



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SUPRATENTORİAL KRANIOTOMİLERDE
PALONOSETRONUN POSTOPERATİF BULANTI VE
KUSMA ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cihan AKDEMİR

KAYSERİ – 2009



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SUPRATENTORIAL KRANIOTOMİLERDE
PALONOSETRONUN POSTOPERATİF BULANTI VE
KUSMA ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cihan AKDEMİR

**Danışman
Prof. Dr. Halit MADENOĞLU**

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TST-09 787 kodu ile desteklenmiştir.

KAYSERİ – 2009

TEŞEKKÜR

Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Adem BOYACI baŐta olmak üzere eğitimim süresince katkı ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalıŐmamda ve uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danıŐmanım Prof. Dr. Halit MADENOĞLU'na yardımları için teşekkür ederim.

Tezimi alıŐtıđım sürece ve eğitimim boyunca birlikte çalıŐtıđım, yardımlarını gördüğüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca eŐim Zeynep'e tez çalıŐması boyunca verdiği desteklerden dolayı özel bir teŐekkürü borçluyum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR DİZİNİ	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 KRANIOTOMİNİN TANIMI, TEKNİKLERİ VE KOMPLİKASYONLARI.....	2
2.2 NÖROCERRAHİDE ANESTEZİ UYGULAMALARI.....	2
2.3 POSTOPERATİF BULANTI VE KUSMA	7
2.4 POSTOPERATİF BULANTI VE KUSMANIN TEDAVİSİ.....	14
2.5 5-HT3 RESETÖR ANTAGONİSTLERİ	16
3. HASTALAR VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇLAR.....	35
7. KAYNAKLAR	36
EKLER.....	46
KABUL ONAY	49

KISALTMALAR DİZİNİ

Serebral Perfüzyon Basıncı	: SPB
Karbondioksit	: CO ₂
İntravenöz	: İV
Kafa İçi Basıncı	: KİB
Serebral Kan Akımı	: SKA
Beyin Metabolizma Hızı	: BMH
Beyin Omurilik Sıvısı	: BOS
Parsiyel karbondioksit basıncı	: PaCO ₂
Serebral Kan Volümü	: SKV
Minumum Alveolar Konsantrasyon	: MAC
American Society of Anesthesiologists	: ASA
Elektrokardiografi	: EKG
Periferik Oksijen Saturasyonu	: SpO ₂
Kalp Atım Hızı	: KAH
Sistolik Arter Basıncı	: SAB
Diyastolik Arter Basıncı	: DAB
Ortalama Arter Basıncı	: OAB
End Tidal CO ₂	: ETCO ₂
Area Postrema	: AP
Kemoreseptör Trigger Zon	: KTZ
Postoperatif Bulantı ve Kusma	: POBK
Verbal Deskriptif Skala	: VDS
Beş hidroksitriptamin	: 5-HT ₃

TABLO LİSTESİ

Tablo I. Postoperatif bulantı ve kusma insidansı değerlendirme tablosu.....	20
Tablo II. Hastaların yaş, ağırlık ve boylarının gruplara göre dağılımı	23
Tablo III. Çalışma gruplarının preoperatif, intraoperatif ve postoperatif 30. dakikada kaydedilen ortalama arter basınçları (OAB).....	23
Tablo IV. Çalışma gruplarının preoperatif, intraoperatif ve postoperatif 30. dakikada kaydedilen kalp atım hızları (KAH).....	24
Tablo V. Çalışma gruplarının medikasyon öncesi ve medikasyon sonrası kaydedilen end-tidal CO ₂ değerleri.....	24
Tablo VI. Çalışma gruplarının preoperatif, intraoperatif ve postoperatif 30. dakikada kaydedilen SpO ₂ değerleri.....	25
Tablo VII. 0, 0-6, 6-24, 24-48 ve 48-72. saatlerde hasta gruplarında gözlenen bulantı oranlarının karşılaştırılması.....	25
Tablo VIII. 0, 0-6, 6-24, 24-48 ve 48-72. saatlerde hasta gruplarında gözlenen kusma oranlarının karşılaştırılması.....	26
Tablo IX. 0, 0-6, 6-24, 24-48 ve 48-72. saatlerde hasta gruplarında gözlenen öğürme oranlarının karşılaştırılması.....	26

SUPRATENTORIAL KRANIOTOMİLERDE PALONOSETRONUN POSTOPERATİF BULANTI VE KUSMA ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Amaç: İkinci kuşak beş hidroksi triptamin (5HT₃) reseptör antagonisti olan palonosetron, postoperatif bulantı-kusma tedavisinde ve emotejen kemoterapi uygulamalarına bağlı bulantı-kusma tedavisinde kullanılmaktadır. Bulantı ve kusma postoperatif hasta konforunu olumsuz etkileyen rahatsız edici bir durumdur. Bu çalışmada, supratentorial kraniotomi uygulanan hastalarda, postoperatif bulantı – kusma (POBK) üzerine iki farklı dozda palonosetronun terapötik etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya ASA I-III grubu 18-75 yaş arası elektif supratentorial kraniotomi uygulanacak 90 hasta çift kör alındı. Hastalar rasgele 3 gruba ayrıldı.

Grup P0: Kontrol grubu (n=30)

Grup P0.05: 0.05 mg palonosetron grubu (n= 30)

Grup P0.075: 0.075 mg palonosetron grubu (n=30)

Anestezi induksiyonu tüm gruplarda; 2mg/kg propofol ve 2µg/kg fentanil, kas gevşemesi 0.1mg/kg veküronyum kullanılarak sağlandı. Anestezi idamesi ise %50 hava + %50 O₂ karışımı içerisinde %1 MAC sevofluran, intermittant fentanil verilmesi ile sağlandı. Cerrahinin duramater kapatılması aşamasında, çalışma ilaçları bolus şeklinde 30 saniye içerisinde verildi.

Ameliyat bitiminde inhalasyon ajanı ve hava verilmesi durduruldu ve sadece % 100 oksijene geçilerek nöromuskuler blok 0.015 mg/kg atropin ve 0.04 mg/kg neostigmin kullanılarak antagonize edilerek ekstübe edildi. Ekstübasyondan itibaren 72 saat süreyle hastalar postoperatif bulantı-kusma açısından periyodik olarak değerlendirildi.

Bulgular: 0.075 mg palonosetron verilen grupta (P0.075). İlk 6 Saatte görülen bulantı sıklığının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi (p<0.05). Bunun dışındaki takiplerde palonosetron

uygulanan gruplarla, kontrol grubu arasında bulantı-kusma-öğürme sıklığı yönünden anlamlı bir fark gözlenmedi. Palonosetron uygulamasından önceki hemodinamik verilerle, bu uygulamadan sonraki hemodinamik veriler benzerdi. Postoperatif 72 saat içerisinde hiçbir hastada palonosetronun yan etkileri gözlenmedi.

Sonuç: İkinci kuşak 5HT₃ reseptör antagonisti olan palonosetron 0.075 mg dozda sadece ilk 6 saatteki bulantı görülme sıklığını azaltmıştır . 0.005 mg dozda verilen palonosetronun posoperatif bulantı-kusma tedavisinde etkili olmadığı gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Supratentorial kraniotomi, postoperatif bulantı ve kusma, palonosetron.

THE EFFECT OF PALONOSETRON ON POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING IN SUPRATENTORIAL CRANIOTOMY

ABSTRACT

Aim: Second generation 5 hydroxyl tryptamine 3 (5 TH3) receptor antagonist used in treatment of postoperative nausea and vomiting used in the treatment of nausea and vomiting associated with chemotherapy. Nausea and vomiting is a condition which effects patient's comfort in a bad way. In this study, in the postoperative period palonosetron is prescribed as a preventative for nausea and vomiting. The patient was then monitored to establish therapeutic efficiency of two different doses of palonosetron.

Patients and Methods: After confirmation from the ethical committee in Erciyes University Medical Faculty as ASA I-III group aged between 18-75 years old, in total 90 people as double-blind. They will perform a supratentorial craniotomy. These patients were divided randomly.

Group P0: Control group (n=30)

Group P0.05: 0.05mg of palonosetron group

Group P0.075: 0.075mg palonosetron group

The anaesthetic induction in all groups; 2mg/kg propofol and 2µg/kg of fentanyl, 0.1mg/kg of vecoronium to establish muscle relaxation in the patient. In order to maintain an anaesthetic state within the patient, a mixture of 50% air + 50% O2 together with 1 MAC sevofluran and intermittent 1 µg/kg fentanyl was given. This is administered within 30 second duration of the closing of surgery.

At the end of the procedure, the inhalation agent and air were ceased and 100% pure oxygen continued. Spontaneous respiration and muscular movements were observed and then residue nevro muscular block 0.015 mg/kg atropine and 0.04 mg/kg neostigmin were administered to antagonise the patient. Once the patient begins to respond with spontaneous respirations and verbal response they are incubated. After incubation the patients are monitored for 72 hours from the nausea and vomiting point of view.

Findings: In the first six hours only the group given 0.05 mg/kg (P0.075) compared to control group, the nausea was statistically lower ($p < 0.05$) . Aside from this, following observations between the groups given palonosetron and control groups, from the nausea and vomiting and burping point of view there was no significant difference. Before and after the prescription of palonosetron the hemodynamic were very similar. Within the 72 hour postoperative period no side effect were observed (Constipation bradycardia).

Result: palonosetron with second generation 5 TH3 receptor antagonist a 0.075 mg dosage only in the first six hour observations determined that the frequency had lessened. 0.005mg dosage of palonosetron postoperative observations showed to be ineffective.

Key words: Supratentorial craniotomy, postoperative nausea and vomiting, palonosetron

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntrakranial tümörler, arterio-venöz malformasyonlar ve intrakranial kanamaların cerrahi tedavisinde kraniotomi yapılarak cerrahi alana ulaşılmaktadır. İnfratentoriyal kraniotomi uygulamalarında daha sık olmak üzere, kraniotomi yapılan tüm vakalarda postoperatif bulantı-kusma(POBK) sık rastlanılan bir komplikasyondur. POBK postoperatif dönemde hasta konforunu bozan, hemodinamik stabiliteyi olumsuz etkileyen ve mutlaka tedavi edilmesi gereken bir durumdur.(1)

İkinci kuşak 5-HT₃ reseptör antagonisti olan palonosetron, birinci kuşak 5-HT₃ reseptör antagonistlerine (tropisetron, granisetron, ondansetron) göre etkinliği daha fazla ve yarı ömrü daha uzun olan ajandır. Palonosetron yüksek bağlanma afinitesi ve kendi sınıfındaki diğer ajanlardan en az 4 kat fazla yarılanma ömrü olan yeni bir 5-HT₃ reseptör antagonistidir. İleri derecede emetojenik kanser kemoterapisi ile bağlantılı akut bulantı ve kusmanın önlenmesinde ve şiddetli POBK'da etkin bir ilaçtır (2,3).

Bu çalışmada amacımız, supratentoriyal tümör nedeniyle kraniotomi uygulanan hastalarda, iki farklı doz palonosetronun POBK üzerine etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KRANİYOTOMİNİN TANIMI, TEKNİKLERİ VE KOMPLİKASYONLARI

Kraniyotomi en yaygın olarak beyin tümörlerinin eksizyonunda kullanılmakla beraber travmatik beyin yaralanmalarında, arteriovenoz malformasyonlarda, hemorajilerde de kullanılır. Ayrıca parkinson hastalığı, epilepsi, serebellar tremor gibi hastalıkların tedavisinde uygulanan derin beyin stimülasyonu da kraniyotomi teknikleri kullanılarak yapılmaktadır (1)

Kraniyotomi sonrası en sık görülen komplikasyonlar; kanama, pıhtı oluşumu, beyin ödemi, normal beyin dokusunda hasar, enfeksiyon, nöbetler ve hafıza problemleridir. Ameliyat sonrası ağrı ve bulantı-kusma hastalarda en sık gözlenen yakınmalardır (1-5).

2.2 NÖROCERRAHİDE ANESTEZİ UYGULAMALARI

Nörocerrahi uygulamalarında serebral dolaşımın otonöregülasyonunu bozmadan, yeterli serebral perfüzyon basıncı (SPB) 'nın ve uygun cerrahi koşulların oluşturulması ve böylece beynin girişimden en az oranda etkilenmesi ancak iyi bir nöroanestezik yaklaşımla sağlanabilir . Nöroanestezide öncelik; hipoksi, hiperkarbi ve kardiyovasküler instabilite gibi komplikasyonlardan kaçınarak nöronal fonksiyonu korumaktır. Bu nedenle seçilen anestezi yöntemi kardiyovasküler parametreleri normal sınırlarda tutmalı, serebral kan akımı ve serebral metabolizmayı azaltarak beynin gevşemesini sağlamalı,

beynin karbondioksit (CO₂) cevabını etkilememeli veya çok az etkilemelidir. Uygulanan anestezi yöntemi aynı zamanda operasyon sonrası hızlı ve tam derlenmeye olanak sağlamalıdır. Barbitüratlar, etomidat, propofol gibi intravenöz (İ.V) anestezikler serebral metabolizmada azalma, beyin volümü ve kafa içi basıncında (KİB) azalmaya, serebral vazokonstriksiyona neden olurken; volatil anesteziklerin yüksek dozlarının serebral vazodilatasyona ve KİB artışına yol açtıkları bilinmektedir (6,7).

