

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

HİSTEREKTOMİLERDE İNTRAOPERATİF
DEKSMEDETOMİDİN KULLANIMININ POSTOPERATİF
TİTREME ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Elvan Gaye ELVAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2007

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

HİSTEREKTOMİLERDE İNTRAOPERATİF
DEKSMEDETOMİDİN KULLANIMININ POSTOPERATİF
TİTREME ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Elvan Gaye ELVAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fehmi Coşkun

ANKARA
2007

TEŞEKKÜR

Bu tez çalıőmasının gerçekleőtirilmesindeki katkılarından dolayı adı geçen kiőilere içtenlikle teşekkür ederim;

Eğitim ve öğretimime verdikleri katkı ve destekleri, bize sağladığı dayanıőma, anlayıő, bütünlük, güven ve huzur içindeki çalışma őartlarımızla eğitim ve öğretimim boyunca bana önderlik etmiş olan Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Ülkü Aypar'a, tez çalıőmasının tüm oluőum aşamalarında bilimsel desteğini, sevgi ve hoőgörüsünü esirgemeyen tez danıőmanım değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Fehmi Coşkun'a, asistanlık eğitim ve öğretimime verdikleri emeklerden dolayı tüm Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tez alıőması boyunca verdiği desteklerden ötürü Kadın Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ali Ayhan'a,

Tezimin oluőturulması sürecinde manevi destek ve bilimsel yardımlarını aldığım Dr. Bahar Fenerci Ö'e,

Tezimin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde bilimsel yardım ve desteklerinden ötürü Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Görevlilerinden Dr. Erdem Karabulut'a,

Tüm bölüm 81 ameliyathanesi çalıőanlarına, öğretim görevlilerimize, asistan arkadaşlarıma,

Sonsuz sevgi ve anlayıőla bana hayatımın her döneminde destek olan çok değerli annem ve ablama,

Sonsuz saygı ve teőekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Elvan Gaye ELVAN

ÖZET

Elvan E. G., Histerektomilerde İntraoperatif Deksmetomidin Kullanımının Postoperatif Titreme Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Tezi. Ankara 2007.

Anestezi sonrası titreme modern anestezinin sık bir komplikasyonu olup; genel anestezi sonrası hastaların %5-65'ini etkilemektedir. Bu çalışmada geniş bir farmakolojik özellik spektrumuna sahip, güçlü ve ileri derecede selektif, bir alfa-2-adrenoseptör agonisti olan Deksmetomidin'in postoperatif titremenin önlenmesi üzerindeki etkisini göstermek amaçlanmıştır. Üniversite Etik Kurul onayı alındıktan sonra Total Abdominal Histerektomi (TAH) veya Total Abdominal Histerektomi (TAH) ile birlikte Bilateral Salphingo Ooferektomi (BSO) ameliyatı uygulanacak olan; Amerikan Anestezi Topluluğu (ASA) kriterlerine göre grup I-II olan, 35-60 yaş arası, 90 bayan hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Randomize olarak iki gruba ayrılan hastalara monitorizasyonun ardından propofol 2,5 mg/kg, vekuronyum 0,1 mg/kg ve fentanil 1 µg/kg intravenöz (iv) ile anestezi indüksiyonu yapılmış olup; endotrakeal entübasyonun ardından Grup S'ye serum fizyolojik infüzyonu, Grup D'ye ise Deksmetomidin infüzyonu yükleme dozu olarak 10 dakika içinde 1.0 µg/kg, idamede ise 0,4 µg/kg/saat dozda uygulanmıştır. Deksmetomidin veya SF infüzyonu operasyonun sonunda fascia tabakası kapatılırken sonlandırılmıştır. Anestezi idamesinde sevofluran %2-3, O₂-N₂O %50-50 uygulanmıştır. İntraoperatif ek opioid ihtiyacına BIS monitorizasyonu ile karar verilmiştir. Tüm hastaların intraoperatif ve postoperatif timpanik ısıları kaydedilmiştir. Postoperatif derlenme odasında RAMSEY sedasyon skorları, titreme skorları (girişte, 10., 20., 30., 40., 50., 60. dakikalarda), Vizuel (görsel) analog skala (VAS) skorları, timpanik ısılar, hemodinamik parametreler kaydedilmiştir. VAS ≥4 olan hastalara diklofenak sodyum 1 mg/kg im, titreme skoru 2 ve üzerindeki hastalara iv 25 mg meperidin (dolantin) yapılmıştır. SF grubunda 21 hastada deksmedetomidin grubunda 7 hastada titreme görülmüştür (p=0.001; p<0.05). Titreme skorları plasebo grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0.002, p<0.05). Derlenme odasında Grup D' de RAMSEY sedasyon skorları Grup S'ye göre tüm zamanlarda daha yüksek bulunmuştur (p<0.05). VAS skorları derlenme odasına kabulde ve 30. dakikada Grup S'de daha yüksek bulunmuştur (p<0.05). Ekstübasyon süreleri deksmedetomidin infüzyonu yapılan grupta SF verilen gruba göre uzamıştır (p<0.05). Deksmetomidin grubunda intraoperatif atropin ihtiyacı plaseboya göre yüksek (p<0.05) bulunmuş; Grup S'de intraoperatif olarak ek fentanil ihtiyacı olmuştur. Deksmetomidin infüzyonun takiben 15. dakikadan sonra sistolik, ortalama ve diyastolik kan basıncı ile nabız hızlarında anlamlı düşüş saptanmıştır. İntraoperatif timpanik vücut ısısı ölçümlerinde iki grup arasında fark görülmezken; postoperatif ölçümler deksmedetomidin grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p<0.05). Sonuç olarak intraoperatif deksmedetomidin infüzyonunun anestezi sonrası titremenin önlenmesinde plaseboya göre olumlu etkisi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Anestezi sonrası titreme, deksmedetomidin, Total Abdominal Histerektomi

ABSTRACT

Elvan E.G., The efficacy of intraoperative dexmedetomidine on preventing postoperative shivering in patients undergoing elective abdominal hysterectomies. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Anesthesiology and Reanimation. Ankara, 2007.

Postanaesthetic shivering is one of the most common complications of modern anaesthesia, occurring in 5-65 % of patients recovering from general anaesthesia (1). Our objective was to investigate the efficacy of intraoperative usage of dexmedetomidine, which is a highly selective and potent α_2 agonist, on prevention of postoperative shivering. After the approval of the ethics committee of Hacettepe University, we included 90 female patients of ASA physical status I, II; between ages 35 and 60, scheduled for elective total abdominal hysterectomy or total abdominal hysterectomy and bilateral salpingooforectomy. The patients were randomized into two groups. No premedications were given. After the monitorization, anaesthesia was induced with propofol 2,5 mg/kg, vecuronium 0,1 mg/kg and fentanyl 1 μ g/kg. After the endotracheal intubation Group S (placebo) received normal saline infusion and Group D received dexmedetomidine with loading dose of 1 μ g/kg for 10 min followed by a maintenance infusion rate of 0,4 μ g/kg/hr. The infusions were stopped at the beginning of the closure of the fascia. Anaesthesia was maintained with %2-3 sevoflurane and %50 N₂O in %50 O₂. Bispectral index was used for the decision of additional dose of fentanyl. Preoperative, intraoperative and postoperative tympanic temperatures of all patients were recorded. In the recovery room VAS (Visual Analog Score), RAMSEY Sedation Scores, tympanic temperatures and the grades of shivering at every 10th minute during the first hour were recorded. The patients who had a VAS score more than 4 were administered 1mg/kg im diclophenac sodium and patients with shivering grades more than 2 were administered 25 mg iv meperidine. Postanaesthetic shivering was seen at 21 patients in Group S and at 7 patients in Group D (p=0.001; p<0.05). The grades of shivering were higher in placebo group (p=0.002; p<0.05). The RAMSEY scores were higher in Group D compared with Group S during first postoperative hour (p<0.05). VAS scores were higher in Group S during the first 30 minutes after the operation (p<0.05). Extubation times were longer in Group D compared with Group S (p<0.05). The need for intraoperative atropine were higher in Group D (p<0.05) and the need for intraoperative fentanyl were higher in Group S (p<0.05). A statistically significant decrease in systolic, mean and diastolic arterial pressures as well as heart rate were observed 15 minutes after the beginning of the infusion of dexmedetomidine, compared with infusion of saline. As for intraoperative tympanic temperatures no differences were observed between the groups, whereas postoperative tympanic temperatures were lower in Group D compared with Group S (p<0.05). As a result intraoperative dexmedetomidine infusion may be effective in the prevention of postanaesthetic shivering compared with placebo.

Key Words: Postanaesthetic shivering, dexmedetomidine, Total Abdominal Hysterectomy.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TERMOREGÜLASYON.....	3
2.1.1. Fizyoloji.....	3
2.1.2. Termoregülasyonu Kontrol Eden Nöronal Ağ	6
Termosensörler ve Afferent Nöral Yollar.....	6
Santral Kontrol-Hipotalamus	7
Efferent Yanıt.....	8
2.1.3. Titremesiz Termogenez	10
2.1.4. Titreme.....	10
2.1.5. Isı dengesi	11
2.1.6. Terleme.....	11
2.1.7. Genel Anestezi Sırasında Termoregülasyon	12
2.1.8. Rejyonel Anestezi Sırasında Termoregülasyon	13
2.2. PERİOPERATİF HİPOTERMİ	15
2.2.1. İntraoperatif Hafif Hipoterminin Yararları.....	16
2.2.2. İntraoperatif Hafif Hipoterminin Komplikasyonları	16
2.2.3. Perioperatif Termal Manüplasyonlar	18
Vazomotor Tonusun Isı Transferi Üzerine Etkisi.....	18
Hipoterminin Yayılımının Önlenmesi.....	19

Ortamın Isıtılması ve Nemlendirilmesi	19
İntravenöz Sıvılar	19
Cildin Isıtılması	20
Amino Asit Solusyonlarının Uygulanması	22
2.3. ANESTEZİ SONRASI TİTREME	22
2.3.1. Epidemiyoloji.....	22
2.3.2. Patofizyoloji.....	23
2.3.2.a. Anestezi Sonrası Titremenin Kaynağı	23
2.3.2.b. Anestezi Sonrası Titremenin Sonuçları	25
2.3.3. Anestezi Sonrası Titremenin Önlenmesi ve Tedavisi	26
2.3.3.a. Perioperatif Hipoterminin Önlenmesi	26
2.3.3.b. Fiziksel Tedavi	27
2.3.4. Titremenin Farmakolojik Düzenlenmesi.....	27
2.3.4.a. Biyojenik Aminler	27
2.3.4.b. Kolinomimetikler.....	30
2.3.4.c. Peptidler	31
2.3.4.d. Katyonlar.....	32
2.3.4.e. N-metil D-aspartat reseptör antagonistleri	32
2.3.4.f. Analeptik Ajanlar	33
2.4. DEKSMEDETOMİDİN	34
2.4.1. Tarihçesi	34
2.4.2. Metabolizma ve Farmokokinetik Özellikleri	35
2.4.3. α_2 Reseptör Fizyolojisi.....	36
2.4.4. Etki Mekanizması.....	37
2.4.5. Farmakodinamik Özellikleri.....	40
2.4.6. Toksikoloji.....	41
2.4.7. Klinik Kullanımı	41
2.4.7.1. Kardiyovasküler etkileri	41
2.4.7.2. Sedasyon.....	43
2.4.7.3. Anestezik ihtiyacını azaltıcı etkisi.....	44
2.4.7.4. Analjezik Etki	45
2.4.7.5. Deksmetomidinin Diğer Etkileri	45

