

Granisetron-deksametazon kombinasyonunun jinekolojik girişimlerde postoperatif bulantı ve kusma üzerine etkileri

The effect of granisetron dexamethasone combination on postoperative nausea and vomiting in gynecological operations

Ziya Kaya¹, Sedat Kaya², Gönül Ölmez³

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Tokat- Türkiye

^{2,3}Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Diyarbakır- Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 01.02.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 02.03.2010

ÖZET

Amaç: Postoperatif bulantı-kusma (POBK) anestezi sonrası en sık ortaya çıkan yan etkilerden biridir. POBK hastanın ameliyat sonrası derlenmesini, düzelmesini ve hastanede kalış süresini uzatır. Çalışmamızın amacı POBK'yi önlemeye yönelik profilaktik olarak kullanılan granisetron (40 µ/kg) + deksametazon (4 mg) kombinasyonunun farklı anestezi modellerindeki etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ASA 1–2 grubu, yaşları 18–70 arasında jinekolojik operasyon geçirecek 72 hasta alındı. Hastalar, Grup 1 propofol-remifentanil (P-R), Grup 2 propofol-azot protoksit (P-N₂O), Grup 3 sevoflurane- azot protoksit (S-N₂O), Grup 4 sevoflurane-remifentanil-hava (S-R+H) olmak üzere randomize 18'erlik dört eşit gruba ayrıldı. İndüksiyonda tüm gruplara 2-3 mg/kg propofol, 1 µ/kg remifentanil ve 0,2 mg/kg cis-atracurium intravenöz verildi. Tüm gruplardaki hastalara indüksiyondan sonra 4 mg deksametazon bolus, 40 µ/kg granisetron infüzyon şeklinde (3 dk da) verildi. Postoperatif 48 saat hastaların bulantı-kusma, VAS skorları, ek antiemetik gereksinimleri kaydedildi ve operasyonun son 10 dakikasında 1mg/kg tramadol intravenöz uygulandı.

Bulgular: Kırk sekiz saatlik takiplerde POBK, grup I (P+R)'de %27, grup II (P+ N₂O)'de %16, grup III (S+ N₂O)'de %38 ve grup IV (S+R+H)'de %48 oranında görüldü. Grup (P+ N₂O) ve grup (S+ N₂O)'de antiemetik gerekmezken, grup (P+R); %5.5 ve grup (S+R+H)'de ise; %11 oranında antiemetik gereksinimi oldu.

Sonuç: Sonuç olarak jinekolojik operasyonlarda, değişik anestetik modellerde uygulanan granisetron, dexametazon kombinasyonu postoperatif bulantı, kusma ve ek antiemetik gereksinimi açısından anlamlı bir farklılık göstermedi.

Anahtar kelimeler: Bulantı kusma, granisetron, deksametazon, jinekolojik operasyon, ameliyat sonrası

ABSTRACT

Objectives: Postoperative nausea and vomiting (PONV) is one of the most frequent adverse effects of anesthesia. PONV postpones hospital stays and also delays recover and getting better, of the patients. The objective of the current study is to compare efficacy of prophylactic granisetron (40 µ/kg) + dexamethasone (4 mg) combination against PONV in different anesthesia models.

Materials and Methods: 72 patients with an age range of 18-72 years and ASA 1 or 2 were enrolled in the present study. The patients were assigned as group 1 propofol-remifentanil (P-R), group 2 propofol- nitrous oxide (P-N₂O), group 3 sevoflurane- nitrous oxide (S-N₂O) and group 4 sevoflurane-remifentanyl-air (S-R+H). Inductions of the patients in all groups were made with intravenous 2-3 mg/kg propofol, 1µ/kg remifentanil and 0.2 mg/kg cis-atracurium. 4 mg of dexamethasone by bolus and 40 µ/kg of granisetron by infusion were administered to the patients in all groups after induction. During the last 10 minutes of the operation, 1mg/kg tramadol was administered. Postoperative nausea and vomiting, VAS scores, and additional antiemetic needs were recorded during postoperative 48 hours.

Results: Postoperative 48 hours follow up revealed that PONV was seen 27%, 16%, 38%, 48% frequencies in (P+R), (P+ N₂O), (S+ N₂O), (S+R+H) groups, respectively. While antiemetic requirement was not observed in (P+ N₂O) and (S+ N₂O) groups, the patients in (P+R) and (S+R+H) groups needed additional antiemetic drugs with a frequency of 5.5% and 11% respectively.

