

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**GENEL ANESTEZİ UYGULANAN HASTALARDA
MEPERİDİN, KETAMİN ve TRAMADOL'ÜN
POSTOPERATİF TİTREME ve AĞRI ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Ayşegül KÖROĞLU

**ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. A. Hikmet SÜER**

**ANKARA
2014**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi, deneyim, meslek sevgisi, azmi ve kişiliği ile örnek aldığım, tüm sorunlarımızı dinleyerek her zaman yanımızda olan, yardım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı kıymetli hocam Prof. Dr. Filiz Tüzüner olmak üzere Sayın Prof. Dr. A. Hikmet Süer'e,

İhtisasım süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, ilgi, anlayış ve şevkatini hayatımın birçok alanında üzerimde hissettiğim Sayın Doç. Dr. Züleyha Kazak Bengisun'a,

Tez konumun seçiminden başlayarak çalışmamın her aşamasında gece gündüz demeden benimle olan, her sıkıştığım anda yardımına sorgusuzca koşan, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, alçakgönüllülüğü ve sabrını her zaman örnek aldığım çok sevdiğim abim Sayın Uzm. Dr. Hakan Yılmaz'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimlerini aktaran Sayın Yard. Doç. Dr. Perihan Ekmekçi ve Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Dört yıllık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, mesleğimin inceliklerini öğrenirken, aynı zamanda acısıyla tatlısıyla hayatın her yönünü paylaştığım, bende iz bırakan; tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyeni dostlarıma, ameliyathane hemşire ve personeline, yoğun bakım hemşireleri ve çalışanlarına, diğer bölümlerde görev alan ve birlikte çalışma imkânı bulduğum tüm dostlarıma, Dr. Basak Yılmaz'a,

Her zaman bana destek veren ve bugünlere gelmemde emeği büyük olan babam ve anneme, hayatımın tüm zorlu aşamalarında gösterdiği benzersiz özveri ve anlayışıyla bana güç veren ve can yoldaşı olan eşim Koray Köroğlu'na

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimle...

Dr. Ayşegül KÖROĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Anestezi Sonrası Titreme	3
1. Epidemiyoloji.....	3
2. Termoregülasyon	3
3. Termoregülasyon ve Anestezi	6
4. Genel Anestezinin Termoregülasyona Etkisi	7
5. Anestezide Hipotermi Gelişiminin Risk Faktörleri	11
6. Perioperatif Hipotermiğin İstenmeyen Etkileri	11
7. Titreme	12
8. Genel Anestezi Sonrası Titreme.....	12
2.2. Titremenin Etkileri.....	14
2.3. Titremenin Önlenmesi ve Tedavisi.....	14
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	30
3.1. Hastalar	30
3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri.....	31
3.3. Veri toplanması ve hastaların çalışmaya alınması.....	31
3.4. İstatistiksel değerlendirme.....	34
4. BULGULAR	36
4.1. Hastaların demografik ve medikal özellikleri.....	36
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ	71
ÖZET.....	73
Genel Anestezi Uygulanan Hastalarda Meperidin, Ketamin ve Tramadol'un Postanestezi Titreme ve Ağrı Üzerine Etkileri.....	73
SUMMARY	75
Meperidine, Ketamine and Tramadol's Effects on Postanaesthesia Shivering and Pain in Patients Under General Anaesthesia	75
KAYNAKLAR	77

TABLO DİZİNİ

Tablo 3.1. Yatak başı titreme değerlendirme skalası (Bedside shivering assessment scale-BSAS)-----	33
Tablo 3.2. Vizüel analog skala -----	33
Tablo 3.3. Modifiye gözlemci uyanıklık/sedasyon değerlendirme skalası (Modified observer's assessment of alertness/sedation scale (MOAA/S)-----	34
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve medikal özellikleri -----	36
Tablo 4.2. Hastaların cerrahi işlem ve süreleri -----	37
Tablo 4.3. Hastaların çalışma ilaçları uygulanmadan önceki kalp hızları -----	38
Tablo 4.4. Hastaların çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki kalp hızları-----	38
Tablo 4.5. Hastaların çalışma ilaçları uygulanmadan önceki ortalama arter basınçları-----	39
Tablo 4.6. Hastaların çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki ortalama arter basınçları-----	40
Tablo 4.7. Hastaların çalışma ilaçları uygulanmadan önceki periferik oksijen saturasyonları-----	41
Tablo 4.8. Hastaların çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki periferik oksijen saturasyonları-----	42
Tablo 4.9. Hastaların çalışma ilaçları uygulanmadan önceki tidal sonu karbondioksit basınçları -----	42
Tablo 4.10. Hastaların çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki tidal sonu karbondioksit basınçları -----	43
Tablo 4.11. Hastaların çalışma ilaçları uygulanmadan önceki hastaların timpanik membran ısı ölçümleri -----	44
Tablo 4.12. Derlenme odası kalp hızı ortalamaları -----	45
Tablo 4.13. Derlenme odası ortalama arter basınçları-----	46
Tablo 4.14. Derlenme odası periferik oksijen saturasyonları-----	47
Tablo 4.15. Derlenme odası timpanik membran ısı ölçümleri -----	48
Tablo 4.16. Hastaların titreme skorları -----	50
Tablo 4.17. Titreme skorlarına göre hasta sayıları -----	50
Tablo 4.18. Hastaların titreme insidansları -----	52
Tablo 4.19. Hastaların titreme süreleri -----	53
Tablo 4.20. Modifiye gözlemci uyanıklık/sedasyon değerlendirme skorları -----	53
Tablo 4.21. Postoperatif vizüel analog skala değerleri -----	55
Tablo 4.22. Postoperatif yan etki insidansları -----	56
Tablo 4.23. Postoperatif uygulanan tedaviler ve insidansları-----	57

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 4.1. Hastaların çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki kalp hızları-----	39
Şekil 4.2. Hastaların çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki ortalama arter basınçları-----	41
Şekil 4.3. Hastaların çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki tidal sonu karbondioksit basıncı -----	44
Şekil 4.4. Hastaların çalışma ilaçları uygulanmadan önceki timpanik membran ısı ölçümleri -----	45
Şekil 4.5. Derlenme odası kalp hızı ortalamaları -----	46
Şekil 4.6. Derlenme odası ortalama arter basınçları-----	47
Şekil 4.7. Derlenme odası periferik oksijen saturasyonları-----	48
Şekil 4.8. Derlenme odası timpanik membran ısı ölçümleri-----	49
Şekil 4.9. Modifiye gözlemci uyanıklık/sedasyon değerlendirme skorları -----	54
Şekil 4.10. Postoperatif vizüel analog skala değerleri -----	56

1. GİRİŞ

Anestezi sonrası ağrı ve titreme, genellikle genel anestezi sonrası erken derlenme döneminde gözlenir ve anestezi sonrasında görülen, bulantı ve kusma ile beraber hastaları en fazla rahatsız eden nedenlerdendir ^{1,2}. Postanestezi titreme anestezi sonrasında olgularda görülen yüz, çene, baş, kol ve alt ekstremitelerde 15 saniyeden daha uzun süren tremor veya fasikülasyonlar olarak kabul edilen ve termoregulator sistemin etkilenmesi sebebiyle oluşan istemsiz hareketlerdir ³.

Postanestezi titreme; üşüme hissinin yol açtığı rahatsızlığın yanında, postoperatif dönemde hissedilen ağrıyı da artırarak hasta konforunu olumsuz etkilemektedir ¹. Yapılan çalışmalarda anestezi sonrası titremenin %5 ile %70 arasında görülebildiği gösterilmiştir ^{1,4}.

Postanestezi ağrı ve titremenin oksijen (O₂) tüketiminde, karbondioksit (CO₂) üretiminde, göz içi ve kafa içi basıncında artış ile katekolamin salınımı ve kalp debisinde artma sonucu taşikardi ve hipertansiyon oluşturma gibi istenmeyen yan etkileri de vardır. Sonuçta hastada laktik asidoz, hipoksemi, yara yerinde gerilme nedeniyle postoperatif ağrının şiddetlenmesi ve yara iyileşmesinde gecikme ile birlikte monitörde artefaktlara neden olarak monitorizasyon güçlüğü de oluşabilir^{5,6}.

Anestezi sonrası titreme, hastanın aktif olarak ısıtılması ile perioperatif hipotermi oluşması engellenerek önlenir ^{1,7}. Isıtıcı/soğutucu battaniyeler, sıcak hava üfleyiciler, solunan gaz karışımını ısıtan sistemler, intravenöz infüzyon sıvılarını ısıtan sistemler vücut ısısının korunmasında kullanılmaktadır ⁸. Ancak bu yöntemler hem pahalı, hem de peroperatif uygulama için pratik olmamalarından dolayı kullanımları kısıtlıdır. Bu durumda postanestezi titreme tedavisinde farmakolojik yöntemler öne çıkmıştır. İdeal bir farmakolojik tedavi için yan etkisi az ancak etkili bir ajan bulmak için çalışmalar devam etmektedir. Postanestezi titremenin tedavisine yönelik olarak α_2 agonistler, opioidler, ketanserin, magnezyum sülfat, kortikosteroidler, fizostigmin, doksapram,

metilfenidat, nefopam ve serotonin antagonistleri kullanılmış ve etkinlikleri gösterilmiştir ^{3,9-11}.

Meperidinin postanesteziik titremeyi hangi mekanizma ile durdurduğu kesin olarak anlaşılamamakla birlikte yapılan çalışmalarda diğer farmakolojik ajanlara göre daha etkin bulunmuştur ¹²⁻¹⁶. Ancak meperidinin özellikle peroperatif uygulanan opioidlerle sinerjistik etkileşime girerek solunum depresyonu oluşturabilmesi olasılığı bulunmaktadır ^{15,16}.

Ketamin; kompetitif N-Metil D-Aspartat reseptör antagonisti olup postoperatif titremeyi inhibe ettiğini gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır. Bütün bu çalışmalarda ketaminin postoperatif titremeyi önlemek için optimal dozu net olarak belirlenememiştir ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır ^{4,17}.

Tramadol; sentetik bir kodein analogudur ve zayıf opioid özelliğe sahip, santral etkili bir analjezik ilaçtır ¹⁸. Aynı zamanda spinal kortta norepinefrin ve serotonin geri alınımını inhibe etmektedir.

Bu araştırmada postoperatif ağrı tedavisinde rutin olarak kullanılan meperidin ile birlikte ketamin ve tramadolün de postoperatif titreme üzerine olan etkinlikleri ile analjezik etkinliklerinin karşılaştırılmasını amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anestezi Sonrası Titreme

1. Epidemiyoloji

Anestezi sonrası titremenin görülme sıklığı %6.3 ile %66 arasında değişmektedir^{1, 19, 20}. Yapılan çalışmalar anestezi sonrası titremenin genç yetişkinlerde daha sık görüldüğünü göstermiştir²¹. Postoperatif titremenin her iki cinsiyet arasında görülme sıklığında fark olmadığını gösteren çalışmaların yanısıra erkek cinsiyette daha fazla görüldüğünü belirten çalışmalar da mevcuttur¹.

Anestezi sonrası titreme sıklığı kullanılan anestezi ajanlarına bağlı olarak da değişiklik gösterebilmektedir. Halojenli ajanların ve tiopental kullanımının titreme olasılığını artırırken, bunların aksine propofol kullanımının titreme olasılığını azalttığı bilinmektedir¹. Postoperatif titreme ile ilişkili risk faktörleri arasında anestezi ve cerrahi sürenin uzunluğu, perioperatif ısıtma uygulanması, postoperatif ağrının varlığı da bulunmaktadır.

2. Termoregülasyon

İnsan vücudu, vücut iç sıcaklığının belirli bir noktada sabit kalmasını gerektiren bir çok kimyasal reaksiyonla çalışır²². Vücutta üretilen ve kaybedilen ısı denge halinde tutulmaktadır. Isı dengesi vücuttaki ısının toplam miktarını yansıtır. Metabolik ısı üretimi ile artar ve terin buharlaşması ile azalır. Radyasyon, ısı iletimi ve yayılımı ortam ısısına bağlı olarak vücut ısı içeriğini artırır veya azaltır²³. Normalde birçok kişide ağızdan ölçülen sıcaklık değerleri 36.5-37.7°C arasında değişir. İstirahatte iç sıcaklık ortalama 36.9°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) kabul edilir. Vücut ısısı, vücudun değişik bölgelerinde farklılıklar gösterir. Periferik ısı; cilt ve koltuk altından ölçülen ısı iken; timpanik membran, pulmoner arter, distal özefagus, nazofarenks ve rektum ısıları, merkez, santral ya da derin ısı olarak isimlendirilir. Oral ve koltuk altı ısısı, pulmoner arter ısısından 0.4-0.7°C daha düşüktür.

Özefageal ısı, pulmoner arter ısısına eşdeğer, rektal ve mesane ısısı 0.25°C daha yüksektir. Nazofarengeal ve timpanik membran ısı değerleri beynin hipotalamik ısısını vermektedir²³. Egzersiz ve yüksek çevre sıcaklığı ile vücut sıcaklığı artarak 40°C ye kadar çıkabilir. Soğuğa maruz kalındığında ise vücut sıcaklığı 35.6°C'nin altına inebilir²⁴.

Vücut ısısının hipotalamustaki ısı düzenleme merkezlerinden tamamen sinirsel feedback mekanizması ile düzenlendiği söylenilebilir. Yapılmış hayvan çalışmalarında hipotalamus hasara uğradığında vücut ısısı düzenlenmesinin de bozulduğu gösterilmiştir⁸. Aktif termoregülasyondan hipotalamus dışında, deri yüzeyi, beynin hipotalamus dışındaki bölgeleri, derin abdominal dokuları ve spinal kord da sorumlu tutulmuştur⁸.

Isının internal dağılımını anlayabilmek için insan vücudu santral, periferik ve deri olarak üç bölüme ayrılmıştır. Santral kompartman kor sıcaklığı ile ilişkilidir. Periferik kompartman ise iskelet ve kas sistemini içerir. Bu kompartman vazodilatasyon ve vazokonstiksiyon yoluyla kor sıcaklığındaki değişiklikleri düzenler. Deri kompartmanı da diğer kompartmanlar ile çevre arasında bariyer görevi görerek vücudun ısı izolasyonunu sağlar^{22, 24}. Termoregülasyon her tip dokudan gelen sinyallere göre düzenlenmektedir⁸.

Termoregülasyon üç fazda meydana gelir:

- a. Afferent ısı algılanması
- b. Santral ısı algılanması
- c. Efferent yanıtlar

a. Afferent Isı Algılanması

Isı bilgisi vücutta ısıya sensitif hücreler tarafından alınır. Bu hücreler hipotalamus, beynin diğer bölgeleri, spinal kord, derin santral dokular ve deri yüzeyinde bulunur²⁵. Soğuk sinyalleri Aδ sinir lifleri ile taşınırken, sıcak sinyalleri ve ağrı, miyelinsiz C lifleri ile taşınır. Bu yüzden ısı ile keskin ağrı birbirinden ayırt edilememektedir⁸.

Periferde hem sıcak hem de soğuk reseptörler bulunmaktadır. Soğuk reseptör sayısı sıcak reseptör sayısından fazla olduğundan ısının periferik kontrolü

özellikle sıcak değil soğuk ile ilgilidir. Başlıca medulla spinalis, abdominal organlar, büyük venlerin içinde ya da etrafında bulunan derin vücut ısı reseptörleri de aynı şekilde sıcaktan çok soğuğa duyarlıdır.

b. Santral Isı Algılanması

Vücut ısı, özellikle anterior hipotalamus başta olmak üzere santral sinir sistemince düzenlenir⁸. Anterior hipotalamusa afferent termal bilgiler iletilirken, posterior hipotalamus efferent yolu kontrol eder. Ayrıca sıcağa duyarlı nöronlardan başka hipotalamusta, septumda ve orta beyindeki retiküler formasyonda soğukla karşılaştıkları zaman deşarjları artan az sayıda, soğuğa duyarlı nöronun da varlığı saptanmıştır²³. Santral sıcaklık sabit tutulmaya çalışılır. Eşik sıcaklığının belli sınırlarda sürdürülmesinde norepinefrin, dopamin, 5-OH triptamin, asetilkolin, prostaglandin E₁ ve nöropeptitlerin etkili olduğu gösterilmiştir^{9, 24-27}. Sirkadian ritim, egzersiz, yiyecek alımı, enfeksiyon, hipotiroidi ve hipertiroidi, anestezipler ve diğer ilaçlar, alkol, nikotin, soğuk sıcak uyumu gibi pekçok faktör eşik sıcaklığını değiştiren faktörlerdendir²⁵. Otonomik yanıtın kontrolü, %80 oranında santral yapılardan ısı algılanması ile sağlanmaktadır³. Termoregülatuar yanıt, yaşlılarda, infantlarda (0-1 yaş), kas kitlesi azalmış ve ciddi hastalığı olanlarda, nöromusküler hastalıklarda ve kas gevşemesi durumunda azalır. Bu durumlarda hipotermi riski de artar^{24, 25}.

c. Efferent Yanıtlar

Hipotalamik termostat sistemi, vücut ısı çok yükseldiği zaman, ısıyı düşürmek için vazodilatasyon ve terlemeyi artıran, titremeyi ve kimyasal termogenezi azaltan mekanizmalardan faydalanır. Vazodilatasyon sonucu vücudun hemen tüm alanlarında, özellikle de deride, kan damarları genişler. Bu durumun sebebi, posterior hipotalamusta, vazokonstriksiyon yaratan sempatik merkezlerin inhibisyonudur. Tam bir vazodilatasyon vücut ısı transferini 8 kat artırabilir. Vücut iç ısı 37°C'deki kritik ısı düzeyinin üzerine çıktığı zaman terleme ve terin buharlaşması ile ısı kaybının hızında ani bir yükselme olmaktadır.

Vücut çok soğuduğu zaman ise ısı kontrol sistemi tamamen ters işlemler yürütür. Posterior hipotalamustaki sempatik merkezlerin uyarılması ile, tüm vücutta ve özellikle derideki vazokonstrüksiyon sağlanır. Sempatik uyarı, vazokonstrüksiyonun yanında kıl foliküllerine tutunan musküler erektör pilinin kontraksiyonu ile kılları dikleştirir. Isı oluşumunu artırmak amacı ile titreme, sempatik sistem uyarılması, tiroksin sekresyonu gibi mekanizmalar harekete geçer^{3, 23}.

Titremenin motor merkezi posterior hipotalamustadır ve bu merkez normalde hipotalamustaki preoptik ısıya sensitif bölgedeki sinyaller ile inhibe olmaktadır. Ancak soğuk sinyaller fazlaysa titreme için bu motor merkez aktive olmakta ve spinal kordun anterior motor nöronlarına bilateral impulslar göndermektedir. Bu sinyaller ritmik değildir. Kaslarda sarsı yaratmazlar, fakat bütün vücuttaki iskelet kaslarında tonusu artırır. Bu tonüs artışı belli bir seviyenin üzerine çıktığı zaman titreme görülmektedir^{3, 8, 23}. Maksimum titreme sırasında vücuttaki ısı üretimi normalin 4-5 katına çıkabilir²³.

Yenidoğan infantlarda titreme görülmez ve muhtemelen belli bir yaşa kadar tamamen aktif olmaz. Yenidoğanlarda ısı üretiminin artmasında, noradrenalin salınımıyla titremesiz termogenezisin (ısı oluşumu) ortaya çıkması önemli bir mekanizmadır. Titremesiz termogenezis başlıca kahverengi yağ dokusunda görülür^{3, 24, 25}.

Terleme aşırı kor sıcaklığını çevreye dağıtan en önemli mekanizmadır ve postganglionik kolinerjik sinirler aracılığı ile gerçekleşir. Yenidoğanların derileri ince olduğundan terleme ile kayıp daha fazladır²⁴. Vücut sıcaklığının düzenlenmesinde temel hedef normoterminin sürdürülmesidir. Isı kontrolünün bozulması ciddi sonuçlar ortaya çıkarabilir.

3. Termoregülasyon ve Anestezi

Genel ve rejyonel anestezi fizyolojik termoregülatör yanıtları bozar. Hayatın vazgeçilmez şartlarından biri olan vücut sıcaklığının monitorizasyonu 1960'lı yıllarda malign hipertermi vakalarının görülmesiyle popüler hale gelmiştir. Vücut

sıcaklığının monitorizasyonunun standart hale getirilmesi ile malign hipertermi vakalarında düşme sağlandığı bildirilmiştir²⁸.

ASA'nın temel anestezi monitorizasyon standartları (nabız, kan basıncı, oksijen satürasyonu, kapnometri, vücut sıcaklığı) içinde olmasına rağmen sıcaklık monitorizasyonunda henüz rutin kullanım alışkanlığı oluşmamıştır. Sıcaklık monitorizasyonu; anestezi süresi 30 dakika, ameliyat süresi 1 saatin üzerinde olan hastaların hepsinde uygulanmalıdır. Özellikle bebeklerde daha hızlı değişim görüldüğü için sıcaklık monitorizasyonuna anestezi indüksiyonundan hemen sonra başlanmalıdır²⁵.

Anestezi sonrası titreme oluşumunu açıklamak için birçok hipotez öne sürülmüştür. Bunlar arasında perioperatif hipotermi, postoperatif ağrı, perioperatif ısı kaybı, bazı anestezik ajanların doğrudan etkisi, hiperkapni veya solunumsal alkaloz, pirojenlerin mevcudiyeti, hipoksi, spinal refleks aktivitenin erken dönüşü ve sempatik aktivite fazlalığı gibi görüşler bulunmaktadır⁸.

Anestezi sonrası titremeyi açıklamaya yönelik geliştirilen birçok hipotezden sadece perioperatif hipotermi ve ağrının rolü açıklanabilmiştir. Bunun yanında anestezik maddelerin supraspinal yapılar üzerindeki baskılayıcı etkileri sonucunda ortaya çıkan spinal refleks aktivitenin erken dönüşünün de titremeye alakalı olabileceği bildirilmiştir¹.

4. Genel Anestezinin Termoregülasyona Etkisi

Genel anestezi altında sıcaklık değişiklikleri oldukça sık görülmektedir. Tüm genel anestezikler ısı üretimi ve korunmasından sorumlu mekanizmaları etkileyerek, ayrıca ısı ile ilgili afferent uyarıları bloke ederek normal otonomik termoregülatuar kontrolü bozarlar. Hastalar bilinçsiz ve sıklıkla da paralize oldukları için ısıda davranışsal düzenleme söz konusu değildir.

Genel anestezi altındaki hastalarda sıcaklık düşüşü en fazla indüksiyon safhasında olmaktadır. Kor sıcaklığı indüksiyon sonrası ilk 30 dk'da genellikle 0.5-1.5°C düşmektedir^{3, 11, 24, 25}. Eşik içi aralığı herhangi bir fizyolojik yanıtın ortaya

çıkmadığı iç sıcaklık aralığıdır. Normal olarak, bu çok dardır (yaklaşık 0.5°C). Genel anestezi altında, eşik değer aralığı 2-4°C'ye kadar yükselir. Bir başka ifadeyle ısı düzenleme mekanizmalarını harekete geçiren eşik değer aralığı genişlemiştir. Isı düzenleyici mekanizmalar uyanık kişide 0.4°C sapma ile harekete geçerken anestezi altında 2.5°C'lik düşme ve 1.3°C'lik yükselme ile harekete geçer. Anestezi altında hipotermik yanıtın gelişimi üç aşamada olur:

- a. **Isının iç dağılımı (Faz I):** Santral termal kompartman, gövdenin iyi perfüze olan dokularını ve başı içerir. Diğer dokulara oranla göreceli olarak yüksek ısıdadır. Periferik dokular, gövde ve baştan 2-4°C daha soğuktur. El ve ayak parmaklarındaki arteriyovenöz şantların tonik termoregülatuar vazokonstriksiyonu ile bu normal santral periferik ısı gradiyenti sağlanır. Genel anestezi, santral olarak vazodilatasyon eşiğini azaltarak ve anesteziklerin direkt periferik etkileri ile olmak üzere 2 yol kullanarak vazodilatasyona neden olur.

Genel anestezi indüksiyonundan sonra 30 dakika ile 1 saatlik süre içerisinde anestezik ajanların etkisiyle oluşan vazodilatasyon nedeniyle kor sıcaklığı (toraks ve abdomen) perifere doğru (kol ve bacaklar) yayılır. Bu dönemde kor sıcaklığı hızla düşer.

Gönüllülerde yapılan sistemik ısı dengesi ve bölgesel ısı dağılımının kantitatif çalışmasında anesteziden 1 saat sonra merkez ısının yaklaşık 1.6°C azaldığı ve redistribüsyonun bu azalmaya %81 katkıda bulunduğunu göstermiştir. Anestezinin bundan sonraki 2 saatinde santral ısının ek olarak 1.1°C azaldığı ve redistribüsyonun bu azalmaya sadece %43 oranında katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Redistribüsyon, anestezinin ilk 3 saati içinde santral ısıdaki toplam azalmaya %65 oranında katkıda bulunur²⁹. Bu yüzden anestezinin başlangıç fazındaki hipotermi'nin nedeni santraldan perifere redistribüsyondur. Ortam sıcaklığı bu fazda ikinci plandadır. Bu sıcaklık dağılımını önlemek mümkün değildir. Ancak indüksiyondan önce yüzeyin sıcak tutulması ile düşmenin derecesi azaltılabilir^{3, 11, 24, 25}.

b. Isının çevreye kaybı (Faz II): Hipotermi eğrisinin ikinci kısmı daha yavaş inen 2 ile 4 saatler arasındaki santral ısıyı gösterir. Bu metabolik ısı üretimini aşan ısı kaybından kaynaklanır. Genel anestezi sırasında metabolik hız %15-40 oranında azalır²⁹. Vücut sıcaklığı radyasyon, konveksiyon, kondüksiyon ve buharlaşma yoluyla ortama dağılır. Bu fazda ortalama 0.5-1°C düşme görülür^{3, 11, 25}.

Radyasyon: Isının vücuttan elektromanyetik ısı dalgaları ile havaya aktarılmasıdır. Anestezi altında toplam ısı kaybının %70'e yakını radyasyonla olur.

Kondüksiyon: Farklı ısılarda birbirine temas eden iki cisim arasındaki ısı değişimidir. Vücut yüzeyi ile direkt temas eden ameliyat masası ile bu yolla ısı geçişi olabilir (%3).

Konveksiyon: Isının vücuttan hava akımı ile kaybedilmesidir (%4). Vücut rüzgara maruz kaldığı zaman konveksiyonla ısı kaybı artar.