2.4.8. Doz ve uygulama	46
3. BİREYLER VE YÖNTEM	48
Hasta Grupları ve Uygulama	48
Kullanılan İstatistiksel Yöntem	53
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	85
7. KAYNAKLAR	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

aa: Amino asit

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

ASA: American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anestezi Topluluğu)

α : Alfa

β : Beta

BIS: Bispektral İndeks

BMH: Bazal Metabolik Hız

BMI: Body Mass İndeks (Vücut Kitle İndeksi)

BSO: Bilateral Salphingo Ooferektomi

cAMP: 3,5-siklik adenozin monofosfat

Ca⁺⁺: Kalsiyum

CO₂: Karbondioksit

δ : Delta

dk: Dakika

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiyografi

EMG: Elektromiyelografi

FDA: Food and Drug Administration

g: Gram

H₁: Histamin

H₂: Histamin

im : İntramusküler

iv : İntravenöz

k: Kappa

kg: Kilogram

kkal: Kilo kalori

L: Litre

Mg⁺⁺⁺: Magnezyum

MgSO₄: Magnezyum sülfat

μ : Mü reseptör

µg: Mikrogram

Na⁺: Sodyum

ng: Nanogram

NIKB: Non İnvaziv kan basıncı

NMDA: N-metil D-aspartat

NSAİİ : Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaç

O₂: Oksijen

PCA:Hasta Kontrollü Analjezi

SD: Standard deviasyon

SF: Serum fizyolojik

sn: Saniye

st: Saat

SpO₂: Periferik oksijen satürasyonu

SPSS: **S**tatistical **P**acketing **S**oftware for **S**cience

SSS: Santral Sinir Sistemi

TAH: Total Abdominal Histerektomi

TSH: Tiroid Stimulating Hormon

t_{1/2}: Yarı ömrü

VAS: Vizuel analog skala

Vss: dağılım hacmi

°C: Santigrad derece

5-HT: 5 Hidroksitriptamin (serotonin)

ŞEKİLLER

Şekil No	Sayfa
Şekil 2.1	Termoregülasyonun kontrolü 4
Şekil 2.2	Normalde ve genel anestezi altında termoregülatuar eşik ısı değerlerinin şeması 5
Şekil 2.3	Genel anestezi sırasında gelişen hipoterminin karakteristik paterni 13
Şekil 2.4.	Deksmedetomidinin kimyasal yapısı 34
Şekil 2.5.	α_2 -adrenoseptör agonist reseptörlerinin fizyolojisi 36
Şekil 2.6.	α_2 -adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği cevaplar 38
Şekil 2.7	Deksmedetomidinin SSS ile ilişkisi 39
Şekil 4.1.	İntraoperatif sistolik kan basınçlarının karşılaştırılması 57
Şekil 4.2.	İntraoperatif diyastolik kan basınçlarının karşılaştırılması 58
Şekil 4.3.	İntraoperatif ortalama kan basınçlarının karşılaştırılması 59
Şekil 4.4.	İntraoperatif kalp hızlarının karşılaştırılması 60
Şekil 4.5.	İntraoperatif timpanik vücut ısılarının karşılaştırılması 61
Şekil 4.6.	Derlenme odasında postoperatif timpanik vücut ısılarının karşılaştırılması 63
Şekil 4.7.	Derlenme odasında postoperatif sistolik kan basınçlarının karşılaştırılması 64
Şekil 4.8.	Derlenme odasında postoperatif kalp hızlarının karşılaştırılması 65
Şekil 4.9.	Derlenme odasında postoperatif periferik oksijen satürasyonlarının karşılaştırılması 65
Şekil 4.10.	Derlenme odasında postoperatif postoperatif RAMSEY sedasyon skorlarının karşılaştırılması 66
Şekil 4.11.	Derlenme odasında postoperatif ilk 60 dakikadaki VAS skorlarının karşılaştırılması 67

TABLULAR

Tablo No	Sayfa No
Tablo 3.1. Anestezi sonrası titreme derecelendirme tablosu.....	52
Tablo 3.2. Ramsey Sedasyon Skalası	52
Tablo 3.3. VAS (Vizüel Analog Skala).....	52
Tablo 4.1. Demografik veriler (yaş, kilo, boy, BMI) (Ortalama±SD).....	55
Tablo 4.2. Demografik veriler (ASA, geçirilmiş operasyon öyküsü)	55
Tablo 4.3. Gruplar arası intraoperatif verilerin karşılaştırılması	56
Tablo 4.4. Gruplar arası intraoperatif atropin, efedrin ve fentanil yapılan hasta sayılarının karşılaştırılması	56
Tablo 4.5. Gruplar arası anestezi sonrası titreme insidansının karşılaştırılması	62
Tablo 4.6. Gruplar arası anestezi sonrası titreme skorlarının (derecelerinin) karşılaştırılması	62
Tablo 4.7. Gruplar arası postoperatif titreme başlangıç zamanlarının ve titreme sürelerinin karşılaştırılması	63
Tablo 4.8. Derlenme odasında gruplar arası ilk analjezik verilme zamanlarının karşılaştırılması	68

1. GİRİŞ

Anestezi sonrası titreme modern anestezinin sık bir komplikasyonu olup; genel anestezi sonrası hastaların %5-65'ini, epidural anestezi sonrası hastaların %33'ünü etkilemektedir (1).

Anestezi sonrası titreme hastada yarattığı belirgin rahatsızlık hissini yanısıra; oksijen tüketiminde, karbondioksit üretiminde, katekolamin salınımında, kardiyak outputta ve intraoküler basınçta artışa; taşikardi, hipertansiyon gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Titreme ayrıca mikst venöz oksijen saturasyonunu düşürebilir ve doğru monitorizasyonu engelleyebilir (1).

Anestezi sonrası titremenin primer nedeni anestezik maddelerin indüklediği termoregülasyon inhibisyonuna bağlı perioperatif hipotermidir. Ayrıca titreme, non termoregülatuar titreme olarak adlandırılan kutanöz vazodilatasyonla beraber görülebilir ki; bunun da bir nedeni ağrıdır (2).

Şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalarda anestezi sonrası titremenin önlenmesine ve tedavisine yönelik birçok ilacın etkinliği gösterilmiş olup; bu ilaçlar: α_2 agonistler, opiyatlar, tramadol, ketanserin, magnezyum sülfat, kortikosteroidler, fizostigmin, doksapram, metilfenidat, nefopam ve serotonin (5- hidroksitriptamin, 5-HT₃) antagonistlerdir (1).

Deksmedetomidin geniş bir farmakolojik özellik spektrumuna sahip, güçlü ve ileri derecede selektif, alfa-2-adrenoseptör agonistidir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada intravenöz (iv) deksmedetomidin infüzyonu plasebo ile karşılaştırıldığında vazokonstriksiyon eşiğini ve titreme eşiğini düşürdüğü görülmüş, terleme eşiğine ise belirgin bir etkisi olmamıştır (3).

Kardiyak cerrahide cerrahinin sonuna kadar verilen iv sürekli deksmedetomidin infüzyonunun anestezi sonrası titreme frekansını %57 ile %33 azalttığı bulunmuştur (4). Yine histerektomi operasyonlarında yapılan bir çalışmada intramusküler (im) deksmedetomidin (2,5µg/kg) ile premedike edilen hastalar, im midazolam (0.08 mg/kg) ile premedike edilen hastalarla

karşılaştırıldığında; deksmedetomidinin titreme insidansını midazolama göre 5 kat daha fazla azalttığı görülmüştür (5).

Deksmedetomidinin titreme üzerindeki etkinliği, gönüllülerde sedasyon dozlarında kullanıldığında ve genel anestezi alacak hastalarda premedikasyon şeklinde uygulandığında gösterilmiştir ancak genel anestezi altındaki hastalarda sürekli infüzyon şeklinde kullanımının anestezi sonrası titreme üzerindeki etkinliğine yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır.

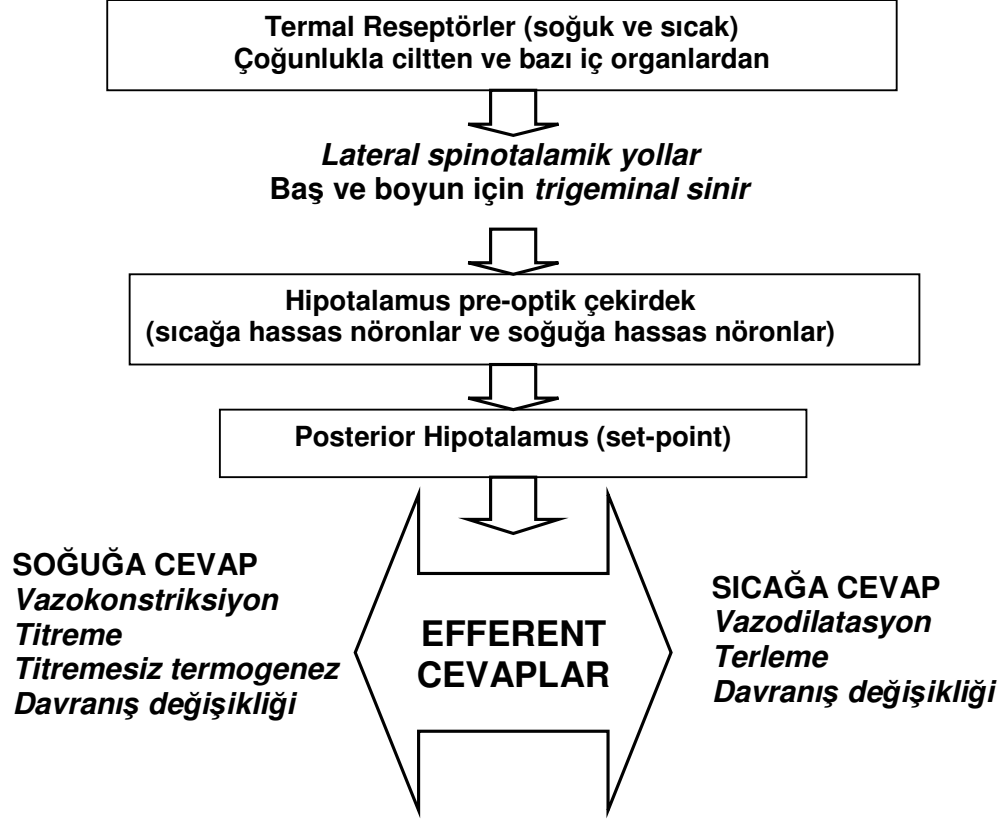
2. GENEL BİLGİLER

2.1. TERMOREGÜLASYON

İnsanlar gibi homeotermik memelilerde iç vücut ısılarının hemen hemen sabit tutulması oldukça önemlidir çünkü normal kor ısısından ufak miktarda sapmalar bile hücre ve dokulara zarar verebilir. İç vücut ısıları önemli derecede değiştiğinde metabolik fonksiyonlar bozulabilir hatta ölüm bile meydana gelebilir. Homeotermik memelilerde normoterminin sağlanması otonom sinir sisteminin önemli bir fonksiyonudur. Termoregülasyon, beyinde pozitif ve negatif feedback mekanizmasını kullanarak normal değerden sapmayı minimize eden diğer fizyolojik kontrol sistemlerine benzer şekilde çalışır. Homeotermik türlerde termoregülatuar sistem, insanlarda normal değeri yaklaşık 37°C olan santral vücut ısısını soğuğa ve sığağa karşı normalin 0.2°C alt veya üstü olan dar sınırlar içersinde tutarak, normal fizyolojik ve metabolik fonksiyonların en iyi şekilde yerine gelmesini sağlar (1, 6).