Conclusion: Granisetron, dexamethasone combination in different anesthetic models did not reveal significant difference in terms of postoperative nausea, vomiting, and additional antiemetic usage.

Key words: Nausea, vomiting, granisetron, dexamethasone, gynecological operation, postoperative.

GİRİŞ

Postoperatif bulantı, kusma (POBK) anestezinin en önemli problemlerinden biri olup jinekolojik girişimlerde %58–77 gibi yüksek oranlara ulaşabilmektedir¹. Hızla gelişen anesteziyoloji biliminde POBK üzerine etkin fenotiazinler, butirofenonlar, antihistaminikler, antikolinergikler, benzamitler ajanlar kullanılmıştır. Granisetron ve deksametazon bu amaçla en sık kullanılan kombinasyondur⁴. POBK'nın sıklığı, operasyonun tipine ve uygulanan anestezi yöntemine bağlı olarak değişmektedir^{2,3}.

Hastayla ilgili olarak, pediatrik yaş grubu; banyan; obezite; önceden POBK yada taşıt tutma öyküsü; anksiyete ve gastroparezinin mevcut olması; operasyonla ilgili olarak, şaşılık; kulak; tonsil; testis; jinekolojik; intraabdominal operasyonlar; ameliyatın süresi; anestezi ile ilgili olarak, inhalasyon anestezikleri ve opioidler POBK sıklığını artırmaktadır^{4,5,6}. POBK, hastanın derlenme zamanını; hastalığın düzelmesini ve hastanede kalış süresini uzatırken aynı zamanda elektrolit dengesizliği; dehidratasyon; enfeksiyon; aspirasyon gibi birçok sorunu da beraberinde getirmektedir^{7,8}.

Çalışmamızda, profilaktik olarak verilen granisetron ve deksametazon kombinasyonunun TİVA veya inhalasyon anestesizinde POBK üzerine etkilerini araştırmayı planladık^{9,10}.

GEREÇ VE YÖNTEM

Jinekolojik operasyon planlanan, ASA (American society of anesthesiology) risk sınıflaması; 1–2 olan, 18–70 yaş arası, elektif jinekolojik cerrahi uygulanacak hastalar çalışmaya alındı. İlaç allerjisi, son 24 saat içinde antiemetik kullanma, taşıt tutma öyküsü, gastrointestinal şikâyetler, sigara içenler, menstrüasyon döneminde olan ve obez hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar 4 gruba ayrıldı. Her grup 18 hastadan oluşturuldu. Hastaların adı, soyadı, yaşı, kilosu, protokol numarası ve operasyon süresi çalışma protokollerine kaydedildi. Tüm hastalara operasyondan yarım saat önce 2mg midazolam intravenöz verildi. Operasyon salonuna alınan hastalara EKG, noninvaziv kan basıncı, oksijen saturasyonu monitörizasyonu yapıldı.

Grup 1: Propofol-remifentanil (grup P-R), induksiyonda 2–3 mg/kg propofol; 0.2 mg/kg cis-at-

racuryum ve remifentanil 1 µg/kg 60 saniye (sn)'de verilerek entübe edildi. İdamede propofol ilk 10 dakika (dk) 10 mg/kg/saat, sonraki 10 dk 8 mg/kg/saat, daha sonra operasyonun sonuna kadar 6 mg/kg/saat, remifentanil 0.25 µg/kg/dk, cisatracuryum 2 µg/kg/dk infüzyon şeklinde verildi.

Grup 2: Propofol-azot protoksit grubu (grup P-N₂O), induksiyonda 2–3 mg/kg propofol; 0.2 mg/kg cisatracuryum ve remifentanil 1 µg/kg 60 sn'de verilerek entübe edildi. İdamede grup I'den farklı olarak remifentanil yerine %65 azot protoksit, %35 oksijen şeklindeki karışımı verildi.

Grup 3: Sevoflurane-azot protoksit grubu (grup S-N₂O), induksiyon 2-3mg/kg propofol; 0.2mg/kg cis-atracuryum; 1 µg/kg remifentanil 60 sn'de verilerek entübe edildi. İdame minimal alveolar konsantrasyon (MAC) %2 olacak şekilde sevoflurane, %65 azot protoksit, %35 oksijen şeklindeki karışımı grup II'deki gibi verilerek sağlandı.

