

T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**KULAK BURUN BOĞAZ AMELİYATLARINDA TİVA VE
İNHALASYON ANESTEZİ UYGULAMALARININ
POSTOPERATİF BULANTI KUSMA GELİŞİMİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Dr Merih Dilan Albayrak

UZMANLIK TEZİ



İSTANBUL, 2013

T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**KULAK BURUN BOĞAZ AMELİYATLARINDA TİVA VE
İNHALASYON ANESTEZİ UYGULAMALARININ
POSTOPERATİF BULANTI KUSMA GELİŞİMİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Dr Merih Dilan Albayrak

Tez Danışmanı

Yrd Doç Dr A. Sanem Özata

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, bana ve çalışma arkadaşlarıma her zaman sevgi, şefkat ve anlayış gösteren, asistanı olmaktan onur duyduğum, daima minnet ve rahmetle anacağım değerli hocam Prof Dr Kutay AKPİR'e,

Tezimin oluşturuluş aşamasında ve uzmanlık eğitimim boyunca değerli fikir ve görüşleriyle bana yol gösteren sayın hocam Prof Dr Tolga Simru TUĞRUL'a,

Asistanlığımın son döneminde tanıma fırsatı bulduğum, tezimin hazırlanmasında önemli katkıları olan, bilgi ve tecrübelerine daima ihtiyaç duyacağım değerli hocalarım Prof Dr Ercüment YENTÜR, Prof Dr Mert ŞENTÜRK ve Doç Dr Füsun BULUTÇU YÜZER'e,

Tezimin hazırlanması ve eğitimim boyunca emek ve desteğini esirgemeyen, birlikte keyifle çalıştığım sevgili tez danışmanım Yard Doç Dr Aslıhan Sanem ÖZATA'ya, uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden yararlandığım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli uzmanlarım Yard Doç Dr Sibel ŞENER, Yard Doç Dr Türker ŞENGÜL ve Uzm Dr Olgaç BEZEN'e,

Tez vakalarımın operasyonlarını başarıyla gerçekleştiren, tezimi hazırlamamda desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli KBB hekimlerimiz Doç Dr Melih Güven GÜVENÇ ve Uzm Dr Gaffar ASLAN'a,

Desteklerini daima hissettiğim sevgili anne ve babama,

Birlikte yürüyor olmaktan onur ve mutluluk duyduğum, sevgi ve desteği ile bana güç veren sevgili eşim Akif ALBAYRAK'a

Ve varlığıyla günümü aydınlatan biricik kızım Güneş ALBAYRAK'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1	ÖZET	1
2	SUMMARY	3
3	GİRİŞ	5
4	GENEL BİLGİLER	7
4.1	TARİHÇE	7
4.2	TOTAL İNTRAVENOZ ANESTEZİ (TİVA)	8
4.3	PROPOFOL	10
4.3.1	Farmakokinetik Özellikleri	11
4.3.2	Metabolizma ve Eliminasyon	11
4.3.3	Uygulama	12
4.3.4	Farmakolojik Etkiler	12
4.4	REMİFENTANİL	14
4.4.1	Farmakokinetik Özellikleri	15
4.4.2	Uygulama	16
4.4.3	Farmakolojik Etkiler	16
4.5	SEVOFLURAN	18
4.5.1	Fizikokimyasal özellikler	18
4.5.2	Metabolizma ve toksisitesi	19
4.5.3	Anestezi etkinliği ve uyanma	19
4.5.4	Farmakolojik Etkileri	19
4.6	KBB CERRAHİSİNDE ANESTEZİ	21
4.7	BULANTI-KUSMA TANIMI ve FİZYOLOJİSİ	24
4.8	POSTOPERATİF BULANTI KUSMA (POBK)	25
4.9	ONDANSETRON	28
4.10	DEKSAMETAZON	28
5	GEREÇ ve YÖNTEM	30
6	BULGULAR	34
7	TARTIŞMA	41
8	SONUÇ	46
9	KAYNAKLAR	47

SİMGE ve KISALTMALAR

ASA : America Society of Anesthesiologists

dk : dakika

G : Gauge

g : gram

HFIP : hexafluoroisopropanol

5-HT3 : 5-hidroksi triptamin

iv : intravenöz

KBB : Kulak burun boğaz

kg : kilogram

KRTZ : Kemoreseptör triger zon

l : litre

MAC : Minimum alveolar konsantrasyon

mcg : mikrogram

mg : miligram

min : minute (dakika)

ml : mililitre

mmHg : milimetre civa

ng : nanogram

NTS : Nucleus tractus solitarius

POBK : Postoperatif bulantı kusma

sn : saniye

TIVA : Total intravenöz anestezi

VAS : Verbal analog skala

VDS : Verbal deskriptif skala

1 ÖZET

Postoperatif Bulantı Kusma (POBK) genel anestezi sonrası hastaya verdiği rahatsızlığın yanında hastanede kalış süresini, hastalığın düzelmesini ve derlenme zamanını da uzatan ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir.

Biz çalışmamızda günlük pratikte sıklıkla uygulanan Kulak Burun Boğaz (KBB) girişimlerinde, inhalasyon anestezisi ve Total İntravenöz Anestezi (TİVA) yöntemlerinin, farklı profilaktik antiemetik ajanlar da ekleyerek, POBK üzerine etkilerini araştırdık.

Çalışmaya, aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra, KBB ameliyatı yapılması planlanan, ASA I-II risk grubu, 18-55 yaş arası, POBK için bilinen risk faktörlerinden en az birinin mevcut olduğu toplam 120 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar randomize edilerek Grup 1 (TİVA), Grup 2 (TİVA-Deksametazon), Grup 3 (TİVA-Ondansetron), Grup 4 (Sevofluran), Grup 5 (Sevofluran-Deksametazon), Grup 6 (Sevofluran-Ondansetron) adıyla altı gruba ayrıldı.

Anestezi indüksiyonu 1 mcg/kg Fentanyl, 2 mg/kg Propofol, 0,5 mg/kg Atrakuryum ile gerçekleştirildi.

Grup 1, 2 ve 3'te yer alan hastaların anestezi idamesi 0,1 mg/kg/dk Propofol, 0,2 mcg/kg/dk Remifentanil kullanılarak TİVA ile sağlandı.

Grup 4, 5 ve 6'da yer alan hastaların anestezi idamesi %2 Sevofluran ile oksijen-hava (%50-%50) ve 0,2 mcg/kg/dk Remifentanil infüzyonu ile sağlandı.

Grup 2 ve 5'te yer alan hastalara indüksiyondan hemen sonra 8 mg Deksametazon iv yolla uygulandı. Grup 3 ve 6'da yer alan hastalara ameliyat bitiminden önce 4 mg Ondansetron iv yolla uygulandı.

Hastalara cerrahi bitiminde postoperatif analjezinin sağlanması amacıyla opioid türevi ilaçlar uygulanmadı. Deksketoprofen veya Tenoksikam ve gerektiğinde parasetamol tercih edildi.

Hastalar postoperatif 0-2 saat, 2-6 saat, 6-24 saat (taburculuk sonrası) aralıklarında olmak üzere toplam 24 saat boyunca POBK yönünden değerlendirildi. Taburculuk sonrası

tüm hastalara telefon edilerek POBK şiddeti sorgulandı. Olgulardaki POBK şiddeti dört aşamalı verbal deskriptif skala (VDS) ile belirlendi.

Çalışmamızda, KBB girişimlerinde, propofol ve remifentanil ile TİVA uygulaması tercih edildiğinde, POBK'nın önlenmesi için profilaktik antiemetik gerekmediği sonucuna vardık. Anestezi idamesinin Sevofluran ile sağlandığı durumlarda ise profilaktik Ondansetron uygulanması ile POBK yeterli ölçüde önenebilir.

2 SUMMARY

Comparison between total intravenous anesthesia and inhalation anesthesia in ENT surgery: postoperative nausea and vomiting

Postoperative nausea and vomiting (PONV) is still a common problem of anesthesia including delayed discharge and recovery time.

In our study we compared total intravenous anesthesia with propofol-remifentanyl and inhalation anesthesia with sevoflurane preventing PONV in Ear Nose Throat (ENT) surgery. We used two different prophylactic antiemetics in order to find out the most adequate modality to prevent PONV

After informed consent was obtained, 120 patients ASA I-II class between 18-55 years undergoing ENT surgery including at least one risk factor for PONV were enrolled in the study.

Patients were randomized to 6 groups as Group 1 (TIVA), Group 2 (TIVA-Dexamethasone), Group 3 (TIVA-Ondansetron), Group 4 (Sevoflurane), Group 5 (Sevoflurane-Dexamethasone), Group 6 (Sevoflurane-Ondansetron).

For induction of anesthesia 1 mcg/kg Fentanyl, 2 mg/kg Propofol, 0,5 mg/kg Atracurium were used to all patients.

Maintenance of anesthesia in group 1, 2 and 3 was performed with TIVA using 0,1 mg/kg/min Propofol and iv 0,2 mcg/kg/min Remifentanyl.

Maintenance of anesthesia in group 4, 5 and 6 was achieved with %2 Sevoflurane, oxygen and air mixture (%50-%50) and 0,2 mcg/kg/min Remifentanyl infusion.

Dexamethasone 8 mg iv was administered immediately after induction to the patients in Group 2 and 5. Ondansetron 4 mg iv was administered at the end of the surgery to the patients in Group 3 and 6.

To provide postoperative analgesia Dexcetoprophen or Tenoxicam was administered and also Parasetamol if needed. Opioid derivative drugs were not used in any groups.

PONV was recorded in determined time intervals as 0-2, 2-6, 6-24 (after discharge) hours in patients. All the patients were called by phone after discharge and questioned about PONV severity. PONV severity was determined with verbal descriptive scale. (VDS)

In conclusion, if TIVA using propofol and remifentanyl is preferred in ENT surgery, prophylactic antiemetics are not required for the prevention of PONV. When Sevoflurane is used for maintenance of anaesthesia, iv Ondansetron prophylaxis can adequately prevent PONV.

3 GİRİŞ

Son yıllarda gittikçe artan sayıda hasta, gününbirlik cerrahi işlemlerle opere edilmektedir. Günümüzde uygulanan anestezi pratiğinde, en düşük maliyet ve en yüksek hasta memnuniyeti sağlamak, anestezi tekniğinin seçiminde oldukça önemli bir yer tutmaktadır.

Kulak burun boğaz (KBB) cerrahisi hava yolunun paylaşılması zorunluluğu, hava yolundan uzak kalınması, ortaya çıkan kan, püy ve doku parçalarının solunum yoluna aspirasyon riski gibi anestezi açısından dikkat edilmesi gereken bazı özelliklere sahiptir.

(1)

KBB cerrahisinde, cerrahi şartların iyileştirilmesi için kontrollü hipotansiyon uygulanması tercih edilen bir yöntemdir. Bu amaçla hastanın pozisyonu, ventilasyonun kontrolü yanısıra, hızlı ve kısa etkili vazodilatatörler (sodyum nitroprusid, nitrogliserin, ürapidil), beta blokerler (propranolol, esmolol), ganglion blokerleri (trimetafan) ve yüksek doz potent inhalasyon anestezikleri (halotan, izofluran) gibi farmakolojik ajanlar da kullanılabilir. Bununla birlikte her bir yöntemin kendine özgü avantajları ve dezavantajları mevcuttur. (2-5)

Genel anestezi sonrası ilk 24 saat içerisinde, kusma ile birlikte veya tek başına bulantı gelişmesi şeklinde tanımlanabilen postoperatif bulantı kusma (POBK), hastaların %20 ila % 30'unda görülen ciddi bir postoperatif sorundur. (6-9) POBK, hastaya verdiği rahatsızlığın yanında, hastanede kalış süresini, hastalığın düzelmesini ve derlenme zamanını da uzatır. (10)

KBB cerrahisi POBK insidansını arttıran risk faktörlerinden biridir. (11) Bu girişimlerde kusma ve öğürme kanamaya ve ağrıya da neden olabilmektedir. (12) POBK sıklığını arttıran diğer risk faktörleri arasında; kadın cinsiyet, sigara kullanmama, laparoskopi, laparotomi, göz, baş-boyun ameliyatları, jinekolojik, ürolojik ve intraabdominal girişimler, operasyonun süresi, taşıt tutması ve/veya POBK öyküsü, kullanılan inhalasyon anestezikleri ve opioidler sayılabilir. (7, 9, 13)

KBB cerrahisinde, hasta memnuniyetsizliğinin en büyük nedenlerinden biri olan POBK riskinin yüksek oluşu, bu girişimlere yönelik en doğru genel anestezi yaklaşımını ve profilaktik ajanların araştırılmasını zorunlu kılmıştır.

Total intravenöz anestezi (TİVA), inhalasyon anestezisinin yol açtığı, operasyon odası atmosferinin kirlenmesi, postoperatif bulantı ve kusma gibi birçok yan etkiyi engeller. (14,15)

1977' de kullanıma giren propofol ise hızlı başlayan etkisi, idamesinde birikici etkisinin gözlenmemesi ve oldukça hızlı bir derlenme sağlaması nedeniyle TİVA sırasında sıkça kullanılmaktadır. (15) Propofol ayrıca gününbirlik cerrahide POBK'yı azaltması nedeniyle tercih edilebilecek en iyi genel anesteziktir. (11)

Bir opioid analjezik olan remifentanil, azot protoksite iyi bir alternatif olup, hızlı etki başlangıcı ve dağılım hacminin az, klirensinin hızlı olması nedeniyle uzun süreli kullanımdan sonra bile hızlı derlenme, postoperatif dönemde solunum depresyonu olmaksızın uyanma profili sağlayabilme, nonspesifik esterazlar tarafından metabolize olma gibi özelliklere sahiptir. (16) Propofol ile birlikte kullanıldığında ek hipotansif ajan kullanımına gerek kalmadan etkin kontrollü hipotansiyon ve uygun cerrahi saha sağladığı bildirilmiştir (5,17)

İlk klinik uygulaması 1975'te bildirilmiş olan Sevofluran ise hızlı etkili, kardiyovasküler ve solunum sistemine istenmeyen etkileri daha az olan yeni bir inhalasyon anestezisidir. Kanda erirliğinin düşük olması, uyanmanın da hızlı olmasını sağlar. (18)

Çalışmamızda KBB cerrahisine yönelik anestezide; Propofol ve Sevofluran'ı kısa etki süreli bir opioid olan remifentanil ile kombine ederek her iki grupta uygulanan farklı profilaktik ajanların POBK gelişimi üzerine etkileri incelenmiştir.

