

# Laparoskopik Jinekoloji Cerrahisinde Profilaktik 5-Hidroksitriptamin Tip 3 Antagonistlerinin Antiemetik Etkinliği

## THE ANTIEMETIC EFFICACY OF PROPHYLACTIC 5-HIDROKSITRIPTAMIN TYPE 3 ANTAGONISTS IN LAPAROSCOPIC GYNECOLOGIC SURGERY

Dr. Bahattin DURU,<sup>a</sup> Dr. Zekerriyya ALANOĞLU,<sup>a</sup> Dr. Eylem TINAZ DÖNER,<sup>a</sup> Dr. Asuman UYSALEL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Bu randomize, prospektif çalışmanın amacı jinekolojik laparoskopik cerrahide, preoperatif olarak uygulanan iki farklı dozdaki ondansetron ve granisetronun postoperatif dönemde bulantı kusma sıklığı üzerine etkilerinin belirlenmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Laparoskopik jinekolojik ameliyat geçirecek 85 hasta çalışmaya kabul edildi. Anestezi induksiyonunda tüm hastalara 4-6 mg/kg sodyum tiyopental ve kas gevşetici olarak 0.1 mg/kg vekiüronyum uygulandı. Endotrakeal intübasyonu takiben cerrahi işlem öncesi kapalı zarf yöntemi ile hastalar randomize olarak 4 gruba ayrıldı. Buna göre grup G<sub>20</sub>'ye 20 mcg/kg granisetron, grup G<sub>40</sub>'a 40 mcg/kg granisetron, grup O<sub>50</sub>'ye 50 mcg/kg ondansetron ve grup O<sub>100</sub>'e 100 mcg/kg ondansetron uygulandı. Anestezi idamesinde bütün hastalarda %4-6 desfluran, %50 O<sub>2</sub> + %50 N<sub>2</sub>O kombinasyonu içinde kullanıldı. Bütün hastalardan bulantı-kusma ve taşıt tutma hikayesi alındı. Hastaların menstrüel siklusun hangi fazında oldukları sorgulandı. Cerrahi ve anestezi süreleri not edildi. Ekstübasyon sonrası 30. dk., 1., 4., 12. ve 24. saatlerde hastalar bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk hali ve kas ağrısı varlığı açısından değerlendirildiler. Postoperatif 24 saatlik dönemde toplam bulantı kusma atağı sayıları, analjezik ve antiemetik kullanımı not edildi. İstatistiksel analiz amacıyla varyans analizi, Kruskal Wallis tek yönlü ANOVA, Mann-Whitney U testi ve ki-kare testi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Endotrakeal intübasyonun tek seferde gerçekleştirilemediği 5 hasta çalışma dışında tutuldu. Postoperatif 12 saatlik dönemde bulantı atağı geçiren hasta sayısı grup G<sub>40</sub> (n= 8, %40)'da grup G<sub>20</sub> (n= 13, %65) grup O<sub>50</sub> (n= 13, %65) ve grup O<sub>100</sub> (n= 14, %70) ile karşılaştırıldığında daha az olarak bulunmuştur (p= 0.026). Postoperatif 12 saatlik dönemde kusma atağı geçiren hasta sayısı grup G<sub>40</sub> (n= 4, %20)'da, grup G<sub>20</sub> (n= 10, %60) grup O<sub>50</sub> (n= 13, %65) ve grup O<sub>100</sub> (n= 11, %45) ile karşılaştırıldığında daha az olarak bulunmuştur (grup G<sub>20</sub> ile p= 0.047, grup O<sub>50</sub> ile p= 0.004, grup O<sub>100</sub> ile p= 0.022). Postoperatif 24 saatlik dönemde hasta başına düşen toplam kusma atağı sayısı (medyan ve %25-%75 arası dağılım) grup G<sub>40</sub>'da 0 (0-2) grup G<sub>20</sub> 1.5 (0-4), grup O<sub>50</sub> 2.5 (0-3.75) ve grup O<sub>100</sub> 2 (0-4) ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur (p<0.05).

**Sonuç:** Bu çalışmanın ışığında, laparoskopik jinekoloji operasyonlarında, cerrahi işlem öncesi intravenöz 40 mcg/kg granisetron uygulanması, 20 mcg/kg granisetron ya da 50-100 mcg/kg ondansetron uygulamasına oranla kusma atağı sayısını azaltmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Laparaskopi, postoperatif bulantı ve kusma, granisetron, ondansetron

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004, 24:624-632

### Abstract

**Objective:** The aim of this randomized, prospective study was to evaluate the effects of preoperatively administered different dosages of ondansetron and granisetron on nausea and vomiting incidence after gynecological laparoscopic procedures.

**Material and Methods:** Eighty-five patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery were admitted to the study. In all patients sodium thiopental 4-6 mg/kg and vecuronium 0.1 mg/kg were used for anesthesia induction. After endotracheal intubation and before the initiation of surgical procedure, the patients were randomized into 4 groups via closed-envelope technique. Group G<sub>20</sub>, group G<sub>40</sub>, group O<sub>50</sub> and group O<sub>100</sub> received granisetron 20 mcg/kg, granisetron 40 mcg/kg, ondansetron 50 mcg/kg and ondansetron 100 mcg/kg, respectively. A desfluran 4-6% and N<sub>2</sub>O 50% + O<sub>2</sub> 50% combination was used for anesthesia management. A history of postoperative nausea and vomiting, motion sickness, as well as the phase of the menstrual cycle, were noted. Surgery and anesthesia times were noted. The patients were evaluated for presence of nausea, vomiting, head ache, dizziness, numbness and muscle pain at 30 minutes, 1, 4, 12, and 24 hours after extubation. Total number of bouts of nausea and vomiting, and total analgesic and antiemetic drug consumption were also noted at postoperative 24 hour period. Analysis of variance, Kruskal-Wallis one-way ANOVA, Mann-Whitney U tests and Chi square test were the statistical analysis techniques. A p value < 0.05 was considered as significant.