2.2.1. Nöroanesteziye Kullanılan Anestezik Ajanlar

2.2.1.1. İntravenöz Anestezikler

Ketamin hariç tüm İ.V anesteziklerin serebral kan akımı (SKA) ve beyin metabolizma hızı (BMH) üzerine etkisi ya azdır ya da azaltma yönündedir. SKA daki azalma serebral metabolizmadaki azalmaya sekonderdir (8).

Barbitüratlar: Doza bağlı olmak üzere BMH ve SKA nı deprese ederler. Bu etki nöral fonksiyonun deprese olması dolayısıyla oksijen gereksiniminin azalmasına bağlıdır. Barbitüratlar aynı zamanda güçlü serebral vazokonstriksiyon yapar ve hipoksi sonrası gelişen serbest radikalleri de elimine ederler. Oluşan vazokonstriksiyon yalnız normal alanlarda olduğu için bu ajanlar kan akımının beynin normal alanlarından iskemik alanlarına yönelmesine neden olur (Robin Hood fenomeni). Tiyopentalin SKA ve BMH da meydana getirdiği etkiye karşı taşiflaksi gelişebilir (6,8,9).

Propofol: (2,6-düsopropilfenol) iki isopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur. Bu alkilfenolün yan zincir uzunluğunun değiştirilmesi potans, indüksiyon ve derlenme özelliklerini etkiler. Antekubital venlerden verildiğinde enjeksiyon ağrısı %3 olarak saptanmıştır. Sudaki pKa sı 11, pH ise 6–8,5 tir (10-12).

Yüksek oranda lipofilik olması nedeniyle İ.V yoldan verildiğinde hızla ve yaygın bir şekilde beyin gibi perfüzyonu yüksek dokulara yayılır. Propofolün yagdaki yüksek çözünürlüğü, neredeyse tiyopental kadar hızlı etki başlangıcına neden olmaktadır (kol-beyin dolaşımı süresi). Çok kısa başlangıç dağılımı yarı ömrüne (2-8 dakika) bağlı olarak tek bir bolus dozu takiben uyanma çok hızlıdır. Pek çok araştırmacı propofol ile derlenmenin methohexital, tiyopental veya etomidata oranla daha hızlı ve

daha az rahatsız edici olduğunu düşünmektedir. Bu özellik ajanı günöbirlük anesteziye iyi bir seçenek haline getirmiştir (10,13).

Propofölün temizlenmesinin hepatic kan akımını aşması, ekstrahepatik metabolizmanın varlığını düşöndürür. Bu yüksek klerens hızı (tiyopentalin 10 katı) muhtemelen sürekli infüzyonu takiben oluşan hızlı derlenmeden sorumludur. Karacigerde konjugasyon, böbrek yoluyla elimine edilen inaktif metabolitleri oluşturur (10).

Propoföl KİB'ni azalttığı fakat aynı zamanda da ortalama arter basınç azalmasına bağılı olarak serebral perfüzyon basıncını da azaltmakta, serebral vasküler direnç ve serebral arteriovenöz oksijen farklılığını etkilemediğı bildirilmiştir. Serebral kan akımını ve serebral metabolik hızı yaklaşık %30 düşürür . Özellikle yaşlı ve stabil olmayan hastalarda aşırı hipotansiyon ve kardiyak depresyon serebral perfüzyon basıncını bozabilir. Serebral iskemik olaylardaki nöron koruyucu GABA reseptörleri aracılığıyla oluşturmaktadır (14-18).

Etomidat: BMH ve SKA nı azaltır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) üretimini azaltır ve emilimini arttırır. Epilepsi hikâyesi olan hastalarda kullanımının ardından nöbet aktivitesini arttırdığı bildirildiğinden bu hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır (8).

Benzodiazepinler: SKA ve BMH nı barbitüratlar, etomidat ve propofole göre daha az olmak üzere düşürür. Midazolam SKA ve serebral oksijen metabolizmasında %30 azalma yapar (8,18).

Opioidler: Parsiyel karbondioksit (PaCO₂) solunum depresyonuna sekonder olarak yükselmediğı takdirde genelde tüm opioidlerin SKA, BMH ve KİB üzerine etkileri minimaldir. İntrakranial tümörü olan bazı hastalarda sufentanil ve daha az olmak üzere alfentanil verilmesinin ardından KİB artışı bildirilmiştir. Oluşan hipotansiyon seçilen opioide bağılı olmaksızın SPB kötü etkiler. Literatürdeki narkotiklerle ilgili çelişkili çalışmalara rağmen genel olarak narkotiklerin klinik kullanım dozlarında SKA ve BMH nı orta derecede etkiledikleri, yüksek dozlarda SKA ve serebral oksijen metabolizması ve glukoz metabolizmasını arttırdığı söylenebilir (8,19).

Ketamin: serebral damarları dilate eden ve SKA'nı arttıran (%50–60) tek İ.V anesteziiktir. Serebral arterlerde transmembranal kalsiyum girişi ile etkileşerek vazodilatasyon yapar, SKA'nı artırır (8,18).

2.2.1.2. Kas Gevşeticiler

Kas gevşeticilerin en belirgin etkileri histamin salınımına neden olmalarıdır. Hipertansiyon ve histamine bağılı serebral vazodilatasyon KİB'ı arttırırken; sistemik hipotansiyon (histamin salınımı ya da ganglionik blokaja bağılı) SPB nı düşürür (8).

Etki mekanizmalarına göre ikiye ayrılır.

a) Depolarizan kas gevşeticiler

Süksinil kolin: KİB'da meydana getirdiğı artış nedeni ile nöroanesteziye tercih edilmemektedir (18).

b) Nondepolarizan kas gevşeticiler

Veküronyum: Panküronyumun formülünden bir quartner metil grubunun çıkarılması ile elde edilir. Bu küçük yapısal değışiklik veküronyumun etki gücünü değıştirmeksizin olumlu bir şekilde yan etkileri azaltır. Primer olarak safra, ikincil olarak da (%25) böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliğı olan hastalarda tatminkâr bir ilaç olmasına karşın bu hastalarda etki süresi biraz uzamaktadır. İdeal entübasyon dozu 0.08- 0.12 mg/kg dır. 0.28 mg/kg dozlarda bile veküronyum önemli kardiovasküler etkilere yol açmaz. Yarı ömrü 45 dakikadır. Bazı hastalarda opioidlerin oluşturduğu bradikardinin şiddetlendiğı görülebilir (20).

Roküronyum: Veküronyumun bu monoquartner steroid analogu hızlı başlayan etki oluşturmak üzere geliştirilmiştir. 0.4- 0.9 mg/kg entübasyon dozu olup; idamesi için 0.15 mg/kg boluslar gerekir. Yarı ömrü 35 dakikadır (20).

Atrakuryum: Yapısındaki kuvartner grubunun yanında kendine özgü parçalanmadan sorumlu benzilisokuinolin bulunur. Metabolizması ester hidrolizi ve hoffman eliminasyonu ile olur. Entübasyon için 0.5 mg/kg intraoperatif 0.25 mg/kg dır. Doza bağımlı histamin salınımını tetiklediğinden astımlı hastalarda tercih edilmez (20).

2.2.1.3. İnhalasyon Anestezikleri

Volatil anestezikler doza bağılı olmak üzere serebral damarlarda vazodilatasyonla SKA'nı arttırır. Serebral oksijen metabolizması ve glukoz metabolizmasını azaltır. SKA ve serebral kan hacmindeki artış sonucu KİB ı arttırırlar (18).

Halotan: SKA'da meydana getirdiği global artışın dışında bölgesel serebral kan volümü (SKV) de artışa neden olur. Ayrıca BMH da meydana getirdiği azalma izofluran ve enfluranın gerisindedir. Halotanın SKA yanında SKV'ünde de artışa neden olduğu bu nedenle intrakranial girişimlerde protrüzyona neden olduğu belirtilmiştir (18,21).

İzofluran: Bir minimum alveolar konsantrasyon (MAC) dan büyük konsantrasyonlarda KİB'ı arttırır. Bu etki hiperventilasyon ile geri çevrilebilir. Beynin metabolik oksijen gereksinimini azaltır. Koraner arterleri dilate eder, bunun sonucunda koraner steal sendromuna neden olduğuna dair tartışmalı raporlar vardır (22).

Sevofluran: İdeal bir inhalasyon anestezik ajanın taşınması gereken özelliklerin birçoğuna sahiptir. Bunlar arasında moleküler stabilite, aritmojen olmama, nöronal mutasyona yol açmama, hemodinamik stabilite sağlama, düşük konsantrasyonda serebral kan akımı üzerine minimal etki ve son organ etkilerinin çok az olması sayılabilir . Hoş kokulu olması ve irritasyon yapmaması nedeni ile hem çocuklar hem de yetişkinlerde indüksiyona olanak verir. Sevofluranın kan/gaz ve doku/kan partiyon katsayıları düşük olduğu için indüksiyon ve anesteziden derlenme izoflurana göre daha üstündür. Bu özellik erken nörolojik değerlendirme açısından oldukça önem taşımaktadır. Sevofluran klinik konsantrasyonlarda (0.5-1.5 MAC) epileptiform aktivite oluşturmaz, serebral oksijen tüketimini azaltır (23-27)

Desfluran: Serebral metabolizma üzerinde belirgin etkisinin olduğu, kortikal elektriksel aktiviteyi deprese ettiği, epileptiform aktiviteye neden olmadığı, azot protoksit ile birlikte elektroensefalogram (EEG) aktivitesini önemli oranda deprese ettiği, statik ve dinamik otheregölasyonu koruduğu bildirilmiştir (9).

Azot Protoksit: SKA ve SKV nü arttırarak İKB da hafif yükselme yapar. Serebral oksijen metabolizmasını da arttırır. İ.V anesteziyle birlikte kullanıldığında serebral etkileri baskılanabilir (18,22).

2.2.2. Nöroanesteziye Monitorizasyon

Anesteziye doğru ve güvenli uygulama iyi bir monitorizasyon gerektirir. Standart olarak uygulanan elektrokardiografi (EKG), periferik arterial oksijen saturasyonu (SpO₂), kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), end tidal CO₂ (ETCO₂), idrar debisi ve ısı ölçümü gibi parametrelerin yanında beyin cerrahisi anestezi için gerekli olan ileri monitorizasyon teknikleri de kullanılabilir. Bu ileri teknikler; invaziv arterial kan basıncı ölçümü, santral venöz basınç ölçümü, nöromusküler fonksiyon monitorizasyonu, özefagial stetoskop ve EEG, uyarılmış potansiyeller, KİB, serebral oksijenizasyon gibi santral sinir sistemine özel yöntemler bulunur (28).

2.3 POSTOPERATİF BULANTI VE KUSMA

2.3.1. Bulantı ve Kusmanın Tanımı

Bulantı; kusmaya yönelimin farkına varılmasıyla bütünleşmiş, öznel, hoş olmayan bir his olarak tanımlanır. Buna sıklıkla boğazda ve sternum altında bir duyum, mide tonusunun kaybı ve bağırsak içeriğinin ağza geri gelişi eşlik eder. **Öğürme;** mide içeriği atılmaksızın karın duvarı kasları ve diyaframın da dahil olduğu solunum kaslarının düzenli, kesik kesik kasılmalarıdır. **Kusma;** gastroözefagial sfinkterin gevşemesi, diyaframın inmesi ve karın duvarı kaslarının güçlü bir şekilde kasılması ile beraber mide içeriğinin ağızdan zorlu atılmasıdır. Bulantı, öğürme ve kusma postoperatif dönemde genel, rejyonel ya da lokal anestezi sonrası gelişebilecek yakınmalar arasında en sık karşılaşılanlardandır (29).

2.3.2. Bulantı ve Kusmanın Fizyolojisi

Bulantı ve kusma toksinlerin atılımı için önemli bir savunma mekanizmasıdır. Birbirini takip eden üç fazdan oluşur; preeksiyon, ejeksiyon ve postejsiyon fazlarıdır (30).

Preejeksiyon fazı; salivasyon, yutkunma, solukluk, taşikardi gibi belirtilerle birlikte bulantının prodromal semptomlarından oluşur.

Ejeksiyon fazı; öğürme ve kusmayı içerir. Öğürme ağız ve glottis kapalıyken diyafram ile abdominal ve eksternal interkostal kasların ritmik, senkronize ve solunumsal hareketleri ile karakterizedir. Midenin antrumu kasılırken proksimal kısım gevşer ve gastrik içerik mide ve özefagus arasında hareket eder. Öğürme sırasında diyaframın hiyatal kısmı gevşemezken intraabdominal basınç intratorasik basınçtaki azalma ile birlikte artar.

Postejeksiyon fazı; vücudu dinlenme durumuna geri döndüren otonomik ve viseral yanıtlardan oluşur. Buna bulantı eşlik edebilir ya da etmeyebilir (29,30).

Karmaşık bir mekanizma olan kusma refleksinin motor komponenti otonomik ve somatik sinirler tarafından taşınır. Solunum ve karın kaslarının koordinasyonu ile beyin sapındaki kusma merkezi tarafından kontrol edilir. Burada bağırsak ve kalpten uyarılar alan vagal motor nöronlar ve nukleus ambiguus vardır. Anatomik olarak parvisellüler retiküler formasyon kusma ile ilgili visseral ve somatik uyarılardan sorumlu yolları kapsadığından bu alan beyin sapında traktus solitariusu yakın lateral retiküler formasyonda yer alır ve kusma merkezi olduğu sanılmaktadır (29).

