

T.C
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

**JİNEKOLOJİK AMELİYAT GEÇİREN OLGULARDA
AMELİYAT SONRASI TİTREME SIKLIĞI İLE MELATONİN
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ BAĞLANTININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serap ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. Dilek KARAASLAN

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
1178-D-05 proje numarası ile desteklenmiştir.**

2006 – ISPARTA

ÖNSÖZ

Asistanlık hayatımda bilgi ve deneyimlerinden yararlanmaktan onur duyduğum ve tezimin hazırlanma aşamasında gerekli zamanı ayırmamda destek sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Sadık ÖZMEN'e, tezimde büyük emeği olan danışmanım Yard. Doç. Dr. Dilek KARAASLAN'a,

Eğitimim boyunca sağladıkları katkılarından dolayı Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalının değerli hocaları; Doç. Dr. Füsün EROĞLU, Yard. Doç. Dr. Lütfi YAVUZ, Yard. Doç. Dr. Tülay T. PEKER, Yard. Doç. Dr. Berit G. CEYLAN, Yard. Doç. Dr. Pakize KIRDEMİR ve kısa bir çalışma dönemi sonunda kaybettiğimiz Yard. Doç. Dr. Berrin Dilek ASLAN'a,

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Uğur ALTINIŞIK ve asistan arkadaşlarım da dahil olmak üzere anestezi teknisyenleri, ameliyathane ve yoğun bakımın tüm çalışanlarına,

Çalışma olgularını sağlamamda katkıları olan Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği araştırma görevlilerine, tezimin çalışma aşamasında emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Recep SÜTÇÜ, biyokimya asistanları ve tüm laboratuvar çalışanlarına,

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen aileme, çalışmanın zorlu sürecinde her zaman desteğini yanında hissettiğim eşim Dr. A. Mücteba ÖZTÜRK'e ve sıkıntılı anlarımın neşe kaynağı kızım Dilara'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Serap ÖZTÜRK

SİMGELER VE KISALTMALAR

GABA	: Gaba Amino Bütirik Asid
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
HIOMT	: Hidroksi İndol-O-Metil Transferaz
MAC	: Minimum Alveoler Konsantrasyon
NAT	: N-Asetil Transferaz
NE	: Norepinefrin
NSAI	: Non-Streoidal Antiinflamatuvar İlaç
·OH	: Hidroksil radikali
PVN	: Paraventriküler nükleus
RIA	: Radyoimmün ölçüm
SAH	: S-Adenozil Homosistein
SAM	: S-Adenozil Methionin
SCN	: Suprakiyazmatik Nükleus
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SpO₂	: Periferik oksijen satürasyonu
pg	: Pikogram
µg	: Mikrogram
°C	: Santigrad derece

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
SİMGELER ve KISALTMALAR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Melatoninin Tarihçesi ve Tanımı	3
2.1.1. Pineal Bezin Yapısı	3
2.1.2. Melatonin Sentez ve Metabolizması	3
2.1.3. Melatonin Salınımı	5
2.1.4. Melatonin Metabolitleri	7
2.1.5. Melatonin Reseptörleri	8
2.2. Melatoninin Etkileri	8
2.2.1. Reprodüksiyonun Mevsimlere Göre Düzenlenmesinde Melatoninin Rolü	8
2.2.2. Uyku ve Melatonin	8
2.2.3. Melatoninin Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	9
2.2.4. Yaşlanma ve Melatonin	10
2.2.5. Kanser ve Melatonin	10
2.2.6. Melatoninin İmmün Sistem Üzerine Etkileri	11
2.2.7. Melatoninin Antioksidan Etkileri	11
2.2.8. Psikiyatrik Hastalıklarda Melatoninin Rolü	12
2.2.9. Kardiyovasküler Hastalıklarda Melatoninin Rolü	12
2.2.10. Melatoninin Termoregülasyon Üzerine Etkileri	12
2.3. Anestezinin ve Cerrahinin Melatonin Seviyelerine Etkisi	13
2.4. Anestezi Sonrası Titremenin Tanımı ve Etyolojisi	15
2.5. Termoregülasyon	17
2.5.1. Afferent Termal Duyu Algılanması	17
2.5.2. Merkezi Regülasyon	18
2.5.3 Efferent Yanıtlar	18
2.6. Vücut Isısı Dengesi	20
2.6.1. Isı Üretimi	20
2.6.2. Isı Dağılımı	20
2.6.2.1. Merkezi Bölüm	20
2.6.2.2. Periferik Bölüm	20
2.6.3. Isı Yayılması	21
2.7. Anestezinin Termoregülasyon Üzerindeki Etkileri	21
2.7.1. Redistribüsyon Fazı	23
2.7.2. Doğrusal Faz	24
2.7.2.1. Radyasyon	25
2.7.2.2. Yayılma ve İletkenlik	25
2.7.2.3. Buharlaşma	25
2.7.3. Plato Fazı	26
2.7.3.1. Pasif Plato Fazı	26
2.7.3.2. Aktif Plato Fazı	26
2.8. Sevofluran	27
2.8.1. Sevofluranın Sistemler Üzerine Etkileri	28

2.8.1.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	28
2.8.1.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	29
2.8.1.3. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	29
2.8.1.4. Nöromusküler Sistem Üzerine Etkileri.....	29
2.8.1.5. Hepatik Sistem Üzerine Etkileri.....	30
2.8.1.6. Üriner Sistem Üzerine Etkileri.....	30
2.9. İzofluran.....	30
2.9.1. İzofluranın Sistemler Üzerine Etkileri.....	31
2.9.1.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	31
2.9.1.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	31
2.9.1.3. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	31
2.9.1.4. Nöromusküler Sistem Üzerine Etkileri.....	32
2.9.1.5. Hepatik Sistem Üzerine Etkileri.....	32
2.9.1.6. Üriner Sistem Üzerine Etkileri.....	32
3. MATERYAL VE METOD.....	33
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Tipi.....	33
3.2. Hastaların Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri.....	33
3.3. Hastaların Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri.....	33
3.4. Çalışmanın Basamakları.....	33
3.4.1 Ameliyat Öncesi Dönem.....	33
3.4.2. Ameliyat Dönemi.....	34
3.4.3. Derlenme Dönemi.....	35
3.5. Biyokimyasal Analiz.....	36
3.5.1. Numunelerin Alınışı ve Hazırlanması.....	37
3.5.2 Kullanılan Malzeme ve Cihazlar.....	37
3.5.3. Melatonin Tayini.....	37
3.6. İstatiksel Analiz.....	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. Demografik Veriler.....	39
4.2. Titreme Sıklığı.....	39
4.3. Isı Değerleri.....	39
4.3.1. Merkezi Isı Değerleri.....	39
4.2.2. Periferik Isı Değerleri.....	40
4.5. Hemodinamik Parametreler.....	42
4.5.1. Sistolik Arter Basıncı (SAB).....	42
4.5.2. Diyastolik Arter Basıncı (DAB).....	43
4.5.3. Ortalama Arter Basıncı (OAB).....	43
4.5.4. Kalp Atım Hızı (KAH).....	44
4.5.5. Periferik Oksijen Satürasyonu (SpO ₂).....	45
4.6. Visuel Analog Skor (VAS) Değerleri.....	46
4.7. Bulantı – Kusma Sıklığı.....	46
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	47
ÖZET.....	51
SUMMARY.....	52
KAYNAKLAR.....	53

1. GİRİŞ

Ameliyat sonrası bakım ünitesi (ASBÜ)'de hipoksi, ajitasyon, bulantı-kusma, hipotermi, titreme ve ağrı en sık karşılaşılan komplikasyonlardır (1).

Termoregülasyon ile ilgili sistem normal şartlarda vücut ısısını değişikliklere karşı korurken, anestezi sırasında bu özelliğini yitirir (2). Ameliyat sonrası titreme genel anestezi alan hastaların %5-65'inde, rejyonel anestezi altında ameliyat olanların ise yaklaşık %30'unda gözlenmektedir (3-5).

Ameliyat sonrası titreme hastalar açısından dikkate değer bir şekilde rahatsızlık veren bir durumdur (6, 7). Bazı hastalar bu durumun cerrahi ağrıdan daha da kötü olduğunu ifade etmişlerdir. Titreme cerrahi yara yerinin gerilmesini arttırdığı için ameliyat sonrası ağrıyı şiddetlendirmekte, ayrıca monitorizasyonu güçleştirmekte, göz içi ve kafa içi basınçları, oksijen tüketimini ve karbondioksit üretimini de artırmaktadır (3, 4, 7-11). Hastaların hafızalarında da, kontrol altına alamadıkları titreme kötü bir hatıra olarak yer etmektedir (9). Bu nedenlerle ameliyat sonrası titremenin önlenmesi önem kazanmaktadır.

Melatonin ya da diğer tanımıyla N-asetil-5-metoksitriptamin, pineal bezden sentez edilir. Bu hormon sirkadiyen ritimde, uykuda, reproduksiyonun mevsimlere göre düzenlenmesinde, immün sistem regülasyonunda, beyin fonksiyonlarında, vücut gelişimi ve yaşlanmada, kanserin gelişiminin önlenmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca tam olarak bilinmeyen fizyolojik ve patofizyolojik etkileri de bulunmaktadır (12-14).

Melatoninin hayvanlarda ve insanda termoregülasyonda önemli role sahip olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur (15-18). Melatoninin merkezi vücut ısısını azalttığı, periferik cilt ısısını ise arttırdığı, böylece vücutta ısı kaybına yol açtığı gösterilmiştir (17). Ratlarda düşük doz ekzojen melatonin enjeksiyonunun hipertermik, yüksek doz melatoninin ise hipotermik etkili olduğu rapor edilmiştir (15).

Anestezi ve cerrahinin plazma melatonin seviyelerini değiştirdiği saptanmıştır (19-25). Anestezide kullanılan ajanların melatonin düzeyleri üzerine etkileri farklılık gösterebilmektedir (26). Arai ve ark anestezi indüksiyonunda

izofluran kullanımının melatonin düzeylerinde artışa, sevofluranın ise azalmaya neden olduğunu öne sürmüştür (27).

Melatoninin termoregülasyon üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar ameliyat sonrası titremenin önlenmesinde melatonin düzeylerini etkileyecek yaklaşımların fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir; ancak bu konu henüz incelenmemiştir. Melatoninin ameliyat sonrası titremeyle ilişkisinin gösterilmesi titremeyi önlemede yeni yaklaşımların ortaya konması açısından önemlidir.

Biz çalışmamızda jinekolojik ameliyat geçirecek hastalarda izofluran ve sevofluran kullanımının ameliyat sırası ve sonrası melatonin düzeyleri üzerine etkisini ve ameliyat sonrası titreme sıklığı ile melatonin düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Melatoninin Tarihçesi ve Tanımı

Pineal bezin (epiphysis cerebri) varlığı çok eski zamanlardan itibaren bilinmektedir. Herofilus ilk defa M.Ö. 3. yüzyılda pineal bezi keşfetmiştir. Descartes ve Vasalius bezin yapısını incelemiş ve ruhun oturduğu yer olduğuna inanmışlardır. Lerner, 1950'li yılların sonlarında pineal bez ekstratlarının anfibilere verilmesi ile derilerindeki melanin granüllerinin aglütine olması üzerine bu maddeye melatonin adını vermiştir (17, 28). Melatonin (N-Asetil-5-Metoksitriptamin) pineal bezin en önemli ürünüdür, indol yapısında bir nöro-hormondur (13, 14, 17).

2.1.1. Pineal Bezin Yapısı

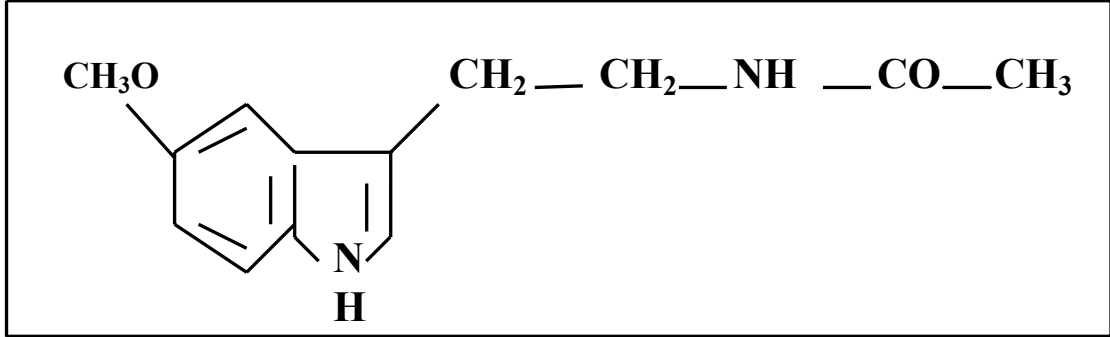
Pineal bez, embriyolojik olarak proensefalondan gelişmiş olup, tek beyin uzantısıdır ve fotonöroendokrin sisteminin kontrolü altındadır. Ağırlığı 100-180 mg arasında ve genişliği 3-5 mm'dir. Ağırlığında ve boyutlarında puberteye kadar artış, puberteden sonra ise azalma görülür. Posteriyor komissür ve dorsal habenular komissür arasında üçüncü ventrikülün posteriyor duvarına yapışık olarak bulunmaktadır. Kanlanması böbrekten sonra en fazla olan organ olup posteriyor koroidal arter ile beslenmektedir. Kan akım hızı 4 ml/g/dk'dır (29, 30). Venöz drenajı internal serebral arter yolu ile olmaktadır (29).

Pineal bez, parankimal ve interstisiyel hücreler olmak üzere iki hücre grubundan oluşur. Parankim hücreleri pinealositler olup endokrin hücrelerdir. Pinealositlerin pineal bez içindeki oranı %90 civarındadır (30).

2.1.2. Melatonin Sentez ve Metabolizması

Melatonin sentezinde başlangıç madde pineal bez tarafından plazmadan alınan triptofandır. Triptofan esansiyel bir aminoasit olup, besinlerle dışarıdan alınması gerekmektedir. Triptofan, pinealositlerde triptofan hidroksilaz ile 5-hidroksitriptofan'a hidroksillenir. 5-hidroksitriptofan, L-aminoasit dekarboksilaz enzimi etkisiyle karboksil grubunu kaybeder, 5-hidroksitriptamin'e (serotonin) dönüşür. Serotonin; N-asetil transferaz (NAT) ile N-asetilserotonin'e bu da

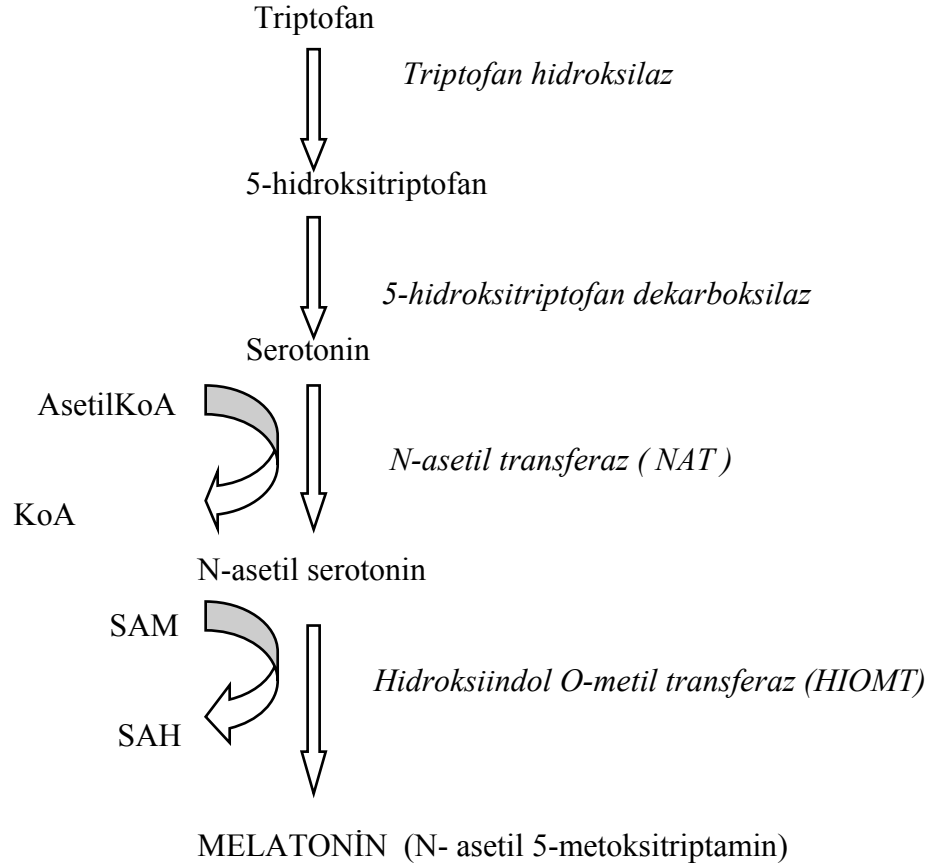
hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) ile melatonine sentezlenir (29-35). Melatonin molekülü ve sentezinin evreleri şekil 1 ve 2’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Melatonin (17)

Yapılan deneysel çalışmalarda hayvanlarda NAT enzimi aktivitesinin, dolayısıyla melatoninin kan düzeyinin karanlık fotoperiyotta pik yaptığı gösterilmiştir. Bu fotoperiyod; pineal bezi innerve eden sempatik sinir liflerinin spontan aktivitesinin ve bezde norepinefrinin dönüşümünün en yüksek olduğu saatlere rastlamaktadır. Kısa süreli ışığa maruz kalındığında, sempatik aktivite baskılanır. NAT enzimi aktivitesi ve melatonin miktarı hızla azalır (36).

Melatonin sentezi sadece pineal bez ile sınırlı değildir. Kan dolaşımındaki melatoninin üretiminin yaklaşık %80’lik kısmı pineal bez tarafından sağlanır (29). Enzim sentez aşamasında yer alan HIOMT pineal bez dışında retina ve Harderian bezde de tanımlanmıştır. Bunun dışında diğer bazı organlarda melatonin sentezlenmesine rağmen, kan melatonin düzeyine katkısı yok denecek kadar azdır. Örneğin; retina, lakrimal bez, eritrositler, trombositler, ve gastrointestinal sistem (26, 29, 31).