**Results:** Five patients were excluded from the study due to failure of intubation on the first attempt. The number of patients having nausea at the postoperative 12<sup>th</sup> hour was lower in group G<sub>40</sub> (n= 8, 40%) when compared to group G<sub>20</sub> (n= 13, 65%), group O<sub>50</sub> (n= 13, 65%) and group O<sub>100</sub> (n= 14, 70%) (p= 0.026). The number patients having vomiting at the postoperative 12<sup>th</sup> hour was lower in group G<sub>40</sub> (n= 4, 20%) compared to group G<sub>20</sub> (n= 10, 60%), group O<sub>50</sub> (n= 13, 65%) and group O<sub>100</sub> (n= 11, 45%) (p= 0.047 vs. group G<sub>20</sub>, p= 0.004 vs. group O<sub>50</sub>, p= 0.022 vs. group O<sub>100</sub>). The number of vomittings per patient (median and 25%-75% range) during the postoperative 24-hour period was lower in group G<sub>40</sub> 0 (0-2) compared to group G<sub>20</sub> 1.5 (0-4), group O<sub>50</sub> 2.5 (0-3.75) and group O<sub>100</sub> 2 (0-4) (p<0.05).

**Conclusion:** The results of this study indicate that, in laparoscopic gynecologic surgery, the use of intravenous granisetron 40 mcg/kg before the initiation of surgery decreases the number of vomiting episodes when compared to granisetron 20 mcg/kg or ondansetron 50-100 mcg/kg.

**Key Words:** Laparoscopy, postoperative nausea and vomiting, granisetron, ondansetron

Geliş Tarihi/Received: 28.07.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 13.10.2004

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Bahattin DURU  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, 02. Kat D. Blok  
06100 Samanpazarı, ANKARA  
bahattinduru@hotmail.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

**B**ulantı ve kusma postoperatif dönemde en sık rastlanan ve hastayı rahatsız eden sorunlardan birisidir.<sup>1</sup> Uygulanan cerrahi işlem ve bölge, bulantı kusma oranını yakından ilgilendirirken, jinekolojik laparaskopi cerrahisi

sonrası bulantı kusma oranı %50-80 gibi yüksek seviyelerde bildirilmiştir.<sup>1-4</sup> Postoperatif bulantı kusma sıklığını etkileyen faktörlerin en önemlilerinden biri ise kullanılan anestezi ilaç ve yöntemleridir.<sup>5</sup> Postoperatif bulantı kusmanın önlenmesi için birçok farmakolojik teknikler kullanılmaktadır. Bunların arasında en sık olarak antihistaminikler, antikolinergikler ve dopamin reseptör antagonistleri kullanılmıştır.<sup>2</sup> Buna karşın, bu ilaçların kullanılması ile birlikte, özellikle anestezi denetiminde gecikme, aşırı sedasyon, ağız kuruluğu, disfori, kan basıncında istenmeyen değişiklikler ve ekstrapiramidal semptomların oluşması gibi yan etkiler söz konusudur.<sup>1</sup>

5-hidroksitriptamin tip 3 (5-HT<sub>3</sub>) reseptörlerinin selektif antagonisti olan ondansetron postoperatif bulantı kusma görülme sıklığını belirgin olarak azaltmaktadır. Ondansetronun kullanım dozu üzerinde artık bir konsensus oluşmasına karşın, ondansetronun göreceli olarak kısa yarılanma ömrü (2.8 ± 0.6 saat) preemtif uygulama sonrası postoperatif dönemde ondansetron uygulamasına devam edilmesi gerekliliğini düşündürmektedir.<sup>6,7</sup> Yine bir 5-HT<sub>3</sub> reseptör selektif antagonisti olan granisetronun plazma yarılanma ömrü (3.1 ± 1.2) ondansetrondan daha uzundur.<sup>8</sup> Granisetronun postoperatif dönemde etkin bir antiemetik olarak kullanımı daha önceki çalışmalar ile gösterilmiştir.<sup>9</sup>

Bu çalışmanın öncelikli amacı bulantı kusma sıklığının postoperatif dönemde sık olarak gözlemlendiği jinekolojik laparoskopik cerrahide, preemtif olarak uygulanan iki farklı dozdaki ondansetron ve granisetronun postoperatif dönemde bulantı kusma sıklığı üzerine etkilerinin belirlenmesidir. Çalışmanın diğer hedefleri arasında postoperatif antiemetik kullanımı ve 5-HT<sub>3</sub> antagonistlerinin kullanımına bağlı olarak gelişebilen ekstrapiramidal yan etkilerin sıklığının araştırılmasıdır.

### Gereç ve Yöntemler

Etik kurul ve hasta onayları alındıktan sonra laparoskopik jinekolojik ameliyatı geçirecek Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) I-II

grubu, 85 kadın hasta çalışmaya kabul edildi. Gastrointestinal hastalığı olan öyküsünde araç tutması, bulantı ve kusma hikayesi olanlar, endotrakeal intübasyonun birden fazla seferdeki denemede başarıldığı ve 24 saat içinde antiemetik ilaç kullanan hastalar çalışma dışında tutuldular. Hastalar operasyon öncesi yaş, ağırlık, boy, ASA sınıflandırması ve son menstrüel siklus tarihi açısından sorgulandılar. Hastaların operasyona neden olan cerrahi tanıları ve uygulanan cerrahi işlem not edildi. Hastalar daha önceden genel anestezi deneyimleri (geçirilmiş genel anestezi işlemi) ve postoperatif bulantı kusma varlığı açısından sorgulandılar.