Kusma merkezinin çıkarılması apomorfın ve bakırsülfat ile oluşan kusmayı önler. Bununla beraber doğrudan kusma merkezini etkileyen bilinen bir anestezi ya da kimyasal ajan yoktur. Merkezi sinir sistemindeki değişik alanlardan kalkan uyarılar kusma merkezini etkileyebilir. Bunlar; farinks, gastrointestinal traktus ve mediastinumun yanı sıra yüksek kortikal merkezler (görme merkezi ve sekizinci kranial sinirin vestibüler kısmı) ve area postremadaki (AP), kemoreseptör trigger zondan (KTZ) gelen afferentlerdir . Kusma refleksi gastrik antrumun ya da proksimal bağırsağın gerilmesine hassas bağırsak duvarındaki mekanik reseptörler ile bağırsakların mukozasında bulunan asidik, bazik, hipertonic solüsyonlar, ısı, iritan maddeler ve bakteriyel toksinlere hassas kemoreseptörler tarafından tetiklenir. Nervus vagusun afferent lifleri KTZ nu uyarır. Abdominal vagal liflerin elektriksel uyarımından 20 saniye sonra kusma oluşur . KTZ merkezi sinir sistemi içinden gelen duysal uyarıları ve periferden gelenlerin çoğunu kusma merkezine gönderen bir istasyon görevi yapar (29,30).

Kusma merkezi 4. ventrikül tabanında ve KTZ nun hemen yanında yer alır. Kusma ile ilgili hareketleri başlatan ve onları koordine eden motor bir merkezdir. (29).

5-HT₃ reseptörleri vagal afferent terminallerinde yüksek oranda bulunmuştur ve uyarıların kusma merkezine iletilmesinde rol oynar. Bu reseptörlerin blokajının yeni kullanıma giren antiemetik ajanların etki mekanizmasında önemli olduğu savunulmaktadır (29).

Diğer refleksler gibi bulantı ve kusmanın da afferent yolu, bir santral integratörü ve efferent yolları vardır. Kusma merkezi, medullada olivar nukleus seviyesinde lateral retiküler formasyonun bilateral dorsolateralinde lokalizedir (31-33).

Bulantı ve kusmaya yol açan stimulusların değişik afferentleri kortikal, visseral, vestibüler ve kemoreseptör triger zon dan kaynaklanabilir.

Kortikal yol; emosyonel cevaplar, stres, korku ve depresyon, bulantı-kusma ile sonuçlanabilir. Kan görme, kötü tad, koku da kusmaya neden olabilir. Organik bozukluklardan ağrı, hipotansiyon, migren, vasküler baş ağrısı, hipoksi ve artmış intrakranyal basınç kortikal yolla bulantı-kusma oluşturur (34).

Visseral afferentler; İntestinal obstrüksiyon, akut apandisit vb. akut enflamasyonlar, pankreatit ve kolesistite sekonder gelişen non-visserlerin akut enflamasyonu, visseral ağrı, gastrik asit, aminofilin ve salisilatlar, misinli antibiyotikler, endotoksinler vb. maddelerle gastrik mukozanın irritasyonu, miyokard enfarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği gibi yukarıda sayılanların tümünde ana etken, gastrik distansiyona neden olan, gastrik boşalmanın gecikmesidir. Bu olay regürjitasyon ve aspirasyonu kolaylaştırır (34).

Vestibüler yol; hareket, otitis media, tümörler, labirint içerisindeki vasküler değişikliklerle gelişen stimuluslar vestibüler sinir yolu ile serebellum ve kemoreseptör triger zona (KTZ) ulaşır (34).

Apomorfın, morfin ve diğer narkotik analjezikler, kardiyak glikozidler, amfetaminler, ergo deriveleri, ve nitrojen mustard gibi ilaçlar direkt olarak KTZ'u uyarırlar. Ayrıca, hipovitaminöz, hipotiroidi, hipoadrenalizm, elektrolit imbalansı, iyonize radyasyon ve üremi KTZ'u veya yakın hipotalamik ve medullar merkezleri

etkiler. Gastrointestinal veya santral yolun uyarılması kusma merkezinin aktivasyonuna neden olur. (34).

Efferent impluslar 5.,7.9.10. ve 12. kranial sinirlerle üst gastrointestinal traktusa ulaşır ve spinal sinirler yoluyla diyafram ve abdominal kaslara ulaşır (35).

2.3.3. Postoperatif Bulantı ve Kusma

Genel anestezi ile cerrahi bir girişim uygulanan olgularda, postoperatif karşılaşılan problemlerden biride POBK'dır. Günümüzde yeni anestezi teknikleri ve antiemetik ajanlar klinik kullanıma girmesine rağmen, POBK halen ciddi bir problem olmaya devam etmektedir. (36).

POBK, şuuru kapalı, laringeal refleksleri yetersiz hastalarda aspirasyona neden olarak morbidite ve mortaliteyi artırabilir. POBK, cerrahi komplikasyonlara da neden olabilir. Bunlar; intraoküler operasyonları takiben vitreus kaybı, abdominal cerrahilerde yara yerinin açılması, göz, kulak operasyonlarında ve plastik cerrahide flap bölgesinde kanama, intrakranial problemi olan beyin cerrahisi hastalarında, akut olarak KİB'da artış şeklinde sıralanabilir. Ciddi ve uzun süreli inatçı kusmalar, çocuklarda ve yaşlılarda elektrolit imbalansı ve dehidratasyona neden olabilir. Semptomlar orta derecede olsa bile, kusma, hastanın derlenme odasından gidiş süresini ve hastanede kalış süresini geciktirerek, hastane giderlerinin artmasına neden olur. Bu özellikle gününbirlik vakalarda önem taşımaktadır (35).

Genel olarak bulantı ve kusmanın fizyolojisi hakkında bilgi sahibi olsak da POBK'nın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bunun nedenlerinden biri sorunun oldukça karmaşık oluşudur. Birçok faktörün etkisi ile değişkenlik göstermektedir. Yaş, cinsiyet, kilo, operasyonun tipi, premedikasyon çeşitliliği, değişik anestezi teknikleri ve ajanların etkisi ile değişen insidans probleminin karmaşıklığının bir göstergesidir. Eğer 5HT₃ reseptör antagonistleri antiemetik olarak kemoterapide olduğu kadar POBK'ya karşı da etkili bulunursa karmaşık baskın mekanizmanın ayırt edilebilmesi mümkün olabilir (29).

Postoperatif bulantının değerlendirilmesi; POBK'nın şiddetinin değerlendirilmesi, subjektif ve rahatsız edici bir duyu olduğu için oldukça zordur. Bu

amaçla Verbal Deskriptif Skala (VDS) ve Vizuel Analog Skala (VAS=0-10 cm)) kullanılabilir. Verilen antiemetiğin etkinliğinin değerlendirilebilmesi için VAS 'nın daha kullanılabilir olduğu bildirilmektedir (25).

<u>VDS</u>	<u>VAS</u>
0= Bulantı yok	0-1 = Bulantı yok
1= Hafif	1+/-4 = Hafif
2= Orta derecede	4+/-7 = Orta derecede
3= Şiddetli	7+/-10= Şiddetli (44)

Etiyoloji; POBK yı etkileyen faktörler hastaya, operasyon gerektiren hastalığın cinsine operasyon tipine ve uygulanan anestezi yöntemine bağlıdır (35,37).

2.3.3.1. Hasta ile ilgili faktörler

Yaş; POBK insidansı pediatrik yaş grubunda erişkinlere göre daha fazladır. Ancak yaş ve kusma arasındaki ilişki erişkinlerde POBK ile cinsiyet arasındaki ilişki kadar açık değildir (38).

Cinsiyet; cerrahi sonrası bulantı ve kusma insidansının 60 yaşın altındaki erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha düşük olması ve cinsiyet farkının adolesan öncesi dönem ve 80 yaş üzerinde olmaması kadınlardaki yüksek kusma insidansında serum gonadotropinlerinin etkili olabileceğini düşündürmektedir (29,35,37).

Obezite; vücut ağırlığı ve POBK arasında pozitif bir ilişki vardır (29).

Önceden taşıt tutması ya da POBK öyküsünün olması; kusma eşiği düşük olan hastalar yüksek risk altındadır. Bu hastalarda kusma için iyi gelişmiş bir refleks arki vardır ve önceki operasyonlarında POBK ve taşıt tutması öyküleri sıktır (29,35,37,38).

Anksiyete; operasyon öncesi yüksek anksiyetesi olan hastalarda kusma insidansının yüksek olduğu bilinmektedir. Katekolamin salınımına neden olan azot

pirotoksit gibi anestezi ajanları kullanıldığında yüksek kusma insidansının olması, katekolamin salgısının olduğunu düşündürür. Hayvan deneylerinde adrenalin ya da noradrenalinin 3. ve 4. ventrikül içine enjeksiyonu kusmaya yol açmaktadır (29,30,35,37,38).

Gastroparezi; alttaki hastalığa sekonder olarak gecikmiş mide boşalması olan hastalar cerrahi sonrası kusma için yüksek risk taşırlar. Bunlar gastrointestinal tıkanıklıklar, kolesistitler, nöromusküler hastalıklar ve intrinsek nöropatilerdir. Gastroparezi pilor spazmı, izole santral hipomotilite ve diyabetik hastalarda otonom nöropatiler ile birlikte bulunabilir (29,35,37).

KİB artışı; kafatası biyomekanik olarak yarı kapalı bir sistemdir. Foremen magnum aracılığı ile spinal kanalla bağlantısı vardır (18). KİB ile supratentorial BOS basıncı anlaşılmaktadır; yani lateral ventriküllerde veya beyin konveksitesi üzerindeki subaraknoid alandaki BOS'nın kapalı bir bölümde cidara yaptığı basınç anlaşılmaktadır. KİB'nin normal değeri 10-15 mmHg'dır. KİB artışı POBK'nin nedenlerinden birisidir (6,18).

KİB'ni artıran nedenler arasında hipertansif ensefalopati, hidrosefali, stroke, travma, kanama, hipoksi, kronik ya da akut pulmoner hastalıklar, metabolik ensefalopati, diyaliz komplikasyonları, iskemi, tümör, enfeksiyon gibi çok çeşitli nedenler bulunmaktadır (39).

2.3.3.2. Operasyon ile ilgili faktörler

Uygulanacak cerrahi girişimin tipi genel anesteziden sonra kusma insidansını etkiler. Bulantı ve kusma ekstraoküler göz cerrahisinde %37, burun ve orta kulak cerrahisinde %38, baş ve boyun cerrahisinde %12-63, intraabdominal cerrahide %70 olarak bildirilmiştir. En yüksek POBK insidansı laparoskopik periovaryal girişim uygulanan kadınlarda gözlenmiştir. Ancak bu çalışmalarda kullanılan anestezi teknikleri farklı olduğundan verilerin karşılaştırılması güç olmaktadır (35,37,38,40,41).

Operasyonun süresi; POBK insidansını etkileyen faktörlerden biridir. Uzun süren operasyonlar sırasında hastanın çok sayıda potansiyel emetik ilaç alması da bu nedenlerden birisidir (29,35,37,38).

2.3.3.3. Anestezi ile ilgili faktörler

Preanestezik medikasyon: Premedikasyonda opioid kullanımı bulantı ve kusmayı arttırmakta iken atropin kullanımı bu sıklığı azaltmaktadır (40,41).

Gastrik distansiyon ve aspirasyon: Özellikle deneyimsiz kişiler tarafından uygulanan pozitif basınçlı maske ventilasyonu sırasında oluşan gastrik distansiyon POBK ı arttırmaktadır (42).

Anestezik yöntem: Yapılan kontrollü çalışmalarda bazı anestezik ajanların diğerlerine göre daha çok POBK ya neden olduğu gösterilmiştir. Bunlardan biri olan azot pirotoksit özellikle laparoskopik girişim geçiren kadınlarda potent inhalasyon ajanları ile birlikte kullanıldığında POBK riskini artırır. Ketamin kullanımı da endojen katekolaminlerin salınımına yol açarak POBK insidansını artırır. Emetik semptomlar propofol kullanımı ile önemli ölçüde azalmaktadır. Operasyonun sonunda nöromusküler bloğu döndürmek için kullanılan neostigminin gastrointestinal sistem üzerindeki kuvvetli muskarinik etkisi nedeni ile mide bağırsak hareketlerini ve mide sekresyonunu arttırarak POBK sıklığında artışa neden olur (42).

2.3.3.4. Postoperatif faktörler

Ağrı: Visseral ve pelvik ağrı POBK nın nedenlerinden biridir. Opioidlerle sağlanan analjezi naloksan ile antagonize edildiği zaman POBK artmaktadır (40,41).

Baş dönmesi: Postoperatif dönemde gelişen postural hipotansiyon fark edilmeyen hipovoleminin ilk belirtisi olabilir. Bu hastalar ayağa kalktıklarında KTZ nun medüller kan akımının azalmasına bağlı olarak baş dönmesi ve bulantı oluşabilir. Postoperatif dönemde vagal tonusun artması baş dönmesi ve bulantıyı artırır. Bu semptomlar yeteli hidrasyon ve semptomimetik aktivite ile düzelmektedir (40,42).

Mobilizasyon: Ani hareketler ve pozisyon değişiklikleri opioid alan hastalarda bulantı kusma oluşturmaktadır (40).

Oral alım: Postoperatif dönemde ilk oral alım zamanı bulantı ve kusmayı etkilemektedir. Ancak bu konudaki çalışmalar çelişkilidir (40).

Antikolinesterazlar: Antikolinesterazlar gastrointestinal sistem üzerindeki kolinerjik etkileri ile motiliteyi ve gastrik sekresyonu arttırmaları. Neostigminin POBK üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir. İ.V neostigminin POBK üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. 2.5 mg ve üzeri dozlardaki neostigminin POBK insidansını arttırdığını bildirilmiştir (43,44).