Grup 4: Sevoflurane-remifentanil (grup S-R-H), induksiyonda 2–3 mg/kg propofol; 0.2mg/kg cisatracuryum ve remifentanil 1 µg/kg 60 sn'de verilerek entübe edildi. İdamede sevoflurane MAC %2, cisatracuryum, remifentanil infüzyonu grup I'deki gibi verildi. Bu grupta farklı olarak %60 hava, %40 oksijen verildi.

Tüm gruplarda infüzyonlar cerrahi işlem bitmeden 15 dk önce kesildi. Tüm gruplardaki hastalara induksiyondan hemen sonra 4mg deksametazon, 40 µg/kg granisetron infüzyon şeklinde (3dk da) verildi. Hastalara entübasyonu takiben nazogastrik sonda yerleştirilerek mide havası boşaltılıp sonda geri çıkarıldı. Ekstübasyondan önce nöromusküler blokajın artık etkisi 0.02 mg/kg intravenöz atropin ve 0.04 mg/kg intravenöz neostogmin ile antagonize edildi. Tüm gruplara operasyon bitmeden 10 dk. Önce 1 mg/kg tramadol İ.V. verildi.

Postoperatif ağrı kontrolü ise tramadol PCA (pain control analgesia) ile sağlandı. Elli mg yükleme, kilitli kalma süresi 20 dk, bolus dozu 20 mg ve 12.5 mg/saat infüzyon olarak verildi. Postoperatif dönemde şiddetli bulantı ve kusması olan hastalara ek antiemetik ilaç olarak 40 µg/kg granisetron verilerek kaydedildi.

Hastalar postoperatif dönemde, ilk üç saat derlenme ünitesinde olmak üzere 48 saat bulantı; kusma ve ek antiemetik gereksinimi açısından değerlendirildi. Bulantı şikâyetleri 0-10 arasında

ölçeklenen vizüel analog skala (VAS) ile puanlandırıldı. 0–1 (Bulantı yok), 2–4 (Hafif), 5–7 (Orta), 8–10 (Şiddetli). Kusma 0 (yok), 1 (var) şeklinde değerlendirildi.

İstatistiksel analiz: Grupların sayıları 18'er olduğu için nonparametrik testler kullanıldı. Gruplar yaş, kilo, anestezi süresi ve VAS için non parametrik Kruskal-Wallis ile karşılaştırılırken, grupların sayımla elde edilen değerlerinin karşılaştırılmasında ise Chi-kare testi kullanıldı. İstatistiksel farklılık için $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Propofol+remifentanil grubunda; 48 saatlik takiplerinde POBK %27 oranında görüldü ve %5.5 'ine ek antiemetik verildi. Propofol+N₂O grubunda; 48 saatlik takiplerinde POBK %16 oranında görüldü ve ek antiemetik gereksinimi olmadı. Sevoflurane+N₂O grubunda 48 saatlik takiplerinde POBK %38 oranında görüldü ve ek antiemetik gereksinimi olmadı. Sevoflurane+remifentanil+hava açılan grupta 48 saatlik takiplerinde POBK %44 oranında görüldü ve %11 oranında ek antiemetik gereksinimi oldu.

Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, anestezi süresi açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Postoperatif 1. ve 2–48. saatteki bulantı sıklığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$), (Tablo 2, Tablo 3). Postoperatif 0–2. ve 2–48. saatteki kusma oranları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$), (Tablo 4, Tablo 5). Postoperatif 0–2. ve 2–48. saatteki ek antiemetik gereksinimi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$), (Tablo 6, Tablo 7)

Tablo 1. Hastaların yaş, ağırlık ve anestezi sürelerine göre dağılımı ($p > 0.05$).

Gruplar	Yaş (yıl)	Vücut ağırlığı (kg)	Süre (dk)
1 (n=18)	49.1±2.8	67.7±1.5	96.4±7.0
2 (n=18)	41.4±2.5	66.9±1.5	84.4±4.2
3 (n=18)	48.6±2.2	66.9±2.7	93.5±6.1
4 (n=18)	40.7±2.9	67.9±3.6	83.2±6.2

Tablo 2. Postoperatif 1. saatte bulantı skorları, n (%), ($p > 0.05$).