Hastalara premedikasyon amacıyla intramüsküler olarak 0.5 mg atropin ve 2 mg midazolam uygulandı. Hastalara operasyon odasına alındıktan sonra 20 G intravenöz kanül ile el sırtından damar yolu açıldı ve %0.9 NaCl solüsyonuyla infüzyona başlandı. Anestezi induksiyonu için bütün hastalara 4-6 mg/kg sodyum tiyopental uygulandı. Kas gevşemesi 0.1 mg/kg veküronyum ile sağlandıktan sonra endotrakeal intübasyon uygulandı. Endotrakeal intübasyon sonrası hastalar kapalı zarf yöntemi ile 4 gruba ayrıldılar. Grup G<sub>20</sub> (n= 20)'ye 20 mcg/kg granisetron, grup G<sub>40</sub> (n= 20)'a 40 mcg/kg granisetron, grup O<sub>50</sub> (n= 20)'ye 50 mcg/kg ondansetron ve grup O<sub>100</sub> (n= 20)'e 100 mcg/kg ondansetron 100 mL %0.9 NaCl solüsyonu içinde sulandırılarak 5 dk.'da intravenöz olarak uygulandı. Anestezi idamesinde bütün hastalarda %4-6 desfluran, %50 O<sub>2</sub>, %50 N<sub>2</sub>O kombinasyonu içinde kullanıldı. Hastalar tidal hacim sonu karbondioksit konsantrasyonu 30-40 mmHg olacak şekilde mekanik olarak solutuldu ve gerektiğinde ek doz kas gevşetici (0.01 mg/kg veküronyum) uygulandı. Kalp hızı (atım/dk.) ve ortalama kan basınçları (OKB) (mmHg), periferik hemoglobin oksijen doygunluğu (SpO<sub>2</sub>) (%) ile tidal hacim sonu karbondioksit konsantrasyonu (ETCO<sub>2</sub>) değişkenleri induksiyon öncesi (bazal) ve takip eden her 5 dk.'da not edildi. Hastaların karın içi basıncı 14-15 cm H<sub>2</sub>O olacak şekilde karbondioksit uygulaması yapıldı. Ameliyat esnasında bazal ortalama kan basıncı ve kalp hızı verilerden %20'lik sapma gösteren hastalar çalışma dışına

alındılar ve hastalara gerekli müdahale uygulandı. Endotrakeal intübasyonu takiben ve cerrahi girişim sonrası uygun nazogastrik sonda aracılığı ile gastrik dekompresyon uygulandı. Cerrahi işlem sonunda hastalara kas gevşeticinin etkisinin ortadan kaldırılması için 0.02 mg/kg atropin ve 0.04 mg/kg neostigmin intravenöz olarak uygulandı. Yeterli uyanıklılığın ve kas gücünün elde edilmesi ile hastalar ekstübe edildiler. Ekstübasyon sonrası nazogastrik sonda geri çekildi. Ameliyat boyunca hastalara verilen toplam kristalloid ve kolloid sıvı miktarı ile kan transfüzyonu yapılan hastalar not edildi. Anestezi süresi (anestezi induksiyonu ile desfluran uygulamasının sonlandırılması arasındaki süre), cerrahi süresi (ilk cerrahi insizyon ile son cilt dikişi arasındaki süre) ve derlenme süreleri (desfluranın sonlandırılması ile sözlü uyarı ile ilk göz açma arasındaki süre) not edildi.

Ekstübasyon sonrası 30. dk., 1., 4., 12. ve 24. saatlerde hastalar bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk hali ve kas ağrısı varlığı açısından değerlendirildiler. Kusma gastrik içeriğin güçlü kasılma ile ağızdan dışarı atılması, bulantı ise solunum kaslarının gastrik içeriğin ağızdan dışarı atılmadan ritmik spazmotik kasılması ile birlikte hoş olmayan duyulanım olarak değerlendirildi.<sup>1</sup> Kusma ataklarının varlığı ve ciddiyeti

0= Yok, 1= Bir kez kusma, antiemetik ihtiyacı yok, 2= Tekrarlayan kusma, antiemetik ihtiyacı var, 3= Farmakolojik tedaviye dirençli tekrarlayan kusma şeklinde değerlendirildi. Bulantı ataklarının varlığı ve ciddiyeti 0= Yok, 1= Hafif bulantı, antiemetik ihtiyacı yok, 2= Tekrarlayan bulantı, antiemetik ihtiyacı var, 3= Farmakolojik tedaviye dirençli tekrarlayan bulantı, şeklinde değerlendirildi. Aynı ölçüm aralıklarında hastaların ağrıları vizüel analog skala (VAS) (0-10 cm) ile değerlendirildi. Postoperatif 24 saatlik dönemde, kusma atağı geçiren hasta sayısı ve kusma atağı gözlenen hastalardaki kusma atağı sayısı not edildi. En az bir kez kusma ya da bulantı atağı tarifleyen ve antiemetik ihtiyacı olduğunu ifade eden hastalara 10 mg metaklopropomid intravenöz olarak uygulandı. Metaklopropomid uygulamasını izleyen

60 dk.'lık dönemde kusma ya da bulantı atağının yinelenmesi durumunda 10 mg metaklopropomid dozu yineleni. Farmakolojik tedaviye karşın tekrarlayan kusma ya da bulantı atakları olan hastalarda 20 mg bolus propofol intravenöz olarak uygulandı. Hastaların VAS ölçümleri 4 cm ve üzerinde olduğunda, 75 mg diklofenak sodyum intramüsküler olarak uygulandı. Diklofenak sodyum uygulanması sonrası 60 dk. içinde VAS ölçümleri 40 mm ve altına düşmeyen hastalarda, ek olarak diklofenak sodyum 75 mg intramüsküler olarak yineleni. Postoperatif 24 saatlik dönemde hastalara uygulanan antiemetik ve analjezik ilaç kullanımı kayıt edildi.