Buharlaşma: Vücuttan suyun buharlaşması sırasında buharlaşan suyun gramı başına 0.58 kcal ısı harcanır. Anestezi altında 5 l/dk taze gaz akımı kullanılan bir sistemde, ısı kaybı saatte 7kcal olabilir. Bu kayıp çocuk ve yeni doğan bebeklerde oldukça önemlidir. Anestezi altında toplam ısı kaybının %25'e yakını buharlaşma yolu ile olur^{22, 24}. Çocuklarda ikinci faz daha kısa sürer ve periferik vazokonstriksiyon yanıtı oluşur²⁴.

c. Isının dengelenmesi (Faz III): Hipotermi eğrisinin üçüncü kısmı GA'nin 3.ve 4. saatlerinde gerçekleşir. Bu dönem ısı kaybı ve ısı üretimi arasında denge oluşuncaya kadar devam eder ve kor sıcaklığı stabilize olur. Cerrahi uzun sürdüğünde bile santral ısı değişmeden kalır. Isı platosu bazen pasif bazen aktif olur^{3, 11, 25}.

Pasif plato: Termoregülatuar savunma olmaksızın metabolik ısı üretiminin ısı kaybına eşit olmasıdır.

Aktif plato: Termoregülatuar vazokonstriksiyonu tetikleyen yeterli hipotermi meydana geldiğinde aktif plato gelişir.

Pasif plato ile aktif plato arasındaki en önemli fark ısı kaybını azaltmak için termoregülatuar vazokonstriksiyonun aktifleşmesi özellikle de vücut ısı dağılımının değişmesidir. İnfant ve çocuklarda yetişkinlerden, büyük operasyonlarda küçük operasyonlardan daha fazla ısı kaybı olur²². Obez hastalarda normal vücut ağırlığında olan hastalara göre redistribüsyon daha azdır^{30,31}.

Anestezinin neden olduğu ısı üretimindeki azalma ve cerrahi faktörlerin kombinasyonu normotermik cerrahi hastalarda nadiren gelişen pasif platodakinden daha büyük miktarda ısı kaybına neden olur. Hasta yalıtkan bir örtü ile etkin olarak örtüldüğünde, küçük operasyonlar sırasında en yaygın olarak pasif santral ısı platosu görülür^{22,29}.

Tüm genel anestezipler farklı derecelerde olsa da termoregülatuar yanıtı zayıflatır. İnhalasyon anesteziplerinden Desfluran terleme eşiğini hafifçe arttırırken soğuk yanıt eşiğinde şiddetli ve doğrusal olmayan azalma oluşturur³². İzofluran ve sevofluran anestezisi, terleme eşiğini doza bağımlı olarak yükseltir³³. Terleme eşiğindeki artış, vazokonstriksiyon eşiğindeki azalmadan daha azdır. Halotan, enfluran ve azot protoksit/fentanil kombinasyonu yaklaşık 37°C olan vazokonstriksiyon eşiğini ortalama 2-4°C azaltarak 34-35°C' ye düşürür^{34,35}. Azot protoksit vazokonstriksiyon ve titreme eşiğini volatil anesteziplerin eşdeğer potent konsantrasyonlarına göre daha az azaltır³⁴.

Sonuç olarak, volatil anesteziplerin tümü düşük dozlarda vazokonstriksiyon ve titreme eşiğini daha az baskımlarken olağan anesteziplerde daha fazla baskımlar^{32,34}.

İntravenöz anesteziplerden propofol, alfentanil ve deksmedetomidin terleme eşiğinde hafif doğrusal bir artmaya neden olurken vazokonstriksiyon ve titreme eşiğini ise azaltır^{26,36,37}.

Propofol'un azot protoksit ile kombine edilmesi vazokonstriksiyon ve titreme eşiğinde daha fazla inhibisyon yapar³⁵. Midazolam ise anestezik ajanlar arasında termoregülatuvar mekanizmaları en az etkileyen ajandır³⁸.

5. Anesteziye Hipotermi Gelişiminde Risk Faktörleri

İleri yaş, oda sıcaklığının düşük olması, mekanik ventilasyon, kullanılan intravenöz ve irrigasyon sıvılarının soğuk olması, anestezi indüksiyonundan hemen sonra gelişen vücut iç ısısının dışa yansması, cilt yoluyla kaybedilen ısı, açılan vücut boşluklarından kaybedilen ısı, verilen anesteziklerin termoregülasyon sistemini bozması sonucu ısı koruyucu sistemin devre dışı kalması perioperatif hipotermi riskini artırır^{3,25}.

6. Perioperatif Hipotermi İstenmeyen Etkileri

Perianestezik hipotermi bazı özel yararları olmakla birlikte ciddi komplikasyonlara da yol açabilir. Özellikle beyinde iskemi ve hipoksiye karşı 1-3°C'lik bir hipotermi ile korunma sağlanabilir. Metabolik hızın azaltılmasında izofluran ve barbitürlere göre hafif hipotermi daha etkilidir. Bu etkiden karotid arter cerrahisi, nöroşirürji ve diğer doku iskemisi öngörülen girişimlerde yararlanılmaktadır⁸.

Hipotermide koagülasyon mekanizması da bozulmaktadır. Burada en önemli faktör platelet fonksiyonlarında soğuk ile indüklenmiş defektir. Aslında platelet fonksiyon defekti santral ısı ile değil lokal ısı ile ilişkilidir. Hipotermi ilaç metabolizmasını da belirgin oranda azaltmaktadır. Vücut ısısındaki yaklaşık 2°C'lik düşüş vekuronyumun etki süresini 2 kattan fazla uzatır. Atrakuryumun etki süresi ise santral ısıya daha az bağımlıdır. Isıda 3°C'lik bir azalma kas gevşemesi süresinde %60'lık bir uzama oluşturur. Propofol infüzyonu sırasında, 3°C'lik ısı azalmasıyla, ilacın plazma konsantrasyonu %30 artmaktadır. Volatil anesteziklerin farmakodinamisine de etki eden hipotermi MAC değerinde %5 kadar azalma oluşturmaktadır⁸.

Cerrahinin istenmeyen ve en korkulan komplikasyonlarından biri olan yara enfeksiyonu da hipotermiden olumsuz etkilenir. Hipotermi; hem doğrudan

bağışıklık fonksiyonlarının bozulması hem de termoregülatuar vazokonstrüksiyona yol açarak O₂ sunumunu azaltması ile yara enfeksiyonlarının artmasına neden olmaktadır. Hipotermide kalan hastalardaki kötü yara iyileşmesinin göstergesi olarak idrarda nitrojen atılımı postoperatif birkaç gün boyunca yüksek kalmaktadır ⁸.

Postoperatif hipotermi nedeniyle hasta konforunda belirgin olarak bozulmaktadır. Hastalara cerrahi deneyimleri sorulduğunda, ameliyat sonrası üşüme ve titreme hissini hastanede kalma süresince yaşadıkları en kötü deneyimlerden biri olduğunu ifade edebilmektedirler ⁸.

7. Titreme

İstemsiz kas aktivitesidir ve metabolik ısı üretimini artırır. Titreme için posterior hipotalamusa yakın bölgede bir motor merkez bulunur. Normalde bu bölge anterior hipotalamusta preoptik ısı duyarlı alandan gelen uyarılarla inhibe edilir. Fakat soğuk uyarı arttığında, spinal kordun anterior motor nöronundan bilateral uyarılar gönderilir ve titreme meydana gelir. Başlangıçta iskelet kas tonusu artar, bu kas tonusu belirli düzeye ulaştığında titreme görülür ^{3, 27, 39, 40}.

8. Genel Anestezi Sonrası Titreme

Postanesteziik titreme yüz, çene, baş, gövde ve ekstremitelerde gözlenen ve 15 saniyeden uzun süren fasikülasyonlar ve tremorlar olarak tanımlanır. Genel anestezi sonrası yaklaşık %65, rejyonel anestezi sırasında ise %33'e varan oranlarda görülmektedir ⁴¹.

Pek çok tremor paterni bilinmektedir. Bunların bir kısmı fizyolojik aksiyon tremoru gibi normal, diğer bir kısmı ise spinal kord kesisi sonrası görülen klonus gibi normal değildir. Bu nedenle, postanesteziik dönemde istemsiz kas aktivitelerini normal titreme olarak değerlendirmek doğru değildir. Ritmik kas aktivitesi; eğer ortalama vücut ısısı titreme eşiğinin altında ise, titreme periferik deri vazokonstrüksiyonunu izliyorsa ve paterni diğer santral kökenli titreme paternlerine uyuyorsa normal termoregülatuar titreme olarak kabul edilmelidir ⁸. Postoperatif tremor etyolojisini araştıran bir çalışmada iki kas aktivite paterni

saptanmıştır ⁴². Başka bir çalışmada elektromiyografi kullanılmış; titreme esnasında kaydedilen elektromiyografik (EMG) verilerde üç tip dalga gözlenmiştir. Bunların birincisi tonik EMG aktivitesi olup spinal kord kesisi olan hastalardaki EMG dalgalarına benzerken, ikincisi spontan EMG klonusuna, üçüncüsü ise soğutma uygulanmış ancak anestezi almamış kişilerdeki EMG dalgasına benzemektedir ⁴³. Ayrıca klonus, nistagmus, artmış derin tendon refleksleri gibi patolojik spinal kord yanıtlarının genel anestezinin derlenme döneminde sık görüldüğü saptanmıştır ⁴⁴.

Titreme, normotermik postoperatif hastalarda da gözleendiğinden termoregülatuar titreme dışında alternatif nedenler de araştırılmıştır. Gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, tonik ve klonik modellerin her ikisinin de termoregülatuar olduğu ve her zaman santral hipotermi ve arteriovenöz şant vazokonstriksiyonunu izlediği gösterilmiştir. Sık görülen tonik paternin intraoperatif hipotermiye termoregülatuar yanıt olan normal titreme olduğu, daha nadir görülen klonik paternin ise volatil anesteziyelerden derlenme dönemine spesifik olduğu bildirilmiştir ⁴³. Bu titreme paterninin tam etyolojisi bilinmemekle birlikte, anesteziyelerin spinal refleksler üzerindeki normal desenden inhibisyonu ortadan kaldırması sonucu ortaya çıktığı tahmin edilmektedir.

Çoğu hastada normotermi tam olarak korunduğunda postoperatif titreme önlenmektedir. Ancak bunun olabilmesi için postoperatif santral ısının, o hastaya ait indüksiyon öncesi santral ısıya eşit ya da daha fazla olması gerekmektedir. Normal santral ısıların farklılık göstermesi ve termoregülatuar sistemin duyarlılığı nedeniyle her hastada yalnızca santral ısıyı 36°C civarında tutmak yeterli olmamaktadır ⁴².

Rezidüel volatil anesteziyeler veya opioidler nedeniyle, koruyucu termoregülatuar yanıtların postoperatif olarak tamamen derlenmesi sınırlı olabilmektedir. Bununla birlikte erken postoperatif dönemde beyin anesteziye konsantrasyonu hızla azalmakta bu yüzden vazokonstriksiyon ve titreme meydana gelmektedir. Postoperatif santral ısının normale dönmesi hipotermi derinliğine ve yaşa bağımlı olmaksızın yavaştır ve 2-5 saat geçmesini gerektirir ²².

2.2. Titremenin Etkileri

Anestezi sonrası titremenin klinik sonuçlarından ilki hastada neden olduğu rahatsızlık hissidir. Hastaya postoperatif dönemde ek bir stres yaşatan üşüme hissi bulunur. Hastaların büyük çoğunluğu operasyon sonrası dönemde kendilerine en çok rahatsızlık veren durumların titreme ve üşüme hissi olduğunu belirtmişlerdir². Hastaya verdiği rahatsızlık açısından titremenin bir başka sonucu da, yara çevresindeki kas kontraksiyonlarına bağlı olarak oluşan ağrıdır¹.

Titreyen hastada oksijen ihtiyacı %200-500 oranında artar^{9, 25, 45}. Hipotermi vazokonstriksiyonu da tetikleyerek vasküler direnci artırır. Arterioskleroz nedeniyle myokardial O₂ desteği zaten sınırlı olan hastalarda, titreme myokard fonksiyonlarını daha fazla bozar^{3, 9, 39}. Miyokardiyal iskemi ile anestezi sonrası titreme arasında hiçbir bağlantı bulunmadığını bildiren çalışmalar olsa da birçok araştırmacı titreme sonucunda venöz O₂ saturasyonunda belirgin bir azalma olduğunu ve pozitif inotropik ilaç dozlarında artırıma gitme ihtiyacı gözlemlendiğini bildirmişlerdir⁴⁶. Titreme O₂ ihtiyacını arttırmasının yanısıra laktik asidozu ve CO₂ üretiminde artırır. Bu durum düşük kardiyak ve pulmoner rezervi olan hastalarda sıkıntıya neden olur^{20, 40}. Katekolamin salınımında artma, taşikardi, hipertansiyon, göz içi basıncı ve kafa içi basıncında artma meydana gelir^{39, 47-49}. EKG, kan basıncı ve SpO₂ monitorizasyonunda yanlış sonuçlara neden olabilir.

Titreme yaşlı hastalarda daha az görülür bunun nedeni yaşlılarda normal ısı düzenleme kontrolünün bozulmasıdır. Titremenin yoğunluğu yaşlı ve zayıf hastalarda belirgin şekilde azalır^{27, 50}. Titreme tüm bu olumsuz etkilerin sonucunda postoperatif morbidite ve mortaliteyi artırır^{39, 51}. Bu sebeplerden dolayı tedavi edilmesi gerekli bir semptomdur.

2.3. Titremenin Önlenmesi ve Tedavisi

Titreme hipotermiye reaksiyonel yanıt olarak vücut sıcaklığını arttırmak amaçlı ortaya çıktığından tedavide ilk basamak normotermiyi sağlamaktır. Özellikle yüksek riskli hastalarda perioperatif dönemde kor sıcaklığının normotermik olarak

sürdürülmesi gerekir. Titremeyi önlemek için farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler uygulanır.

a. Nonfarmakolojik Yöntemler

Normoterminin sürdürülmesinin en etkin yolu önceden ısıtmaktır. Önceden ısıtma yapılmazsa anestezi indüksiyonundan sonra aktif ısıtma uygulansa bile bir miktar hipotermi kaçınılmazdır²⁵. Anestezi indüksiyonundan sonra oluşan redistribüsyon perioperatif hipotermiminin en önemli nedenidir. Redistribüsyonun derecesi kor ve periferik kompartmanlar arasındaki farklılıkla orantılıdır. Ortam, sıcaklığı şişmanlık ve kullanılan ilaçlar da bu farklılığı etkiler. Ön ısıtma genel anestezi ve rejyonel anestezi sırasında oluşan redistribüsyon hipotermisini önler. Ön ısıtma periferik kompartmanın sıcaklık miktarını artırarak redistribüsyon için gereken sıcaklık farkını azaltır⁵².

Yüzeysel ısıtma: Operasyon odasının ısıtılması ısı kaybını önleyen en önemli yöntemdir. Çünkü metabolik ısı deriden konveksiyon ve radyasyon, cerrahi insizyondan da buharlaşma yolu ile kaybedilir²². Genellikle 23°C'yi aşan oda sıcaklığı operasyondaki tüm hastalarda normotermiyi sürdürmek için gereklidir. Ancak bu sıcaklık ameliyathane çalışanları için zor tolere edilebilir. İnfantların (0-1 yaş), normoterminin sürdürülmesi için 26°C'yi aşan sıcaklıklarda bulunmaları gerekir. Bu kadar yüksek sıcaklıklar oda personelinin performansını bozar ve uyanıklığını azaltır^{24, 25, 53}. Kabaca metabolik ısının %90'ı deri yüzeyinden kaybedilir. Bu nedenle herhangi bir etkin ısıtma sistemi ile deri yüzeyinden ısı kaybı düzenlenmelidir. Bu amaç için aktif yada pasif ısıtma cihazları mevcuttur. Pasif örtüler hem etkili hem de ucuzdurlar. En önemli prensip mümkün olduğu kadar cilt alanının örtülmesidir. İlave olarak örtülen örtüler ısı kaybını yavaşça azaltır. Örneğin, bir örtü ile ısı kaybı yaklaşık %30 azaltılırken, üç örtü ısı kaybını %50 azaltır. Ameliyathanede kullanılan değişik örtü çeşitleri arasında klinik olarak anlamlı fark bulunamamıştır^{54, 55}.

Aktif ısıtma cihazları zaman içinde ısı transferi ve redistribüsyonun neden olduğu hipotermiyi düzeltmekte daha etkilidir. Büyük operasyon geçiren hastalarda normoterminin sürdürülmesi için pasif izolasyon yeterli olmaz, çoğu vakada aktif

ısıtma gereklidir. Bunun için dolaşan su ve hava üfleyen cihazlar kullanılır. Operasyon masaları ısı izolasyonunu sağlayan yaklaşık 5 cm'lik köpüklerle kaplıdır. Bu nedenle sırt bölgesinden ısı kaybı çok azdır. Metabolik ısının büyük bölümü vücudun ön bölümünden kaybedilir. Dolaşan su sistemleri ile ilişkili bir problem bu teknikte basınçsız nekrozunun gelişmesidir. Anestezi sırasında en etkili ısıtma sistemi hava üfleyen cihazlardır⁵⁶. Hava üfleyen cihazlar odanın soğuk yüzeylerini sıcakla kaplayarak radyasyon yolu ile olan ısı kaybını azaltır. En iyi hava üfleyen sistemler deri yüzeyine 50 watt'dan fazla ısı transfer ederek vücut sıcaklığını artırır⁵⁷.

İntravenöz sıvıların ısıtılması: Düşük oda sıcaklığındaki sıvıların verilmesi sıcaklık kaybına neden olur. Bir saat içerisinde 2 litreden fazla sıvı verilmesi gerekiyorsa sıvı ısıtıcı cihazlar kullanılmalıdır. Daha az sıvı gerekiyorsa ısıtıcılara gerek yoktur²⁵.

Solunum gazlarının ısıtılması: Solunum yolu ile ısı kaybı metabolik ısı üretiminin %10'undan daha azdır. Isı kaybını önlemek için en etkili yöntem ısı ve nemin havayolu içinde tutulabilmesidir^{24,25}.

b. Farmakolojik Yöntemler

Anestezi sonrası titremenin önlenmesinde veya durdurulmasında pek çok ilaç kullanılmaktadır. Bunlar arasında α_2 -agonistler, opioidler, tramadol, ketanserin, magnezyum sülfat, kortikosteroidler, fizostigmin, doksapram, metilfenidat, nefopam, propofol, metamizol ve serotonin antagonistleri sayılabilir²⁷.

Opioidler ve Meperidin: Titreme tedavisinde çeşitli opioidler kullanılmıştır. Meperidin, 1939 yılında Almanya'da atropin benzeri bir ilaç geliştirmek için çalışan araştırmacılar tarafından bulunan ve analjezik etkisi tesadüfen fark edilen fenilpiperidin türevi bir sentetik opioiddir⁵⁸. Amerika Birleşik Devletleri'nde, akut ağrıda %60 ve kronik ağrıda %22 oranında olmak üzere en sık tercih edilen opioid analjeziktir. Meperidin oral alımından 15 dakika sonra analjezik etkileri ortaya çıkmakta ve 2 saat içerisinde pik etki düzeyine ulaşmaktadır. Oral biyoyararlanımı %40-60 kadardır. Plazmadaki meperidin %60'ı plazma

proteinlerine bağlı durumda bulunur. İlacın subkutan ve intramusküler kullanımı lokal irritasyona yol açabilirken, tekrarlanan uygulamalar kas dokusunda şiddetli fibrozis yapabilir.

Meperidin esas olarak bir mü- reseptör agonistidir ve temel farmakolojik etkilerini santral sinir sistemi ve nöral elementler üzerinden yapar. Doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapar. Bu etkisi CO₂ birikimine yol açar ve bu durum sırasıyla serebrovasküler dilatasyon, serebral kan akımında artış ve serebrospinal sıvı basıncında artış ile sonuçlanır. Meperidin'in kardiyovasküler sistem üzerine etkileri genel olarak parenteral kullanım sırasında histamin salınımına yol açmasına bağlıdır. İntramusküler enjeksiyonu kalp hızını etkilemese de iv uygulama sıklıkla şiddetli taşikardiye neden olmaktadır.

Morfine göre daha düşük oranda bulantı, kusma ve konstipasyona neden olur. Bunun nedeni, muhtemelen ilacın santral sinir sistemine yüksek hızla girişı ve böylece periferde düşük konsantrasyonlarla analjezi oluşturabilmesidir. Hipnotik etkisi morfinden daha zayıftır. Doğum ağrılarını uterusun kontraksiyon kuvvetini düşürmeden geçirmesi, doğum süresini uzatmaması ve uterotonik ilaçların etkisini azaltmaması nedeniyle obstetride tercih edilir.

Genellikle paranteral olarak verilen 75-100mg meperidin, 10mg morfin ile aynı analjezik etkiye sahiptir. Ancak eşit analjezik dozlarda meperidin morfine göre daha fazla sedasyon, solunum depresyonu ve öfori oluşturmaktadır. Miyotik etki yapar, ancak bu etkisi eşit analjezik dozdaki morfine göre daha zayıftır. Bu durum, santral miyotik etkinin, meperidinin periferik atropin benzeri etkisi ile kısmen antagonize edilmesine bağlı olabilir⁵⁹.

Safra yollarında ve oddi sfinkterinde spazm ve safra kesesi basıncında yükselmeye yol açar. İnce ve kalın barsağın peristaltik kasılmalarını inhibe eder. Hipofizden antidiüretik hormon salgılanmasını artırır, adrenal medüllada santral etkisi ile katekolamin salgılanmasına neden olur ve hiperglisemi yapar. Karaciğerde N-demetilasyon ve hidrolizle normeperidine yıkılır ve bu metaboliti konvülzan etki potansiyeline sahiptir. Opioid antagonistleri normeperidinin konvülzan etkilerinin önlenmesinde etkili olabilmektedir⁶⁰. Normeperidinin

analjezik etkisi meperidinin yarısı kadardır. Ancak anksiyete, hiperrefleksi, miyoklonus ve nöbet oluşturma gibi santral sinir sistemi üzerine eksitatör etkileri meperidinden 2-3 kat daha fazladır ⁶¹.

Meperidinin eliminasyon yarı ömrü 3-4 saattir. Etki süresinin kısalığı nedeniyle, sürekli kullanılması halinde tolerans gelişmesi, morfine göre daha yavaştır. Santral stimulan etkilerine karşı tolerans gelişmez, aşırı dozda verilmesi sonucu normeperidine bağlı olarak, sinirlilik, tremor, iskelet kaslarında çekilmeler, halüsinasyon ve inkoordinasyon gibi belirtiler ortaya çıkar. Tolerans ile birlikte fiziksel ilaç bağımlılığında gelişir. Uzun süreli sürekli meperidin kullanan kimselerin günde 3-4 gr ilaç alabildiği bildirilmiştir ⁵⁸.

Ortostatik hipotansiyon, terleme, baş dönmesi ve ağız kuruluğuna yol açabilir. Ağır akciğer ve böbrek yetmezlikli hastalarda, kolesistektomiden sonra ve bilier kolik olgularında kontrendikedir. Monoamino oksidaz (MAO) inhibitörü kullananlarda meperidinin santral etkileri potansiyalize olur. Serebral eksitasyon, konvülsiyonlar, vazomotor kollaps ve belirgin solunum depresyonu gelişir, bu nedenle iki hafta öncesinden ilaç kesilmelidir ⁵⁸. MAO inhibitörleri ile bu tür bir etkileşim diğer opioid analjezik ajanlarla gözlenmemektedir. Klorpromazin, meperidinin solunum depresyonu yapıcı etkisini artırmaktadır. Prometazin ve klorpromazin gibi ilaçların devamlı kullanımı sırasında meperidin uygulanımı, meperidine bağlı sedasyon düzeyinde de artışa yol açmaktadır. Fenobarbital ve fenitoin, meperidinin sistemik klirensini artırır ve ilacın biyoyararlanımını azaltırlar ⁶⁰.

Birçok araştırmada, meperidinin anestezi sonrası titreme üzerine kesin etkisi kanıtlanmıştır ^{13, 20, 47, 48, 62}. Meperidin ile gönüllülerde yapılan çalışmalarda, meperidin terleme eşiğini yükseltirken kutanöz vazokonstriksiyon eşiğini düşürmektedir. Meperidinin anestezi sonrası titreme önleyici etkisi çok güçlüdür ve kutanöz vazokonstriksiyon eşiğini düşürme etkisine göre 2 kat daha fazladır. Meperidin, analjezi için ortalama plazma konsantrasyonu olan 0.6mg/L konsantrasyonda, postoperatif titreme eşiğini yaklaşık olarak 1.6°C düşürmektedir ^{63, 64}. Epidural anestezi sonrası görülen titremenin önlenmesinde meperidinin %93 oranında etkili olduğu, genel anestezi sonrası gözlenen titremeyi tedavi amaçlı

kullanılan 0.33mg/kg meperidinin hastaların tamamında titremeyi 7 dakikada durdurduğu bildirilmiştir ^{40, 65}. Yine 0.8µg/ml plazma konsantrasyonunda meperidin, sağlıklı gönüllülerde titreme eşiğini 2°C düşürmüştür ⁶⁶. Meperidin anestezi sonrası titremenin önlenmesinde profilaktik amaçlı da kullanılmış ve operasyonun sonlanma döneminde uygulanan 0.4mg/kg iv meperidin ile plasebo grubunda %53.3 oranında gözlenen anestezi sonrası titreme oranı %16.6' ya düşmüştür ¹⁹.