Opioidler: Premedikasyonda opioid verilen hastalarda bu ajanların verilmediği hastalara göre POBK oranı daha yüksektir. Opioid analjezikler premedikasyonda, intraoperatif ve postoperatif dönemde kullanılırlar. Bu ajanlardan morfin ve papaverinin kuvvetli emetik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Alfentanil ve sufentanilin de özellikle çocuklarda bulantı ve kusmayı arttırdığı bilinmektedir (34,45,46,47,48).

2.4 POSTOPERATİF BULANTI VE KUSMANIN TEDAVİSİ

2.4.1. Nonfarmakolojik Yaklaşım

Elektif operasyondan önce 4–6 saat açlık, hastanın uyanma döneminde hava yolunun aşırı uyarılmasından kaçınmak, genel anestezi altındaki hastaya oral veya nazal gastrik tüp yerleştirmek, yeterli ağrı kontrolü, hiperkarbinin önlenmesi, iyi hidrasyon ve yeterli oksijenisasyon, alınması gereken nonfarmakolojik önlemlerdir. Ameliyat sonrası hastalara yavaş ve derin nefes alıp vermeleri önerilmelidir. Bu yaklaşım bulantı ve kusma hissini azaltır (34,40).

Diğer bir yöntem de propofolün düşük anestezik dozlarda uygulanmasıdır ancak bu yöntemin antiemetik etkisi halen tartışmalıdır (49).

Oksijen tedavisi: Nitröz oksit POBK ya neden olduğu kabul edilmektedir. Son zamanlarda solunan oksijen konsantrasyonu arttırıldığında nitröz oksit bu etkisinin zayıflatıldığı ve yüksek konsantrasyondaki oksijenin antiemetik olabileceği düşünülmüştür. İntraoperatif dönemde %80 oksijen verilen olgularda, %30 oksijen verilen olgulara göre daha az bulantı ve kusma ile karşılaşıldığı yine abdominal cerrahide oksijen destek tedavisinin POBK üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (34,50,51).

2.4.2. Farmakolojik Yaklaşım

POBK'nın Primer olarak tedavisi antiemetik ajanların kullanılmasıdır. Antiemetikler bulantı ve kusmanın önlenmesinde; premedikasyonda, indüksiyon sırasında veya postoperatif bulantı ve kusmanın tedavisinde kullanılırlar. Profilaksi için kullanılacak ajanın etkili olması, etki süresinin uzun olması ve yan etkilerinin minimal olması gerekir (34).

Kusma merkezi farklı reseptörlerden farklı uyarılar alır. Bu farklı reseptörler üzerinden etki gösteren birçok antiemetik ajan mevcuttur. Bir uyarının antagonize edilmesi bu reseptörün uyarılması ile oluşan kusmayı önlemektedir. Ancak bulantı ve kusmada rol oynayan bütün reseptörleri antagonize edebilecek bir ajan halen mevcut değildir (29).

Antiemetik amaçla sedatif, antimuskarinik ve anksiyolitikler, dopamin D2 reseptör antagonistleri, bezamidler ve kortikosteroidler kullanılmaktadır. Son yıllarda POBK'nın önlenmesinde ve tedavisinde 5-HT₃ antagonistleri de sıklıkla kullanılmaya başlamıştır (34,52,53).

Sedatifler, anksiyolitikler: Benzodiazepinlerin doğrudan antiemetik etkileri yoktur ancak anksiyetenin kontrolünü sağlarlar. Midazolam da dahil benzodiazepinlerin kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmada etkili oldukları bildirilmiştir. (54).

Dopamin(D2) reseptör antagonistleri: Fenotiazinler, butirifenonlar ve metoklopramid PONK'nın tedavisinde orta derecede etkilidirler. Nadiren antiemetik etkilerinden daha uzun sürebilen ekstrapiramidal ve disforik reaksiyonlara sebep olurlar.

Fenotiazinler; prometazin güçlü sedatiftir; prokloperazin ve perfenazin kusmayı engeller ancak ekstrapiramidal semptomlara neden olabilir. Bu ilaçlar öncelikle antidopaminerjik ajanlardır, orta derecede antihistaminerjik ve antikolinerjik aktiviteye sahiptirler (55).

Metoklopramid; etkisi 5-HT₃ reseptör antagonizmasından çok dopamin reseptör antagonizması ile olmaktadır. Metoklopramid alt özefagial sfinkter tonüsünü artırır ve gastrik boşalımı kolaylaştırır (52,56).

Butirifenonlar; Farmakolojik etkileri bakımından fenotiazinlere, özellikle piperazin bileşiklerine benzerler. Güçlü antipsikotik etkinlikleri vardır. Antikolinergik yan etkileri yoktur. Sedatif etki gösterirler. Fenotiazin grubuna benzer şekilde KTZ nu bloke ederek belirgin antiemetik etki gösterirler. Butirifenonlar santral sinir sisteminde dopaminerjik reseptörleri ve daha zayıf olarak noradrenerjik reseptörleri bloke ederler. Dopaminerjik reseptörleri fenotiazinlere göre daha selektif ve güçlü bir şekilde bloke ederler. Droperidol ve haloperidol anti emetik etkili butirifenonlardandır. (50,57).

2.5 5-HT₃ RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

2.5.1. Serotonin ve Reseptörleri

Doğada çok yaygın bir şekilde bulunan serotonin, memelilerde santral ve periferik sinir sisteminde önemli bir nöroamin monotransmitterdir. Yetişkin bir insanda ortalama 5-10 mg serotoin bulunmaktadır (59).

Raphe çekirdeği, pons ve medullada kümelenmiş olan serotonerjik nöronlar sayıca az olmalarına rağmen önemli roller üstlenirler. Günümüzde kardiovasküler sistem, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde etkin rol oynadığı bilinmektedir. Uyku uyanıklık döngüsü üzerinde de etkilidir ve duygu durum bozukluklarında etken olan anahtar nörotransmitterdir (60,61).

Triptofan üzerinden triptofan hidroksilaz ve aminoasit dekarboksilaz enzimleriyle sentezlenir. Monoamino oksidaz enzimi tarafından yıkılır (62).

Depresyon, anksiyete, sosyal fobi, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk, migren, hipertansiyon, yeme bozuklukları, bulantı ve kusma gibi pek çok bozukluğun etiyolojisinde yer alır (63.).

Serotonin reseptör ailesi 7 farklı reseptörden oluşur. 5-HT₃ reseptörü hariç hepsi G-proteini bağlı reseptörlerdir. 5-HT₃ reseptörü uyarıcı iyonoforik bir reseptördür (64).

5-HT₃ primer olarak periferik ve santral sinir sisteminde lokalize olmuştur. Santralde hipokampüste, neokortekste, amigdala, hipotalamus ve beyin sapının area postremasında yerleşmiştir. Periferde pitüiter bez ve bağırsak sinir sisteminde yerleşir. Periferik sinirlerin depolarizasyonu, ağrı ve bulantı refleksi ile ilgilidir. (60).

2.5.2. 5HT-3 Reseptör Antagonisti İlaçlar

Ondansetron: Spesifik ve potent bir 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. Oral yada intravenöz yollardan kullanılabilir. Bununla birlikte, son yıllarda radyoterapi ve kemoterapiye bağlı emezisde dil üzerine uygulanan oral disintegrated tabletlerin de etkinliği araştırılmaktadır. Yetişkinlerde POBK'yı önlemede, 4-8 mg ondansetronun plaseboya göre etkin olduğu saptanmış ve ondansetronun postoperatif ilk 6 saatte daha etkili olduğu vurgulanmıştır. Droperidol ve metoklopiramid ile karşılaştırıldığında POBK'da hem erişkin hemde çocuklarda daha etkin olduğu görülmüştür (65-69).

Tropisetron: Etkin dozu 5 mg olup ondansetrona kıyasla etki süresi daha uzundur. Droperidol ile karşılaştırıldığında postoperatif kusmayı önlemede daha etkili olduğu görülmüştür (38,70).

Granisetron: POBK'da etkin dozu 40 µcg/kg dır. Bu dozlarda perfenazin, droperidol ve metoklopiramide göre üstün olduğu bildirilmiştir (71-73)

Dolasetron: Profilaktik oral 100 mg dolasetronun POBK'yı önlemede etkili olduğu bildirilmiştir. İV tek doz 12.5 mg uygulanan dolasetronun da emetik atakları azalttığı ve antiemetik gereksinimi düşürdüğü görülmüştür. Bu dozlarda antiemetik etkinliği ondansetron ve droperidolle benzerdir (74-76).

Ramosetron: Yeni bir serotonin antagonistidir. Bu gruptaki diğer ilaçlardan, etki süresi ve potansiyeli açısından daha üstündür. POBK'da etkin dozu 0.3 mg olup bu doz aralığında ilk 24 saatte granisetrona benzer 24-48. saat aralığında granistrodan daha etkili olduğu bildirilmiştir (78-80).

Azasetron: Henüz POBK'da kullanıldığına dair bir rapor yoktur. Ancak, kemoterapi sırasında etkinliği bildirilmektedir. Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmada dexametazonla kombinasyonunun daha etkili olduğu bulunmuştur (81).

Palonosetron: Hem gastrointestinal hem de santral sinir sistemine antiemetik etki gösteren yeni bir 5-HT₃ reseptör antagonistidir. Pek çok faz I-III çalışmada gösterildiği gibi daha eski 5-HT₃ reseptör antagonistleri ile karşılaştırıldığında 5-HT₃ reseptörlerine bağlanma affinitesi daha yüksek, daha güçlü, anlamlı olarak daha yüksek yarılanma ömrü olan ve oldukça güvenli profili olan bir ilaçtır (2,82).

Palonosetron tek bir izomer gibi etki ortaya çıkarır. Suda ve propline glikode çözünebilir. Palonosetron enjektabl formu steril, renksiz, apirojenik ve damar içi uygulama için izotonik solusyon şeklindedir.

Palonosetron 5-HT₃ reseptörlerine yüksek bir affinite ile bağlanırken diğer reseptörlere çok az ya da hiç bağlanmaz. Palonosetron diğer eski reseptör antagonistlerine göre 30 kat daha fazla reseptör bağlanma affinitesi göstermektedir. (2,3).

İ.V enjeksiyon sonrası vücut tarafından yavaş eliminasyonu takiben başlangıç plazma konstrasyonlarına düşer. Ortalama maksimum plazma konstrasyonu yaklaşık olarak 0,3-0.9 mikrogram/kg dır. Dağılım hacmi yaklaşık olarak 8.3 ± 2.5 l/kg dır. Plazma proteinlerine %62 oranında bağlanır. Vücuttan renal atılım ve metabolik yollarla atılır. Ortalama yarılanma ömrü 40 saat civarındadır (2,3,83,84).

Palonosetronun %50 si iki farklı metabolite dönüştürülür. Bu metabolitlerden birinin palonosetronun %1i kadar 5HT₃ reseptör antagonizması gücü vardır. Metabolik yollarla eliminasyon CYP2D6, CYP3A ve CYP1A2 yi içeren sitokram P450 enzimleri ile olmaktadır. İn vitro çalışmalarda palonosetronun CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A4/5 enzimlerini inhibe etmediği; CYP1A2, CYP2D6 ve CYP3A4/5 enzimlerini indüklemediği gösterilmiştir. Palonosetronun klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri olmadığı düşünülmektedir (2,3,84).

Palonosetron için efektif kemoterapi sonrası bulantı ve kusmayı önleme dozunun 0.25 mgdan yüksek olduğu bildirilmiştir (2).

Palonosetron ile bildirilen en sık yan etkiler diğer reseptör blokörlerinde olduğu gibi baş ağrısı ve konstipasyondur (85).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya supratentorial kitle nedeniyle kraniotomi uygulanan, ASA I-III grubu, 18-76 yaş arası 90 hasta alındı. Antiemetik ilaç kullananlar, mental retardasyonu olanlar, kusma hikayesi olanlar, 5HT₃ reseptör antagonistlerine allerji hikayesi olanlar, gebeler, morbid obezler, bilinen kardiyak ileti bozukluğu olanlar, antiaritmik veya QT uzamasına sebep olabilecek ilaç kullanan hastalar, psikiyatrik problemi olan ve KİB artışı bulgusu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara EKG, pulse oksimetri, invaziv kan basıncı ölçümü ve end tidal CO₂ ölçümlerini içeren standart monitörizasyon uygulandı. Anestezi indüksiyonu 2 mg/kg propofol ve 2µg/kg fentanil kullanılarak sağlandı. Nöromuskuler blok 0,1 mg/kg veküronyum verilerek sağlandı. Yeterli kas gevşemesi sağlandıktan sonra spiralli orotrakeal tüp ile endotrakeal entübasyon yapıldı. Anestezi idamesi % 50 hava + % 50 O₂ içinde 1 MAC sevofluran ve intraoperatif 1µg/kg fentanil kullanılarak sağlandı. Sıvı idamesi i.v yoldan 5 ml/kg/saat salin infüzyonu ile yapıldı.

Kullanılacak ilaçlar % 0.9 NaCl ile toplam 5 ml volüme tamamlanacak şekilde hazırlandı;

Grup PO (n=30) = 5 ml % 0.9 NaCl

Grup P0.05(n=30) = 4 ml % 0.9 NaCl+1 ml Palonosetron

Grup P0.075(n=30)= 3.5 ml % 0.9 NaCl+1.5 ml Palonosetron

Cerrahinin duramater kapatılması aşamasında 5 ml volüm içerisinde hazırlanan ilaçlar, hangi ilacı uyguladığını bilmeyen bir araştırmacı tarafından 30 saniye içerisinde yavaş bolus tarzında İV. Yoldan uygulandı.