Araştırma öncesi denek sayısının hesaplanması için laparoskopik jinekolojik cerrahi sonrası bulantı-kusma insidansının %80 olduğu ön görüldü.<sup>2</sup> Gruplar arasında %30'luk bir farkın tespit edilmesi klinik olarak anlamlı kabul edildi. Bu veriler,  $\alpha$  hata= 0.05 ve  $\beta$  hata= 0.2 (çalışmanın gücü= %80) olarak kullanılarak gruplardaki hasta sayısı 20 olarak belirlendi. İstatistiksel analiz amacıyla gruplar arası karşılaştırmada normal dağılıma uyan veriler varyans analizi (Bonferroni düzeltmeli), sayı ve yüzde ile belirtilen ölçümlerde ise  $\chi^2$  ya da Fisher'in kesin testi kullanıldı. Postoperatif VAS değerleri tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirildi. Kümülatif antiemetik kullanımı, postoperatif ilk 24 saatteki toplam bulantı ve kusma atağı sonuçları normal dağılıma uymadıkları için bu veriler non parametrik test olan Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi ve Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Bu veriler ortanca ve %25-75 çeyrekler arası dağılım olarak sunuldu. Diğer sonuçlar ortalama ve standart sapma ya da sayı, yüzde olarak verildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Dört grupta toplam 85 laparoskopik jinekolojik cerrahiye aday kadın hasta çalışmaya kabul edilmiştir. İntübasyonun birden daha fazla denemede sağlanabildiği 5 hasta çalışma dışında tutulmuştur. Hastaların demografik özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri, ASA sınıflandırması

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri, ASA sınıflandırması ve cerrahi tanıları.

	Grup G <sub>20</sub> (n= 20)	Grup G <sub>40</sub> (n= 20)	Grup O <sub>50</sub> (n= 20)	Grup O <sub>100</sub> (n= 20)	p
Yaş (yıl)	44 ± 6	46 ± 9	46 ± 7	42 ± 6	0.29
Ağırlık (kg)	67 ± 9	64 ± 8	71 ± 9	58 ± 5	0.48
Boy (cm)	159 ± 9	161 ± 4	162 ± 2	160 ± 4	0.35
ASA (I/II) (n)	16/4	16/4	16/4	16/4	1
Cerrahi tanı					
Miyoma uteri (n)	12	10	10	10	0.937
Adneksiyel kitle (n)	5	5	6	4	
Over kisti (n)	3	5	4	6	
Menstrüel siklus günü (gün)	11 ± 3	11 ± 3	12 ± 4	12 ± 3	0.915
Anestezi süresi (dk.)	80 ± 16	90 ± 29	92 ± 20	83 ± 19	0.124
Cerrahi süresi (dk.)	63 ± 11	78 ± 27	80 ± 20	67 ± 16	0.065

Veriler ortalama ± standart sapma, sayı. ASA= Amerikan Anesteziyoloji Derneği sınıflandırması, NS= İstatistiksel olarak anlamsız.

ve cerrahi tanıları açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (Tablo 1).

Grup G<sub>40</sub>'da ki hastaların (n= 16) diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha önceki dönemlerde daha çok genel anestezi deneyimine sahip oldukları, buna karşın grup O<sub>100</sub> (n= 6)'deki hastaların ise en az genel anestezi deneyimine sahip oldukları bulunmuştur (p= 0.008). Daha önceki anestezi deneyimi açısından grup G<sub>20</sub> (n= 8) ile grup O<sub>50</sub> (n= 8) arasında ise fark bulunamamıştır. Daha önceki anestezi deneyimi sonrası bulantı ya da kusma atağı geçiren hasta sayısı sırasıyla, grup G<sub>20</sub>'de 8 (%100), grup G<sub>40</sub>'da 6 (%37), grup O<sub>50</sub>'de 0 (%0) ve grup O<sub>100</sub>'de 0 (%0) olarak bulunmuştur. Grup G<sub>20</sub> ve G<sub>40</sub>'da hastaların daha önceki anestezi deneyimlerinde postoperatif bulantı kusma atağı insidansı diğer gruplardan daha yüksek olarak bulunmuştur (p= 0.001). Cerrahi işlem sırasında hastalara uygulanan kristalloid ve kolloid toplam sıvı miktarı grup G<sub>20</sub>'de 1135 ± 308 mL, grup G<sub>40</sub>'da 1235 ± 343 mL, grup O<sub>50</sub>'de 1350 ± 376 mL ve grup O<sub>100</sub>'de de 1115 ± 379 mL olarak bulunmuştur ve gruplar arasında fark bulunamamıştır. Cerrahi işlem ve postoperatif ilk 24 saatte transfüze edilen eritrosit süspansiyonu ve transfüzyon yapılan hasta sayısı sırasıyla grup G<sub>20</sub>'de 2 hasta toplam 3 ünite, grup G<sub>40</sub>'da 3 hasta toplam 4 ünite, grup O<sub>50</sub>'de 3 hasta toplam 5 ünite ve grup O<sub>100</sub>'de de 1 hasta toplam 2 ünite ve gruplar arasında fark bulunamamıştır.

Hastaların derlenme süreleri grup G<sub>20</sub>'de 7 ± 2

dk., grup G<sub>40</sub>'da 8 ± dk., grup O<sub>50</sub>'de 7 ± 3 dk. ve grup O<sub>100</sub>'de de 9 ± 4 dk. olarak bulunmuştur. Gruplar arasında derlenme süreleri açısından fark bulunamamıştır.

Postoperatif ilk 4 saat içinde bulantı atağı geçiren hasta sayısı açısından gruplar arasında fark bulunamamıştır (Tablo 2). Buna karşın postoperatif 12 saatlik dönemde bulantı atağı geçiren hasta sayısı grup G<sub>40</sub>'da grup G<sub>20</sub>, grup O<sub>50</sub> ve grup O<sub>100</sub> ile karşılaştırıldığında daha az olarak bulunmuştur (grup G<sub>20</sub> ile p= 0.018, grup O<sub>50</sub> ile p= 0.018, grup O<sub>100</sub> ile p= 0.009). Postoperatif 24. saatte bulantı atağı yaşayan hasta sayısı ondansetron uygulanan gruplarda granisetron uygulanan gruplara oranla daha fazla bulunmuştur (grup G<sub>20</sub> ile p= 0.013, grup G<sub>40</sub> ile p= 0.047). Postoperatif ilk 4 saat içinde kusma atağı geçiren hasta sayısı açısından gruplar arasında fark bulunamamıştır (Tablo 3). Postoperatif 12 saatlik dönemde kusma atağı geçiren hasta sayısı grup G<sub>40</sub>'da, grup G<sub>20</sub>, grup O<sub>50</sub> ve grup O<sub>100</sub> ile karşılaştırıldığında daha az olarak bulunmuştur (grup G<sub>20</sub> ile p= 0.047, grup O<sub>50</sub> ile p= 0.004, grup O<sub>100</sub> ile p= 0.022). Gruplar arasında bulantı ve kusma ciddiyeti sonuçları Tablo 2 ve 3'te verilmiştir. Bu parametre açısından olgu sayısının azlığı nedeniyle yeterli istatistiksel gücün olmaması, daha ileri bir yorum yapmayı imkansız kılmaktadır. Postoperatif 24. saatte hastalar toplam bulantı ve kusma atağı açısından değerlendirilmişlerdir. Postoperatif 24 saatlik dönemde hasta başına düşen toplam bulantı atağı