α₂-Adrenerjik Agonistler: Adrenerjik reseptörler ilk kez Ahlquist tarafından farklı aminlere verdikleri cevaplara göre α ve β olarak ayrılmışlardır. Alfa-2 adrenerjik agonistler analjezi ve sempatoлизis ile beraber sedasyon ve hipnoz oluştururlar ⁶⁷. α₂-adrenerjik agonistler klinik etkilerini α₂-adrenerjik reseptörlere bağlanarak oluştururlar ki bu reseptörler α_{2A}, α_{2B}, α_{2C} olmak üzere üç tiptir. Bu reseptör subtipleri α₂-adrenerjik agonistlerin farklı etkilerinden sorumludurlar. Örneğin α_{2B} subtipi, α₂-agonistlere karşı oluşan kısa süreli hipertansif cevaptan sorumludur; α_{2A} subtipi ise anestezik ve sempatolitik etkilerden sorumludur. Tüm subtipler hücresel etkilerini bir G-proteini aracılığı ile gerçekleştirirler. Yapılan tüm çalışmalar, herhangi bir subtipten spesifik olarak bağlanan bir ajanın bulunmadığını göstermektedir ve bu nedenle de herhangi bir adrenerjik etki, tek başına elde edilemez. Örneğin analjezik amaçlı bir α₂-adrenerjik agonist kullanımı, bu etkisinin yanında, istenmediği halde hipotansif bir etki de meydana getirecektir ⁶⁸. Alfa-2 agonistler sedatif ve hipnotik etkilerini locus coeruleustaki α₂-reseptörler üzerinden gösterirler. Analjezik etki ise hem locus coeruleus hem de spinal korddaki α₂-reseptörlerin etkilenmesi ile ortaya çıkar ⁶⁷. Alfa-2 agonistler L ve P tipi kalsiyum kanallarından iyon geçişini engellerken kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarından geçişini kolaylaştırmaktadırlar ⁶⁷.

Deksmedetomidin pertusis toksin-duyarlı G-proteinlerini aktive eden postsinaptik α₂-adrenoreseptörler yoluyla potasyum iyonu kanallarından geçişini hızlandırmaktadır ⁶⁹. Alfa-2 reseptörler büyük ölçüde presinaptik sinir terminallerinde yerleşmişlerdir. Bu adrenoreseptörlerin aktivasyonu adenilat siklaz aktivitesini inhibe eder. Bu durum kalsiyum iyonlarının sinir terminaline yeniden girişini azaltır ve norepinefrin içeren depo veziküllerin daha sonraki

egzositozunu sınırlar. Dolayısıyla α_2 -reseptörler nörondan daha fazla norepinefrin salınımına engel olurlar. Ayrıca santral sinir sistemindeki postsinaptik α_2 -reseptörlerin uyarılması sedasyona neden olur ve sempatik deşarjı azaltır, bu da periferik vazodilatasyon yolu ile kan basıncında düşmeye yol açar ⁷⁰. Fareler üzerinde yapılan deneyler deksmedetomidinin analjezik ve sedatif etkilerinden α_2A subtipinin sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır ⁶⁹.

Düşük dozlarda, α_2 -agonistlerin temel etkisi sempatolizis şeklindedir ki otonom sinir sisteminin sempatik kolu bloke olur. Bu etki α_2A subtipi aracılığı ile meydana gelir ve sonuçta hipotansiyon oluşur. Yüksek dozlarda ise α_2 -agonistler damar düz kas hücrelerindeki α_2B subtipi aracılığı ile vazokonstrüksiyon ve hipertansiyon oluştururlar ⁶⁸. Ancak bu etki çok yüksek dozlarda ve genellikle kısa sürelidir. α_2 -agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerine temel etkileri kalp hızında ve sistemik vasküler rezistansta azalma ile beraber miyokardiyal kontraktilite, kardiyak output ve sistemik kan basıncında düşüş şeklindedir. Yüksek selektivitede α_2 -agonistler geliştirilerek bu tip kardiyovasküler yan etkiler görülmeden yeterli hipnotik ve analjezik etki sağlayabilmek hedeflenmektedir ⁶⁷.

Klonidin: α_2 -adrenoreptör agonisti olan klonidin ilk defa sentez edildiği 1960'ların başlarından itibaren antihipertansif bir ilaç olarak oral ve parenteral kullanılmıştır. Klonidin, 150-300 μ g dozlarda kullanıldığında, nükleus traktus soliteri ve locus coeruleus nöronlarındaki postsinaptik α_2 -reseptörleri ve medulla oblongatada bulunan vazomotor merkezdeki imidazolin reseptörlerini aktive ederek antihipertansif etkisini gösterir. Bu şekilde sempatik tonus azalırken, vagal tonus artar; bradikardi ve hipotansiyon oluşur. Klonidin'in α_2/α_1 adrenerjik reseptörlere affinite oranı 200/1' dir. Bu nedenle yüksek dozlarda kullanıldığında periferdeki α_1 -adrenerjik reseptörleri de uyardığından sistemik arter basıncında artış gözlenir. Plazma seviyesi düşünce α_2 -reseptör etkisi hakim olur ve hipotansiyon yerleşir ⁷¹.

Klonidinin analjezik etkisi esas olarak spinal (preganglioner sempatik nöronlar) ve supraspinal (nükleus rafe dorsalis, locus coeruleus) α_2 -adrenoreseptörleri aktive ederek noradrenerjik inhibisyonu stimüle etmesi ile oluşmaktadır. Klonidin ile sağlanan analjezik etki α_2 -reseptör antagonisti olan yohimbin ile ortadan

kaldırılabilir. Klonidin solunum depresyonuna neden olmadan analjezi sağlamaktadır. Opioidlere göre üstün olan bu özelliğine rağmen sedatif anksiyolitik etkisi ile beraber gelişen bradikardi ve hipotansiyon ilacın kullanımında çekinceli kalınmasına neden olmaktadır. Solunum depresyonu yapmamasına rağmen klonidin, oluşturduğu sedasyon ile obstrüktif hipoksiye yol açabilir. Klonidin'in santral etki ile oluşturduğu sedasyonda hasta en ufak bir uyarı ile uyandırılabilir ve seslenildiğinde oryante ve kooperedir ⁷¹.

Klonidin'in eliminasyonu renal ve hepatik yollardan olmaktadır. Oral kullanıldığında hipotansif etkisi 30-60 dakikada ortaya çıkarken, iv kullanımda bu etki 5 dakikanın altında gerçekleşir. Oral alımda etki süresi 8 saat, iv uygulamada ise 4 saatin üzerindedir. Opioidlerin, barbitüratların ve alkolün sedatif etkilerini potansiyelize eder. Volatil anesteziyelere olan ihtiyacı %50 oranında azaltır. Klonidin, şiddetli koroner yetmezliği olan, daha önceden miyokard infarktı bulunan, serebrovasküler hastalığı olan, kronik böbrek yetmezlikli, Raynaud hastalığı olan ve tromboanjitis obliterans bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Klonidin yüksek dozlarda somnolans, hipo-hipertansiyon, kardiyak aritmiler ve nöbetler oluşturabilmektedir. Klonidin, genitoüriner sistemde bulantı ve kusma oluşturabilir. Dermatolojik olarak rash ve anjiyonörotik ödeme yol açabilir. Klonidin'in kardiyovasküler, sedatif ve analjezik etkileri α -adrenerjik blokerler (tolazolin, fentolamin) ile geri çevrilebilmektedir.

Genel olarak α_2 -agonistler anestezi ve analjezik gereksinimi azaltır, sedasyon ve anksiyolizis sağlar. Genel anestezi sırasında klonidin katekolamin düzeylerini azaltarak intraoperatif dönemde dolaşımın stabilitesini sağladığı bildirilmiştir. Periferik sinir bloklarını da içeren bölgesel anestezi uygulamaları sırasında klonidin, bloğun süresini uzatır. Spinal korddaki etkileri, dorsal boynuzdaki α_2 -postsinaptik reseptörler aracılığı ile olabilmektedir ⁷⁰. Alfa-2 agonistlerin uzun süreli kullanımları sonucu tolerans gelişebilmekte ve etkilerinin her zaman α_2 -adrenerjik antagonistler ile geri döndürülebilme gibi bir avantajları bulunmaktadır ⁶⁷. Klonidin hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilk α_2 -agonist olmasına rağmen deksmedetomidin de son dönemlerde klinik kullanıma girmeye başlamıştır ⁶⁷.

Deksmedetomidin: Medetomidine büyük hayvanlarda veterinerlik uygulamalarında başarıyla kullanılmıştır. Yüksek selektivitesi olan bir α_2 -adrenerjik agonisttir. Bunun D-enantiomeri olan deksmedetomidine insanlarda kullanım için geliştirilmiş oldukça potent bir ajandır. İlk kez 1986'da Finlandiya'da sentez edilmiştir.

Deksmedetomidin, α_2 reseptörlere afinitesi klonidin'den 8 kez daha yüksek, lipofilik, α -metilol derivesidir. Deksmedetomidin'in etkisinin G-proteine duyarlı pertusis toksini ile aktive olan postsinaptik α_2 -adrenoreseptör aracılığı ile meydana geldiği düşünülmektedir. Etkisini potasyum iyon kanalları aracılığı ile oluşturmaktadır ⁶⁹. Deksmedetomidin'in insanlardaki metabolizması henüz tam olarak anlaşılammıştır. İlacın ilk olarak hidroksile olduğu ve daha sonra da karboksilik asit derivesi oluşturmak için dehidrojenasyona veya glukronidasyona uğradığı düşünülmektedir ⁶⁷. Karaciğerde metabolize olmasının ardından deksmedetomidin metil ve glukronid bileşikleri halinde %95 oranında böbrekler yoluyla atılmaktadır. Bu nedenle hepatic yetmezlik durumlarında deksmedetomidinin farmakokinetiği önemli derecede etkilenmekte ve ilacın kan konsantrasyon düzeyinde artışlar saptanmaktadır. Deksmedetomidin'in sitokrom p-450 enzim sistemi in vitro baskıladığı saptanmıştır. Deksmedetomidin %90 oranında albumin ve α_1 -glikoprotein gibi serum proteinlerine bağlanmaktadır ve tam kan ile plazma arasındaki konsantrasyon oranı 0.66'dır ^{67,69}.

Deksmedetomidin'in sedatif, analjezik ve sempatolitik etkileri mevcuttur. Deksmedetomidin'in intrakraniyal basınç ve serebral kan akımı üzerine etkileri hakkında bilgilerimiz sınırlıdır. Bugüne kadar insanlarda deksmedetomidin kullanımını sırasında ve sonrasında herhangi bir nöbet gelişimi bildirilmemiştir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda deksmedetomidin, serebral kan akımını azaltmakta ve O₂ tüketimini değiştirmemektedir. Deksmedetomidin, yüksek doz opioid kullanımı sonrası görülen kas rijiditesini azaltabilmektedir. Deksmedetomidin 1-2 μ g/kg dozlarında arteryel karbondioksit basıncında artışa, karbondioksit cevap eğrisinde depresyona ve sağa kaymaya neden olmaktadır. Deksmedetomidin kullanımını sırasında bildirilen en sık yan etki, tükürük üretimindeki azalmaya bağlı olarak görülen ağız kuruluğudur ⁶⁷.

Deksmetomidin'in kardiyovasküler sistem üzerine etkisi; kalp hızı, sistemik vasküler rezistans, miyokard kontraksiyonu, kardiyak output ve sistemik kan basıncında azalma şeklindedir. Hayvan çalışmalarında, iskemik kalp hastalığında miyokardın O₂ tüketimini azalttığı, koroner kan akımının iskemik olmayan bölgelerden iskemik bölgelere doğru yayılmasını sağladığı gösterilmiştir⁶⁹.

Alfa-2 agonistlerin titreme üzerine olan etkileri santral yollar üzerindedir. Titreme merkezi preoptik anterior hipotalamik alanın inhibitör kontrolü altındadır. Bu kontrol epinefrin ve norepinefrin ile kuvvetlenmekte ve muhtemelen α_2 -agonistler de aynı şekilde etki etmektedirler. Klonidinden 8 kat fazla reseptör spesifitesine sahip bir α_2 -agonist olan deksetomidin de terleme eşiğine bir etkisi olmadan vazokonstriksiyon ve titreme eşiğini düşürmektedir²⁶.

Deksetomidin operasyon öncesinde kullanıldığında hipertansiyon, taşikardi gibi birçok kardiyovasküler cevap görülebilir. Operasyon esnasında kullanıldığında intravenöz ve volatil anestezi gereksinimini azaltır. Postoperatif olarak kullanıldığında analjezik ve sedatif ajan gereksinimini azaltır. Sedatize hastalar fiziksel stimülasyona kolayca cevap verir. Ciddi solunum depresyonuna yol açmaz. Hızlı verilirse kan basıncını artırır ancak, tedavinin devamında hipotansiyon ve bradikardi görülebilir⁷².

Tramadol: Tramadol, kodeinin, 4-fenil-piperidin sentetik analogudur ve iki farklı etki mekanizmasına sahiptir. Tramadol μ -reseptörlerini ve daha az oranda da δ ve κ -reseptörlerini uyarır. Aynı zamanda trisiklik antidepresanlar gibi, norepinefrin ve serotonin geri alınımını azaltarak ağrının spinal inhibisyonunu aktive eder⁷³. Tramadol diğer zayıf opioidler kadar etkili görünmektedir. Tramadol'un biyoyararlanımı yüksektir. Oral alımdan sonra biyoyararlanımı %80'dir ve paranteral olarak %100'dür. Mü reseptör afinitesi morfinin 1/6000'i kadardır. Fakat ana metaboliti esas ilacın 2-4 katı güce sahiptir ve analjezik etkinliğin çoğunluğundan sorumludur. Karaciğerde metabolize olur, böbreklerden atılır ve tramadol için 6 saat, ana metaboliti için 7.5 saat yarı ömre sahiptir. Etki oral alımı takiben 1 saatte başlar ve en yüksek etkiye 2 saatte çıkar. Analjezik etkinliği 6 saattir. Son olarak etki şekli, sadece opioid reseptörleri aracılığı ile olmadığı için, postoperatif süreçte morfin benzeri ilaçların düşük dozda kullanımı ile

sonuçlanan tipik opioid yan etki korkusu, belirgin şekilde daha düşüktür. Özellikle, solunum merkezi baskılanması çok azdır. Postoperatif süreçte önemli olan diğer bir opioid yan etki olan kabızlık ve sedasyon da çok seyrek görülen bir problemdir⁷⁴.

Tramadol anestezi sonrası titremenin tedavisinde kullanılan etkin bir ilaçtır. Norepinefrinin ve serotoninin nöronal geri alınımını engellemekte, serotonin salınımını kolaylaştırmakta ve μ -opioid reseptörlerini aktive etmektedir. Bu özelliklerin her biri termoregülatör kontrolü etkilemektedir^{75, 76}. Tramadolun titreme önleyici etkileri pons düzeyindeki etkileri ile kısmen açıklanabilir. Locus coeruleus ısı üretimini aktive eden ön titreme merkezi gibi rol oynamaktadır. Tramadol ve ana metaboliti olan desmetiltramadolun nöronal ateşleme düzeyini düşürdükleri ve konsantrasyona bağlı olarak nöron hiperpolarizasyonu yaptıkları gösterilmiştir. Ayrıca tramadol santral sinir sisteminde ağrı modülasyonunun yapıldığı en önemli merkezlerden birisi olan dorsal raphe nükleus'ta belirgin olarak serotonin uptake'ini azaltmakta ve salınımını artırmaktadır^{40, 73}.

Sık karşılaşılan yan etkileri bulantı, kusma, sersemlik, kuru ağız, sedasyon ve baş ağrısıdır. Opioidlere oranla çok daha az solunum depresyonu yapar. Konvülsiyonlara neden olabilir ya da konvülsiyonları kötüleştirir. Bağımlılık potansiyeli bilinmemesine rağmen bağımlılık gelişen vakalar bildirilmiştir⁷⁷.

Ketamin: Fensiklidinler sınıfından anestezide ilk kullanılan ilaçtır. Kimyasal adı sikloheksilamindir. Ketamin 1962 yılında Stevens ve Mc Carthy tarafından sentezlenmiş, 1965 yılında Domino Corssen tarafından klinikte kullanılmış, ideal bir intravenöz anestezi olarak nitelendirilmiştir. 1970 yılında klinik kullanımı için izin verilmiştir⁷⁸.

Güçlü analjezik ve amnestik etkiye sahip olan tek intravenöz anestezi maddesidir. Analjezik etkisi daha ziyade somatik ağrılar üzerine dominant olup kardiyovasküler ve respiratuar sistem üzerine diğer intravenöz anesteziklerin aksine depresan etkisi yoktur. Ketaminin yağda erirliği fazla olduğu için, beyin ve kanlanması fazla dokulara gider, zırları kolaylıkla geçer, yayılımı dolaşım zamanına bağlı olarak hızlıdır. Ketamin α_1 -asit glukoproteine bağlanıp iv

enjeksiyon sonrası kısa sürede kan beyin bariyerini aşır beyinde yoğunlaşır. Dağılım yarı ömrü 11-17 dakika, eliminasyon yarı ömrü 2.5-4 saattir. Karaciğer tarafından yüksek oranda alınması (hepatik ekstraksiyon oranı 0.9), ketaminin rölatif olarak kısa eliminasyon yarı ömrünü açıklar⁷⁹. Etkisinin kısa sürmesinin nedeni, beyin dokusundan hızlı bir şekilde kanlanması bol olan diğer dokulara dağılmasıdır^{79, 80}. Ketamin ağırlıklı olarak karaciğerde sitokrom p450'e bağımlı detoksifikasyondan sorumlu mikrozomal enzimlerce N-demetilasyon yolu ile metabolize edilir. Çok az bir kısmı diğer dokularda biyotransformasyona uğrar^{80, 81}. En önemli metaboliti demetilasyon ile ortaya çıkan norketamindir. Norketamin hipnotik etkili olup, ketaminin 1\3 - 1\5'i etkinliktedir. Bu, bilincin dönmesinden sonraki sersemlik ve tam uyanamama halini açıklamaktadır⁸². İkinci metaboliti hidroksi-norketamindir. Norketamin ve hidroksi-norketamin suda eriyen hidroksilat ve glukronidat derivelerine konjuge edilirler ve %91 idrarla, %4 gaita ile geri kalanı değişmeden atılırlar^{80, 81}.

Ketaminin primer etkisi, diğer iv anestezi ajanları gibi beyin sapındaki retiküler aktive edici sistemin (RAS) depresyonu değildir⁷⁹. Ketamin ilk olarak beyindeki asosiyasyon yollarını bloke eder. Bundan sonra RAS ve limbik sistem etkilenir⁸². Ketamin fonksiyonel olarak, sensoriyel impulsları RAS'den serebral kortekse ileten talamusu, duyuların farkında olunması ile ilişkili olan limbik sistemden dissosiyasyon eder⁷⁹. Bu şekilde talamokortikal sistem depresyonu limbik sistem aktivasyonu sonucu oluşan anesteziye dissosiyatif anestezi (gözlerin açık kalması, nistagmus, sekresyon artışı, katalepsi, amnezi, hafif sedasyon ve analjezi) denir⁸². Hastalarda göz açma yutkunma kas kasılması gözlenir, fakat hastalar sensoriyel inputu değerlendirip uygun cevabı veremezler⁸².

Glutamat ve aspartat gibi eksituar nörotransmitterlerin reseptörü olan NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun santral sensitizasyon ve primer afferent aktivite artışı ile ağrı iletim ve modülasyonunda etkili olduğu bilinmektedir. Ketamin, nonkompetitif bir NMDA reseptör antagonistidir. NMDA reseptörünün kalsiyum kanallarında antagonist etki ile depolarizasyonu azaltarak eksituar iletimi bloke eder⁸³. Glutamat'ın presinaptik salınımını azaltır ve inhibitör transmitter olan GABA (Gama-Amino-Bütirik Asit)'nin etkisini potansiyalize eder⁸⁴. Bunların

sonucunda, ketamin oldukça kuvvetli analjezik etkinlik kazanır. Ketamin, santral etki yanında spinal kord arka boynuz nöronları üzerinde de etki yapar. Opioid reseptörlerine bağlandığına ait bilgiler vardır. Bu etkileri nedeniyle intratekal veya epidural yoldan analjezik amaçla kullanılmıştır⁸². Sinir kökünün kompresyonuyla lokal olarak üretilen inflamatuvar mediyatörler nötrofilleri aktive edebilirler, bunlar kan damarlarına yapışarak kan akımını yavaşlatırlar. Ketamin, inflamatuvar mediyatörlerin nötrofil üretimini suprese eder ve kan akımı düzelir. Lökositlerin endotel hücrelerine doğru migrasyonu ketamin ile azaltılır. Sitokinleri inhibe etmesi de ketaminin analjezik etkisine katkıda bulunur⁸⁵. Ketamin KVS üzerine uyarıcı etkisi olan tek iv anesteziiktir. Enjeksiyonu izleyen 3-4 dakika içinde arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızı %30 artar, bu artış 20-30 dakika içinde normale döner. Pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül atım işi ve pulmoner damar direnci artar. Bu indirekt kardiyovasküler etkiler ketaminin, katekolaminlerin intranöral geri alımını inhibe ederek kokain benzeri etkisine ve ektranöral norepinefrin alımının inhibisyonuna bağlıdır⁸⁶. Yüksek ketamin dozlarının yaptığı direkt myokart depresyonu, sempatik blokta (medulla kesisi) veya katekolamin depolarının tükenmesi sonucu (ağır şokun son safhası) ortaya çıkar. Ketaminin santral respiratuar merkeze etkisi minimal olup, CO₂'e cevabı değiştirmez. Baslangıçta solunum da geçici ve hafif depresyon olur ancak hava yolu açıktır ayrıca bronkodilatör etkisi vardır⁸⁷. Üst solunum yolu düz kaslarında (bronşiyal) histaminin spazmojenik etkisi üzerine antagonize edici etkiye sahiptir. Ayrıca ketaminin, adrenalinin antispazmojenik etkisini potansiyelize ettiği bilinmektedir. Anestezi veya analjezi amacıyla tek başına kullanılan ketamin arteriyel kan gazlarına etki etmez. Reaktif hava yolu hastalığı ve bronkospazm olan hastalarda pulmoner kompliyans düzelir. Bu etkisi nedeniyle konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen status astmatikus tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Çocuklarda ketamin uygulanması sonucu potansiyel tehlike trakeobronşiyal ve tükürük sekresyonundaki artıştır. Bu üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olur. Sonuçta laringospazm gelişebilir.

Ketamin talamokortikal ve limbik sistemin fonksiyonel ve elektrofizyolojik olarak

ayrılmasına neden olur. Hasta normal uyku hali olmaksızın çevre ile ilişkisini kesmiş tipik kataleptik durumdadır. Ketamin sonrası hızlı bir şekilde derin analjezi ve amnezi gelişir. Analjezi daha ziyade somatik ağrılar üzerinde etkilidir. Ketamin anestezisi altında sıklıkla rahatsız edici rüyalar, optik halüsinasyonlar gelişir. Hastalar postoperatif dönemde çift görmeden, vücutlarının değiştiğinden, boşlukta dolaştıklarından şikayet ederler. Bu şikayetler premedikasyonda benzodiyazepinlerin kullanılması ile azaltılabilir. Postoperatif 30-60 dakika içinde kaybolur.

Ketamin beyin damarlarını dilate ederek beyin kan akımını %60'a kadar artırarak kafa içi basıncı yükseltir. Bu nedenle intrakraniyal yer kaplayan kitlesi olan hastalarda kullanılmamalıdır⁸⁸. Anestezi yüzeysel iken görülebileceği gibi yeterli derinlikte de olsa kas tonusu artışı, istemsiz hareketler ve ekstremitelerde tonik hareketler olabilir. Bu belirtiler anestezinin yetersizliği şeklinde değerlendirilerek ilaç tekrarlanmasına ve aşırı doz uygulamasına yol açabilir. Süksinilkolin, tübokürarin ve pankuronyum gibi kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize eder. Serum potasyum değerlerini hafifçe düşürür⁸². Ketamin göz içi basıncını artırır. Kornea refleksi korunur. Gözler açıktır ve anlamsız göz hareketlerine ve niştagma neden olur. İmmün sistemi deprese etmez. Bu etkisi yanıklı ve kemoterapi almakta olan direnci düşük hastalarda ketaminin tercih edilmesi için bir neden olabilir⁸². Plazma histamin düzeyini artırır ve hızlı enjeksiyon sonrası eriteme benzer cilt değişikliklerine neden olabilir. Kan şekeri %12 oranında yükseltmektedir. Yüksek dozlarda uterus kontraksiyonlarının sıklığı ve gücünü artırır. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları üzerine direkt bir etkisi yoktur⁸².

Anestezi indüksiyonunda iv olarak 1-2mg/kg dozunda kullanılır. Etkisi 30-60 saniyede başlar. Bilinç, 1mg/kg'lık dozun iv enjeksiyonundan 3-10 dakika sonra geri dönmeye başlarken, 2mg/kg'lık dozdan sonra bu süre 10 dakikanın üzerindedir. Ancak bilinç döndükten sonra hasta çevresi ile ilgisizdir ve sözel ilişki kurmak bir saat sürebilir. Daha sonraki saatlerde yorgunluk, uykuya meyil, bulanık görme olabilir⁸². İntravenöz uygulamanın analjezik etkisi 40 dk, amnestik etkisi ise 2 saat kadar sürer. İntramusküler olarak 3-5mg/kg dozunda kullanılır. Etkisi 3-5dk sonra başlar. 10-20 dakika sürer. Analjezik etkileri iv 0.1-0.5mg/kg

subanestezi dozlarında aşıkardır. Düşük doz (4µg/kg/dk) infüzyonu, 2mg/sa morfin infüzyonu ile eşdeğer postoperatif ağrı önleyici etkiye sahiptir. NMDA reseptör bloke edici etkisi, ketaminin preemtif analjezide ve opioidlere rezistans kronik ağrı durumlarında yüksek düzeyde etkili olmasına sebep olmaktadır⁸⁸. Ketaminin operasyon sırası ve sonrası ağrı kontrolünde, yardımcı analjezik olarak artan bir rolü bulunmaktadır⁸⁹. İskemik kalp hastalıklarında, şiddetli veya kontrol edilmemiş hipertansiyonda, pulmoner hipertansiyonda, katekolamin depoları tükenmiş hastalarda, intrakraniyal kitle varlığında ve kafa içi basıncı artmış hastalarda, intraoküler basıncı yüksek olanlarda, epilepside, hipertiroide, psikiyatrik hastalığı olanlarda ketamin kontrendikedir^{82, 90, 91}. Üst solunum yollarının duyarlılığını ve sekresyonlarını artırdığı için bu bölgenin endoskopik girişimlerinde ve ağız veya farenks operasyonları için uygun bir ajan değildir^{82, 92}.

Nefopam: Non-opioid bir analjezik olan nefopamın 0.15mg/kg dozlarının anestezi sonrası titremeyi önlediği bildirilmiştir. Nefopam serotonin, norepinefrin ve dopaminin sinaptosomal uptake'ini engeller ve vücut ısısını düşürür⁹³.

Ketanserin: Antihipertansif bir ilaç olan ketanserin de anestezi sonrası titremenin önlenmesinde kullanılmış ancak etkinliği diğer ilaçlardan daha az bulunmuştur. Ketanserin hem serotonin reseptörleri, hem de α_1 -adrenoreseptörler için yüksek affinite gösteren bir ajandır¹⁵.