Şekil 2. Melatonin sentez evreleri (17, 32, 34)

(SAM: S-adenozil methionin, SAH: S-adenozil homosistein)

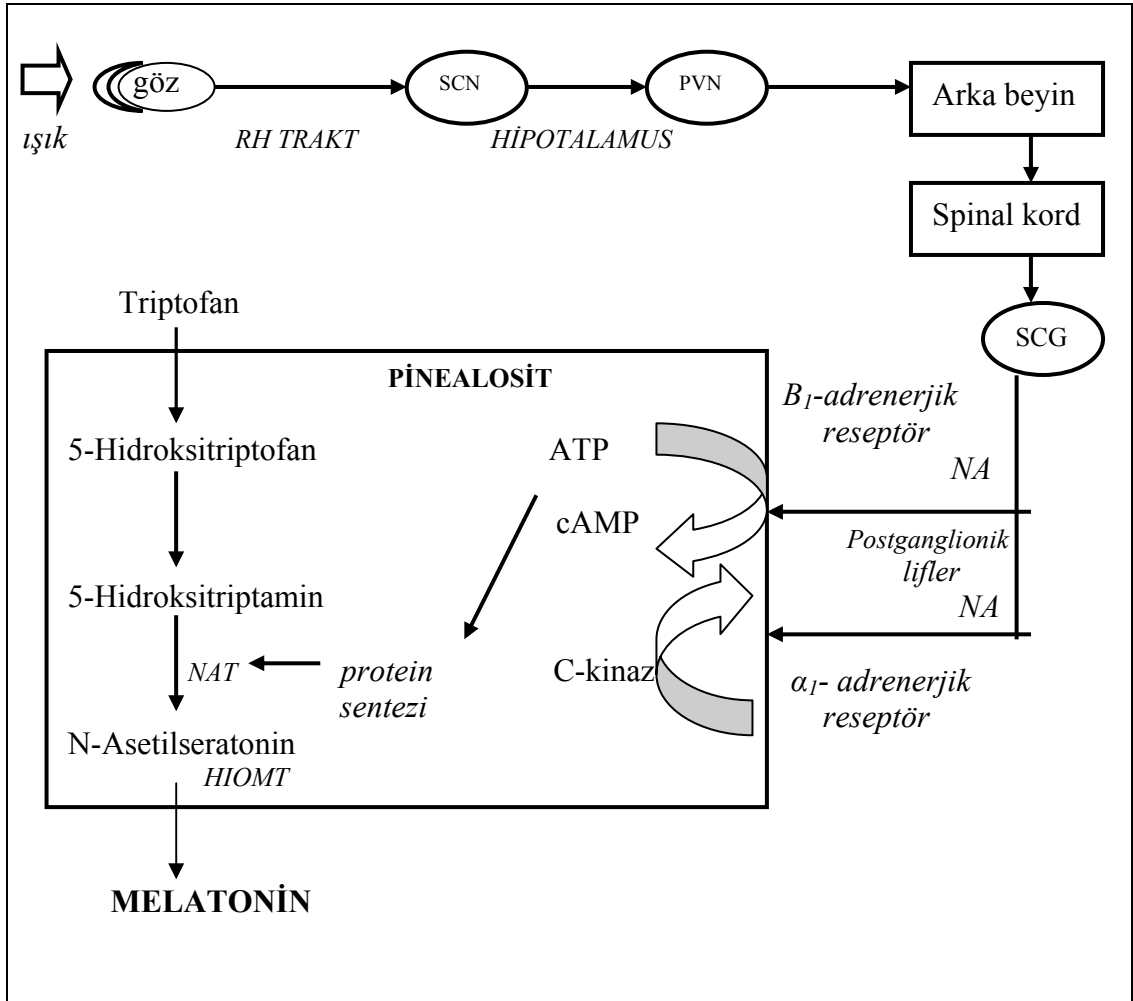
2.1.3. Melatonin Salınımı

Melatoninin sentez ve salınmasında pek çok faktör etkilidir. Pineal bezden salınımı fotonöroendokrin kontrol altındadır. Bunların arasında en önemli faktör çevrenin aydınlık veya karanlık olmasıdır. Melatonin de diğer hormonlar gibi sirkadiyen ritme sahiptir (13, 14, 17, 30, 36). Melatonin sentez ve salınımı karanlık ortamda uyarılır, ışık ile baskılanır (36).

Işık, retinal fotoreseptörler ile retinohipotalamik yolla suprakiazmatik nükleusa (SCN) ve paraventriküler çekirdeğe aktarılır. Bu çekirdekten çıkan lifler, medulla spinalisin intermediolateral kolonundan süperiyor servikal gangliona ulaşır (31).

Sempatik ganglion olan süperiyor servikal gangliondan çıkan postganglionik lifler nervi coronarii ile pineal beze ulaşarak innervasyonu sağlar. Süperiyor servikal gangliondan gelen sinyallerin pinealositleri uyarıcı etkisi

karanlıkta artarken, aydınlıkta azalmaktadır (31). Pineal bez içindeki en önemli nörotransmitter noradrenalindir. Noradrenalin, pinealosit membranındaki postganglionik reseptörler olan β_1 ve α_1 adrenerjik reseptörlere bağlanır. Melatonin sentezinin %85'inden β_1 reseptörlerinin uyarılması, yaklaşık %15'inden ise α_1 reseptörlerinin uyarılması sorumludur (17, 30). (Şekil 3).



Şekil 3. Pineal bezde melatonin sentezi (28)

(SCN; Suprakiazmatik nükleus, RH; retinohipotalamik, PVN; Paraventriküler nükleus, SCG; Süperiyor servikal ganglion, NE; Norepinefrin, NAT; 5-Hidroksitriptamin-N-asetil transferaz, HIOMT; Hidroksiindol-O-metiltransferaz)

Özellikle karanlık ile ilgili impulslar pineal beze ulaşınca norepinefrinin pinealosit membranında adrenerjik reseptörlere bağlanmasıyla bir seri reaksiyon

başlar. Membranda adenil siklaz aktivasyonu yoluyla hücre içi c-AMP yapımı ve N-asetiltransferaz artışı olur. Melatonin sentez ve salınımı artar (13, 30, 32).

Melatonin üretildikten sonra depolanmaz, hem lipofilik hem de hidrofilik özelliğinden dolayı kana, beyin omurilik sıvısı da (BOS) dahil olmak üzere tüm vücut sıvılarına hızlı bir şekilde dağılır. Pineal bezde melatonin oluşumu ile bu hormonun plazma seviyeleri arasında güçlü bir ilişki vardır (17).

Plazma melatoninin konsantrasyonu gece saatlerinde gündüze göre 3-10 kat fazladır. Melatonin salgılanması akşam saat 21.00-22.00 saatlerinde başlar, 02.00-04.00 saatleri arasında maksimum seviyelerine ulaşır, sabah 07.00-09.00 saatleri arasında azalmaya başlar. Melatonin plazma konsantrasyonu gündüz 0-20 pg/dl iken gece 50-200 pg/dl düzeyine yükselmektedir. Bir günde 30 mg melatonin üretilmektedir ve bunun % 80'ni gece sentez edilmektedir (28, 37).

Melatonin seviyesini ışığın yanında birçok çevresel faktörler (ısı, gel-git vb.) ve çeşitli ilaçlar örneğin β -blokörler etkiler (36).

β -blokörlerin, β_1 -adrenerjik reseptörler aracılığı ile melatonin salınımını azalttığı gösterilmiştir (32). β -blokörlerin, nokturnal melatonin seviyelerini azaltması sonucunda uyku düzensizlikleri meydana gelir. Klinik çalışmalarda bu yan etkinin oral melatonin kullanımı ile önlenebileceği belirtilmektedir (38).

2.1.4. Melatonin Metabolitleri

Kandaki melatonin, %60-70 oranında albumine bağlı olarak bulunur. Melatoninin yarı ömrü 3-45 dakikadır (17, 32). Melatoninin primer metabolize olduğu yer karaciğerdir, %92-97 oranında ilk geçiş metabolizmasına uğrar. En önemli metaboliti de 6-hidroksimelatonin'dir. 6-hidroksimelatonin konjüge edilerek metabolitleri idrarla atılır. Yaklaşık %50-80 oranında sülfat derivelerine, %5-30 oranında glukronid derivelerine dönüştürülür. Melatoninin %1'den çok az bir kısmı değişmeden atılır (17, 31). İdrardaki başlıca metaboliti 6-hidroksimelatonin sülfat (6-sülfatoksimelatonin)'dir. İdrarda 6-sülfatoksimelatonin atılımı serum melatonin konsantrasyonu ile yakın ilişki gösterir (13, 17, 31, 32, 34).

2.1.5. Melatonin Reseptörleri

İnsanda MT_1 ve MT_2 ya da diğer isimleriyle Mel_{1a} ve Mel_{1b} olmak üzere iki tip melatonin reseptörü tanımlanmıştır (17, 34, 35). MT_1 reseptörleri çoğunlukla hipofizin pars tuberalis kısmında lokalize iken burada MT_2 reseptörlerinin varlığı gösterilememiştir (35). Hem MT_1 hem de MT_2 reseptörleri serebellumda, retinal yollarda ve ganglion hücrelerinde bulunmuştur (17). Bu MT_1 reseptörlerin genleri insanlarda kromozomun 4q35.1 lokalizasyonunda, MT_2 reseptörlerin genleri ise 11q21-22 lokalizasyonunda tanımlanmıştır (17, 28).

MT_1 , hipotalamusta suprakiazmatik nukleusta tanımlanmıştır, pineal bezden melatonin sirkadiyen salınımı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu reseptörlerin farklı lokalizasyon ve işlevleri olduğu bilinmektedir (35).

Melatonin reseptörleri insan fetusunda da yaygın olarak bulunur. Ancak fetal pinealosit en erken gestasyonun 26. haftasından sonra melatonin sentezleyebilir. Doğumdan sonraki 3-4 haftaya kadar melatoninin sirkadiyen salınımı gösterilememiştir (17).

2.2. Melatoninin Etkileri

2.2.1. Reprodüksiyonun Mevsimlere Göre Düzenlenmesinde Melatoninin Rolü

Mevsimsel fonksiyonların günün uzunluğu ile ilişkilendirilmesine fotoperiyodizm denir (13). Bir çok türde melatonin sekresyonu gecenin uzunluğu ile ilişkilidir. Tüm dünyada çoğu memeli hayvanlar yılın mevsimsel özelliklerine göre fertil veya infertil özellikler göstermektedir (36).

Melatonin üreme sistemi ve tiroid fonksiyonları üzerine baskılayıcı etkiye sahiptir. Melatonin hipotalamus düzeyinde GnRH üzerine doğrudan etkiyle LH salgılanmasını baskılar (39).

2.2.2. Uyku ve Melatonin

Gece ve uykudaki melatonin üretiminin belirgin korelasyonları bulunmaktadır (31-33). Kan melatonin düzeyi, geceleri gündüzden daha yüksektir. Melatonin uykunun başlangıcı, latent evresi ve kalitesi ile ilişkilidir (18, 40).

Melatoninin uyku üzerindeki bu etkilerinin hipotermik etkisinin ve termoregülasyona bağılı bir cevabının sonucu olabileceği belirtilmiştir (18).

Başka bir görüşe göre; melatoninin uyku sürecindeki etkisi derinlemesine incelenmiştir ve aralarındaki ilişki bir hayli karışıktır. Geceleri pineal bezden melatonin salgılanması için uyku gerektiğine dair yaygın bir yanlış anlama vardır. Melatonin üretimi için gerekli olan sadece gece karanlığıdır. Gece vakti dolaşımında melatonin seviyesindeki yükselişin başlangıçta uykuya yol açtığı ve bazı kişilerin sakin bir uyku geçirdikleri görülmektedir. Son yıllarda melatoninin doğrudan bir hipnotik olamayacağı yolundaki genel görüş hakimdir. Melatonin ayrıca vücut ısısını da bir miktar azaltır ki bu da uykuya sebep olabilir (14).

Uyku bozukluğu olan yaşlılarda serum melatonin konsantrasyonu ve idrarda 6-hidroksimelatonin sülfat düzeyi aynı yaştaki uyku problemi olmayan kişilere oranla daha düşük bulunmuştur (12, 17, 32). Yetişkinlere oral 5mg/gün dozda melatonin verildiğinde uykunun başlama hızı ve uyku kalitesi artmaktadır (32, 33).

Melatoninin fizyolojik doz (250 µg)'dan farmakolojik doza (1-10 mg) kadar kullanımı mevcuttur. Uykuya dalmanın kolaylaştırılması ya da uyku süresinin uzatılması için kullanıldığında uyku zamanı yaklaşık olarak 30 dakika öne alınır. Melatonin uykusuzluk sorunu olan yaşlı kimselerde, REM uyku düzensizliğinde, huzursuz bacak sendromu olan kişilerde, gecikmiş uyku fazı sendromu olanlarda, uykusuzluk sorunu olan manik kişilerde ve fibromiyaljisi olan hastalarda uyku sürecinin arttırılmasında çeşitli derecelerde başarılı düzeyleriyle kullanılmıştır (14).

2.2.3. Melatoninin Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Melatonin beyin fonksiyonları üzerinde de rol oynamaktadır. Pineal bez ve melatonin olasılıkla beyin kan akımı üzerinde de rol oynamakta olup, depresyonlu hastalarda melatonin seviyeleri düşük bulunmaktadır. Ayrıca sürekli analjezik kullanan hastalarda melatonin verilmesi opioid reseptörleri aracılığı ile analjezik kullanımını azaltmaktadır (28).

Hayvanlarda yapılan bir çalışmada, deneysel kafa travması sonrası melatonin verildiğinde antioksidan enzimlerin aktivitesinin arttığı saptanmıştır. Sonuçta melatoninin antioksidan enzimleri uyarıcı ve lipit peroksidasyonunu azaltıcı

özellikleri beyin dokusunu oksidatif değişikliklerden koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir (41).

2.2.4. Yaşlanma ve Melatonin

Melatoninin sirkadiyen ritmi yenidoğanda yoktur, 3-4 aylık olana kadar da gözlenmez, 1 yaş civarında gelişir ve 1-3 yaş arasında en yüksek seviyesine ulaşır; daha sonra yavaş yavaş düşmeye başlar. İlerleyen yaş ile birlikte pineal bezin ritmi bozulur ve gece pik değerleri olmasına rağmen melatonin seviyesi azalmaya başlar (12, 30).

Yaşlanma ile ilgili kabul gören bir teoriye göre, yaşlanma esnasında organlarda oluşan anatomik ve fonksiyonel dejenerasyon serbest radikallerin oluşturduğu hasara bağlanmaktadır. Nörodejeneratif bozuklukların birçoğunda serbest radikal hasarı kesin olarak gösterilmiştir. Melatonin güçlü bir hidroksil radikal toplayıcısı olduğundan, melatonin kaybı beyin oksidatif atakla ileri derecede hasarına neden olur. Böylece yaşlanma, endojen melatonin seviyesindeki belirgin azalmayla ilişkili olup, yaşlanma sürecinde sinir dokusu tahrip edici serbest radikallere daha fazla maruz kalır. Teorik olarak, melatonin uygulaması bu durumların oluşumunu geciktirebilir (37).

Birçok organda olduğu gibi pineal bez fonksiyonu da yaşlanma ile birlikte azalır. Yaşlanma sürecinde, geceleri melatonin seviyesinde görülen artışların kademeli olarak azalması bu dejenerasyonun oldukça açık göstergesidir (37).

Pineal melatonin sentezinin yaşlanma ile azalmasını açıklayan en sık önerilen görüş, pinealosit membranı üzerinde bulunan β -adrenerjik reseptör sayısındaki azalmadır. Gece β -adrenerjik reseptörler, pineal bez içine sempatik nöronlardan norepinefrin salgılanmasına aracılık etmekte ve melatonin üretiminin artmasına neden olan bir dizi olayı başlatmaktadır (30, 32, 37).

2.2.5. Kanser ve Melatonin

Hayvanlardaki deneysel çalışmalarda tümör oluşumunu pinealektominin arttırıp, melatoninin azalttığı bildirilmiştir (36). Melatonin kanser hücrelerinin çoğalmasını, tümör büyümesini ve metastaz sayısını azaltmaktadır. İncelemelerde

prostat ve meme kanseri olan hastalarda melatonin seviyeleri düşük bulunmuştur (17).

2.2.6. Melatoninin İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Melatoninin immün sistem üzerine etkileri yaklaşık 15 yılı aşkın süreden beri bilinmektedir. Melatoninin bir immün sistem modülatörü olduğu gösterilmiştir (36). Bu hormon nötrofil ve ‘natural kiler’ hücrelerinin aktivasyonuna yol açar, tümör nekrosis faktör- α (TNF- α), trombosit kökenli büyüme faktörünü (TGF- β), kök hücre faktörünü, interlökin-1 β ve tümör nekroz faktör- γ (TNF- γ) düzeylerini arttırarak etki göstermektedir. Melatonin seviyesindeki artış timik proliferasyona yol açarak immün hücrelerde apopitozisi engellediği düşünülmektedir (17).

Memeli hayvanlarda pinealektominin immün cevabı azalttığı bilinmektedir. Ratlarda pinealektomi yapılması humoral immün cevabı azaltmış ve immünitinin diurnal ritmini bozulmaktadır. Japon bildircinlarında yapılan bir çalışmanın sonuçları da pinealektominin humoral ve hücresele immün cevabı azalttığını göstermektedir. Melatonin sekresyonuna gözün az da olsa katkısı vardır, fakat pinealektomi yapılan kuşlarda oküler melatonin sekresyonu normal immün cevabı sağlamak için gerekli melatonin düzeyini sağlayamamaktadır (42).

2.2.7. Melatoninin Antioksidan Etkileri

Melatoninin radikal temizleyicisi özelliğine ek olarak, dolaylı yoldan antioksidan özelliği bulunmaktadır. Bilinen tüm antioksidanlardan daha güçlüdür, hidrosil radikalini (OH) ortadan kaldıran endojen bir antioksidandır. Bu hormon hücrelerdeki biyomoleküller üzerine olan oksidatif hasarın önlenmesinde çok önemli rol oynar. Melatonin hem lipofilik hem de hidrofilik olmasından dolayı vücudun her hücresine girebilme özelliği bulunduğundan, deoksiribo nükleik asidi (DNA), mebran lipidlerini ve sitozölü korumaktadır.

Melatonin ayrıca süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glukoz-6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) gibi enzimleri de aktive ederek dolaylı yoldan antioksidan etki gösterir (19). Melatonin hidrosil radikalini nötralize etme özelliği glutatyondan 5 kat, mannitolden 15 kat, peroksit radikal tutucu özelliği ise E vitamininden 2 kat daha güçlü olduğu gösterilmiştir (30).

Diyabetik ratlarda yapılan çalışmada melatoninin antioksidan etki ile oksidatif strese bağlı renal túbüler hasarı iyileştirme yönünde etki gösterdiği bildirilmiştir (43).

2.2.8. Psikiyatrik Hastalıklarda Melatoninin Rolü

Psikiyatrik hastalıkların patogeneğinde pineal beze ait fonksiyon bozukluklarının bulunduğu pek çok araştırmacı tarafından rapor edilmektedir. Depresif hastalıkların bir grubu “Hipomelatoninemi Sendromu” adı altında toplanmaktadır (36). Şizofreni ve manik-depresif hastalıkların da bulunduğu bu grup hastalıklarda melatonin salınımında bozukluklar vardır (28, 36).

Birçok farmakolojik antidepresan tedavi ajanı, serotonin ve katekolemin reseptörleri üzerine doğrudan etkiyle veya temel pineal nörotransmitter olan norepinefrin ve prekürsörleri olan triptofan ve serotoninini arttırarak melatonin salınımını uyarır (28).