**Tablo 2.** Ölçüm aralıklarında bulantı atağı gösteren hasta sayısı.

	30. dk.	1. saat	4. saat	12. saat	24. saat
<b>Grup G<sub>20</sub> (n= 20)</b>					
Yok	16	18	20	7	16
Hafif bulantı	4	2	-	9	2
Tekrarlayan bulantı, antiemetik (+)	-	-	-	4	2
Tekrarlayan bulantı tedaviye dirençli	-	-	-	-	-
<b>Grup G<sub>40</sub> (n= 20)</b>					
Yok	20	20	18	12*	16
Hafif bulantı	-	-	2	4	4
Tekrarlayan bulantı, antiemetik (+)	-	-	-	2	-
Tedaviye dirençli tekrarlayan bulantı	-	-	-	2	-
<b>Grup O<sub>50</sub> (n= 20)</b>					
Yok	16	16	16	7	10**
Hafif bulantı	2	2	2	9	10
Tekrarlayan bulantı, antiemetik (+)	2	2	2	4	-
Tekrarlayan bulantı tedaviye dirençli	-	-	-	-	-
<b>Grup O<sub>100</sub> (n= 20)</b>					
Yok	18	16	18	6	10**
Hafif bulantı	2	4	2	14	10
Tekrarlayan bulantı, antiemetik (+)	-	-	-	-	-
Tekrarlayan bulantı tedaviye dirençli	-	-	-	-	-

Veriler hasta sayısı, \* Grup G<sub>40</sub> diğer gruplardan farklı (grup G<sub>20</sub> ile p= 0.018, grup O<sub>50</sub> ile p= 0.018, grup O<sub>100</sub> ile p= 0.009), \*\* Granisetron uygulanan gruplardan farklı (Grup G<sub>20</sub> ile p= 0.013, grup G<sub>40</sub> ile p= 0.047). Grup G<sub>20</sub>= 20 mcg/kg granisetron, grup G<sub>40</sub>= 40 mcg/kg granisetron, grup O<sub>50</sub>= 50 mcg/kg ondansetron, grup O<sub>100</sub>= 100 mcg/kg ondansetron. Ölçüm aralıkları postoperatif 30. dk., 1., 4., 12. ve 24. saat.

sayısı (medyan ve %25-%75 arası dağılım) grup G<sub>20</sub>'de 2 (0-3), grup G<sub>40</sub>'da 2 (0-2), grup O<sub>50</sub>'de 3 (0-3) ve grup O<sub>100</sub>'de 2 (0-3) olarak bulunmuştur ve gruplar arasında fark yoktur. Benzer şekilde postoperatif 24 saatlik dönemde bulantı atağı geçirmeyen hasta sayısı da gruplarda benzerdir (grup G<sub>20</sub> n= 7 (%35), grup G<sub>40</sub> n= 8 (%40), grup O<sub>50</sub> n= 7 (%35) ve grup O<sub>100</sub> n= 6 (%30)). Postoperatif 24 saatlik dönemde hasta başına düşen toplam kusma atağı sayısı (medyan ve %25-%75 arası dağılım) grup G<sub>40</sub>'da 0 (0-2) grup G<sub>20</sub> 1.5 (0-4), grup O<sub>50</sub> 2.5 (0-3.75) ve grup O<sub>100</sub> 2 (0-4) ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur (p< 0.05). Buna karşın postoperatif 24 saatlik dönemde kusma atağı geçirmeyen hasta sayısı gruplarda benzerdir (grup G<sub>20</sub> n= 10 (%50), grup G<sub>40</sub> n= 12 (%60), grup O<sub>50</sub> n= 7 (%35) ve grup O<sub>100</sub> n= 6 (%30)) (p= 0.202). Hiçbir hastada tedaviye dirençli bulantı ya da kusma gözlenmediği için postoperatif dönemde antiemetik amaçlı propofol kullanımı söz konusu olmamıştır.

Postoperatif 24 saatlik dönemde hastalara

uygulanan toplam antiemetik ilaç miktarı (metaklopromid) (medyan ve %25-%75 arası dağılım) granisetron uygulanan gruplarda ondansetron uygulanan gruplara göre daha az bulunmuştur (grup G<sub>20</sub> 0 mg (0-10), grup G<sub>40</sub> 0 mg (0-10), grup O<sub>50</sub> 10 mg (0-10) grup O<sub>100</sub> 10 mg (10-20)) (p= 0.013).

Gruplar arasında VAS sonuçları ve postoperatif 24 saatlik dönemde kullanılan toplam diklofenak dozu açısından da fark bulunmamıştır (p> 0.05) (Tablo 4).

Postoperatif 24. saatte hastalar baş ağrısı, baş dönmesi ve kas ağrısı açısından değerlendirildiklerinde baş ağrısı ve uyuşukluk hali açısından fark bulunamaz iken grup O<sub>100</sub>'deki hastaların hiçbirisi baş dönmesinden yakınmaz iken, grup G<sub>20</sub>'de 7 hasta, grup G<sub>40</sub>'da 8 hasta ve grup O<sub>50</sub>'de ise 7 hasta baş dönmesi tariflemiştir. Baş dönmesi grup O<sub>100</sub>'de diğer gruplara oranla daha az gözlenmiştir (p= 0.002).