Ondansetron: Bir serotonin antagonisti olan ondansetron genel anesteziden derlenme döneminde 8mg iv dozda uygulandığında, anestezi sonrası titremenin önlenmesinde etkilidir⁹⁴.

Nefopam, ketanserin ve ondansetron'un etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, serotonin re-uptake'ini engelledikleri ve böylece serotoninin preoptik anterior hipotalamik bölgedeki inhibitör etkisini artırdıkları düşünülmektedir¹.

Metilfenidat: Metilfenidat, anestezi sonrası titremenin önlenmesinde ve tedavisinde etkili analeptik etkiye sahip bir ajandır. Dopamin, norepinefrin ve serotonin transport kompleksleri üzerindeki presinaptik bölgelere bağlanır ve

böylece bu transmitterlerin geri alınımını engeller. Metilfenidatın titreme önleyici etkisi ilacın raphe sistem aktivasyonuna yol açması ile oluşmaktadır. Ancak bu aktivasyonun mekanizmaları ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır²⁷.

Doksapram: Doksapram da metilfenidat gibi analeptik bir ajandır. Düşük potenslidir ve solunum stimulanı olarak bilinir. Farmakolojisi henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da ilacın pons içinde veya altındaki bir bölgeden santral etki ile solunum stimülasyonu yaptığı düşünülmektedir. Aynı zamanda anestezi sonrası titremenin tedavisinde de etkili olduğu bulunmuştur^{27, 65, 95}.

Fizostimin: Fizostigmin anestezi sonrası titremenin tedavisinde etkili olan, non-selektif, santral etkili bir kolinesteraz inhibitörüdür. Fizostigminin analjezik etkisi serebral kolinerjik muskarinik reseptörler yoluyla; ancak serotoninerjik reseptörler ve endorfinerjik mekanizma da muhtemelen olaya katılmaktadır. Antikolinesterazların intatekal uygulamaları ile gözlenen analjezi muskarinik reseptörler aracılığı ile gerçekleşir. Fizostigminin termoregülatör etkilerinin de aynı reseptörler üzerinden olup olmadığı bilinmemektedir^{27, 48}.

Metilfenidat, doksapram ve fizostigmin'in etki mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemekle birlikte bu ilaçlar, spinal yapılar üzerindeki supraspinal inhibitör kontrolün derlenmesine yardımcı oluyor gibi görünmektedirler^{48, 65, 95}.

Magnezyum sülfat: Magnezyum sülfat NMDA reseptörlerinin fizyolojik ve kompetitif antagonistidir. Anestezi sonrası titremeyi durdurucu etkisi (30mg/kg) son yıllarda farkedilmiştir²⁷.

Orfenadrin: Orfenadrin antimuskarinik ve nonkompetitif NMDA reseptör antagonist özelliklerinin ikisine de sahip bir ilaçtır. Orfenadrin perioperatif analjeziklerin etkilerini uzatır ve dolayısıyla da hastaların postoperatif dönemde ağrısız geçirdikleri süre uzar. Anestezi sonrası titreme görülme sıklığı da oluşan analjeziye bağlı olarak azalır²⁷.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Hastalar

Bu prospektif çalışma, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda; randomize ve çift kör olarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastalar çalışma hakkında, cerrahiden bir gün önce ayrıntılı ve anlaşılır bir şekilde bilgilendirilerek yazılı izinleri alınmıştır.

Çalışmaya 18-65 yaş arası, ASA (American Society of Anesthesiologist) sınıflamasına göre I ve II risk grubu olarak değerlendirilen, genel anestezi altında abdominal, jinekolojik, ürolojik, baş/boyun ve ortopedik cerrahi uygulanacak, operasyon süreleri 60 ile 180 dakika arasında değişen, her iki cinsten toplam 90 hasta dahil edildi.

Çalışmanın primer amacı; postoperatif titremeyi önlemedeki etkinlikleri açısından meperidin, ketamin ve tramadol'ün birbirleri ile karşılaştırılmasıdır.

Araştırmanın sekonder amaçları ise;

- Postoperatif ağrı tedavisinde rutin olarak kullanılan meperidin ile birlikte ketamin ve tramadol'ünde analjezik etkinliklerinin birbirleri ile karşılaştırılması
- Postoperatif sedasyon ve derlenme skorları açısından meperidin, ketamin ve tramadol'ün birbirleri ile karşılaştırılması
- Ekstübasyon süreleri, postoperatif ilk ek analjezik ihtiyacı açısından meperidin, ketamin ve tramadol'ün birbirleri ile karşılaştırılması
- Yan etki profili açısından meperidin, ketamin ve tramadol'ün birbirleri ile karşılaştırılmasıdır.

3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

Çalışmaya 18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar, vücut kitle indeksi (BMI)>30 kg/m² olanlar, preoperatif timpanik membran ısı 35°C'nin altında veya 37.5°C olanlar, konvülziyon, hipo/hipertansiyon, hipo/hipertiroidi, nöromuskuler hastalık, çoklu ilaç alerjisi, hepatik, renal ve koroner arter hastalığı ve diğer kardiyopulmoner hastalığı olanlar, perioperatif dönemde kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılanlar, antihistaminik ilaç kullanım öyküsü olan (preoperatif ilk 24 saat öncesine kadar) hastalar ile irrigasyon mayilerinin kullanıldığı ürolojik endoskopik cerrahiler dahil edilmedi.

3.3. Veri toplanması ve hastaların çalışmaya alınması

Preoperatif 8 saatlik açlık süresini takiben premedikasyon uygulanmaksızın ameliyathane hazırlık odasına alınan hastalara 18 G kanül ile periferik intravenöz kanülasyon sağlanıp %0.9 NaCl infüzyonuna başlandı. Operasyon odası ve derlenme odası ısıları kaydedildi. Ameliyathane ve derlenme oda ısıları 22-24°C arasında tutularak, kullanılacak intravenöz sıvılarının ve ilaçların oda ısısında olması sağlandı. Operasyonlar sırasında hastaları ısıtmak için aktif ısıtma sistemleri kullanılmadı. Operasyon odasına alınan hastalara standart D_{II} derivasyonundan elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), non-invaziv arteriyel kan basıncı (Sistolik=SAB, Diastolik=DAB, Ortalama=OAB), end-tidal CO₂ (EtCO₂) monitorizasyonu uygulandı ve bazal değerleri ölçülerek kaydedildi. Hastaların preoperatif timpanik membran ısıları ölçülerek kaydedildi (Braun IRT 4520, Thermo-Scan 5, Kronberg, Germany).

Hastalar kapalı zarf metodu ile yapılan randomizasyon yöntemi ile 3 gruba ayrıldı. Grup M (Meperidin, n:30), Grup K (Ketamin, n:30), Grup T (Tramadol, n:30) olarak sınıflandırılan hastaların anestezi indüksiyonu propofol (2-3mg/kg), rokuronyum (0.6mg/kg), fentanil (1µg/kg) ile yapıldı. Anestezi idamesi ise %50 N₂O ve %50 O₂ karışımı içerisinde sevofluran (%2.0±0.5 end-tidal

konsantrasyon) ile sürdürüldü. Kan basıncında başlangıç değerlerine göre %25 ve daha fazla düşüş veya sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi hipotansiyon olarak kabul edildi ve i.v efedrin ile tedavi edilmesi planlandı. Kalp atım hızında (KAH) başlangıç değerlere göre %25 ve üzerindeki düşme veya 1 dakika üzerinde 50 atım/dakika'nın altında devam eden KAH, bradikardi kabul edilerek 0.5mg atropin ile tedavi edilmesi planlandı. Operasyon sırasında kas gevşemesi idamesi için gerektiğinde 0.1mg/kg rokuronyum i.v olarak verildi. Hastaların ortalama arter basınçları (OAB), kalp atım hızları (KAH), end-tidal CO₂ (EtCO₂) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve timpanik membran ısı değerleri anestezi induksiyonu öncesi, anestezi induksiyonu sonrası, induksiyonun 30. dakikası ölçülerek kaydedildi. Aynı zamanda, çalışmada kullanılan ilacın uygulanması öncesi, uygulandıktan hemen sonrası, ilacın uygulanmasının 10., 20. ve 30. dakikasında da tüm bu değerler ölçülerek kaydedildi. Çalışmada kullanılan ilaç solusyonlarının hepsi 5ml serum fizyolojik ile dilüe edilerek hazırlandı.

Operasyonun cerrahi yaranın kapatılması evresi başladığı anda randomize seçilen hastalardan Grup M (Meperidin)'e 0.3mg/kg meperidin, Grup K (Ketamin)'e 0.25mg/kg ketamin ve Grup T (Tramadol)'e ise 1mg/kg tramadol uygulandı. Son cilt dikişinin ardından anestezi gazları kapatıldı ve rezidüel kas gevşetici etkisi 0.01mg/kg atropin ve 0.03mg/kg neostigmin i.v verilerek antagonize edildi. Hastaların spontan solunumlarının yeterli hale gelmesinin ve nöromusküler blokajın klinik olarak ortadan kalktığına karar verilmesinin ardından hastalar ekstübe edildi. Çalışmada, operasyon, anestezi, ekstübasyon süreleri (anestezi gazlarının kesilmesinden endotrakeal ekstübasyon sonuna kadar olan süre) kaydedildi ve hastalar anestezi sonrası derlenme ünitesine alındılar.

Derlenme ünitesinde tüm hastalar monitorize edildi, pamuklu battaniye ile üzerleri örtüldü ve nazal kanül yolu ile O₂ verildi. Postoperatif dönemde derlenme odasına alınan olguların tümünde, derlenme odasına ilk girişlerinde, 10., 20., 30. dk'larda KAH, OAB, SpO₂, timpanik membran ısı, titreme skoru, titreme süresi, sedasyon skoru ile 0., 10., 20., 30., ve 60. dk'larda vizüel analog skorları (VAS) ölçülüp değerlendirilerek kaydedildi.

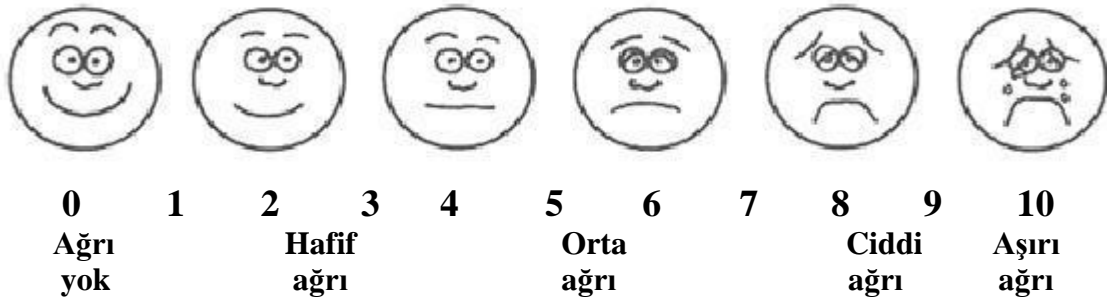
Olguların titreme düzeyleri yatak başı titreme değerlendirme skalası ile (BSAS) değerlendirildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Yatak başı titreme değerlendirme skalası (Bedside shivering assessment scale-BSAS)

Skor	Derece	Tanım
0	Yok	Masseter, boyun veya göğüs palpasyonunda titreme olmaması
1	Hafif	Sadece boyun ve/veya toraksta sınırlı titreme olması
2	Orta	Üst ekstremitenin belirgin hareketleri ile birlikte titreme olması (boyun ve toraksa ek olarak)
3	Ciddi	Gövdede, üst ve alt ekstremiteleri kapsayan titreme olması

Postoperatif titreme skoru grade 2 ve üzerinde olan veya 5 dakikadan uzun süren titreme saptanan hastalar 0.3mg/kg meperidin iv. ile tedavi edildi ve bu durum kaydedildi. Hastaların postoperatif ağrı değerleri vizüel analog skala ile (VAS) ölçüldü (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Vizüel analog skala



Postoperatif ilk 30 dakika içerisinde vizüel analog skorları 3 ve üzerinde olan hastalara 8 mg Lornoksikam yapıldı. Buna rağmen ağrısı geçmeyen hastalar ile 30-60. dakikalar arasında VAS>3 olarak saptanan hastalara 0.3mg/kg meperidin iv. uygulandı. Lornoksikam ve meperidin kullanma ihtiyaçları ve sayıları kaydedildi. Hastaların sedasyon skorları Modifiye Gözlemci Uyanıklık/Sedasyon Değerlendirme Skalası (MOAA/S) ile değerlendirildi (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Modifiye gözlemci uyanıklık/sedasyon değerlendirme skalası (Modified observer's assessment of alertness/sedation scale (MOAA/S))

Yanıt	Skor
Ajite	6
Normal tonda adı söylendiğinde kolayca yanıt alınması (Alert)	5
Adının normal tonda söylendiğinde letarjik yanıt alınması	4
Adının yüksek sesle ve/veya tekrar tekrar söylenmesiyle yanıt alınması	3
Hafif dürtme veya sallama ile yanıt alınması	2
Hafif dürtme veya sallama ile yanıt alınmaması	1
Derin uyarıya rağmen yanıt alınmaması	0

Çalışma ilaçlarının olası yan etkileri; bulantı, kusma, hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi, halusinasyon, delirium, boşlukda yürüme hissi, nistagmus, desaturasyon ve solunum depresyonu kaydedildi. Bulantı ve/veya kusması olan hastalar 10 mg i.v metoklopropamid ile tedavi edildi.

3.4. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizlerde IBM SPSS for Windows version 21.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya median [minimum-maksimum] değerler ile özetlendi. Nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığına değişkenlerin normal dağılıp göstermediğine göre tek yönlü varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal Wallis testi ile bakıldı. Nitelik değişkenler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığı ise ki kare testi ile incelendi. Tansiyon, kalp hızı, saturasyon, ETCO₂ ve ısı değerlerindeki değişimler tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile incelendi. İkili karşılaştırmalar için post hoc testler Bonferroni düzeltmesi ile yapıldı. Titreme skoru, titreme süresi, sedasyon skoru ve VAS bakımından gruplar arasında fark olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile, grup içi değişimler ise Friedman testi ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

Hastaların postoperatif derlenme odasına alındıkları an olan 0. dakikada titreme oranları meperidin ve ketamin grubunda %33.3, tramadol grubunda %10 saptandı.

Örneklem büyüklüğü 90 hastadan oluşan araştırmada derlenme odasına alındıkları an olan 0. dakikada titreme oranlarının karşılaştırıldığı Chi-Square testi'nde anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ (tip I hata %5) olmak üzere elde edilen $W=23.3$ etki büyüklüğündeki farklılığın istatistiksel gücü $1-\beta=54.9$ saptandı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik ve medikal özellikleri

Bu araştırmaya Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesinde ameliyat olan ve genel anestezi uygulanan toplam 90 hasta dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, ASA sınıflamaları tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve medikal özellikleri

Demografik özellikler	Grup M (n=30) Ort±SD	Grup K (n=30) Ort±SD	Grup T(n=30) Ort±SD	<i>p</i>
Yaş yıl*	44.5±15	42.6±11.9	41±13	0.613
Boy cm*	166±7	165±6	166±7.5	0.813
Vücut ağırlığı kg*	72.8±16	74.5±13.5	75.3±13.1	0.783
Vücut kitle indeksi kg.m ⁻² *	25±3.8	26.2±3	26.2±4	0.406
Cinsiyet				0.329
Kadın <i>n</i>	19	24	20	
Erkek <i>n</i>	11	6	10	
ASA sınıflaması				0.212
ASA I <i>n</i>	9	11	5	
ASA II <i>n</i>	21	19	25	

*Yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi değerleri ortalama ± standart hata cinsinden verilmiştir.

Meperidin grubu; yaş ortalaması 44.5±15, boy ortalaması 166±7, vücut ağırlığı ortalaması 72.8±16, vücut kitle indeksi ortalaması 25±3.8 olan 19 kadın ve 11 erkek, ketamin grubu; yaş ortalaması 42.6±11.9, boy ortalaması 165±6, vücut ağırlığı ortalaması 74.5±13.5, vücut kitle indeksi ortalaması 26±3 olan 24 kadın ve 6 erkek, tramadol grubu ise yaş ortalaması 41±13, boy ortalaması 166±7.5, vücut ağırlığı ortalaması 75.3±13.1, vücut kitle indeksi ortalaması 26.2±4 olan 20 kadın ve 10 erkek oluşmaktadır. Meperidin, ketamin ve tramadol gruplarında ASA I/ASA II hasta sayıları sırasıyla 9/21, 11/19, 5/25 saptanmıştır. Her üç grup

arasında demografik ve medikal veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır (Tablo 4.1).

Araştırmaya dahil edilen hastalara uygulanan cerrahi yöntem ile cerrahi işlem, anestezi ve ekstübasyon süreleri tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Hastaların cerrahi işlem ve süreleri

	Grup M(n=30)		Grup K(n=30)		Grup T(n=30)		<i>p</i>
	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks	Median	Min-Maks	
Cerrahi yöntem							0.398
Açık <i>n</i>	22		17		19		
Laparoskopik <i>n</i>	8		13		11		
Cerrahi süresi <i>dk</i>	87	60-180	88	60-170	93	60-165	0.816
Anestezi süresi <i>dk</i>	105	65-200	98	50-180	108	65-180	0.400
Ekstübasyon süresi <i>dk</i>	5	1-20	4	2-10	6	2-10	0.267

Meperidin grubunda 22, ketamin grubunda 17, tramadol grubunda 19 hastaya açık, meperidin grubunda 8, ketamin grubunda 13, tramadol grubunda 11 hastaya ise laparoskopik cerrahi uygulanmıştır. Cerrahi işlem sürelerinin median değerleri meperidin grubunda 87dk, ketamin grubunda 88dk, tramadol grubunda 93dk, anestezi sürelerinin median değerleri meperidin grubunda 105dk, ketamin grubunda 98dk, tramadol grubunda 108dk, ekstübasyon sürelerinin median değerleri meperidin grubunda 5dk, ketamin grubunda 4dk, tramadol grubunda 6dk olarak saptanmış olup, gruplar arasında uygulanan cerrahi yöntem, cerrahi süre, anestezi süresi, ekstübasyon süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (tablo 4.2).

Her üç gruptaki hastaların çalışma ilaçları uygulanmadan önceki intraoperatif kalp hızları tablo 4.3’de sunulmuştur.

Tablo 4.3. Hastaların çalışma ilaçları uygulanmadan önceki kalp hızları

	Grup M (n=30)	Grup K (n=30)	Grup T(n=30)	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
İndüksiyon öncesi	85±13	85±19	86±13	0.986
İndüksiyon sonrası	78±13	87±20	80±18	0.140
İndüksiyon sonrası 30.dk	71±14	76±15	73±13	0.400
<i>Grup içi p</i>	<0.001	<0.001	<0.001	

Çalışma ilaçları uygulanmadan, indüksiyon öncesi ve sonrası ile indüksiyondan 30dk sonra bakılan kalp hızları ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Bununla birlikte her bir gruptaki hastaların kalp hızları ortalaması indüksiyonu takiben istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, $p<0.001$). Her üç gruptaki kalp hızı ortalamalarındaki anlamlı azalma bakımından gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, Bonferroni düzeltmesi $p=0.250$).

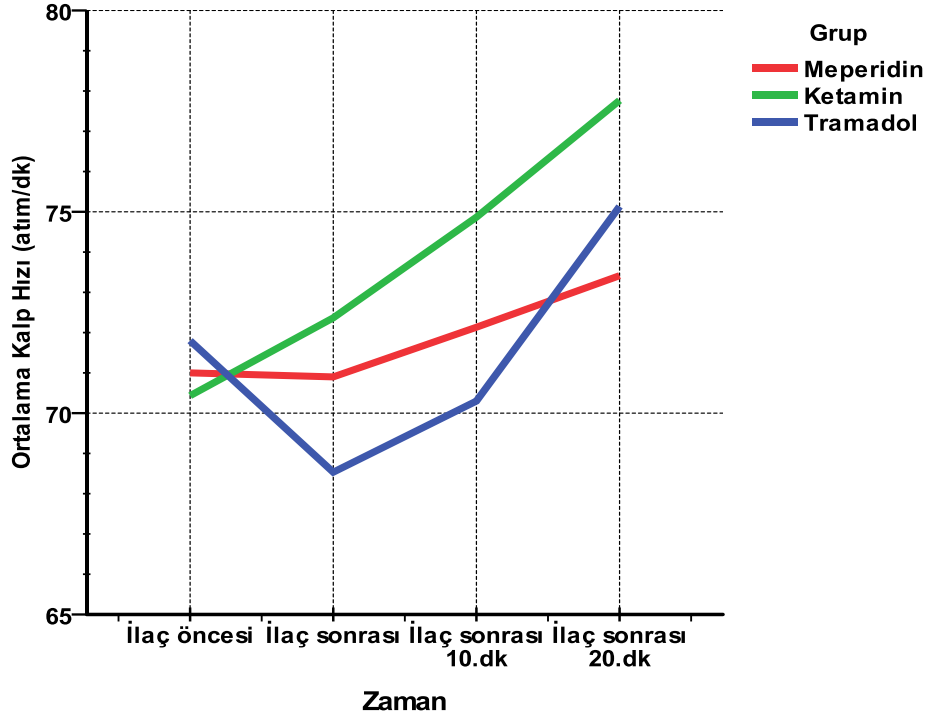
Çalışma ilaçları uygulandıktan sonra hastaların ortalama kalp hızları tablo 4.4 ve şekil 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.4. Hastaların çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki kalp hızları

	Grup M (n=30)	Grup K (n=30)	Grup T(n=30)	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
İlaç öncesi	71±12	70±15	72±13	0.927
İlaç sonrası	71±12	72±13	68.5±12	0.475
İlaç sonrası 10.dk	72±12	75±15	70±14	0.451
İlaç sonrası 20.dk	73±13	78±18	75±14	0.546
<i>Grup içi p</i>	0.818	0.029	0.003	

Çalışma ilaçları uygulanmadan önce, hemen, 10. ve 20. dakika sonrası ölçülen kalp hızları bakımından gruplar arası farklılık saptanmamakla birlikte; ketamin uygulanan hastaların kalp hızı ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı ve sürekli artış saptanırken (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, $p=0.029$), tramadol grubunda enjeksiyon sonrası kalp hızı ortalamalarında ani bir azalmayı takiben 10. ve 20. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, $p=0.003$). Kalp hızı ortalamalarının değişimleri ise

gruplar arasında benzer bulunmuştur (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, Bonferroni düzeltmesi $p=0.252$)



Şekil 4.1. Hastaların çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki kalp hızları

Her üç gruptaki hastaların çalışma ilaçları uygulanmadan önceki intraoperatif ortalama arter basınçları tablo 4.5’de sunulmuştur.

Tablo 4.5. Hastaların çalışma ilaçları uygulanmadan önceki ortalama arter basınçları

	Grup M (n=30) Ort±SD	Grup K (n=30) Ort±SD	Grup T(n=30) Ort±SD	<i>p</i>
İndüksiyon öncesi	104±16	104±12	96±18	0.098
İndüksiyon sonrası	86±16	92±18	87±17	0.374
İndüksiyon sonrası 30.dk	90±21	100±12	92±19	0.112
Grup içi <i>p</i>	<0.001	<0.001	0.005	

Çalışma ilaçları uygulanmadan önceki, indüksiyon öncesi ve sonrası ile indüksiyondan 30dk sonra bakılan ortalama arter basınçları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Bununla birlikte her bir gruptaki hastaların ortalama arter basınçları indüksiyonu takiben istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı

(Meperidin ve Ketamin grubunda tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, $p<0.001$, Tramadol grubunda tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, $p=0.005$). Her üç gruptaki ortalama arter basınçlarındaki anlamlı azalma bakımından gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, Bonferroni düzeltmesi $p=0.135$).

Çalışma ilaçları uygulandıktan sonra hastaların ortalama kalp hızları tablo 4.6 ve şekil 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.6. Hastaların çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki ortalama arter basınçları

	Grup M (n=30)	Grup K (n=30)	Grup T(n=30)	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
İlaç öncesi	92±20	95±10	88±16	0.256
İlaç sonrası	89±18	95±10	90±15	0.332
İlaç sonrası 10.dk	87±17	96±13	92±16	0.073
İlaç sonrası 20.dk	89±18	101±15	95±19	0.046
Grup içi <i>p</i>	0.270	0.210	0.213	

Çalışma ilaçları uygulanmadan önce, hemen, 10. dakika sonrası ölçülen ortalama arter basınçları bakımından gruplar arası farklılık saptanmamakla birlikte; 20. dakikada ketamin uygulanan hastaların ortalama arter basınçlarında diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi $p=0.046$). Meperidin, Ketamin ve Tramadol gruplarında ortalama arter basınçlarının gruplar içi ve gruplar arasında değişimi açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, Bonferroni düzeltmesi $p=0.153$).



Şekil 4.2. Hastaların çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki ortalama arter basınçları

Çalışma ilaçları uygulanmadan önce, hastaların periferik oksijen saturasyonları tablo 4.7’de sunulmuştur.

Tablo 4.7. Hastaların çalışma ilaçları uygulanmadan önceki periferik oksijen saturasyonları

	Grup M (n=30) Ort±SD	Grup K (n=30) Ort±SD	Grup T (n=30) Ort±SD	<i>p</i>
İndüksiyon öncesi	97.9±2	98.1±1.3	98.4±1.3	0.400
İndüksiyon sonrası	99.1±1.3	99.3±0.9	99.1±1	0.658
İndüksiyon sonrası 30.dk	98.9±1.3	99.2±0.7	99±0.9	0.444
<i>Grup içi p</i>	<0.001	<0.001	0.066	

Çalışma ilaçları uygulanmadan önceki, indüksiyon öncesi ve sonrası ile indüksiyondan 30dk sonra bakılan periferik oksijen saturasyonları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, Bonferroni düzeltmesi $p=0.421$). Her üç grupta endotrakeal entübasyonu takiben periferik oksijen saturasyonları artış göstermiş bu artış meperidin ve ketamin grubunda istatistiksel öneme ulaşmış (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi $p<0.001$)

olmakla birlikte tramadol grubuna dahil edilecek olacak hastalarda istatistiksel öneme ulaşmamıştır (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi $p<0.066$).

Çalışma ilaçları uygulandıktan sonra hastaların periferik oksijen saturasyonları tablo 4.8’de sunulmuştur.