Operasyon sonunda rezidü nöromuskuler blok, 0,015 mg/kg atropin ve 0.04 mg/kg neostigmin ile antagonize edildikten sonra yeterli spontan solunum sağlanınca hastalar ekstübe edildi.

Postoperatif dönemde hastalar beyin cerrahisi yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Çalışma ilaçlarından hangisinin uygulandığını bilmeyen, hastanın takibinden sorumlu bir hemşire, hastaları postoperatif bulantı ve kusma açısından Tablo I’de gösterildiği şekilde değerlendirdi. Bulantı; kusmaya yönelimin farkına varılmasıyla bütünleşmiş, öznel, hoş olmayan bir his olarak tanımlandı. Kusma mide içeriğinin ağza gelmesi olarak , öğürme ise mide içeriği olmayan kusma olarak tanımlandı. Yoğun bakım ünitesinde 0., 6., 24., 48. ve 72. saattlerde bulantı, öğürme ve kusma epizodları gözlenip gözlenmediği ve antiemetik ilaç kullanımı kaydedildi. Yoğun bakım ünitesine alındıktan sonra 30 dakika içerisinde ikiden fazla emetik epizodu olan veya emetik epizodu 10 dakikadan uzun süren hastalara ek olarak 10 mg i.v metekloropromid yapılması planlandı.

Tablo I. Postoperatif bulantı ve kusma insidansı değerlendirme tablosu

Zaman (saat)	Bulantı	Kusma	Öğürme
ekstübasyon sonrası	Var/Yok	Var/Yok	Var/Yok
0-6.saat	Var/Yok	Var/Yok	Var/Yok
6-24. saat	Var/Yok	Var/Yok	Var/Yok
24-48.saat	Var/Yok	Var/Yok	Var/Yok
48-72.saat	Var/Yok	Var/Yok	Var/Yok

İstatistiksel değerlendirmeler “SPSS 15.0 for Windows” paket programı kullanılarak yapıldı. Parametrik verilerin normal dağılıma uygunluğu “ Kolmogorov-Smirnov” testi ile değerlendirildi. Parametrik veriler $x \pm sd$ olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar “ one-way ANOVA” testi kullanılarak yapıldı. Verilerin “post-hoc” analizi “Scheffe Test” kullanılarak yapıldı. İşlem yada ilaç kullanımı öncesi ve sonrasında yapılan ölçümler arasındaki fark “Paired + Testi” ile karşılaştırıldı.

Nonparametrik verilerin istatistiksel analizi “Ki-Kare” testi kullanılarak yapıldı. Tablolarda nonparametrik veriler n(%) şeklinde verildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların % 51.1'i kadın, % 48.9'u erkekti. Gruplar arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Hastaların ASA I, ASA II, ve ASA III sınıflamasına göre dağılımı sırasıyla; % 48.9, % 44.4, % 6.7 olarak bulundu. ASA sınıflamasına göre hasta sayısı yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Operasyon süresi açısından gruplar karşılaştırıldığında plasebo grubunda ortalama operasyon süresi 172 dakika, 0.05 mg ilaç verilen hasta grubunda 199 dakika ve 0.075 mg ilaç verilen hasta grubunda 182 dakikaydı. Operasyon süreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Operasyon süresince kullanılan toplam fentanil dozu plasebo grubunda ortalama 0.246 mg, 0.05 mg ilaç verilen hasta grubunda 0.275 mg ve 0.075 mg ilaç verilen hasta grubunda 0.248 mg olarak bulundu. İntraoperatif narkotik analjezik (fentanil) tüketimi yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo II. Hastaların yaş, ağırlık ve boylarının gruplara göre dağılımı

	Grup P 0 n = 30 (x ± sd)	Grup P 0.05 n = 30 (x ± sd)	Grup P 0.075 n = 30 (x ± sd)	p
Yaş	49.8 ± 10.4	49.3 ± 14.1	47.8 ± 14.5	0.82
Ağırlık	75.9 ± 11.6	72.7±10.8	72.4 ± 13.3	0.45
Boy	164.8 ± 88	166.3 ± 7.8	166.8 ± 7.8	0.62

Hastaların yaşları, ağırlıkları ve boy ölçüleri yönünden gruplar arasında fark gözlenmedi ($p>0.05$) (tablo II).

Tablo III. Çalışma gruplarının preoperatif, intraoperatif ve postoperatif 30. dakikada kaydedilen ortalama arter basınçları (OAB).

	Grup P 0 n = 30 (x ± sd)	Grup P 0.05 n = 30 (x ± sd)	Grup P 0.075 n = 30 (x ± sd)	p
İndüksiyon öncesi OAB	108.7 ± 17.3	101.1 ± 14.0	100.3 ± 13.8	0.067
Entübasyon öncesi OAB	85.0 ± 15.2	79.5 ± 12.2	82.7 ± 19.0	0.401
Entübasyon sonrası OAB	112.0±20.9	104.1±18.1	109.5 ± 19.3	0.283
Medikasyon öncesi OAB	90.8 ± 12.5	92.3 ± 15.8	90.2 ± 10.7	0.815
Medikasyon sonrası OAB	90.7 ± 14.6	90.7 ± 16.9	89.6 ± 12.4	0.947
Ekstübasyon öncesi OAB	110.8 ± 16.8	109.7 ± 19.4	110.5 ± 15.4	0.938
Ekstübasyon sonrası 30. dak OAB	104.4 ± 23.5	98.9 ± 10.9	100.7 ± 16.6	0.335

* $p<0.05$ Grup P0 ile karşılaştırıldığında

Ortalama kan basınçları açısından gruplar karşılaştırıldığında; gruplar arasında fark gözlenmedi ($p>0.05$). (Tablo III)

Tablo IV. Çalışma gruplarının preoperatif, intraoperatif ve postoperatif 30. dakikada kaydedilen kalp atım hızları (KAH).

	Grup P 0 n = 30 (x ± sd)	Grup P 0.05 n = 30 (x ± sd)	Grup P 0.075 n = 30 (x ± sd)	p
İndüksiyon öncesi KAH	83.2 ± 15.2	77.9 ± 12.5	83.0 ± 20.1	0.364
Entübasyon öncesi KAH	79.1 ± 15.3	72.7 ± 10.5	74.1 ± 15.6	0.186
Entübasyon sonrası KAH	86.7 ± 14.8	83.3 ± 13.8	84.6 ± 17.5	0.689
Medikasyon öncesi KAH	76.7 ± 10.5	71.8 ± 10.0	73.9 ± 12.6	0.234
Medikasyon sonrası KAH	76.0 ± 14.4	72.6 ± 12.3	75.1 ± 13.1	0.599
Ekstübasyon öncesi KAH	95.0 ± 19.2	88.0 ± 14.5	91.1 ± 14.5	0.253
Ekstübasyon sonrası 30. dak. KAH	87.4 ± 11.0	83.2 ± 12.4	84.3 ± 12.1	0.368

Kalp atım hızları açısından gruplar karşılaştırıldığında; tüm ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo IV).

Tablo V. Çalışma gruplarının medikasyon öncesi ve medikasyon sonrası kaydedilen end-tidal CO₂ değerleri.

	Grup P 0 n = 30 (x ± sd)	Grup P 0.05 n = 30 (x ± sd)	Grup P 0.075 n = 30 (x ± sd)	p
Medikasyon öncesi ETCO₂	28.4 ± 2.30	27.2 ± 1.86	29.0 ± 3.33	0.064
Medikasyon sonrası ETCO₂	28.5 ± 2.72	27.3 ± 1.82	28.7 ± 3.27	0.08

Gruplar arasında medikasyon öncesi ve medikasyon sonrası ölçülen end-tidal CO₂ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo V).

Tablo VI. Çalışma gruplarının preoperatif, intraoperatif ve postoperatif 30. dakikada kaydedilen SpO₂ değerleri.

	Grup P 0 n = 30 (x ± sd)	Grup P 0.05 n = 30 (x ± sd)	Grup P 0.075 n = 30 (x ± sd)	p
İndüksiyon öncesi SpO₂	95.0 ± 2.74	95.7 ± 1.91	95.5 ± 3.31	0.249
Entübasyon Öncesi SpO₂	95.6 ± 18.0	98.9 ± 1.06	98.0 ± 1.59	0.468
Entübasyon Sonrası SpO₂	98.6 ± 0.95	99.0 ± 1.23	98.3 ± 1.09	0.069
Medikasyon Öncesi SpO₂	98.6 ± 1.06	99.4 ± 0.81	98.5 ± 1.04	0.082
Medikasyon Sonrası SpO₂	97.9 ± 4.23	99.3 ± 0.85	98.6 ± 1.06	0.093
Ekstübasyon Sonrası SpO₂	96.6 ± 4.35	98.8 ± 1.23	97.0 ± 3.28	0.230
Ekstübasyon Sonrası 30. dak. SpO₂	94.3 ± 17.9	98.0 ± 1.32	97.0 ± 1.31	0.363

Gruplar arasında preoperatif, intraoperatif ve postoperatif 30. dakikada kaydedilen SpO₂ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p>0.05) (Tablo VI).

Tablo VII. 0, 0-6, 6-24, 24-48 ve 48-72. saatlerde hasta gruplarında gözlenen bulantı oranlarının karşılaştırılması.

	Grup P 0 n (%)	Grup P 0.05 n (%)	Grup P 0.075 n (%)	Toplam n (%)	p
0. saat	1 (50)	0 (0)	1 (50)	2 (100)	0.600
0-6. saat	14 (46.6)	11 (36.6)	5 (16.6)	30 (100)	0.043
6-24. saat	5 (45.5)	4 (36.4)	2 (18.2)	11 (100)	0.484
24-48. saat	4 (66.6)	2 (33.3)	0 (0)	6 (100)	0.117
48-72. saat	1(50)	1(50)	0 (0)	2 (100)	0.600

Grup P0.075’de, 0-6. saat dilimindeki bulantı görülme oranları diğer iki grupta karşılaştırıldığında de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p<0.05) (Tablo VII).

Tablo VIII. 0, 0-6, 6-24, 24-48 ve 48-72. saatlerde hasta gruplarında gözlenen kusma oranlarının karşılaştırılması.

	Grup P 0 n (%)	Grup P 0.05 n (%)	Grup P 0.075 n (%)	Toplam n (%)	P
0. saat	1(100)	0(0)	0	1(100)	0.364
0-6. saat	9(42.9)	9(42.9)	3(14.3)	21(100)	0.107
6-24. saat	4(40.0)	4(40.0)	2(20.0)	10(100)	0.638
24-48. saat	2(50)	2(50)	0(0)	4(100)	0.351
48-72. saat	0(0)	1(100)	0(0)	1(100)	0.364

Çalışmaya alınan hastaların 0-6-24-48-72. saatlerdeki yapılan değerlendirmelerinde kusma açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo VIII).

Tablo IX. 0, 0-6, 6-24, 24-48 ve 48-72. saatlerde hasta gruplarında gözlenen öğürme oranlarının karşılaştırılması.

	Grup P 0 n (%)	Grup P 0.05 n (%)	Grup P 0.075 n (%)	Toplam n (%)	P
0. saat	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (100)	1.000
0-6. saat	9 (52.9)	5 (29.4)	3 (17.6)	17 (100)	0.131
6-24. saat	5 (50.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	10 (100)	0.455
24-48. saat	3 (60.0)	2 (40.0)	0 (0)	5 (100)	0.227
48-72. saat	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0)	2 (100)	0.600

Çalışmaya alınan hastaların 0-6-24-48-72. saatlerdeki yapılan değerlendirmelerinde öğürme açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo IX).

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda uzun yarılanma ömrüne sahip ve 5-HT₃ reseptörlerine yüksek ve spesifik affinite gösteren palonosetronun uyguladığımız iki farklı dozda, supratentorial kraniotomi sonrası gelişen POBK üzerine etkinliğini araştırdık. Çalışmada palonosetronun 0.075 mg dozunda özellikle ilk 6 saat içinde oluşan bulantı üzerine etkili olduğu görülmektedir.

Genel anestezi altında cerrahi girişim uygulanan olgularda, postoperatif dönemde karşılaşılan problemlerden birisi de POBK'dır. POBK genellikle ameliyattan sonraki ilk iki saatte gözlenmektedir. Günümüzde kullanılan anestezi teknikleri ve antiemetik ajanlara rağmen, postoperatif bulantı ve kusma halen ciddi bir problem olmaya devam etmektedir (36). Genel anestezi sonrası POBK insidansı ortalama % 30 olarak bildirilmektedir ve genel anestezi sonrasında rutin antiemetik kullanımı hala sorgulanmaktadır (6). Çok sayıda faktörün etkilediği ve karmaşık mekanizmaların sonucunda oluşan POBK'nın önlenmesi ve tedavisi için halen pek çok araştırma yapılmaktadır. POBK sıklığını etkileyen faktörlerin en önemlileri, kullanılan anestezik ilaçlar ve anestezi yöntemleridir. Laparoskopik girişimler, şaşılık ve orta kulak ameliyatları gibi POBK olasılığı bakımından yüksek risk (% 30'dan fazla) taşıyan girişimler için preoperatif dönemde veya anestezi induksiyonu sırasında piperazin, droperidol, difenhidramin, atropin, skopolamin, metoklopramid ve ondansetron gibi antiemetik ajanlarla profilaksi uygulanması önerilmektedir. Ancak bu ilaçların çoğunun kullanımları sedasyon, disfori, hemodinamik değişiklikler ve ekstrapramidal yan etkileri nedeniyle sınırlı tutulmaktadır. Tüm gelişmelere karşın emetik yanıtta sorumlu tüm reseptör bölgelerine etkili bir ilaç henüz bulunamamıştır (40).