Gruplar arasında hemodinamik parametreler (kalp hızı, ortalama kan basınçları), SpO<sub>2</sub> ve

**Tablo 3.** Ölçüm aralıklarında kusma atağı gösteren hasta sayısı.

	30. dk.	1. saat	4. saat	12. saat	24. saat
<b>Grup G<sub>20</sub> (n= 20)</b>					
Yok	15	15	20	10	10
Hafif kusma, antiemetik (-)	5	5	-	7	5
Tekrarlayan kusma, antiemetik (+)	-	-	-	3	5
Tekrarlayan kusma, tedaviye dirençli	-	-	-	-	-
<b>Grup G<sub>40</sub> (n= 20)</b>					
Yok	16	15	19	16*	12
Hafif kusma, antiemetik (-)	4	5	1	4	5
Tekrarlayan kusma, antiemetik (+)	-	-	-	-	3
Tekrarlayan kusma, tedaviye dirençli	-	-	-	-	-
<b>Grup O<sub>50</sub> (n= 20)</b>					
Yok	16	16	16	7	9
Hafif kusma, antiemetik (-)	3	2	2	10	5
Tekrarlayan kusma, antiemetik (+)	1	2	2	3	6
Tekrarlayan kusma, tedaviye dirençli	-	-	-	-	-
<b>Grup O<sub>100</sub> (n= 20)</b>					
Yok	18	16	18	9	9
Hafif kusma, antiemetik (-)	2	4	2	7	6
Tekrarlayan kusma, antiemetik (+)	-	-	-	4	5
Tekrarlayan kusma, tedaviye dirençli	-	-	-	-	-

Veriler hasta sayısı, \* p< 0.05 Grup G<sub>20</sub> ve grup O<sub>100</sub>'den farklı, p< 0.01 grup O<sub>50</sub>'den farklı, grup G<sub>20</sub>= 20 mcg/kg granisetron, grup G<sub>40</sub>= 40 mcg/kg granisetron, grup O<sub>50</sub>= 50 mcg/kg ondansetron, grup O<sub>100</sub>= 100 mcg/kg ondansetron. Ölçüm aralıkları postoperatif 30. dk., 1., 4., 12. ve 24. saat.

**Tablo 4.** Hastaların ölçüm aralıklarındaki VAS değerleri (mm) ve postoperatif 24 saatlik dönemde uygulanan toplam diklofenak (mg) dozu (ort ± SD).

	30. dk.	1. saat	4. saat	12. saat	24. saat	Diklofenak (mg)
Grup G <sub>20</sub> (n= 20)	45 ± 12	35 ± 12	32 ± 14	30 ± 5	22 ± 7	125 ± 45
Grup G <sub>40</sub> (n= 20)	40 ± 11	34 ± 10	30 ± 13	29 ± 8	25 ± 8	135 ± 51
Grup O <sub>50</sub> (n= 20)	39 ± 10	37 ± 9	33 ± 16	34 ± 9	29 ± 7	130 ± 34
Grup O <sub>100</sub> (n= 20)	41 ± 12	39 ± 7	35 ± 9	29 ± 9	30 ± 8	120 ± 35

Grup G<sub>20</sub>= 20 mcg/kg granisetron, grup G<sub>40</sub>= 40 mcg/kg granisetron, grup O<sub>50</sub>= 50 mcg/kg ondansetron, grup O<sub>100</sub>= 100 mcg/kg ondansetron. Ölçüm aralıkları postoperatif 30. dk., 1., 4., 12. ve 24. saat.

ETCO<sub>2</sub> değişkenleri açısından farklılık bulunmamıştır. Bu nedenle bu parametreler çalışmanın sonuçlar bölümünde sunulmamıştır.

### Tartışma

Bu çalışmada jinekolojik laparoskopik cerrahi geçiren hastalarda farklı dozlarda kullanılan farklı 5-HT<sub>3</sub> antagonisti ilaçların postoperatif bulantı ve kusma insidansı üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmanın en önemli sonucu 40 mcg/kg granisetron uygulanan hastalarda postoperatif 12. saatte bulantı insidansının belirgin olarak düşük bulunması ve postoperatif ilk 24 saatte granisetron

uygulanan hastalarda bulantı insidansı ve toplam antiemetik kullanımının ondansetron uygulanan hastalara göre daha az bulunmuş olmasıdır.

Bulantı ve kusma etiyojisi birçok faktörden etkilenmektedir ve son derece kompleks olarak kabul edilmektedir.<sup>1</sup> Bu faktörler arasında yaş, cinsiyet, obezite, bulantı ve kusma hikayesi, anestezi süresi, operasyon esnasında ve operasyon sonrasında opioid kullanımı, anestezi ve cerrahi teknikler ile postoperatif ağrı sayılabilir.<sup>1,10,11</sup> Bu çalışmada operasyon öncesinde bulantı ve kusma ile araç tutma hikayesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Buna ek olarak

premedikasyonda ve anestezi indüksiyonunda opioid ilaçlar kullanılmamış ve postoperatif analjezi amacıyla opioid ilaçlardan bağımsız bir yaklaşım sergilenmiştir. Bulantı ve kusma üzerine etkili bu faktörlerin çalışmanın sonuçlarını etkilememesi açısından demografik özellikler ile operasyona bağlı özelliklerin gruplar arasında benzer bulunması önemli olarak kabul edilmiştir. Buna karşın grup G<sub>40</sub>'daki hastaların grup O<sub>100</sub>'e oranla daha çok anestezi deneyimine sahip olmaları ve granisetron uygulanan hastaların daha önceki anestezi deneyimleri sonrasında diğer gruplardaki hastalara göre daha fazla kusma atağı yaşamış olmaları önemli bulgulardır. Tıbbi öyküde bu şekilde bir farklılık olması bu hastaların bulantı ve kusma riskini arttırmasına karşın, daha sonra da tartışılacağı gibi granisetron uygulanan hastalardaki bulantı kusma sıklığı ondansetron uygulanan hastalardan daha az bulunmuştur. Daha önceki dönemde anestezi aldıktan sonra bulantı kusma yaşayan hasta sayısının bu çalışmadaki azlığı daha ileri bir yorum ya da istatistiksel değerlendirmeyi mümkün kılmamaktadır.

Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde ve tedavisinde birçok farklı ilaç ve teknik uygulanmıştır.<sup>9,12,13</sup> En sık olarak kullanılan ilaçlar arasında 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistleri olan ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron ve ramosetron vardır.<sup>1,4-8</sup> Özellikle ondansetron ile klinik deneyim ve bilgi diğer ilaçlara göre çok daha fazladır.<sup>1</sup> Buna karşın, ondansetrona göreceli olarak daha yeni bir ilaç olan granisetronun postoperatif bulantı ve kusmanın azaltılması için preoperatif uygulama dozu halen tartışmalıdır.<sup>3</sup> Mikawa ve ark. jinekolojik cerrahi öncesi hastalara intravenöz olarak 2, 5, 10 ya da 20 mcg/kg granisetron uyguladıkları çalışmalarında 5 mcg/kg ve daha üstünde granisetron uygulamasının eş değer etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir.<sup>3</sup> Yine aynı araştırmacılar daha önceki bir araştırmalarında da 20 ile 40 mcg/kg granisetronun postoperatif bulantı kusma üzerine plaseboya oranla benzer derece daha etkin olduğunu bildirmişlerdir.<sup>2</sup> Buna karşın Fujii ve ark. cerrahi işlem sonrası profilaktik olarak granisetronun etkin doz aralığını 40-60 mcg/kg olarak

bildirmişlerdir.<sup>8,14</sup> Benzer şekilde kanser tedavisi amacıyla kemoterapi uygulanması esnasında gelişen bulantı ve kusma ataklarının engellenmesi için önerilen granisetron dozu 40-80 mcg/kg'dır. Bizim çalışmamızda 20 ve 40 mcg/kg granisetron dozlarının etkinliği araştırılmıştır. Granisetron kullanılan gruplarda ilk 4 saat içinde bulantı sıklığı açısından fark bulunamaz iken, postoperatif 12. saatte 40 mcg/kg granisetron uygulanan grupta 20 mcg/kg granisetron uygulanan gruba oranla daha az bulantı ve kusma atağı tespit edilmiştir. Buna ek olarak 40 mcg/kg granisetron uygulanan grupta hasta başına düşen toplam kusma atağı sayısı diğer gruplardan daha düşük bulunmuştur. Bu etkinin daha yüksek doz ile ilişkilendirilmesi mümkün iken, konu edilen gruplar arasında 24 saatlik toplam antiemetik ihtiyacının benzer olması tartışmaya açıktır. Buna karşın 12. saat ölçümlerinde 20 mcg/kg granisetron uygulanan grupta gözlenen bulantı ve kusma ataklarının çoğunluğun antiemetik gerektirmeyen "hafif" ataklar olarak gözlenmesinin toplam antiemetik kullanımının bu iki grup arasında farklı bulunmamasında en önemli faktör olduğu düşünülmektedir. Buna karşın granisetronun 40 mcg/kg dozda uygulanması postoperatif dönemde daha az bulantı ve kusma atağı gözlenmesine neden olması ile 20 mcg/kg doza tercih edilebilir.

Bu çalışmada postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi için farklı ondansetron dozlarının etkinliği de araştırılmıştır. Postoperatif bulantı ve kusmanın engellenmesi için en uygun ondansetron dozu halen tartışmalıdır.<sup>15,16</sup> Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi'nin onayladığı ilaç bilgisine göre preoperatif olarak ondansetronun 4 mg olarak uygulanması önerilmesine karşın, yayınlanan bir meta-analiz sonucunda 8 mg kullanılmasının daha etkin antiemetik koruma sağladığı bildirilmiştir.<sup>17</sup> Bu meta-analizde bu dozların (4 ve 8 mg) birbiri ile karşılaştırıldığı çalışmalar göz önüne alınmaz iken, bu farklı dozların plasebo ile karşılaştırıldığı ve etkinliklerinin araştırıldığı çalışmalar incelenmiştir. Benzer bir meta-analizde yine 8 mg ondansetron uygulaması için bulantı ve kusmanın önlediği her hasta için profilaksi uygulanması gereken hasta sayısı "number needed to treat

(NNT)” hesaplanmış ve %95 güvenlik aralığı 4 mg ondansetron uygulanan hastalardan daha yüksek bulunmuştur.<sup>6</sup> Bu iki araştırmalara sonucu ondansetronun 8 mg olarak kullanılmasını önermektedir. Bu bulgulara karşın son dönemdeki bazı çalışmaların sonuçları iki farklı ondansetron dozu arasında etkinlik açısından fark olmadığı yönündedir.<sup>16</sup> Bizim çalışmamızda da 50 ve 100 mcg/kg olmak üzere iki farklı ondansetron dozu kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda dozların hasta ağırlığına göre ayarlanması gruplar arasında ve hastalar arasında sabit doz uygulamasının doğuracağı farklı dozlama sorunlarını ortadan kaldırmıştır. Hastaların ağırlıkları göz önüne alındığında grup O<sub>50</sub>'de ve grup O<sub>100</sub>'de yaklaşık olarak sırasıyla 3.5-4.0 mg ve 5.8-7 mg ondansetron uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde 100 mcg/kg ondansetron uygulamasının 50 mcg/kg uygulamaya oranla üstün yanı bulunamamıştır. Etkinlik ve yan etki profili benzer bulunan bu iki doz için tercih yapılacak ise düşük dozun tercih edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Bu çalışmadaki hedeflerden bir diğeri ise farklı 5-HT<sub>3</sub> antagonisti ilaçların etkinliğinin karşılaştırılması idi. Bu çalışmanın sonuçları 40 mcg/kg granisetron uygulanan grupta diğer gruplara oranla postoperatif 12. saatte daha az bulantı ve kusma atağı ve postoperatif 24 saatlik dönemde daha az kusma atağı gözlenmiştir. Buna ek olarak granisetron uygulanan gruplarda postoperatif 24. saatte bulantı atağı ve postoperatif 24 saatlik dönemde antiemetik kullanımı daha düşük olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ile özellikle 40 mcg/kg granisetron uygulaması üstün etkinlik ve benzer yan etkiler ile ondansetron ve 20 mcg/kg granisetron kullanımına göre tercih edilebilir. Gruplar arasında postoperatif ilk 24 saatte kusma atağı geçirmeyen hasta sayısı granisetron kullanılan gruplarda sayısal olarak daha azdır (grup G<sub>20</sub> n= 10 (%50), grup G<sub>40</sub> n= 12 (%60), grup O<sub>50</sub> n= 7 (%35) ve grup O<sub>100</sub> n= 6 (%30)) ancak istatistiksel fark bulunamamıştır. Bu sonucun nedeni gruplardaki hasta sayısının kısıtlı olmasıdır. Buna karşın laparoskopik jinekolojik operasyon gibi postoperatif dönemde yüksek