4 GENEL BİLGİLER

4.1 TARİHÇE

Modern anestezi 1846'da eter'in kullanılması ile başlar. 1863'te kullanımı yaygınlaşan azot protoksit ise aslında 1772'de izole edilmiş ve analjezik etkisi 1800'de fark edilmiştir. Gerek eter, gerekse azot protoksit'in anestezi amacıyla kullanımlarında dış hekimlerinin önemli rolü olmuştur. (19)

1950'li yıllardan önce kullanılmakta olan anestezi maddelerinin çoğunun yanıcı ve patlayıcı olması; ameliyathanelerde giderek daha çok elektrikli alet bulunmasının bu riski arttırması sebebiyle, bu ajanların kullanımlarını sınırlamıştır. Daha sonraları ideal bir anestezi ajan bulunması için sürdürülen çalışmalar sonucu 1956'da Halotan geliştirilmiş, günümüze kadar yaygın olarak kullanılmış fakat özellikle karaciğer üzerine bildirilen toksik etkileri nedeniyle kullanımından uzaklaşmıştır. (19, 20)

Bundan sonra bulunan anestezi maddelerinin çoğu da halojenli hidrokarbon ve eterler olup, bunların en yenileri hızlı derlenme sağlamaları ile dikkat çeken Desfluran ve Sevoflurandır. İdeal anestezi maddesi bulunması konusundaki çalışmalar halen devam etmektedir. (19, 20)

Kendileri anestezi maddesi olmasa da, kas gevşetici etkileri nedeniyle, anestezi uygulamasının vazgeçilmez ilaçları olan kas gevşeticiler, anestezi maddelerinden çok önce bilinmekte idi. Anestezi sırasında kas gevşemesi sağlamak amacı ile kullanımına ise 1942'de başlanmıştır. (19)

İntravenöz genel anestezi maddelerinin gelişimi son 70 yıldır anestezi uygulamalarının önemli bir parçası haline gelmiştir. 1935'te Tiyopental'in kullanıma girmesiyle intravenöz (iv) anestezi yaygınlaşmaya başlamış ve dengeli anestezi kavramı ortaya çıkmıştır. 1977 yılında kullanıma giren Propofol, Tiyopental'e göre bazı avantajları olan bir alkilfenol bileşiğidir. Kullanıma girdiğinden beri özellikle hızlı derlenme profili nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Propofol opioidler gibi analjezik ajanlar ile kombine edildiği zaman, yeterli bir genel anestezinin tüm komponentlerini sağlayabilir. TİVA olarak isimlendirilen bu yöntem, herhangi bir volatil ajana duyulan gereksinimi ortadan kaldırabilir. Son yıllarda, özellikle ortam havasının kirlenmesinin ve hasta ile ilgili diğer

endişelerin artması ile TİVA kullanımını giderek yaygınlaşmaktadır. Daha potent ve kısa etkili analjeziklerin kullanıma girmesinin de bunda önemli katkısı olmuştur. (19,20)

Remifentanil, klinik kullanımını 1996'da ABD'de onaylanan yeni sentetik bir μ -opioid reseptör agonistidir. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi remifentanile diğer opioidlerden farklı olarak organ işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olması ve dolayısıyla etkisinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkması özelliği kazandırır. Remifentanilin kandan hızla eliminasyonu, bu ilacın aralıklı veya bolus olarak kullanılması yerine iv infüzyon şeklinde uygulanmasını gerektirmektedir.(21-23)

4.2 TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ (TİVA)

TİVA, geleneksel inhalasyon anestezisine karşı alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

İnhalasyon anesteziklerinin toksik olması, ortam havasını kirleterek çalışanları etkilemeleri gibi sakıncaları dikkate alınarak, büyük ve uzun süreli cerrahi girişimlerde de ağırlıklı olarak iv anestezik kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu uygulama hipnotik etkinin iv ajanın infüzyon şeklinde verilmesi ile sağlandığı bir dengeli anestezi şekli sayılabilir. Bu yöntem hızlı, kolay, güvenilir bir anestezi sağlarken, genellikle daha ekonomik de olmaktadır. (24)

TİVA ile, maske ile inhalasyondaki boğulma hissi, anestezik ajanın hoşça gitmeyen kokusu, bilincin yavaş olarak kalkması, indüksiyonun uzun sürmesi gibi hastayı rahatsız eden sakıncalar olmaz. TİVA'da kullanılan iv ajanların; patlama ve yanma riski yoktur, kalbi katekolaminlere karşı hassaslaştırmazlar, daha iyi bir kardiyovasküler stabilite sağlarlar, ventriküler aritmi, miyokardiyal depresyon görülme olasılığı azdır. TİVA'da derlenme daha hızlı ve düzgündür. POBK insidansı düşüktür. Hastalar ağrıdan daha az şikayet ederler. Vücuttan atılmaları pulmoner fonksiyona bağlı değildir. (24, 25)

Sürekli infüzyon anestezisinde kullanılan ilaçların ideal özellikleri şunlardır: (24, 26)

1. Suda eriyebilmeli.
2. Tercihen sudaki solüsyonu bulunmalı, solüsyonu stabil olmalı, solüsyon ışığa maruz kalınca bozulmamalı.
3. Kullanılan enjektör ve setlere absorbe olmamalı.

4. İntraarteriyel veya damar dışına verildiğinde doku hasarı yapmamalı, intravenöz enjeksiyon yerinde ağrı, flebit, tromboza yol açmamalı.
5. Hızlı, düzgün ve güvenilir bir uyku ve uyanma sağlamalı, etkisini bir kol, beyin dolaşım zamanı içinde göstermeli.
6. Etki süresi kısa olmalı, karaciğer, kan veya damardan zengin diğer organlar tarafından metabolize edilerek inaktive olmalı.
7. Metabolitleri inaktif olmalı, toksik olmamalı, suda eriyebilmeli.
8. Vital fonksiyonlar üzerine etkisi minimal olmalı.
9. Kümülatif etki göstermemeli.
10. Aşırı duyarlılık yapmamalı.
11. Teratojenik olmamalı.
12. Postoperatif psişik reaksiyonlara neden olmamalı.
13. İndüksiyonda istemsiz kas hareketlerine, rijiditeye ve hıçkırığa neden olmamalıdır.

Günümüzde henüz tüm bu özellikleri gösteren ideal bir iv anestezi madde yoktur. Uygulama sırasında anestezide düşen görev, elinde bulunan ilaçlar içinde hasta ve girişim için en uygun olanını seçmesidir. (24, 26)

TİVA için günümüzde kullanılmakta olan ajanlar şunlardır: (26)

- Propofol
- Etomidat
- Midazolam
- Ketamin
- Alfentanil
- Fentanil
- Remifentanil

4.3 PROPOFOL

Propofol diğer hipnotik maddelerle yapısal benzerliği olmayan çabuk ve güvenilir hipnoz oluşturan, GABA reseptörleri üzerinden etkili olan bir ajandır. Son yıllarda kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Aynı zamanda benzodiazepinlerin bağlandığı yerden daha uzak bir bölgede GABA ile düzenlenen geçişi artırması son zamanlarda tespit edilmiştir (27).

Hızlı indüksiyon sağlaması, etki süresinin kısa olması, toksik metabolitlere dönüşmemesi ve birikim yapmaması gibi özellikleri ile etkili bir iv anestezi ajanı olduğu gösterilmiştir (28, 29).

Propofolün bir özelliği de antiemetik etki göstermesidir. Propofolün bu özelliği GABA reseptörlerindeki etkisi ile area postrema oluşturduğu serotonin azaltıcı etki ile açıklanabilir. Antiemetik etki oluşturan median propofol konsantrasyonu 343 ng/ml olarak saptanmıştır. Bu konsantrasyona 10-20 mg'lık bolusu takiben 10 µcg/kg/dk 'lık infüzyonla ulaşılabilir. Anestezi idamesinde kullanılan propofolün, POBK'nın önlenmesinde, anestezinin sonunda eklenen propofolden (sandviç tekniği) üstünlüğü çalışmalarla gösterilmiştir. (29)

POBK'nın önlenmesinde idame infüzyonunun sandviç tekniğine üstünlüğü, sandviç tekniğinde ajanın konsantrasyonu hızla düşerken, idame infüzyonunda ajan sonlandırıldıktan sonra da konsantrasyonun önce hızlı azalarak hastanın uyanmasına imkan vermesi fakat daha sonra plazma konsantrasyonunun yavaş azalması ve saatlerce terapötik konsantrasyonun üzerinde kalmasıdır. (29)

Propofolün pH'ı 6-8,5 sudaki pKa'sı 11 dir. ICI 35868, disoprofol ve disoprivan diğer isimleri olup ilk kez Kay ve Rolly tarafından 1977'de çabuk etki gösteren bir iv anestezi ajanı olarak tanımlanmıştır (30).

Kimyasal yapısı; 2,6 diizopropilfenol, 2,6 1-metil-etil fenoldür (31).

Bugün kullanılan formu, %10 soya yağı, %2,25 gliserol, %1,2 yumurta fosfotidlerinden elde edilen aköz emülsiyonun %1'lik solüsyonudur (32, 33).

Bakteriyel kontaminasyonda çok iyi bir besi yeri olması ve uzun süreli infüzyonlarda metabolitlerinin etkilerinin kestirilememesi gibi dezavantajları vardır. İlaç 25°C'nin altında, donmayacak şekilde saklanmalı, ampuller kullanmadan önce çalkalanmalıdır (34).

Kimyasal açıdan barbitürat, steroid imidazol gibi ajanlara benzemeyen, alkil fenol kategorisinden anestezi bir ajandır. Propofol, yüksek derecede lipofiliktir. %98 oranında proteinlere bağlanır. Alkol fenol derivesi olduğundan suda erimez (35).

4.3.1 Farmakokinetik Özellikleri

Propofol, yüksek oranda lipofilik olması nedeniyle iv yoldan verilmesini takiben beyin gibi yüksek perfüzyonlu dokulara hızlı ve yaygın olarak dağılır (36).

Anestezi başlangıcı tiyopental ve metoheksitalle benzer biçimde, kol-beyin dolaşımı içinde sağlanır (31, 36).

Propofolün ilk dağılım yarı ömrü 2-8 dakika (dk), eliminasyon yarı ömrü ise 1-3 saattir (29).

Propofolün dokulara dağılımı 3 kompartmanlıdır. Tek doz uygulama sonrası 3 adet yarılanma ömrü söz konusudur. Birinci yarılanma ömrü, 1,8-4,1 dk dır. İkinci yarılanma ömrü 35-40 dk olup kandan metabolik temizlenmesi ile ilgilidir. İlk ikisi perfüze olan dokulara dağılımı yansıtır. Üçüncü ya da terminal yarılanma ömrü ise 262-309 dk kadardır. Kötü perfüze olan dokulardan propofolün geri dönüşünü yansıtır (29, 37).

4.3.2 Metabolizma ve Eliminasyon

Propofolün metabolizması oldukça hızlı olup 30 dk içinde %80 oranında metabolitlerine dönüşür. Çocuklardaki metabolizması ise daha hızlıdır (38).

Propofol, karaciğer tarafından hızla glukronid ve sülfata konjuge edilerek suda çözünen ve böbrekten itrah edilen bileşikler oluşturulur. Propofolün %1'den azı idarla değişmeden, sadece %2'si ise feçesle atılır (29).

İv verilen dozun yalnızca %20'si kanda değişmeden kalır. Propofol vücut klirensinin, hepatik kan akımı değerlerinin üzerinde olması, ekstra hepatik mekanizmaların metabolik klirens katkıda bulunduğunu, propofolün karaciğer dışında da metabolize olduğunu veya atıldığını göstermektedir. Bu organ muhtemelen akciğerdir. Hızlı metabolizma ve yüksek klirens oranı çabuk uyanmayı açıklamaktadır (29, 39).

4.3.3 Uygulama

Propofol tek doz bolus olarak verildiğinde, anestezinin başlaması hem doza hem de enjeksiyonun yapılış hızına bağlıdır. Yapılan bir çalışmada propofol 2 mg/kg dozda 60 saniyenin (sn) üzerinde verildiğinde ortalama indüksiyon zamanı 50,5 sn olarak bulunmuştur. Ancak ilacın verilme süresi 5 sn'ye düşürüldüğünde, indüksiyon zamanı 21,5 sn olarak tesbit edilmiştir (40).

Yaş ile propofolün indüksiyon dozu arasında belirgin bir ilişki vardır. Propofolün erişkinlerde indüksiyon için en az 2.25 mg/kg bolus dozu gerekliyken, yaşlılarda propofole hassasiyet arttığından 1.25-1.75 mg/kg'lık dozlar yeterli olmaktadır (39, 40). Çocuklarda yapılan çalışmalarda ise 2-2.5 mg/kg'lık propofol dozlarının yetersiz kaldığı görülmüştür (34).

Enjeksiyon sırasında ağrıya yol açabilir ve nadiren de olsa uygulandığı vendede tromboflebit gelişebilir. Enjeksiyon sırasındaki ağrı tiyopentalden daha fazla, etomidatdan daha az veya eşit, metoheksital ile aynı miktardadır. Enjeksiyon sırasındaki ağrı geniş bir ven kullanılması, el sırtındaki venlerden kaçınılması veya propofolün içine lidokain eklenmesi ile azaltılabilir (29).

Propofol, ideal iv indüksiyon ajanı özelliklerine sahip olduğu için bolus ve infüzyon şeklinde, oksijen, azotproksit ve opioidlerle birlikte kombine edilerek genel anestezide, sedasyon amacıyla yoğun bakım ünitelerinde kullanılır (41).

Genel anestezinin idamesinde kullanım dozu cerrahinin tipi ve birlikte kullanıldığı ilaca bağlı olmak üzere, 3-15 mg/kg/saat arasında değişir. İlk 20-30 dk süresince 12 mg/kg/saat, daha sonraki 20-30 dk süresince 9 mg/kg/saat, daha sonra da 6 mg/kg/saat'lik bir infüzyon hızı önerilebilir (24).

4.3.4 Farmakolojik Etkiler

4.3.4.1 Kardiovasküler Etkiler:

Propofolün en belirgin etkisi anestezinin indüksiyonu sırasında arteriyel kan basıncındaki azalmadır. 2-2,5 mg/kg'lık bir indüksiyon dozu sistolik kan basıncında %25-

40'lık bir azalmaya neden olur. Benzer değişiklikler ortalama ve diyastolik kan basınçlarında da görülür (29).