Tablo 4.8. Hastaların çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki periferik oksijen saturasyonları

	Grup M (n=30)	Grup K (n=30)	Grup T(n=30)	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
İlaç öncesi	99±0.9	99.2±0.8	99±1	0.710
İlaç sonrası	99±1.4	99.1±0.8	99±1.1	0.887
İlaç sonrası 10.dk	98.9±1.4	99.2±1	98.8±1.6	0.547
İlaç sonrası 20.dk	98.9±1.3	99.1±1.2	98.9±1.2	0.853
<i>Grup içi p</i>	0.761	0.712	0.872	

Çalışma ilaçları uygulanmadan önce, hemen, 10. ve 20. dakika sonrası ölçülen periferik oksijen saturasyonları bakımından gruplar arasında ve grupların kendi içinde periferik oksijen saturasyonlarının değişimleri bakımından farklılık saptanmamıştır (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, Bonferroni düzeltmesi $p<0.001$).

Çalışma ilaçları uygulanmadan önce, hastaların tidal sonu karbondioksit basınçları tablo 4.9’de sunulmuştur.

Tablo 4.9. Hastaların çalışma ilaçları uygulanmadan önceki tidal sonu karbondioksit basınçları

	Grup M (n=30)	Grup K (n=30)	Grup T(n=30)	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
İndüksiyon öncesi	27±8	26±7	29±8	0.182
İndüksiyon sonrası	30±7	30±7	33±6	0.065
İndüksiyon sonrası 30.dk	32±5	31±7	32±4	0.672
<i>Grup içi p</i>	0.013	0.001	0.013	

Meperidin, ketamin ve tramadol gruplarında endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyonu takiben çalışma ilaçları uygulanmadan önce ölçülen tidal sonu karbondioksit basınçları istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı (sırasıyla tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; $p=0.013$, $p=0.001$, $p=0.013$). Her üç gruptaki

karbondioksit basınçlarındaki azalma bakımından gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, Bonferroni düzeltmesi $p=0.058$). Çalışma ilaçları uygulandıktan sonra hastaların tidal sonu karbondioksit basınçları tablo 4.10 ve şekil 4.3’de sunulmuştur.

Tablo 4.10. Hastaların çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki tidal sonu karbondioksit basınçları

	Grup M (n=30)	Grup K (n=30)	Grup T(n=30)	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
İlaç öncesi	31.5±5	31±5	32±5	0.889
İlaç sonrası	31.5±5	31±5	31.5±5	0.902
İlaç sonrası 10.dk	31±6	29±6	31±5	0.287
İlaç sonrası 20.dk	31±6	27±8	29±8	0.203
<i>Grup içi p</i>	0.849	0.026	0.060	

Çalışma ilaçları uygulanmadan önce, hemen, 10. ve 20. dakika sonrası ölçülen tidal sonu karbondioksit basınçları bakımından gruplar arası farklılık saptanmamakla birlikte; ketamin uygulanan hastaların tidal sonu karbondioksit basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmıştır (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, $p=0.026$). Meperidin ve tramadol gruplarında görülen azalma ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Her üç grupta görülen tidal sonu karbondioksit basınçlarındaki azalma bakımından da gruplar arası farklılık izlenmemiştir (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, Bonferroni düzeltmesi $p=0.165$).



Şekil 4.3. Hastaların çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki tidal sonu karbondioksit basıncı

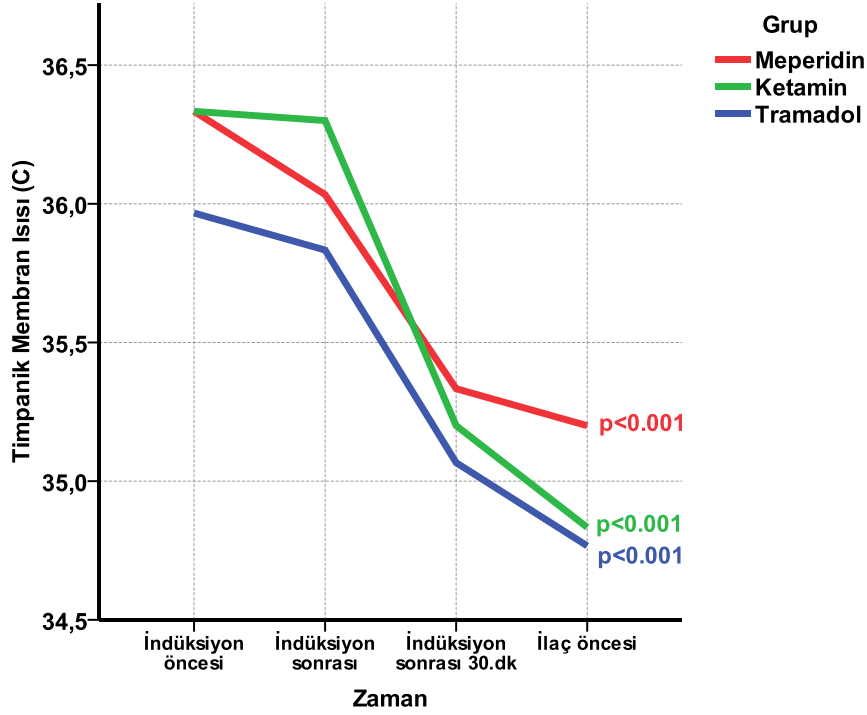
Çalışma ilaçları uygulanmadan önce, hastaların timpanik membran ısı ölçümleri tablo 4.11 ve şekil 4.4’da sunulmuştur.

Tablo 4.11. Hastaların çalışma ilaçları uygulanmadan önceki hastaların timpanik membran ısı ölçümleri

	Grup M (n=30) Ort±SD	Grup K (n=30) Ort±SD	Grup T(n=30) Ort±SD	<i>p</i>
İndüksiyon öncesi	36.8±0.7	36.7±0.5	36.5±0.4	0.057
İndüksiyon sonrası	36.4±0.7	36.7±0.5	36.3±0.6	0.052
İndüksiyon sonrası 30.dk	35.8±0.8	35.6±0.7	35.5±0.5	0.104
İlaç öncesi	35.6±1	35.3±0.9	35.2±0.8	0.259
<i>Grup içi p</i>	<0.001	<0.001	<0.001	

Çalışma ilaçları uygulanmadan önce intraoperatif timpanik membran ısıları her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştü (sırasıyla tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; $p < 0.001$). Her üç gruptaki belirlenen zamanlarda ölçülen timpanik membran ısıları ve ısılardaki azalma bakımından gruplar arasında

farklılık saptanmadı (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, Bonferroni düzeltmesi $p=0.169$).



Şekil 4.4. Hastaların çalışma ilaçları uygulanmadan önceki timpanik membran ısı ölçümleri

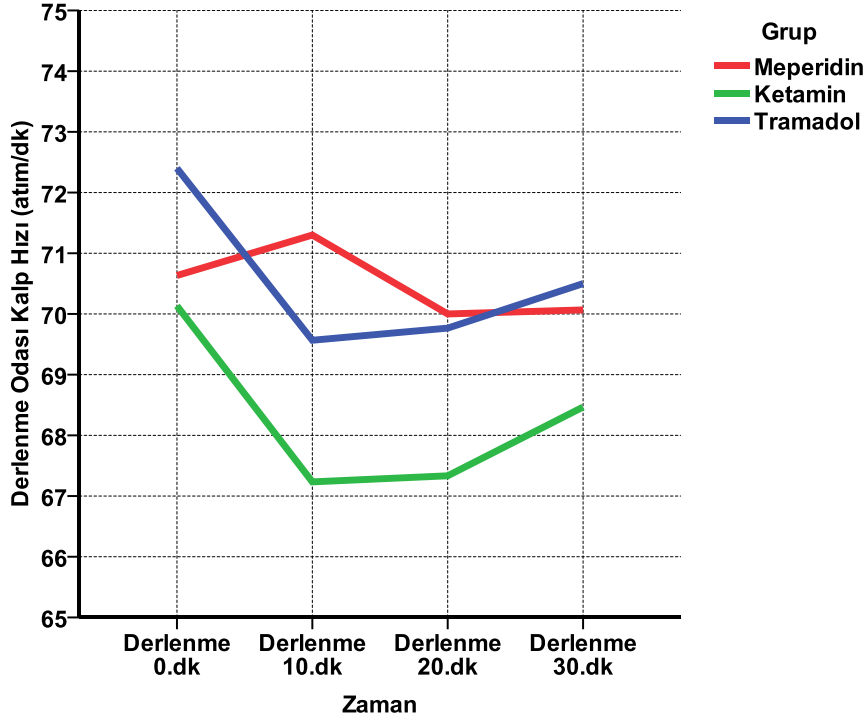
Hastaların postoperatif dönemde derlenme odasına alındıkları an olan 0. dakika ve 10., 20., 30. dakikalardaki kalp hızı ortalamaları tablo 4.12 ve şekil 4.5’de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Derlenme odası kalp hızı ortalamaları

	Grup M (n=30) Ort±SD	Grup K (n=30) Ort±SD	Grup T(n=30) Ort±SD	<i>p</i>
Derlenme 0. dk	70.6±13	70±14	72.4±15	0.81
Derlenme 10. dk	71.3±12	67±13	69.6±14	0.51
Derlenme 20.dk	70±12	67±12	69.8±14	0.68
Derlenme 30.dk	70±11	68±11	70.5±13	0.78

Hastaların postoperatif dönemde derlenme odasına alındıkları an olan 0. dakika ve 10., 20., 30. dakikalardaki kalp hızı ortalamaları açısından meperidin, ketamin ve tramadol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Aynı zamanda her üç

grubun postoperatif kalp hızlarının değişimleri gruplar içinde (meperidin, ketamin ve tramadol sırasıyla; tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, $p=0.74$, $p=0.24$, $p=0.34$) ve gruplar arasında farklılık göstermedi ($p=0.65$).



Şekil 4.5. Derlenme odası kalp hızı ortalamaları

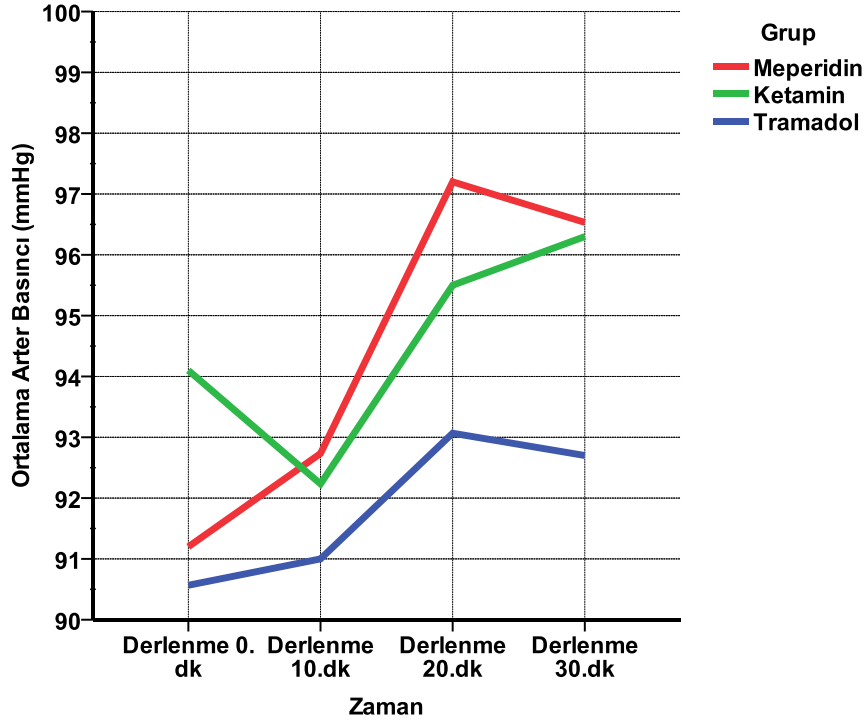
Hastaların postoperatif dönemde derlenme odasına alındıkları an olan 0. dakika ve 10., 20., 30. dakikalardaki ortalama arter basınçları tablo 4.13 ve şekil 4.6’da sunulmuştur.

Tablo 4.13. Derlenme odası ortalama arter basınçları

	Grup M (n=30) Ort±SD	Grup K (n=30) Ort±SD	Grup T(n=30) Ort±SD	<i>p</i>
Derlenme 0. dk	91±17	94±16	90.6±14	0.65
Derlenme 10. dk	92.7±16	92±16	91±16	0.91
Derlenme 20.dk	97±18	95.5±17	93±14	0.62
Derlenme 30.dk	96.5±16	96±15	93±13	0.53

Hastaların postoperatif dönemde derlenme odasına alındıkları an olan 0. dakika ve 10., 20., 30. dakikalardaki ortalama arter basınçları açısından meperidin, ketamin ve tramadol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Aynı zamanda her üç grubun postoperatif ortalama arter basınçlarının değişimleri gruplar içinde

(meperidin, ketamin ve tramadol sırasıyla; tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, $p=0.06$, $p=0.18$, $p=0.69$) ve gruplar arasında farklılık göstermedi ($p=0.71$).



Şekil 4.6. Derlenme odası ortalama arter basınçları

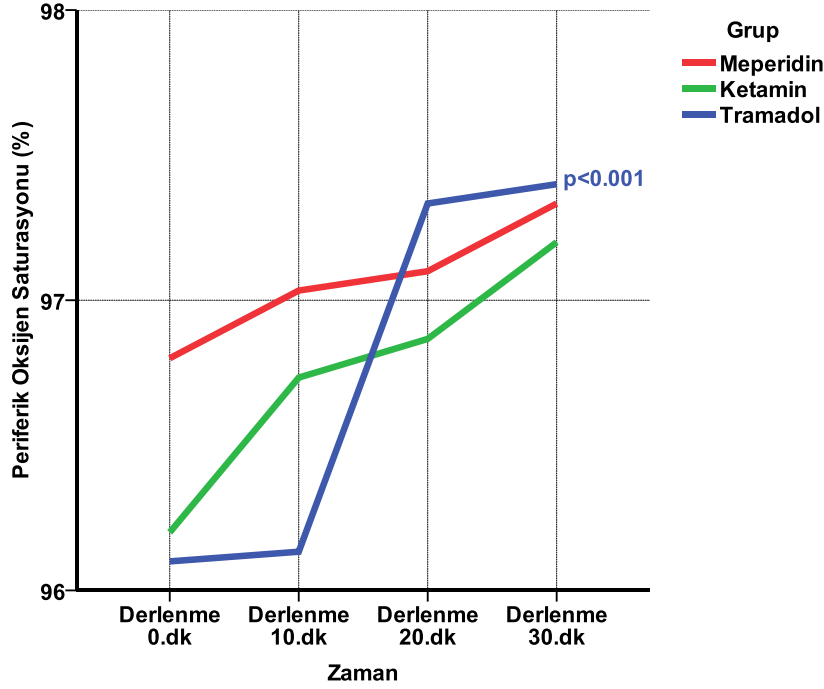
Hastaların postoperatif dönemde derlenme odasına alındıkları an olan 0. dakika ve 10., 20., 30. dakikalardaki periferik oksijen saturasyonları tablo 4.14 ve şekil 4.7’de sunulmuştur.

Tablo 4.14. Derlenme odası periferik oksijen saturasyonları

	Grup M (n=30) Ort±SD	Grup K (n=30) Ort±SD	Grup T(n=30) Ort±SD	<i>p</i>
Derlenme 0. dk	97±3	96.2±2.5	96±4	0.65
Derlenme 10. dk	97±3	97±2	96±4	0.54
Derlenme 20. dk	97±3	97±2	97±2.6	0.80
Derlenme 30. dk	97±3	97±2	97±3	0.95

Hastaların postoperatif dönemde derlenme odasına alındıkları an olan 0. dakika ve 10., 20., 30. dakikalardaki periferik oksijen saturasyonları açısından meperidin, ketamin ve tramadol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Postoperatif takipleri boyunca meperidin grubu ve ketamin grubununun periferik

oksijen saturasyonu değişimleri farklılık göstermezken (meperidin ve ketamin grubu sırasıyla; tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, $p=0.50$, $p=0.09$), tramadol grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, $p<0.001$). Periferik oksijen saturasyonlarının değişimleri açısından gruplar arasında bir farklılığa rastlanmadı ($p=0.22$)



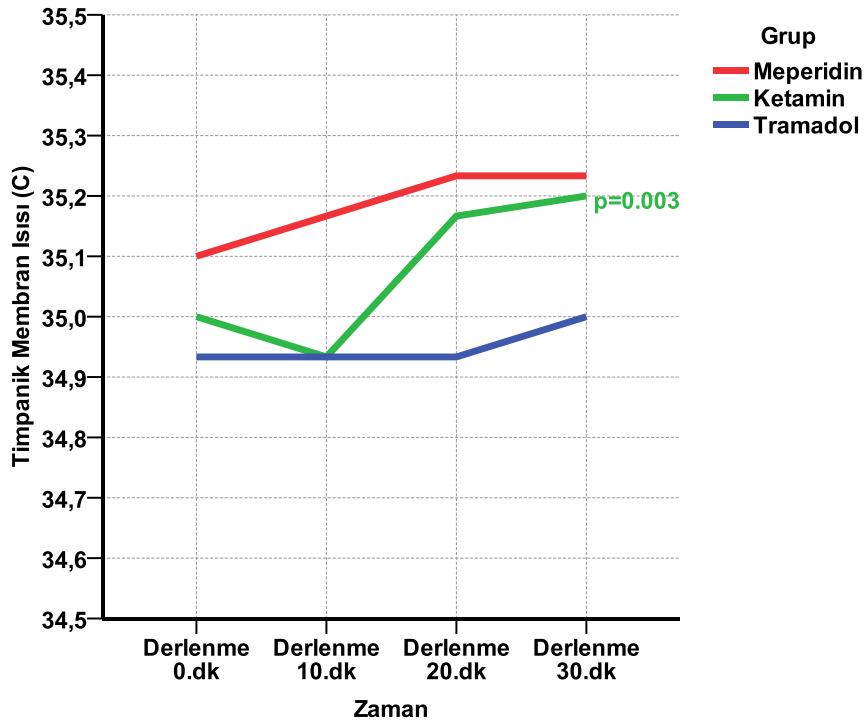
Şekil 4.7. Derlenme odası periferik oksijen saturasyonları

Hastaların postoperatif dönemde derlenme odasına alındıkları an olan 0. dakika ve 10., 20., 30. dakikalardaki timpanik membran ısı ölçümleri tablo 4.15 ve şekil 4.8’de sunulmuştur.

Tablo 4.15. Derlenme odası timpanik membran ısı ölçümleri

	Grup M (n=30) Ort±SD	Grup K (n=30) Ort±SD	Grup T(n=30) Ort±SD	<i>p</i>
Derlenme 0. dk	35.5±0.8	35.4±0.6	35.3±0.9	0.637
Derlenme 10. dk	35.7±0.9	35.4±0.7	35.3±0.7	0.164
Derlenme 20. dk	35.7±0.9	35.6±0.7	35.3±0.7	0.150
Derlenme 30. dk	35.7±1	35.7±0.8	35.4±0.7	0.347
<i>Grup içi p</i>	0.530	0.003	0.377	

Postoperatif dönemde derlenme odasındaki 10'ar dakika ara ile 30 dakika boyunca ölçülen timpanik membran ısı ortalamaları arasında meperidin, ketamin ve tramadol grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, Bonferroni düzeltmesi $p=0.334$). Her üç grupta timpanik membran ısı ortalamalarında artış görülmekle beraber ketamin grubundaki ısı artışının kendi içerisinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, $p=0.003$).



Şekil 4.8. Derlenme odası timpanik membran ısı ölçümleri

Hastaların postoperatif dönemde derlenme odasına alındıkları an olan 0. dakika ve 10., 20., 30. dakikalardaki titreme skorları ve skora göre hasta sayıları tablo 4.16 ve tablo 4.17’de sunulmuştur.

Tablo 4.16. Hastaların titreme skorları

	Grup M (n=30)	Grup K (n=30)	Grup T(n=30)	<i>p</i>
	Median [Min-Maks]	Median [Min-Maks]	Median [Min-Maks]	
Derlenme 0. dk	0 [0 - 3]	0 [0 - 3]	0 [0 - 3]	0.060
Derlenme 10. dk	0 [0 - 3]	0 [0 - 2]	0 [0 - 3]	0.249
Derlenme 20. dk	0 [0 - 2]	0 [0 - 2]	0 [0 - 3]	0.999
Derlenme 30. dk	0 [0 - 2]	0 [0 - 1]	0 [0 - 3]	1.000
<i>p</i>	<0.001	<0.001	0.199	

Postoperatif dönemde derlenme odasındaki 10’ar dakika ara ile 30 dakika boyunca bakılan titreme skorları açısından meperidin, ketamin ve tramadol grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Her üç grupta titreme skorlarında azalma görülmekle beraber meperidin ve ketamin grubundaki azalmanın kendi içerisinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, $p=0.001$).

Tablo 4.17. Titreme skorlarına göre hasta sayıları

	Grup M (n=30)	Grup K (n=30)	Grup T(n=30)	<i>p</i>
Titreme skoru	0 / 1 / 2 / 3	0 / 1 / 2 / 3	0 / 1 / 2 / 3	
Derlenme 0. dk, <i>n</i>	20 / 2 / 4 / 4	20 / 3 / 4 / 3	27 / 1 / 1 / 1	0.334
Derlenme 10. dk, <i>n</i>	21 / 2 / 4 / 3	21 / 5 / 4 / 0	26 / 1 / 2 / 1	0.170
Derlenme 20. dk, <i>n</i>	27 / 2 / 1 / 0	27 / 2 / 1 / 0	27 / 1 / 2 / 0	0.923
Derlenme 30. dk, <i>n</i>	29 / 0 / 1 / 0	29 / 1 / 0 / 0	29 / 0 / 1 / 0	0.431

Derlenme odasına alındıkları an olan 0. dakikada titreme görülmeyen hasta sayıları meperidin ve ketamin grubunda 20, tramadol grubunda 27, grade 1 titreme görülen hasta sayıları meperidin grubunda 2, ketamin grubunda 3, tramadol grubunda 1, grade 2 titreme görülen hasta sayıları meperidin ve ketamin

grubunda 4, tramadol grubunda 1, , grade 3 titreme görülen hasta sayıları meperidin grubunda 4, ketamin grubunda 3, tramadol grubunda 1 olarak saptanmıştır. Derlenme odasına alındıkları an olan 0. dakikada titreme skorlarına göre hasta sayıları bakımından meperidin, ketamin ve tramadol grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Kruskal Wallis testi, $p=0.334$).

Derlenme odası 10. dakikada titreme görülmeyen hasta sayıları meperidin ve ketamin grubunda 21, tramadol grubunda 26, grade 1 titreme görülen hasta sayıları meperidin grubunda 2, ketamin grubunda 5, tramadol grubunda 1, grade 2 titreme görülen hasta sayıları meperidin ve ketamin grubunda 4, tramadol grubunda 2, grade 3 titreme görülen hasta sayıları meperidin grubunda 3, tramadol grubunda 1 olarak saptanırken ketamin grubunda grade 3 titreme görülmemiştir. Derlenme odasına alındıkları an olan 10. dakikada titreme skorlarına göre hasta sayıları bakımından meperidin, ketamin ve tramadol grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Kruskal Wallis testi, $p=0.170$).

Derlenme odası 20. dakikada titreme görülmeyen hasta sayıları meperidin ve ketamin ve tramadol grubunda 27, grade 1 titreme görülen hasta sayıları meperidin ve ketamin grubunda 2, tramadol grubunda 1, grade 2 titreme görülen hasta sayıları meperidin ve ketamin grubunda 1, tramadol grubunda 2 hastada görülürken her üç grupta da grade 3 titreme gözlenmemiştir. Derlenme odası 20. dakikada titreme skorlarına göre hasta sayıları bakımından meperidin, ketamin ve tramadol grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Kruskal Wallis testi, $p=0.923$).

Derlenme odası 30. dakikada titreme görülmeyen hasta sayıları her üç grupta da 29, ketamin grubunda 1 hastada grade 1, meperidin ve tramadol grubunda birer hastada grade 2 titreme görülmüştür. Derlenme odası 30. dakikada titreme skorlarına göre hasta sayıları bakımından meperidin, ketamin ve tramadol grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Kruskal Wallis testi, $p=0.431$).

Hastaların postoperatif dönemde derlenme odasına alındıkları an olan 0. dakika ve 10., 20., 30. dakikalardaki titreme insidansları açısından karşılaştırılmaları tablo 4.18’de sunulmuştur.

Tablo 4.18. Hastaların titreme insidansları

	Grup M (n=30)		Grup K (n=30)		Grup T(n=30)		p
	n	%	n	%	n	%	
Derlenme 0. dk	10	33.3	10	33.3	3	10	0.040
Derlenme 10. dk	9	30	9	30	4	13.3	0.198
Derlenme 20. dk	3	10	3	10	3	10	1.000
Derlenme 30. dk	1	3.3	1	3.3	1	3.3	1.000

Postoperatif dönemde derlenme odasına alındıkları an olan 0. dakikada meperidin ve ketamin grubunda 10’ar hastada (%33.3), tramadol grubunda ise 3 hastada (%10) titreme görülmüştür. Tramadol grubunda titreme görülme insidansı %23.3 daha az saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Pearson Chi-square testi, $p=0.040$).

Derlenme odasında 10. dk’da meperidin ve ketamin grubunda 9’ar hastada (%30), tramadol grubunda ise 4 hastada (%13.3) titreme görülmüştür. Tramadol grubunda titreme görülme insidansı %16.7 daha az saptanmış olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Pearson Chi-square testi, $p=0.198$). Derlenme odasında meperidin, ketamin ve tramadol gruplarında 20. dakikada 3’er ve 30. dakikada 1’er hastada titreme görülmüş olup, her üç grubun da birbirlerine benzer olduğu saptanmıştır (Pearson Chi-square testi, $p=1.000$).

Postoperatif dönemde derlenme odasında titreme görülen hastaların 0. ve 10., 20., 30. dakikalardaki titreme süreleri açısından karşılaştırılmaları tablo 4.19’de sunulmuştur.