2.2.9. Kardiyovasküler Hastalıklarda Melatonin Rolü

Pineal hormon olan melatonin, vücut sıvılarında sirkadiyen değişime bağlı olarak salgılanır. İnsanda otonom kardiyovasküler sistemin diüurnal regülasyonunda melatoninin önemi vurgulanmıştır. Gece yüksek melatonin düzeylerinin etkisi ile kan basıncı, kalp hızı, kardiyak output ve yüksek periferik damar direncinin düştüğü bilinmektedir. Üstelik miyokard infarktüsü ve inme sıklığı sabahın erken saatlerindeki düşük melatonin seviyesiyle ilişkili olarak artar (17).

Oral melatonin alınımının kardiyak vagal tonusu arttırdığı, kan basıncını, vasküler reaktiviteyi ve norepinefrin düzeyini azalttığı gösterilmiştir (44).

Yapılan diğer bir çalışmada da kardiyovasküler hastalığı olanlarda, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında nokturnal melatonin sekresyonunun belirgin derecede azaldığı gösterilmiştir (44).

2.2.10. Melatoninin Termoregülasyon Üzerine Etkileri

Melatonin merkezi vücut ısısını azaltır ve periferik ısıyı arttırır, böylece vücuttan ısı kaybının artmasına neden olur. Santral ve cilt ısısındaki benzer değişiklikler uykunun başlangıcında da meydana gelir. Uyku üzerindeki bu etkinin

termoregülasyon mekanizmalarıyla ilişkili mediyatörler aracılığı ile olabileceği belirtilmektedir (17).

Mevcut çalışmaların çoğu ekzojen melatonin ve uzun süre karanlıkta tutma gibi serum melatonin düzeyini arttırıcı uygulamaların vücut ısısında düşüşe, pinealektomi ve uzun süre parlak ışıktaki tutma gibi uygulamaların ise vücut ısısında artışa yol açtığını göstermektedir (17).

Japon bildircinlarında yapılan çalışmada beyin talamus ve hipotalamusu içine alan diensefalon bölgelerine melatonin verildiğinde, lokomotor aktivitede ve vücut ısısında azalma olduğu gösterilmiştir (16).

Melatoninin hipotermik etkisinin mekanizması açık değildir. Hipotalamusun preoptik bölgesinde melatonin reseptörlerinin varlığı saptandığından, melatoninin termoregülasyon merkezi üzerine doğrudan etkisi olabilir. Ayrıca melatonin vasküler tonusu azaltarak vücuttan ısı kaybını kolaylaştırmaktadır (45).

Az da olsa melatoninin hipotermik olmadığı, hatta hipertermik etkili olduğunu bildiren çalışma da mevcuttur. Ratlarda yapılan bir çalışmada yüksek doz melatonin (50 mg/kg) vücut ısısını düşürücü, düşük doz (25µg) melatonin ise vücut ısısını arttırıcı bir etki göstermektedir. Düşük doz melatoninin hipertermik etkisi, yüksek doz melatoninin hipotermik etkisine göre daha uzun sürmektedir (15).

2.3. Anestezinin ve Cerrahinin Melatonin Seviyelerine Etkisi

Cerrahi ve anestezinin, melatonin salınımı ve endokrin fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir. Melatonin üretimi üzerine uyku bozuklukları, ağrı, ilaçlar, stres ile bağlantılı olarak cerrahi girişimler ve anestezi etkileşim göstermektedirler (46).

Anestezi ve cerrahi girişimlerden sonra melatonin düzeylerinin azaldığı (47), anestezi de dahil olmak üzere bazı ilaçların melatonin sekresyonu ve atılımı üzerinde farklı yönde etkileri olduğu gösterilmiştir (26). (Tablo 1)

Tablo 1. İlaçların melatonin düzeyi üzerindeki etkileri (26)

İlaçlar	Olası Mekanizma	Melatonin Serum Düzeyi
Lokal anestezipler	protein C kinaz baskılanması	azaltır
Opioiodler	NAT aktivitesini artırır	arttırır
B-blokörler	MSS β_1 -reseptör blokajı	azaltır
Benzodiazepinler	GABA reseptör agonist etki	azaltır
Kortikosteroidler	NAT ativitesinin azalması	azaltır
Kalsiyum kanal blokerleri	NAT ativitesinin azalması	azaltır
NSAI ilaçlar	prostaglandin sentezi inhibisyonu	azaltır
Klonidin	α_2 reseptör agonist etki	azaltır
Sodyum valproat	GABA seviyesinin arttırılması	azaltır

(MSS: merkezi sinir sistemi, GABA: gamma amino bütirik asit, NAT: N-asetil transferaz)

Ameliyat sonrası hastaların %80'inde uyku bozuklukları meydana gelmekte, ancak bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir (59).

Cerrahi sırasında melatonin seviyeleri değişmektedir. Ameliyat sonrası erken dönemde ölçülen seviyeler ameliyat öncesi dönemde ölçülen seviyelere göre düşük olmaktadır (19). Ancak cerrahi ve anestezi sonrasında 2. ve 3. günlerdeki melatonin seviyeleri, 1. gündeki melatonin seviyelerine oranla daha yüksek olmaktadır (48).

Spinal veya genel anestezi altında minör ortopedik cerrahi geçiren hastalarda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde tükürükte melatonin düzeylerine ve idrarla sekrete edilen 6-hidroksimelatonin sülfat düzeylerinin incelendiği dönemde bir çalışmada melatonin sekresyonunun ameliyat sonrası dönemde ameliyat öncesi döneme göre belirgin şekilde, 6-hidroksimelatonin sülfat düzeylerinin ise %26 oranında azaldığı saptanmıştır. Ancak melatonin düzeyleri üzerine etkileri yönünden spinal veya genel anestezi uygulamaları arasında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (19).

İleri yaşta hastaların dahil edildiği bir çalışmada; komplikasyonsuz cerrahi sonrası deliryum görülen hastalarda melatonin düzeyi ameliyat öncesi döneme göre azaldığı, ameliyat sonrası komplikasyonların eşlik ettiği hastalarda ise nokturnal melatonin konsantrasyonlarının belirgin olarak arttığı saptanmıştır (12) .

2.4. Anestezi Sonrası Titremenin Tanımı ve Etyolojisi

Anestezi sonrası titreme anestezinin yaygın komplikasyonlarından olup, genel anesteziden sonra %5-65, epidural anesteziden sonraysa yaklaşık %30 oranında görülür (3-5).

Titreme ile dramatik olarak tüm vücutta oksijen tüketiminde %400'e kadar artış olur (9). Titreme laktik asidoza neden olup karbondioksit üretimini arttırmaktadır; ayrıca katekolamin salımının artması ile de taşikardi ve hipertansiyona neden olarak, sol ventrikül iş yükünü arttırır. Titremeye bağlı olarak arteriyel O₂ saturasyonu düşer, göz içi ve kafa içi basınçlar artar. Bu olaylar kardiyopulmoner hastalığı olan kişilerde komplikasyonlara neden olup morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (3, 4, 7-11). Ayrıca titreme ile yara yerinin gerilmesine bağlı olarak ameliyat sonrası ağrının arttığı, cerrahi kanama ve yara yeri enfeksiyonlarının görülme sıklığı ile hastanede kalış süresinde artış olduğu bildirilmiştir (50). Titreme ameliyat sonrası dönemde özellikle yüksek riskli hastalar için önemlidir. (6, 10, 49). Bu nedenle hastaların hızla ve etkin bir şekilde tedavi edilmeleri gereklidir (51).

Anestezi sonrası titremenin etyolojisi tam açık değildir (5, 49). Anestezi sonrası titreme, basit normal titreme olarak değerlendirirken 1972'de araştırmacılar iki farklı titreme şekli olduğunu ortaya koymuşlardır. Gözleme dayalı bu bilgiler elektromiyografi ile doğrulamıştır (50).

1. Tonik patern; 4-8 defa/dakika frekansta yükselen ve azalan dalga komponenti içerir.

2. Klonik patern; 5-7 Hz'lik sıçramalar gösterir (5). Bu tip daha önceden patolojik spinal kord yanıtı olarak adlandırılan, nistagmus ve artmış derin tendon refleksini de içeren ve en yaygın olarak genel anesteziden derlenme sırasında görülen tiptir (50).

1991'den sonra gönüllülerde tonik ve klonik paterni gösteren karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır. Klonik patern volatil anesteziklerden derlenmeye spesifik gibi gözükmekte ve termoregülasyona bağlı titremenin normal paterni olmadığı düşünülmektedir. Bu titreme paterninin nedeni kesin olarak bilinmemesine rağmen anestezi nedeniyle spinal refleksler üzerindeki kontrolün baskılanmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Cerrahi hastalardaki verilerden, tüm anestezi sonrası titremelerin termoregülasyona bağlı olduğu sonucuna varılmasına rağmen, normotermik cerrahi hastalarda ve doğum sırasındaki kadınlarda da titreme gözlenmiştir (50).

Anestezi sonrası titreme gelişmesiyle ilgili çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Bunlar;

1. Termoregülasyon ile ilişkili anestezi sonrası titreme:

İki farklı nedene bağlı olabilir;

- Hipotermiye karşı normal fizyolojik vazokonstriksiyon, piloereksiyonu takip eden antagonist kasların sikluslar halinde kontraksiyonu ve gevşemesini içeren titreme şeklidir (5) ve ısı üretimi %300-400 artabilir (5, 9).
- İnflamatuar yanıtın aktivasyonu ve sitokinlerin salınmasına bağlı olarak febril bir yanıt olabilir (5, 11).

2. Termoregülasyon ile ilişkili olmayan anestezi sonrası titreme:

İki farklı nedene bağlı olabilir;

- Rezidüel anesteziyelere bağlı kortikal kontrolün baskılanması ile spinal refleks aktivitenin ortaya çıkması (7, 11)
- Ameliyat sonrası ağrının tetiklediği titreme (4, 7, 52)

Kullanılan anestezi tekniği ile anestezi sonrası titreme doğrudan ilişkilidir. Genel anestezi sonrasında olduğu gibi, rejyonel anestezi uygulanmış ve hipotermi gelişmiş olan hastalarda da titreme meydana gelir (50). Hipotermi spinal anestezide epidural anesteziye göre daha hızlı gelişir. Spinal anestezide hızlı blok gelişimi ile çok geçmeden titreme eşiğine ulaşılır (5).

İnsanlarda merkezi ısının normal sınırları 36-37,5 °C arasındadır (50). Anestezi termoregülasyonun fizyolojik mekanizmasını kesintiye uğratar (7).

Çevreye olan ısı kaybı metabolik ısı üretimini aştıkça ortalama vücut ısısı azalmaktadır (7). Anestezi sırasındaki ısı üretimi yaklaşık 0.8 kcal/kg/saat kadardır (45). Kalp cerrahisi dışında cerrahi geçiren hastaların çoğunda hipotermi gelişir. Merkezi ısının 36 °C'nin altına inmesi hipotermi olarak tanımlanır (50, 53).

2.5. Termoregülasyon

Beyindeki diğer kontrol sistemlerine benzeyen negatif ve pozitif feedback ile normal vücut ısısı sınırları korunmaktadır. 1912'den beri olan çalışmalar hayvan modellerinde hipotalamus hasara uğradığında vücut ısısı düzenlenmesinin de bozulduğunu göstermişlerdir. Deri yüzeyinden ısı algılanmasının önemi 1950'lerde hayvan çalışmalarıyla anlaşılmıştır. 1960'larda fizyolojistler aktif termoregülasyondan hipotalamus ve deri yüzeyinin dışında, beyin hipotalamus dışındaki bölgelerinin, derin abdominal dokuların ve spinal kordun da sorumlu olduğunu göstermişlerdir. Bu yüzden termoregülasyon her tip dokudan bir çok sinyale göre düzenlenmektedir (50).

Termoregülasyon 3 fazda meydana gelir:

1. Afferent termal duyu algılanması
2. Merkezi regülasyon
3. Efferent yanıtlar (50)

2.5.1. Afferent Termal Duyu Algılanması

Termal duyu, vücuttaki ısıya duyarlı hücreler ile algılanır. Soğuk sinyalleri Aδ sinir lifleri ile, sıcak sinyalleri ise miyelinsiz C lifleri ile taşınır. C lifleri aynı zamanda ağrıyı da algılar ve iletir. Böylece ısının keskin ağrıdan ayırt edilememesi de anlaşılmaktadır (50).

Periferik reseptörler deride ve müköz membranlarda yerleşmiştir, termal duyuya aracılık eder ve termoregülasyon refleksine katkıda bulunur. Bu reseptörlerin çoğunun termospesifik olması gerekmez ve aynı zamanda mekanik duyuya da aracılık edebilirler (48).

Soğuk reseptörleri ortam ısısındaki geçici değişikliklerde hem uzun süreli kademeli azalmalarda hem de ani azalmalarda yanıt verir. Derideki soğuk reseptörlerinden gelen afferent veriler hipotalamusa iletilir (54).

Merkezi reseptörlerin anatomik lokalizasyonu tam olarak bilinmemektedir. Merkezi ısı 36°C 'nin altına indiğinde metabolik ısı üretimi artar. Bundan başka preoptik hipotalamik lezyonlarda veya santral sinir sistemini deprese eden ilaçların enjeksiyonundan sonra bazı hipotalamik nöronlarda aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Spinal kordu kesilmiş hastalarda merkezi ısı alt sınırdadır olduğunda merkezi sinir sisteminde termoregülasyon sistemin aktive olduğu, fakat merkezi sistemin periferik termoreseptörlerden daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir (54).

2.5.2. Merkezi Regülasyon

Vücut ısısı başta hipotalamus olmak üzere merkezi sinir sistemi tarafından düzenlenir (7, 54). Hipotalamusun ısı düzenlemesi ile ilgili yapısına ait bilgilerin çoğu hayvan modellerinden elde edilmiştir. Afferent termal bilgiler anteriör hipotalamusa iletilirken posteriyör hipotalamus efektör yolu takip eder. Isıya duyarlı nöronlar soğuğa duyarlı nöronlara göre 4 kat daha fazladır. Lokal termal uyarılara duyarlı nöronlar aynı zamanda posteriyör hipotalamus, retiküler formasyon, medulla ve spinal kordda da bulunur (54).

İnsanlarda sabit nokta ısısı termoregülasyon mekanizmasının yanıt oluşturmadığı $36.7-37.1^{\circ}\text{C}$ arasındaki ısı aralığı olarak tanımlanmaktadır (50, 54). Bu ısı aralığı normalde 0.4°C 'den daha fazla olmaz, ancak genel anestezi sırasında 4.0°C kadar arttığı gösterilmiştir.

2.5.3 Efferent Yanıtlar

1. Davranış değişikliği
2. Vazomotor cevap: vazokonstriksiyon, piloereksiyon, vazodilatasyon ve terleme
3. Titreme ve metabolik hızın artması (7).

Vücudun termal uyarılara yanıtı, metabolik ısı üretimi veya ortama ısı kaybı yoluyla olur. Hipotermide genellikle metabolik olarak daha çok enerji

gerektiren titreme gibi yanıtlardan önce enerji gereksinimi daha az olan vazokonstriksiyon maksimum seviyede olmaktadır. Kas gevşeticisi ile titremenin önlenmesi gibi nedenlerle spesifik etkili mekanizmalar inhibe edilirse; tolere edilebilecek olan ısı aralığı azalır. (50).

Titremenin motor merkezi hipotalamustadır, normalde hipotalamusun preoptik bölgesindeki ısıya duyarlı impulslar ile inhibe olmaktadır. Ancak soğuk impulslar fazlaysa titreme için bu motor merkez aktive olmakta ve spinal kordun anterior motor nöronlarına bilateral impulslar göndermektedir (7, 50). Başlangıçta tüm vücut iskelet kaslarındaki tonus artışı belli bir seviyenin üstündeysen titreme görülmektedir (50, 54).

Anestezi altındaki hastalar bilinçsiz ve sıklıkla da paralize oldukları için ısıda davranışsal düzenleme söz konusu değildir. Tüm genel anestezikler normal otonomik termoregülasyon kontrolü bozar (5, 9, 50, 55, 56).

Halotan ve enfluranın azot protoksit ve fentanil ile kombinasyonları vazokonstriksiyon eşliğini 2-4 °C azaltır. Azot protoksit vazokonstriksiyon eşliğini eşit konsantrasyonlardaki volatil anesteziklerden daha az azaltmaktadır (50, 57). Sedatif ve anestezi ilaçlarından test edilen ve termoregülasyon kontrolü minimal etkileyen tek ilaç midazolamdır (50).

Titreme olmaksızın termogenezis genel olarak kahverengi yağ dokusunda meydana gelmektedir. Yağ dokusunun bu alt tipindeki hücreler çok sayıda mitokondri içerir ve güçlü sempatik sinir sistemi desteğine sahiptir. Sempatik uyarı meydana geldiğinde mitokondrilerin oksidatif metabolizması hızlanır fakat fosforilasyonda artış olmaz. Bu yüzden ısı üretiminde ATP kullanılır.

Vücudun ısı eşliğini nasıl belirlediği bilinmemektedir. Fakat bu mekanizmanın norepinefrin, dopamin, 5-hidroksitriptamin, asetilkolin, prostoglandin E₁ ve nöropeptidler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Yiyecek alınımı, egzersiz, enfeksiyon, hipotiroidi ve hipertiroidi, anestezikler, alkol, sedatifler, nikotin, soğuk ve sıcak adaptasyonu ısı eşliğini değiştirir (50).

2.6. Vücut Isısı Dengesi

Isı enerjinin bir formudur ve derece vücuttaki ısının miktarını ölçer. Isı dengesi vücuttaki ısının toplam miktarını yansıtır ve metabolik ısı üretimi artarken terin buharlaşması ile azalır. Radyasyon, ısı iletimi ve yayılımı ortam ısısına bağlı olarak vücut ısı içeriğini artırır veya azaltır (54).

2.6.1. Isı Üretimi

Vücut ısı üretimi dokuların metabolik hızları ile orantılıdır (7, 58). Termodinamiğin birinci kanunu sadece substratlar ve reaksiyon ürünleri ile belirlenen kimyasal reaksiyonlar yoluyla enerji üretildiğidir. Bu enerjinin tamamına yakını sonuç olarak ısıya dönüşür. İnsan metabolizmasının başlıca substratları glukoz, protein ve yağdır. Aerobik metabolizmanın başlıca ürünleri de karbondioksit ve sudur. Glukoz ve proteinin yakılması sonucu 4.1 kcal/g enerji oluşurken yağdan 9.3 kcal/g enerji oluşmaktadır (58).

2.6.2. Isı Dağılımı

İnsan vücudu kabaca merkezi ve periferik bölümler olmak üzere iki bölümde incelenir.

2.6.2.1. Merkezi Bölüm

Merkezi bölüm vücut kitlesinin %50-60'ını kapsar. Isısı göreceli olarak değişmeden kalan, iyi perfüze olan dokulardır. Diğer bir deyişle bu bölümdeki ısı dağılımı normal ısı değişiklik hızı ile karşılaştırıldığında hızlıdır. Sonuç olarak, merkezi bölümdeki ısı nadiren birkaç derece değişir. Merkezi ısı bölümü gövdenin iyi perfüze olan dokularını ve başı içerir.