Propofolün indüksiyon dozundan sonra sistemik basınçtaki azalma vazodilatasyona ve muhtemelen miyokardiyal depresyona bağlıdır. Propofolün vazodilatör etkisi sempatik aktivitede azalma, düz kaslarda intrasellüler kalsiyum mobilizasyonuna direkt etki, endotel hücrelerinde prostasiklin sentezi inhibisyonu, anjiotensin-II aracılığı ile olan kalsiyum girişinin azalması, potasyum ATP kanallarının aktivasyonu ve nitrik oksit stimülasyonuna bağlı gibi görünmektedir (29).

Propofolün indüksiyon dozundan sonra kalp hızında belirgin değişiklik gözlenmez. Propofolün hipotansiyona taşikardik yanıtı inhibe etme şeklinin barorefleks mekanizmasının tekrar ayarlanması veya inhibisyonu yolu ile olduğu öne sürülmüştür (29).

Opioidler ile premedikasyon yapılmış hastalarda ortalama kan basıncındaki düşüş daha belirgindir. Propofol endotrakeal entübasyona hemodinamik cevabı tiyopentalden daha büyük oranda baskılar (42).

Propofol; atım hacminde, kardiyak indekste, sistemik vasküler rezistansta azalma yaparak, sol kalbin işini önemli derecede azaltır. Anestezi indüksiyonunda görülen hipotansiyon dozun ayarlanması ile minimuma indirilebilir. Propofole bağlı olarak gelişen hemodinamik değişiklikler yaşlı ve kardiovasküler performansı bozuk hastalarda, özellikle sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş olanlarda daha belirgindir. Ayrıca propofolün verilış hızı ve dozu, hastanın postürü ve hidrasyon durumu da hemodinamide önemli rol oynar (43).

Propofol normal ventilasyonda (normokapni) serebral kan akımını %51 oranında azaltır, serebral vasküler dirençte %55 artma yapar ve sonuçta serebral oksijen tüketiminde %36 azalma olur (44).

4.3.4.2 Solunumsal Etkiler:

Bolus doz propofol uygulamasını takiben ilk görülen solunumsal değişiklikler önce tidal volümde belirgin azalma ve takipne ardından da apne gelişimidir. Propofolün indüksiyon dozu %25-30 insidansla apne ile sonlanır. Apnenin insidansı ve süresi doza,

uygulama hızına ve eş zamanlı olarak uygulanan premedikasyona bağlı olarak değişebilir (29).

Propofol, solunum merkezinin karbondioksite olan duyarlılığını deprese eder, hipoksiye solunum yanıtını baskılar, aynı zamanda hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun boyutunu da azaltır (29).

Propofol, larengeal refleksleri deprese eder. Yüzeysel anestezide bile airway genellikle tolere edilebilmekte ve laringospazm nadir görülmektedir. (44)

4.3.4.3 Diğer Etkiler:

Propofolün karaciğer üzerine minimal etkisi olmakla beraber, böbreklerin fonksiyonunu etkilemez (45).

Propofol kafa içi basıncı normal veya artmış hastalarda kafa içi basıncını azaltır. Kafa içi basıncı normal olan hastalarda kafa içi basıncındaki azalma (%30) serebral perfüzyon basıncında küçük bir artışla birlikte (29).

Non depolarizan veya depolarizan kas gevşeticilerle oluşan bloğu potansiyalize etmez (29).

Malign hipertermiyi tetiklemez ve bu durumdaki hastalarda seçilecek ajandır (24, 29).

Propofolün düşük dozlarda belirgin antiemetik etkisi bulunmaktadır (29).

Propofol polimorfonükleer kemotaksisi azaltır fakat adherens, fagositoz ve öldürme üzerinde etkisi yoktur (29).

Porfirialı hastalarda güvenle kullanılabilir (46).

4.4 REMİFENTANİL

ABD’de remifentanilin klinik kullanımı, Temmuz 1996’da onaylanmıştır. Bu yeni opioid artık dünyanın birçok ülkesinde düzenli olarak klinik kullanıma girmiştir. (22)

Remifentanil genel anestezide destekleyici olarak kullanımda, ilk ultra kısa etkili opioiddir. Şu anda mevcut olan formu glisin içerir, bu nedenle epidural veya intratekal kullanımı kontrendikedir (21).

Tüm opioidler gibi POBK insidansını arttırma özelliği olmakla beraber strabismus cerrahisi uygulanan çocuklarda sevofluran ve remifentanil kombinasyonu fentanil ile kıyaslandığında POBK'nın daha az olduğu fakat postoperatif ağrı skorunun arttığı saptanmıştır (21).

1, 2 ve 5 mg'lık flakonlar halinde piyasada mevcut olup, 25 veya 50 µg/ml solüsyonlar halinde uygulanması tavsiye edilir. Bu şekilde hazırlandığında, pH'sı $\pm 3,0$ ve pKa'sı 7.07'dir. Solüsyonun pH'sı 4'den küçük olduğunda 24 saat stabil olarak kalır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %92'dir (47).

Remifentanilin, μ reseptörlerine δ ve κ reseptörlerine nazaran daha fazla afinitesi olduğu gösterilmiştir. Kompetitif olarak naloksan tarafından antagonize edilebilir. Ana metaboliti remifentanil asittir. Remifentanil asit, benzer şekilde μ , δ ve κ reseptörlerine bağlanır, fakat afinitesi remifentanilden daha azdır. Aynı zamanda çalışmalar bu metabolitin potensinin remifentanile göre 800–1200 kat daha az olduğunu göstermiştir (48).

Kan ve doku nonspesifik esterazları tarafından metabolize edilmesi remifentanile diğer opioidlerden farklı farmakokinetik profil sağlamaktadır (21).

4.4.1 Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanilin yapısında, diğer piperidin derivesi olan opioidlerden farklı olarak, kan ve diğer dokulardaki nonspesifik esterazlarca yıkılmasını sağlayan ester bağı mevcuttur (21, 48).

Remifentanil hızlı etki başlangıcına, düşük dağılım hacmine ve hızlı redistribüsyon özelliğine sahiptir. Terminal yarı ömrü 8.840 dk olarak tespit edilmiştir (48). Farmakokinetiği renal ve hepatic yetmezlikten fark edilebilir derecede etkilenmemektedir. Remifentanil psödokolinesteraz için substrat değildir ve bu nedenle psödokolinesteraz defektinden etkilenmez (21).

Remifentanilin kandan hızla eliminasyonu, bu ilacın aralıklı veya bolus olarak kullanılması yerine iv infüzyon şeklinde uygulanmasını gerektirmektedir. Yarı ömrü, klirensi ve distribüsyonu infüzyon süresinin uzunluğundan ve miktarından etkilenmez. Üç saat infüzyondan sonra bile remifentanilin plazma konsantrasyonunun %50'ye düşmesi 5-7

dk içinde olmaktadır. Oysa bu süre alfentanilde 50-60 dk'dır. İnfüzyonun kesilmesinden sonra, hiçbir rezidüel etki olmaksızın etkisinin geri dönmesi 3-6 dk sürer. Bu nedenle remifentanil kesildiğinde veya kesilmeden hemen önce analjezik verilmelidir (23).

Diğer piperidin sınıfındaki opioidler gibi plasentaya geçer, buna rağmen diğer opioidlerin aksine fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder (48).

4.4.2 Uygulama

Remifentanilin etki süresi çok kısadır ve opioid etkisini sürdürebilmek için ilk infüzyon dozundan önce veya hemen sonra idame infüzyonun başlatılması zorunludur. Dengeli anestezi için remifentanil infüzyon oranı 0,1-1 µg/kg/dk dır (49).

Postoperatif ağrı kontrolü düşük doz remifentanil infüzyonu ile başarılı bir şekilde sağlanır. 0,05-1 µg/kg/dk sürekli infüzyonu operasyon sonrasında yeterli analjezi sağlar (50).

4.4.3 Farmakolojik Etkiler

4.4.3.1 Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Remifentanilin kalp atım hızını ve kan basıncını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hemodinamik değişiklikler glikopirolat premedikasyonu ile azaltılabileceği gibi, iv adrenerjik ajanlarla da tedavi edilebilir (49).

Uygulama sırasında görülen bradikardi ve hipotansiyon doz bağımlı değildir ve kan basıncındaki düşüşler daha çok bradikardi varlığında ortaya çıkar. Oluşan bradikardi ve hipotansiyon; remifentanil infüzyon hızının azaltılması, kullanılan diğer anestezi ajanlarının azaltılması, iv sıvı replasmanı ve vazopresör ajanlar ile düzeltiler (51, 52).

Remifentanilin 5 µg/kg altındaki dozlarda histamin salıverilmesine yol açmadığı gösterilmiştir (51).

4.4.3.2 Solunum Sistemine Etkileri

Remifentanil doza bağımlı olarak solunumu deprese eder. Diğer fentanil analoglarının tersine, remifentanilin solunumu deprese edici etkisi uygulama süresinin artması ile değişmez (23).

Diğer anestezi ajanlarının yokluğunda, kan konsantrasyonu 4-5 µg/ml olduğunda respiratuar değişiklikler görülür. Genel anestezi alan hastalarda solunumsal iyileşmenin hızı, kullanılan diğer anestezi ajanlarına bağlıdır (49).

4.4.3.3 Serebrovasküler Etkiler

İzofluran-nitrozoksit anestezisi altında 0,5-1 µg/kg remifentanil infüzyonu intrakranial basınç değişikliğine sebep olmamıştır. Remifentanil ve nitrozoksit kullanılan hastalarda karbondioksite verilen serebrovasküler yanıt sabit kalmıştır. 8 µg/kg doza kadar remifentanil uygulanan hastalarda EEG'de epileptik değişiklikler görülmemiştir (52).

4.4.3.4 Diğer Etkileri

Remifentanil doza ve uygulama hızına bağlı olarak kas rijiditesine sebep olmaktadır. Düşük dozlarda ise periferik kas rijiditesi meydana gelebilir. Hipnotik ajanlar ve nöromusküler blokerler kullanıldığında kas rijiditesi görülme sıklığı azalmaktadır. İnfüzyon hızının azaltılması veya kesilmesi, nöromusküler ajan kullanılması ile kas rijiditesi engellenebilir (51).

Remifentanil, 30 µg/kg dozda uygulanması halinde bile plazma histamin seviyelerini artırmadığı gösterilmiştir (51).

Remifentanil uygulanmasından sonra intraoküler basınç değişikliği görülmemiştir (51).

4.5 SEVOFLURAN

Fluorometyl-2,2,2-trifloro-1-(triflurometil) etil eter yapısında, yanmaz, patlamaz, hafif ve hoş kokulu bir inhalasyon ajanıdır. 1960'da Regan Wallin tarafından sentez edilmiş, 1970'lerde Japonya'da kullanılmaya başlanmıştır. 1990'larda Amerika Birleşik Devletlerinde piyasaya sürülmüştür (53).

Fizikokimyasal özelliklerine aşağıda değinilmiştir (53).

4.5.1 Fizikokimyasal özellikler

- Oda sıcaklığında stabildir.
- Patlamaz ve yanmaz.
- Molekül ağırlığı (g) : 200,05
- Kaynama noktası (760 mmHg'da): 58.6 °C
- Özgül ağırlığı (25 °C/ 4 °C): 1.53
- Buhar basıncı (mmHg 24/25 °C): 197
(mmHg 20 °C): 157
- Kan/gaz dağılım katsayısı: 0.63
- Yağ/gaz dağılım katsayısı: 47
- Beyin/kan dağılım katsayısı: 1.7
- MAC (18 yaş): %2.93,
(87 yaş): %1.3
- Metal, kauçuk ve plastik ile reaksiyona girmez.
- UV ışığında stabildir.
- Sodalime ile Compound A bileşimini yapar.
- Antioksidan gerektirmez.
- Aditif gerektirmez.

4.5.2 Metabolizma ve toksisitesi

%5'den daha az miktarda metabolize olur. Metabolizması p450 enzim sistemi üzerinden olur. İnorganik florid ve karbondioksit salınması sonucu hexa fluoro isopropanol (HFIP) oluşur. HFIP, glukuronik asitle konjuge olur ve üriner bir metabolit olarak elimine edilir (54).

Sevofluran anestezisi sırasında, inorganik fluorid düzeyi yükselse de böbrekte defluorinizasyon az olması nedeniyle nefrotoksisite görülmediği bildirilmiştir (53, 54).

Sodalime, barolime gibi CO2 absorbanlarıyla etkileşir. Bileşik A (Compound A) denilen florometilli bir vinileter oluşur. Bileşik A oluşumunun, biyokimyasal hasar ve klinik olarak anlamlı renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi hala belirsizdir ve kanıtlanamamıştır. En az 2 L/dk gaz akımı sayesinde Bileşik A oluşumu inhibe edilir ve tekrar solunması engellenir (55).

Sevofluran metabolizması trifluoroasetikasit üzerinden olmadığından hepatotoksik yan etkisinin olmadığı düşünülmektedir (56).

4.5.3 Anestezi etkinliği ve uyanma

Alveolar konsantrasyonu hızlı bir şekilde yükselir. Anestezi indüksiyonu kolay ve hızlıdır. Öksürük, laringospazm ve soluk tutma gibi problemlerle karşılaşmaz (57).

Sevofluranın 18 yaşındaki bir hastada MAC değeri % 2.93'tür ve 87 yaşında % 1.3'e kadar azalır (58).

Çocuklarda MAC değeri yüksektir. Yenidoğanlar için % 3,3, 1-6 ay için % 3,2, 6ay-1yaş için % 2,5 ve 1-9 yaş için % 2,03'tür. İndüksiyon ve uyanma tam ve hızlıdır (59).

4.5.4 Farmakolojik Etkileri

4.5.4.1 Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Sevofluran, dolaşım sistemini ve miyokardiyal kontraktileti deprese eder. Sistemik vasküler rezistansta ve arteriyel kan basıncında izofluran ve desflurana göre daha az düşüş oluşturur. Bunun nedeni, kalp hızı ve kardiyak debiyi fazla değiştirmeden etki

göstermesidir. Negatif inotropik bir ajandır. Sistemik vazodilatasyon yapar. Koroner kan akımını %29 oranında artırır. İskemi sırasında bile koroner kan akımı, sevofluran anestezisi sırasında korunur ve koroner çalma sendromu tanımlanmamıştır. Disritmik etkisi olmadığı ileri sürülmektedir (60, 61).

4.5.4.2 Solunum Sistemine Etkileri

Rahatsız edici kokusu ve hava yoluna irritan etkisi olmaması, inhalasyon ile indüksiyonu mümkün kılar. Sevofluran diğer inhalasyon ajanları gibi doza bağlı solunum depresyonu yapar. Doza bağlı olarak tidal volümde ve dk ventilasyonunda azalma, buna karşılık solunum frekansında artma meydana getirir (62). Sonuçta, PaCO₂ artar ve CO₂'deki bu artışa solunum cevabı azalır (63). Sevofluranın solunum depresan etkisi, medüller solunum nöronların santral depresyonu ve diafragmanın fonksiyon ve kontraktilesinin depresyonu sonucudur (64, 65).