Tablo 4.19. Hastaların titreme süreleri

	Grup M (n=30)	Grup K (n=30)	Grup T(n=30)	<i>p</i>
	Median, <i>sn</i> [Min-Maks]	Median, <i>sn</i> [Min-Maks]	Median, <i>sn</i> [Min-Maks]	
Derlenme 0. dk	13 [3 - 600]	25 [5 - 300]	5 [4 - 60]	0.246
Derlenme 10. dk	10 [5 - 600]	20 [5 - 120]	5 [2 - 60]	0.202
Derlenme 20. dk	10 [3 - 240]	50 [5 - 60]	5 [3 - 30]	0.505
Derlenme 30. dk	10 [5 - 15]	60 [6 - 60]	3 [3 - 3]	0.259

Postoperatif dönemde derlenme odasındaki 10'ar dakika ara ile 30 dakika boyunca bakılan titreme süreleri açısından meperidin, ketamin ve tramadol grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Hastaların postoperatif dönemde derlenme odasına alındıkları an olan 0. dakika ve 10., 20., 30. dakikalardaki modifiye gözlemci uyanıklık/sedasyon değerlendirme skalası skorları tablo 4.20 ve şekil 4.9'da sunulmuştur.

Tablo 4.20. Modifiye gözlemci uyanıklık/sedasyon değerlendirme skorları

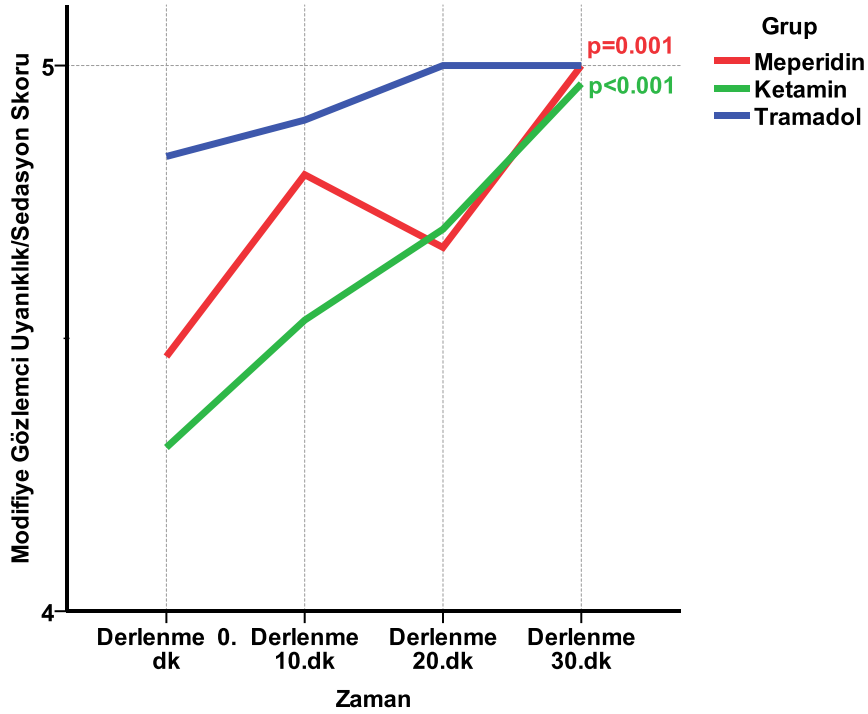
	Grup M (n=30)	Grup K (n=30)	Grup T(n=30)	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Derlenme 0. dk	4.5±1.0	4.3±1.0	4.8±0.5	0.034
Derlenme 10. dk	4.8±0.7	4.5±0.7	4.9±0.4	0.024
Derlenme 20. dk	4.7±0.7	4.7±0.5	5.0	0.012
Derlenme 30. dk	5.0	5.0	5.0	0.368
Grup içi <i>p</i>	0.001	<0.001	0.061	

Derlenme odasına alındıkları an olan 0. ve 10. dakikada bakılan sedasyon skorları açısından en düşük skorlar ketamin grubunda, en yüksek skorlar ise tramadol grubunda saptanmış olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (0. ve 10. dakika sırasıyla Kruskal Wallis testi, $p=0.034$, $p=0.024$). Meperidin grubundaki hastaların sedasyon skorları ortalamaları ketamin grubuna göre

yüksek, tramadol grubuna göre düşük saptanmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

Tramadol grubunun derlenme odası 20. dakikada bakılan sedasyon skorları meperidin ve ketamin grubuna göre daha yüksek saptanmış olup, bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (Kruskal Wallis testi, $p=0.012$).

Modifiye gözlemci uyanıklık/sedasyon değerlendirme skorları ortalamaları açısından 30. dakikada her üç grup arasında klinik ve istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır (Kruskal Wallis testi, $p=0.368$).



Şekil 4.9. Modifiye gözlemci uyanıklık/sedasyon değerlendirme skorları

Şekil 4.9’da görüldüğü gibi ketamin grubundaki hastaların derlenme odasına alındıklarında sedasyon skorlarının en düşük olduğu ve 30 dakikalık postoperatif izlemleri boyunca sedasyon skorlarının arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görülmektedir (Friedman testi, $p<0.001$).

Derlenme odasına alındıkları an ve 10. dakikada meperidin grubundaki hastaların sedasyon skorları ortalaması ketamin grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte,

20. dakikaya doğru meperidin grubundaki hastaların sedasyon skorları ortalamasında düşme eğilimi saptanmış ve ketamin grubu ile benzerlik göstermiştir. Bu düşme eğilimi ile birlikte derlenme odasına alındıkları an ile 30 dakika sonunda bakılan sedasyon skorları açısından meperidin grubunun sedasyon skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış söz konusudur (Friedman testi, $p=0.001$).

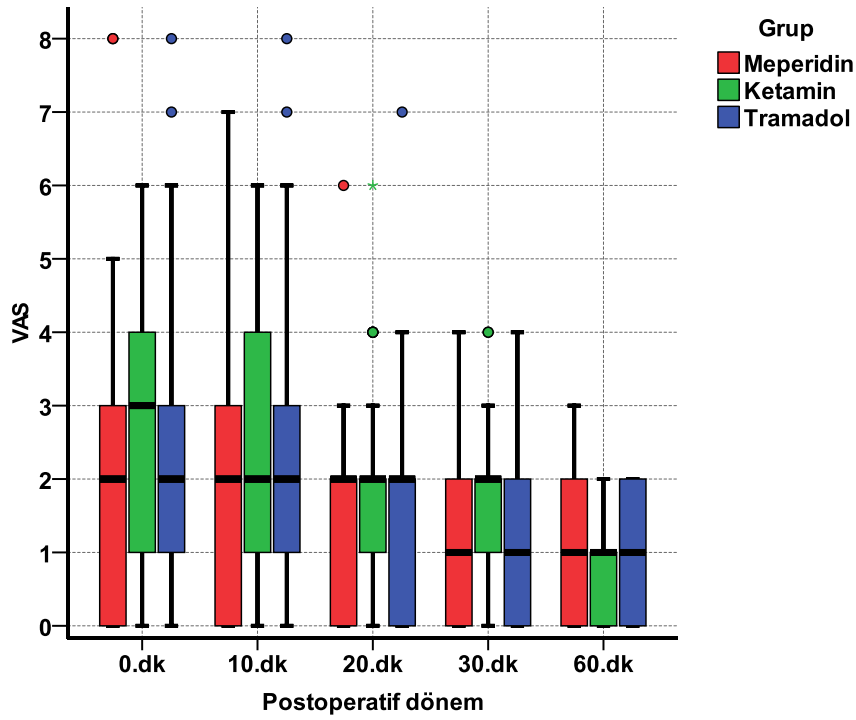
Tramadol grubundaki hastaların ilk 20 dakika boyunca sedasyon skorları ortalaması meperidin ve ketamin grubuna göre daha yüksek ve 30. dakikada benzer seyretmekle birlikte sedasyon skorlarındaki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Friedman testi, $p=0.061$).

Hastaların postoperatif dönemde derlenme odasına alındıkları an olan 0. dakika ve 10., 20., 30. 60. dakikalardaki vizüel analog skala (VAS) değerleri tablo 4.21 ve şekil 4.10'da sunulmuştur.

Tablo 4.21. Postoperatif vizüel analog skala değerleri

	Grup M (n=30)	Grup K (n=30)	Grup T(n=30)	<i>p</i>
	Median [Min-Maks]	Median [Min-Maks]	Median [Min-Maks]	
Derlenme 0. dk	2 [0 - 8]	3 [0 - 6]	2 [0 - 8]	0.195
Derlenme 10. dk	2 [0 - 7]	2 [0 - 6]	2 [0 - 8]	0.644
Derlenme 20. dk	2 [0 - 6]	2 [0 - 6]	2 [0 - 7]	0.329
Derlenme 30. dk	1 [0 - 4]	2 [0 - 4]	1 [0 - 4]	0.275
Derlenme 60. dk	1 [0 - 3]	1 [0 - 2]	1 [0 - 2]	0.798
<i>Grup içi p</i>	<0.001	<0.001	<0.001	

Derlenme odasına alındıkları an olan 0. ve 10., 20., 30. ve 60. dakikada bakılan VAS skorları açısından gruplar arasından herhangi bir farklılık saptanmadı. Meperidin, ketamin ve tramadol gruplarının her üçünde de hastaların VAS değerleri ilk 1 saat içerisinde anlamlı olarak azaldı (Friedman testi, $p<0.001$).



Şekil 4.10. Postoperatif vizüel analog skala değerleri

Hastaların derlenme odasında 60 dakika süren postoperatif izlemlerinde görülen yan etkiler ve insidansları tablo 4.22’de sunulmuştur.

Tablo 4.22. Postoperatif yan etki insidansları

	Grup M (n=30)		Grup K (n=30)		Grup T(n=30)		p
	n	%	n	%	n	%	
Bulantı	5	16.7	9	30	5	16.7	0.344
Kusma	1	3.3	-	-	1	3.3	0.439
Hipotansiyon	-	-	-	-	-	-	-
Hipertansiyon	7	23.3	8	26.7	6	20	0.830
Taşikardi	1	3.3	-	-	1	3.3	0.439
Halüsinasyon	-	-	-	-	-	-	-
Deliryum	-	-	-	-	-	-	-
Boşlukta yürüme hissi	-	-	-	-	-	-	-
Nistagmus	-	-	-	-	-	-	-
Desaturasyon	1	3.3	1	3.3	1	3.3	1.000

Postoperatif derlenme odasındaki takiplerinde meperidin ve tramadol gruplarında 5’er hastada (%16.7), ketamin grubunda ise 9 hastada (%30) bulantı görülmüş

olup istatistiksel olarak gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. (Pearson Chi-square testi, $p=0.344$).

Meperidin ve tramadol grubunda 1'er hastada kusma görülürken ketamin grubunda kusma görülmemiştir (Pearson Chi-square testi, $p=0.439$).

Meperidin grubunda 7 (%23.3), ketamin grubunda 8 (%26.7), tramadol grubunda 6 hastada (%20) postoperatif hipertansiyon görülmüş olup, istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (Pearson Chi-square testi, $p=0.830$). Her üç grupta da hipotansiyon izlenmemiştir.

Meperidin ve tramadol grubunda 1'er hastada taşikardi görülmüş, ketamin grubunda ise buna rastlanmamıştır.

Halusinasyon, deliryum, boşlukta yürüme hissi ve nistagmus gibi yan etkiler hiçbir hastada görülmemiştir.

Her üç grupta da 1'er hastada (%3.3) desaturasyon görülmüştür.

Hastaların postoperatif bulantı ağrı ve titremelerine yönelik tedavileri ve tedavi uygulama insidansları tablo 4.23'de sunulmuştur.

Tablo 4.23. Postoperatif uygulanan tedaviler ve insidansları

	Grup M (n=30)		Grup K (n=30)		Grup T(n=30)		P
	n	%	n	%	n	%	
Metoklopramid ihtiyacı	5	16.7	9	30	5	16.7	0.344
Lornoksikam ihtiyacı	21	70	18	60	16	53.3	0.411
Meperidin ihtiyacı (Ağrı için)	14	46.7	19	63.3	9	30	0.035
Meperidin uygulama sayısı (Ağrı için)							0.110
Uygulama yok	16	53.3	11	36.7	21	70	
1 doz uygulama	11	36.7	16	53.3	6	20	
2 doz uygulama	3	10	3	10	2	6.7	
3 doz uygulama	-	-	-	-	1	3.3	
Meperidin ihtiyacı (Titreme için)	8	26.7	7	23.3	3	10	0.233

Postoperatif bulantı ve/veya kusma nedeniyle metoklopramid ihtiyacı meperidin ve tramadol gruplarında 5'er hastada (%16.7), ketamin grubunda ise 9 hastada (%30) gelişmiştir. Ketamin grubunda antiemetik ihtiyacı daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Pearson Chi-square testi, $p=0.344$).

Postoperatif ağrı nedeniyle lornoksikam ihtiyacı meperidin grubunda 21 (%70), ketamin grubunda 18 (%60) ve tramadol grubunda 16 (%53.3) hastada gelişmiştir. İlk analjezik olarak nonsteroidal antiinflamatuvar tedavi ihtiyacı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Pearson Chi-square testi, $p=0.411$).

Lornoksikam'a rağmen ilk 30 dakikada ağrısı devam eden veya VAS skoru ≥ 3 olması nedeniyle meperidin ihtiyacı duyulan hasta sayıları; meperidin grubunda 14 (%46.7), ketamin grubunda 19 (%63.3), tramadol grubunda ise 9 (%30) olarak saptandı. Tramadol grubunda diğer iki gruba göre meperidin ihtiyacı duyulan hasta sayısının daha az olduğu ve bununda istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Pearson Chi-square testi, $p=0.035$).

Her üç grupta analjezik olarak meperidin ihtiyacı olan hastaların ilaç uygulama sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Pearson Chi-square testi, $p=0.110$).

Grade ≥ 2 veya 5 dakikadan uzun süren postoperatif titreme nedeniyle meperidin ihtiyacı meperidin grubunda 8 (%26.7), ketamin grubunda 7 (%23.3), tramadol grubunda ise 3 (%10) hastada gelişmiştir. Her üç grup arasında titreme tedavisi açısından meperidin uygulanan hasta sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Pearson Chi-square testi, $p=0.233$).

5. TARTIŞMA

Titreme postoperatif dönemde hasta konforunu azaltan ve özellikle oksijen tüketimini ve katekolamin salınımını artırarak çeşitli sistemik problemlere yol açan bir komplikasyondur ⁹⁶. Genel anesteziden sonra titreme görülme sıklığı %5-65'dir ^{3, 43}.

Crossley ve ark'ı yaptıkları çalışmada postoperatif titremenin yaş, cinsiyet, premedikasyon ve anestezi tekniği gibi birçok faktör ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir ²¹. Bu çalışmada yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, cinsiyet, ASA sınıflaması gibi demografik ve medikal özellikler bakımından hasta grupları arasında fark gözlenmemiştir. Yine cerrahi yöntem (açık veya laparoskopik cerrahi), cerrahi ve anestezi süreleri açısından da hasta grupları birbirine benzerdir.

Anestezi sonrası titremenin sebebine yönelik yapılan çalışmalarda vücut ısısındaki değişikliklerin etken olabileceği düşünülmüştür. Eberhart ve ark'nın genel anestezi alan 1340 hastada postanestezik titremenin bağımsız risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında üç major risk faktörü tanımlamışlardır. Bunlar en önemlisi genç yaş olmak üzere, endoprostatik cerrahi ve kor hipotermisidir ⁹⁷. Kim ve ark'nın ambulatuvar ürolojik cerrahilerde önceden ısıtılmış ve oda sıcaklığındaki intravenöz sıvıların postanestezik hipotermi ve titreme insidansı üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında önceden ısıtılmış intravenöz sıvı verilen hastalarda hipotermi ve titreme insidansını daha düşük bulmuşlardır ⁹⁸. Horn ve ark'ı, 120 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 40 hastada operasyon sırasında aktif ısıtma uygulamamışlar ve hipotermiye izin vermişler, kalan 80 hastada ise aktif ısıtma uygulayarak hastaların postoperatif ısı düzeylerini preoperatif ısılarının üzerinde tutmuşlardır ⁹⁹. Sonuçta hipotermiye izin verilen grupta anestezi sonrası titreme %50 (20 hasta) oranında gözlenirken aktif ısıtma uygulanan grupta bu oran %22 (20 hasta) bulunmuştur. Isıtıldıkları halde titreme görülen hastaların %55'inde (11 hasta) titremeye vazodilatasyonun eşlik ettiği

izlenmiştir ve bu durum titremenin vücut ısısı ile ilgili olmadığı sonucunu doğurmuştur.

Bu çalışmada ameliyathane odası ortam sıcaklığının 22-24°C’de sabit tutulması, hastalara aktif ısıtma uygulanmaması ve intravenöz sıvıların da oda ısısında uygulanması bakımından her üç grup birbirlerine benzerdir. Postoperatif dönemde her üç grupta timpanik membran ısı ortalamaları 35-36°C arasında seyretmiş ve farklılık gözlenmemiştir.

Postanesteziik titremenin farmakolojik tedavisi için birçok farklı ajan kullanılmış ve bu ajanlarla farklı klinik sonuçlar bildirilmiştir^{6, 14, 15, 48, 94, 95, 100, 101}. Anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılan intravenöz ve volatil anesteziiklerin postoperatif titreme üzerine farklı etkileri olduğu bildirilmektedir. Propofolün vazokonstriksiyon ve titremeyi tetikleyen kor ısıyı belirgin olarak düşürdüğü böylelikle titreme eşiğini azalttığı, artan dozlarda da vazokonstriksiyon-titreme aralığını artırdığı bulunmuştur³⁷. İndüksiyon ajanlarından propofol ve tiyopental karşılaştırıldığında; propofol uygulanan hastalarda tiyopental uygulanan hastalara göre postoperatif titreme insidansı daha düşük bulunmuştur¹⁰². Cheong ve ark da yaptıkları çalışmada aynı sonuçlara ulaşmışlardır¹⁰³.

Fentanil, alfentanil, remifentanil ve sulfentanil gibi opioid ajanların postanesteziik titreme üzerine etkilerini araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Naito ve ark’nın total intravenöz anestezi uygulamalarında remifentanil ve fentanil kullanmışlar ve remifentanil alan hastalarda intraoperatif vücut ısısının daha düşük olduğunu ve anestezi sonrası titremenin daha fazla olduğunu göstermişlerdir¹⁰⁴. Asmussen ve ark göz cerrahilerinde propofol/remifentanil ve propofol/fentanil/alfentanil ile yaptıkları genel anestezi uygulamalarında propofol/remifentanil grubunda anestezi sonrası titremenin daha sık olduğunu belirtmişlerdir¹⁰⁵. Kurz ve ark, insanlarda opioidlerin termoreglatuvar etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; alfentanilin termoreglatuvar yetersizlik oluşturma paterninin terleme eşiğini hafif artırması, vazokonstriksiyon ve titreme eşiğini lineer olarak azaltması gibi özellikleriyle genel anesteziiklere benzediğini bildirmişlerdir³⁶.

Lauta ve ark beyin cerrahisinde volatil anestezi (sevofluran/remifentanil) ile intravenöz anestezi (propofol/remifentanil) derlenme zamanı ve anestezi sonrası titreme de olmak üzere postoperatif yan etkiler açısından karşılaştıkları çok merkezli çalışmalarında volatil anestezi ile intravenöz anestezi birbirlerine üstünlüklerinin olmadığını belirtmişlerdir ¹⁰⁶. Bunun yanında Horn ve ark'nın total intravenöz (propofol) ve volatil anestezide (nitroz oksit/isofluran) intraoperatif profilaktik klonidin etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada postanestezi titremenin klonidin uygulanmayan propofol anestezisinde yine klonidin uygulanmayan isofluran anestezisine göre belirgin olarak daha az rastlandığını göstermişlerdir ¹⁰⁷. Kleinschmidt ve ark lomber diskektomilerde postoperatif derlenme karakteristikleri açısından sevofluran ve desfluranı birbirleri ile karşılaştırdıkları remifentanil tabanlı anestezi uygulamalarında postanestezi titreme bakımından her iki volatil anestezi arasında farklılık olmadığını bildirmişlerdir ¹⁰⁸.

Bu çalışmada anestezi indüksiyonu, idame ve uyanma dönemlerinde uygulanan anestezi ilaçları ve yöntemler bakımından her 3 grup arasında herhangi bir farklılık yoktur.

De Witte ve ark tramadolün postanestezi titreme üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında (tramadol grubu: 3mg/kg, kontrol grubu: %0.9 serum fizyolojik) yara yerinin kapatılmasının başlangıcında yapılan yüksek doz tramadolün ekstübasyon süresini uzatmaksızın postanestezi titremeyi önlediğini bildirmişlerdir ¹⁰⁹.

Mathews ve ark tramadolün farklı dozlarının (yüksek doz grubu: tramadol 2mg/kg, düşük doz grubu: tramadol 1mg/kg, ve kontrol grubu: %0.9 serum fizyolojik) yara yerinin kapatılması sırasında uygulandığı postanestezi titreme üzerine etkilerini inceledikleri araştırmalarında titreme insidanslarını sırasıyla %2, %4 ve %48 bulmuşlar, kusma ve sedasyon gibi yan etkiler ile ekstübasyon süreleri açısından farklılık saptamamışlardır ¹¹⁰.

Bicer ve ark'nın postanestezik titremeyi önlemedeki etkinliğini araştırdıkları deksmedetomidin ve meperidini plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki ilacın ekstübasyon süresini uzattığını bildirmişlerdir ¹¹¹.

Norouzi ve ark'nın anestezi sonrası titremeyi önlemede ketamin etkinliğini ve optimum dozunu araştırdıkları çalışmalarında (0.125 mg/kg ketamin grubu, 0.25 mg/kg ketamin grubu, 0.5 mg/kg ketamin grubu) 0.25 mg/kg dozunda uygulanan ketaminin ekstübasyon süresini uzatmadığı, halusinasyona daha az neden olduğu saptanmıştır ¹¹².

Bu çalışmada ekstübasyon süreleri açısından meperidin, ketamin ve tramadol grupları arasında herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

Tramadol zayıf opioid agonistik, epinefrin ve norepinefrin gibi monoamin nörotransmitterlerin geri alınımını inhibe edici etkileri olan sentetik bir ajandır ¹¹³, ¹¹⁴. Hayvan çalışmalarında kardiyak miyositlerde voltaj bağımlı L tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek negatif inotropik etki gösterdiği bildirilmiştir ¹¹⁵. Aynı zamanda tramadolün asetilkolin aracılı muskarinik reseptör yanıtını inhibe ettiği, yüksek dozlarda endotelden NO salınımını artırarak vazodilatasyona yol açtığı bilinmektedir ¹¹⁶, ¹¹⁷. Bu çalışmada tramadol uygulandıktan sonra kalp hızında başlangıçta düşmeyi takiben bir artış paterni gözlenmiştir. Kalp hızındaki bu dalgalanma tramadolün yukarıda bahsedilen etkilerden kaynaklanmış olabilir. Bununla birlikte intravenöz tramadolün kalp üzerindeki etkilerini açıklayabilecek yeni çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Meperidin histamin salınımına ve miyokardiyal depresyona (negatif inotropik etki) neden olmakla beraber kalp hızı üzerine atropin benzeri etki gösterir ¹¹⁸. Bu çalışmada intravenöz meperidin uygulanmasından sonra görülen ılımlı kalp hızı artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ketaminin düşük analjezik dozlarında dahi plazma epinefrin ve norepinefrin düzeyini yükselterek sempatomimetik etki ile kalp hızı ve kan basıncını artırdığı bilinmektedir ¹¹⁹⁻¹²¹. Bu çalışmada da ketamin uygulamasından sonra kalp hızı artışının ve ortalama kan basıncının da 20. dakikada meperidin ve tramadol

gruplarına göre daha fazla olması klinik ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Postoperatif dönemde derlenme odasında her üç grubun kalp hızı ve ortalama kan basıncı takipleri arasında bir farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç çalışma ilaçlarının hemodinamik sisteme olan etkilerinin sonlanması nedeniyle elde edilmiş olabilir.

Morel ve ark'nın ketamin infüzyonunun solunum paterni, torakoabdominal hareket ve tidal sonu karbondioksit düzeyi üzerine etkilerini noninvazif yöntemle araştırdıkları çalışmalarında ketaminin ventilasyonun komponentleri olan solunum çıkışını ($\text{tidal hacim/inspirasyon süresi} = V_T/V_i$), solunum zamanlamasını ($\text{inspirasyon süresi/total solunumsal döngü zamanı} = T_i/T_{\text{tot}}$) iyileştirerek dakika ventilasyonunu belirgin ve devamlı olarak artırdığını göstermişlerdir ¹²². Ketaminin insanlarda ventilasyonu stimüle edici etkisinin altında yatan mekanizma halen bilinmemektedir. Santral ve/veya periferik stimüle edici bir etki söz konusu olabilir. Ketaminin kardiyovasküler etkilerini inceleyen çalışmalara göre sempatomimetik etkisinin primer olarak beyin sapı yapılarına direkt etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir ¹²³. Ketaminin adrenal katekolamin salınımıyla birlikte pitüiter-adrenal aksı aktive etmesine ikincil olarak da solunum artabilir ¹²⁴. Bununla birlikte insanlarda norepinefrin ve isoproterenol infüzyonunun dakika ventilasyonu artırdığı ve arteriyel kemoreseptörlerin periferik stimülasyonu ile tidal sonu karbondioksit basıncını azalttığı da gösterilmiştir ¹²⁵. Persson ve ark sağlıklı erkek gönüllülerde yaptıkları çalışmalarında alfentanilin solunum sayısını azaltarak indüklediği hipoventilasyonu, ketaminin konsantrasyona bağlı bir şekilde solunum sayısını artırarak antagonize ettiğini belirtmişlerdir ¹²⁶. Literatürden farklı olarak bu çalışmada hastalara kontrollü mekanik ventilasyon uygulanmış olmakla birlikte çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki parsiyel karbondioksit basınçları ketamin uygulanan grupta, meperidin ve tramadol uygulanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşme eğilimi göstermiştir.

Genel anestezi sırasında hastaların kor ısı 3°C azalabilir ¹²⁷. Hipoterminin derinliği kullanılan genel anesteziklerin tipi, miktarı, cerrahi işlemin süresi ve ortam sıcaklığına bağlıdır ¹²⁸. Genel anestezi sırasında kor ısı ilk 1 saat

içerisinde 1-1.5°C olmak üzere hızlı bir düşme, takip eden 2-3 saatlik periyotta da plato ısıya ulaşana kadar daha yavaş bir düşme gösterir ³⁰.

Aksiller ısı ile postanestezik titreme arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir ¹⁰⁰. Bu çalışmada meperidin, ketamin ve tramadol gruplarındaki hastaların timpanik membran ısıları indüksiyon öncesinden ilaç uygulanmasına kadar geçen intraoperatif dönemde benzer şekilde azalmıştır ve postoperatif dönem ölçümlerinde de gruplar arası farklılık gözlenmemiştir.