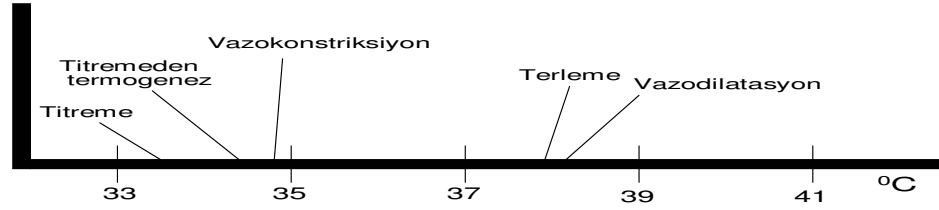
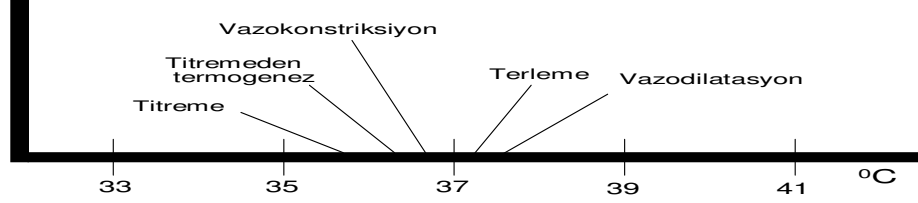
2.1.1. Fizyoloji:

Termoregülasyon periferik ve santral termoreseptörlerin, entegre kontrol merkezi ve efferent cevap sistemlerinin rol aldığı fizyolojik bir kontrol sistemidir (6). Afferent termal sinyaller periferik veya santral olabilen sıcak ve soğuğa hassas reseptörlerden meydana gelir. Periferik ve santral yapılardan gelen termal sinyalleri bütünleştirerek; önceden belirlenmiş vücut ısı değeriyle karşılaştıran ve bunun sonucunda ortalama vücut ısısını belirleyen kontrol mekanizması hipotalamusta yer alır. İnsanlarda vücut ısısındaki değişikliği etkileyen efferent cevap davranışsal ve otonomiktir. Bu vücutta ısıyı arttırmak gerektiğinde kütanöz vasküler düz kasların tonusu, titreme ve titremesiz termogenez ile olurken; ısı kaybı gerektiğinde terleme ile olur. İnsanlarda soğuk ve sıcak uyarılara davranışsal cevaplar, kantitatif olarak otonom mekanizmalardan daha önemlidir (1) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Termoregülasyonun kontrolü (1).

İnsanlarda “**set-point**” olarak belirlenen ısı hiçbir termoregülatuar cevabın olmadığı sıcaklık aralığıdır. Bu sıcaklık aralığı 36.7-37.1°C arasındadır. *Set-point* insanlara özgü olup; “*termonötral zon*” veya “*eşik aralığı*” olarak da ifade edilebilir. Bu dar ısı aralığının sınırları sıcak ve soğuk uyarılara cevapların tetiklendiği eşiklerdir (1, 6, 7) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Normalde ve genel anestezi altında termoregülatuar eşik ısı değerlerinin şeması (1).

“Set-point” olarak belirlenen bu sıcaklık aralığı farkı normalde 0.4°C üzerinde değildir. İnsanlarda yapılan çalışmalar “set-point” değerinde sabahın erken saatlerinde uyku sırasında 36.2°C ile geceleri (18:00-23:00) yaklaşık 1°C daha yüksek olmak üzere diurnal değişkenliği göstermiştir. Kadınlar menstruel siklusun luteal fazı süresince yaklaşık 1°C daha yüksek “set-point” ısısına sahiptirler. Tavşan çalışmaları pirojenlerin “set-point” değerini sıcağa hassas nöronların aktivitesini baskılayarak ve tetikleme ısı derecesini arttırarak değiştirdiklerini ve bu etkinin de aspirinle geri döndürülebildiğini göstermiştir. İntrakraniyal patalojiler ve dehidratasyon da hipotalamustaki ısıya duyarlı nöronlar üzerine etki ederek, bilinmeyen bir mekanizma ile “set-point”te artışa neden olabilirler (1, 7).

2.1.2. Termoregölasyonu Kontrol Eden Nöronal Ağ:

Tarihsel olarak lateral spinotalamik yolun hipotalamik termoregölatur merkezlere giden tek termoafferent yol olduğu düşünölmüdü. Araştırmalar çıkan yolların büyük çoğunluğunun retiküler formasyonda sonlandığını ve ısı duyarlı nöronların anterior hipotalamus preoptik çekirdeği dışında posterior hipotalamus, ortabeyin, medulla oblongata ve spinal korda da bulunduğunu göstermektedir. Çeşitli ısıya duyarlı bölgelerden gelen uyarılar savunma cevaplarını oluşturmak için spinal kordun ve beynin çeşitli seviyelerinde toplanırlar (8), (Şekil 2.1).

Memelilerin ısı düzenleyici sistemleri sıklıkla üçe ayrılır:

- a) *Termosensörler ve afferent nöral yollar,*
- b) *Santral kontrol-hipotalamus,*
- c) *Efferent yanıt.*

a)Termosensörler ve Afferent Nöral Yollar

Isı bilgileri tüm vücuttaki ısıya hassas hücrelerden elde edilir. Afferent termal sinyaller santral veya periferel kaynaklı olabilir. Ciltte ve muköz membranlarda yer alan ısıya duyarlı reseptörler ısı düzenleyici reflekslere yol açarlar. Soğuğa hassas hücreler, sığağa hassas olanlardan anatomik ve fizyolojik olarak ayrılırlar. Sıcak reseptörleri ısı arttıkça; soğuk reseptörleri ısı düştükçe tetikleme hızını arttırlar. Soğuğa duyarlı reseptörlerin sayısı sığağa duyarlı reseptörlerden on kat daha fazladır. Soğuk uyarılar A-δ sinir lifleri ile iletilirler ve soğuk reseptörlerinin tepki hızları 25-30°C'de pik yapar. Sıcak uyarılar miyelinli olmayan C sinir lifleri ile iletilirler ve sıcak reseptörleri maksimum tepki hızına 45-50°C'de ulaşırlar. C lifleri aynı zamanda ağrı duyusunu da algılar ve iletirler. Bu yüzden şiddetli bir ısı keskin bir ağrıdan ayırdedilemez. Ciltte bulunan soğuğa duyarlı reseptörlerden algılanan afferent uyarıların hipotalamusa iletilmesi vücudun kendisini düşük ısılara karşı koruması için majör yoldur (1,9).

Periferel soğuğa duyarlı reseptörlere ek olarak, tam olarak bilinmeyen anatomik lokalizasyonlarda santral soğuğa duyarlı reseptörler de vardır.

Bunların etkileri baskın olan periferal etki nedeniyle maskelenmiştir. Tam spinal kord kesisi oluşan hastalarda yapılan çalışmalarda, santral termoreseptörlerin, santral ısı, belirlenen eşik ısı aralığının en alt seviyesine ulaştığında aktif hale geldikleri görülmüştür. Bu da santral termoreseptörlerin, periferal termoreseptörlerden daha az duyarlı oldukları düşündürmektedir (1).

Çıkan ısı duyularının çoğu anterior spinal kordaki spinotalamik yollardan geçer fakat termal bilgileri iletmede kritik olan tek bir spinal yol yoktur. Bu nedenle termoregülatuar cevapları ortadan kaldırmak için tüm anterior kordu harap etmek gerekir. Hipotalamus, beynin diğer bölümleri, spinal kord, cilt, derin karın ve toraks dokularının her biri toplam ısı sinyallerinin %20'sini daha sonra bahsedilecek olan santral düzenleyici sisteme iletmektedir (6).

b) Santral kontrol-hipotalamus:

Isı öncelikli olarak hipotalamus olmak üzere santral yapılarca düzenlenir. Anterior hipotalamus affarent termal bilginin bütünleşmesinden, posterior hipotalamus ise efektör organlara inen yolların kontrol edilmesinden sorumludur. Birçok araştırmacıya göre anterior hipotalamusun preoptik alanı memelilerde otonomik termoregülasyonun kontrol yeridir. Ancak preoptik anterior hipotalamus nöronları aynı zamanda termal olmayan bilgilere de cevap verir; örneğin: üreme hormonları, plazma osmolaritesi, glukoz konsantrasyonu, kan basıncı, karbondioksit, davranışsal uyaranlar gibi. Preoptik anterior hipotalamustaki sıcağa duyarlı nöronlara uyaranların çoğu hipokampustan gelir (1, 8).

Preoptik anterior hipotalamustaki sıcağa duyarlı nöronlar yalnızca santral ısıyı algılamazlar, aynı zamanda lokal bilgileri yükselen yollar üzerinden ulaşan termal ve termal olmayan sinaptik girdilerle karşılaştırırlar. Termoregülatuar sistem çok az spesifik efektör organa sahip olduğundan bu etkileşimler kaçınılmazdır; bu da organizmanın bir adaptasyon cevabı olarak algılanmalıdır. Hipotalamusun klasik nöronal modelleri, termoregülatuar cevapları kontrol eden nöronları fonksiyonel olarak etkileşim ve efektör nöronlar diye ayırır. Fakat elektrofizyolojik çalışmalar bazı anterior

hipotalamik nöronların integratör olduğu kadar sensör olarak da görev aldığı düşünmektedir (8).