Sevofluran diğer inhalasyon ajanlarına benzer şekilde bronkodilatasyon meydana getirir. Ayrıca hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe ettiği de gösterilmiştir (66).

4.5.4.3 Merkezi Sinir Sistemine Etkileri

Diğer inhalasyon ajanları ile benzer etkiye sahiptir. Sevofluran serebral vasküler rezistansı ve serebral metabolik hızı azaltır (67).

Artan anestezi dozlarında verildiğinde, kafa içi basıncını artırmayacağı görülmüştür (68).

4.5.4.4 Diğer Etkileri

Diğer inhalasyon ajanları gibi sevofluran yeterli derecede kaslarda gevşeme meydana getirir. Ek olarak, nondepolarizan nöromusküler blokerlerin etkisini potansiyalize eder. Myastenia Gravisli bir hastada nöromusküler transmisyonun dramatik olarak kötüleştiği bir vaka da rapor edilmiştir (69).

Sevofluranın trombosit agregasyonu üzerine inhibitör etkisi olduğu da bildirilmiştir (70).

4.6 KBB CERRAHİSİNDE ANESTEZİ

KBB girişimlerinde anestezi uygulamasını diğer uygulamalardan ayıran bazı özellikler vardır (1).

Havayolunun cerrahla paylaşılması zorunluluğu ve anesteziistin havayolundan uzak kalması KBB girişimlerinin ilk göze çarpan özelliklerindedir (1).

Üst solunum yolu obstrüksiyonunun tanısı ve neden olan lezyonların cerrahi tedavisi KBB uygulamalarının önemli bir kısmını oluşturur. Bu hastalarda anestezi özellik taşıır (1).

KBB cerrahisi POBK insidansını arttıran risk faktörlerinden biridir (11). Bu girişimlerde kusma ve öğürme kanamaya ve ağrıya da neden olabilmektedir (12).

Kan, püy ve doku parçalarının solunum yoluna aspirasyonu olasılığı nedeniyle girişim öncesi, sırası ve sonrasında bazı önlemler alınmalıdır; *preoperatif olarak*, laringeal refleksi deprese edebileceklerinden opioid türü premedikandan kaçınılmalıdır, *perioperatif olarak*, yeterli derecede şişirilmiş de olsa, ameliyat sonunda veya kaza ile indirilen kafın üzerinde biriken sekresyon ve kan akciğerlere aspire edilebilir. Bu nedenle kaf şişirilse de mümkün olan vakalarda, larenkse nemli ve vazelinli bir rulo gaz veya sünger yerleştirmekte yarar vardır. Kuru ve boğazda uzun süre bırakılan rulo gazın farenjit olasılığını artıracığı unutulmamalı ve rulo ekstübasyondan önce çıkarılmalıdır. Girişim sonunda yutkunma ve öksürük reflekslerinin hızla döneceği bir anestezi yöntemi seçilmelidir, *postoperatif olarak*, ekstübasyondan önce farenks görülerek aspire edilmeli, bu sırada refleks aktivitenin varlığı araştırılmalı, hasta hafif baş aşağı ve yan pozisyonda tutularak izlenmelidir (1).

Travma veya malignite nedeniyle yapılan maksillofasial girişimler, larinjektomi, faringolarinjektomi gibi girişimler lokalizasyon, girişim süresi, kanama ve havayolunun girişim süresi ve sonrasında kontrolü bakımından özellik taşırlar (1).

Bu bölgeyi ilgilendiren hastalıkların büyük bir kısmında alerjik ve enfeksiyöz komponentin varlığı, solunum yollarının irritabilitesini artırır, spazm, öksürük ve tüpe reaksiyon yaratabilir (1).

KBB girişimlerinde yaşla ilgili faktörler de anestezi için önem taşıır. *Çocuk hastalarda* gerek anatomik, fizyolojik ve psikolojik yapıdaki farklılıklar, gerekse mevsimsel üst solunum yolu enfeksiyonu eğilimi, bu yaş grubunda anestezi uygulamasına özellik kazandırır. *Yaşlı hastalarda* çenenin atrofik, yanakların gevşek ve çökmüş, dişlerin

eksik olması gibi anatomik özellikler maske yerleştirilmesini ve bu yolla ventilasyonu güçleştirebilir. Eksik veya çürük dişler, laringoskopide güçlük yaratabilir, çürük ve sallanan dişler kırılabilir. Trismus ve temporomandibuler eklem hareketlerinde kısıtlılık, servikal ve torasik bölgelerdeki artritik değişiklikler, entübasyon, ventilasyon ve pozisyon verilmesini güçleştirebilir. Solunum sistemi ve kardiyovasküler sistemdeki değişiklikler, ilaçlara duyarlılık anestezi uygulaması sırası ve sonrasında sorunlara neden olabilir. Ani kan basıncı değişikliklerine neden olmayan, vital fonksiyonları çok az etkileyecek bir anestezi yöntemi uygulanmalıdır. Ani pozisyon değişikliklerinden kaçınılmalıdır (1).

Mikrocerrahi gerektiren girişimlerde hastanın tamamiyle hareketsiz olduğu, ancak girişim sonunda da koruyucu reflekslerin kısa sürede döndüğü bir anestezi yöntemi kullanılmalıdır (1).

KBB girişimlerinde kanamayı azaltmak ve temiz bir cerrahi alan sağlamak için lokal olarak adrenalin kullanmak gerekebilir. Hipertansiyon, tirotoksikoz, koroner arter hastalığı veya elektrolit dengesizliği olan; antihipertansif, MAO inhibitörü, trisiklik antidepresan ve diüretik alan hastalarda adrenalin kullanılmamalıdır. Topikal uygulama daha güvenilir olup uygulama yerindeki lokal vazokonstriksiyonun sistemik absorpsiyonu geciktirdiği kabul edilmektedir (1).

Lazer ışınlarının en çok kullanıldığı alanlardan biri de KBB girişimleridir. Özellikle, vokal kord papillomları, trakeal stenoz, polipler ve trakeobronşiyal malign lezyonların eksizyonunda lazer kullanılmaktadır. Lazer ışınlarının normal dokuya zarar vermemeleri, kullanılan materyalde yanma ve tutuşmaya neden olmamaları için önlemler alınmalıdır. Baş boyun kanserleri için yapılan büyük cerrahi girişimler (parotis üzerindeki işlemler), timpanoplasti gibi bazı kulak girişimlerinde, özellikle mikrocerrahi tekniği uygulandığında hipotansif teknik yararlı olacaktır. Bu teknik kanamayı azaltarak cerrahi alanın iyi şekilde görülebilmesini, cerrahi işlemin güvenli, kolay ve daha kısa sürede yapılmasını sağlar. Bu uygulamayla kan kaybındaki azalmanın % 50'ye varabildiği kabul edilmektedir (1).

KBB cerrahisinde anestezi uygulamasında kullanılan aygıtlar da önem taşır. Anestezistin hasta başından uzaklaşmasına olanak verecek devreler seçilmelidir. Endotrakeal tüpün ağız hizasında kesilmesi, kıvrık konnektör ve özel olarak şekillendirilmiş tüpler kullanılması, tespit işleminin çok iyi yapılmış olması gerekir. Ayrıca nazal veya oral entübasyona göre devrenin tespiti, makinanın yerleştirilmesi, çeşitli tipte

laringoskoplar, laringotrakeal spreylere, laringoskopi forsepsi, tüp stilesi, lokal anestezi seti, ventilasyon bronkoskopu ve gerekli bağlantıları, fiberoptik bronkoskop, ağız açacağı ve dil basacakları, trakeostomi ve krikotirotomi setlerinin hazır bulundurulması gerekir (1).

Premedikasyonda; burun ve boğaz ameliyatlarından önce, koruyucu refleksleri deprese ettiği için, orta ve iç kulak ameliyatlarında da bulantı kusmayı artırdığı için opioidlerden kaçınılmalıdır. Bu amaçla benzodiazepinler kullanılabilir (1).

Halojenli hidrokarbonların, hiperkapni, katekolamin düzeyi yüksekliği veya topikal adrenalin kullanımı söz konusu olan durumlarda ventriküler aritmilere eğilimi artırdığı bilinmektedir. Azot protoksit kapalı boşluklara diffüze olduğundan orta ve iç kulak içindeki basıncı artırır, uzun süren girişimlerde de kaf içi basıncı artırarak trakea mukozasında iskemik hasara neden olabilir (1).

Ekstübasyon, havayolunu ilgilendiren girişimler ve entübasyon güçlüğü gösteren girişimler dışında, genel ilkelere göre yapılır. Solunum yolları üzerinde yapılan girişimlerde dokular ödemli, travmatize ve duyarlıdır. Ödem veya larenksteki sekresyon ve kanın neden olduğu laringospazm, öksürük ve apne kolaylıkla obstrüksiyona yol açabilir. İyi bir aspirasyondan sonra ya anestezi derin iken veya hasta iyice uyandıktan sonra ekstübasyon yapılır. Ekstübasyon sırasında 1-1,5 mg/kg lidokain verilmesi spazm olasılığını azaltır. Özellikle tonsillektomilerde hastanın tonsil pozisyonuna getirilmesinden sonra ekstübasyonu uygundur (1).

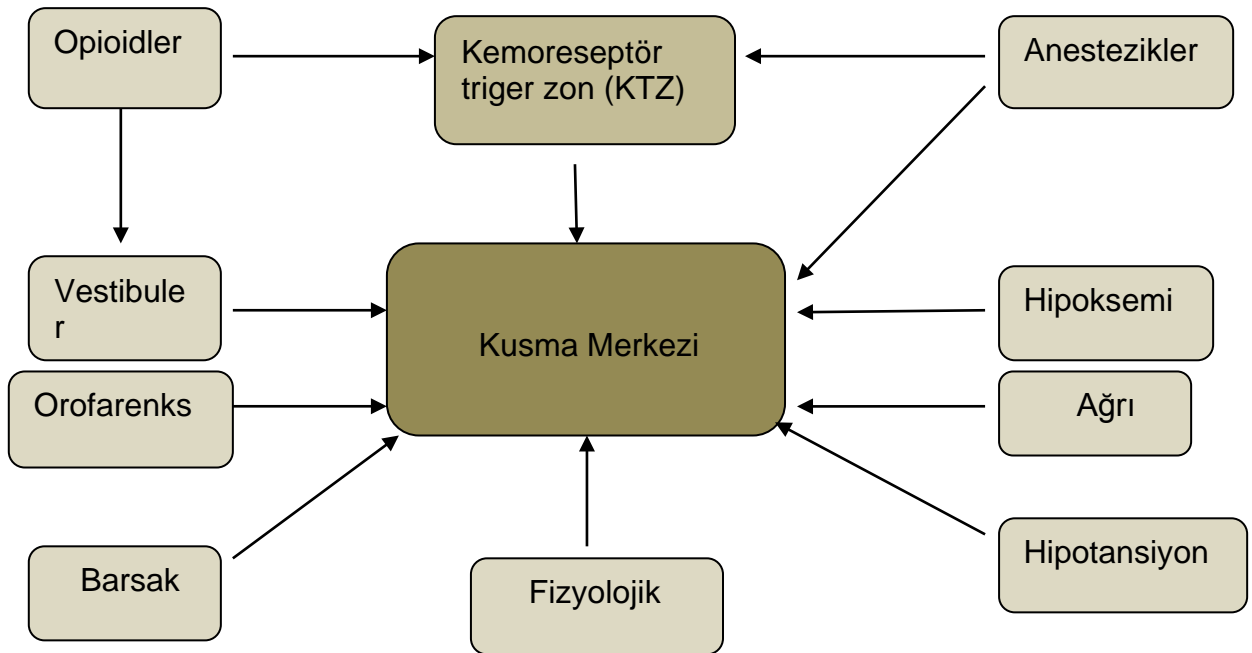
KBB girişimlerinde anestezi uygulaması bahsedilen özellikler nedeniyle farklılıklar gösterir. Biz çalışmamızda KBB cerrahisinin POBK insidansını artırma özelliğini, farklı anestezi yaklaşımları ve profilaktik ajanlar kullanarak minimize etmeyi ve hatta ortadan kaldırmayı hedefledik.

4.7 BULANTI-KUSMA TANIMI ve FİZYOLOJİSİ

Emezis sıklığı % 30-80 arasında değişir. Sıklığın bu kadar değişken olmasında tanımdaki farklılıklar da rol oynamaktadır. Bulantı rahatsız edici bir his olup kusma ile birlikte veya tek başına olabilir. *Öğürme* genellikle kusmadan önce gelişen, solunum kaslarının ritmik kasılması ile karakterize bir durumdur. *Kusma* mide-barsak içeriğinin kuvvetli bir şekilde ağızdan atılması şeklinde tanımlanabilir. *Emezis* ise bu üç durumun tamamını ifade etmekte kullanılır ve nöbetler halinde geldiğinde de *emetik epizod* olarak adlandırılır.

Emetik epizodlar, kusma merkezinin çeşitli bölgelerden kalkan uyarılara yanıtı olarak ortaya çıkar. Bu uyarılar arasında gastrointestinal sistemden kalkan uyarılar; vestibüler, vizüel ve kortikal uyarılar ile kemoreseptör trigger zon (KRTZ) 'dan kalkan uyarılar sayılabilir. KRTZ, 4. ventrikül tabanında yer alır ve kusma merkezi ile yakından ilgilidir. Burada ilaçlara ve metabolik değişikliklere duyarlı bol miktarda dopaminerjik reseptör vardır. Buradan kalkan uyarılar da kusma merkezine iletilerek kusma refleksini başlatır (71) (Şekil 4-1).

Şekil 4-1 POBK'da olası mekanizmalar (72)



Kusma merkezi, medullada, retiküler formasyonun lateralinde yer alan, kesin anatomik sınırları olmayan fonksiyonel bir bölgedir. Vazomotor aktivite, tükürük sekresyonu, solunum ve bulber kontrol merkezleri ile yakın komşuluktadır. Bu yakınlık, kusma ile birlikte gelişen fizyolojik reaksiyonlardan sorumludur. Kusma merkezinin uyarılması sonucu gelişen efferent yanıtlar 5., 7., 9., 10., 12., kranial sinirler ile diyafram ve solunum kaslarını innerve eden spinal sinirler boyunca iletilir. Sonuçta fizyolojik olmakla birlikte izledikleri sıra ve şiddetleri nedeniyle belirli bir tablo oluşturan reaksiyonlar zinciri gelişir. Bu merkezler dışında bir de antiemetik merkez varlığı ileri sürülmüştür (71).

