in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1990;72:593-7.
6. Hutchinson A, Maltby JR, Crawford RG. Gastric fluid volume and pH in elective inpatients. coffee or orange juice vs overnight fast. *Can J Anaest* 1988;35:55-8.
7. Maltby JR, Reid CRG, Hutchinson A. Gastric fluid volume and pH in elective inpatient. Part II. coffee or orange juice with ranitidine. *Can J Anaest* 1988;35:16-9.
8. Maltby JR, Elliot RH, Warnell I et al. Gastric fluid volume and pH in elective inpatient. triple prophylaxis is not superior to Ranitidine alone. *Can J Anaest* 1988;35:12-15.
9. Minami H, McCallum RW. The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterology* 1984;86:1592-610.
10. Splinter WM, Steward JA, Muir JG. The effects of preoperative apple juice on gastric contents. thirst and hunger in children. *Can J Anaesth* 1989;36:55-8.
11. Crawford M, Lerman J, Christensen S, et al. Effects of duration of fasting on gastric fluid pH and volume in healthy children. *Anesth Analg* 1990;71:400-3.
12. Philips S, Hutchinson S, Davidson T. Preoperative drinking does not affect gastric contents. *Br J Anaesth* 1993;70:6-9.
13. Sandhar BK, Gorsky GV, Maltby JR et al. Effect of oral liquids and ranitidine on gastric fluid volume and pH in children undergoing outpatient surgery. *Anesthesiology* 1989;71:327-30.
14. Gorsky GV, Maltby JR. Fasting guidelines for elective surgery patients (editorial) *Can J Anaesth* 1990;72:589-92.
15. Cote CJ. NPO status after midnight for children-a reappraisal (editorial). *Anesthesiology* 1990;72:589-92.

16. Stunnin L. How long should patients fast before surgery? Time for new guideline (editorial). *Br J Anesth* 1993;70:103.

17. Green CR, Pandit SK, Schork MA: Preoperative fasting time: Is the traditional policy changing? Results of a National Survey. *Anesth Analg* 1996;83:123-8.

18. Eriksson LI, Sandin R. Fasting guidelines in different countries. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:971-4.

19. Olsson GL, Hailen B, Hambraeus-Jonzon K. Aspiration during anaesthesia: a computer-aided study of 185358 anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:84-92.

20. Hardy JF, Lepage Y, Bonneville-Chouinard N. Occurrence of gastro-esophageal reflux on induction of anaesthesia does not correlate with the volume of gastric content. *Can J Anaesth* 1990; 37: 502-8.

21. Scarr M, Maltby JR, Jani K, Sutherland LR. Volume and acidity of residual gastric fluid after oral fluid ingestion before elective ambulatory surgery. *CMAJ* 1989; 141:1151 -4.

22. Roberts R, Shirley MA. Reducing the risk of aspiration during cesarean section. *Anesth Analg* 1974; 53: 859-68.

23. Hutchinson A, Maltby JR, Reid CR. Gastric fluid volume and pH in elective inpatients. Part 1: coffee or orange juice versus overnight fast. *Can J Anaesth* 1988; 35: 12-5.

24. Maltby JR, Sutherland AD, Sale JP, Shaffer EA. Preoperative oral fluids: is a five-hour fast justified prior to elective surgery? *Anesth Analg* 1986; 65:1112-6.

25. Sutherland AD, Stock JG, Davies JM. Effects of preoperative fasting on morbidity and gastric contents in patients undergoing day-stay surgery. *Br J Anaesth* 1986;58: 876-8.

26. MD, 1999

35: 12-5.

31. Maltby JR, Lewis P, Martin A, Sutherland LR. Gastric fluid volume and pH in elective patients following unrestricted oral fluid until three hours before surgery. *Can J Anaesth* 1991; 38(4): 425-9.

32. Splinter WM, Schaefer JD. Unlimited clear fluid ingestion two hours before surgery in children does not affect volume or pH of stomach contents. *Anaesth Intens Care* 1990; 18: 522-6.

33. Crawford M, Lerman J, Christensen S, Farrow-Gillespie A. Effects of duration of fasting on gastric fluid pH and volume in healthy children. *Anesth Analg* 1990; 71: 400-3.

34. Nygren J, Thorell A, Jacobsson H et al: Preoperative gastric emptying, effects of anxiety and oral carbohydrate administration. *Ann Surg* 1995; 222: 728-34.

35. Hunt J, Pathak J. The osmotic effects of some simple molecules and ions on gastric emptying. *J Physiol* 1960; 154:254-9.