İnsanlarda yapılan çalışmalar otonom termoregülasyonun dominant olduğu dört nöral mekanizmayı doğrulamaktadır ki bunlar:

- i. Sıcığın santral belirlenmesi,
- ii. Soğunun periferal belirlenmesi,
- iii. Soğuna metabolik cevabın santral sıcak uyarılarla inhibisyonu,
- iv. Cildin soğutulması ile termoregülatuar terlemenin inhibisyonudur (1).

c) Efferent Yanıt:

Vücut ısısının uygun eşik değerinin dışına çıkmasına vücudun cevabı aşağıdakilerle karakterizedir:

- i. *Değişken davranış*; kantitatif olarak en etkili mekanizmadır.
- ii. *Vazomotor cevap*:
 - ✓ Soğuna karşı vazokonstriksiyon ve piloereksiyon,
 - ✓ Sıcığa karşı vazodilatasyon ve terleme,
- iii. *Titreme ve artmış metabolik hız*.

Vücut ısısının düzenlenmesinde bilinci açık olan bir kişide davranışsal cevaplar otonom cevaplardan baskındır. Soğuna karşı davranışsal cevapların kontrolü büyük oranda ciltten gelen termal sinyallere bağlıdır. Hipotalamustaki termostat vücut ısısının düştüğüne işaret ederse soğuk hissini veren uyarılar hipotalamustan serebral kortekse geçer. Sonuç olarak da motor aktivitenin artması, sıcak ortamlara ilerleme veya ortamın ısısını değiştirme, ilave kıyafetlerin giyilmesi gibi davranışlar ortaya çıkar (1, 6).

Termoregülasyonun otonomik kontrolünün gücü, "set-point" in yani eşik aralığının sıkı kontrol edildiği yerlerde dahi sınırlıdır. Eşik aralığı (36.7-37.1 °C) aşıldığında efektör cevaplar aktive olur. Effektör cevapların her biri ihtiyaca göre karakteristik bir eşik, kazanç ve de maksimum şiddete sahiptir (6, 7). Bu terimleri açıklayacak olursak:

- *Eşik (Threshold)*: Termoregülatuar yanıt oluşması için kritik ısıdır. Bunun değerlendirilmesinde genellikle yanıtı tetikleyen kor ısısı kullanılır.

- *Kazanç (Gain)*: Kor ısısının eşik değere göre değişiminin, termoregülatuar yanıtta yaptığı değişikliği gösterir.
- *Maksimum şiddet (Maximum intensitiy)*: Kor ısısında olan değişikliklerin yanıt şiddetinde daha fazla artışa neden olmadığı dönemi tanımlar.

Genelde titreme, terleme gibi metabolizmayı etkileyen major cevaplar başlatılmadan önce kutanöz vazokonstriksiyon cevabı ile ısı kaybı regüle edilir. Termoregülatuar vazokonstriksiyon kutanöz ısı kaybını azaltır ve metabolik ısıyı santral alana yönlendirir. Bu intraoperatif titremeyi aktive etmek için gerekli olan ilave 1 °C vücut ısısı düşüşüne karşı vücudu korur. Bu nedenle normal termoregülatuar titreme sona bırakılan savunma mekanizmalarındandır ve yalnızca davranışsal cevaplar ve vazokonstriksiyon santral ısıyı sürdürmede yetersiz kaldığında görülür (1, 8).

İnfantlar vücut ısılarını oldukça iyi regüle ederler. Bunun tersine ilerlemiş yaş, hastalık, zayıflık veya ilaç tedavisi termoregülatuar cevapların etkilerini ortadan kaldırabilir ve hipotermi riskini arttırabilir. Örneğin azalmış kas kitlesi, nöromusküler hastalıklar, kas gevşeticiler titremeyi engelleyebilir ve tolere edilebilen minimum atmosfer ısısını arttırıcı rol oynayabilirler. Benzer olarak antikolinergik ilaçlar tolere edilebilen maksimum ısıyı düşürerek terlemeyi engelleyebilirler (6).

Kutanöz vazokonstriksiyon en çok kullanılan otonom efektör mekanizmadır. Metabolik ısı primer olarak cilt yüzeyinden konveksiyon ve radyasyonla yayılır. Toplam sayısal cilt kan akımı, beslenme (çoğu kapillerdir) ve termoregülatuar (çoğu arteriyovenöz şantlar) diye ayrılır. Arteriyovenöz şantlar anatomik ve fonksiyonel olarak cildi besleyen kanı sağlayan kapillerlerden (vazokonstriksiyon periferik dokuların beslenmesini tehlikeye düşürmez) ayrılır. Şantlar çap olarak 100 µm'dir ve çapı 10 µm olan kapillerlerle karşılaştırıldığında 10,000 kat daha fazla kan iletebilir (6).

Arteriyovenöz şantlarda ısı kazancında cevap yüksektir. Lokal α-adrenergik sempatik sinirler termoregülatuar arteriyovenöz şantlardaki konstriksiyona aracılık ederler ve akım dolaşımdaki katekolaminlerle minimal etkilenmektedir. Kabaca kardiyak outputun %10'u arteriyovenöz şantlardan

geçer, dolayısıyla şantta oluşan vazokonstriksiyon ortalama arter basıncını yaklaşık olarak 15 mmHg yükseltir (6).

İnsanlarda vücut ısısındaki değişikliği etkileyen efferent cevap davranışsal ve otonomiktir. Bu vücutta ısıyı arttırmak gerektiğinde kütanöz vasküler düz kasların tonusu, *titreme* ve *titremesiz termogenez* ile olurken; ısı kaybı gerektiğinde *terleme* ile olur.

2.1.3. Titremesiz Termogenez:

Titremesiz termogenez mekanik iş üretemeyen hücrel metabolik olayların sonucudur. Anestezi altındaki erişkin ve infantlarda gözlenmez. Termoregülatuar noradrenalin salınımının neden olduğu titremesiz termogenez özellikle neonatlarda ısı üretiminin artırılmasında önemli bir mekanizmadır. Bu hormonal mekanizmalar soğuğa uzun süreli adaptasyonda önemlidir. Erişkinlerde iskelet kası ve kahverengi yağ dokusu titremesiz ısı üretiminin kaynaklarıdır. Erişkin insanlarda kahverengi yağ dokusu azdır ve titremesiz termogenez ısı üretimini %10-15'den daha az artırır. İnfantlar ise titremesiz termogenez ile ısı üretimini iki kat arttırabilirler (1, 6).

2.1.4. Titreme:

Titreme metabolik ısı üretimini arttıran istemsiz kas aktivitesidir. Titreme için soğuk reseptörlerden gelen iletilerin algılandığı posterior hipotalamustaki merkeze bitişik motor bir merkez vardır. Titreme merkezi normalde preoptik anterior hipotalamustaki sıcağa duyarlı alandan gelen uyarılarla inhibe durumdadır. Soğuk uyarıların hızı, sıcak uyarıların hızını aştığında titreme merkezi aktive olur ve spinal kordun anterior motor nöronlarına bilateral uyarılar gönderir. Başlangıçta bu tüm vücutta iskelet kaslarında tonus artışına neden olur. Kas tonusu belli bir seviyenin üstüne çıktığında da titreme görülür. Baştan sona aynı şiddetle süren titreme erişkinde metabolik ısı üretimini %50 den %100'e kadar artırır. Titreme yenidoğan infantlarda görülmez ve çocuklar birkaç yaş büyüyene kadar da tam etkili değildir. İnsanlarda elektromiyogram üzerinde hassas tremor hızı yaklaşık olarak 200 Hz'dir. Termojenik titremede 250 Hz'e kadar ulaşan hızlı

ve senkronize olmayan kas aktivitesinin santral kontrolü düşündürmemektedir. Ancak bu bazal frekans; 4-8 siklus/dk olan yavaş, senkronize, giderek büyüyen ve küçülen dalgalanmalar şeklinde düzenlenir ki bunda santral kontrol mekanizmasının rol oynadığı tahmin edilmektedir (6, 8).

2.1.5. Isı dengesi:

Isı bir enerji şeklidir ve sıcaklık vücuttaki ısı miktarının ölçüsüdür. Isı dengesi ise vücuttaki total ısı miktarını anlatmaktadır. Vücut ısısı metabolik ısı üretimi ile artarken; terin buharlaşması ile azalır. Radyasyon, kondüksiyon ve konveksiyon çevredeki sirkülasyona bağlı olarak vücut ısısını arttırabilir veya azaltabilir. Isı kazancı *zorunlu* veya *zorunlu olmayan* (termoregülatuar mekanizmalarla manipule edilebilen) şekilde gerçekleşebilir.

- *Zorunlu ısı kazancı* bazal metabolik hızı (BMH) içerir. BMH vücuttaki normal hemostazı sürdürmek için gerekli olan enerjidir. Çocukluk çağında, ateş nedeniyle gelişen sempatik sinir sistemi stimülasyonunda, tiroksin, androjen ve büyüme hormonu gibi hormonlarla yükselir. İlerleyen yaşla, uyku sırasında ve malnutrisyona bağlı olarak düşer.
- *Zorunlu olmayan ısı kazancı* ağır fiziksel egzersiz (ağır egzersiz ısı üretimini BMH'ın 20 katına çıkarır), titreme, titremesiz termogenez, yiyeceklerin özellikle proteinlerin termojenik etkisini içerir.

İstirahatte ısı kaybının çoğu (%75) daha ileri bölümlerde anlatılacağı gibi kondüksiyon, konveksiyon ve radyasyonla olur ki; bunlar arasında konveksiyon en önemlisidir. Konveksiyonda ısı kaybı cildin hemen yanındaki yalıtım görevi gören hava tabakasının hareketiyle olur. Radyasyonla ısı kaybı, hasta ile çevre atmosfer arası ısı farkının dördüncü kuvveti ile orantılıdır. İstirahatte kalan %25'lik ısı kaybı ise temel olarak solunum sisteminden hissedilemeyen suyun buharlaşması ile olur (1).

2.1.6. Terleme:

Terleme vücut ısısından daha yüksek bir ısının bulunduğu ortamda vücudun ısıyı yok edebildiği bir mekanizmadır. Terleme suyun vücut

yüzeyinden aktif sekresyonudur. Bu işlem oldukça etkilidir ve buharlaşan her gram terle birlikte 0.58 kkal ısı (BMH'nın 20 katına kadar) yok edilmektedir. Terlemeye postgangliyonik sinirler aracılık eder. Sinir bloğu ve atropin uygulanarak aktif terleme önlenir. Antremansız kişiler 1L/saat'e kadar terlerken; atletler bunun iki katı terleyebilirler.

Aktif vazodilatasyon ter bezlerinden salınan, protein olduğu düşünülen bir aracı tarafından sağlanmaktadır. Ter bezlerinden salgılanan ve vazodilatasyonu sağlamaya aracılık eden bu madde henüz nitelendirilememiştir ancak hiçbir ilaçla bloke edilemediğinden dolayı yapısının protein yapıda olduğu düşünülmektedir. Aktif vazodilatasyon sağlam ter bezlerini gerektirir ve sinir bloğu ile inhibe edilebilmektedir. Aktif vazodilatasyon eşiği terleme eşiğine benzer fakat kazanç daha az olabilir çünkü ciltte maksimum vazodilatasyon, santral ısı maksimum terleme şiddetini arttırana kadar ertelenebilir (6).