Kathirvel ve ark.(86)'nin yaptığı randomize çift kör çalışmada elektif kraniotomi yapılan 170 hasta hasta kontrol ve 4 mg ondansetron verilen iki gruba ayrılmıştır. Postoperatif 24 saat hastaların bulantı-kusma epizotları takip edilmiş ve ondansetron grubunda görülen kusma epizotlarının ve ek medikasyon ihtiyacının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Hastalar arasındaki kadın-erkek dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Gruplar arasında intraoperatif ve postoperatif kullanılan analjezik miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Operasyon süresi açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Fabling ve ark. (87)'nin kraniotomi uygulanan hastalarda POBK insidansını araştırmak için yaptıkları retrospektif çalışmada; elektif kraniyotmi uygulanan 199 yetişkin hastanın medikal kayıtları incelenmiştir. İntraoperatif ve postoperatif 48 saatteki cinsiyet, yaş, supratentorial-infratentorial cerrahi ayrımı, anestezi tipi (genel veya diğer), intraoperatif fentanil dozu, anestezi süresi, postoperatif bulantı-kusma ve postoperatif analjezik tüketimi verileri toplanmıştır. Sonuç olarak kraniotomi uygulanan hastalarda postoperatif bulantı-kusma sık görülmüş olup, infratentorial kraniyotomi uygulamaları, kadın cinsiyet ve genç yaş bu komplikasyon için önemli risk faktörleri olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda da gruplar arasında hastaların % 51,1 i kadın, %48,9 u erkekti. Gruplar arasında cinsiyet ve hastaların yaşları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı. Dolayısıyla cinsiyetin ve hasta yaşının yol açacağı risk faktörleri gruplar arasında eşitti. Benzer şekilde çalışmamızda operasyon süresince uygulanan analjezik miktarı ve operasyon süreleri arasında farklılık yoktu. Hastaların cerrahi tipi açısından (supratentorial-infratentorial) risk faktörlerini standardize etmek için çalışmamıza sadece supratentorial kraniotomi uygulanan hastaları aldık. Ayrıca çalışmamızda ASA sınıflamasına göre hastalar grupları arasında eşit bir şekilde dağılım göstermiştir.

Magni ve ark.(88)'nin yaptığı randomize çift kör çalışmada supratentorial kraniotomi uygulanan 120 hasta eşit iki gruba ayrılmış. Hastalar standart anestezi teknikleri kullanılarak uyutulduktan sonra anestezi idamesinde inhalasyon ajanı olarak Grup S' de % 1.5-%2 sevofluran Grup D'de ise %6-%7 desfluran kullanılmış. Hastalar postoperatif ayılma ünitesinde derlenme zamanı, bulantı-kusma, ve hemodinamik parametreler açısından değerlendirildi. İki grup karşılaştırıldığında postoperatif bulantı-

kusma ve diğerkompikasyonlar açısından bir fark bulunmamıştır. Jannifer ve ark.(89)'nın yaptığı elektif infratentorial kraniyotomi yapılacak 46 hasta randomize çift-kör yöntemle iki gruba ayrılmıştır. Hastalar standart anestezi yöntemleri ile uyutulduktan sonra anestezi idamesinde inalasyon ajanı olarak isofluran kullanılmış. Kraniyotominin cilt kapatılması aşamasında plesebo Grubuna serum fizyolojik çalışma grubuna 8 mg ondansetron İV yoldan yapılmış olup postoperatif 0, 0.5, 1, 4, 8, 12, 24, ve 48. saatlerdeki bulantı, kusma, antiemetik ihtiyaçları kayıt edilmiş. Tek doz 8 mg ondansetronun infratentorial kraniyotomi yapılan hastalarda bulantı kusma epizotlarını önlemede etkili olduğu, antiemetik ihtiyacı azalttığı, profilaktik kullanımının güvenli olduğu görülmüştür.

Madenoğlu ve Ark (92)'nin supratentorial kraniyotomi yapılan 65 hasta üzerinde yaptığı çalışmasında hastalar randomize çift kör yöntemle iki gruba ayrılmış. Grup T 2 mg tropisetron verilen grup P ise plesebo, hastalar standart genel anestezi teknikleri kullanılarak uyutulmuş. Anestezi idamesi % 66 N2O-% 33 O2 içerisinde % 0.8-% 1.2 isofluran kullanılarak yapılmış. Dura kapatılırken grup T ye 2 mg tropisetron Grup P ye normal salin IV enjekte edilmiş.24 saatlik periyotta hastaların bulantı kusma epizotları gözlemlenmiş. Sonuç olarak tek doz iv 2mg tropisetron verilen grubun postoparetif bulantı kusmada etkili olduğu görülmüş.

Azotprotoksit üzerinde yapılan çalışmalarda; SKA ve SKV nü arttırarak İKB da hafif yükselme yaptığı görülmüştür. N2O aynı zamanda serebral oksijen metabolizmasını da arttırır (22). İ.V anesteziklerle birlikte kullanıldığında serebral etkileri baskılanabilir (18). Wetchler ve Ark(42)'nin laparoskopik cerrahi geçiren kadın hastalar üzerinde yaptığı çalışmada N2O nun potent inhalasyon ajanları ile birlikte kullanımının postoperatif bulantı kusma insidansını artırdığını bulmuşlardır. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda izofluran ve sevofluranın santral sinir sistemi ve serebral hemodinami üzerine etkileri araştırılmış ve sevofluranın nöroanestezide tercih edilmesi gereken bir ajan olduğu bildirilmiştir (90). 1.5 MAC konsantrasyonda orta serebral arter akım hızını ve dinamik serebral oteoregölasyonu koruduğu bildirilmiştir (27). İntrakranial uzun süreli operasyonlarda 0.5-1 MAC sevofluranın izoflurana oranla daha erken derlenme sağladığı ve komutlara uyma açısından izoflurana üstün olduğu gösterilmiştir (91).

Çalışmamızda hastaların anestezi indüksiyonu ve idamesini(% 50 O₂ + % 50 hava içinde 1 MAC sevofluran) standardize ederek, kullanılan anestezi ajanlarının POBK insidansı üzerine yapabileceği etkiyi ortadan kaldırmış olduk.

Rudolph ve ark. (2) nin yaptığı doza bağımlı bir çalışmada cisplatin alan 161 hastaya 0.3-9 µcg/kg I.V palonosetron verilmiştir. Cisplatin uygulamasını takip eden 24 saat içinde 3 mikrogram/kg palonosetron verilen hastaların %50 sinde bulantı ve kusma için ek ilaç ihtiyacı hiç gözlenmemiş olup anlamlı bir yan etki ortaya çıkmamıştır. Bu çalışma palonosetronun kemoterapi sonrası bulantı-kusmayı önlemedeki efektif dozun 0.25 mgdan yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda Anthony ve ark. (94) yaptığı çalışmadakine benzer düşük dozlarda (0.050-0.075 mg) palonosetronun supratentorial kraniotomi uygulanan hastalarda postoperatif bulantı-kusmada etkili olup olmadığını araştırmak için kullandık. 0.075 mg verilen grupta ilk 6 saatte sadece bulantı semptomunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi. Bunun dışındaki takip aralıklarında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Çalışmamızda kullandığımız palonosetronun 0.075 mg ve altındaki dozlarının supratentorial kraniotomi sonrası bulantı-kusmayı önlemede etkili olmadığı görüşündeyiz.

Anthony ve ark. (93) yaptığı çalışmada 544 jinekolojik veya meme cerrahisi yapılacak hastalar plasebo, 0.025, 0.050, 0.075 mg palonosetron verilen 4 gruba ayrılmış. Postoperatif bulantı kusmaları 0-24 ve 24-72 saatlerde değerlendirilmiş. Gruplardan sadece 0.075 mg palonosetron verilen grupta bulantının şiddetinin azaldığı kusma epizotlarının geciktiği görülmüştür. Bunun altındaki doz gruplarının efektif olmadığı gözlenmiş. Çalışmamızda da Anthony ve ark.nın çalışmasına paralel olarak 0.075 mg palonosetron uygulanan grupta 0-6. saatlik peryotta sadece bulantı epizotlarını azalttığı diğer saatlerde etkinliğinin olmadığını bulduk. 0.05 mg palonosetron uygulanan grupta ise 0-72 saatler arasında bulantı-kusma-öğüme bulgularının plasebo ile istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi . Çalışmaya alınan hastaların sayısının Anthony ve ark'nın çalışmasından daha az sayıda olması istatistiksel anlamlılığı değiştirebileceği, bunun da daha az anlamlı sonuçların çıkmasına neden olduğunu düşündürmektedir . Gelecek çalışmaların daha fazla sayıda hasta ile yapılması ve en az 0.075 mg ve üst dozların kullanılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

Keith ve ark. (94) nın bir çalışmasında, abdominal veya jinekolojik laparoskopik operasyon yapılacak 574 hastaya, operasyondan 1 saat önce dört farklı gruba (plasebo, 0.025, 0.050 ve 0.075 mg) palonosetron uygulanmış. Sadece 0.075 mg palonosetron uygulanan grupta 0-24 saatlik takibinde kusma ve ek medikasyon ihtiyacının azaldığı gözlenmiş. Bu dozlarda palonosetronun güvenli bir ajan olduğu bulunmuş. Çalışmamızda palonosetron, standardizasyon için kraniotominin dura kapatılma aşamasında yapıldı. İlaç sonrası hemodinamide anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Postoperatif hiçbir hastada palonosetronun yan etkilerine (konstipasyon, bradikardi vb.) rastlanmadı. Bu çalışmaya paralel olarak biz de palonosetronun kullandığımız dozlarda hemodinamik ve postoperatif yan etkiler açısından güvenli bir ajan olduğunu söyleyebiliriz.

Gregory ve Ark. (85)'nin yüksek doz sisplatin alan 667 hasta ile yapılan bir çalışmasında kemoterapi öncesi dexametazon ve 0,25 ya da 0,75 mg palonosetron alan hastalarla, dexametazon ve 32 mg ondansetron alan hastalar karşılaştırıldığında palonosetronun tek doz uygulamasının kemoterapi sonrası akut bulantı ve kusmanın önlenmesinde en az ondansetron kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Kemoterapiyi takip eden ilk beş gün içerisinde ise palonosetron ve dexametazon kombinasyonunun ondansetron ve dexametazon kombinasyonuna göre anlamlı olarak daha etkili olduğu bulunmuştur. Jyotsna ve Ark. (95)'nin yaptığı çalışmada elektif supratentorial kraniotomi uygulanacak olan 70 hastaya preoperatif 24 saat dexametazon verildi. Hastalar eşit iki gruba ayrılıp bir gruba cerrahinin dura kapatılması aşamasında 4 mg ondansetron diğer gruba ise serum fizyolojik verildi. Hastaların postoperatif 24 saat boyunca bulantı-kusma semptomları takip edildi. Postoperatif ilk 6 saatte hastaların bulantı kusma skorları, antiemetik ihtiyacı ondansetron grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü. Lopez ve Ark.(96)'nin yaptığı çalışmada jinekolojik operasyon geçirecek ASA I-II olan 100 hasta randomize çift-kör yöntemle 4 eşit gruba ayrılmış. Gruplara sırayla Grup O 4 mg ondansetron, Grup D 8 mg dexametazon, Grup OD 4 mg ondansetron+8 mg dexametazon ve Grup P serum fizyolojik uygulanmış. Postoperatif 48 saat süreyle hastaların bulantı-kusma epizotları takip edilmiş. Sonuç olarak sadece ondansetron yada dexametazon uygulanan grupta postoperatif bulantı-kusma kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktü. Dexametazon ve ondansetronun kombine olarak kllanıldığı grupta

kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık diğer gruplara göre daha fazlaydı. Gruplar arası tek tek karşılaştırmada ondansetron+dexametazon grubunda diğer gruplara göre postoperatif bulantı ve kusmayı önlemede daha etkili olduğu bulundu.

Bizim çalışmamızda palonosetronu düşük dozlarda ve tek başına kullandık. Palonosetrona yada başka bir 5-HT₃ reseptör antagonistine dexametazon eklenmesi ile yapılan çalışmalar bulantı-kusma etkinliğinde artış olduğunu göstermektedir. Sonraki çalışmalar için düşük doz palonosetrona dexametazon ilavesinin daha etkili sonuçlar alabileceği kanaatindeyiz.

Jain ve ark. (97) yaptığı randomize çift kör çalışmada supratentorial kraniotomi yapılan 90 hasta eşit 3 guruba ayrılmış. Hastalarda standart anestezi teknikleri kullanılmış.1. gruba 4 mg ondansetron,2. gruba 1 mg granisetron 3. gruba ise serum fizyolojik kraniotominin dura kapatılması aşamasında verilmiş. Hastaların postoperatif 24 saatlik peryotta bulantı kusma epizotları takip edilmiş.4 mg ondansetron verilen grup ile 1 mg granisetron verilen grupta kusma epizotlarını engellemede etkili olduğu ancak bulantı insidansında plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiş. Her iki Grupta ilaç öncesi ve sonrası anlamlı hemodinamik değişikliğe rastlanmamış . Çalışmamızdada medikasyondan önce ve sonraki vital bulgular da anlamlı bir değişiklik yoktu. Buda palonosetronun vital bulgular üzerine etkisinin bu dozlarda güvenli olduğunun göstergesiydi. İndüksiyondan sonraki hemodinamik düşüş kullandığımız indüksiyon ajanı olan propofol ün kardiyovasküler depresan etkisiyle oduğunu literatür verilerinin ışığında söyleyebiliriz(16,17). Bu yan etkiyi düzeltmek için ek medikasyona ihtiyaç duyulmadı. Propofolün antiemetik etkinliğine dair veriler olsada halen tartışmalı bir konudur (49).