2.6.2.2. Periferik Bölüm

Doku ısı içeriği homojen değildir ve zamanla değişir. Fiziksel olarak bu bölüm kolları ve bacakları içerir. Periferik bölüm ısısı genellikle ılımlı çevre ısısında merkezi bölümden 2-4 °C daha düşüktür. Bu farklılık termal veya fizyolojik koşullarda büyür. Ortam sıcak olduğunda veya termoregülasyona bağlı vazodilatasyon metabolik ısının merkezden perifere akmasına izin verdiğinde düşük merkezi-periferik ısı farkı oluşur. Ekstremitelerde longitudinal ısı farkı vardır.

Distaldeki dokular proksimaldeki dokulardan birkaç derece daha soğuktur. Isı içeriği zamanla ve ortama göre değişir. Sıcak ortamda özellikle vazodilatasyondan dolayı periferik bölüm ısısı merkezi bölüme daha yakındır (58).

2.6.3. Isı Yayılması

Merkezden hızlı ısı dağılımına zıt olarak periferik dokulara ısı akımı yavaştır. Isının merkezden perifere akımı, kan akımıyla yayılması ve komşu dokulara iletilmesi ile olur. Isı yayılımını etkileyen en önemli faktörler; periferik kan akımı, komşu arter ve venler arasındaki ters ısı değişimi ve merkezi ve periferik bölüm arasındaki ısı farkıdır (54).

Metabolik ısı, kararlı ısı durumunu sağlamak için çevreye dağılmalıdır. Bu ısının yaklaşık %95'i deri yoluyla kaybedilirken solunum yolları ile kayıp küçük miktardadır. Erişkinlerde terleme olmadığında buharlaşma ile deriden ısı kaybı %10 kadardır. Isı kaybı vücut yüzey alanı ile orantılıdır (54).

2.7. Anestezinin Termoregülasyon Üzerindeki Etkileri

Anestezi sıcağa yanıt eşiğinde artış, soğuğa yanıt eşiğinde azalma ile termoregülasyon mekanizmasında bozukluğa sebep olmaktadır (6, 56, 59).

Tavşanlarda yapılan çalışmada izofluran ve sevofluranın doza bağımlı olarak titreme eşiğinde azalma meydana getirdiği görülmüştür (60).

Anestezi uygulanan hastaların tamamına yakınında anestezinin tipi ve dozu, cerrahinin tipi, büyüklüğü ve ortam ısısına bağlı olarak 1-3 °C ısı azalması meydana gelir (50).

Orta derecede hipotermimin ortaya çıkardığı sonuçlar tabloda sıralanmıştır (50, 53, 61). (Tablo 2)

Ameliyat sonrası dönemde 2. ve 3. saatlerde vücut ısısı 35 °C'nin altında olanlarda, normotermik olanlara göre miyokardiyal iskemi riski 2-3 kat daha fazladır. Cerrahi esnasında hastaların ısıtılması ile ameliyat sonrası dönemde kardiyak morbidite %55 oranında azalır (9).

Tablo 2. Ameliyat esnasında gelişen hipoterminin sonuçları (50, 53, 61)

<ul style="list-style-type: none">• Yara yeri enfeksiyonunda artma• Hastanede kalış süresinde uzama• Ameliyat esnasında kan kaybında artma• Allojenik kan transfüzyonu ihtiyacında artma• Kardiyak morbiditede artma• Ameliyat sonrası ventriküler taşikardide artma• İdrarla nitrojen atılımında artma• Kas gevşeticilerin etki süresinde uzama• Ameliyat sonrası titremede artma• Anestezi sonrası derlenme süresinde uzama• Isı konforunda bozulma

Kalça artroplastisi yapılan normotermik hastalarda orta derecede hipotermik olanlara oranla kan kaybı %20 azalmıştır ve allojenik kan transfüzyon ihtiyacı düşmüştür (9).

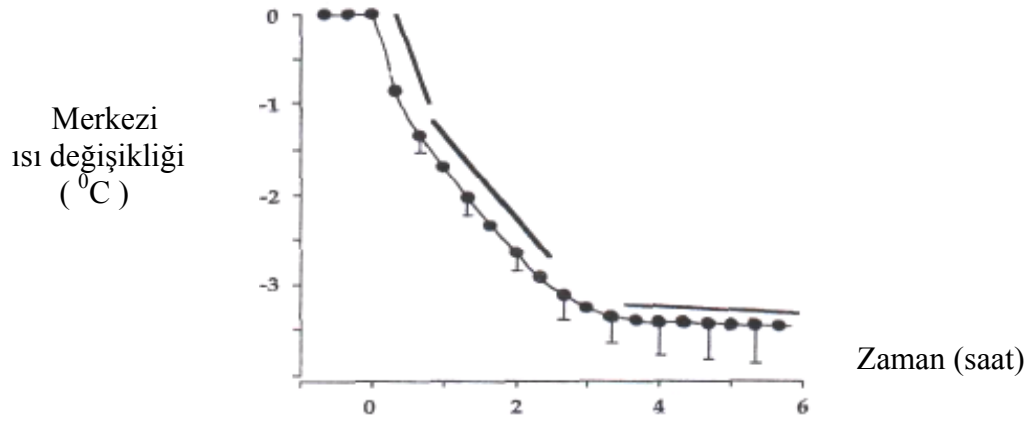
Vücut ısısı 35 °C'nin altında olduğu zaman koagülasyon sistemi olumsuz etkilenir ve cerrahi kanama riski artarken, yara yeri enfeksiyonu riski 3 kat yükselir (9, 62). Hipotermi sonucu ortaya çıkan platelet fonksiyonu bozulması, doku hasarının sonucu olarak tromboksan A₂ seviyesinin azalmasına bağlıdır (9).

Genel anestezi alan hastalarda, özellikle de yaşlılarda ortaya çıkan hipotermi ameliyat odasının ısısına (20-23 °C) bağlıdır (55). Ameliyat odasının ısısı merkezi vücut ısısını belirgin olarak etkiler (63). Derlenme odasına çıkarılan yaşlı hastaların çoğunda merkezi ısının 35 °C'nin altında olduğu görülmüştür. Bu duruma bağlı olarak istenmeyen yan etkiler ortaya çıkmaktadır (55).

Genel anestezi esnasında ameliyat odasının ısıtılması sonucunda hipotermi sıklığının belirgin derecede azaldığı gösterilmiştir. Ameliyat odasının ısısı 20-23 °C iken hipotermi sıklığı %50, ısı 26 °C'ye çıkarıldığında ise sıklık sadece %10'dur (55).

Genç hastalarda merkezi ısının daha yüksek olmasına rağmen yaşlı hastalara oranla daha fazla ameliyat sonrası titreme görülür (55). Bunun nedeni yaş ile birlikte termoregülasyon kontrol mekanizmasının zayıflamasıdır (7).

Genel anestezi sırasında hipotermi gelişimi özel bir seyir izlemektedir (şekil 4). İlk saatte merkezi ısı 1-1.5 °C kadar azalmakta, başlangıçtaki bu hipotermiyi daha yavaş ve doğrusal bir azalma izlemektedir. Sonuçta ısı plato fazına girmekte ve merkezi ısı değişmeden kalmaktadır (58). Hipoterminin seyri şekil 4'te gösterilmiştir (50, 58).



Şekil 4. Genel anestezi sırasında hipoterminin seyri (50, 58)

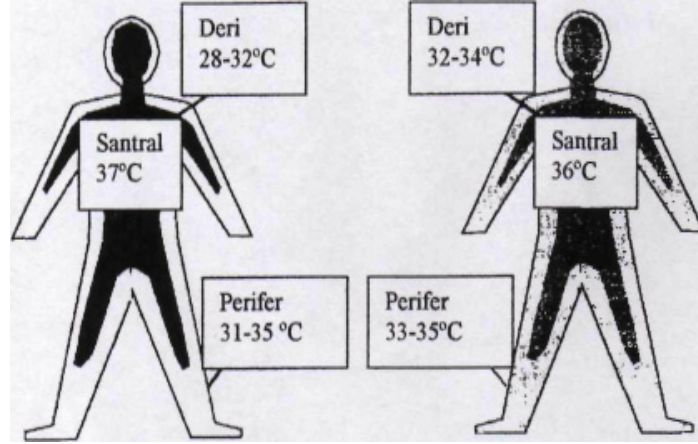
2.7.1. Redistribüsyon Fazı

Merkezi ısı periferik dokuların gövde ve baştan 2-4 °C daha soğuk olması sebebiyle ortalama vücut ısısını tam olarak yansıtmaz. Bu normal merkezi-periferik ısı farkı el ve ayak parmaklarındaki arteriyo-venöz şantların termoregülasyona bağlı vazokonstrüksiyonu ile sağlanır.

Anestezik ilaçların doğrudan periferik etkileri vardır. Vazodilatasyon merkezi ısının, ısı farkına uygun olarak perifere akmasını sağlar. Vücut ısısının internal redistribüsyonu merkezi ısıyı azaltır ve bununla orantılı olarak periferik ısıyı artırır. Bununla birlikte vücut ısı içeriği sabit kalır (50, 58).

Gönüllülerde yapılan, sistemik ısı dengesi ve bölgesel ısı dağılımı ile ilgili çalışmada anesteziden 1 saat sonra merkezi ısının 1.6 °C azaldığı ve redistribüsyonun bu azalmaya %81 oranında katkıda bulunduğu ve anestezinin bundan sonraki 2 saatinde santral ısının ek olarak 1.1 °C azaldığı, redistribüsyonun bu azalmaya sadece

%43 oranında katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Redistribüsyon anestezinin ilk 3 saati içinde merkezi ısıdaki toplam azalmaya %65 oranında katkıda bulunur (58). Bu yüzden anestezinin başlangıç fazındaki hipotermiye sebebi merkezden perifer doğru olan redistribüsyondur (55, 58) (şekil 5).



Anestezi
Vasokonstrüksiyon → Vazodilatasyon

Şekil 5. Genel anestezi sırasında vücut ısısının dağılımı (50)

2.7.2. Doğrusal Faz

Hipotermi eğrisinin ikinci kısmı daha yavaş inen merkezi ısıyı gösterir. Bu metabolik ısı üretimini aşan ısı kaybından kaynaklanır. Genel anestezi sırasında metabolik hız %5-40 oranında azalır. Bu azalmanın nedeni tam olarak bilinmemektedir, fakat diyafragma ve göğüs duvarı kaslarının çalışmaması, mekanik ventilasyon, azalmış beyin metabolizması bu hipotermiye katkıda bulunabilmektedir (58).

İnfant ve çocuklarda erişkinlere göre, büyük ameliyatlarda küçük ameliyatlara göre daha fazla ısı kaybı olur (58). Vücut morfolojisi de önemli bir faktördür; obez hastalarda normal vücut ağırlığında olanlara göre redistribüsyon daha azdır. Cerrahi sıcak ortamda yapıldığında hipotermi daha azdır. Bu dönemde pasif yalıtma ve aktif ısıtma ısının korunması için en etkin yöntemlerdir (58).

Deriden ısı kaybı 3 mekanizma ile olur.

1-Radyasyon

2-Yalıtma ve iletkenlik

3-Buharlaştırma (54).

2.7.2.1. Radyasyon

Bu mekanizmalar içerisinde hipotermiye en çok katkıda bulunan radyasyondur. Radyasyon ısının bir yüzeyden diğer bir yüzeye fotonlar aracılığı ile aktarılmasıdır; bu yüzden aradaki havanın ısısına bağlı değildir (54).

2.7.2.2. Yayıma ve İletkenlik

İletkenlik ısının bir yüzeyden diğer bir yüzeye doğrudan taşınmasıdır. Bu durumda ısı iletkenliği, iki yüzey arasındaki ısı farkıyla ve iki yüzey arasında yalıtkanlık olup olmamasıyla orantılıdır. Deri yüzeyine yakın alanda sıcak hava ile soğuk havanın yer değiştirmesi ısı kaybını artırır (54).

Soğuk iv sıvıların uygulanmasından kaynaklanan hipotermi büyük ısı kaybı sınıflamasına girmez. Bununla birlikte, uygulanan sıvının kan ve dokularla teması sonucunda vücut ısısına yükselmesi iletkenliğin iyi bir örneğidir (50, 58).

2.7.2.3. Buharlaştırma

Suyun buharlaşması ile 0.58 kcal/g ısı kaybı oluşur. Normal erişkinde sağlam deriden az miktarda su kaybı meydana gelir. Bazal metabolik hızın sadece %5'i normal dolaşım sırasında deri yolu ile buharlaşmayla kaybedilir. Solunumsal buharla ısı kaybı genellikle bazal metabolizma oranının %10'u kadardır (50, 54).

Ameliyat esnasında deri temizleme solüsyonlarının buharlaşması ile de ısı kaybı meydana gelmektedir. Su içeren solüsyonlar alkol içeren solüsyonlara göre anlamlı olarak daha az ısı kaybına neden olmaktadır. Solüsyonların ısıtılması ve radyant ısıtıcılar ısı kaybını azaltır fakat aynı zamanda kimyasal deri irritasyonu riskini artırmaktadır. 70 kg'lık bir hastada solüsyon ve uygulama koşullarına bağlı olarak ortalama vücut ısısı 0.2-0.7 °C/m² azalır. Bu kayıplar önemsiz değildir fakat

hastalarda merkezi hipotermi'nin diğ er nedenleri ile karşılaştırıldığında daha küçük miktardadır (58).

2.7.3. Plato Fazı

Hipotermi eğrisinin son fazı genellikle anestezi ve cerrahiden 2-4 saat sonra gelişen merkezi ısı platosudur. Cerrahi uzun sürse bile merkezi ısı değişmeden kalır. Merkezi ısı platosu aktif veya pasif olabilir (50).

2.7.3.1. Pasif Plato Fazı

Pasif plato fazı, termoregülasyona bağlı savunma olmaksızın metabolik ısı üretiminin ısı kaybına eşit olması durumunda meydana gelir. Memeliler merkezi ısılarını uzun süreler kararlı durumda tutmak zorundadır. Bununla birlikte cerrahi ve anestezi arasındaki birçok faktör bu durumu zorlaştırır.

1. Anestezi metabolik ısı üretimini anlamlı olarak azaltır.

2. Soğuk ameliyat odası ve soğuk yıkama sıvılarının uygulanması, cerrahi insizyon sahasından buharlaşma ve radyasyonla anormal derecede çok ısı kaybına neden olabilir (58).

3. Bilinçsiz hastada davranışsal bileşen yoktur ve en azından hasta hipotermik olana kadar otonomik cevaplar bozulmuştur (64).

Anestezinin neden olduğu ısı üretimindeki azalmayla ve cerrahi faktörlerin birleşmesi normotermik cerrahi hastalarda nadiren pasif platodakinden daha büyük miktarda ısı kaybına neden olur. Bununla birlikte ortam ısısı aynı iken merkezi ısıdaki her bir derecelik azalma ısı kaybını yaklaşık %10 oranında azaltır (58).

2.7.3.2. Aktif Plato Fazı

Termoregülasyona bağlı vazokonstriksiyonu tetiklemek için yeterli hipotermi meydana geldiğinde aktif plato gelişir. Pasif plato ile arasındaki fark birincisinde ısı kaybını azaltmak için termoregülasyona bağlı vazokonstriksiyonun aktifleşmesi özellikle de vücut ısı dağılımının değişmesidir. Çoğu anestezi ajanının alışılmış konsantrasyonlarında termoregülasyona bağlı vazokonstriksiyonun tetiklenmesi için merkezi ısı 34-35 °C olmalıdır (64). Vazokonstriksiyon deriden ısı

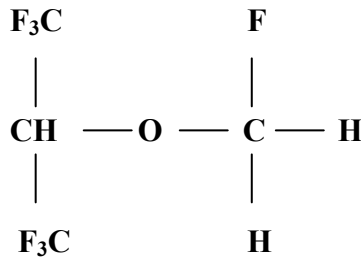
kaybını hafif miktarda azaltır. El ve ayak parmaklarındaki arteriyo-venöz şantların konstrüksiyonu vücut ısı dağılımını etkilemektedir (54).

Ortalama vücut ısısındaki 3 °C'lik azalma 70 kg'lık bir hastada 175 kcal'ye karşılık gelir. Bu kabaca 3 saatlik bazal ısı üretimidir. Termoregülasyona bağlı koruyucu yanıtların ameliyat sonrasında tamamen derlenmesi rezidüel volatil anestezikler veya opioidler nedeniyle sınırlı kalabilmektedir. Bununla birlikte ameliyat sonrası erken dönemde, beyinde anestezik ajan konsantrasyonu genellikle hızla azalmakta ve bu yüzden vazokonstrüksiyon ve titreme meydana gelmektedir. Ameliyat sonrasında merkezi ısının normale dönmesi hipotermiye bağlı olarak yavaşlar ve 2-5 saat gerektirir (58).

Ameliyat sonrası titremenin önlenmesine yönelik olarak petidin, klonidin, urapidil (5) doksapram (65), ketanserin, alfentanil (49), nalbufin (51), tramadol (7), nefopam (66), dolansetron (10, 59), ondansetron (67), fizostigmin (68), dantrolen (69) ve dexmedetomidin (3) gibi pek çok ilaç kullanılmıştır. Ancak bu ilaçların pek çoğunun yan etkisi mevcuttur. Örneğin; opioidler bulantı, kusma ve bradikardi gibi etkilere neden olur. Genel anestezi esnasında verildiği zaman, opioidler kısa etki süreleri nedeniyle ameliyat sonrası titreme sıklığını azaltmada ve tedavi etmede başarısızlık gösterir (5). Bu nedenlerle ameliyat sonrası titremenin tedavisinde kullanılabilecek altın standart tedavi henüz tanımlanmamıştır (5, 49).

2.8. Sevofluran

Sevofluran, son yıllarda klinik kullanımına girmiştir ve günümüzde inhalasyon anestezikleri içerisinde önemli bir yer tutar. Sevofluranın en önemli özelliği kandaki eriyebilirliğinin düşük olmasıdır. Bu sayede, sevofluran diğer ajanlara oranla hızlı alınıp ve induksiyon ile hızlı eliminasyon ve derlenmeye olanak sağlar (70, 71). Sevofluranın formülü şekil 6'da görüldüğü gibidir.



Şekil 6. Sevofluranın kimyasal yapısı (72)

Sevofluran renksiz, keskin olmayan kokusu ve sıvı olmasıyla karakterize, yanıcı olmayan bir inhalasyon ajanıdır. Sevofluran oda ısısında stabil kalır, kaynama noktasının 58 °C ve buharlaşma basıncının 20 °C'de 157 mmHg olması nedeniyle standart vaporizatörlerde kullanılır.

Sevofluranın kan /gaz partiyon katsayısı 0.69'dur. Kan / gaz partiyon katsayısı ne kadar büyükse, anestezi ajanının eriyebilirliği o kadar büyüktür ve pulmoner dolaşım tarafından o kadar fazla alınır. Bu yüksek erirliğin sonucu olarak, alveoler parsiyel basınç yavaş yükselir, indüksiyon uzundur (70). Sevofluran düşük kan / gaz partiyon katsayısı nedeniyle efektif anestezi konsantrasyonuna hızla ulaşılır (73).