2.1.7. Genel Anestezi Sırasında Termoregülasyon:

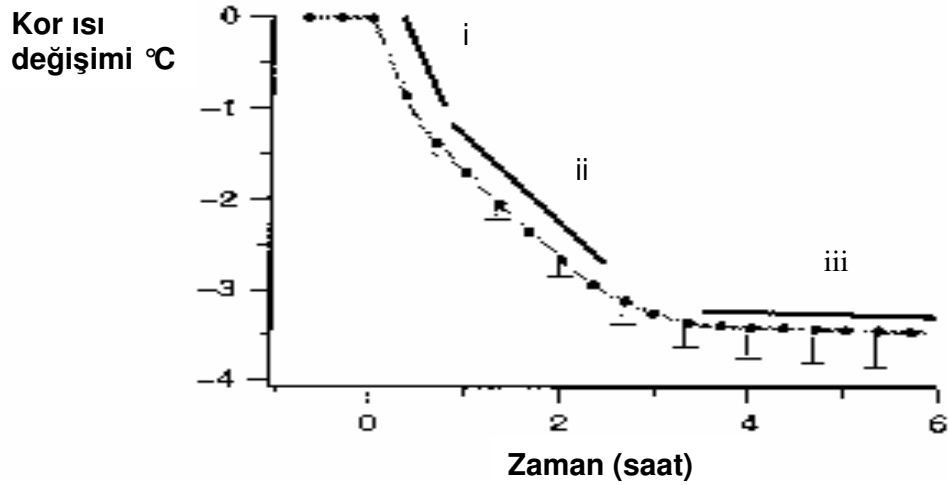
Genel anestezi altında hastalar bilinçsiz ve sıklıkla paralize oldukları için termoregülasyon davranış değişikliği ile sağlanamaz. Anestezist hastanın termoregülatuar kontrolünü yönetmelidir. Şimdiye kadar test edilmiş tüm genel anestezikler normal otonom termoregülasyonu bozarlar. Genel anestezi altında soğuk efferent cevapların aktivasyonu (vazokonstriksiyon ve titreme) için eşik ısı değerleri düşmekte; sıcaklığa cevapların (terleme ve vazodilatasyon) aktivasyonu için ise eşik ısı değerleri yükselmektedir. Cevap oluşturan sıcak eşiğini yükseltirken; cevap oluşturan soğuk eşiğinin de düşmesi, normalde 0.2°C olan eşik değer aralığını genel anestezi altında yaklaşık 2°C'den 4°C'ye kadar yükseltmektedir (Şekil 2). Günümüzde kullanılan tüm inhalasyon anestezik ajanları vazokonstriksiyon ve titreme eşiğini düşürürler. Benzer olarak sıcak eşiği, terleme ve vazodilatasyon eşikleri de inhalasyon anestezisi ile yükselir (6). Yapılan çalışmalarda genel anestezi altındaki hastalarda vazokonstriksiyon eşikleri 60-80 yaş grubu hastalarda, 30-50 yaş grubu hastalara göre yaklaşık 1°C daha fazla azalmıştır (6, 10).

Vücut kor ısı güvenilir olarak timpanik membrandan, özefagus distalinden, pulmoner arterden ölçülebilir. Ayrıca kor ısını nazofarengal, aksiller, rektal ve mesane ısılarının ölçülerinden de tahmin etmek mümkündür.

Anestezi altındaki hastalarda vücut ısını esas olarak ortam ısı belirler. Anestezi ve cerrahi sırasında intraoperatif santral ısı sıklıkla normalin 1-3°C altına düşer.

Genel anestezi sırasında gelişen hipotermi üç fazda gelişir :

- i. Başlangıçta 1 saat boyunca santral ısıda yaklaşık 1°C kadar hızlı düşüş,
- ii. Bunu takiben 34-35 °C 'ye kadar daha yavaş lineer bir düşüş,
- iii. Santral ısı platosuna veya termal dengeye ulaşıldıktan sonra perifer ısı kaybının metabolik üretimden kazanılan ısıya eşit olduğu nokta (6,11) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Genel anestezi sırasında gelişen hipotermi üç fazda gelişir (6, 11)

Santral ısıda başlangıçtaki hızlı düşüş metabolik hızın azalması ve ısı kaybı ile açıklanabilenden daha fazladır. Bu hızlı düşüş anestezinin indüksiyonu ile tonik termoregülatuar vazokonstriksiyonun inhibisyonu sonucu vücut ısının santralden perifer redistribüsyonuna bağlıdır. Zor

olmasına rağmen bu dönemdeki redistribüsyon hipotermisinin önlenmesi için indüksiyon öncesinde hasta ısıtılabilir. Önlemler alınmadığında ısı daha da düşer. İkinci fazda görülen vücut ısısındaki daha yavaş, çizgisel düşüş, ısı kaybının metabolik ısı üretimini aşmasına bağlıdır. Final fazı, üçüncü faz anestezinin başlangıcından 3-4 saat sonra vücut kor ısısının değişmeyi durdurduğu fazdır. Eğer hipotermi ilerlemesine izin verilirse metabolik ısıyı vücudun santralinde tutan termoregülatuar vazokonstriksiyonun aktivasyonu ile ısı stabilize edilir. Anestezi sırasındaki vazokonstriksiyon santral ısı 34°C 'ye ulaşana kadar gözlenmez (1, 7, 11) (Şekil 2.2).

2.1.8. Rejyonel Anestezi Sırasında Termoregülasyon:

Rejyonel anestezi sırasında otonomik termoregülasyon bozulur ve intraoperatif hipotermi tipik sonuçtur. İlginç olarak bu hipotermi hastalar tarafından bilinçli bir şekilde algılanılamaz fakat titremeyi tetikler. Sonuç sıklıkla klinik bir paradokstur ve üşüdüğünü inkar eden ve titreyen bir hasta olarak karşımızdadır. Anestezi indüksiyonundan sonra kor ısısı kısa sürede 0.5°C ile 1°C arası düşer. Ancak rejyonel anestezide vazodilatasyonla birlikte bir miktar ciltten ısı kaybı da olur. Metabolik ısı üretimi sabit kalır, hatta titreme termogeneziyle artabilir. Takip eden hipotermi metabolik ısı üretiminin önünde seyreden ısı kaybının sonucudur. Rejyonel anestezide kor ısısı, genel anestezide olduğu gibi cerrahiden saatlerce sonra plato yapmaz. Rejyonel anestezide vazokonstriksiyon eşiği santral olarak bozulduğu gibi; daha önemli olarak bacaklardaki vazokonstriksiyon sinir bloğuna bağlı olarak önlenmiştir. Bacaklar termal kompartmanın çoğunluğunu oluşturduğu için bacaklarda vazokonstriksiyon olmadan, ciltten ısı kaybı azaltılıp santral ısı korunmadan etkili bir plato oluşturulamaz (1,7).

Rejyonel anestezi sırasındaki titreme, genel anesteziden sonra görülen gibidir; blok seviyesinin üzerinde santral kor ısısının düşmesi ve vazokonstriksiyonla ortaya çıkar ve de genel anesteziden sonra gelişen titreme ile aynı EMG özelliklerine sahiptir (1, 12).

2.2. PERİOPERATİF HİPOTERMİ:

Anestezi sırasında istenmeyen hipotermi en sık görülen perioperatif termal rahatsızlıktır.

Hastadan çevreye ısı transferi dört yolla olur:

1) *Radyasyon*: Anestezi altındaki hastalarda ısı kaybı en sık bu yolla olur. Radyasyonla ısı transferi hasta ve ortam arasındaki ısı farkıyla orantılıdır ve vücut yüzey alanının bir fonksiyonudur. Sıfır derecenin üzerinde ısıya sahip tüm yüzeyler ısı yayabilir, bununla birlikte tüm yüzeyler çevre yüzeylerden yayılan ısıyı emebilirler.

2) *Kondüksiyon*: Kondüktif ısı kaybı bitişik yüzeyler arasındaki ısı farkı ve bunları ayıran termal insulasyonun özellikleri ile orantılıdır. Genellikle cerrahi sırasında kondüksiyon ile ısı kaybı göz ardı edilebilir düzeydedir çünkü hastalar ameliyat masasında oldukça iyi bir termal izolatör olan köpük minderlerle direkt temas ederler.

3) *Konveksiyon*: Bu yolla ısı kaybı vücut ve onu hemen onu çevreleyen hava ya da sıvı arasındaki ısı farkı ve materyallerin hareketleri ile olur. Ortam havası ne kadar cereyanlı ise bu yolla kayıp o kadar fazla olur. Laminer hava akımı olan ameliyat odalarında bu yolla ısı kaybı daha fazla gözlenir ancak hastaların üzerinin örtülmesi termal bir izolasyon sağlar.

4) *Evaporasyon*: Cilt, akciğerler ve açıkta kalan visseralardan buharlaşma ile ısı kaybedilirken bir gram su başına 0.5 kkal ısı harcanır. 5 L/dk taze gaz akımı kullanılan bir sistemde, ısı kaybı saatte 7 kkal olabilir. Terleme ciltten buharlaşma ile ısı kaybını artırır ancak genel anestezi sırasında nadiren görülür. Erişkinlerde terlemenin görülmediği durumlarda evaporasyonla cilt yüzeyinden ısı kaybı metabolik ısı üretiminin %10'undan daha azdır. Bunun aksine infantlar bu yolla yüksek oranda ısı kaybederler. Özellikle de metabolik ısı üretimlerinin beşte birini bu yolla kaybedebilen prematürlerde bu önemli bir problemdir (7, 11, 13, 14).

Gönüllü insanlarda yapılan çalışmalar normal santral ısının 36.5-37.5°C arasında değişebildiğini göstermiştir. Santral hipotermimin 36.4°C'de başladığı söylenebilir. Hafif hipotermimin orta hipotermi olmaya başladığı alt eşik henüz tam olarak tanımlanamamaktadır. Hafif hipotermi için klinik

anestezistlerce geçerli kabul edilen ve organ disfonksiyonunun gelişmeye başladığı tahmini ısı değeri 33.0-36.4°C dir.

Genel anestezi ve cerrahi sırasında hafif perioperatif hipotermi, santral ısının 36°C'nin altında olması olarak tanımlanabilir (1, 6, 14).