Kusma refleksinde rolü olan bazı mediatörler vardır. KRTZ'da asetilkolin, dopamin, histamin, noradrenalin, adrenalin ve serotonin bulunmakta ve emeziste değişik şekillerde rol oynamaktadır. Bu nedenle antikolinergikler, antihistaminikler, dopamin antagonistleri ve son olarak da serotonin antagonisti gibi birbirinden farklı gruplardaki ilaçlar antiemetik olarak kullanılabilir (71).

4.8 POSTOPERATİF BULANTI KUSMA (POBK)

Genel anestezi sonrası ilk 24 saat içerisinde, kusma ile birlikte veya tek başına bulantı gelişmesi şeklinde tanımlanabilen POBK, hastaların %20 ila % 30'unda görülen ciddi bir postoperatif sorundur (6-9).

POBK, hastaya verdiği rahatsızlığın yanında, hastanede kalış süresini, hastalığın düzelmesini ve derlenme zamanını da uzatır (10). Aynı zamanda, şiddetli olduğunda sıvı-elektrolit kaybı, hava yollarına aspirasyon, ameliyat sahasının kirlenmesi, dikiş hattının zorlanması, intraoküler ve intra abdominal basıncı artırması nedeniyle de arzu edilmeyen bir durumdur (71).

POBK için risk faktörleri üç ana başlıkta toplanabilir (13):

1- Hasta ile ilgili faktörler

- Kadın cinsiyet
- Sigara kullanmama
- Taşıt tutması hikayesi/POBK hikayesi

2- Anestezi ile ilgili faktörler

- Volatil anesteziğin kullanılması
- Nitröz oksit kullanılması
- İntraoperatif ve/veya postoperatif opioidlerin kullanılması

3- Cerrahi ile ilgili faktörler

- Cerrahi süresi (sürenin her 30 dk artışı ile POBK riski % 60 artmaktadır; POBK için %10 kabul edilen referans risk oranı 30 dk sonra %16'ya yükselmektedir)
- Cerrahinin tipi (laparoskopi, laparotomi, göz, baş-boyun ameliyatları, jinekolojik, ürolojik ve intraabdominal girişimler)

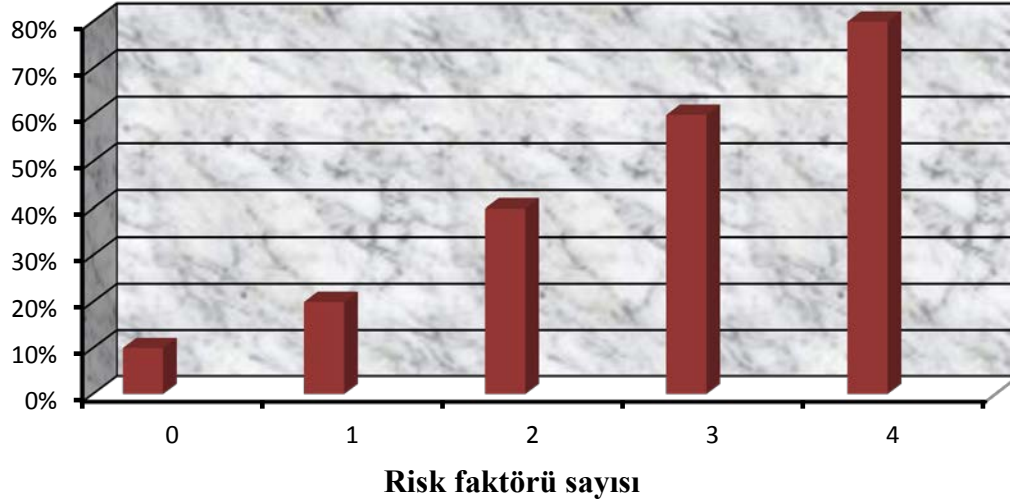
Önceleri POBK için risk faktörü olduğu düşünülen nöromusküler blokaj'ın antagonize edilmesi, obezite ve anksiyetenin POBK ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (13). Postoperatif ağrı, hipotansiyon, hareket ve sıvı alımı da POBK'yı predispoze edebilir (72).

Yetişkin hastanın POBK riskinin hesaplanabilmesi için basitleştirilmiş risk modelleri geliştirilmiştir. Herhangi bir risk faktörü olmaması durumunda POBK riskinin %10 olduğu varsayılmaktadır. Kadın cinsiyet, sigara kullanmama, POBK/taşıt tutması öyküsü, postoperatif opioid kullanılması olarak belirlenen dört risk faktöründen birinin bulunması POBK için % 20 risk ile ilişkili iken her bir risk faktörünün eklenmesi ile riskin %20 arttığı, dört faktörün de bulunması durumunda %80'e ulaştığı kabul edilmektedir (13) (Tablo 4-1, Grafik 4-1).

Tablo 4-1 Yetişkinlerde POBK risk skorlama sistemi

Risk faktörü	Puanlama
Kadın cinsiyet	1
Sigara kullanmama	1
POBK/Taşıt tutması öyküsü	1
Postoperatif opioid kullanılması	1
Toplam	0-4

Grafik 4-1 Risk faktörleri ve POBK oranı ilişkisi



POBK' nın önlenmesi ve tedavisinde kullanılan ilaçlar şunlardır: (13, 71)

- Antikolinergikler (atropin, hiyosin, skopolamin)
- Antihistaminikler (siklizin, prometazin, dramamin, dimenhidrinat)
- Fenotiazinler (klorpromazin, prometazin, proklorperazin, perfenazin)
- Butirofenonlar (droperidol, haloperidol)
- Dopamin antagonistleri (metoklopramid, domperidon)
- Serotonin reseptör antagonistleri (ondansetron, dolasetron, granisetron, tropisetron)
- Deksametazon

Emezis başladıktan sonra hastanın rahatsızlığını azaltacak bazı işlemler arasında; hastanın sıvı kaybını karşılamak, hipotansiyona fırsat vermemek, ağrısını kontrol etmek sayılabilir. Ağrının öğürme sırasında daha da artacağı durumlarda ağrı kontrolü çok önemlidir. Mekanizması bilinmemekle beraber derin nefesler almanın bulantıyı azaltıcı etkisi görülmektedir (71).

4.9 ONDANSETRON

Önemli yan etkileri olmaksızın, serotonin antagonistlerinin kemoterapi sırasındaki emeziste etkili olduğu 10 yıldan daha uzun süreden bu yana bilinmektedir. Ondansetron, POBK'da kullanılan ilk serotonin antagonistidir. Bu sınıf ilaçlara daha sonra granisetron, tropisetron, dolasetron, ramosetron ve azasetron eklenmiştir (73).

Ondansetron spesifik ve potent bir 5 hidroksi triptamin tip 3 (5-HT₃) antagonistidir. Bu nedenle 5-HT₃ reseptörlerinin neden olduğu bulantı ve kusmayı area postrema, Nukleus Traktus Solitaryus (NTS) ve/veya intestinal sistemde bloke eder (74, 75).

POBK'nın önlenmesinde oral ve iv yol kullanılırken, tedavide iv yol kullanılmaktadır (75).

Ondansetron mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilir; oral biyoyararlanımı yaklaşık %60 kadardır. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 3,3 saattir. Yaklaşık %10 oranında böbreklerden değişmeden, büyük kısmı ise metabolit konjugatı şeklinde itrah edilir (76).

En sık görülen yan etkileri baş ağrısı ve konstipasyondur. Nadir olarak göğüs ağrısı, aritmi ve anafilaktoid reaksiyon yapabilir (76).

POBK'nın önlenmesinde, tüm serotonin antagonistleri gibi ondansetronun da cerrahi bitiminde uygulandığında daha efektif olduğu gösterilmiştir. Yetişkinlerde POBK'yı önlemede önerilen iv doz 4 mg dır (13).

4.10 DEKSAMETAZON

Deksametazon, ilk olarak kemoterapi alan kanserli hastalarda antiemetik olarak etkili bir şekilde kullanılmış ve daha sonra erişkinlerde laparoskopik ve jinekolojik cerrahide ve çocuklarda tonsillektomi ve şaşılık cerrahisinde POBK'nın profilaksisinde etkinliği gösterilmiş olan bir glukokortikoiddir (77).

Deksametazon'un tek kullanımlık uygulamalarında yan etkileri az, ucuz ve biyolojik yarılanma ömrü uzundur (36-48 saat). Aynı zamanda antiemetik ve antienflamatuvar özelliklerinden dolayı postoperatif ödemi ve ağrıyı azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (77).

Deksametazonun etki mekanizması tam bilinmemektedir. Bu etkiyi; prostaglandin sentezinin santral inhibisyonu ile antiinflamatuvar etki gösterme ve bu yolla operasyon yerinden kalkan uyarıları azaltma, barsaktan serotonin (5-HT3) salınımını inhibe etme, santral sinir sisteminde permeabilite değişiklikleri yapma ve beyinde 5-HT3 turnoverini azaltma yoluyla gösterdiği bildirilmiştir (78).

Yaygın olarak kullanılan doz 8-10 mg arasındadır ve minimum etkili dozu 5 mg olarak önerilmiştir (78).

Deksametazonun, POBK' yı önlemede, çoğu profilaktik ajandan farklı olarak, anestezi indüksiyonu sırasında uygulanması önerilmektedir (13).

5 GEREÇ ve YÖNTEM

Hastane etik kurulu izni alındıktan sonra, KBB ameliyatı yapılması planlanan, ASA I-II risk grubu, 18-55 yaş arası, POBK için bilinen risk faktörlerinden en az birinin mevcut olduğu (Tablo 2-1) toplam 120 hasta çalışmaya dahil edildi. Hepatik veya renal disfonksiyonu, kontrol edilemeyen hipertansiyonu, psikiyatrik hastalık hikayesi, opioid veya benzodiazepinlerin kronik kullanım öyküsü, opioid, sevofluran veya propofol aşırı duyarlılığı, nonsteroid antienflamatuar ilaç kullanım kontrendikasyonu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların tümünün bir gün önce fizik muayeneleri yapıldı ve çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Hastalara preoperatif dönemde sedasyon amacıyla 0,05 mg/kg im midazolam yapıldı.

Ameliyathaneye alınan hastalara 20 G IV kanül ile el dorsalinden damar yolu açıldı. 2 ml/kg/saat kristalloid sıvı infüzyonuna başlandı. Kalp tepe atımı, periferik oksijen satürasyonu, noninvazif kan basıncı, end tidal karbondioksit monitorize edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar bilgisayar destekli randomizasyon tablosu ile rastgele seçilerek Grup 1 (TIVA), Grup 2 (TIVA-Deksametazon), Grup 3 (TIVA-Ondansetron), Grup 4 (Sevofluran), Grup 5 (Sevofluran-Deksametazon), Grup 6 (Sevofluran-Ondansetron) adıyla altı gruba ayrıldı.

İndüksiyon öncesinde tüm hastalara 3 dk süreyle oksijen verildi. Anestezi indüksiyonu fentanyl 1 mcg/kg, propofol 2 mg/kg, atrakuryum 0,5 mg/kg ile gerçekleştirildikten 2 dk sonra, endotrakeal entübasyon yapıldı. Perioperatif dönemde hastalara antibiyotik ve peptik ülser profilaksisi amaçlı sefazolin sodyum 1 g ve ranitidin 50 mg uygulandı. Postoperatif analjezi amacıyla 24 saatte maksimum 3x1 deksketoprofen veya maksimum 2x1 tenoksikam iv yolla uygulandı.

Grup 1’de yer alan hastaların anestezi idamesi 0,1 mg/kg/dk propofol, 0,2 mcg/kg/dk remifentanil kullanılarak TİVA ile sağlandı. Grup 2’de yer alan hastaların anestezi idamesi 0,1 mg/kg/dk propofol, 0,2 mcg/kg/dk remifentanil kullanılarak TİVA ile sağlandı ve bu gruptaki hastalara indüksiyondan hemen sonra 8 mg Deksametazon iv yolla uygulandı. Grup 3’de yer alan hastaların anestezi idamesi 0,1 mg/kg/dk propofol, 0,2 mcg/kg/dk remifentanil kullanılarak TİVA ile sağlandı ve bu gruptaki hastalara ameliyat bitiminden

15 dk önce 4 mg Ondansetron iv yolla uygulandı. Grup 4'te yer alan hastaların anestezi idamesi %2 sevofluran ile oksijen-hava (%50-%50) ve 0,2 mcg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Grup 5'te yer alan hastaların anestezi idamesi %2 sevofluran ile oksijen-hava (%50-%50) ve 0,2 mcg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Bu gruptaki hastalara indüksiyondan hemen sonra 8 mg Deksametazon iv yolla uygulandı. Grup 6'de yer alan hastaların anestezi idamesi %2 sevofluran ile oksijen-hava (%50-%50) ve 0,2 mcg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Bu gruptaki hastalara ameliyat bitiminden 15 dk önce 4 mg ondansetron iv yolla uygulandı.

Anestezik ajanların kesilmesi itibarı ile geçen toplam anestezi ve toplam cerrahi süreleri hesaplanarak not edildi. Yeterli kas gücü ve solunum fonksiyonu kazanan hastalar ekstübe edildi. Ekstübe edilen hastalar derlenme odasına alınarak Modifiye Aldrete skor sistemine (Tablo 5-1) göre değerlendirildi. Toplam skoru ≥ 9 olana kadar anestezi sonrası derlenme ünitesinde bekletildi.

Tablo 5-1 Modifiye Aldrete skor sistemi

Aktivite (emirle veya serbest hareketle)	4 ekstremitte	2 puan
	2 ekstremitte	1 puan
	0 ekstremitte	0 puan
Solunum	Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme	2 puan
	Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme	1 puan
	Apneik	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı \pm 20 mmHg preanestezik dönem	2 puan
	Kan basıncı \pm 20 – 50 mmHg preanestezik dönem	1 puan
	Kan basıncı \pm 50 mmHg preanestezik dönem	0 puan
Şuur	Tam uyanık	2 puan
	Seslenerek uyandırılıyor	1 puan
	Yanıt yok	0 puan
O2 saturasyonu	Oda havasında $>$ % 92	2 puan
	% 90 SpO2 için O2 inhalasyonu gerekli	1 puan
	O2 desteği ile $<$ % 90	0 puan

Hastalar postoperatif 0-2 saat (A), 2-6 saat (B), 6-24 saat (B) (taburculuk sonrası) aralıklarında olmak üzere toplam 24 saat boyunca bulantı kusma ve ağrı şiddeti yönünden değerlendirildi. Taburculuk sonrası tüm hastalara telefon edilerek POBK şiddeti sorgulandı. Olgulardaki bulantı kusma şiddeti dört aşamalı verbal deskriptif skala (VDS) ile belirlendi (Tablo 5-2). VDS değeri 3 ve 4 olan hastalara ek antiemetik ilaç uygulandı.