Neufeld ve ark. (98) nın yaptığı meta-analizde 448 kraniotomi hastasında çalışılmış hastalardan 226 tanesi kontrol grubu 222 tanesinde 5-HT₃ reseptör antagonistleri olan ondansetron, granisetron ve tropisetronla peroperatif medikasyon yapılmış.Hastaların postoperatif ilk 24 saatteki bulantı kusma epizotları medikasyon grubunda kontrol grubuna göre az olmasına rağmen 24 saatten sonraki bulantı kusma epizotları kontrol grubuna yakın olduğu gözlenmiş. Mitsue ve ark. (99) nın, kemoterapi esnasında bulantı ve kusmayı önlemek için graniseton+dexametazon ile

palonosetron+dexametazon kombinasyonlarını karşılaştırdıkları çift kör çalışmada; 1143 yüksek emetojenik kemoterapi alan hasta alındı. Hastalara tek doz I.V 0.75 mg palonosetron veya 40 mcg/kg granisetron kemoterapiden 30 dk. önce verilmiş (1.gün). tüm hastalara 1. gün 16 mg dexametazon ilave edildi. Gruplar arasında emetik riskler,, (yaş,cinsiyet,kemoterapi tipi) homojenize edildi. Primer hedef akut faz boyunca tam cevap (emetik epizotun olmaması,ek medikasyona ihtiyaç duyulmaması) almaktı. Yan etki profilleri açısından; ihmal edilebilir ölçüdeydi. Şu görülmüştürki; akut fazda palonosetron dexametazon kombinasyonu granisetron dexametazon kombinasyonundan daha etkili, geç dönemde ise palonosetron grubu istatistiksel olarakta daha anlamlı ve güvenli bir üstünlüğe sahipti.

Çalışmamızda kullandığımız palonosetronla ilgili yapılan çalışmalarda ise birinci kuşak 5-HT₃ reseptör antagonistlerine (tropisetron, granisetron, ondansetron) göre etkinliği daha fazla ve yarı ömrünün daha uzun olduğu kendi sınıfındaki diğer ajanlardan en az 4 kat fazla yarılanma ömrüne sahip olduğu görülmüş(2,3). Palonosetron 5-HT₃ reseptörlerine yüksek bir affinite ile bağlanırken diğer reseptörlere çok az ya da hiç bağlanmaz. Diğer eski reseptör antagonistlerine göre 30 kat daha fazla reseptör bağlanma affinitesi göstermektedir (2,3). Palonosetronun uzun yarı ömrünün olması ve 5-HT₃ reseptörlerine etkisinin güçlü olması bu çalışmaya teşvik eden nedenler arasındaydı. Ancak çalışmamızda POBK sadece 0.075 mg lık dozda ve ilk 6 saatte anlamlı olarak azalttığını gözlemledik.

Wang ve Ark. (100) nin yaptığı çalışmada granisetronun supratentorial kraniotomi sonrası bulantı ve kusma üzerindeki etkinlinliği araştırılmış. 70 ASA I-II hasta eşit iki gruba ayrılmış. Grup G'ye 3 mg granisetron, Grup C'ye serum fizyolojik uygulanmış . Hastaların 24-48-72 . saatlerde bulantı kusma epizotları takip edilmiş. Grup G de grup C ye göre istatistiksel olarak bulantı kusma epizotlarının az olduğu gözlemlendi. Bu çalışma gösteriyorki kullandığımız dozlarda palonosetron 3 mg granisetrona göre daha az etkilidir, daha yüksek dozlarda palonosetronun 3 mg granisetron ile karşılaştırmalı benzer çalışmalar için ışık tutabilir. Maliyet açısından bakıldığında çalışmamızda kullandığımız palonosetronun fiyatı granisetrondan yüksektir. Bu durum rutin kullanımda hastane maliyetlerini yükselttiği için dezavantaj olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda 0.075 mg palonosetronun supratentorial kraniotomi yapılan vakalarda, postoperatif 0-6. saatlerde, sadece bulantı epizotlarını azalttığı takip eden saatlerdeki bulantı, kusma ve öğürme verilerinde istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını bulduk. 0.05 mg lık palonosetron uygulanan grupta ise 0-72 saatlerdeki postoperatif bulantı-kusma-öğürme verileri istatistiksel olarak kontrol grubuyla benzer olduğu görüldü. Plesebo ve 0.05 mg lık palonosetron uygulanan gruplardaki ikişer hastaya 24 saatten sonraki takiplerinde ek metoklopramid yapıldı. Kullandığımız ilaca bağlı görülebilen postoperatif konstipasyon, badikardi gibi yan etkilere rastlamadık. İV enjeksiyonu takiben ve sonrasındaki dönemlerde hemodinamik stabiliteyi bozmaması bu dozlarda güvenli bir ajan olduğunun göstergesiydi. Kullandığımız palonosetronun fiyatının diğer 5-HT₃ reseptör ajanlarına göre yüksek olması rutin kullanımda hastane maliyetlerini yükseltecektir. Bu dezavantaj olarak görülsede palonosetronun uzun etki süresinin olması ve reseptör affinitesinin yüksek olması nedeniyle kraniotomi uygulanan hastalarda postoperatif bulantı-kusmada ek ilaç yapılmasını azaltacağı hasta konforunu artıracığından gözardı edileceği kanaatindeyiz.

Palonosetronun kraniotomi uygulanan hastalarda postoperatif bulantı-kusmayı önlemesi ile ilgili literatür olmaması çalışmamızı değerli kılabilir. Ancak sonraki çalışmalarda 0.075 mg dan yüksek dozların kullanılması ve daha fazla sayıda hasta ile yapılmasını önermekteyiz.

6. SONUÇLAR

1- Supratentorial kraniotomi vakalarında intraoperatif uygulanan 0.075 mg palonosetronun postoperatif ilk 6 saatte POBK üzerine etkili olduğu,

2- 0.075 mg palonosetron uygulanan grupta 72 saate kadar olan sürede istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, sayısal olarak gruplar arasında POBK açısından farklılıkların olduğu,

3- 0.05 mg palonosetronun supratentorial kraniotomilerde POBK da etkisiz olduğu,

4- Peroperatif uygulanan palonosetronun uygulama öncesi ve sonrasındaki vital bulgularda anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı,

5- Hastalarda palonosetronun rastlanılabilecek postoperatif komplikasyonları (konstipasyon, bradikadi) ile karşılaşılmadığından dolayı güvenle kullanabileceği,

7. KAYNAKLAR

1. Connolly, E. Sanders, ed. *Fundamentals of Operative Techniques in Neurosurgery*. New York: Thieme Medical Publishers, 2002; 75-81
2. Rudolph M.N. Palonosetron: a second-generation 5-hydroxytryptamine receptor antagonist. *Future Oncology* 2006; Vol. 2, No. 5, Pages 591-602
3. Rubenstein EB. Palonosetron: a unique 5-HT₃ receptor antagonist indicated for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2004; 2(5):284-9.
4. Greenberg, Mark S. *Handbook of Neurosurgery*. 5th ed. New York: Thieme Medical Publishers, 2000.
5. Miller, R. *Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2000
6. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. 2. Baskı. Logos Yayıncılık, 2007
7. Baraka; A. : Severe Bradycardia Following Propofol- Suxomethonium Sequence. *Br J Anesth.*,1988; 61:482-583.
8. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP Jr. *Klinik Anesteziyoloji* 3. Baskı. Ankara, Güneş Kitapevi, 2004; 552-582.
9. Strebel S, Lam AM, Matte B. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflourane, desfluarane and prophofol anesthesia. *Anesthesiology*. 1995; 83; 66-76.
10. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP Jr. *Klinik Anesteziyoloji* 3. Baskı. Ankara, Güneş Kitapevi, 2004; 173-5
11. Saarnivaara, L., Klemola, U.M.: Injection pain, intubating conditions and cardiovascular changes following induction of anaesthesia with propofol alone or in combination with alfentanil. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1991;35, 19-23.
12. Cummings, G.C., Dixon, J., Kay, N. H., Windsor, J.P., Major, E., Morgan, M., Sear, J.W., Spence, A.A., Stephenson, D. K.: Dose requirements of ICI 35,368(Propofol) in a new formulation for induction of anesthesia. *Anesthesia*. 1984,39: 1168-1171.

13. Fischer, M., Moskopp, D., Nadstawek, J., Ries, F.: Total intravenöse anästhesia mit propofol and alfentanil verringert im gegensatz zu einer kombinierten inhalation anästhesie die fließgeschwindigkeit in der A. Cerebri Media. Eine Doppler- Sonographische untersuchung. *Anesthesist*,1992, 41: 15-20.
14. Pinaud,M., Lelauque, J.N, Chetanneau, A., Fauchoux, N., Menegalli,D., Souron, N. Effects of Propofol Cerebral Hemodynamics and Methabolism in Patients With Brain Trauma. *Anesthesiology*,1990; 73;404-409.
15. Hemelrijck, J.V, Fitch, W., Mattheussen M., Aken,H.V, Plets, C, Lauwers, T: Effect of Propofol on Cerebral Circulation and Autoregulation in he Baboon. *Anesth Analg*, 1990; 71: 49-54.
16. Polis., T. Z., Lanier, W. L.: An evaluation of cerebral protection by anesthetics with special reference to metabolic depression. *Anesthesiology Clinics of North America*, 1997; 15: 691-717.
17. Ravussin, P.: Anesthesia for neurosurgical procedurs. Focus on infusion intravenous anesthesia, (Ed) Prys-Roberts, C. London, Current Medical Literature Ltd 1991; 156-161
18. Keçik Y, Ünal N. Nöroanestezi. 1. Baskı. Ankara, Atlas Kitapçılık, 2000; 1-33.
19. Drummond JC, Miller RD (5. Ed), Cerebral physiology andthe effects of anesthetics and techniques. *Anesthesia Curchill Livingstone Inc*, 2000; 695-722
20. Morgan, G.E, Mikhalel, M.S, Murray,M.J. Lange-Klinik Anesteziyoloji. Güneş Kitapevi. Üçüncü Baskı 2004;194-8
21. Michael TA, Pomfrett JDC, Haier RJ. Functional brain imaging during anesthesia in humans effects of halotane on global and regional cerebral glucose metabolism. *Anesthesiology*, 1999; 90: 701-709
22. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP Jr. Klinik Anesteziyoloji 3. Baskı. Ankara, Güneş Kitapevi, 2004; 127-150
23. Morgan GE, Mikhail MS. inhalasyon anestezikleri.Klinik Anesteziyoloji.Nobel Tıp Kitabevi. 2004; 108-127
24. Yasuda N,Targ A,Eger E. Solubility of I-653,Sevoflurane,Isoflurane and Halothane and Halothane in Human Tissues. *Anaesth Analg*. 1989;69:370-373

25. Gauthier A, Girard F, Boudreault D, Ruel M, Todorov A. Sevoflurane provides faster recovery and postoperative neurological assessment than isoflurane in long-duration neurosurgical cases. *Anesth Analg*. 2002; 95:1384-1388.
26. Artru A, Lam A, Johnson J, Sperry J. Intracranial pressure, middle cerebral artery flow velocity and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical patients receiving sevoflurane or isoflurane. *Anesth Analg* 1997; 85(3):587-592.
27. Bruder N, Cohen B, Pellissier D, Francois G. The effect of hemodilution on cerebral blood flow velocity in anaesthetised patient. *Anesth. Analg*. 1998; 86:320-4.
28. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP Jr. *Klinik Anesteziyoloji 3. Baskı*. Ankara, Güneş Kitapevi, 2004; 86-126
29. Watcha MF. The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2000; 92 (4): 931-934
30. Andrews PLR. Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anesth* 1992; 69 : 2-19
31. Bellville JW. Postanesthetic nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1961; 22: 773
32. Brown HG. The applied anatomy of vomiting. *Br J Anaesth* 1963; 35: 136.
33. Borison HL, Wang SC. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953; 5: 193-230.
34. Swenson EJ, Orwin FK. Postoperative nausea and vomiting. In Orwin FK, Cooperman LH. *Complications in Anesthesiology*. Pennsylvania. Lippincott Company. 1983 ; 429-436.
35. Camu F, Lauwers MH, Verbessem D. Incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesth* 1992; 25-31.
36. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP Jr. *Klinik Anesteziyoloji 3. Baskı*. Ankara, Güneş Kitapevi, 2004; 940-1
37. Lerman J. Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anesth* 1992; 69: 24-32

38. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology* 1999; (1): 109-118
39. Neurophysiology and Anesthesia In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds). *Clinical Anesthesiology*. McGraw-Hill, New York (3rd. Ed) 2002:pp, 552-556
40. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77(1):51-5.
41. Akaya T, Sayın MM, Temizsoylu M. Granisetron ve granisetron + deksametazon'un postoperatif antiemetik ve analjezik özelliklerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem mecmuası* 2001: 29:113-27.
42. Wetchler BV. Postoperative nausea and vomiting in day-case surgery. *Br J Anaesth* 1992; 69 (1):33-9.
43. Kovac AL Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000; 59(2):213-43.
44. Tramer MR, Fuchs-Buder T. Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth* 1999; 82(3): 379-86.
45. Andersen R and Krohg K. Pain as a major cause of postoperative nausea. *Can Anaesth Soc J* 1976; 23: 366–9.
46. Coloma M, Chiu JW, White PF . The use of esmolol as an alternative to remifentanyl during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 352–7.
47. Belville JW, Bross IDI, Howlasd WS. Postoperative nausea and vomiting. IV. Factors related to postoperative nausea and vomiting. *Anaesth* 1960; 21: 186-90.
48. Davis PJ, Chopyk J-B, Nazif M. Continuous alfentanil infusion in pediatric patients undergoing general anesthesia for complete oral restoration. *J Clin Anesth* 1991; 3(2):125-30.
49. Zestos MM, Carr AS, McAuliffe G. Subhypnotic doses of propofol does not treat postoperative vomiting in children after adenotonsillectomy. *Can J Anaesth* 1997; 44: 401-4.