2.2.1. İntraoperatif Hafif Hipoterminin Yararları:

Belli durumlarda hipotermi bazal metabolik hızı azaltarak dokuların hipoksi ve iskemi riskini azaltmasıyla koruyucu etki sağlar. Hafif hipoterminin beyin metabolizması için gerekli oksijen ihtiyacını barbitürat komasındakinden daha fazla azalttığı gösterilmiştir bundan dolayı da karotid arter cerrahileri ve nörocerrahilerde endike olabilir (1). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen artmış intrakraniyal basıncı olan beyin travmalı hastalarda hipotermi uygulanması sonucunda; hipotermi uygulanmayan daha iyi durumdaki daha az intrakraniyal basınca sahip beyin travmalı hastalara göre daha iyi sonuçlar alınmış (7). Orta derecede hipotermi kardiyopulmoner bypass yapılan birçok kardiyak cerrahi merkezinde miyokard ve serebral iskemi riskini en aza indirmek için rutin olarak uygulanmaktadır. Hafif hipoterminin nöronal koruma etkisi nonspesifiktir; bu etkiler intranöronal kalsiyum (Ca^{++}) mobilizasyonunun ve uyarıcı nörotransmitter salınımının baskılanması, yüksek enerjili fosfatların korunması, azalmış toksik metabolit birikimi, kan-beyin bariyerinin bozulmasının önlenmesi ve azalmış serbest radikal üretiminden kaynaklanabilir (12).

Domuzlarda yapılan bir çalışmada hafif hipotermide malign hiperterminin tetiklenmesinin daha zor olduğu; tetiklense bile sendromun daha hafif seyrettiği gösterilmiştir. Bu bilgiler malign hipertermi şüphesi olan hastaların aktif olarak ısıtılmaması bunun yerine cerrahi sırasında bir miktar hipotermiye izin verilmesinin faydalı olacağını önermektedir (7,15).

2.2.2. İntraoperatif Hafif Hipoterminin Komplikasyonları:

Hafif hipoterminin intraoperatif ve postoperatif sağladığı birçok avantajın yanında yarattığı komplikasyonlar tüm sistemleri

etkileyebilmektedir. Hafif hipotermi trombosit fonksiyon bozukluğuna yol açarak koagölasyon fonksiyonlarını bozar. Trombosit fonksiyonlarındaki bu bozukluk santral ısıyla değil lokal ısıyla ilgilidir. Ancak yara yeri ısı yüksek oranda santral ısı tarafından belirlenir ve normotermik hastalarda daha yüksektir. Hipotermi direkt olarak koagölasyon kaskatındaki enzimleri de bozar. Kan vizkozitesi her 1 °C ısı düşüşünde %2-3 artar.

Yara yeri enfeksiyonu anestezi ve cerrahinin önemli bir komplikasyonudur. Hipotermi gerek immün fonksiyonları bozarak gerekse termoregülatuar vazokonstriksiyonu tetikleyip yara yerine yeterli oksijen ulaştırılmasını azaltarak yara yeri enfeksiyonlarına yol açabilir. Bununla birlikte enfeksiyonu olmayan hastalarda da yara iyileşmesini geciktirip, hastanede kalış süresini uzatabilir. Hipotermi azalmış protein sentezi ve artmış protein yıkımı ile birlikte. İntraoperatif hipotermik seyreden hastalarda postoperatif olarak günlerce üriner nitrojen atılımı yüksek seyretmektedir.

Perioperatif hipotermide ilaç metabolizması belirgin şekilde azalır. Veküronyumun etki süresi her 2 °C ısı düşüşünde iki katına çıkar ve farmakokinetiği uzar. Atraküryumun da her 3 °C lik santral ısı düşüşünde etkinliği %60 uzamaktadır. Hipotermide nöromusküler blok antagonisti olan neostigminin ise her ne kadar etkisinin başlaması %20 gecikse de antagonizma etkinliği değişmez. Propofolün infüzyonunda 3 °C hipotermik seyreden hastalarda plazma konsantrasyonu %30 yüksek bulunmuştur. Hipotermi MAC (minimum alveolar konsantrasyon) değerlerini her 1 °C düşüşünde %5 azaltarak inhalasyon anesteziklerinin de farmakodinamiğini değiştirir. İlaçların metabolizması üzerindeki bu etkiler yüzünden de hipotermik hastalarda derlenme süresi uzar.

Hipoterminin kardiyovasküler etkileri; sistemik vasküler rezistans ve santral venöz basınçta artma, kardiyak output'ta ve kalp hızında azalmadır.

Genel anesteziden hipotermik uyanan hastalarda titreme görülebilir. Titreme ile birlikte oksijen (O₂) tüketiminde ve karbondioksit (CO₂) üretiminde artış meydana gelir. Postoperatif termal rahatsızlık kan basıncını, kalp hızını ve plazma katekolamin seviyesini arttırdığından önemli bir stres unsurudur.

Bunlarla beraber titremenin neden olduğu arteriyel oksijenasyonda azalma, zeminde koroner arter hastalığı olanlarda miyokard iskemisini tetikleyebilir. En önemlisi de perioperatif termal rahatsızlık hastalarda sıklıkla anestezi sonrası kötü bir deneyim olarak akılda kalır (1, 6, 13, 11).

2.2.3. Perioperatif Termal Manüplasyonlar:

İntraoperatif termoregülatuar vazokonstriksiyon bir defa tetiklendiği zaman santral hipoterminin daha ileriye gitmesine engel olur. Bununla birlikte operasyon sırasında birçok hasta termoregülatuar cevapları tetikleyecek kadar hipotermiye girmez. Bu nedenle intraoperatif hipotermi, ciltten çevreye ısı kaybını kısıtlayan herhangi bir teknikle minimale indirilebilir. Ortalama vücut ısısı, çevreye kaybedilen ısı, metabolik ısı üretiminin üzerine geçtiği zaman düşer. Anestezi sırasında ısı üretimi yaklaşık 0.8 kkal/kg/st'tir (6).

Vazomotor Tonusun Isı Transferi Üzerine Etkisi:

Termoregülatuar vazodilatasyon vücut ısısını santralden perifere iletimini sağlar. Benzer olarak yeterince hipotermik olan hastalarda acil olarak ortaya çıkan vazokonstriksiyon da santral ısı platosunu meydana getirir. Vazomotor tonus kompartmanlar arası ısı transferini değiştirmektedir.

Termoregülatuar vazokonstriksiyon nörocerrahide terapötik hipoterminin indüksiyonunu zayıflatır. Bununla birlikte arteriovenöz şant tonusunun intraoperatif ısıtma ve soğutma üzerine etkisi çok azdır. İntraoperatif vazokonstriksiyon periferden santrale ciltten sıcak ve soğuk transferini engeller. Postoperatif derlenme sırasında bu durum önemlidir çünkü anestezinin indüklediği vazodilatasyon yerini termoregülatuar vazokonstriksiyona bırakır ve vazokonstriksiyon periferik ısının santral kompartmanlara iletimini bozar.

Isıtma uygulaması cerrahi sırasında hastalarda vazodilatasyon olduğu sırada en etkilidir. Diğer bir deyişle intraoperatif olarak, vazodilatasyon mevcutken, hastayı ısıtarak normotermiyi sağlamak postoperatif hipotermik hastayı ısıtmaktan daha kolaydır çünkü postoperatif hipotermik hastaların hemen hepsinde vazokonstriksiyon mevcuttur (6, 7).

Hipoterminin Yayılımının Önlenmesi:

Anestezinin başlangıcında santral ısıdaki 0.5°C-1.5°C'lik düşüş santral termal kompartmandan daha soğuk olan periferik dokulara ısının yayılımı sonucu meydana gelir bu yüzden bu ısı düşüşünün engellenmesi zordur. Dolayısıyla vücut yüzeyinin ısıtılması ilk bir saatteki hipotermiyi engellemeye yetmez. Bu yetersizliğin sebebi santralden perifere yüksek miktarda ısı akımı olması ve periferden uygulanan ısının santrale ulaşma süresinin vazodilatasyonu olan hastalarda bile bir saati bulmasıdır (6, 7).

Redistribüsyon hipotermisi anestezinin indüklediği vazodilatasyonla ısının perifere akımı ile olur. Anestezi indüksiyonundan önce cilt yüzeyinin örneğin zorlu hava ısıtıcıları ile ısıtılması kor ısını önemli ölçüde değiştirmez ancak vücut ısı içeriğini en fazla periferik ısı kompartmanının en önemli bölümü olan bacaklarda olmak üzere artırır (16). Bu yaklaşım klinik uygulamalarda ender kullanılır, çünkü yaklaşık bir saatlik ısıtma gereklidir. Daha kısa ve daha agresif ısıtma terleme ve rahatsızlık hissi ile sonuçlanacağından önerilmemektedir (17).

Ortamın Isıtılması ve Nemlendirilmesi:

İnspire edilen gazların nemlendirilmesi ve ısıtılmasında metabolik ısı üretiminin yalnızca %10'u kaybedildiğinden bu yöntem normoterminin sürdürülmesinde göreceli olarak etkisizdir (18). Klinik yararı ısının korunmasından ziyade silier fonksiyonların korunmasıdır. Havayolunun ısıtılması nemlendirilmesi infant ve çocuklarda erişkinlere göre daha etkilidir. Ayrıca cildin ısıtılması da bu yaş grubunda daha etkilidir çünkü bu yaş grubu erişkine göre 10 kat daha fazla ısı transfer eder (19).

Anestezik gazların düşük akımla verilmesi devredeki nemliliğin sürdürülmesini sağlayabilir fakat bu vücut ısı içeriğini yükseltmek için yeterli değildir (1, 6, 12).

İntravenöz Sıvılar:

Isıtılmış mayiler vererek hastayı ısıtmak olanaklı değildir çünkü mayilerin sıcaklığı vücut sıcaklığını fazla geçmemelidir. Diğer taraftan soğuk i.v kristaloid solüsyonlar ve kan transfüzyonu ile vücuttan ısı kaybı olmaktadır. Bir ünite buzdolabından çıkmış kan veya oda sıcaklığında 1 litre

kristaloid solusyon verilmesi ile ortalama vücut sıcaklığı yaklaşık 0.25°C düşer. Yüksek miktarda sıvı veya kan transfüzyonu uygulanacağı zaman sıvıların ısıtılması ısı kayıplarını en aza indirir. Karşı akımlı sıvı ısıtıcısı bir erişkine saatte 2 litreden fazla kan veya sıvı verildiğinde kullanılmalıdır. Yıkama sıvıları da ısıtılmalıdır. Sıvı ısıtması yüzey izolasyonu veya ısıtması kadar etkili değildir (1, 6,12).

Cildin Isıtılması:

Operasyon odasının ısısı ısı kaybında en kritik faktördür. Isı kaybının hızı ciltten radyasyon ve konveksiyonla, cerrahi insizyondan ise buharlaşma ile belirlenir. Hastalarda normoterminin sağlanması için 23°C'nin üzerinde bir oda ısısı gerekir. İnfantlarda ise normoterminin sağlanması için oda ısısının 26°C'nin üzerinde olması gerekir. Ancak bu sıcaklıklar ameliyathane personeli için rahatsız edici ve dikkat dağıtıcı olabilir.