Tablo 5-2 Verbal deskriptif skala (VDS)

VDS (Verbal deskriptif skala)	
Hiç yok	0
Hafif	1
Orta derecede	2
Sık kusma	3
Şiddetli kusma	4

6 BULGULAR

Verilerin analizinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Gruplar arası cinsiyet dağılımı kıkare testi kullanılarak, yaş ortalamaları anova testine göre, ameliyat ve anestezi süreleri Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Bulantı kusma açısından gruplararası kıyaslamalar Kruskal Wallis, grup içi kıyaslamalar Friedman testi ve özel post hoc yöntem olarak Dunn testi ile yapıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Çalışma kapsamına ASA I ve II sınıfında 18-55 yaş arası toplam 120 hasta dahil edildi. (Grup 1 n=20, Grup 2 n=20, Grup 3 n=20, Grup 4 n=20, Grup 5 n=20, Grup 6 n=20)

Grup 1’de olguların 12’si erkek, 8’i kadın, yaş ortalaması 30,75 (19-45), ortalama ameliyat süresi 85,35 dk anestezi süresi 92,45 dk idi (Tablo 6-1).

Grup 2’de olguların 3’ü erkek, 17’si kadın, yaş ortalaması 28,70 (23-40), ortalama ameliyat süresi 78,95 dk, anestezi süresi 86,60 dk idi (Tablo 6-1).

Grup 3’de olguların 12’si erkek, 8’i kadın , yaş ortalaması 30,30 (18-44), ortalama ameliyat süresi 87,80 dk, anestezi süresi 96,55 dk idi (Tablo 6-1).

Grup 4’de olguların 11’i erkek, 9’u kadın, yaş ortalaması 32,55 (19-54), ortalama ameliyat süresi 86,50 dk, anestezi süresi 96,35 dk idi (Tablo 6-1).

Grup 5’de olguların 8’i erkek, 12’si kadın, yaş ortalaması 32,60 (20-55), ortalama ameliyat süresi 80,05 dk, anestezi süresi 88,15 dk idi (Tablo 6-1).

Grup 6’de olguların 7’si erkek, 13’ü kadın, yaş ortalaması 33,70 (18-55), ortalama ameliyat süresi 82,00 dk, anestezi süresi 90,60 dk idi (Tablo 6-1).

Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo 6-1). Cinsiyet dağılımındaki bu farkın grup 2'den kaynaklandığı tespit edildi. Bu grup dışındakilerin birbiriyle kıyaslanması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Grupların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6-1).

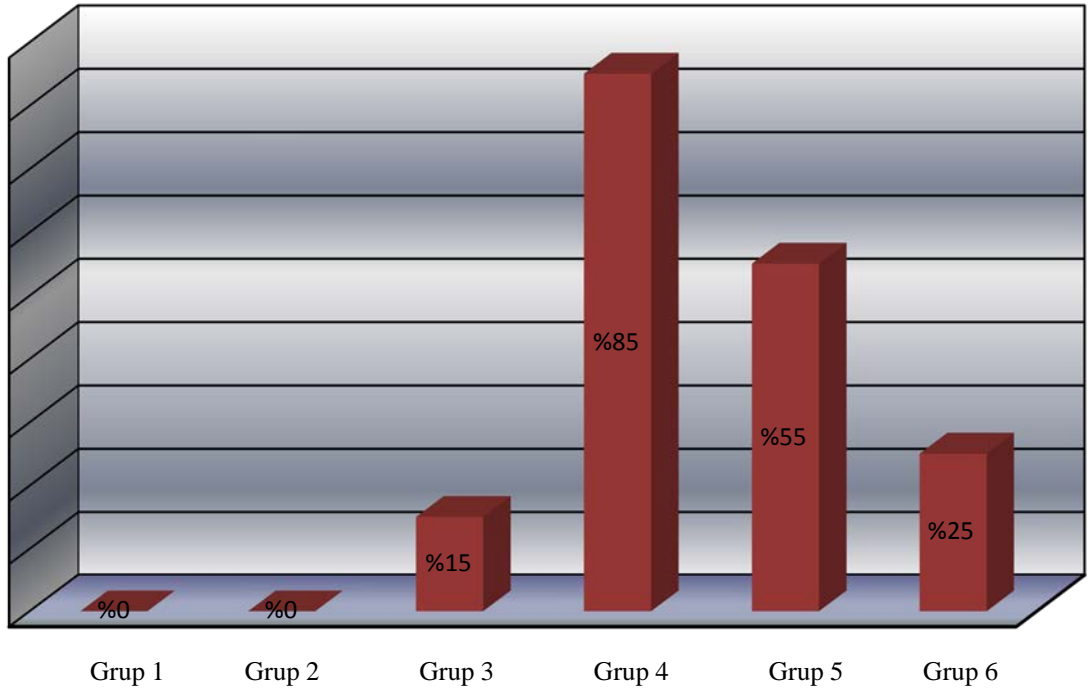
Grupların ameliyat ve anestezi süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6-1).

Tablo 6-1 Demografik özellikler

	Cinsiyet		Yaş (yıl)		Ameliyat Süresi (dk)		Anestezi Süresi (dk)	
	Erkek	Kadın	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma
Grup 1 (n=20)	12	8	30,75	8,25	85,35	48,34	92,45	51,14
Grup 2 (n=20)	3	17	28,70	4,87	78,95	37,01	86,60	38,10
Grup 3 (n=20)	12	8	30,30	8,32	87,80	49,29	96,55	49,93
Grup 4 (n=20)	11	9	32,55	10,73	86,50	56,13	96,35	58,61
Grup 5 (n=20)	8	12	32,60	9,92	80,05	47,59	88,15	48,94
Grup 6 (n=20)	7	13	33,70	11,90	82,00	51,22	90,60	52,04

POBK şiddetinin 0-24 saat baz alınarak genel değerlendirilmesinde sonuçlar anlamlı olarak farklıydı. Grup 4 ve Grup 5'te, Grup 1 ve Grup 2'ye göre, POBK oranı anlamlı olarak yüksek ($p<0,01$), yine Grup 4 ve Grup 5'te POBK oranı Grup 3'e göre anlamlı olarak yüksek idi. ($p<0,05$) (Grafik 6-1) (Tablo 6-2)

Grafik 6-1 Gruplararası 0-24 saatlik POBK oranları



Tablo 6-2 Gruplararası 24 saatlik POBK oranının ikili karşılaştırılması ve p değerleri

İkili kıyaslama	p=
1 vs 2	1.000
1 vs 3	0.622
1 vs 4 **	0.004
1 vs 5 **	0.007
1 vs 6	0.186
2 vs 3	0.622
2 vs 4 **	0.004
2 vs 5 **	0.007
2 vs 6	0.186
3 vs 4 *	0.016
3 vs 5 *	0.029
3 vs 6	0.406
4 vs 5	0.823
4 vs 6	0.116
5 vs 6	0.177

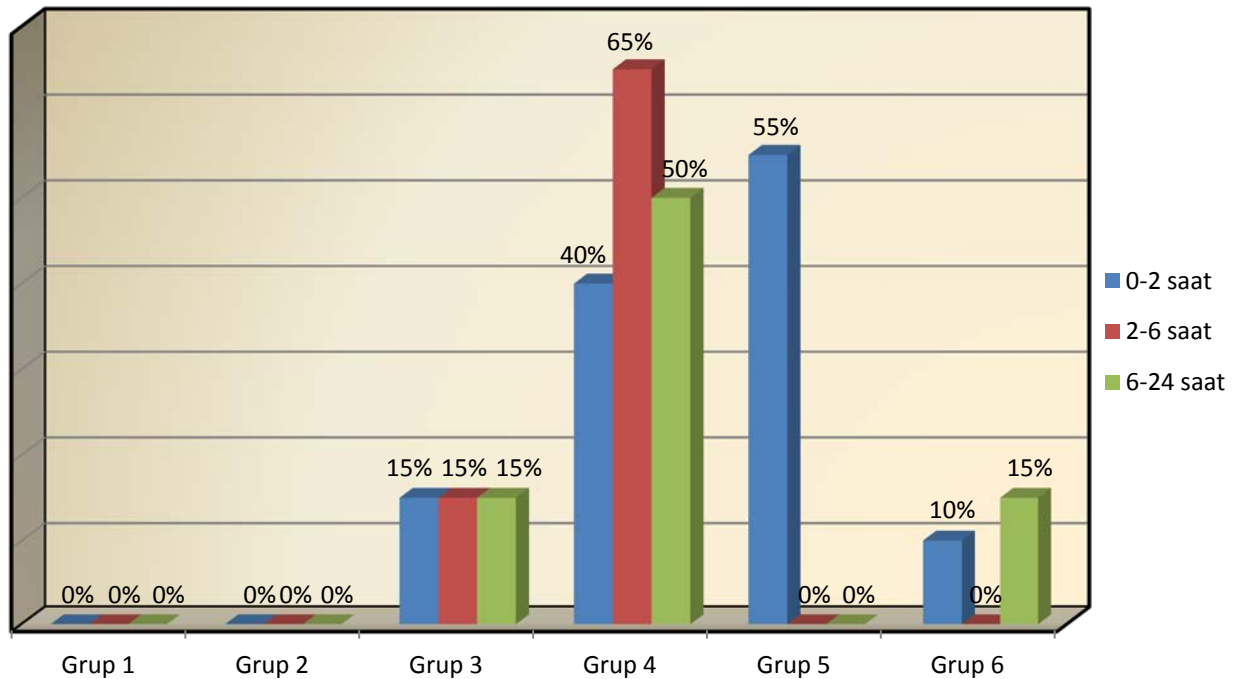
*p<0,05, **p<0,01

POBK şiddeti, 0-2 saat (A), 2-6 saat (B), 6-24 saat (C) zaman aralıklarında grup içi değerlendirildiğinde; yalnız Grup 5'te değişiklik anlamlı bulundu. ($p<0,01$) Bu farkın Grup 5'te, 0-2 saat (A) aralığındaki POBK oranının diğer iki zaman aralığına göre anlamlı olarak daha yüksek oluşundan kaynaklandığı tespit edildi (Grafik 6-2) (Tablo 6-3).

POBK şiddetinin, 0-2 saat (A), 2-6 saat (B) ve 6-24 saat (B) zaman aralıklarında gruplararası değerlendirilmesinde; 0-2 saat (A) ve 2-6 saat (B) aralıklarında gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$) ($p<0,01$). 6-24 saat (C) aralığındaki POBK değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Grafik 6-2) (Tablo 6-3).

0-2 saat (A) aralığındaki POBK oranı; grup 5'te, Grup 1 ve 2'ye göre anlamlı olarak fazla ($p<0,01$), Grup 3 ve 6'ya göre de anlamlı olarak fazla idi ($p<0,05$). 2-6 saat (B) aralığındaki POBK oranları; Grup 4'te Grup 1, Grup 2, Grup 5 ve Grup 6'ya göre anlamlı olarak fazla ($p<0,01$) idi (Grafik 6-2) (Tablo 6-4).

Grafik 6-2 0-2 saat (A), 2-6 saat (B), 6-24 saat (C) aralıklarında grup içi ve gruplararası POBK oranları



Tablo 6-3 0-2 saat (A), 2-6 saat (B), 6-24 saat (C) aralıklarında grup içi ve gruplararası POBK oranları, 0-2 saat (A), 2-6 saat (B), 6-24 saat (C) aralıklarında POBK gelişme oranı farkı ve p değerleri

grup	saat0_2 (A)	saat2_6 (B)	saat6_24 (C)	Friedman kikare	p	FARK B-A	FARK C-A	FARK C-B	
1	n	20.00	20.00	20.00	0.000	1.000	20.00	20.00	20.00
	ort.	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00
	st.sapma	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00
	medyan	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00
2	n	20.00	20.00	20.00	0.000	1.000	20.00	20.00	20.00
	ort.	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00
	st.sapma	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00
	medyan	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00
3	n	20.00	20.00	20.00	0.000	1.000	20.00	20.00	20.00
	ort.	0.15	0.15	0.15			0.00	0.00	0.00
	st.sapma	0.67	0.67	0.67			0.00	0.00	0.00
	medyan	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00
4	n	20.00	20.00	20.00	0.400	0.819	20.00	20.00	20.00
	ort.	0.40	0.65	0.50			0.25	0.10	-0.15
	st.sapma	1.05	1.35	1.24			1.33	1.17	0.67
	medyan	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00
5	n	20.00	20.00	20.00	12.000	0.002	20.00	20.00	20.00
	ort.	0.55	0.00	0.00			-0.55	-0.55	0.00
	st.sapma	0.94	0.00	0.00			0.94	0.94	0.00
	medyan	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00
6	n	20.00	20.00	20.00	2.000	0.368	20.00	20.00	20.00
	ort.	0.10	0.00	0.15			-0.10	0.05	0.15
	st.sapma	0.31	0.00	0.67			0.31	0.76	0.67
	medyan	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00
Kruskal Wallis kikare	14.160	15.993	8.566			15.660	14.082	5.950	
p	0.015	0.007	.128			0.008	0.015	0.311	

Belirlenen zaman aralıklarının gruplararası kıyaslanmasında; gruplararası 0-2 saat (A) ve 2-6 saat (B) aralıklarında, POBK gelişme oranı farkı istatistiksel değerlendirildiğinde, Grup 5'te, Grup 1, 2, 3, 4'e göre anlamlı olarak yüksek ($p<0,01$), Grup 5'te Grup 6'ya göre de anlamlı olarak yüksek saptandı. ($p<0,05$) 0-2 saat (A) ve 6-24 saat (C) zaman aralıklarında POBK gelişme oranı farkı, Grup 5'te Grup 1, 2, 3 ve 4'e göre anlamlı olarak yüksek ($p<0,01$), yine Grup 5'te Grup 6'ya göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 6-4).