50. Gan TJ, El- Molem, Ray J, Glass PSA. Patient-controlled antiemesis. *Anaesth* 1999; 90: 1564-70.
51. Apfel CC, Turan A, Kumpch M, Danzeisen O, Eberhart LH, Forst H, et al. Efficacy of supplemental oxygen for the prevention of postoperative nausea and vomiting depend on the measured outcome, observational period or site of surgery? *Anaesth* 2006;61: 628-33.
52. Scuderi PE. Pharmacology of antiemetics. *Int Anesthesiol Clin* 2003; 41(4):41-66.
53. Booji L, Rachmat S, Bulder E. Alizapride in prevention of postoperative nausea and vomiting. *Neth J Surg* 1988; 40: 6-9.
54. Tigerstedt I, Salmela L, Aromaa U. Double blind comparison of transdermal scopolamine, droperidol and plasebo against postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesth Scand* 1988; 32: 454-7.
55. Palozzo MGA, Strunin L. Anaesthesia and emezis. II. Prevention and management. *Can Anaesth Soc J*.1984; 31: 407-15.
56. Harmon D, Ryan M, Kelly A, Bowen M. Acupressure and prevention of nausea and vomiting during and after spinal anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth* 2000; 84:463-7.
57. Loeser EA, Bennett G, Stanley TH. Comparison of droperidol, haloperidol and prochlorperazine as postoperative anti-emetics. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26: 125-7.
58. Rapport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. *J Biol Chem*. 1948;176(3):1243-51.
59. Sirek A, Sirek OV. Serotonin: a review. *Can Med Assoc J*. 1970;25;102(8):846-9
60. Sadock, B.J,Sadock, V.A. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh Edition, Lippincot,Williams&Wilkins
61. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*. 2007;132(1):397-414.

62. Stahl, S.M. *Stahl's Essential Psychopharmacology. Essential Psychopharmacology Series.* Cambridge Press.
63. Bijl D. The serotonin syndrome. *Neth J Med.* 2004;62(9):309-13
64. Szabo Z, Owonikoko T, Peyrot M, Varga J, Mathews WB, Ravert HT, et al. Positron emission tomography imaging of the serotonin transporter in subjects with a history of alcoholism. *Biol Psychiatry.* 2004;55:766–771.
65. 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 Anaesth* 1992; 9:33-36.
66. LeBourgeois JP, McKenna CJ, Boster B, Feyer P, et al. Efficacy of an ondansetron orally disintegrating tablet: a novel oral formulation of this 5-HT₃ receptor antagonist in the treatment of fractionated radiotherapy-induced nausea and emesis. *Clinical Oncology* 1999;11: 340-347.
67. Sadhasivam S, Saxena A, Kathirvel S, et al. The safety and efficacy of prophylactic ondansetron in patients undergoing modified radical mastectomy. *Anesth Analg* 1999; 89: 1340-45.
68. Helmy SA. Prophylactic anti-emetic efficacy of ondansetron in laparoscopic cholecystectomy under total intravenous anaesthesia. A randomised, double-blind comparison with droperidol, metoclopramide and placebo. *Anaesthesia* 1999;54(3):266-71
69. Splinter WM, Rhine EJ, Roberts DW, et al. Ondansetron is a better antiemetic than droperidol for tonsillectomy in children. *Can J Anesth* 1995; 42:848-51.
70. Tsui SL, Ng KFJ, Wong LC, et al. Prevention of postoperative nausea and vomiting in gynaecological laparotomies: a comparison of tropisetron and ondansetron. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 471-76.
71. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, et al. Preoperative oral antiemetics for reducing postoperative vomiting after tonsillectomy in children: granisetron and perphenazine. *Anesth Analg* 1999; 88: 1298-1301.
72. Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H. Effective dose of granisetron for preventing postoperative emesis in children. *Can J Anaesth* 1996 ;43(7):660-4

73. Fujii Y, Tanaka H, Kawasaki T. Randomized clinical trial of granisetron, droperidol and metoclopramide for the treatment of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2000;87(3):285-288.
74. Warriner CB, Knox D, Belo S, et al. Prophylactic oral dolasetron mesylate reduces nausea and vomiting after abdominal hysterectomy. The Canadian Dolasetron Study Group. *Can J Anaesth* 1997;44(11):1167-73
75. Philip BK, Pearman MH, Kovac AL, et al. Dolasetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting following outpatient surgery with general anaesthesia: a randomized, placebo-controlled study. The Dolasetron PONV Prevention Study Group. *Eur J Anaesthesiol* 2000 ;17(1):23-32
76. Zarate E, Watcha MF, White PF, et al. A comparison of the costs and efficacy of ondansetron versus dolasetron for antiemetic prophylaxis. *Anesth Analg* 2000;90:1352-8.
77. Eberhart LH, Lindenthal M, Seeling W, et al. Dolasetron, droperidol and a combination of both in prevention of postoperative nausea and vomiting after extracapsular cataract extraction under general anesthesia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999 ; 34:345-9
78. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, et al. Ramosetron vs granisetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 1999 ; 46:991-3
79. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, et al .Comparison of ramosetron and granisetron for preventing postoperative nausea and vomiting after gynecologic surgery. - *Anesth Analg* 1999; 89:476-9
80. Fujii Y, Tanaka H, Kobayashi N.Prevention of nausea and vomiting after middle ear surgery: granisetron versus ramosetron..*Laryngoscope* 1999; 109(12):1988-90
81. Fujii M, Kanke M, Arai Y, et al. A randomized crossover comparison of azasetron alone and azasetron plus dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting by chemotherapy including cisplatin]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000; 27:1557-63

82. Grunberg SM, Koeller JM. Palonosetron: a unique 5HT-3 receptor antagonist for prevention of chemotherapy-induced emesis. *Expert Opin Pharmacother.* 2003 Dec; 4:2297-303.
83. Siddiqui MA, Scott LJ. Palonosetron. *Drugs.* 2004; 64:1125-32; discussion 1133-4.
84. Celio L, Denaro A, Canova S, Gevorgyan A, Bajetta E. Clinical update on palonosetron in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Tumori.* 2008 ; 94:447-52.
85. Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs.* 1998; 55:173-89.
86. S. Kathirvel, H. H. Dash, A. Bhatia, B. Subramaniam, A. Prakash, and S. Shenoy. Effect of Prophylactic Ondansetron on Postoperative Nausea and Vomiting After Elective Craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2001; 13, No. 3, pp. 207–212
87. Fabling JM, Gan TJ, Guy J, Borel CO, el-Moalem HE, Warner DS. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1997 ;9(4):308-12.
88. Magni G, Rosa IL, Melillo G, Savio A, Rosa G. A comparison between sevoflurane and desflurane anesthesia in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery. *Anesth Analg.* 2009;109(2):567-71
89. Jennifer M. Fabling, MB, ChB, FANZCA, Tong J. Gan, MB, FRCA, Habib E. At al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Ondansetron Versus Placebo for Prevention of Nausea and Vomiting After Infratentorial Craniotomy *Anesth Analg* 2000;91:358 –61
90. Moshchev DA, Lubnin Alu. Use of sevoflurane in neuroanesthesiology. *Anesthesiology Reanimatol,* 2006; (2):25-32.
91. Güneş Yasemin. Nöroanestezi ve yeni ilaçlar. *Türk Nörosirurji Dergisi* 2005; 15(1):45-55.

92. Madenoglu H, Yildiz K, Dogru K. Randomized, double-blinded comparison of tropisetron and placebo for prevention of postoperative nausea and vomiting after supratentorial craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2003;15(2):82-6
93. Antony L. Kovac, Leopold Eberhart, Jan Kotarski. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo in preventing postoperative nausea and vomiting over a 72-hour period. *Anest Analg* 2008; vol 107, No.2
94. Keith A. Candiotti, MD Anthony L. Kovac, MD Timothy I. Melson, MD Giuseppina Clerici, et al. A Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Different Doses of Palonosetron Versus Placebo for Preventing Postoperative Nausea and Vomiting *Anesth Analg* 2008;107:445–51
95. Jyotsna Wig, Kiran Nagenahalli Chandrashekharappa, Lakshmi Narayana Yaddanapudi, Dhiraj Nakra and Kanchan Kumar Mukherjee. Effect of Prophylactic Ondansetron on Postoperative Nausea and Vomiting in Patients on Preoperative Steroids Undergoing Craniotomy for Supratentorial Tumors *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:239–242
96. Lopez-Olaondo, F. Carrascosa, F. J. Pueyo, P. Monedero, N. Busto, A. Saez. Combination of ondansetron and dexamethasone in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Br. J. Anaesth.* 1996; 76: 835–840.
97. Jain V, Mitra JK, Rath GP. A randomized, double-blinded comparison of ondansetron, granisetron, and placebo for prevention of postoperative nausea and vomiting after supratentorial craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009 Jul; 21(3):226-30
98. Neufeld SM, Newburn-Cook CV. The efficacy of 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of postoperative nausea and vomiting after craniotomy: a meta-analysis. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2007; 19(1):10-7.

99. Mitsue Saito, Kenjiro Aogi, Ikuo Sekine, Hirohisa Yoshizawa, Yasuhiro Yanagita, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial *Lancet Oncol* 2009; 10: 115–24
100. Wang YJ, Cheng ZG, Guo QL. Clinical observation of granisetron in preventing postoperative nausea and vomiting following supratentorial craniotomy. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2002; 27(6):545-6.

E K L E R

EK 1: Çalışmaya alınan hasta isim – soyad baş harfleri ve protokol numaraları

Grup P0	Hasta Adı	Protokol No
1-	LŞ	1754387
2-	AA	1697785
3-	ZÖ	1742478
4-	NM	1253140
5-	SU	7401190
6-	HK	1738200
7-	NT	1740192
8-	MY	1613471
9-	ZÖ	1517601
10-	NY	1738510
11-	ZB	1624652
12-	MB	1736225
13-	PS	1442365
14-	HÇ	1328400
15-	ŞA	1066962
16-	MT	1481957
17-	SÇ	1275886
18-	SY	1721671
19-	OS	1715780
20-	HT	1415388
21-	MK	1720228
22-	DA	1720222
23-	NB	1644057
24-	MK	1722975
25-	HC	1717936
26-	NY	1588367
27-	İT	1520631
28-	ZA	1419567
29-	GÜ	1603831
30-	HK	1729080

Grup P0.05 Hasta Adı**Protokol No**

1-	EG	1755619
2-	NY	1588367
3-	ÖL	1305527
4-	TD	1054251
5-	KG	1740196
6-	AB	1740802
7-	SŞ	1260863
8-	İİ	1628171
9-	GN	950451
10-	RU	1723842
11-	HŞ	1564106
12-	EK	1010204
13-	EÇ	1727730
14-	HA	1624839
15-	AÇ	1670499
16-	HS	1694239
17-	TT	1734101
18-	MK	1602326
19-	SÖ	1725415
20-	NK	1727874
21-	FÖ	1717933
22-	AK	1520586
23-	MA	1736683
24-	MK	1731338
25-	TT	1242447
26-	SÖ	1761821
27-	AB	1079992
28-	BB	1729067
29-	MA	1726161
30-	YK	1678953

Grup P0.075 Hasta Adı**Protokol No**

1-	RK	1761875
2-	SB	1765999
3-	OP	1765916
4-	ZY	1740105
5-	KŞ	1750218
6-	AS	1755495
7-	EK	1010204
8-	AA	1745134
9-	AD	1749836
10-	HA	1740130
11-	ZŞ	1481793
12-	AE	1745925
13-	ZA	1447959
14-	AK	1610579
15-	ZK	1663172
16-	AÇ	1742457
17-	NÇ	1744915
18-	ED	1747180
19-	OÖ	1661856
20-	YZ	1514013
21-	İA	1762619
22-	LA	1754613
23-	SG	1761071
24-	NE	1655552
25-	İM	1736175
26-	RÇ	1723883
27-	MP	1071501
28-	YK	1678953
29-	CÇ	1455676
30-	YT	1726288

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Cihan AKDEMİR'e ait, "SUPRATENTORIAL KRANIOTOMİLERDE PALONOSETRONUN POSTOPERATİF BULANTI VE KUSMA ÜZERİNE ETKİSİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza :

Başkan Prof. Dr. Adem BOYACI..... İmza

Üye Prof. Dr. Halit MADENOĞLU İmza

Üye Prof. Dr. Aliye ESMAOĞLU İmza

Üye Prof. Dr. Kudret DOĞRU İmza

Üye Doç. Dr. Mevlüt BAŞKOL İmza