Ciltten ısı kaybı kabaca cildin yüzey alanı ile orantılıdır. Kafadan ısı kaybı infantlarda vücut oranının büyük kısmını meydana getirdiği için önemlidir ancak erişkinde önemsizdir. Sonuç olarak erişkinde vücudun hangi bölgesinin izole edildiğinden çok cilt yüzeyinin ne kadar kısmının örtüldüğü önemlidir. Cilt yüzeyinin ısıtılması redistribüsyon hipotermisini önler ve total vücut ısı içeriğini artırır (6). Redistribüsyon hipotermisinin tedavi edilmesi zordur fakat anestezi indüksiyonundan önce cildin ısıtılması ile önenebilir. Anestezi indüksiyonu öncesi ısıtma santral ısıyı fazla arttırmaz fakat periferik kompartmanda belirgin ısı artışı sağlar ve böylece santral-periferik ısı gradiyentine bağlı olarak santralden perifere ısı redistribüsyonunda azalma olur (7).

Cilt ısını düşmesini önlemek için en basit yöntem cilt yüzeyine pasif izolasyon uygulanmasıdır. Cilt yüzeyine pasif izolasyon çeşitli şekillerde uygulanabilir:

Battaniyeler ve pamuklu örtüler: Pasif izolasyon cilt ve sarıcı materyal arasında kapalı hava katmanı oluşturur. Battaniyenin ısıtılması sıcaklık hissini artırır fakat pamuğun sıcaklık kapasitesi düşük olduğundan etkinliği ısıtılmamış bir battaniyeye göre çok az yüksektir. Pasif izolatör ile ısıtma veya daha fazla katmanla örtünme anlamlı ısı koruması sağlamaz; örneğin tek kat

battaniye ısı kaybını %30 azaltırken, üç kat battaniye örtülmesi ısı kaybını sadece %50 azaltır.

Pasif izolasyon büyük ameliyatlarda tek başına yeterli değildir; bu durumlarda aktif ısıtma gerekir çünkü metabolik ısının %90'ı cilt yoluyla kaybedilir ve cildin ısıtılması hipotermiyi önlemek için yeterli ısıyı transfer edecektir. Birçok infrared sistemi pasif izolasyondan daha etkilidir (1,6).

Sirküle eden su yöntemleri: Sıcak su minderleri ısıtma görevini kondüksiyon ile sağlar. Birçok operasyon odasında hasta masalarını kaplayan 5 cm kalınlığındaki sıcak şilteler, yataklar normotermiyi sağlamada yetersizdirler çünkü sırttan ısı kaybı azdır. Ayrıca ısı ve azalmış lokal perfüzyonun (hastanın ağırlığı kapiller kan akımını azaltır) kombinasyonu basınç/ısı nekroz eğilimini artırır. Yanıklara sebep olmamak için çok yüksek olmayan su sıcaklıkları kullanılmalı çünkü su sıcaklığı 40°C'yi aşmasa bile doku hasarı oluşabilmektedir (20). Sirküle eden su yöntemleri hastanın altından ziyade üzerine örtüldüğünde daha etkili olduğu, metabolik ısı kaybını hemen hemen tamamen önlediği gösterilmiştir (21). Ciltten ısı kaybı önlendiğinde metabolik ısı üretimi ortalama vücut ısısını yaklaşık 1°C yükseltir (1, 6).

Zorlu hava ısıtıcıları: Anestezi sırasında en sık kullanılan ısıtıcı yöntemlerden biridir. Bu cihazlar anestezi indüksiyonundan sonra ilk bir saat süresince oluşan redistribüsyon hipotermisini geri döndürebilirler ve daha fazla kütanöz ısı kaybını önlerler. Çok büyük operasyonlarda bile normotermiyi sağlamada etkili olan bu yöntem vazodilatasyonu olan hastalarda intraoperatif kullanıldığında uygulanan ısının santrale hızlı transferine izin verir ve santral ısıyı hem intraoperatif hem de postoperatif yükselterek anestezi sonrası titreme insidansını da azaltır (1, 22).

Elektrikli battaniyeler: Zorlu hava ısıtıcıları kadar etkilidir ve tekrar tekrar kullanılabilirliklerinden daha ucuzdurlar. Karbon lif içeren elektrikli battaniyelerin sıklıkla tutuşup yanma tehlikesi olduğundan; kullanımından kaçınılmalıdır (6, 12).

Bir diğer aktif ısıtma yöntemi *radyant ısı lambalarıdır*. Bu yöntemin etkili olabilmesi için cilt lambaya maruz kalmalıdır ki bu durumda konvektif ısı

kaybı devam eder. Radyant ısı lambaları anestezi sonrası titremenin kontrolünde sıcak battaniyelerden daha etkindir (12).

Amino Asit Solusyonlarının Uygulanması:

Anesteziden önce ve anestezi sırasında iv amino asit karışımlarının uygulanmasının, anestezi altında olmayan insanlara göre metabolik ısı üretimini 5 kat daha fazla stimüle ettiği bulunmuştur (23). Yapılan çalışmalarda oral protein alımının, özellikle splanknik alanda oksijen kullanımını arttırarak, kan ısısında belirgin artışa neden olduğu bildirilmiştir (24). Protein ve amino asitlerin (aa) ısı oluşumunu stimüle etme mekanizması henüz açıklığa kavuşmamıştır. İntraoperatif aa solusyonlarının, iki farklı anestezi yöntemi ile beraber uygulandığı bir çalışmada, aa solusyonlarının hipotermi ve titremeyi azalttığı yönündeki etkileri gösterilmiş aynı zamanda iv aa solusyonlarının propofol anestezisi ile uygulandığında; izofluran anestezisine göre termojenik etkilerinin daha fazla olduğu da bulunmuştur (25).

2.3. ANESTEZİ SONRASI TİTREME

Anestezi sonrası titreme, bulantı ve kusma gibi genel anesteziden derlenen hastalarda önde gelen komplikasyonlardan biridir ve genel anestezi sonrası hastaların %5-65'ini, epidural anestezi sonrası hastaların %33'ünü etkiler (1). Genellikle genel anestezi sonrası derlenmenin erken fazında oluşan bir veya birden fazla kas grubunu içeren istemsiz hareketlerdir. Bu istemsiz hareketler, ayırt edilebilir fasikülasyonlar veya tremor; yüz, çene, baş, gövde veya ekstremitelerde görülür ve 15 saniye'den uzun sürer (26).

2.3.1. Epidemiyoloji:

Yapılan çalışmalara göre anestezi sonrası titreme insidansı %6.3 ile %66 arasında değişmektedir. Bazı yazarlar erkeklerin titremeye daha yatkın olduğunu bildirirken; diğer yazarlar cinsiyetler arasında bir fark bildirmemişlerdir. Ancak erişkin bir genç olmak belirleyici faktör gibi görünmektedir. Diğer risk faktörleri uzamış anestezi ve cerrahi süresi ve perioperatif ısıtma yönteminin kullanılmamasıdır. Bununla birlikte bazı

araştırmacılar vücut ısısındaki düşmenin titreme insidansını yükselttiğini savunurken; diğeri böyle bir ilişki gösterememişlerdir. Gerçekte anestezi sonrası titreme öncesi mutlaka perioperatif hipotermi olması gerekmez fakat perioperatif hipotermi anestezi sonrası titremeyi teşvik eder. Hipotermi şiddeti arttıkça, anestezi sonrası titreme ihtimali artar (2).

Anestezi sonrası titreme sıklığı kullanılan anestetik maddeye göre de değişir. 2500'ün üzerindeki postoperatif hastalarda yapılan bir çalışmada erkek cinsiyet, antikolinergik premedikasyon, ventilatör desteğinin modu ve bazı indüksiyon ajanlarının anestezi sonrası titreme için risk faktörü olduğu ve intraoperatif petidin kullanımının titremeyi yok ettiği gösterilmiştir (27). Propofol ile anestezi indüksiyonu, tiyopental indüksiyonu ile karşılaştırıldığında propofol titreme sıklığını azaltmaktadır (28). Antimuskarinik ajanlar, atropin veya glikopirulat ile premedikasyon ise anestezi sonrası titremeye zemin hazırlamaktadır (2, 29)

2.3.2. Patofizyoloji:

2.3.2.a. Anestezi Sonrası Titremenin Kaynağı:

Yıllar boyunca anestezi sonrası titreme inhibe olmaya spinal reflekslere, ağrı, azalmış sempatik aktivite, pirojen salınımı, adrenal supresyon, respiratuar alkaloz ve en sık olarak da intraoperatif hipotermiye bağlandı. Ne yazık ki anestezi sonrası titremenin etyolojisi net değildir. Ancak 1972'nin başlarında araştırmacılar en az iki farklı titreme paterni olduğunu tanımlamışlardır. Bunu takip eden ve EMG'nin kullanıldığı bir çalışmada postoperatif titremenin iki tipi gösterilmiştir: Birincisi; normal titremeye benzeyen, tipik olarak dakikada 4 ile 8 siklus "waxing" ve "waning" yani büyüyen ve küçülen sinyalleri olan tonik bir patern; ikincisi patolojik klonusa benzeyen 5-7 Hz frekanslı patlamaları olan fazik patern. Klonik patern patolojik klonus, nistagmus, abartılmış derin tendon reflelerini içeren patolojik spinal kord cevaplarıyla tutarlı olup; genel anesteziden derlenme sırasında sık görülen bir paterndir (6, 7).

1991 yılına kadar gönüllülerdeki üçlü çapraz çalışmalar tonik ve klonik paternlerin, hemen her zaman santral hipotermi ve arteriovenöz şantların

vazokonstriksiyonundan önce gelen termoregülatuar cevaplar olduğunu ortaya koymuştur. Tonik patern tutarlı olarak normal titreme paternindeki 4-8 siklus/dk'lık waxing ve waning paternini göstermektedir ve bu intraoperatif hipotermiye basit bir termoregülatuar cevaptır. Buna zıt olarak klonik patern termoregülatuar titremenin normal bir komponenti değildir ve volatil anesteziklerden derlenmeye spesifik görünmektedir. Her ne kadar bu titreme paterninin kesin etyolojisi bilinmiyor olsa da; anestezinin indüklediği, spinal refleksler üzerindeki inen normal kontrol mekanizmasının inhibe edilememesi (disinhibisyonu) sonucu olabilir (6, 7).

Yakın zamanda gönüllü cerrahi hastalarda yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler, tüm anestezi sonrası tremorların termoregülatuar olduğunu yalanlamaktadır. Bunun yerine anestezi sonrası normotermik hastalarda belli bir non termoregülatuar tremor gözlenmekte; benzer olarak kadınlarda doğum sırasında da non termoregülatuar tremor gözlenmekte. Etyolojide, gönüllüler ve hastaların neden farklı cevaplar verdiği bilinmese de cerrahi ağrı önemli bir faktör olarak görünmektedir (6).