36. Schreiner MS, Triebwasser A, Keon TP. Ingestion of liquids compared with preoperative fasting in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1990; 72: 589-92.

37. Maltby JR, Sutherland AD, Sale JP, Shaffer EA. Preoperative oral fluids: is a five-hour fast justified prior to elective surgery? *Anesth Analg* 1986; 65:1112-6.

38. Hutchinson A, Maltby JR, Reid CR. Gastric fluid volume and pH in elective inpatients. Part 1: coffee or orange juice versus overnight fast. *Can J Anaesth* 1988; 35: 12-5.

39. Goodwin AP, Rowe WL, Ogg TW, Samaan A. Oral fluids prior to day surgery: the effect of shortening the pre-operative fluid fast on postoperative morbidity. *Anaesthesia* 1991; 46: 1066-8.

40. Sutherland AD, Stock JG, Davies JM. Effects of preoperative fasting on morbidity and gastric contents in patients undergoing day-stay surgery. *Br J Anaesth* 1986; 58: 876-8.

41. Maltby JR, Elliott RH, Warnell I et al: Gastric fluid volume and pH in elective surgical patients: triple prophylaxis is not superior to ranitidine alone. *Can J Anaesth* 1990; 37(6): 650-5.

42. Maltby JR, Koehli N, Ewen A, Shaffer EA. Gastric fluid volume, pH and emptying in elective inpatients. Influences of narcotic atropine premedication, oral fluid, and ranitidine. *Can J Anaesth* 1988; 35: 562-6.

43. Hill GL. Disorders of nutrition and metabolism in clinical surgery understanding and management. Edingburgh, Churchill Livingstone, 1992.

44. Ljungqvist O, Efendic S, Eneroth P et al. Nutritional status and endocrine response to hemorrhage." *Can J Physiol Pharmacol* 1986; 64:1185-8.

45. Ware J, Ljungqvist O, Norberg KA, Nylander G. Osmolar changes in haemorrhage: the effects of an altered nutritional status. *Acta Chir Scand* 1982; 148: 641-6.

46. Ljungqvist O, Jansson E, Ware J. Effect of food deprivation on survival after hemorrhage in the rat. *Circulatory Shock* 1987; 22: 251-60.

47. Ljungqvist O, Boija PO, Esahili H, Larsson M, Ware J. Food deprivation alters liver glycogen metabolism and endocrine responses to hemorrhage. *Am J Physiol* 1990; 259: E692-8.

48. Thorell A. Insulin resistance after elective surgery and the effect of preoperative glucose infusion. Stockholm, Repro-print AB, 1993.

49. Quiros G, Ware J: Cardio-vascular and metabolic alterations caused by hemorrhage in fed and starved rats. *Acta Physiol Scand* 1983; 117: 397-403.

50. Nettlebladt CG, Mibegovic A. Pretreatment with oral carbohydrate solution prevents fatal outcome after hemorrhage in food deprived rats. *Clin Nutr* 1995; 14: S36.

51. Ljungqvist O, Boija PO, Esahili H, Larsson M, Ware J. Food deprivation alters liver glycogen metabolism and endocrine responses to hemorrhage. *Am J Physiol* 1990; 259: E692-8.

52. Esahili AH, Boija PO, Ljungqvist O, Rubio C, Ware J. Twenty-four hour fasting increases endotoxin lethality in the rat. *Eur J Surg* 1 991 ; 157: 89-95.

53. Ljungqvist O, Jansson E, Ware J. Effect of food deprivation on survival after hemorrhage in the rat. *Circulatory Shock* 1987; 22: 251-60.

54. Nettlebladt CG, Mibegovic A. Pretreatment with oral carbohydrate solution prevents fatal outcome after hemorrhage in food deprived rats. *Clin Nutr* 1995; 14: S36.

55. Sunzel H: Effects of surgical trauma on the liver glycogen in fasting and in glucose-fed patients. *Acta Chir Scand* 1963; 125:118-128.

56. Lolley DM, Myers WO, Ray JF 3rd, Sautter RD, Tewksbury DA. Clinical experience with preoperative myocardial nutrition management. *J Cardiovasc Surg* 1985; 26: 236-43.

57. Oldfield GS, Commerford PJ, Opie LH. Effects of preoperative glucose-insulin-potassium on myocardial glycogen levels and on complications of mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91 : 874-8.