Bir inhalasyon ajanının etkinliğinin değerlendirilmesinde MAC (minimum alveoler konsantrasyon) terimi tanımlanmıştır. MAC bir atmosfer basıncında anestezi madde uygulanan insanların %50'sinde belirli bir ağırlı uyarana karşı hareketsizliğini sağlayan en düşük alveoler anestezi madde yoğunluğudur (70, 71). Nitroz oksit ile birlikte kullanımında sevofluranın MAC değeri %50 oranında azalır (71).

MAC değerleri yaş ile azalır. Sevofluranın kullanılan MAC değerleri; yenidoğanlarda %3.3, 1-9 yaş arasında %2.0-2.5, 18-35 yaş arasında %2.6, 16-59 yaş arasında %1.58-2.05 ve yaşlılarda %1.45'tir (72).

Karbondiyoksit absorbanları olan soda-lime ya da baryum hidroksit lime ile temas ettiğinde sevofluranın ayrışması nedeniyle önemli iki bileşik oluşur: bileşik A (fluometil-2,2-difluro-1-vinil eter) ve bileşik B (fluometil-2-metoksi-2,2-difluro-1-etil eter). Buradaki en önemli olan bileşik A'dır (71).

2.8.1. Sevofluranın Sistemler Üzerine Etkileri

2.8.1.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Sevofluran da dahil olmak üzere tüm inhalasyon ajanları negatif inotropik etki, dolaylı yolla baroreseptör refleksinin baskılanması ve vasküler düz kaslar üzerindeki doğrudan etkileriyle kardiyovasküler sistemi değişik derecelerde baskılar (74). Sevofluran doza bağımlı olarak kalp atım hızını yavaşlatır, kan basıncını düşürür, dolaşımı kısmen baskılar (75). Sevofluranın neden olduğu sistemik

vazodilatasyon ve kan basıncındaki düşüş izofluran ve desflurana göre daha azdır; ancak kalp atım hızını pek etkilemediği için kardiyak debi izofluran ve desflurandaki kadar korunamaz. Sevofluran koroner çalma sendromuna neden olmaz (70), EKG’de değişikliğe neden olarak QT aralığını uzatabilir (76).

Halojenli anesteziğin aritmojenik etkileri farklıdır. Sevofluran, 5µg/kg’ın altında epinefrin ile birlikte kullanıldığında aritmi gelişme riski halotana göre daha düşüktür (77).

2.8.1.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Sevofluran, tüm halojenli anesteziğin gibi doza bağımlı olarak solunumu baskılar, hipoksi ve hiperkarbiye solunum yanıtını azaltır (77). Bu ajan solunum yollarındaki direnci ve bronşiyal kas kontraksiyonunu azaltır, bu nedenle bronkokonstrüksiyonu olan hastalarda kullanılabilir (75).

Atelektazi gelişen ve gaz değişimi etkilenecek doku hipoksisi olan bölgede pulmoner vasküler rezistans artar, alveol ile arteriol arasındaki oksijen gradiyenti azalır. Bunun sonucunda kan akımı atelektazik bölgeden daha iyi ventile olan akciğer alanlarına doğru yönelir. Bu fenomene hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon denir (70). Sevofluran da hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu azaltır (75).

2.8.1.3. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Sevofluran beyin kan akımını ve kafa içi basıncını normokarbi durumunda hafif derecede artırır, beyin oksijen tüketimini, damar direncini ve metabolik hızı azaltır (70, 75).

Sevofluran, konsantrasyonu ile orantılı olarak konvülziyon aktivitesini artırır. Bu durumun özellikle çocuklarda görüldüğü, üstelik konvülziyonların sevofluran anestezisinden uyanma esnasında da meydana geldiği rapor edilmiştir (75).

2.8.1.4. Nöromusküler Sistem Üzerine Etkileri

Sevofluran hoş kokulu olması, solunum yollarında irritasyon yapmaması ve alveoler konsantrasyonunun hızla yükselmesi nedeniyle özellikle çocuklarda uygun

bir inhalasyon ajanıdır. Sevofluran küçük çocuklarda induksiyon sırasında doza bağımlı olarak entübasyon için yeterli kas gevşemesi sağlamaktadır (70).

2.8.1.5. Hepatik Sistem Üzerine Etkileri

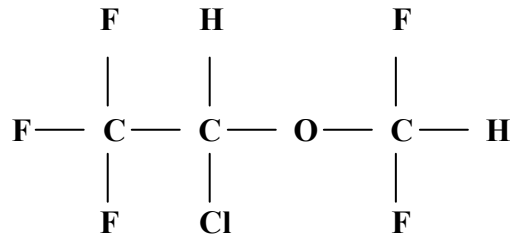
Sevofluran portal ven kan akımını azaltır, hepatik arter kan akımını artırır. Böylece total karaciğer kan akımı ve oksijen sunumu korunur (70). Sevofluran kullanımı sonrasında ciddi hepatik hasar gelişimi oldukça nadirdir. Bu olayın görülme sıklığı 1:10.000.000'dir (75).

2.8.1.6. Üriner Sistem Üzerine Etkileri

Sevofluranın böbrek kan akımı üzerine etkisi önemsiz derecededir. Sevofluran düşük oranda metabolize olduğu için (%5) metaboliti olan florürün neden olabileceği nefrotoksisite klinik olarak bir sorun yaratmamaktadır (72, 75, 77). Sevofluranın ayrışması ile oluşan bileşik A'nın ratlarda nefrotoksik olduğu gösterilmiştir (71, 77). Yüksek sevofluran konsantrasyonlarının kullanılması, gaz ısısının yüksek olması, düşük akımlı anestezi uygulaması ve uzun süreli anestezi ile bileşik A konsantrasyonu artar, anestezinin sonlanması ile de konsantrasyonu hızla azalır (78). Bu nedenle sevofluran kapalı sistem ve düşük akımlı anestezi uygulamalarında uygun bir seçenek olmadığı belirtilmektedir (79).

2.9. İzofluran

İzofluran yanıcı olmayan bir inhalasyon ajanıdır. Enfluranın kimyasal bir izomeri olmasına rağmen, farklı fizik ve kimyasal özelliklere sahiptir. Kimyasal formülü 2-kloro-2-1,1,1-trifloroetan ($\text{CF}_3\text{-CHCl-O-CHF}_2$)'dir (80) (şekil 7).



Şekil 7. İzofluranın yapısı (72)

İzofluran renksiz ve keskin kokulu sıvı halde bir volatil ajandır, kimyasal olarak stabildir, sodalime ile reaksiyona girmez. İzofluran ile uyuma ve uyanma halotan ve enflurana göre hızlı olmasına rağmen, keskin kokusu nedeniyle bu ajanın indüksiyonda kullanımı uygun değildir. İzofloranın kan-gaz partiyon katsayısı 1.4 dür (71).

2.9.1. İzofluranın Sistemler Üzerine Etkileri

2.9.1.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

İzofluran minimal kardiyak depresyona neden olur, sistemik damar direncini azaltarak kan basıncını düşürür, buna cevap olarak kalp hızı artar (70). İzofluranın özellikle hipotansif hastalarda kullanımı ile koroner çalma sendromu ortaya çıkabilir. Bu olayda izofluran koroner vazodilatasyon yaparak kan akımını iskemik alandan daha iyi kanlanan miyokarda doğru yönlendirir, böylece iskemiye daha da kötüleştirir (77).

2.9.1.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

İzofluran üst solunum yolu reflekslerini uyarma eğilimindedir, bronkodilatatör etkisine rağmen halotan kadar etkili değildir. İzofluranın hava yollarında irritasyon yapıcı etkisinin eşik değeri 1.5 MAC sınırındadır. Bu irritan etki, opioid eklenmesi ile belirgin derecede azalma gösterir (75). İzofluran da dahil olmak üzere inhalasyon ajanlarının hipoksik pulmoner vasküler vazokonstrüksiyon azalttığı gösterilmiştir (70, 75).

2.9.1.3. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

İzofluran beyin kan akımını ve kafa içi basıncı artırır, ancak bu etki diğer inhalasyon ajanlarına göre azdır ve hiperventilasyon uygulanarak giderilebilir. Beyin oksijen tüketimini en fazla düşüren ve beyin kan akımı ile arasındaki dengeyi en iyi koruyan inhalasyon ajanı izoflurandır. Ayrıca izofluranın beyni iskemiye karşı koruduğunu gösteren çalışmalar vardır (75). İzofluran bu özellikleri sonucunda nöroanesteziye tercih edilen inhalasyon ajanıdır (1).

2.9.1.4. Nöromusküler Sistem Üzerine Etkileri

İzofluran, doza bağılı olarak iskelet kasları üzerinde kısmen gevşetici özelliğe sahiptir (1).

2.9.1.5. Hepatik Sistem Üzerine Etkileri

İzofluran, sevofluran ve desfluranın hepatik kan akımı üzerindeki olumlu etkileri halotana göre daha iyidir (77), hepatik yetmezlik gelişimi riski daha azdır (79).

2.9.1.6. Üriner Sistem Üzerine Etkileri

Tüm inhalasyon ajanlarında olduğu gibi izofluranın da böbrek kan akımı üzerine etkisi azdır. İzofluran, %0.2 oranında metabolize olduğundan florür düzeyinde önemli yükselme gözlenmez, nefrotoksisite gelişme olasılığı çok azdır (75, 77).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Tipi

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı ve hastaların bilgilendirilmiş onamı alındıktan sonra Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi ameliyathanesinde gerçekleştirilmiş, randomize ve prospektif bir klinik araştırmadır.

3.2. Hastaların Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

Eylül 2005- Şubat 2006 tarihleri arasında genel anestezi altında elektif abdominal histerektomi veya miyomektomi planlanan, 60 yaş altında, ASA I-II (American Society of Anesthesiologists physical status score) grubuna dahil, tahmini ameliyat süresi 60-180 dakika olan hastalar çalışmaya alındı.

3.3. Hastaların Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

Ateşli hastalığı, diyabetes mellitusu, kas hastalığı, tiroid hastalığı, parkinson hastalığı, reynould fenomeni, kronik derin anemisi olan hastalar, β -blokör, kalsiyum kanal blokörü, klonidin, steroid, antiepileptik, NSAI (non-streoidal antiinflamatuvar ilaç) ve benzodiazepin grubu ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca ameliyat esnasında hemodinamik parametrelerinde %30'dan daha fazla sapma olan ve vazopressör ya da vazodilatatör kullanılması gereken hastalarla, ameliyat süresi 180 dakikayı aşan veya ameliyat boyunca kan transfüzyonu gereken hastalar çalışmadan çıkarıldı.

3.4. Çalışmanın Basamakları

Çalışmaya 42 hasta alındı. 2 hasta ameliyatın 180 dakikadan uzun sürmesi ve vazodilatatör kullanımının gerektirmesi nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

3.4.1 Ameliyat Öncesi Dönem

Ameliyatı planlanan hastalar ile bir gün önceden görüşülerek hikayeleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Ameliyat öncesi premedikasyon uygulanmadı.

Bilgilendirilmiş onamı alınan hastalara, ameliyat öncesi hazırlık odasında ön koldan 20 G kanül ile ön koldan damar yolu açılarak melatonin düzeyini ölçmek için yaklaşık 5 ml kan alındı. Oda ısısında bekletilmiş %0.9 NaCl solüsyonuyla 7 ml/kg hızda iv (intravenöz) infüzyona başlanarak hastalar ameliyat odasına alındı.

3.4.2. Ameliyat Dönemi

Ameliyat odasında hastalar Datex-Ohmeda Cardiocap/5 (louisville CO80027-9560 USA) ile monitörize edildikten sonra, non-invaziv kan basıncı ölçümü ile sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) düzeyleri, kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve aksiller vücut ısısı bazal değerleri kaydedildi.

Bazal değerler kaydedildikten sonra 2 dakika boyunca preoksijenizasyon yapıldı. Anestezi indüksiyonunda 2 µg/kg fentanil (Fentanyl®), 3 mg/kg propofol (Diprivan®) ve kas gevşemesi için 0.1 mg/kg veküronyum (Norcuron®) kullanıldı. Endotrakeal entübasyonu takiben Datex - Ohmeda (40159386, Bromma Sweden) anestezi cihazı ile tidal volüm 7-10 ml/kg, solunum hızı 10-12 /dk ve taze gaz akımı 6 lt/dk olacak şekilde yarı kapalı sistemle mekanik ventilasyon uygulandı.

Hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı. Anestezi idamesi grup1'de %1.5-2 sevofluran (Sevorane®), grup 2'de %0.7-1.2 izofluran (Forane®) ve %60 NO₂ + %40 O₂ ile sağlandı. Cerrahi süresince gerektiğinde 0.02 mg/kg veküronyum ve 1 µg/kg fentanil dozları tekrarlandı.

İndüksiyonu takiben merkezi ısıyı kaydetmek amacıyla hastalara nazofaringeal ısı probu yerleştirildi. Entübasyondan hemen sonra, 5., 10. ve 15. dakikalarda ve sonrasında ameliyatın sonuna kadar geçen sürede 15 dakika aralıklarla kalp atım hızı, non-invaziv kan basıncı, SpO₂, nazofaringeal ısı ve aksiller ısı değerleri kaydedildi.

Hastalar standart cerrahi örtü kullanılarak örtüldü. Oda ısısı 21-22 °C'de sabit tutuldu. Isıtılmış iv sıvılar, battaniye ve sıcak hava üfleme gibi herhangi bir ısıtma yöntemi uygulanmadı.

Anestezi den derlenme Aldrete Derlenme Skala sistemi ile değerlendirildi (Tablo 4).

Tablo 4. Aldrete Derlenme Skorlaması (1)

<p>Aldrete Derlenme Skorlaması:</p> <p>Aktivite düzeyi:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bütün ekstremitelerini kendiliğinden veya emirle oynatıyor: 2• Her iki ekstremitelerini oynatıyor: 1• Ekstremitte hareketi yoksa: 0 <p>Solunum:</p> <ul style="list-style-type: none">• Derin nefes alıyor ve rahat öksürebiliyor: 2• Dispneik, yüzeysel veya sınırlı solunum: 1• Apneik: 0 <p>Dolaşım:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anestezi öncesi kan basıncı değerinin \pm %20'si : 2• Anestezi öncesi kan basıncı değerinin \pm %20-50'si: 1• Anestezi öncesi kan basıncı değerinin \pm %50'si: 0 <p>Bilinç:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tamamen uyanık: 2• Seslenince uyanabiliyor: 1• Yanıt vermiyor: 0 <p>SpO₂:</p> <ul style="list-style-type: none">• Oda havası solurken $>$%90: 2• $>$%90 olması için oksijen desteği gerekli: 1• Oksijen desteği ile $<$% 90: 0
--

İzlem sırasında; bulantı, kusma gibi komplikasyonlar, ek analjezik gereksinimi, apne, oksijen satürasyon düşüklüğü gibi oluşabilecek durumlar izlendi. Gerektiğinde tedavileri sağlandı. Bulantı ve kusma şikayeti olan hastalara da iv yolla 10 mg metakloprapamid uygulandı.

1 saatlik izlem süresinin sonunda Aldrete derlenme skoru 8-10 olan hastalar derlenme ünitesinden ilgili servislerine gönderildi.

3.5. Biyokimyasal Analiz

Kan örneklerinin biyokimyasal analizi Süleyman Demirel Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

3.5.1. Numunelerin Alınışı ve Hazırlanması

Hastalardan ameliyat öncesi, entübasyon sonrası 30.dakikada ve ameliyat bitiminde ekstübasyon sonunda alınan venöz kan örnekleri polisteren jelli tüplere alındı. 3500 devirde 4 dakika santrifüj sonrasında plazma ve serum numuneleri ayrıldı. Ependorf içerisine alınan tüm numuneler analiz yapıncaya kadar -40°de dondurularak saklandı.

3.5.2 Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

1-Derin dondurucu	: Snijders Scientific (Hollanda)
2-Buzdolabı	: Kirsch Bosch (Almanya)
3-Soğutmalı santrifüj	: Centifuge 5415 R Ependorf (Almanya)
4-Sanrifüj	: Megafuje 1,0 Kendro Lab. Products (Almanya)
5-Manyetik karıştırıcı	: Nüve (Türkiye)
6-Vorteks	: Labinco (Hollanda)
7-Otomatik pipetler	: Ependorf (Almanya), Gilson (Fransa)
8-Gamma sayacı	: Mini Assay- Mini Instruments
9-Ben-mari	: Elektro-mag (Türkiye)

3.5.3. Melatonin Tayini

Serum melatonin düzeyi RIA yöntemi ile incelendi. Melatonin direct RIA (serum/plazma kiti REF: RE29301, IBL/Hamburg, Almanya) kiti kullanıldı. Kullanılan ticari kitin prosedüründeki esaslara uyuldu. Kit, işaretli (I^{125} izotopu ile), işaretli (numune) antijenlerin antikor üzerindeki serbest bölgeler için yarıştığı kompetitif prensibe dayalı idi. Bağlı ve serbest antijenler çöktürülerek ayrıldı. RIA tüpünün dibinde kalan çökeltinin radyoaktivitesi gamma sayacı ile ölçüldü. Elde edilen cpm değerleri ile bilgisayar programında standart grafiği çizildi ve numunelerin melatonin düzeyleri hesaplandı. Radyoaktivite miktarı ile melatonin düzeyleri arasında ters orantı mevcut idi. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.

3.6. İstatiksel Analiz

Yaş, cerrahi ve anestezi süreleri, merkezi ve periferik ısı, kalp atım hızı, kan basıncı, SpO₂ değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testini takiben Mann-Whitney-U testi kullanıldı.

Titreme sıklığı, bulantı-kusma sıklığı ve VAS değerleri gruplar arasında ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Melatonin düzeyleri, merkezi ve periferik ısı, kalp atım hızı, kan basıncı ve SpO₂ değerlerinin grup içi karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı.

Melatonin düzeyleri ile ameliyat sonrası titreme sıklığı arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 42 hasta alındı. 2 hasta ameliyat esnasında vazodilatatör kullanımı nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

4.1. Demografik Veriler

Gruplar arasında yaş, ağırlık, ameliyat süreleri ve anestezi süreleri açısından fark yoktu (Tablo 5).

Tablo 5: Demografik veriler, ameliyat ve anestezi süreleri ile titreme ve bulantı-kusma sıklığının gruplar arası karşılaştırılması (Ortalama±Standart Sapma)

	Grup I (Sevofluran) n=20	Grup II (izofluran) n=20	P değeri
Yaş (yıl)	42.60±8.40	45.95±5.77	0.211
Ağırlık (kg)	67.65±10.97	70.55±11.57	0.383
Ameliyat süresi (dk)	95.40±26.45	106.20±19.42	0.183
Anestezi süresi (dk)	117.50±25.72	127.95±20.09	0.253
Titreme sıklığı	9/20	12/20	0.342
Bulantı-kusma sıklığı	1/20	2/20	0.548

4.2. Titreme Sıklığı

Grup 1’de 9, grup 2’de ise 12 hastada ameliyat sonrasında titreme gözlemlendi. Gruplar arasında titreme sıklığı yönünden fark yoktu (Tablo 5).