bulantı ve kusma oranı gözlenen bir cerrahi işlem sonrasında, granisetron uygulanan hastaların %50 ile %60'da kusma atağı gözlenmemesi de önemli bir klinik sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Ondansetronun uygulama zamanlamasını araştıran bir çalışmada, cerrahi işlem sonucunda uygulamanın anestezi indüksiyonu sonrası uygulamaya göre daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir.<sup>18</sup> Ondansetronun göreceli olarak düşük olan eliminasyon yarı ömrü (2.8 ± 0.6 saat) postoperatif 4. saatten sonra yeterli antiemetik etkinin gözlenememesinin nedeni olabilir. Buna karşın ondansetronun postoperatif dönemde tekrarlanması ya da cerrahi işlem sonunda uygulanması bu farkın oluşmasını etkileyebilecek faktörler olarak düşünülmektedir. Bunun ötesinde bizim çalışmamızda kullanılan ilaçların kan düzeyleri farklı dönemlerde incelenmediği için ve bu nokta araştırmanın başlangıcındaki hedefleri arasında olmadığı için bu etkene yönelik daha fazla bir yorum yapmak mümkün değildir.

Bu çalışmanın ışığında, laparoskopik jinekoloji operasyonlarında, cerrahi işlem öncesi 40 mcg/kg granisetron uygulanması, 20 mcg/kg granisetron ya da 50-100 mcg/kg ondansetron uygulamasına oranla kusma atağı sayısını azaltmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Watcha FM, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992;77:162-84.
2. Mikawa K, Takao Y, Nishina K, Maekawa N, Obara H. The antiemetic efficacy of prophylactic granisetron in gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1995;80:970-4.
3. Mikawa K, Takao Y, Nishina K, Shiga M, Maekawa N, Obara H. Optimal dose of granisetron for prophylaxis against postoperative emesis after gynecological surgery. *Anesth Analg* 1997;85:652-6.
4. Watts SA. A randomized double-blinded comparison of metoclopramide, ondansetron and cyclizine in day-case laparoscopy. *Anaesth Intens Care* 1996;24:546-51.
5. Moens P, Levarlet M, Hendrickx P, et al. Single IV bolus dose of ondansetron in the prevention of postoperative nausea and emesis. *Acta Anaesthesiol Belg* 1997;48:245-50.
6. Tramèr MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: A



- quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 1997;87:1277-89.
7. Sukhani R, Pappas AL, Lurie J, Hotaling AJ, Park A, Fluder E. Ondansetron and dolasetron provide equivalent postoperative vomiting control after ambulatory tonsillectomy in dexamethasone-pretreated children. *Anesth Analg* 2002;95:1230-5.
  8. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H. Comparison of ramosetron and granisetron for preventing postoperative nausea and vomiting after gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1999;89:476-9.
  9. Fujii Y, Tanaka H, Kawasaki T. Preoperative oral granisetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting after breast surgery. *Eur J Surg* 2001;167:184-7.
  10. Alanoğlu Z, İltar İG, Eyigün H, Çanakçı N. Tiroidektomi cerrahisinde sevofluran, izofluran ve propofol ile total intravenöz anestezinin postoperatif bulantı ve kusma üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2003;23:378-85.
  11. Juvin P, Vadam C, Malek L, Dupont H, Marmuse JP, Desmont JM. Postoperative recovery after desflurane, propofol or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: A prospective, randomized study. *Anesth Analg* 2000;91:714-9.
  12. Karesen KL, Persson E, Wennberg E, Sienqvist O. Anaesthesia, recovery and postoperative nausea and vomiting after breast surgery. A comparison between desflurane, sevoflurane and isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:489-93.
  13. Greif R, Laciny S, Rapf B, Hickie RS, Sessler DI. Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesth* 1999;91:1246-52.
  14. Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Optimal anti-emetic dose of granisetron for preventing postoperative nausea and vomiting. *Can J Anesth* 1994;41:794-7.
  15. Watcha MF. Postoperative nausea and emesis. *Anesth Clin N Am* 2002;20:709-22.
  16. Zarate E, Watcha MF, White PF, Klein KW, Sa Rego M, Stewart DG. A comparison of the costs and efficacy of ondansetron versus dolasetron for antiemetic prophylaxis. *Anesth Analg* 2000;90:1352-8.
  17. Tramer M, Moore A, McQuay H. Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: Propofol anaesthesia vs. omitting nitrous oxide vs total i.v. anaesthesia with propofol. *Br J Anaesth* 1997;78:256-9.
  18. Tang J, Wang B, White PF, Watcha MF, Qi J, Wender RH. The effect of timing of ondansetron administration on its efficacy, cost-effectiveness, and cost-benefit as a prophylactic antiemetic in the ambulatory setting. *Anesth Analg* 1998;86:274-82.