58. Ljungqvist O, Thorell A, Gutniak M, Haggmark T, Efendic S. Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 329-336.
59. Nutricia A/S; 11-07-96 tarihli "Nutritional Sciences" başlıklı dosya.
60. Rehrer NJ. The Maintenance of fluid balance during exercise. *Int J Sports Med* 1994; 15:122-5.
61. Foster C, Costill DL, Fink WJ. Gastric emptying characteristics of glucose and glucose-polymer solutions. *Res Q Exerc Sport* 1980; 52:299-305.
62. Sole C, Noakes T. Faster emptying of glucose-polymer and fructose solutions than of glucose in humans. *Eur J Appl Physiol* 1980; 58:183-6.
63. Everett LL, Kallar SK. Current status of treatment to prevent preoperative aspiration in outpatients. *Anesthesiol Clin North Am* 1996;14:679-93.
64. Cohen MM, Duncan PG, Pope WDB, et al. A survey of 112.000 anesthetics at one teaching hospital. *Can Anesth Soc J* 1986; 33:22-31.
65. Tired L, Desmots J, Hatton E, et al. Complications associated with anesthesia: A prospective survey in France. *Can Anesth Soc J* 1986; 33:33-6.
66. Nygren J, Thorell A. Safety and patient well-being after preoperative oral intake of carbohydrate rich beverage. *Clin Nutr* 1996; 15(suppl 1): 30.
67. Nygren J, Thorell A. Infusions of insulin and glucose before surgery abolish immediate postoperative insulin resistance. *Clin Nutr* 1996; 15: S17.
68. Splinter WM, Steward JA, Muir JG. Large volumes of apple juice preoperatively do not affect gastric pH and volume in children. *Can J Anaesth* 1990; 37:36-9.
69. Scott AM, Kellow JE, Shuter B. et al. Effects of cigarette smoking on solid and liquid intragastric distribution and gastric emptying. *Gastroenterology* 1993;104: 410-6,
70. Søreide E, Strømskag KE, Steen PA. Statistical aspects in studies of preoperative fluid intake and gastric content. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39:738-43.
71. Søreide E, Søreide JA, Holst-Larsen H, et al. Studies of gastric content: Comparison of two methods. *Br J Anaesth* 1993; 70:360-2.
72. Søreide E, Hausken T, Søreide JA, et al. Gastric emptying of a light hospital breakfast. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:549-53.
73. Türker Dumlu, Numil AŞ- İstanbul. Enteral ürünler ürün sorumlusu, 28.09.2001. Şahsi görüşme.

74. Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate nutrition: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:255-259.
75. Maltby JR. Pre-operative fasting guidelines. Update in *Anesthesiology* 2000;12:article 2. (www.nda.ox.ac.uk/wfsa adresinden temin edilmiştir)
76. Warner MA, Caplan RA, Epstein BS et al. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration. *Anesthesiology* 1999;90:896-905.
77. Splinter WM, Schreiner MS. Preoperative fasting in children. *Anesth Analg* 1999;89:80-9.
78. Sethi AK, Chattarji C, Bhargava SK et al. Safe pre-operative fasting times after milk or clear fluid in children. *Anaesthesia* 1999;54:51-9.
79. Patolia DS, Hilliard RLM, Toy EC, Baker B. Early feeding after cesarean: randomized trial. *Obstet Gynecol* 2001;98:113-6.
80. Broadman LM. Perioperative alimentionation in pediatric patients: when to stop, when to start and what to give. *Semin Pediatr Surg* 1999;8:18-22.
81. Watters JM, Kirkpatrick SM, Norris SB et al. Immediate postoperative enteral feeding results in impaired respiratory mechanics and decreased mobility. *Ann Surg* 1997;226:369-80.
82. Ng A, Smith G. Gastroesophageal reflux and aspiration of gastric contents in anesthetic practice. *Anesth Analg* 2001;93:494-513.
83. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001;344:665-71.
84. Engelhardt T, Webster NR. Pulmonary aspiration of gastic contents in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;83:453-60.
85. Kersten S, Mandard S, Tan NS et al. Characterization of the fasting- induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator- activated receptor target gene. *J Biol Chem* 2000;275:28488-93.
86. Elman I, Goldstein DS, Adler CM et al. Inverse relationship between plasma epinephrine and testosterone levels during acute glucoprivation in healthy men. *Life Sci* 2001;68:1889-98.
87. Ferraris RP, Carey HV. Intestinal transport during fasting and malnutrition. *Annu Rev Nutr* 2000;20:195-219.
88. Young MW, Kay SA. Time zones: a comparative genetics of circadian clocks. *Nat*

Rev Genet 2001;2:702-15.

89. Best JD, Maywood ES, Smith KL, Hastings MH. Rapid resetting of the mammalian circadian clock. J Neurosci 1999;19:828-35.

90. Stokkan K, Yamazaki S, Tei H, et al. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. Science 2001;291:490-3.