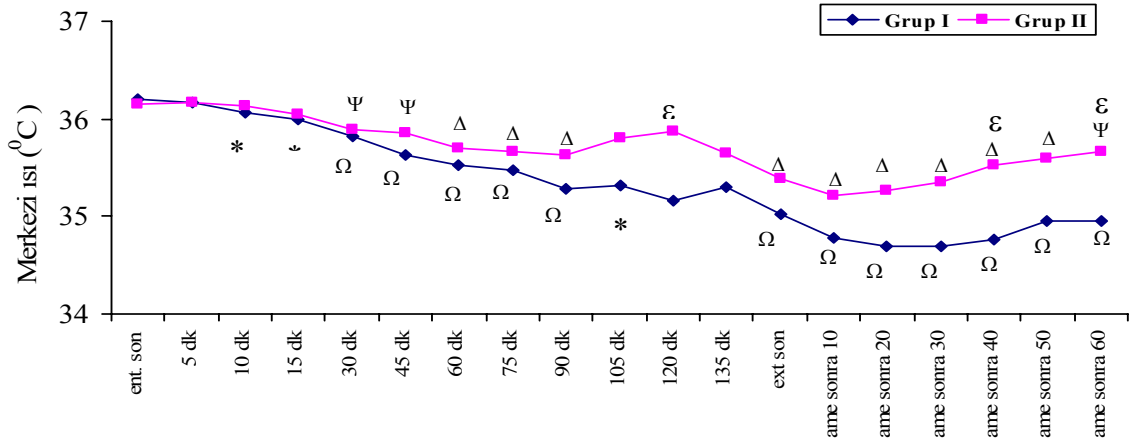
4.3. Isı Değerleri

4.3.1. Merkezi Isı Değerleri

Grup 1’de ameliyatın 10. dakikasından itibaren ölçülen merkezi ısı değerleri ilk ölçülen değerden düşüktü.

Grup 2’de ameliyatın 30. dakikasından itibaren ölçülen merkezi ısı değerleri ilk ölçülen değerden düşüktü.

Merkezi ısı ölçümleri iki grup arasında farklılık göstermedi (ameliyat esnasında 120. dakika, ameliyat sonrası 40. ve 60. dakikalar hariç) (Grafik 1)



Grafik 1 - Merkezi ısı değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması (ortalama değer)

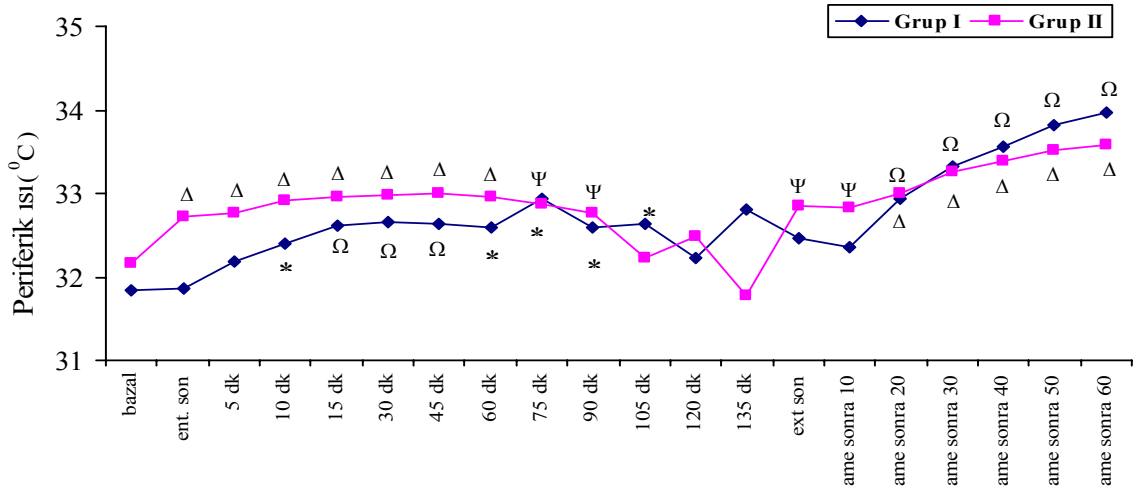
* : p<0.05 grup 1 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
 Ω : p<0.01 grup 1 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
 Ψ : p<0.05 grup 2 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
 Δ : p<0.01 grup 2 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
 ε : p<0.05 grup 1 grup 2 ile karşılaştırıldığında

4.2.2. Periferik Isı Değerleri

Grup 1’de ameliyatın 10. dakikasından itibaren ölçülen periferik ısı değerleri bazal değerden düşüktü (ameliyatın 120. ve 135. dakikaları ile ekstübasyon sonrası ve ameliyat sonrası 10. dakikadaki ölçümler hariç).

Grup 2’de entübasyon sonrası ölçümden itibaren merkezi ısı değerleri bazal değerden düşüktü (ameliyatın 105.,120 ve 135. dakikalarındaki ölçümler hariç).

Periferik ısı ölçümlerinde iki grup arasında farklılık gözlenmedi (Grafik 2).



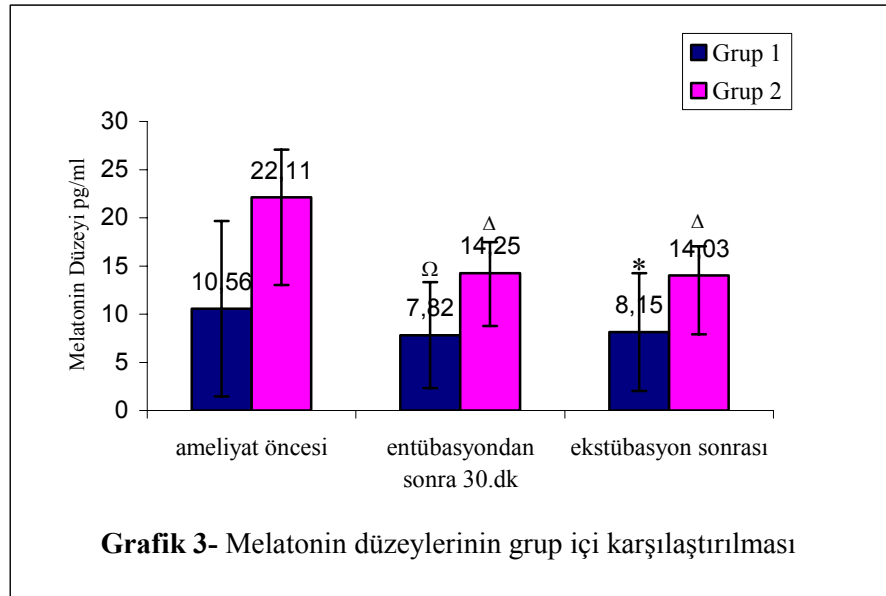
Grafik 2 - Periferik ısı değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması (ortalama değer)

* : p<0.05 grup 1 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
 Ω : p<0.01 grup 1 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
 Ψ : p<0.05 grup 2 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
 Δ : p<0.01 grup 2 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında

4.4. Melatonin Düzeyleri

Grup 1’de ameliyatın 30. dakikasında ve ameliyat sonrasında ölçülen melatonin değerleri bazal değerden düşüktü.

Grup 2’de ameliyatın 30. dakikasında ve ameliyat sonrasında ölçülen melatonin değerleri bazal değerden düşüktü (Grafik 3).



* : p<0.05 grup 1 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
 Ω : p<0.01 grup 1 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
 Δ : p<0.01 grup 2 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında

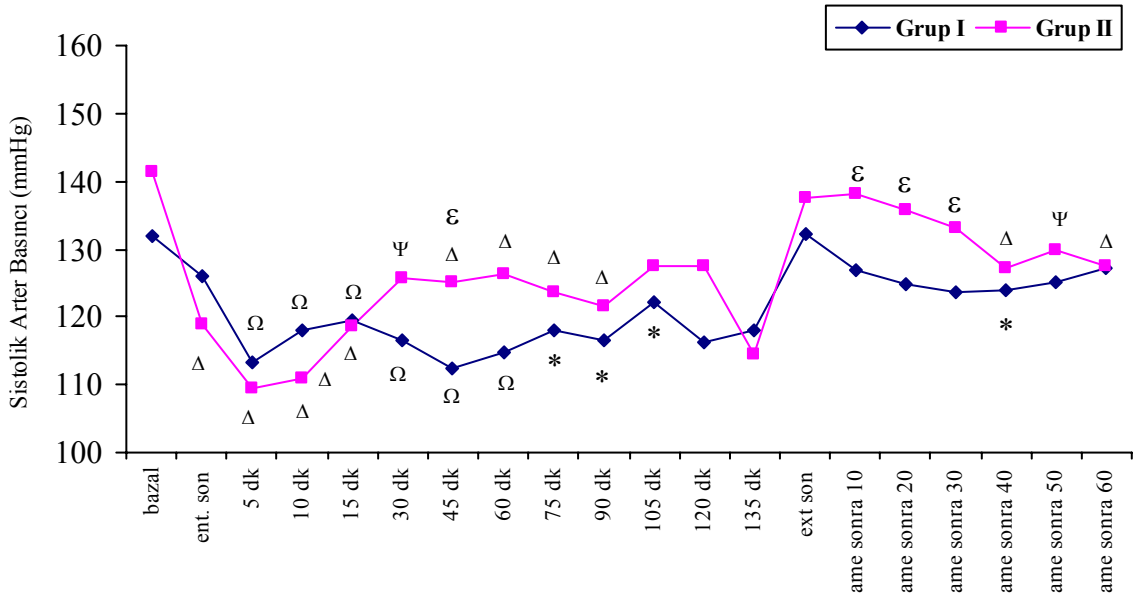
4.5. Hemodinamik Parametreler

4.5.1. Sistolik Arter Basıncı (SAB)

Grup 1’de ameliyatın 5. dakikasından itibaren ölçülen sistolik arter basıncı değerleri ameliyat boyunca bazal değerden düşüktü (ameliyatın 120. ve 135. dakikalari ile ekstübasyon sonrası ve ameliyat sonrası 10., 20., 30., 50. ve 60. dakikadaki ölçümler hariç).

Grup 2’de entübasyondan sonrasında itibaren ölçülen sistolik arter basıncı değerleri ameliyatın 105. dakikasına kadar ve ameliyattan sonraki 40., 50 ve 60. dakikalardaki ölçümlerde bazal değerden düşüktü.

Ameliyatın 45. dakikasında ve ameliyat sonrası 10., 20. ve 30. dakikalarda ölçülen sistolik arter basıncı değerleri grup 1’de grup 2’den düşüktü. (Grafik 1)



Grafik 4 - Sistolik arter basıncı değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması (ortalama değer)

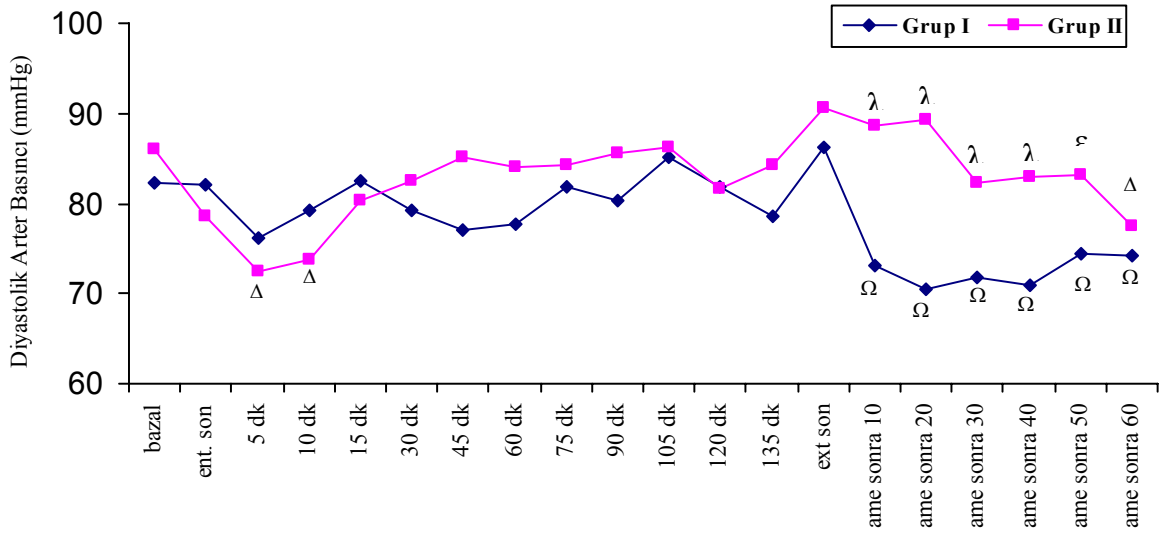
- * : p<0.05 grup 1 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
- Ω : p<0.01 grup 1 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
- Ψ : p<0.05 grup 2 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
- Δ : p<0.01 grup 2 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
- ε : p<0.05 grup 1 grup 2 ile karşılaştırıldığında

4.5.2. Diyastolik Arter Basıncı (DAB)

Grup 1’de ameliyat sonrası ölçülen diyastolik arter basıncı değerleri bazal değerden düşüktü.

Grup 2’de ameliyatın 5., 10. dakikasında ve ameliyat sonrası 60. dakikada ölçülen diyastolik arter basıncı değerleri bazal değerden düşüktü.

Ameliyat sonrasında ölçülen diyastolik arter basıncı değerleri grup 1’de grup 2’den düşüktü (Ameliyat sonrası 60. dakika hariç). (Grafik 5)



Grafik 5 - Diyastolik arter basıncı değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması (ortalama değer)

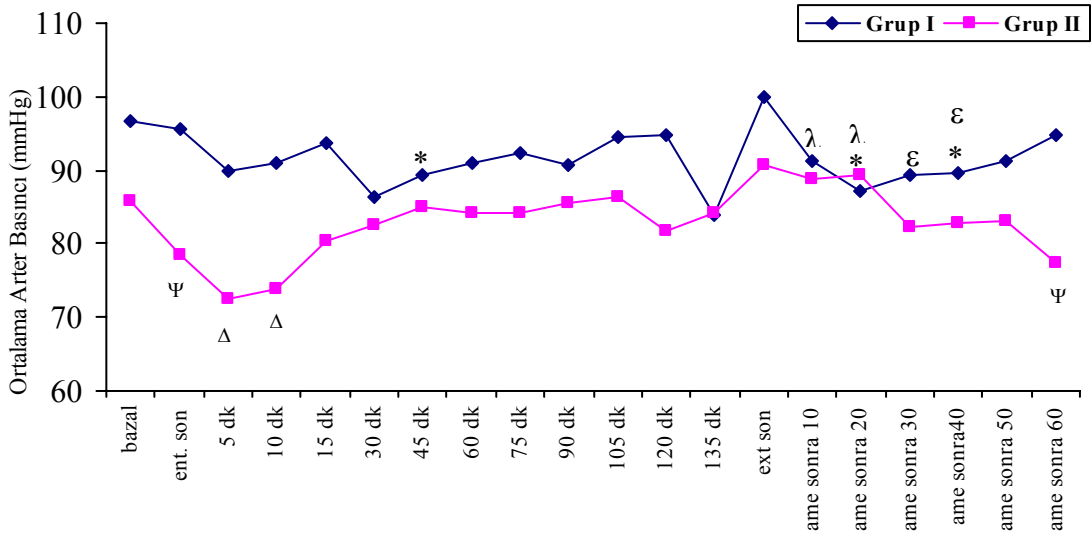
Ω : p<0.01 grup 1 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
Δ : p<0.01 grup 2 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
ε : p<0.05 grup 1 grup 2 ile karşılaştırıldığında
λ : p<0,01 grup 1 grup 2 ile karşılaştırıldığında

4.5.3. Ortalama Arter Basıncı (OAB)

Grup 1’de ameliyatın 45. dakikası ve ameliyat sonrası 20 ve 40. dakikalarda ölçülen ortalama arter basıncı değerleri bazal değerden düşüktü.

Grup 2’de entübasyon sonrasında ve ameliyatın 5. ve 10. dakikaları ile ameliyat sonrası 60. dakikalardaki ortalama arter basıncı değerleri bazal değerden düşüktü.

Ortalama arter basıncı değerleri ameliyat sonrası 10., 20., 30. ve 40. dakikalarda grup 1’de grup 2’den düşüktü (Grafik 6).



Grafik 6 - Ortalama arter basıncı değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması (ortalama değer)

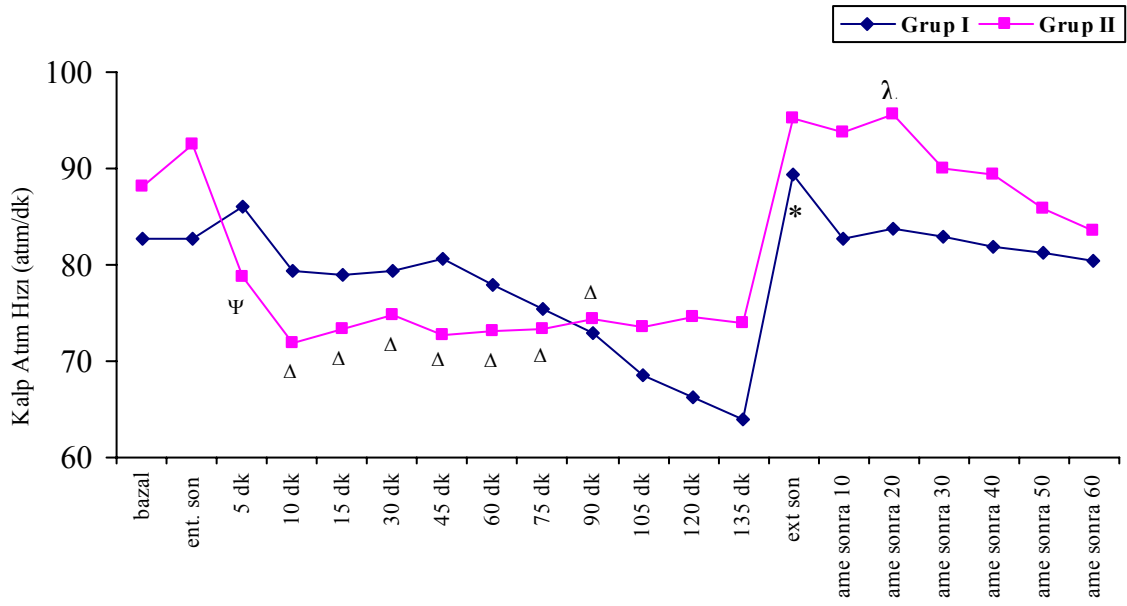
* : $p < 0.05$ grup 1 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
 Ψ : $p < 0.05$ grup 2 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
 Δ : $p < 0.01$ grup 2 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
 ϵ : $p < 0.05$ grup 1 grup 2 ile karşılaştırıldığında
 λ : $p < 0,01$ grup 1 grup 2 ile karşılaştırıldığında

4.5.4. Kalp Atım Hızı (KAH)

Grup 1’de ekstübasyon sonrası kalp atım hızı bazal değerden yüksekti, bunun dışındaki ölçümler ile bazal kalp hızı arasında farklılık gözlenmedi.