Tablo 6-4 Gruplararası 0-2 saat (A), 2-6 saat (B) aralıklarında POBK oranlarının ikili karşılaştırılması, B-A ve C-A aralıklarında POBK gelişme oranı farkı ve p değerleri

İkili kıyaslama P değerleri	saat0_2 (A)	saat2_6 (B)	Fark B-A	Fark C-A
1 vs 2	1.000	1.000	1.000	1.000
1 vs 3	0.576	0.435	1.000	1.000
1 vs 4	0.103	0.002**	0.705	0.084
1 vs 5	0.002**	1.000	0.003**	0.003**
1 vs 6	0.328	1.000	0.350	0.637
2 vs 3	0.576	0.435	1.000	1.000
2 vs 4	0.103	0.002**	0.705	0.933
2 vs 5	0.002**	1.000	0.003**	0.003**
2 vs 6	0.328	1.000	0.350	0.637
3 vs 4	0.285	0.107	0.704	0.933
3 vs 5	0.010*	0.435	0.003**	0.003**
3 vs 6	0.675	0.435	0.350	0.637
4 vs 5	0.135	0.002**	0.001**	0.004**
4 vs 6	0.515	0.002**	0.189	0.698
5 vs 6	0.032*	1.000	0.041*	0.012*

* $p<0,05$, ** $p<0,01$

7 TARTIŞMA

POBK genel anestezi sonrası hastaların %20 ila %30'unda görülen, hastaya verdiği rahatsızlığın yanında hastanede kalış süresini, hastalığın düzelmesini ve derlenme zamanını da uzatan ciddi bir sorundur. POBK için tanımlanmış risk faktörleri; kadın cinsiyet, sigara kullanmama, taşıt tutması/POBK öyküsü, volatil anestezipler ve/veya opioidler kullanılması, cerrahinin süresi ve tipidir.

KBB girişimleri, POBK riskinin yüksek olduğu, günlük pratikte sıkça uygulanan gününbirlik cerrahi girişimlerdenidir. Hava yolunun paylaşılması zorunluluğu, hava yolundan uzak kalınması, ortaya çıkan kan, püy ve doku parçalarının solunum yoluna aspirasyon riski gibi anestezi açısından dikkat edilmesi gereken bazı özelliklere sahiptir. Özellikle POBK riskinin yüksek oluşunun yarattığı endişe bu girişimlere yönelik anestezide en doğru yöntemin ve profilaktik ajanların araştırılması ve seçilmesi gerekliliğini doğurmuştur.

TİVA, geleneksel inhalasyon anestezisine karşı alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Hızlı ve düzgün indüksiyon ve derlenme, daha iyi kardiyovasküler stabilite sağlama, atılımının pulmoner fonksiyona bağlı olmaması gibi avantajlarının yanında POBK ve ağrı insidansının düşük olması da TİVA'yi tercih edilir hale getirmektedir.

TİVA için günümüzde en sık kullanılan genel anestezi ilaçlarından olan propofol, hızlı indüksiyon ve kısa etki süresi, toksik metabolitlere dönüşmemesi, antiemetik özellik göstermesi nedeniyle avantajlıdır.

Yeni bir μ -agonist opioid analjezik olan remifentanil, azot protoksite iyi bir alternatif olup, hızlı etki başlangıcı, uzun süreli kullanımdan sonra bile hızlı derlenme, postoperatif dönemde solunum depresyonu olmaksızın uyanma profili sağlayabilme, non-spesifik esterazlar tarafından metabolize olma gibi özelliklere sahiptir. Hem TİVA'de hem de dengeli inhalasyon anestezisinde sıkça kullanılmaktadır.

Biz de, Propofol ve Remifentanil'in kullanıldığı TİVA uygulamasını, son yıllarda volatil anesteziplere iyi bir alternatif olduğu için çalışmamıza dahil ettik.

Sevofluran ise yeni bir inhalasyon anesteziği olup, diğer inhalasyon anesteziğine göre hemodinamiyi daha iyi koruduğu ve hızlı derlenme sağladığı bildirilmektedir. Çalışmamıza Sevofluran-Remifentanil kombinasyonunu farklı profilaktik antiemetik ajanlar da ekleyerek dahil ettik.

Bir serotonin antagonisti olan Ondansetron, önemli yan etkileri olmaksızın POBK'yı önlemede etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Deksmetazon ise özellikle KBB ve şaşılık cerrahisinde POBK'yı önlemede etkinliği gösterilmiş bir glukokortikoiddir. Tek kullanımlık uygulamalarında yan etkileri az, ucuz ve biyolojik yarılanma ömrü uzundur (36-48 saat).

Çalışmamızda; Propofol-Remifentanil ve Sevofluran-Remifentanil anesteziğine bu iki profilaktik ajanı (Ondansetron, Deksmetazon) ayrı ayrı ekleyerek, KBB cerrahisine yönelik anestezide, POBK'yı önleyecek en uygun yöntemi belirlemeyi amaçladık.

Lee D.W. ve ark. 62 hasta üzerinde sevofluran-remifentanil ve propofol-remifentanil (TİVA) anestezilerinin mastoidektomi operasyonlarından sonra POBK gelişimi üzerine etkilerini araştırmıştır. Propofol-remifentanil ile TİVA uygulanan grupta POBK anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (79). Bu bulgular bizim çalışmamızla da örtüşmektedir.

Kim GH. ve ark.'nın elektif endoskopik tiroidektomi ameliyatına alınan 99 kadın hasta üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, propofol-remifentanil (TİVA) ve sevofluran anestezilerinin POBK üzerine etkilerini araştırmıştır. 0-2, 2-6 saat aralıklarında TİVA uygulanan grupta Sevofluran grubuna göre POBK oranı anlamlı olarak düşük bulunmuş, 6-24 saat aralığında ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (80). Bizim çalışmamızda Grup 1'de 0-2, 2-6 ve 6-24 saat aralıklarında POBK oranları Grup 4'e göre anlamlı olarak düşük idi.

Visser K. ve ark. 2010 hasta ile gerçekleştirdiği çalışmada İsofluran-N₂O ile TİVA-propofol anestezilerinin POBK üzerine etkilerini karşılaştırmış, TİVA grubunda POBK görülme oranı İsofluran-N₂O grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (81). Biz de inhalasyon anesteziği olarak Sevofluran kullandığımız çalışmamızda benzer sonuçlara ulaştık. Çalışmamızda POBK oranı Grup 1'de Grup 4'e göre anlamlı olarak düşük idi.

Lee DC. ve ark.'nın tiroidektomi ameliyatına alınan 130 kadın hasta üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, profilaktik antiemetik uygulanmayan TİVA ile profilaktik Ramosetron uygulanan TİVA gruplarını POBK açısından karşılaştırmış, 0-2 ve 2-6 saat

aralıklarında TİVA-Ramosetron uygulanan grupta POBK oranı anlamlı olarak düşük bulunmuş, 6-24 saat aralığında ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (82). Bizim çalışmamızda profilaktik 5-HT3 antagonisti olarak kullandığımız ajan Ondansetron idi. Çalışmamızda Grup 1 ile Grup 3 arasında 0-2, 2-6 ve 6-24 saat aralıklarında POBK açısından anlamlı fark yoktu.

White H. ve ark. günübürlük jinekolojik operasyon geçiren 126 hasta üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada Sevofluran anestezisi ve profilaktik Dolasetron kullanımı ile Propofol-TİVA anestezilerinin POBK üzerine etkilerini karşılaştırmıştır. Her iki grupta taburculuk öncesi dönemde POBK oranları arasında anlamlı fark saptanmamış (83). Bizim çalışmamızda profilaktik 5-HT3 antagonisti olarak kullandığımız ajan Ondansetron idi. Bizim çalışmamızın sonucunda da Grup 1 ile Grup 6 arasında 0-2 saat, 2-6 saat ve 6-24 saat aralıklarında POBK açısından anlamlı fark yoktu.

Yoo Y.C. ve ark. laparoskopik radikal prostatektomi geçiren 62 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada Desfluran ve TİVA'nın POBK üzerine etkilerini araştırmıştır. Her iki gruba da cerrahi bitiminde 5-HT3 antagonisti olarak Ramosetron uyguladıkları çalışmanın sonucunda ilk 6 saatte POBK oranı TİVA-Ramosetron uygulanan grupta anlamlı olarak düşük bulunmuş, 6-48 saat arası POBK oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (84). Bizim çalışmamızda profilaktik 5-HT3 antagonisti olarak kullandığımız ajan Ondansetron idi. Çalışmamızda ise 0-2 saat, 2-6 saat, 6-24 saatlik gözlemlerde; Grup 3 ile Grup 6 arasında POBK oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu.

Ionescu D. ve ark. laparoskopik kolesistektomi ameliyatına alınacak 70 hasta ile gerçekleştirdiği çalışmada, Propofol-TİVA ve Isofluran anestezisini POBK yönünden karşılaştırmış ve TİVA uygulanan grupta POBK insidansının anlamlı olarak düşük olduğunu saptamıştır (85). Çalışmamızda benzer şekilde Grup 1'de Grup 4'e göre POBK insidansı anlamlı olarak düşük bulundu.

Park S.K. ve ark. profilaktik Palonosetron ile beraber Sevofluran-NO2 ve TİVA (Propofol-Remifentanil) anestezilerini POBK açısından karşılaştırmış, her iki grupta POBK açısından anlamlı fark görülmemiş ve tek başına TİVA'nın, POBK insidansı

bakımından tek profilaktik antiemetik ajan verilen inhalasyon anestezisi ile eş değer olduğu sonucuna varmıştır (86). Çalışmamızda profilaktik 5-HT3 antagonisti olarak kullandığımız ajan Ondansetron idi. Bizim çalışmamızda da Grup 1 ile Grup 6 arasında POBK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Alghanem SM. ve ark. laparoskopik kolesistektomi geçiren, anestezik yöntem olarak TİVA uygulanan 160 hastada; Deksametazon, Ondansetron ve kontrol gruplarında 0-4 ve 4-24 saat aralıklarında POBK oranını karşılaştırmıştır. Profilaktik antiemetik kullanılmayan TİVA (kontrol grubu), TİVA-Deksametazon ve TİVA-Ondansetron gruplarında POBK açısından anlamlı fark saptanmamıştır (87). Bu bulgular bizim çalışmamızla örtüşmektedir. Çalışmamızda Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında 0-2, 2-6 ve 6-24 saatlik gözlemlerde POBK açısından anlamlı fark bulunmadı.

Habib AS. ve ark.'nın laparoskopik kolesistektomi geçiren 90 hastada gerçekleştirdiği çalışmada hastalar üç gruba randomize edilmiş, gruplararası POBK oranları karşılaştırılmıştır. İlk gruba anestezi yöntemi olarak TİVA uygulanmış ve Ondansetron ile Haloperidol eklenmiş, ikinci grupta izofluran-nitrozoksit ile anestezi idamesi sağlanmış ve Ondansetron ile Haloperidol eklenmiş, üçüncü grupta ise anestezi yöntemi olarak TİVA kullanılmış ve profilaktik antiemetik uygulanmamıştır. Çalışma sonucunda postoperatif 0-2 saat aralığında izofluran-nitrozoksit ile beraber Ondansetron ve Haloperidol uygulanan grupta, TİVA ile beraber Ondansetron ve Haloperidol uygulanan gruba göre POBK oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuş, 24 saatlik dönemde ise profilaktik antiemetik kullanılmayan TİVA grubunda, TİVA ile beraber Ondansetron ve Haloperidol uygulanan gruba göre POBK anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Böylece POBK'dan korunmada çok yönlü yaklaşım rejiminin (TİVA+kombinasyon antiemetik profilaksisi) diğer yöntemlere (inhalasyon anestezisi+kombinasyon antiemetik profilaksisi/tek başına TİVA) üstün olduğu sonucuna varılmıştır (88). Bizim çalışmamızda ise 0-2 saat, 2-6 saat ve 6-24 saat aralıklarında; Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 6 arasında POBK yönünden anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında POBK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Dolayısıyla TİVA'nın, POBK açısından riskli durumlarda tek başına güvenle kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Grup 4'te 24 saatlik dönemde POBK

oranı; Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'e göre anlamlı olarak daha yüksek iken, 2-6 saat aralığında ise Grup 1, Grup 2, Grup 5 ve Grup 6'ya göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Grup 6 ile Grup 1 arasında POBK açısından anlamlı fark yoktu. POBK riskinin yüksek olduğu durumlarda Sevofluran kullanılması halinde profilaktik Ondansetron eklenmesi ile POBK'nın yeterli ölçüde önlenildiği kanısına vardık.

POBK halen en önemli postoperatif sorunlardan biri olma özelliğini korumakta bu nedenle POBK'yı önlemede ideal anestezi yönteminin araştırılması ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

8 SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda tüm gruplar arasında POBK oranlarını karşılaştırdığımızda; Grup 1, 2 ve 3 arasında POBK açısından anlamlı fark yoktu. Grup 1 ve Grup 2’de 0-2 saat, 2-6 saat ve 6-24 saatlik dönemlerde hiçbir hastada POBK şikayeti olmadığı kaydedildi. Grup 4’te 24 saatlik dönemde POBK oranı; Grup 1, Grup 2 ve Grup 3’e göre anlamlı olarak daha yüksek iken, 2-6 saat aralığında ise Grup 1, Grup 2, Grup 5 ve Grup 6’ya göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Grup 5’de; 0-2 saatlik gözlemde POBK oranı, Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 6’ya göre anlamlı olarak yüksek iken, 2-6 saat ve 6-24 saat aralıklarında POBK açısından anlamlı fark yoktu. Grup 6’da 0-2 saat, 2-6 saat ve 6-24 saatlik gözlemlerde, Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 ile karşılaştırıldığında POBK açısından anlamlı fark saptanmadı. Grup 5 ve Grup 6 kendi arasında kıyaslandığında 24 saatlik gözlemde POBK açısından anlamlı fark olmamasına rağmen, 0-2 saat aralığında, Grup 5’te POBK oranı anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak Grup 5’de 2-6 saat ve 6-24 saat aralıklarında hiçbir hastada POBK şikayeti olmaması dikkat çekici idi.

Tüm bu bulguların ışığında, KBB girişimlerinde TİVA kullanılması durumunda profilaktik antiemetik uygulaması gerekmediği, TİVA’da kullanılan infüzyon propofolün, uzayan antiemetik etkisi ile 24 saate kadar etkili olabildiği sonucuna vardık. Anestezi idamesinin Sevofluran ile sağlandığı durumlarda ise profilaktik Ondansetron eklenmesi ile POBK’nın yeterli ölçüde önlenebildiğini gözlemledik.