İnhalasyon ajanlarının vazokonstrüksiyon ve titreme eşiğini azalttığı bilinmektedir ¹²⁹. Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada sevofluranın doz bağımlı olarak titreme eşiğini azalttığı gösterilmiştir ³³. Benzer şekilde inhalasyon anesteziikleri sıcağa yanıt eşiğini, terlemeyi ve vazodilatasyonu artırmaktadır ¹³⁰. Propofol de vazodilatasyona yol açarak merkezden perifere doğru ısı kaybını artırmaktadır ¹³¹. NMDA reseptörlerinin kompetitif antagonisti olan ketamin termoregülasyonun çok çeşitli seviyelerinde rol oynamaktadır. Ratlarda ketamin uygulaması preoptik anterior hipotalamus nöronlarının ateşleme hızlarını artırmıştır. Bununla birlikte NMDA reseptörleri lokus cereleustaki noradrenerjik ve serotonerjik nöronları düzenleyerek etkisini göstermektedir. Serotonin dorsal raphe nükleusta bulunan NMDA reseptörlerinin etkisini artırmaktadır. Sonuç olarak NMDA reseptörleri spinal kordun arka boynuzundaki assendan nössiseptif iletimi düzenlemektedir ⁴. Buna ek olarak ketamin; desendan inhibitör monoaminerjik ağrı yollarında amin geri alınımını bloke eden, muskarinik reseptörler ile etkileşim gösteren, lokal anestezi ve K opioid reseptör agonistik etkilere sahip bir ilaçtır. Ketaminin titremeyi sınırlaması, hipotalamus üzerine olan etkisi yada norepinefrinin β -adrenerjik etkisi ile titreme oluşturmaksızın termogenezi sağlamasıyla gerçekleşebilir ¹⁷.

Ketamin sempatik stimülasyona ve vazokonstrüksiyona yol açar. Ketaminin bu etkisi midazolamin tonik termoregulator vazokonstrüksiyonu inhibe ederek vücut kor ısısını azaltıcı etkisinin tersinedir ¹³². Kinoshita ve ark spinal anestezi sırasında propofol ile sedatize edilen hastalarda düşük doz ketamin infüzyonunun vücut ısısında düşmeyi engellediğini göstermişlerdir ¹³³. Kose ve ark'nın spinal anestezi altında yapılan sezeryan cerrahilerinde postoperatif titremenin

önlenmesinde profilaktik ketaminin iki farklı dozunu, plasebo ile karşılaştırdıkları araştırmalarında tüm çalışma zamanlarında plasebo uygulanan gruptaki hastaların ketamin uygulanan gruplara göre timpanik membran ısılarını daha düşük saptamışlardır ¹³⁴. Honarmand ve ark tek başına midazolam ile yapılan premedikasyona göre ketamin ile kombinasyonun hipotermiyi önlediğini bildirmişlerdir ¹³⁵. Bunun sebebi ketaminin midazolamın indüklediği arteriovenöz şant vazodilatasyonunu önlemesi olabilir.

Bu çalışmada ketamin grubunda ilk 10 dakikada vücut kor ısısının artış eğiliminde olmayıp, 10. dakikadan sonra hızla artması ketaminin periferik arteriovenöz shunt vazodilatasyonunu engellemesi nedeniyle olabilir. Ketaminin yaptığı periferik vazokonstriksiyon ile vücut kor ısısının pasif eksternal ısı koruyucu önlemlerden daha az etkilenmesi aynı zamanda vücut kor ısısının meperidin ve tramadole göre daha geç artış göstermesi ile ilişkili olabilir. Bu çalışmada ketamin grubunda diğer gruplara göre daha geç olmakla birlikte hızlı görülen ısı artışı yine periferik vazokonstriksiyon ile korunan vücut kor ısısının pasif koruyucu önlemler yanında β-adrenerjik etki ile temogenezi artırmasından kaynaklanıyor olabilir.

Mohta ve ark'nın yara yeri kapatılması sırasında intravenöz olarak üç farklı dozda uygulanan profilaktik tramadol (1, 2, 3mg/kg) ile meperidini (0.5mg/kg) karşılaştırdıkları çalışmalarında üç farklı dozda uygulanan tramadolün postanesteziik titremeyi önlemede meperidin kadar etkin ve kıyaslanabilir olduğunu bildirmişlerdir ¹³⁶.

Heid ve ark remifentanil ve isofluran anestezisi altında yapılan lomber disk cerrahilerinde intraoperatif dönemde 2mg/kg dozunda uygulanan tramadolün postanesteziik titreme insidansı ve şiddetini, ağrı, postoperatif bulantı-kusma, sedasyon, kalp hızı, kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu gibi yan etkileri artırmadan plaseboya göre azalttığını savunmuşlardır ¹³⁷.

Mathews ve ark genel anestezi alan hastalarda cerrahi yara yerinin kapatılması sırasında iki farklı dozda tramadol uygulamışlar, postanesteziik titremeyi yüksek doz grubunda (2mg/kg) %2, düşük doz grubunda (1mg/kg) %4, plasebo

grubunda %48 olarak bulmuşlar ve tramadolün postanestezik titremeyi önlemedeki etkinliğini kuvvetle desteklemişlerdir ¹¹⁰.

Tramadol spinal kordda seratonin (5-hidroksitriptamin) ve norepinefrin geri emilimini inhibe eden bir ajandır. Bu termoreglatuvar kontrolü etkileyen seratonin salınımını kolaylaştırır.

Bhatnagar ve ark postanestezik titreme tedavisindeki etkinlikleri açısından tramadol ile meperidini karşılaştırdıkları çift kör kontrollü çalışmalarında 1mg/kg dozunda uygulan intravenöz tramadolü, 0.5mg/kg dozunda uygulanan meperidine göre daha etkin bulmuşlardır ¹⁰¹.

Meperidinin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte direkt olarak termoreglatuvar merkezi veya opioid reseptörlerini etkiliyor olabilir. Büyük olasılıkla NMDA reseptörlerine de antagonist etkiyle birçok seviyede termoregulasyonu düzenlemektedir. Meperidin morfine benzer şekilde μ -opioid reseptörleri üzerine agonistik etkisi ile analjezik özelliklerini göstermektedir ¹³⁸. Naloksanın yüksek dozlarda μ ve κ reseptörlerini bloke ederek meperidinin titremeyi önleyici etkisini inhibe ettiği, düşük dozda ise sadece μ reseptörlerini bloke edebildiğinden meperidinin analjezik etkisini inhibe ettiği fakat titremeyi önleyici etkisini ortadan kaldıramadığı bilinmektedir ¹³⁹. Bu nedenle meperidinin κ -reseptörlerine agonistik etkisinin titremeyi önlemede daha ön planda olduğu savunulmaktadır ¹⁴⁰. Terasako ve ark, postanestezik titremeyi önlemede κ reseptörlerine daha selektif bir ajan olmasına rağmen pentazosinin etkili olmadığını bildirmişlerdir ¹⁴¹. Takada ve ark yaptıkları çalışmada pentazosinin κ reseptör selektif bir ajan olmasına rağmen postanestezik titremeyi inhibe etmedeki bu başarısızlığından dolayı, meperidinin titremeyi tedavi edici özelliğinin, κ reseptör aktivitesi yerine α -2_B reseptör aktivitesi ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır ¹⁴². Meperidinin α -2 reseptör aracılı etki mekanizması, klonidin gibi α -2 reseptör agonistlerinin postanestezik titremeyi önleme ve tedavisindeki başarılı kullanımlarıyla da desteklenmektedir ^{15, 26, 107, 143, 144}.

Ketamin fensiklidin derivesi, disosiyatif anestezide kullanılan EEG'de talamus ve limbik sistem ayrışması ile karakterize özellikler gösteren bir ajandır. Bazı

çalışmalarda NMDA reseptörlerinin kompetitif antagonisti olan ketaminin postanestezi titremeyi inhibe ettiği gösterilmiştir ^{134, 145}. Kose ve ark spinal anestezi altında sezeryan operasyonlarında profilaktik olarak uygulan 0.25mg/kg dozunda ketaminin 0.5mg/kg dozu kadar etkili olduğunu bildirmişlerdir ¹³⁴.

Eydi ve ark kulak burun boğaz cerrahilerinde postoperatif titreme tedavisinde 0.5mg/kg meperidin ile 0.2mg/kg ketamini karşılaştırdıkları çalışmalarında meperidinin ketamine belirgin bir üstünlük sağlamadığını göstermişlerdir ¹⁴⁶. Başka bir çalışma postanestezi titremeyi kontrol altına almada ketamin ve meperidin arasında belirgin bir farklılık olmamakla birlikte ketaminin yüksek yan etki insidansı nedeniyle meperidinin tercih edilmesi gerektiğini savunmuştur ^{147, 148}. Benzer bir çalışmada meperidin grubunda postanestezi titreme görülen vakaya rastlanmamakla birlikte düşük doz profilaktik ketaminin tonsillektomi cerrahisi uygulanan çocuklarda meperidine göre postanestezi titremeyi kontrol altına almada daha etkili olduğu bildirilmiştir ¹⁴⁹. Dal ve ark'nın genel anestezi alan hastalarda profilaktik olarak 0.5mg/kg dozunda uygulanan ketamini, 20mg meperidin ile kıyasladıkları çalışmada düşük doz ketamini postanestezi titremeyi önlemede meperidin kadar etkin bulmuşlardır ⁴.

Bu çalışmada derlenme odasına alındıklarında postanestezi titreme görülen hasta oranı tramadol grubunda (%10) meperidin ve ketamin gruplarına (%33.3) göre belirgin olarak daha azdı ($p=0.04$). Postoperatif 10. dakikada da titreme görülen hasta oranı istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte tramadol grubunda (%13.3) meperidin ve ketamin gruplarına (%30) göre daha azdı. 20. ve 30. dakikalarda ise postanestezi titreme görülen hasta oranları her üç grupta da farklılık göstermedi. Titreme derecelerine göre hasta sayıları açısından istatistiksel farklılık saptanmamakla birlikte, derlenme odasına alındıklarında grade ≥ 2 titreme görülen hasta sayıları sırasıyla; meperidin grubunda 8, ketamin grubunda 7, tramadol grubunda ise 2 olarak saptandı. Postoperatif derlenme döneminin 10. dakikasında grade ≥ 2 titreme görülen hasta sayısının ketamin grubunda 4'e, meperidin grubunda ise 7'e düştüğu saptandı. Bununla birlikte postoperatif derlenme döneminin 10. dakikasında ketamin grubunda hiçbir hastada grade 3

titreme görülmezken, tramadol grubunda sadece 1 hastada, meperidin grubunda ise 3 hastada grade 3 titreme saptanması dikkat çekiciydi.

Bu çalışmada postoperatif dönemde meperidin ve ketamin grupları titreme skorlarının median değerlerinin tramadol grubuna göre anlamlı şekilde düşmesinin nedeni bu gruplarda başlangıçta titreme görülen hasta sayısının ve titreme şiddetinin tramadol grubuna göre daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

Bu çalışmada da 1mg/kg dozunda uygulanan tramadol, 0.3mg/kg dozunda uygulanan meperidine ve 0.25mg/kg dozunda uygulanan ketamine göre postanesteziik titremenin profilaktik tedavisinde daha etkili bulunmuştur ($p=0.04$). Meperidin ve ketamin grupları postanesteziik titreme insidansları açısından benzer şekilde seyretmekle beraber, klinik olarak titreme şiddetinin ketamin uygulanan hastalarda daha düşük seyretmesi dikkat çekiciydi.

Postoperatif ağrının postanesteziik nontermoreglatuvar titremeye neden olduğu ve ağrı tedavisinin bunu azalttığı bilinmektedir ^{1, 150, 151}. Bu araştırmada her üç grubun postoperatif VAS ağrı skorları arasında bir farklılık saptanmamasına rağmen postanesteziik titreme insidanslarının farklı olması; postanesteziik titremenin sadece postoperatif ağrıya bağlı nontermoreglatuvar mekanizmalarla açıklanamayacağını, cerrahiye bağlı sitokin salınımı ve kor hipotermisine bağlı termoreglatuvar mekanizmaların da rol oynadığını desteklemektedir ¹⁵¹.

Rama ve ark'nın nöroaksiyal anestezi uygulanan hastalarda postanesteziik titremenin önlenmesinde profilaktik ketamin, klonidin ve tramadolü plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmalarında ketamin uygulanan hastaların diğer gruplara göre daha sedatize olduğunu saptamışlardır ¹⁵². De Witte ve ark'nın cerrahi yara yerinin kapatılması sırasında intravenöz uygulanan 3mg/kg dozunda tramadolün postoperatif etkilerini saline ile karşılaştırarak araştırdıkları çalışmalarında sedasyon düzeyi ve ekstübasyon zamanları üzerine tramadolün olumsuz etki oluşturmadığını savunmuşlardır ¹⁰⁹. Mathews ve ark'nın cerrahi yara yerinin kapatılması sırasında intravenöz yüksek doz (2mg) ve düşük doz (1mg/kg) tramadolü, %0.9 salin ile karşılaştırdıkları çalışmalarında ekstübasyon zamanı ve

sedasyon açısından her iki dozun da olumsuz bir etki yaratmadığını bildirmişlerdir¹¹⁰. Mohta ve ark'nın yara yeri kapatılması sırasında intravenöz olarak üç farklı dozda uygulanan profilaktik tramadol (1, 2, 3mg/kg) ile meperidini (0.5mg/kg) karşılaştırdıkları çalışmalarında; 2mg/kg dozunda uygulanan tramadolün postoperatif dönemde aşırı sedasyon oluşturmaksızın titremeyi önleyici ve analjezik etkinlik bakımından da iyi bir seçenek olduğunu belirtmişlerdir¹³⁶.

Bu çalışmada modifiye gözlemci uyanıklık/sedasyon değerlendirme skalası (MOAA/S) ile değerlendirilen uyanıklık ve sedasyon skorları tramadol grubunda derlenme odasındaki ilk 10 dakikada ketamin grubuna, 20. dakikada ise hem ketamin hem de meperidin grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Derlenme odasındaki 30. dakikada ise her üç grubun sedasyon skorları arasında bir farklılık saptanmamıştır.

Meperidin ve ketamin uygulanan hastaların MOAA/S skorları 30 dakikalık postoperatif izlemde belirgin şekilde artış gösterirken, tramadol grubunda ise bu artış belirginlik göstermemiştir.

Tüm bunların nedeni; tramadol uygulanan hastaların sedasyon ve uyanıklık skorlarının derlenme odasına geldiklerinde diğer gruplara göre daha yüksek olması, aynı zamanda da özellikle 20. dakika olmak üzere meperidine göre daha hızlı yükselmesi nedeniyledir.

Ketaminin nistagmus, halusinyasyon, delirium, boşlukta yürüme hissi, taşikardi, bulantı gibi istenmeyen yan etkilerinin olduğu iyi bilinmektedir¹⁵³. Çift kör planlanmamış ve kontrol grubu bulundurmamakla birlikte Sharma ve ark postanestezik titreme tedavisinde 0.5mg/kg dozunda ketamin kullanıldığı çalışmalarında iki hastada halusinyasyon, dört hastada da deliryum bildirmişlerdir. Bununla birlikte Dal ve ark cerrahi bitiminden 20 dakika önce 0.5mg/kg dozunda uygulanan ketaminin yan etki göstermediği bildirilmişlerdir¹⁵³.

Bu çalışmada ise cerrahi bitiminden 20dk önce daha düşük doz (0.25mg/kg) ketamin uygulanması nistagmus, halusinyasyon, deliryum, boşlukta yürüme hissi, taşikardi gibi yan etkilerin ortaya çıkmamasını engellemiş olabilir. Fakat ketamin

uygulanan grupta istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte bulantı daha fazla gözlenmiştir.

Tramadolün en sık görülen istenmeyen etkileri (%1.6-6.1) bulantı, baş dönmesi, uyuklama, terleme, kusma ve ağız kuruluğudur. Diğer opioidlerden farklı olarak respiratuvar ve kardiyovasküler parametreleri belirgin olarak etkilemez ¹¹³. Sizer ve ark'nın postoperatif ağrı tedavisinde cerrahi bitimine yakın 0.5mg/kg ketamin ve 2mg/kg tramadolü plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmalarında bulantı insidanslarını ketamin ve tramadol grubunda kontrol grubuna göre benzer şekilde daha yüksek bulmuşlardır ¹⁵⁴.

Bu çalışmada ise 0.25mg/kg ketamin ve 1mg/kg tramadol uygulanmış olup istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, tramadol grubunda ketamin grubuna göre daha az bulantıya rastlanmıştır.

Bu çalışmada tramadol grubunda diğer iki gruba göre lornoksikam'a rağmen ilk 30 dakikada ağrısı devam eden veya VAS skoru ≥ 3 olması nedeniyle meperidin ihtiyacı duyulan hasta sayısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az olması, bununla birlikte Grade ≥ 2 veya 5 dakikadan uzun süren postoperatif titreme nedeniyle meperidin ihtiyacı bakımından gruplar arasında farklılık olmaması, istenmeyen yan etkilerinin daha az olması, tramadolün postanestezik titreme ve ağrı tedavisinde tercih edilebilir bir ajan olduğunu ortaya koymuştur.

6. SONUÇ

Postanesteziik titreme; aktif ısıtma yöntemleri ve farmakolojik tedaviler gibi perioperatif hipotermiyi önlemeye yönelik stratejilerdeki gelişmelere rağmen halen sıkça karşılaşılan bir komplikasyondur. Etiyolojisinde genel anesteziiklerin neden olduğu termoreglatuvar yetersizlik suçlanmakla birlikte normotermik hastalarda da görülmesi patofizyolojisinin halen aydınlatılmaya ihtiyacı olan yönlerini ortaya koymaktadır.

Postanesteziik titreminin farmakolojik tedavisinde meperidin standart bir tedavi yaklaşımı haline gelmiş olmakla birlikte farklı farmakolojik ajanların da profilaktik ve tedavi edici etkinlikleri halen araştırılmaktadır.

Tüm anesteziik yöntemler standardize edilerek meperidin, ketamin ve tramadolün postanesteziik titreminin profilaktik tedavisindeki etkinliklerin araştırıldığı bu randomize prospektif çift kör çalışmada; preoperatif demografik ve medikal özellikler, cerrahi yöntem, cerrahi ve anestezi süreleri açısından bakımından hasta grupları arasında fark gözlenmedi.

İntraoperatif dönemde çalışma ilaçları uygulandıktan sonra ketamin grubunda kalp hızı ve ortalama kan basıncında artış, tramadol grubunda kalp hızında düşmeyi takiben artış gibi görülen hemodinamik değışiklikler meperidin grubunda izlenmemiş ve postoperatif dönemde her üç grubun da hemodinamik özellikleri benzer bulunmuştur.

Bu çalışmada ekstübasyon süreleri açısından meperidin, ketamin ve tramadol grupları arasında herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

Preoperatif ve intraoperatif timpanik membran ısıları her üç grupta benzer seyretmekle beraber postoperatif dönemde de 35-36°C arasında seyretmiş ve farklılık gözlenmemiştir.

Postanesteziik titreminin profilaktik tedavisinde, tramadol, titreme insidansları ve şiddetleri açısından meperidine ve ketamine göre daha etkili bulundu. Meperidin

ve ketamin grupları postanestezik titreme insidansları açısından benzer şekilde seyretmekle beraber, klinik olarak titreme şiddetinin ketamin uygulanan hastalarda daha düşük seyretmesi de dikkat çekti.

Bu araştırmada her üç grubun postoperatif VAS ağrı skorları arasında bir farklılık saptanmamasına rağmen postanestezik titreme insidanslarının farklı olması; postanestezik titremenin sadece postoperatif ağrıya bağlı nontermoregulatuvar mekanizmalarla açıklanamayacağını, termoregulatuvar mekanizmaların da rol oynadığını desteklemektedir.

Bu çalışmada uyanıklık ve sedasyon skorları tramadol grubunda derlenme odasındaki ilk 10 dakikada ketamin grubuna, 20. dakikada ise hem ketamin hem de meperidin grubuna göre daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak; bu çalışmada tramadol grubunda diğer iki gruba göre titreme insidansları ve şiddetleri açısından meperidine ve ketamine göre daha düşük olması, lornoksikam'a rağmen ilk 30 dakikada ağrısı devam eden veya VAS skoru ≥ 3 olması nedeniyle meperidin ihtiyacı duyulan hasta sayısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az olması, bununla birlikte Grade ≥ 2 veya 5 dakikadan uzun süren postoperatif titreme nedeniyle meperidin ihtiyacı bakımından gruplar arasında farklılık olmaması, istenmeyen yan etkilerinin daha az olması, uyanıklık ve sedasyon skorlarının daha yüksek olması, postanestezik titreme ve ağrının profilaktik tedavisinde tercih edilebilir bir ajan olduğunu ortaya koymuştur.

ÖZET

Genel Anestezi Uygulanan Hastalarda Meperidin, Ketamin ve Tramadol'un Postanestezi Titreme ve Ağrı Üzerine Etkileri

Perioperatif hipotermiyi önlemeye yönelik tedavi yaklaşımlardaki gelişmelere rağmen postanestezi titremenin normotermik hastalarda da görülmesi patofizyolojisinin halen aydınlatılmaya ihtiyacı olduğunu göstermektedir. Postanestezi titremede meperidin standart bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmesine rağmen farklı farmakolojik ajanların da profilaktik ve terapötik etkinliklerinin olduğu bilinmektedir.

Bu randomize prospektif çift kör araştırmanın primer amacı; postoperatif titremeyi önlemedeki etkinlikleri, sekonder amaçları ise; sedasyon ve derlenme skorları, analjezik etkinlikleri ve yan etkileri açısından meperidin, ketamin ve tramadolün karşılaştırılmasıdır.

Araştırmaya, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ameliyathaneleri'ne kabul edilen 90 hasta (Meperidin grubu n=30, Ketamin grubu n=30 Tramadol grubu n=30) dahil edildi.

Her üç gruba uygulanan anestezi yöntemleri standardize edildiği araştırmada preoperatif demografik ve medikal özellikler, cerrahi yöntem, cerrahi ve anestezi süreleri, ekstübasyon süreleri, perioperatif timpanik membran ısıları açısından farklılık gözlenmedi.

Postanestezi titremenin önlenmesinde profilaktik tramadol tedavisi, titreme insidansları ve şiddetleri açısından meperidine ve ketamine göre daha etkili bulundu. Meperidin ve ketamin grupları postanestezi titreme insidansları açısından benzer olmakla beraber, titreme şiddetinin ketamin uygulanan hastalarda daha düşüktü.

Her üç grubun postoperatif VAS ağrı skorlarının benzer olmasına rağmen postanestezi titreme insidanslarının farklı olması; postanestezi titremenin patofizyolojisinin sadece postoperatif ağrıya bağlı nontermoregülatuar mekanizmalarla açıklanamayacağını, termoregülatuar mekanizmaların da rol oynadığını desteklemektedir.

Tramadol grubundaki hastaların uyanıklık ve sedasyon skorları derlenme odasındaki ilk 10 dakikada ketamin, 20. dakikada ise hem ketamin hem de meperidin uygulanan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır.

Tramadol grubunun, meperidin ve ketamin gruplarına göre titreme insidans ve şiddetinin daha düşük olması, ek analjezik ihtiyacı duyulan hasta sayısının anlamlı

şekilde daha az olması, postoperatif titreme nedeniyle meperidin ihtiyacı bakımından diğer gruplarla farklılık göstermemesi, istenmeyen yan etkilerinin daha az olması, uyanıklık ve sedasyon skorlarının daha yüksek olması nedeniyle tramadol postanestezi titreme ve ağrının profilaktik tedavisinde alternatif etkin bir ajandır.

Anahtar sözcükler: Anestezi; titreme; hipotermi; meperidin; ketamin; tramadol

SUMMARY

Meperidine, Ketamine and Tramadol's Effects on Postanaesthesia Shivering and Pain in Patients Under General Anaesthesia

Despite the progress in therapeutic approaches on prevention of perioperative hypothermia, postanaesthesia shivering is also seen in normothermic patients; thus the pathophysiology of the phenomenon still needs further enlightening. While meperidine is the standard therapeutic choice for postanaesthesia shivering it is known that other pharmacological agents also have prophylactic and therapeutic activity.

The primary objective in this randomised prospective double blind study is to compare the effectiveness of meperidine, ketamine and tramadol in preventing postoperative shivering. Secondary objectives are to compare meperidine, ketamine and tramadol's; sedation and recovery scores, analgesic efficiency and adverse effects.

Nineteen patients (Meperidine group n=30, Ketamine group n=30, Tramadol group n=30) admitted to Ufuk University Medical Faculty Operating Rooms were included in the study.

Anaesthetic methods used on all three groups were standardized in the study. No significant difference was recorded regarding the preoperative demographic and medical properties, surgery method, operation and anaesthesia duration, extubation time, perioperative tympanic membrane temperature.

Prophylactic tramadol treatment in postanaesthesia shivering prevention was found to be more effective than meperidine and ketamine in terms of shivering incidences and severity. Meperidine and ketamine groups were similar regarding postanaesthesia shivering incidences but severity of the shivering was lower in the patients of ketamine group.

Postanaesthesia shivering incidences were different despite the VAS pain scale scores were similar in all three groups; that indicates postanaesthesia shivering pathophysiology can not only be explained by postoperative pain related nonthermoregulatory mechanisms but thermoregulatory mechanisms also play a part.

Awareness and sedation scores of patients in the tramadol group were higher than ketamine group in the first 10 minutes in the recovery room; on 20th minute they were higher than both ketamine and meperidine.

As compared to meperidine and ketamine groups in tramadol group; shivering incidence and severity is lower, patient number needing additional analgesia is significantly less, does not differ from other groups on meperidine need due to postoperative shivering , has less adverse effects, has higher awareness and sedation scores. Thus tramadol is an efficient alternative agent in prophylactic treatment for postanaesthesia shivering and pain.