Grup 2’de entübasyon sonrası ölçümden ameliyatın 90. dakikasındaki ölçüme kadar kalp atım hızı bazal değere göre düşüktü, ameliyatın 5. dakikasındaki kalp atım hızı bazal değerden yüksekti.

Kalp atım hızı ameliyat sonrası 20. dakikada grup 1’de grup 2’den düşüktü, bunun dışındaki ölçümlerde iki grup arasında farklılık gözlenmedi (Grafik 7).



Grafik 7- Kalp atım hızı değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

* : p<0.05 grup 1 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında

Ψ : p<0.05 grup 2 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında

Δ : p<0.01 grup 2 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında

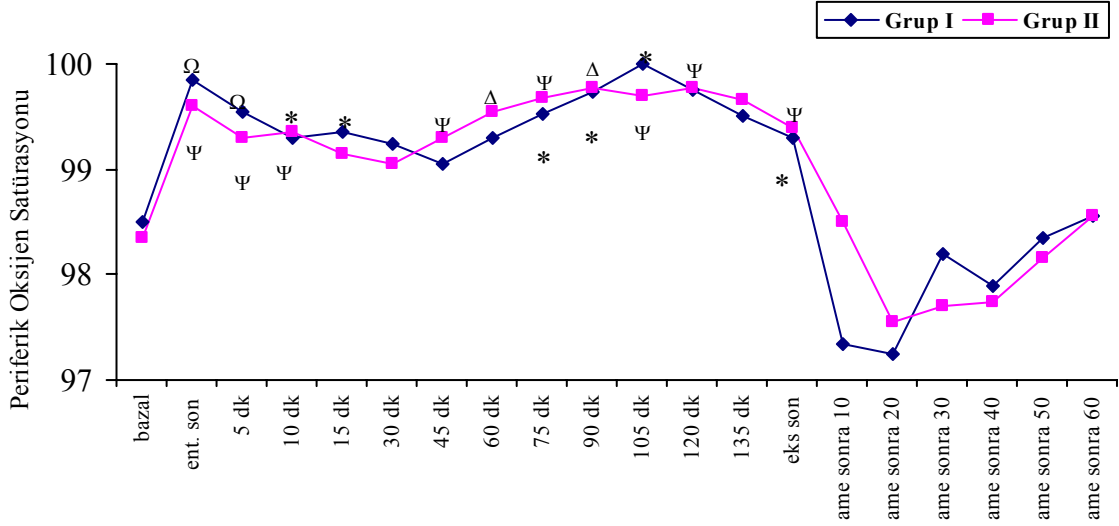
λ : p<0,01 grup 1 grup 2 ile karşılaştırıldığında

4.5.5. Periferik Oksijen Satürasyonu (SpO₂)

Grup 1’de entübasyon sonrası, ameliyatın 5., 10., 15., 75., 90. ve 105. dakikalarında periferik oksijen satürasyonu bazal değerden yüksekti.

Grup 2’de ekstübasyon sonrası dönem hariç tüm periferik oksijen satürasyonu değerleri bazal değerden yüksekti.

Periferik oksijen satürasyonu açısından iki grup arasında farklılık gözlenmedi (Grafik 8).

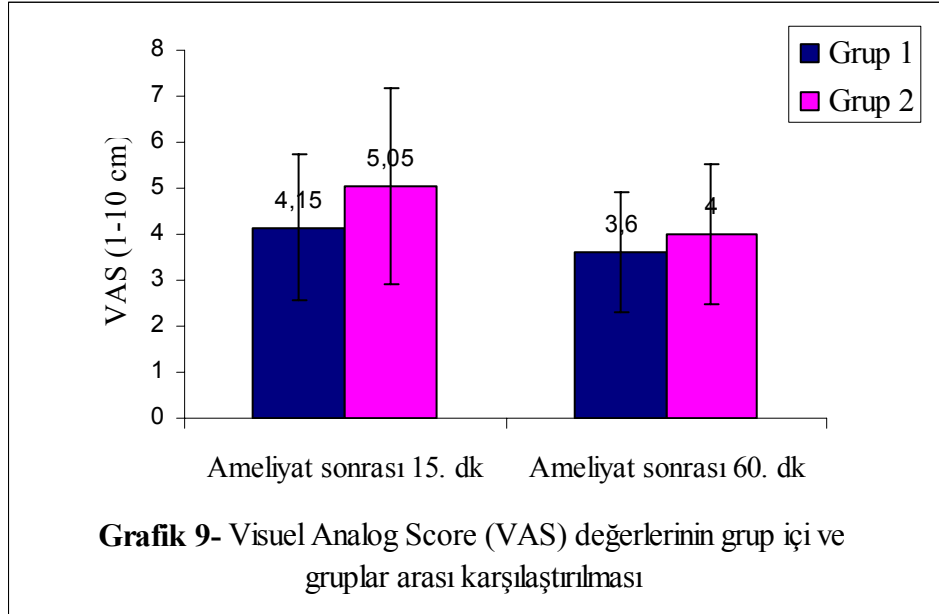


Grafik 8 - Periferik oksijen saturasyonu değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması (ortalama değer)

* : p<0.05 grup 1 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
 Ω : p<0.01 grup 1 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
 Ψ : p<0.05 grup 2 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında
 Δ : p<0.01 grup 2 içinde bazal değerle karşılaştırıldığında

4.6. Visuel Analog Skor (VAS) Değerleri

Ameliyat sonrası 30. ve 60.dakikadaki VAS değerleri yönünden iki grup arasında fark saptanmadı. (Grafik 9)



Grafik 9- Visuel Analog Score (VAS) değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

4.7. Bulantı – Kusma Sıklığı

Gruplar arası bulantı-kusma sıklığı açısından fark görülmedi (Tablo 5).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Genel anestezi sırasında termoregülasyon eşiğinde düşüş meydana gelir, soğuk ortama maruz kalan hastalarda ısıtma uygulanmadığında bu durum hipotermi ile sonuçlanır (7).

Genel anesteziden uyanan hipotermik hastalarda termoregülasyon üzerindeki baskılanmanın ortadan kalkması sonucunda titreme gelişir. Titreme sıklıkla volatil anesteziklerin kullanımından sonra görülür (7). İzofluran ve sevofluranın titreme eşiğini düşürdüğü daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (57 , 60, 64, 81, 82). Bizim çalışmamızda izofluran ve sevofluran kullanılan hasta gruplarında ameliyat boyunca merkezi ve periferik vücut ısılarında düşüş gözlenmiştir. Ameliyat sonrası titreme sıklığı yönünden izofluran ve sevofluran kullanımı arasında fark saptanmamıştır. Umbrain ve ark (83) da ameliyat sonrası titreme yönünden izofluran, sevofluran ve desfluran arasında fark olmadığını bildirmiştir. Cheong ve ark (84) propofol-nitröz oksit veya tiyopenton-izofluran-nitröz oksit kullanımının aksiller ısıda benzer şekilde düşüşe neden olduğunu, ancak propofolün daha az anestezi sonrası titremeye ilişkili olduğunu rapor etmiştir. Propofolün tiyopentalle karşılaştırıldığında titreme eşiğini belirgin olarak azalttığı ve ameliyat sonrası titremeye daha az neden olduğunu savunan başka çalışmalar da vardır (85). Bu nedenle çalışmamızda induksiyon ajanı olarak her iki grupta da propofölü kullanmayı tercih ettik.

Jinekolojik, özofagial ve kardiyak cerrahi geçiren hastalarda plazma melatonin konsantrasyonlarının düştüğü rapor edilmiştir (21, 22). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da jinekolojik cerrahi geçiren hastaların plazma melatonin düzeylerinde düşüş gözlenmiştir. Diğer yandan, Duo ve ark'nın (23) yürüttüğü çalışmanın sonuçları kardiyak cerrahi geçiren hastaların plazma melatonin değerlerinde artış olduğu yönündedir. Cerrahinin etkisi ile yükselen plazma kortizolünün pineal bezde N-asetiltransferaz enzim aktivitesini azaltarak melatonin sentezini baskıladığı düşünülse (86) de yeni çalışmalar ameliyat sonrası 6-sülfoksimelatonin ve kortizol atılımının birbiriyle ilişkili olmadığını göstermektedir (25). Ameliyat sonrası melatonin düşüklüğünün kortikotropin serbestleştirici hormon düzeylerinin cerrahi stres sonucu artışıyla ilişkili olabileceği de belirtilmektedir (87).

Anesteziye kullanılan ilaçlar ve hastaların yaşları ameliyat sırası ve sonrasındaki plazma melatonin düzeylerinde gözlenen değişken yanıtları açıklayabilir (26). Mesela hastaların ileri yaşta olması ve lokal anestezi kullanımı özofageal cerrahi geçiren hastalardaki düşük melatonin değerlerine açıklama getirirken (22, 88), opioid kullanımı N-asetiltransferaz enzimini indükleyerek melatonin düzeyinde artışa neden olabilmektedir (89). Bizim çalışmamızda hastaların yaşları 31-56 arasında değişmektedir, 60 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Anestezi idamesinde izofluran veya sevofluran kullanılan çalışmamızda her iki grupta da ameliyat sırası ve sonrasında melatonin değerlerinde düşüş gözlenmiştir. Bazal melatonin değerleri açıklayamadığımız nedenlerle iki grup arasında farklılık gösterdiğinden, melatonin değerleri gruplar arasında karşılaştırılmamıştır. Reber ve ark (21) izofluran kullanımının ameliyat sonrası melatonin değerlerinde propofol oranla daha az düşüşe neden olduğunu vurgulamakta ve bu farkı iki ajanın hepatik kan akımı üzerine olan etkilerinin farklı olmasına bağlamaktadır. Ancak Bourne ve ark (26) melatonin atılımının hepatik kan akımına bağımlı olmadığını, önemli olanın kullanılan ilacın gastrointestinal melatoninin sistemik dolaşıma dağıtılması üzerine olan etkisi olduğu görüşünü savunmaktadır.

Arai ve ark (30) kadınlarda anestezi indüksiyonunda izofluran kullanımının melatonin düzeylerinde artışa, sevofluranın ise düşüşe neden olduğunu öne sürmüştür. Yazarlar bu iki ajanın farklı GABA_A reseptörleri üzerindeki etkileri nedeniyle melatonin düzeylerinde farklı yönlerde değişikliğe neden olabileceğini vurgulamakta, ayrıca izofluran ve sevofluranın farklı hemodinamik etkileri nedeniyle hepatik kan akımı üzerindeki etkilerinin de farklı olabileceğine dikkat çekmektedir (27). Bizim çalışmamızda her iki inhalasyon ajanı ile de melatonin düzeylerinde azalma gözlemlendi. Arai ve ark'nın çalışmasında sevofluran %7, izofluran ise %5 yoğunlukta 5 dk süreyle indüksiyonda kullanılmış ve 5. dakikada melatonin düzeyi ölçülmüştür. Buna karşın, bizim çalışmamızda indüksiyonda propofol ve fentanil, anestezi idamesinde; izofluran %0.7-1.2, sevofluran ise %1.5-2 yoğunlukta kullanılmış ve melatonin düzeyi ölçümleri entübasyondan sonra 30. dakikada ve ekstübasyondan hemen sonra gerçekleştirilmiştir. İki çalışmada elde edilen sonuçların farklı olması inhalasyon ajanlarının farklı yoğunlukta ve farklı sürelerde

kullanılması ve ölçümlerin farklı zamanlarda yapılmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca propofolün melatonin düzeylerinde düşüşe neden olduğu bilinmektedir (21). Bizim melatonin değerlerinde gözlemlediğimiz düşüslere indüksiyonda kullandığımız propofolün de katkısı olduğunu düşünmekteyiz.

Melatoninin termoregülasyon üzerindeki etkisini araştıran bir çok çalışma mevcuttur. Padmavathamma ve Joshi'nin (90) yürüttüğü çalışmada ratlara sirkadiyen ritmin fotoperiyodunda ekzojen melatonin verildiğinde, vücut ısısında artış görülmüştür. Tiroidektomi yapılmış ratlarda bu etki gözlenmediğinden, yazarlar vücut ısısındaki bu artışın tiroid aktivitesi ile ilişkili olabileceği görüşünü savunmaktadır. Fioretti ve ark'nın (91) çalışmasında ise gece yapılan melatonin enjeksiyonlarının ardından hipertermik yanıt gözlenmiştir. Diğer yandan melatoninin hipotermik etkisi olduğunu savunan yazılar çoğunluktadır (15, 16, 17, 18). Pinealektomi ile melatoninin temel kaynağı ortadan kaldırıldığında, bazı hayvanlarda hipotermik, bazılarında ise hipertermik etki gözlenmiştir (15).

Melatoninin sirkadiyen ritmiyle ters orantılı olarak, merkezi vücut ısısı gündüz saatlerinde yüksektir, gece karanlıkta ise en düşük değerlere iner. Gönüllü kadınlara gündüz saatlerinde ekzojen melatonin verildiğinde merkezi vücut ısısında düşüş gözlenirken, β -blokör kullanımı ile nokturnal melatonin artışı engellendiğinde, merkezi vücut ısısındaki düşüş azalmaktadır (92). Sağlıklı genç gönüllülere ekzojen melatonin verildiğinde rektal ısıda düşüş, periferik ısıda ise artış gözlenmiştir (93). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları genellikle melatoninin hipotermik etki gösterdiği yönündedir (94, 95, 96)

Etkisi hipotermik veya hipertermik yönde olsun, melatoninin termoregülasyon üzerinde etkili bir hormon olduğu açıktır. Ancak bizim çalışmamızda ameliyat sonrası titreme gelişimi ile plazma melatonin konsantrasyonları arasında korelasyon saptanmamıştır. Cerrahi ve anestezinin melatonin düzeyleri üzerindeki etkisinin çoğunlukla azaltıcı yönde olması ve insanlarda melatoninin hipotermik etki gösterdiği yönündeki veriler, bizim bulgularımızı destekler şekilde, ameliyat sırasındaki hipotermi gelişimi ve ameliyat sonrası titremenin melatonin düzeyleriyle ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda izofluran kullanımı ameliyat süresince kalp hızında düşüşe neden olmuş, sevofluran ile böyle bir etki gözlenmemiştir. İzofluranın bu etkisi şaşırtıcıdır, çünkü diğer inhalasyon ajanlarından farklı olarak, izofluran barorefleks mekanizmasını baskılamadığından, kalp hızı üzerine beklenen etkisi taşikardi yönündedir (97, 98). Her iki inhalasyon ajanı da ameliyat süresince arteriyel kan basıncında azalmaya yol açmış, sevofluran grubunda kan basıncı düşüklüğü ameliyat sonrası dönemde de devam etmiştir. Ancak gözlenen bu kalp hızı ve arteriyel basınç değişiklikleri semptomimetik ajanlarla müdahale gerektirecek düzeye ulaşmadığından klinik öneme sahip değildir.

Çalışmamızda izofluran ve sevofluran kullanımı arasında ameliyat sonrası ağrı skorları ve bulantı-kusma sıklığı yönünden fark saptanmamıştır. Bu bulgular Umbrain ve ark'nın (83) bildirdiği sonuçlarla uyumludur. Çalışmamızda sevofluran grubunda 1, izofluran grubunda 2 hastada bulantı ve kusma görülmüştür. Bulantı ve kusma sıklığının düşük olmasını induksiyonda bulantı ve kusmayı önlediği bilinen propofol kullanılmış olmasına bağlamaktayız (99, 100).

Çalışmamızda jinekolojik ameliyat geçirecek hasta grubunu seçmemiz nedeniyle, elde ettiğimiz sonuçlar sadece kadın hastaların ameliyat sırası ve sonrasındaki melatonin düzeylerini yansıtmaktadır. Gonadotropinler ve gonadal steroidler pineal bezden melatonin sentezini etkilese de seks hormonlarının bu etkisi minimal gibi görünmektedir (26).

Sonuç olarak, kadınlarda anestezi idamesinde izofluran ve sevofluran kullanımı sonrasında melatonin düzeylerinde azalma ve benzer sıklıkta titreme gözlenmiş, ancak ameliyat sonrası titreme ile melatonin düzeyleri arasında bağlantı saptanamamıştır. Erkeklerdeki sonuçların kadınlarla benzer olması beklense de, bu konuda erkeklerin de dahil edileceği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Jinekolojik Ameliyat Geçiren Olgularda Ameliyat Sonrası Titreme Sıklığı ile Melatonin Düzeyleri Arasındaki Bağlantının Değerlendirilmesi

Genel anesteziden uyanan hipotermik hastalarda termoregülasyon üzerindeki baskılanmanın ortadan kalkması sonucunda titreme gelişir.

Melatoninin hayvanlarda ve insanlarda termoregülasyon üzerinde önemli role sahip olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur. Bu hormonun merkezi vücut ısısını azaltarak, vücutta ısı kaybına yol açtığı belirtilmekle birlikte, bazı kaynaklar melatoninin hipertermik etkisinin de olduğunu ileri sürülmektedir.

Anestezi ve cerrahinin plazma melatonin seviyelerini değiştirdiği saptanmıştır. Anestezi indüksiyonunda izofluran kullanımının melatonin düzeylerinde artışa, sevofluranın ise azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.

Biz çalışmamızda jinekolojik ameliyat geçirecek hastalarda izofluran ve sevofluran kullanımının ameliyat sırası ve sonrası melatonin düzeyleri üzerine etkisini ve ameliyat sonrası titreme sıklığı ile melatonin düzeyleri arasında bağlantı olup olmadığını araştırmayı planladık.

Jinekolojik ameliyat geçirecek ASA I-II grubuna dahil 42 hasta çalışmaya dahil edildi. Propofol, fentanil ve veküronyum ile indüksiyonun ardından hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Anestezi idamesi grup 1’de %1.5-2 sevofluran, grup 2’de %0.7-1.2 izofluran ile sağlandı. Ameliyat boyunca ve sonrasında merkezi ve periferik ısı değerleri, ameliyat sonrası titreme sıklığı, ameliyat öncesinde, ameliyatın 30. dakikasında ve ekstübasyondan sonra plazma melatonin düzeyleri kaydedildi.

Her iki grupta da ameliyat boyunca ve sonrasında merkezi ve periferik ısılarda düşüş gözlemlendi. Grup 1’de 9, grup 2’de ise 12 hastada ameliyat sonrasında titreme saptandı. Gruplar arasında titreme sıklığı yönünden fark yoktu. Her iki grupta da ameliyatın 30. dakikasında ve ekstübasyon sonrasında ölçülen melatonin değerleri bazal değerden düşüktü. Melatonin düzeyleriyle titreme sıklığı arasında bağlantı saptanamadı.

Sonuç olarak, anestezi idamesinde izofluran ve sevofluran kullanımı sonrasında melatonin düzeylerinde azalma ve benzer sıklıkta titreme gözlenmiş ancak ameliyat sonrası titreme ile melatonin düzeyleri arasında bağlantı saptanamamıştır.