Gruplar	Bulantı Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Toplam
1 (n=18)	14 (77.8)	1 (5.5)	2 (11.1)	1 (5.5)	4 (22.2)
2 (n=18)	15 (83.4)	3 (16.6)	0	0	3 (16.6)
3 (n=18)	12 (66.6)	5 (27.7)	1 (5.5)	0	6 (33.3)
4 (n=18)	11 (61.2)	5 (27.7)	1 (5.5)	1 (5.5)	7 (38.8)

Tablo 3. Postoperatif 2–48 saatte bulantı skorları, n (%), ($p > 0.05$)

Gruplar	Bulantı Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Toplam
1 (n=18)	18 (100)	0	0	0	0
2 (n=18)	17 (94.5)	1 (5.5)	0	0	1 (5.5)
3 (n=18)	18 (100)	0	0	0	0
4 (n=18)	18 (100)	0	0	0	0

Tablo 4. Postoperatif 0–2 saat kusma oranları, n (%), ($p > 0.05$)

Gruplar	yok	var
1 (n=18)	18 (100)	0
2 (n=18)	18 (100)	0
3 (n=18)	17 (94.5)	1 (5.5)
4 (n=18)	15 (83.3)	3 (16.7)

Tablo 5. Postoperatif 2–48 saat kusma oranları, n (%), ($p > 0.05$)

Gruplar	yok)	Var
1 (n=18)	18 (100)	0
2 (n=18)	18 (100)	0
3 (n=18)	18 (100)	0
4 (n=18)	18 (100)	0

Tablo 6. Postoperatif 0–2 saat ek antiemetik gereksinimi, n (%), (p> 0.05)

Gruplar	Verildi	Verilmedi
1 (n=18)	1 (5.5)	17 (94.5)
2 (n=18)	0	18 (100)
3 (n=18)	0 0	18 (100)
4 (n=18)	2 (11.1)	16 (88.9)

Tablo 7. Postoperatif 2–48 saat ek antiemetik gereksinimi, n (%), (p> 0.05)

Gruplar	Verildi	Verilmedi
1 (n=18)	0	18 (100)
2 (n=18)	0	18 (100)
3 (n=18)	0	18 (100)
4 (n=18)	0 0	18 (100)

TARTIŞMA

Bulantı ve kusma postoperatif dönemde, genel; rejyonel ya da lokal anestezi sonrası en sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Granisetron, 5-HT₃ reseptörlerini muhtemelen hem santral hem de periferik olarak bloke etmektedir. Deksametazon, kısmen prostoglandin sentezi ile etkileşimine bağlı olarak antienflamatuar etki ile operasyon yerinden kalkan uyarıları azaltıp, bağırsaklardan serotonin salınımını inhibe edebileceği söylenmektedir. POBK'ı önlemede genellikle ikisinin kombinasyonu önerilmektedir^{9,11,12}.

Bizim çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak Hammam ve ark.¹³ yaptıkları bir çalışmada TİVA grubunda daha az oranlarda POBK görülmesinin (özellikle propofol+N₂O) propofolün antiemetik özelliğine bağlı olduğunu belirtmişlerdir.

Paech ve ark.¹⁴ jinekolojik laparoskopik cerrahide üç farklı anestezi modelinin POBK üzerine olan etkilerini karşılaştırmışlar. Birinci grupta, inhalasyon anestezi (sevofluran+ dolasetron+ azotprotoksit); 2. Grupta, TİVA (propofol + dolasetron); 3. Grupta, TİVA (propofol). Yüz otuz dokuz hastanın alındığı bu çalışmada TİVA ile birlikte dolasetron

kullanımının sonuçları diğer alternatif yaklaşımlara oranla daha iyi bulunmuş. İnhalasyon anestesinin popüler olmasına rağmen POBK semptomlarının yüksek olmasından dolayı bu oranı oldukça düşürdüğü tespit edilmiş olan TİVA'yı önermişler. POBK oranının dolasetronlu yada dolasetronsuz TİVA kullanan hastalarda düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da grup II'de BOBK sıklığı %16, grup III'de %44 oranında görülmektedir. Bu iki grup arasında POBK sıklığı oransal olarak farklı olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Çalışma gruplarında yer alan hasta sayılarındaki sınırlılıktan dolayı istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Çalışma daha geniş vaka sayılarıyla tekrarlandığında POBK sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunabileceği görülmektedir. Çünkü gözlemlerimize göre grup II vakalarında POBK'ya daha az sıklıkta rastlanmaktadır.