Key Words: Anesthesia, shivering, hypothermia, meperidine, ketamine, tramadol

KAYNAKLAR

1. Alfonsi P. Postanaesthetic shivering: Epidemiology, pathophysiology, and approaches to prevention and management. *Drugs*. 2001;61:2193-2205
2. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesthesia and analgesia*. 1999;89:652-658
3. Buggy DJ, Crossley AW. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanaesthetic shivering. *British journal of anaesthesia*. 2000;84:615-628
4. Dal D, Kose A, Honca M, Akinci SB, Basgul E, Aypar U. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *British journal of anaesthesia*. 2005;95:189-192
5. Sessler DI, Rubinstein EH, Moayeri A. Physiologic responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. *Anesthesiology*. 1991;75:594-610
6. Kurz M, Belani KG, Sessler DI, Kurz A, Larson MD, Schroeder M, Blanchard D. Naloxone, meperidine, and shivering. *Anesthesiology*. 1993;79:1193-1201
7. Sessler DI, Schroeder M, Merrifield B, Matsukawa T, Cheng C. Optimal duration and temperature of prewarming. *Anesthesiology*. 1995;82:674-681
8. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology*. 2008;109:318-338
9. Chan AM, Ng KF, Tong EW, Jan GS. Control of shivering under regional anesthesia in obstetric patients with tramadol. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1999;46:253-258
10. Emerick TH, Ozaki M, Sessler DI, Walters K, Schroeder M. Epidural anesthesia increases apparent leg temperature and decreases the shivering threshold. *Anesthesiology*. 1994;81:289-298
11. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology*. 2001;95:531-543
12. Wrench IJ, Singh P, Dennis AR, Mahajan RP, Crossley AW. The minimum effective doses of pethidine and doxapram in the treatment of post-anaesthetic shivering. *Anaesthesia*. 1997;52:32-36
13. Ikeda T, Sessler DI, Tayefeh F, Negishi C, Turakhia M, Marder D, Bjorksten AR, Larson MD. Meperidine and alfentanil do not reduce the gain or maximum intensity of shivering. *Anesthesiology*. 1998;88:858-865
14. Alfonsi P, Hongnat JM, Lebrault C, Chauvin M. The effects of pethidine, fentanyl and lignocaine on postanaesthetic shivering. *Anaesthesia*. 1995;50:214-217
15. Joris J, Banache M, Bonnet F, Sessler DI, Lamy M. Clonidine and ketanserin both are effective treatment for postanesthetic shivering. *Anesthesiology*. 1993;79:532-539
16. Crossley AW, Mahajan RP. The intensity of postoperative shivering is unrelated to axillary temperature. *Anaesthesia*. 1994;49:205-207

17. Sharma DR, Thakur JR. Ketamine and shivering. *Anaesthesia*. 1990;45:252-253
18. le Roux PJ, Coetzee JF. Tramadol today. *Current opinion in anaesthesiology*. 2000;13:457-461
19. Piper SN, Maleck WH, Boldt J, Suttner SW, Schmidt CC, Reich DG. A comparison of urapidil, clonidine, meperidine and placebo in preventing postanesthetic shivering. *Anesthesia and analgesia*. 2000;90:954-957
20. Schwarzkopf KR, Hoff H, Hartmann M, Fritz HG. A comparison between meperidine, clonidine and urapidil in the treatment of postanesthetic shivering. *Anesthesia and analgesia*. 2001;92:257-260
21. Crossley AW. Six months of shivering in a district general hospital. *Anaesthesia*. 1992;47:845-848
22. Sessler DI. Perioperative heat balance. *Anesthesiology*. 2000;92:578-596
23. AC G. Body temperature, temperature regulation and fever. In: AC G, ed. *Textbook of medical physiology*. USA: W.B. Saunders; 1991:797-807.
24. Gurtner C PO, Bissonette B. Temperature regulation: Physiology and pharmacology. In: B B, ed. *Pediatric anesthesia*. New York: Mc Graw-Hill Medical Publishing Division; 2004:155-162.
25. Sessler DI. Temperature monitoring. In: Bissonette B DB, ed. *Pediatric anesthesia*. New York: Mc Graw-Hill Medical Publishing Division; 2002:1367-1388.
26. Talke P, Tayefeh F, Sessler DI, Jeffrey R, Noursalehi M, Richardson C. Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1997;87:835-841
27. De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering: Physiology and pharmacology. *Anesthesiology*. 2002;96:467-484
28. Frank SM, Nguyen JM, Garcia CM, Barnes RA. Temperature monitoring practices during regional anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 1999;88:373-377
29. Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM, Schroeder M, Ozaki M, Kurz A, Cheng C. Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. *Anesthesiology*. 1995;82:662-673
30. Kurz A, Sessler DI, Christensen R, Dechert M. Heat balance and distribution during the core-temperature plateau in anesthetized humans. *Anesthesiology*. 1995;83:491-499
31. Kurz A, Sessler DI, Narzt E, Lenhardt R, Lackner F. Morphometric influences on intraoperative core temperature changes. *Anesthesia and analgesia*. 1995;80:562-567
32. Annadata R, Sessler DI, Tayefeh F, Kurz A, Dechert M. Desflurane slightly increases the sweating threshold but produces marked, nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1995;83:1205-1211
33. Hanagata K, Matsukawa T, Sessler DI, Miyaji T, Funayama T, Koshimizu M, Kashimoto S, Kumazawa T. Isoflurane and sevoflurane produce a dose-dependent reduction in the shivering threshold in rabbits. *Anesthesia and analgesia*. 1995;81:581-584

34. Ozaki M, Sessler DI, Suzuki H, Ozaki K, Tsunoda C, Atarashi K. Nitrous oxide decreases the threshold for vasoconstriction less than sevoflurane or isoflurane. *Anesthesia and analgesia*. 1995;80:1212-1216
35. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Ozaki M, Matsukawa T, Schroeder M, Lin S. Propofol causes a dose-dependent decrease in the thermoregulatory threshold for vasoconstriction but has little effect on sweating. *Anesthesiology*. 1994;81:353-360
36. Kurz A, Go JC, Sessler DI, Kaer K, Larson MD, Bjorksten AR. Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1995;83:293-299
37. Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, Bjorksten AR, Merrifield B, Cheng C. Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1995;82:1169-1180
38. Kurz A, Sessler DI, Annadata R, Dechert M, Christensen R, Bjorksten AR. Midazolam minimally impairs thermoregulatory control. *Anesthesia and analgesia*. 1995;81:393-398
39. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramer MR. Pharmacological treatment of postoperative shivering: A quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesia and analgesia*. 2002;94:453-460, table of contents
40. Tsai YC, Chu KS. A comparison of tramadol, amitriptyline, and meperidine for postepidural anesthetic shivering in parturients. *Anesthesia and analgesia*. 2001;93:1288-1292
41. Matsukawa T, Sessler DI, Christensen R, Ozaki M, Schroeder M. Heat flow and distribution during epidural anesthesia. *Anesthesiology*. 1995;83:961-967
42. Soliman MG, Gillies DM. Muscular hyperactivity after general anaesthesia. *Canadian Anaesthetists' Society journal*. 1972;19:529-535
43. Crossley AW. Peri-operative shivering. *Anaesthesia*. 1992;47:193-195
44. Rosenberg H, Clofine R, Bialik O. Neurologic changes during awakening from anesthesia. *Anesthesiology*. 1981;54:125-130
45. Ozaki M, Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R, Schroeder M, Moayeri A, Noyes KM, Rotheneder E. Thermoregulatory thresholds during epidural and spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 1994;81:282-288
46. Macintyre PE, Pavlin EG, Dwersteg JF. Effect of meperidine on oxygen consumption, carbon dioxide production, and respiratory gas exchange in postanesthesia shivering. *Anesthesia and analgesia*. 1987;66:751-755
47. Wang JJ, Ho ST, Lee SC, Liu YC. A comparison among nalbuphine, meperidine, and placebo for treating postanesthetic shivering. *Anesthesia and analgesia*. 1999;88:686-689
48. Horn EP, Standl T, Sessler DI, von Knobelsdorff G, Buchs C, Schulte am Esch J. Physostigmine prevents postanesthetic shivering as does meperidine or clonidine. *Anesthesiology*. 1998;88:108-113
49. Frank SM, Higgins MS, Breslow MJ, Fleisher LA, Gorman RB, Sitzmann JV, Raff H, Beattie C. The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. A randomized clinical trial. *Anesthesiology*. 1995;82:83-93

50. Vassilieff N, Rosencher N, Sessler DI, Conseiller C. Shivering threshold during spinal anesthesia is reduced in elderly patients. *Anesthesiology*. 1995;83:1162-1166
51. Piper SN, Fent MT, Rohm KD, Maleck WH, Suttner SW, Boldt J. Urapidil does not prevent postanesthetic shivering: A dose-ranging study. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2001;48:742-747
52. Glosten B, Hynson J, Sessler DI, McGuire J. Preanesthetic skin-surface warming reduces redistribution hypothermia caused by epidural block. *Anesthesia and analgesia*. 1993;77:488-493
53. E D. Acute complications during anesthesia. In: Bissonette B DB, ed. *Pediatric anesthesia*. New York: Mc Graw-Hill Medical Publishing Division; 2002:643-660.
54. Sessler DI, McGuire J, Sessler AM. Perioperative thermal insulation. *Anesthesiology*. 1991;74:875-879
55. Sessler DI, Schroeder M. Heat loss in humans covered with cotton hospital blankets. *Anesthesia and analgesia*. 1993;77:73-77
56. Kurz A, Kurz M, Poeschl G, Faryniak B, Redl G, Hackl W. Forced-air warming maintains intraoperative normothermia better than circulating-water mattresses. *Anesthesia and analgesia*. 1993;77:89-95
57. Giesbrecht GG, Ducharme MB, McGuire JP. Comparison of forced-air patient warming systems for perioperative use. *Anesthesiology*. 1994;80:671-679
58. Hardman GJ LE. *Godman and gilman's the pharmacologic basis of therapeutics*. Philadelphia: Mc Graw Hill USA; 1998.
59. SO K. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Ankara: Hacettepe Taş Ltd Şti; 1998.
60. Jaffe JH MW. Opioid analgesics and antagonists. In: Goodman Gilman A RT, Nies AS, Taylor P, ed. *Pharmacological basis of therapeutics*. New York: Pergamon Press; 1990:504-507.
61. Latta KS, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: A critical review. *American journal of therapeutics*. 2002;9:53-68
62. Lyons B, Carroll M, McDonald NJ. The treatment of postanaesthetic shivering: A double blind comparison between alfentanil and pethidine. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1995;39:979-982
63. Alfonsi P, Sessler DI, Du Manoir B, Levron JC, Le Moing JP, Chauvin M. The effects of meperidine and sufentanil on the shivering threshold in postoperative patients. Pascal.Alfonsi@apr.Ap-hop-paris.Fr. *Anesthesiology*. 1998;89:43-48
64. Kurz A, Ikeda T, Sessler DI, Larson MD, Bjorksten AR, Dechert M, Christensen R. Meperidine decreases the shivering threshold twice as much as the vasoconstriction threshold. *Anesthesiology*. 1997;86:1046-1054
65. Singh P, Dimitriou V, Mahajan RP, Crossley AW. Double-blind comparison between doxapram and pethidine in the treatment of postanaesthetic shivering. *British journal of anaesthesia*. 1993;71:685-688
66. Mokhtarani M, Mahgoub AN, Morioka N, Doufas AG, Dae M, Shaughnessy TE, Bjorksten AR, Sessler DI. Buspirone and meperidine

- synergistically reduce the shivering threshold. *Anesthesia and analgesia*. 2001;93:1233-1239
67. Reves JG GP, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: RD M, ed. *Miller's anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:259.
 68. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 2000;93:1345-1349
 69. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs*. 2000;59:263-268; discussion 269-270
 70. Morgan GE MM, Murray MJ. *Clinical anesthesiology*. McGraw-Hill; 2001.
 71. I A. Sekonder analjezikler. In: S E, ed. *Ağrı*. 2002:517-518.
 72. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesthesia and analgesia*. 2000;90:699-705
 73. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs*. 1993;46:313-340
 74. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesthesia and analgesia*. 1993;77:1048-1056
 75. Eggers KA, Power I. Tramadol. *British journal of anaesthesia*. 1995;74:247-249
 76. Bailey PL ET, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In: RD M, ed. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:344.
 77. Drugs acting on central nervous system. *Goodman and gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill medical publishing division; 2001:590-591.
 78. Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology*. 2005;102:211-220
 79. Morgan E MS, Murray MJ, Larson PC. Nonvolatil anestezi ajanlar. Ankara: Güneş kitabevi; 2004:169-172.
 80. al RJe. Intravenous anesthetics. In: RD M, ed. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010.
 81. Findlow D, Aldridge LM, Doyle E. Comparison of caudal block using bupivacaine and ketamine with ilioinguinal nerve block for orchidopexy in children. *Anaesthesia*. 1997;52:1110-1113
 82. Z K. *Genel anestezi, klinik anestezi*. Logos Yayıncılık; 2004.
 83. Z E. Postoperatif ağrı tedavisi. In: S E, ed. *Ağrı*. Nobel kitabevi; 2007:150-167.
 84. Joshi GP, Jamerson BD, Roizen MF, Fleisher L, Twersky RS, Warner DS, Colopy M. Is there a learning curve associated with the use of remifentanyl? *Anesthesia and analgesia*. 2000;91:1049-1055
 85. Kapur N, Friedman R. Oral ketamine: A promising treatment for restless legs syndrome. *Anesthesia and analgesia*. 2002;94:1558-1559, table of contents
 86. Pfenninger E, Himmelseher S. [neuroprotection by ketamine at the cellular level]. *Der Anaesthetist*. 1997;46 Suppl 1:S47-54

87. Alam S, Saito Y, Kosaka Y. Antinociceptive effects of epidural and intravenous ketamine to somatic and visceral stimuli in rats. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1996;43:408-413
88. Werner C, Reeker W, Engelhard K, Lu H, Kochs E. [ketamine racemate and s-(+)-ketamine. Cerebrovascular effects and neuroprotection following focal ischemia]. *Der Anaesthesist*. 1997;46 Suppl 1:S55-60
89. Becke K, Albrecht S, Schmitz B, Rech D, Koppert W, Schuttler J, Hering W. Intraoperative low-dose s-ketamine has no preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major urological surgery in children. *Paediatric anaesthesia*. 2005;15:484-490
90. Kissin I, Bright CA, Bradley EL, Jr. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: Can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesthesia and analgesia*. 2000;91:1483-1488
91. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: A review of current techniques and outcomes. *Pain*. 1999;82:111-125
92. CJ C. *Pediatric anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010.
93. Piper SN, Suttner SW, Schmidt CC, Maleck WH, Kumle B, Boldt J. Nefopam and clonidine in the prevention of postanaesthetic shivering. *Anaesthesia*. 1999;54:695-699
94. Powell RM, Buggy DJ. Ondansetron given before induction of anesthesia reduces shivering after general anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 2000;90:1423-1427
95. Sarma V, Fry EN. Doxapram after general anaesthesia. Its role in stopping shivering during recovery. *Anaesthesia*. 1991;46:460-461
96. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramer MR. Single-dose parenteral pharmacological interventions for the prevention of postoperative shivering: A quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesia and analgesia*. 2004;99:718-727, table of contents
97. Eberhart LH, Doderlein F, Eisenhardt G, Kranke P, Sessler DI, Torossian A, Wulf H, Morin AM. Independent risk factors for postoperative shivering. *Anesthesia and analgesia*. 2005;101:1849-1857
98. Kim G, Kim MH, Lee SM, Choi SJ, Shin YH, Jeong HJ. Effect of pre-warmed intravenous fluids on perioperative hypothermia and shivering after ambulatory surgery under monitored anesthesia care. *Journal of anesthesia*. 2014
99. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000;93:382-394
100. Vanderstappen I, Vandermeersch E, Vanacker B, Mattheussen M, Herijgers P, Van Aken H. The effect of prophylactic clonidine on postoperative shivering. A large prospective double-blind study. *Anaesthesia*. 1996;51:351-355
101. Bhatnagar S, Saxena A, Kannan TR, Punj J, Panigrahi M, Mishra S. Tramadol for postoperative shivering: A double-blind comparison with pethidine. *Anaesthesia and intensive care*. 2001;29:149-154

102. Singh P, Harwood R, Cartwright DP, Crossley AW. A comparison of thiopentone and propofol with respect to the incidence of postoperative shivering. *Anaesthesia*. 1994;49:996-998
103. Cheong KF, Chen FG, Yau GH. Postanaesthetic shivering--a comparison of thiopentone and propofol. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 1998;27:729-732
104. Naito A, Endo T, Inoue J, Okuno S, Uchida O, Kawahara R. [comparative study of anesthesia with remifentanil vs fentanyl in terms of postoperative pain and shivering]. *Masui. The Japanese journal of anesthesiology*. 2009;58:77-80
105. Asmussen H, Jorgensen L. [remifentanil and eye surgery. A randomized, clinical comparison of propofol/remifentanil anesthesia and propofol/fentanyl/alfentanil anesthesia]. *Ugeskrift for laeger*. 2003;165:1774-1778
106. Lauta E, Abbinante C, Del Gaudio A, Aloj F, Fanelli M, de Vivo P, Tommasino C, Fiore T. Emergence times are similar with sevoflurane and total intravenous anesthesia: Results of a multicenter rct of patients scheduled for elective supratentorial craniotomy. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2010;22:110-118
107. Horn EP, Werner C, Sessler DI, Steinfath M, Schulte am Esch J. Late intraoperative clonidine administration prevents postanesthetic shivering after total intravenous or volatile anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 1997;84:613-617
108. Kleinschmidt S, Grundmann U, Rauber K, Bauer M. [anesthesia with remifentanil combined with desflurane or sevoflurane in lumbar intervertebral disk operations]. *Anaesthesiologie und Reanimation*. 2000;25:151-157
109. De Witte J, Rietman GW, Vandenbroucke G, Deloof T. Post-operative effects of tramadol administered at wound closure. *European journal of anaesthesiology*. 1998;15:190-195
110. Mathews S, Al Mulla A, Varghese PK, Radim K, Mumtaz S. Postanaesthetic shivering--a new look at tramadol. *Anaesthesia*. 2002;57:394-398
111. Bicer C, Esmoğlu A, Akin A, Boyacı A. Dexmedetomidine and meperidine prevent postanaesthetic shivering. *European journal of anaesthesiology*. 2006;23:149-153
112. Norouzi M, Doroodian MR, Salajegheh S. Optimum dose of ketamine for prevention of postanesthetic shivering; a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Acta anaesthesiologica Belgica*. 2011;62:33-36
113. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: A review of its use in perioperative pain. *Drugs*. 2000;60:139-176
114. Nossaman VE, Ramadhyani U, Kadowitz PJ, Nossaman BD. Advances in perioperative pain management: Use of medications with dual analgesic mechanisms, tramadol & tapentadol. *Anesthesiology clinics*. 2010;28:647-666
115. Medei E, Raimundo JM, Nascimento JH, Trachez MM, Sudo RT, Zapata-Sudo G. Inhibition of I-type calcium current by tramadol and enantiomers

- in cardiac myocytes from rats. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2011;97:324-331
116. Shin IW, Sohn JT, Park KE, Chang KC, Choi JY, Lee HK, Chung YK. A supraclinical dose of tramadol stereoselectively attenuates endothelium-dependent relaxation in isolated rat aorta. *Anesthesia and analgesia*. 2006;103:366-371, table of contents
 117. Kaya T, GURSOY S, KARADAS B, SARAC B, FAFALI H, SOYDAN AS. High-concentration tramadol-induced vasodilation in rabbit aorta is mediated by both endothelium-dependent and -independent mechanisms. *Acta pharmacologica Sinica*. 2003;24:385-389
 118. Bowdle TA. Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 1998;19:173-189
 119. Doenicke A, Angster R, Mayer M, Adams HA, Grillenberger G, Nebauer AE. [the action of s-(+)-ketamine on serum catecholamine and cortisol. A comparison with ketamine racemate]. *Der Anaesthetist*. 1992;41:597-603
 120. Zielmann S, Kazmaier S, Schnull S, Weyland A. [s-(+)-ketamine and circulation]. *Der Anaesthetist*. 1997;46 Suppl 1:S43-46
 121. Timm C, Linstedt U, Weiss T, Zenz M, Maier C. [sympathomimetic effects of low-dose s(+)-ketamine. Effect of propofol dosage]. *Der Anaesthetist*. 2008;57:338-346
 122. Morel DR, Forster A, Gemperle M. Noninvasive evaluation of breathing pattern and thoraco-abdominal motion following the infusion of ketamine or droperidol in humans. *Anesthesiology*. 1986;65:392-398
 123. Chodoff P. Evidence for central adrenergic action of ketamine: Report of a case. *Anesthesia and analgesia*. 1972;51:247-250
 124. Fahringer EE, Foley EL, Redgate ES. Pituitary adrenal response to ketamine and the inhibition of the response by catecholaminergic blockade. *Neuroendocrinology*. 1974;14:151-164
 125. Heistad DD, Wheeler RC, Mark AL, Schmid PG, Abboud FM. Effects of adrenergic stimulation on ventilation in man. *The Journal of clinical investigation*. 1972;51:1469-1475
 126. Persson J, Scheinin H, Hellstrom G, Bjorkman S, Gotharson E, Gustafsson LL. Ketamine antagonises alfentanil-induced hypoventilation in healthy male volunteers. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1999;43:744-752
 127. Vaughan MS, Vaughan RW, Cork RC. Postoperative hypothermia in adults: Relationship of age, anesthesia, and shivering to rewarming. *Anesthesia and analgesia*. 1981;60:746-751
 128. Morris RH. Influence of ambient temperature on patient temperature during intraabdominal surgery. *Annals of surgery*. 1971;173:230-233
 129. Sessler DI, McGuire J, Hynson J, Moayeri A, Heier T. Thermoregulatory vasoconstriction during isoflurane anesthesia minimally decreases cutaneous heat loss. *Anesthesiology*. 1992;76:670-675
 130. Washington DE, Sessler DI, Moayeri A, Merrifield B, McGuire J, Prager M, Belani K, Hudson S, Schroeder M. Thermoregulatory responses to hyperthermia during isoflurane anesthesia in humans. *Journal of applied physiology*. 1993;74:82-87

131. Ikeda T, Sessler DI, Kikura M, Kazama T, Ikeda K, Sato S. Less core hypothermia when anesthesia is induced with inhaled sevoflurane than with intravenous propofol. *Anesthesia and analgesia*. 1999;88:921-924
132. Grover VK, Mahajan R, Yaddanapudi LN, Sudarshana HG, Gill KD. Efficacy of midazolam in preventing postoperative shivering. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2002;40:534-536
133. Kinoshita T, Suzuki M, Shimada Y, Ogawa R. Effect of low-dose ketamine on redistribution hypothermia during spinal anesthesia sedated by propofol. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi*. 2004;71:92-98
134. Kose EA, Honca M, Dal D, Akinci SB, Aypar U. Prophylactic ketamine to prevent shivering in parturients undergoing cesarean delivery during spinal anesthesia. *Journal of clinical anesthesia*. 2013;25:275-280
135. Honarmand A, Safavi MR. Comparison of prophylactic use of midazolam, ketamine, and ketamine plus midazolam for prevention of shivering during regional anaesthesia: A randomized double-blind placebo controlled trial. *British journal of anaesthesia*. 2008;101:557-562
136. Mohta M, Kumari N, Tyagi A, Sethi AK, Agarwal D, Singh M. Tramadol for prevention of postanaesthetic shivering: A randomised double-blind comparison with pethidine. *Anaesthesia*. 2009;64:141-146
137. Heid F, Grimm U, Roth W, Piepho T, Kerz T, Jage J. Intraoperative tramadol reduces shivering but not pain after remifentanyl-isoflurane general anaesthesia. A placebo-controlled, double-blind trial. *European journal of anaesthesiology*. 2008;25:468-472
138. Bryant B KK. *Pharmacology for health professionals*. Chatswood, Australia: Mosby; 2010.
139. Wrench IJ, Cavill G, Ward JE, Crossley AW. Comparison between alfentanil, pethidine and placebo in the treatment of post-anaesthetic shivering. *British journal of anaesthesia*. 1997;79:541-542
140. L B. *Goodman and gilman's pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill; 2010.
141. Terasako K, Yamamoto M. Comparison between pentazocine, pethidine and placebo in the treatment of post-anesthetic shivering. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2000;44:311-312
142. Takada K, Clark DJ, Davies MF, Tonner PH, Krause TK, Bertaccini E, Maze M. Meperidine exerts agonist activity at the alpha(2b)-adrenoceptor subtype. *Anesthesiology*. 2002;96:1420-1426
143. Erkola O, Korttila K, Aho M, Haasio J, Aantaa R, Kallio A. Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anesthesia and analgesia*. 1994;79:646-653
144. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkila H, Perttila J, Salmenpera M, Valtonen M, Aantaa R, Kallio A. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. 1997;86:331-345

145. Park SM, Mangat HS, Berger K, Rosengart AJ. Efficacy spectrum of antishivering medications: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical care medicine*. 2012;40:3070-3082
146. Eydi M, Golzari SE, Aghamohammadi D, Kolahdouzan K, Safari S, Ostadi Z. Postoperative management of shivering: A comparison of pethidine vs. Ketamine. *Anesthesiology and pain medicine*. 2014;4:e15499
147. Cheong KF, Low TC. Propofol and postanesthetic shivering. *Anaesthesia*. 1995;50:550-552
148. Frank SM, Fleisher LA, Olson KF, Gorman RB, Higgins MS, Breslow MJ, Sitzmann JV, Beattie C. Multivariate determinants of early postoperative oxygen consumption in elderly patients. Effects of shivering, body temperature, and gender. *Anesthesiology*. 1995;83:241-249
149. Cohen M. An investigation into shivering following anaesthesia: Preliminary report. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1967;60:752-753
150. Horn EP, Schroeder F, Wilhelm S, Sessler DI, Standl T, von dem Busche K, Schulte am Esch J. Postoperative pain facilitates nonthermoregulatory tremor. *Anesthesiology*. 1999;91:979-984
151. Horn EP. Postoperative shivering: Aetiology and treatment. *Current opinion in anaesthesiology*. 1999;12:449-453
152. Wason R, Jain N, Gupta P, Gogia AR. Randomized double-blind comparison of prophylactic ketamine, clonidine and tramadol for the control of shivering under neuraxial anaesthesia. *Indian journal of anaesthesia*. 2012;56:370-375
153. Kose EA, Dal D, Akinci SB, Saricaoglu F, Aypar U. The efficacy of ketamine for the treatment of postoperative shivering. *Anesthesia and analgesia*. 2008;106:120-122, table of contents
154. Sizer C, Kara I, Topal A, Celik JB. [a comparison of the effects of intraoperative tramadol and ketamine usage for postoperative pain relief in patients undergoing tonsillectomy]. *Agri : Agri*. 2013;25:47-54