Anahtar Sözcükler: hipotermi, melatonin, titreme

SUMMARY

The evaluation of the correlation between the incidence postoperative shivering and melatonin levels in the patients undergoing gynaecological operation

The disinhibition of thermoregulation results in postoperative shivering in the hypothermic patient recovering from general anesthesia.

There is many studies showing that melatonin plays an important role in the thermoregulation of many species. While some authors suggest that melatonin causes heat loss decreasing central body temperature, some others reported that it has hyperthermic effect.

It is known that anesthesia and surgery alter serum melatonin levels. It is reported that the use of isoflurane in the induction of anesthesia increases but sevoflurane decreases melatonin levels.

We aimed to investigate the effect of the use of sevoflurane and isoflurane on the levels of melatonin and the correlation between the incidence of postoperative shivering and melatonin levels.

Fourty-two patients with ASA I-II physical status were included in the study. Following the induction of anesthesia with propofol, fentanyl and vecuronium, the the patients were randomly allocated into two groups: The anesthesia was maintained with sevoflurane 1.5-2% in group 1 and, isoflurane 0.7-1.2% in group 2. In the peroperative and postoperative period, central and peripheral temperatures and the incidence of postoperative shivering are recorded. The levels of melatonin are recorded preoperatively, at the 30th minute of the operation and after the extubation.

In both of the groups we observed a decrease in the central and peripheral temperatures. Nine patients in group 1, and twelve patients in group 2 shivered postoperatively. The incidence of shivering showed no difference between the groups. In both of the groups, the levels of melatonin at the 30th minute of the operation and after the extubation were lower than basal level. We could not show correlation between the incidence of shivering and melatonin levels.

In conclusion, following the use of isoflurane and sevoflurane in the maintenance of anesthesia we observed a decrease in the melatonin levels and similar incidence of postoperative shivering and we could not show correlation between the incidence of shivering and melatonin levels.

Key words: hypothermia, melatonin, shivering

KAYNAKLAR

1. Morgan E, Murray M, Moged M. Klinik Anesteziyoloji. 2004
2. Şahin T, Kılıçkan L, Canatay H. Sevofloran'ın neden olduğu postoperatif titremeye klonidinin etkisi. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 30;203-208, 2002
3. Takada K. Anesthesia: clinical aspects of the postoperative period. Baillere' Clinical Anaesthesiology.14;381-392, 2000
4. Konrad R, Schwarzkopf G, Hansjoerg H, Hartmann M, Fritz HG. A comparison between meperidine, clonidine and urapidil in the treatment of postanesthetic shivering. Anaest Analg. 92;257-260, 2001
5. Horn EP. Postoperative shivering: Aetiology and treatment. Lippincott and Wilkins, inc 12;449-453, 1999
6. Leslie K, Sessler D. Peri-operative hypothermia in the high-risk surgical patient. Baillere' Clinical Anaesthesiology 13;349-361, 1999
7. Witte JD, Sessler D. Perioperative shivering. Anesthesiology 96;467-484, 2002
8. Perez-de-Sa V, Cunha-Goncalves D, Schou H, Jonmarker C, Werner O. The hemodynamic and metabolic effects of shivering during acute normovolemic hemodilution. Anaesth Analg 97;972-978, 2003
9. Steven MF, Kha MT, Lee AF. Clinical importance of body temperature in the surgical patient. Journal of Thermal Biology 25;151-155, 2000
10. Kranke P, Leopold HE, Roewer N, Tramer MR. Single-dose parenteral pharmacological interventions for the prevention of postoperative shivering: A quantitative systematic review of randomized controlled trials. Anaesth Analg 99;718-727, 2004
11. Piper S.N, Suttner S, Schmidt C. Nefopam and clonidine in the prevention of postanaesthetic shivering. Anaesthesia 54;683-702, 1999
12. Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, Machida N, Kageyama M, Miur M, Menjo M, Ikeda K. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. The American Journal of Surgery 182;449-454, 2001
13. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. Sleep Medicine Reviews 9;11-24, 2005
14. Russel R. Melatonin: Clinical relevance. Best Practice and research Clinical Endocrinology and Metabolim 17;273-285, 2003
15. Yönel EE, Yaprak M, Yıldız Y. Yüksek ve düşük doz eksojen melatoninin erkek ratlarda vücut ısısına etkileri. Trakya Üniversitesi tıp Fakültesi Dergisi 13;1-4, 1996
16. Nakahara K, Kawana T, Shiota K. Effect of microinjection of melatonin into various brain regions of Japanese quail on locomotor activity and body temperature. Neuroscience Letters 345:117-120, 2003
17. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. Frontiers in Neuroendocrinology 25;177-195, 2004
18. Tsuzuki K, Okamoto-Miunu K, Mizuno K. Effects of humid heat exposure on sleep, thermoregulation, melatonin and microclimate. Journal of thermal Biology 29;31-34, 2004

19. Karkela J, Vakkuri O, Kaukinen S, Haung WQ, Pasanen M. The influence of anaesthesia and surgery on the circadian rhythm of melatonin. *Acta Anaesthesiol Scand* 46;30-36, 2002
20. Cronin A, Keifer J, Davies MF, King TS, Bixler EO. Melatonin secretion after surgery. *The Lancet*. 356;1244-1245, 2000
21. Reber A, Huber PR, Ummenhofer W, Gurtler CM, Zurschmiede C, Drewe J, Schneider M. General anaesthesia for surgery can influence circulating melatonin during daylight hours. *Acta Anaesthesiol Scand* 42:1050-1056, 1998
22. Uchida K, Aoiki T, Takahashi K, Iigo M, Hattori A, Suzuki T. Perioperative plasma melatonin levels in patients with cardiac and esophageal surgery. *St Marianna Med J*. 23:353-360, 1995
23. Geu X, Kuzumi E, Charman SC, Vuysteke A. Perioperative melatonin secretion in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 94:1085-1091, 2002
24. Miyazaki T, Kuwano H, Kato H, Ando H, Kimura H, Inose T, Ohno T, Suzuki M, Nakajima M, Manda R, Fukuchi M, Tsukada K. Correlation between serum melatonin circadian rhythm and intensive care unit psychosis after thoracic esophagectomy. *Surgery* 133:662-668, 2003
25. Derenzo J, Macknight B, DiVittore NA, Bovafide CP, Cronin AJ. Postoperative elevated cortisol excretion is not associated with suppression of 6-sulfatoxymelatonin excretion. *Acta Anaesthesia Scand* 49:52-57, 2005
26. Bourne RS, Mills GH. Melatonin: possible implications for the postoperative and critically ill patient. *32:371-379*, 2006
27. Arai YC, Ueda W, Okatani Y, Fukaya T, Manabe M. Isoflurane increases but sevoflurane decreases blood concentrations of melatonin in women. *J Anesth* .18:228-231, 2004
28. Çam A, Erdoğan MF. Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 56;103-112, 2003
29. Maksimovich AA. Structure and Function of the Vertebrate Pineal Gland. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology* 38;1-15, 2002
30. Palaoğlu S, Beşkonaklı E. Pineal bez ve yaşlanma. *Turkish Journal of Geriatrics* 1;13-18, 1998
31. Cardinali DP, Pevet P. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Medicine Reviews* 2;175-190, 1998
32. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance. *Experimental Gerontology* 36;1083-1100, 2001
33. Rohr UD, Herold J. Melatonin deficiencies in women. *Maturitas* 41;S85-S104, 2002
34. Nowak JZ, Zawilska JB. Melatonin and its physiological and therapeutic properties. *Pharmacy World and Science* 20;18-27, 1998
35. Bountin JA, Aedinot V, Ferry G, Delagrangé P. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *TRENDS in Pharmacological Sciences* 26;412-419, 2005
36. Özgüner F, Özçankaya R, Delibaş N, Koyu A, Çalışkan S. Melatonin ve klinik önemi. *S.D.Ü. Tıp Fakültesi.. Dergisi* 2;1-6, 1995
37. Mollaoğlu H, Özgüner MF. Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 12;52-56, 2005

38. Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, Zweiker R, Maier R, Liebmann P, Linder W. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol* 55;111-115, 1999
39. Moğulkaç R, Baltacı AK. Hipertiroidi oluşturulan ratlarda intraperitoneal melatonin uygulamasının tiroid hormonları ve testosteron salınmasına etkisi. *Genel Tıp Dergisi* 12,129-132, 2002
40. Scheer F, Czeisler CA. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep Medicine Reviews* 9;5-9, 2005.
41. Kerman M, Cirak B, Özgüner MF, Dağtekin A. Does melatonin protect or treat brain damage from traumatic oxidative stress? *Exp Brain Res* 163;406-410, 2005
42. Moore CB, Siopes TD, Steele CT, Underwood H. Pineal melatonin secretion, but not ocular melatonin secretion, is sufficient to maintain normal immune responses in Japanese quail. *General and Comparative Endocrinology* 126;352-358, 2002
43. Öktem F, Özgüner F, Yılmaz RH, Uz F, Dündar B. Melatonin reduces urinary excretion of N-acetyl- β -D-glucosaminidase, albumin and renal oxidative markers in diabetic rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 33;95-101, 2006
44. Yaprak M, Altun A, Vardar A, Aktoz M, Ciftçi S, Ozbay G. Decreased nocturnal synthesis of melatonin in patients with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology* 89;103-107, 2003
45. McLellan TM, Gannon GA, Zamecnik J, Gil V, Brown GM. Low doses of melatonin and diurnal effects on thermoregulation and tolerance to uncompensable heat stress. *Journal of Applied Physiology*. 87:308-316, 1999
46. Ram E, Vishne TH, Weinstein T. General anesthesia for surgery influences melatonin and cortisol levels. *World Journal of Surgery* 29;826-829, 2005
47. Hanania M, Kitain E. Melatonin for treatment and prevention of postoperative delirium. *Anesth Analg* 94;338-9, 2002
48. Srinivasan V. Melatonin secretion after surgery. *The Lancet* 357;557-558, 2000
49. Kranke P, Leopold HE, Roewer N, Tramer MR. Pharmacological treatment of postoperative shivering: A quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anaesth Analg* 94;453-460, 2002
50. Sessler D. Temperature monitoring (chapter 37) Miller R.D. *Anesthesia Fifty Edition*, USA Churchill Livingstone p:1367-1389, 2000
51. Wang JJ, Ho ST, Lee SC, Liu YC. A comparison among nalbuphine, meperidine, and placebo for treating postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 88;686-689, 1999
52. Horn EP, Schroeder F, Wilhelm S, Sesler DI, Standl T. Postoperative pain facilitates nonthermoregulatory tremor. *Anesthesiology* 91;979-984, 1999
53. Smith CE, Parand A, Pinchak AC. The failure of negative pressure rewarming to accelerate recovery from mild hypothermia in postoperative surgical patients. *Anesth Analg* 89;1541-1545, 1999
54. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology, body temperature, temperature regulation and Fever* (chapter 73), 9th edition, USA W. B. 911-922, 1996
55. El-Gamal N, El-Kassabany N, Frank SM, Amar R, Khabar H, El-Rahmany HK, Okasha AS. Age-related thermoregulatory differences in warm operating room environment. *Anesth Analg* 60;694-698, 2000

56. Horn EP, Sessler D, Standl T. Non-thermoregulatory shivering in patients recovering from isoflurane or desflurane anesthesia. *Anesthesiology*; 89;878-886, 1998
57. Imamura M, Matsukawa T, Ozaki M. Nitrous oxide decreases shivering threshold in rabbits less than isoflurane. *British Journal of Anaesthesia*90;88-90, 2003
58. Sessler D, Michael T. Perioperative heat balance. *Anesthesiology* 92;578, 2000
59. Bock Matthias, Siner B, Göttlicher M. Involvement of serotonergic pathways in postanesthetic cold defence:dolasetron prevents shivering. *Journal of Thermal Biology* 27;159-166, 2002
60. Hanagata K, Matsukawa T, Sesler DI, Myaji T, Funayama T, Koshimizu M, Kashimoto S, Kumazawa T. Isoflurane and sevoflurane produce dose-dependent reduction in the shivering threshold in rabbits. *Anesth Analg* 81:581-584, 1995
61. Sessler D. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* 95;531-543, 2001
62. Şahin A, Aypar Ü. Effect of amino acid solutions on intraoperative shivering. *Acta Anaesthesiol Scand.* 46:64-67, 2002
63. Kashimoto S, Narumi Y, Matsukawa T, Oguchi T, Kumazawa T. Comparative effects of ringer's acetate and lactate solutions on intraoperative central and peripheral temperatures. *Journal of Clinical Anesthesia* 10;23-27, 1998
64. Xiong J, Andrea K, Sessler D. Isoflurane produces marked and nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 85;240-245, 1996
65. Okuyama K, Matsukawa T, Ozaki M. Doxapram produces a dose-dependent reduction in the shivering threshold in rabbits. *Anesth. Analg.* 97:759-762, 2003
66. Alfonsi P, Adam F, Passard A, Guignard B, Sesler DI. Nefopam a non-sedative benzoxazocine analgesic, selectively reduces the shivering threshold in unanesthetized subjects. *Anesthesiology* 100;37-43, 2004
67. Robert M, Donald J. Ondansetron given before induction of anesthesia reduces shivering after general anesthesia. *International Anesthesia Research Society* 90; 1423-1427, 2000
68. Horn EP, Standl T, Sesler DI. Physostigmine prevents postanesthetic shivering as does meperidine or clonidine. *Anesthesiology* 88:108-113, 1998
69. Lin CM, Neeru S, Doufas AG, Liem E, Shah YM, Wadhwa A, Lenhart R, Bjorksten A, Taguchi A. Dantrolene reduces the threshold and gain for shivering. *Anaesth Analg* 98;1318-1324, 2004
70. O'Kneeffe NJ, Healy TEJ. The role of new anesthetic agents. *Pharmacology and Therapeutics* 84;233-248, 1999
71. Preckel B. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Practice and research Clinical anaesthesiology* 19;331-348, 2005
72. Benhe M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin pharmacokinet* 36;13-26, 1999
73. Hikasa Y, Saito K, Takase K, Ogasawara S. Clinical, cardiopulmonary, hematological and serum biochemical effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia in oxygen under spontaneous breathing in sheep. *Small Ruminant Research* 36;241-249, 2000

74. Erkalp K, Yangın Z, Kiroğlu Ş. Desfluran ve sevofluranın hemodinamik etkileri ile derlenme dönemi özellikleri açısından karşılaştırılması SSK Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Dergisi. 2;127-133, 2004
75. Eger EI. The pharmacology of inhaled anesthetics. *Seminars in anesthesia, Perioperative medicine and Pain.* 24;89-100, 2005
76. Paventi S, Santevecchi A, Ranieri R. Effect of sevoflurane versus propofol on QT interval. *Minerva Anesthesiol* 67:637-640, 2001
77. Golembiewski J. Considerations in selecting an inhaled anesthetic agent: Case studies. *Am J Health-Syst Pharma* 61:(suppl 4): S10-S17, 2004
78. Ghathe S, Lee J, Smith I. Sevoflurane: an ideal agent for adult day-case anesthesia? *Acta Anaesthesiol Scand* 47;917-931, 2003
79. Reichle FM. Halogenated inhalational anaesthetics. *Best Practice and research Clinical anaesthesiology* 17;29-46, 2003
80. Hermann A, Mack HG, Oberhammer H. Conformations and structures of desflorane and isoflurane. *Journal of Fluorine chemistry* 101;223-231, 2000
81. Ikeda T, Jin-soo K, Sessler DI, Negishi C, Turakhia M, Jeffrey R. Isoflurane alters shivering patterns and reduces maximum shivering intensity. *Anesthesiology* 88:866-873, 1998
82. Xiong J, Kurz A, Sessler DI, Plattner O, Christensen R, Dechert M, Ikeda T. Isoflurane produces marked and nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 85:240-245, 1996
83. Umbrain V, Keeris J, Haese JD, Verborgh C, Debing E, Brande P, Camu F. Isoflurane, desflurane and sevoflurane for carotid endarterectomy. *Anaesthesie* 55:1052-1057, 2000
84. Cheong KF, Low TC. Propofol and postanesthetic shivering. *Anaesthesia* 50:550-552, 1995
85. Horn EP, Werner C, Sessler D. Late intraoperative clonidine administration prevents postanesthetic shivering after total intravenous or volatile anesthesia. *Anaesth Analg* 84;613-617, 1997
86. Yuwiler A. Effect of steroids on serotonin-N-acetyltransferase activity of pineals in organ culture. *J Neurochem* 52:46-53, 1989
87. Kellner M, Yassouridis A, Manz B, Steiger A, Holsboer F, Wiedemann K. Corticotropin-releasing hormone inhibits melatonin secretion in healthy volunteers- a potential link to low-melatonin syndrome in depression? *Neuroendocrinology* 65:284-290, 1997
88. Uchida K, Aoki T, Ishizuka B. Postoperative delirium and plasma melatonin. *Med Hypotheses* 53:103-106, 1999
89. Govitrapong P, Pariyanonth M, Ebadi M. The presence and actions of opioid receptors in bovine pineal gland. *J Pineal Res* 13:124-132, 1992
90. Padmavathamma K, Joshi BN. Thermotropic effects of melatonin in adrenalectomized and thyroidectomized rats. *Bio Signals.* 3:53-58, 1994
91. Fioretti ML, Barzi F, Borgonovo G, Menconi E, Martini L. Effetti indotti dalla melatonina sulla temperatura corporea in ratti ipotermici o mantenuti in condizioni diverse di illuminazione. *Folia Endocrinol* 27:390-400, 1974
92. Cagnacci A, Elliott JA, Yen SS. Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 72(4):447-52, 1992

93. Haris A, Burgess HJ, Dawson D. The effects of day-time exogenous melatonin administration on cardiac autonomic activity. *J Pineal Res* . 31:199-205, 2001
94. Cagnacci A, Soldani R, Yen SS. Hypothermic effect of melatonin and nocturnal core body temperature decline are reduced in aged women. *J Appl Physiol*. 78(1):314-7, 1995
95. Cagnacci A, Soldani R, Romagnolo C, Yen SS. Melatonin induced decrease of body temperature in women: a threshold event. *Neuroendocrinology*. 60(5): 549-52, 1994
96. Cagnacci A, Eliot JA, Yen SS. The effect of light on core body temperature is mediated by melatonin in women. *J Clin Endocrinol Metab* 76(4): 1036-8, 1993
97. Marano G, Grigioni M, Tiburzi F, Vergari A, Zanghi F. Effects of isoflurane on cardiovascular system and sympathavagal in New Zealand white rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 28:513-518, 1996
98. Nagasaki G, Tanaka M, Niskikawa T. The recovery profile of baroreflex control of heart rate after isoflurane or sevoflurane anesthesia in humans. *Anesth Analg* 93:1127-1131, 2001
99. Apfel CC, Stoecklein K. PONV: a problem of inhalational anaesthesia!. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 19:485-500, 2005
100. Fujii Y. The utility of antiemetics in the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting in patients scheduled for laparoscopic cholecystectomy. *Curr Pharm Des* 11:3173-3183, 2005