POBK açısından riskli durumlarda, Sevofluran anestezisine Ondansetron’un yanında uzun etkili olma özelliğinden faydalanarak Deksametazon’un da eklenmesi ile daha olumlu sonuçlar alınabileceğini, bu konuda da çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

9 KAYNAKLAR

1. Kayhan Z: Klinik Anestezi. 3.Baskı, Logos Yayıncılık, 2004; 794-797
2. Van Aken H, Miller ED. Deliberate Hypotension. In: Miller RD, ed. Anesthesia. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1470-1490.
3. Degoute CS, Ray MJ, Gueugniaud PY, Dubreuil C. Remifentanil induces consistent and sustained controlled hypotension in children during middle ear surgery. *Can J Anaesth* 2003; 50(3): 270-6.
4. Pavlin JD, Colley PS, Weymuller EA JR, et al. Propofol versus isoflurane for endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol* 1999; 20(2): 96-101.
5. Degoute CS, Ray MJ, Manchon M, Dubreuil C, Bansillon V, Remifentanil and controlled hypotension; comparison with nitroprusside or esmolol during tympanoplasty. *Can J Anaesth* 2001; 48(1): 20-7.
6. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*. 2000; 59(2); 213-43.
7. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting: its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology*. 1992; 77(1); 162-84
8. Lerman J. Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 1992; 69 (7 Suppl 1): 24S-32S
9. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA. The postoperative interview; assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 1994; 78(1): 7-16
10. Çekmen N, Akçabay M, Mahlı A, Arslan M. Postoperatif Bulantı Kusmada Dekametazon ve Metoklopramid'in Etkilerinin Karşılaştırılması. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2003; 25(3): 137-43.
11. Barash Paul G. Barash Klinik Anestezi MD: Management of Anaesthesia. 5th Edition. Lippincott Williams&Wilkins, 2006; 1238-1240
12. Demiralp S, Leblebici F, Ketene A, Genç A.F, Oral M. Günübürlük cerrahi uygulanan pediatrik KBB hastalarında postoperatif kusmaları önlemede Droperidol'ün etkisi. *The Journal of the Faculty of Medicine*.1994; 47: 289-296

13. Gan TJ, MD. Consensus Guidelines for the Management of PONV. *Anesthesiology News*. Mc Mohan Publishing. March 2007
14. Nightingale JJ, Lewis IH. Recovery from day-case anesthesia: Comparison of total IV anesthesia using propofol with an inhalation technique. *Br. Journal of Anaesth* 1992; 68(4): 356–9
15. Raftery S, Sherry E. Total intravenous anesthesia with propofol and alfentanil protects against postoperative nausea and vomiting. *Can. Journal of Anaesth* 1992; 39(1): 37–40
16. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anaesth Analg* 1999; 89(4 Suppl): S7-14
17. Cohen J, Royaton D. Remifentanyl. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7(4); 227-31
18. Kayhan Z: Klinik Anestezi. 3.Baskı, Logos Yayıncılık, 2004; 92
19. Kayhan Z: Klinik Anestezi. 3.Baskı, Logos Yayıncılık, 2004; 2-3
20. Miller RD: Miller Anestezi. (Aydın D, Çev), 6. Baskı, İzmir 2010; I. Cilt; 12-33
21. Miller RD: Miller Anestezi. (Aydın D, Çev), 6. Baskı, İzmir 2010; I. Cilt: 403-412
- 22. Minto CF, Schnider TX, Egan TD: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology*.1997; 86(1): 10–23.**
23. Morgan CE, Mikhail MS: Nonvolatile anesthetic agents: *Clinical Anesthesia*. 2nd ed. Morgan CE, Mikhail MS (eds) Appleton & Lange, Connecticut 1996, 5: 128– 148.
24. Kayhan Z: Klinik Anestezi. 3.Baskı, Logos Yayıncılık, 2004; 97-121
25. Camu F, Kay B: Why total intravenous anaesthesia (TIVA) ? In: *Total Intravenous Anaesthesia*, B. Kay (ed). 21. edition. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam 1991; 1–13
26. Morgan M. Total Intravenous anaesthesia. *Anaesthesia (suppl)* 1983;38
27. Trotoux J, Copper–Royer F, Bail I, Fould L, Margoloff B. Personal experience of anaesthesia in ear surgery. Two years study. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1982; 99 (7-8): 319-23

28. Rolly G, Versichelen L. Comparison of propofol and thiopentone for induction of anaesthesia in premedicated patient. *Anesthesia* 1985; 40(10): 945–948.
29. Miller R D: Miller Anestezi. (Aydın D, Çev), 6. Baskı, İzmir 2010; I. Cilt; 318-326
30. Kay B, Rolly G, ICI 35868. A new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 1977; 28(4): 303-16
31. De Grood PMRM, Mitsukuri S, Van Egmond J, Rutten MJJ, Crul JF. Comparison of etomidate and propofol for anesthesia in microlaryngeal surgery. *Anaesthesia* 1987; 42(4): 366-72.
32. Kay NH, Sear JW, Uppington J. Disposition of propofol in patients under going surgery. A comparison in men and women. *Br. J. Anesth.* 1986; 58(10): 1075-79
33. Clarke RSJ: Intravenous anaesthetic drugs: Anaesthetic Physiology and Pharmacology. 1st. edition. McCaughey W, Clarke RSJ, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone, New York 1997; 177–190.
34. Cockshoot ID. Propofol pharmacokinetics and metabolism an overview. *Postgraduate Med. J.* 1985; 61(Suppl 3): 45–50.
35. Mackenzie N, Grant IS. Comparison of the new emulsion formulation of propofol with methohexitone and thiopentone for induction of anaesthesia in day cases. *Br. J Anaesth.* 1985; 57(8): 725–31
36. Suer AH, Esen H, Tatar H, Çiçek MS. Koroner arter cerrahisinde fentanil/propofol anestezisi ile alfentanil/propofol anestezilerinin hemodinamik kıyaslaması. *Türk Anestezi ve Cem. Mecmuası*, 1993; 51: 147–152.
37. Valtonen M, Iisalo E, Kanto J, Rosenberg P. Propofol as an induction agent in children: pain on injection and pharmacokinetics. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989; 33(2): 152–55.
38. Sampsom IH, Plosker H, Cohen M, Kaplan JA. Comparison of propofol and maintenance of anaesthesia for outpatients surgery. *Br. J. Anaesth.* 1988; 61(6): 707– 11.
39. Dundee JW, Robinson FP, et al. Sensitivity to propofol in the elderly patients. *Anaesthesia* 1986; 41(5): 482–85.
40. Rolly G, Versichelen H, et al. Effect of speed of injection on induction of anaesthesia using propofol. *Br. J. Anaesth.* 1985; 57(8): 743–46.
41. Sbel PS, Lowdon JD. Propofol: A new intravenous anaesthetic agent. *Anaesthesiology* 1989; 71(2): 260-77

42. Voltonen M, Iisalo E, Kanto J, Tikkanen J. Comparison between propofol and thiopental for induction of anaesthesia in children. *Anaesthesia*. 1988; 43(8): 696-699
43. Stokes DN, Hutton P. Rate dependent induction phenomena with propofol: implication for the relative potency of intravenous anaesthetics. *Anaesth Analg*. 1991; 72(5): 578-83
44. Goodman NW, Carter JA, Black AMS. Some ventilatory effects of propofol as a sole anaesthetic agent. Preliminary studies, *Postgraduate Med. J.* 1985; 61(Suppl 3): 21-22
45. Maecos WE, Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med. J.* 1985; 61(suppl.3): 62-63
46. Mitterschiffthaier G, Theiner A, Hetzel H, Fuith LC. Safe use of propofol in a patient with acute intermittent porphyria. *Br. J. Anaesth.* 1988;60(1): 109-111.
47. Glass PSA, Gan TJ, Howell S: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89(4 Suppl): S7-14.
48. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P; et al. The pharmacokinetics of the new short acting opioid remifentanyl in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79(5): 881-92
49. Patel SS, Spencer CM: Remifentanyl. *Drugs*. 1996; 52: 417-27.
50. Calderon E, Pernia A, De Antonio P, et al: A comparison of two constant-dose continuous infusion of remifentanyl for severe postoperative pain. *Anesth Analg*. 2001; 92(3): 715-9
51. Glass PSA: Remifentanyl: a new opioid. *J Clin Anesth* 1995; 7(7): 558-63
52. Warner DS, Hindman B.J., Todd M.M., et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanyl versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996; 83(2): 348-53
53. Sevofluran ürün monografisi. Logos yayıncılık 1996: 3
54. Kharosch ED, Karol MD. Clinical sevoflurane metabolite and disposition. Sevoflurane and metabolic pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1995; 82: 1369-1378
55. Miller R D: Miller Anestezi. (Aydın D, Çev), 6. Baskı, İzmir 2010; I. Cilt: 801
56. Frink E. The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81(6 Suppl): S46-50
57. Yurino M, Kimura H. Vital capacity rapid inhalation induction technique, comparison of sevoflurane and halothane. *Can J Anesth.* 1993;40(5): 440-43
58. Fragen RJ, Dunn KL. The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane with and without nitrous oxide in elderly versus young adults. *J Clin Anaesth.* 1996; 8(5): 352-6

59. Inomata S, Okada M. End tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar concentration in pediatric patients. *Anaesthesiology*. 1994; 80(1): 93-6
60. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane (a review). *Anesth Analg*. 1995; 81(6 Suppl): S11-22
61. Bernard JM, Waters P, et al. Effects of sevoflurane on cardiac and coronary dynamic in chronically instrumented dogs. *Anaesthesiology*. 1990; 72(4): 659-62
62. Green WB. The ventilatory effect of sevoflurane. *Anesth. Analg*. 1995; 81: 23-26
63. Doi M, Ikeda K. Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth. Analg* 1987; 66(3): 241-44
64. Doi M, Kasaba T, Kasaka Y. A comparative study of the depressive effects of halothane and sevoflurane on medullary respiratory neurons in cats. *Masui*. 1988; 37(12): 1466-77
65. Ide T, Koch T, Isona S. Diaphragmatic function during sevoflurane anesthesia in dogs. *Can J Anesth* 1991; 38(1): 116-20
66. Miller R D: *Miller Anestezi*. (Aydın D, Çev), 6. Baskı, İzmir 2010; I. Cilt: 156-166
67. Scheller M, Tateishe A. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anaesthesiology*. 1988; 68(4): 548-51
68. Takahoski H, Minaka K. Sevoflurane does not increase intracranial pressure in hyperventilated dogs. *Br J Anesth* 1993; 71(4): 551-55
69. Nishi M, Nakagoma H. Neuromuscular effects of sevoflurane in a patient with Myasthenia Gravis. *J Anesth* 1993; 7(2): 237-9
70. Doğan IV, Ovalı E, Eti Z, Yaycı A, Göğüs FY. *Anesth Analg*. 1999; 88(2); 432-6
71. Kayhan Z: *Klinik Anestezi*. 3. Baskı, Logos Yayıncılık, 2004; 612-615
72. Özatamer O: *Anestezi Güncel Konular II*. İstanbul 2010; 428-431
73. Harter RL: Postoperative nausea and vomiting: Prevention and therapy. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2000; 13(4): 469-73
74. Najlor RJ. The role of 5-HT₃ receptors in the pathophysiology of emesis. *Zofran Satellite Symposium*. Netherlands Congress Center, The Hague. Abstract Book. 1992; 9-14.
75. Isal JP, Haigh CG, Hellstern FC, Inall FC, et al. The clinical development of ondansetron for use in the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1992; 6: 33-6.

76. Kayaalp O: Tıbbi Farmakoloji. 12.Baskı, Ankara 2009; II. Cilt: 1401
77. Akkurt Ç Ö, İnanoğlu K, Okuyucu Ş, Turhanoglu S, Akoğlu E, Kireççi N: Çocuklarda Tonsillektomi Sonrası Kusma Profilaksisinde Metilprednizolon ve Deksametazon'un Karşılaştırılması. Türk Anest Rean Der Dergisi 2008; 36(5): 317-323
78. Güngör İ, Çekmen N, Akçabay M, Arslan M. Postoperatif bulantı kusmanın önlenmesinde Deksametazon ve Droperidol'ün etkilerinin karşılaştırılması. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2003; 4(3) : 17 – 20
79. Lee DW, Lee HG, Jeong CY, Jeong SW, Lee SH: Postoperative nausea and vomiting after mastoidectomy with tympanoplasty: a comparison between TIVA with propofol-remifentanil and balanced anesthesia with sevoflurane-remifentanil. Korean J Anesthesiol. 2011; 61(5): 399–404.
80. Kim GH, Ahn HJ, Kim HS, Bang SR, Cho HS, Yang M, Kim JA: Postoperative nausea and vomiting after endoscopic thyroidectomy: total intravenous vs. balanced anesthesia. Korean J Anesthesiol. 2011; 60(6): 416-21.
81. Visser K, Hassink EA, Bonsel GJ, Moen J, Kalkman CJ: Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide: postoperative nausea with vomiting and economic analysis. Anesthesiology. 2001; 95(3): 616-26.
82. Lee DC, Kwak HJ, Kim HS, Choi SH, Lee JY: The preventative effect of ramosetron on postoperative nausea and vomiting after total thyroidectomy. Korean J Anesthesiol. 2011; 61(2): 154-8.
83. White H, Black RJ, Jones M, Mar Fan GC: Randomized comparison of two anti-emetic strategies in high-risk patients undergoing day-case gynaecological surgery. Br J Anaesth. 2007; 98(4): 470-6.
84. Yoo YC, Bai SJ, Lee KY, Shin S, Choi EK, Lee JW: Total intravenous anesthesia with propofol reduces postoperative nausea and vomiting in patients undergoing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a prospective randomized trial. Yonsei Med J. 2012; 53(6): 1197–1202

85. Ionescu D, Mărgărit S, Vlad L, Iancu C, Alexe A, Deac D, Răduț A, Tudorică G, Necula A, Pop T: [TIVA-TCI (Total IntraVenous Anesthesia-Target Controlled Infusion) versus isoflurane anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. Postoperative nausea and vomiting, and patient satisfaction]. *Chirurgia (Bucur)*. 2009; 104(2): 167-72.
86. Park SK, Cho EJ: A randomized controlled trial of two different interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting: total intravenous anaesthesia using propofol and remifentanyl versus prophylactic palonosetron with inhalational anaesthesia using sevoflurane-nitrous oxide. *J Int Med Res*. 2011; 39(5): 1808-15.
87. Alghanem SM, Massad IM, Rashed EM, Abu-Ali HM, Daradkeh SS: Optimization of anesthesia antiemetic measures versus combination therapy using dexamethasone or ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Surg Endosc*. 2010; 24(2): 353-8.
88. Habib AS, White WD, Eubanks S, Pappas TN, Gan TJ. A randomized comparison of a multimodal management strategy versus combination antiemetics for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2004; 99(1): 77-81.