Özköse ve ark.¹⁵ propofol-remifentanil ve propofol-alfentanil ile lumbal disektomi ameliyatlarında uyguladıkları TİVA anestesisinde gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunamamışlar. Ancak remifentanil-propofol grubunda prevalans artmış ve bunu da postoperatif ağrının erken ortaya çıkması ile ilişkilendirmişler. Bizde çalışmamızda erken dönemde ortaya çıkan ağrının sebep olduğu POBK'nın kontrolü için operasyonun bitimine 10 dk kala analjeziyi İV tramadol ile sağlamayı amaçladık.

Visser ve ark.¹⁶ 1997–1999 yılları arasında 2010 hasta üzerinde TİVA (propofol+air) ve inhalasyon (isofluran+N₂O) anestesinin POBK'ya etkilerini ve ekonomik analizlerini yaptıkları çalışmada propofol TİVA'nin kullanımının postoperatif periyotta semptomları azalttığı, hastanın konforunu ve anesteziye uyumunu artırdığını bununla birlikte anestezi maliyetinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada da istatistiksel olarak TİVA ve inhalasyon anestezi arasında fark olmasa da TİVA'de daha az bulantı-kusma ve antiemetik gereksinimi görüldü. Fujii ve ark.¹⁷ genel anestezi altında major jinekolojik operasyon geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada deksametazonun, granisetronun antiemetik etkinliğini artırdığını ve kombinasyonu yüksek riskli operasyonlarda kullanımını önermişlerdir. Erikson ve ark.¹⁸ gününbirlik jinekolojik ameliyat yapılan hastalarda desfluran ve propofolün ondansetron ve ondansetronsuz POBK üzerine etkilerini

karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada desfluranda bulantı ve kusmanın daha yüksek bir insidansa sahip olduğu, ondansetron kullanımının bu oranı azalttığı, riskin yüksek olduğu olan girişimlerde antiemetik kullanmanın gerekliliğini vurgulamışlardır. Grundmann ve ark.¹⁹ laparoskopik kolesistektomide propofol-remifentanil, desflurane-remifentanil ile yaptıkları çalışmada propofol grubunda hem bulantı kusma hem de analjezi gereksinimi düşük bulunmuş.

White ve ark.²⁰ yaptıkları bir çalışmada POBK riski yüksek olan girişimlerde tek yada kombine şeklinde (steroid-5HT3) antiemetik kullanımının gerekli olduğunu vurgulamışlardır. Akaya ve ark.²¹ mastoidektomi ameliyatlarında yaptıkları çalışmada granisetronun tek başına kullanımıyla POBK'da etkin bir antiemetik tedaviyi sağlasa da, granisetron + deksametazon kombinasyonunun postoperatif dönemde daha etkin olduğunu bulmuşlar. Fuji ve ark.²² genel anestezi altında meme cerrahisi sonrası POBK'ı önlemek için tek başına granisetron ve granisetron-deksametazon kombinasyonunu kullanmışlar. Bu çalışmada POBK riski yüksek olan operasyonlarda granisetron-deksametazonun daha efektif olduğunu ve bu kombinasyonu kullanmayı önermişlerdir. Bizde jinekolojik girişimlerde POBK riskinin yüksek olmasından dolayı deksametazon granisetron kombinasyonunu kullandık. Hammas ve ark.¹³ POBK riskinin yüksek olduğu meme ve abdominal cerrahi operasyonu geçiren hastalarda profilaktik multidrug antiemetik verilen ve verilmeyenlerde yaptıkları çalışmada, multidrug verilen grubun, POBK insidansını %84'den %15'e düşürdüğünü bulmuşlar. Bu nedenle POBK riski yüksek operasyonlarda multidrug antiemetik önermişlerdir. Erhan ve ark.²³ laparoskopik kolesistektomide POBK'ı önlemede deksametazon, ondansetron ve granisetron ile yaptıkları doz çalışmasında 8 mg deksametazonu, 3 mg granisetron ve 4 mg ondansetron kadar etkili bulmuşlardır. Moussa ve ark.²⁴ laparoskopik bariatrik cerrahide POBK'yı önlemek için granisetron tek başına, granisetron+deksametazon kombinasyonu ile yaptıkları çalışmada granisetronun etkili ve güvenilir olduğunu, deksametazon ile kombine edildiği zaman daha efektif olduğunu bulmuşlardır.

Sonuç olarak, her ne kadar genel anestezi teknikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da TİVA+N₂O grubunda POBK oranı düşük

bulunmuştur. POBK oranı yüksek olan operasyonlarda TİVA ile beraber granisetron-deksametazon kullanılması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Lerman J. Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992;69 (suppl 1):24-32.
2. Camu F, Lauwers MH, Verbessem D. Incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting. *Eur J anaesthesiol* 1992;9 (suppl 6):25-31.
3. Rabey PG, Smith G. Anaesthetic factors contributing to postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992;69 (suppl 1):40-5.
4. Watcha MF. The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2000;92:931-4.
5. Rowbotham DJ. Current management of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992;69 (suppl 1):46-59.
6. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology* 1999;13:109-18.
7. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, et al. The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1994; 78:7-16.
8. Koivuranta M, Laare E, Snare L, et al. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1992; 77:162-184
9. Liu K, Hsu CC, Chia YY. The effective dose of dexamethasone for antiemesis after major gynecological surgery. *Anesth Analg* 1999;89,1316-8.
10. Mikawa K, Takao Y, Nishina K, Shiga M, Maekawa N, Obera H. Optimal dose of granisetron for prophylaxis against postoperative emesis after gynecological surgery. *Anesth analg* 1997;85:652-6.
11. Liu K, Hsu CC, Chia YY. Effect of dexamethasone on postoperative emesis and pain. *Br J Anaesth* 1998;80:85-6.
12. Goldfien A. Adrenocorticosteroids and adrenocortical antagonists. In: Katzung BG, ed. *Basic and clinical Pharmacology*, 7th edition. Connecticut, Stamford: Appleton & Lange, 1998:635-43.
13. Hammas B, Thorn SE, Wattwil M. Superior prolonged antiemetic prophylaxis with a four drug multimodal regimen-comparison with propofol or placebo. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:232-7.
14. Paech MJ, Lee BHS, Evans SF. The effect of anaesthetic technique on postoperative nausea and vomiting after day-case gynaecological laparoscopy. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:153-9.
15. Özköse Z, Yalçın C, Tuncer B, Tüfekçioğlu S, Yardım Ş. Comparison of hemodynamics, recovery profile and early postoperative pain control and costs of remifentanil versus alfentanil-based total intravenous. *J Clin Anesthesia* 2002;14:161-8.
16. Visser K, Hassink AE, Bonsel GJ, Moen J, Kalkman C. Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide. *Anesthesiology* 2001;95:616-26.

17. Yoshitaka F, Hiroyoshi T, Hidenori T. The effect of dexamethasone on antiemetics in female patients undergoing gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1997;85:913-7.
18. Erikson H, Kortilla K. Recovery profile after desflurane with or without ondansetron compared with propofol in patients undergoing outpatients gynecological laparoscopy. *Anesth Analg* 1996;82:533-8.
19. Grundman U, Silomon M, Back F, et al. Recovery profile and side effects of remifentanyl-based anesthesia with desflurane or propofol for laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:320-6.
20. White PF, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting prophylaxis versus treatment. *Anesth Analg* 1999;89:1337-9.
21. Akaya T, Sayın MM, Temizsoylu M, et al. Granisetron ve Granisetron Deksametazon'un Postoperatif antiemetik ve analjezik özelliklerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2001;29:113-7.
22. Fuji Y, Tanaka H, Toyooka H. Prophylactic antiemetic therapy with granisetron-dexamethasone combination in women undergoing breast surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:1038-42.
23. Erhan Y, Erhan E, Aydede H, Yumus O, Yentur A. Ondansetron, granisetron, and dexamethasone compared for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2008;22:1487-92.
24. Moussa AA, Oregan PJ. Prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic bariatric surgery-granisetron alone vs granisetron combined with dexamethasone/droperidol. *Middle East J Anesthesiol* 2007;19:357-67.