Özetle anestezi sonrası titremenin iki tipi olduğunu söyleyebiliriz. Birincisi perioperatif dönemde gelişen hipotermiye cevap olan, ciltte vazokonstriksiyonla beraber seyreden termoregülatuar titreme, ikincisi ise ciltte vazodilatasyonla birlikte olan ve nontermoregülatuar olan titremedir. Non-termoregülatuar titremenin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte volatil anestezikler ve cerrahi sonrası ağrı olumsuz katkıda bulunan faktörlerdir (30).

Anestezi sonrası titreme için ortaya sürülen hipotezler arasında sadece perioperatif hipotermi ve ağrı açıklık kazanmıştır. Hipotermi ve ağrının sempatik hiperaktiviteyi başlattıkları bilindiğinden, sempatik hiperaktivitenin anestezi sonrası titreme üzerine etkisini spesifik olarak değerlendirmek zordur. Anestezi sonrası titremenin nedenlerini açıklamak için ileri sürülen diğer hipotezlere bakıldığında hipoksiye titremenin eşlik etmesi çok nadiren görülür çünkü hipoksi bu cevabı inhibe eder (1, 8, 7).

2.3.2.b. Anestezi Sonrası Titremenin Sonuçları:

Anestezi sonrası titremenin ilk klinik sonucu hastanın duyduğu rahatsızlık ve titremeye eşlik eden soğukluk hissinin hasta üzerinde yarattığı strestir. Anestezi sonrası titremenin hastanın konforunu etkileyecek bir başka sonucu da operasyon sahasında kas kasılmalarına, cerrahi insizyon yerinde gerilmelere sebep olarak yarattığı ağrı artışıdır. Bunlara ilave olarak; artmış O₂ tüketimi ve CO₂ üretimi, artmış katekolamin salınımı, artmış kardiyak output, taşikardi, hipertansiyon, artmış intraoküler ve intrakranial basınç, venöz oksijen satürasyonunda düşme ve monitorizasyonu engelleme anestezi sonrası titremenin yol açtığı diğer sonuçlardır. Oftalmolojik cerrahiden sonra görülen anestezi sonrası titreme, zararlı olabilen ciddi göz içi basıncı artışına neden olmaktadır (1, 27).

Anestezi sonrası titremenin ana etkisi artmış oksijen tüketimidir. Anestezi sonrası titremenin çeşitli kas gruplarını etkileyerek yarattığı metabolik ihtiyaçtaki artış; artmış dakika ventilasyonu ile birlikte oksijen tüketimini arttırır. Titremeye bağlı oksijen tüketimindeki artış etkilenen kas kütlesiyle orantılıdır. Bu yüzden anestezi sonrası titreyen genç erişkinlerde oksijen tüketimi daha fazla olacaktır.

Anestezi sonrası titremenin O₂ tüketimini %40-%120 arasında arttırdığı düşünülebilir. Perioperatif hafif hipotermi koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalıkları için yüksek risk taşıyanlarda postoperatif kardiyak morbiditeyi arttırmaktadır (2, 27). Birçok araştırmacı çalışmalarında anestezi sonrası titremesi bulunan hastalarda venöz oksijen satürasyonunun düştüğünü ve daha yüksek inotrop ajan tüketimi olduğunu göstermişlerdir (2, 27). Bu da belli koşullarda ventrikül fonksiyonlarının artmış metabolik ihtiyaçla baş edemeyeceğini göstermektedir. Metabolik ihtiyaçta büyük artışlar intrapulmoner şantlı, sabit kardiyak outputa sahip veya sınırlı solunum kapasitesi olan hastalarda sıkıntı yaratabilir.

Ancak yaş normal termoregülatuar kontrolü bozduğundan yaşlı hastalarda titreme nadir görülür. Yaşlı ve zayıf hastalarda titreme şiddeti belirgin azaldığından, titreme tek başına ciddi olumsuz etkileri provake

edemez. Benzer olarak titreme klinik açıdan önemli hipoksemiye nadiren eşlik eder çünkü hipoksi titreme cevabını inhibe eder (2, 8).

2.3.2. Anestezi Sonrası Titremenin Önlenmesi ve Tedavisi:

2.3.3.a. Perioperatif Hipoterminin Önlenmesi:

Birçok hastada anestezi sonrası titremeden hipotermi sorumludur. Bu yüzden hipoterminin önlenmesi anestezi sonrası titreme insidansını azaltacaktır. Genel anestezi sırasında hipoterminin önlenmesi, internal redistribüsyon etkilerinin sınırlandırılmasını ve ısı kayıplarının azaltılmasını gerektirir (2).

Cilt yüzeyinin preoperatif olarak ısıtılması, internal redistribüsyon etkilerini sınırlamada etkilidir. Anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce hastaların zorlu hava ısıtıcıları ile ısıtılması ile internal redistribüsyon etkilerinin önüne geçilebilir (2). Bir başka yöntem hastanın ısı içeriğinin endojen yolla artırılmasıdır. Histerektomilerde hastalara 480kj enerji sağlayacak şekilde aminoasit solüsyonlarının verilmesi ile hastalarda normotermiye yakın değerler elde edilmiştir (31).

Hastalar vücut ısılarının çoğunu vücut yüzeyinden radyasyon ve konveksiyon ile yadıklarından operasyon odasının ısısının (özellikle 23°C'nin üzerine) yükseltilmesi de yardımcı bir yöntemdir. Bu metod özellikle ameliyatın başında ve sonunda üzeri örtülü olmayan hastalarda etkilidir. Cerrahi örtülerle hastanın sarılması ısı kaybının önlenmesinde mükemmel bir izolasyon sağlar. Ancak cerrahi alan çok büyükse veya organların büyük kısmı dışarıdaysa ısı kaybını sınırlamada oda ısısının korunması önem kazanır. Yüksek volümlerde kristalloid, kolloid veya soğuk kan ürünleri verilmesi gerektiğinde, intravenöz solüsyonların ısıtılması; ayrıca cerrahi yıkama solüsyonlarının ısıtılması hastanın soğumasını önler. Respiratuar yoldan kayıplar oldukça azdır ve bunların önlenmesinde de değişim filtreleri yeterlidir (2).

Hastaların ısıtılmasında daha önce de bahsedildiği gibi zorlu hava ısıtıcıları sıcak su minderlerinden daha etkilidir. Genel anestezi altında periferik vazodilatasyondan dolayı ısı transferi daha hızlıdır (2). Abdominal

cerrahi sırasında hastaların vücut yüzeyinin üçte birinin örtülmesi ameliyattan çıkarken hastanın normotermiye yakın olmasında yeterlidir (32).

2.3.3.b. Fiziksel Tedavi:

Periferden santrale ısı transferi kütanöz vazokonstriksiyonla olmaktadır. Kor ısısında 1°C'lik artışı sağlamak için cilt ısısının 4°C artırılması gereklidir. Derlenme odasında anestezi sonrası titremeyi önlemede ve tedavi etmede kullanılan etkili yöntemlerden biri radyant ısı sistemleridir. Derlenme odasında zorlu hava ısıtıcılarının kullanımı da hem titreme insidansını hem de titreme süresini azaltmaktadır. Hangi yoldan arttırıldığı fark etmeksizin bütün hastalarda cilt ısısının arttırılması termal rahatlığı anlamlı şekilde iyileştirmektedir (2).

2.3.4. Titremenin Farmakolojik Düzenlenmesi:

Birçok madde; biyojenik monoaminler, kolinomimetikler, katyonlar, endojen peptidler ve muhtemelen N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri de dahil olmak üzere santral termoregülatuar kontrol mekanizmalarını etkiler görünmektedir. Birçok ilacın anestezi sonrası titremeyi önleme özelliği vardır. Bu amaçla kullanılan ilaç grupları şunlardır:

- a. Biyojenik Aminler
- b. Kolinomimetikler
- c. Peptidler
- d. Katyonlar
- e. N-metil D-aspartat reseptör antagonistleri
- f. Analeptik Ajanlar

2.3.4.a. Biyojenik Aminler:

Farmakolojik mekanizma: Termoregülasyonun monoamin teorisi Feldberg ve Myers'in 1963'te preoptik anterior hipotalamusta norepinefrin ve serotonin dengesinin vücut ısısını kontrol ettiği teorisi ile doğmuştur. Yapılan çalışmalarda monoaminlere olan ısı cevabında türler arası farklılıklar ortaya konmuştur. Monoaminlerin kullanımlarındaki doz farklılıkları, mikroenjeksiyon

tekniki, ortam ısı ve çeşitli faktörlere bağlı olarak çelişkili sonuçlar da elde edilmiştir.

Nörotransmitterler ısıya hassas nöronlarda sinaptik girdileri kontrol ederek bunların ateşleme hızlarını ve termosensitivite sınırlarını ayarlarlar. Sıcak ve soğuk sensörlerden gelen termal sinyaller hipotalamusta toplanır. Termoregülatuar eşikler çok sayıda termal ve termal olmayan (bunların hepsi monoaminerjik değildir) girdiler ile belirlenir. Bununla birlikte, 5-hidroksitriptamin (5-HT) ve norepinefrin girdileri arasındaki denge, titreme eşığının kısa ve uzun süreli termoregülatuar uyum değişikliklerinden sorumlu olabilir.

Domuzlarda mikrodializ yöntemi ile preoptik alana norepinefrin verilmesi, α_2 adrenoseptör antagonistleri olan yohimbin ve rauwolscine ile önlenebilen bir santral kor ısı düşüklüğüne neden olmuştur. α_2 adrenoseptör agonisti klonidin vücut kor ısısında doz bağımlı bir düşüşü çağrıştırmaktayken; α_1 , β_1 ve β_2 -adrenoseptör agonistleri ve antagonistleri kor ısılarında önemli bir değişikliği indüklemezler (8).

5-HT ısı üretim ve ısı kayıp yollarının her ikisini de etkileyebilir. Türler arası farklılığın yanı sıra, 5-HT hipotalamusta farklı termosensitif bölgelerde farklı termoregülatuar cevaplar ortaya çıkarır. 5-HT'nin kedilerde preoptik alana enjeksiyonu vazodilatasyonun eşlik ettiği hipotermiyi ortaya çıkarırken; rostral hipotalamusa enjeksiyonu titremenin eşlik ettiği hipertermiyi ortaya çıkarmaktadır (8).

Nigrostriatal sistemde yer alan dopaminin de santral termoregülasyonda rol oynayabileceği gösterilmiştir. Histaminerjik yollar H_1 ve H_2 histamin reseptörleri üzerinden santral termoregülasyonda rol alabilirler (8).

İlaç Etkileri: Nefopam bir analjezik olup güçlü titreme önleyici özellikleri vardır. Sinapslarda 5-HT, norepinefrin ve dopamin uptake'ini güçlü bir şekilde inhibe eder ve vücut ısısını düşürür (33). Tramadol da benzer mekanizma ile titremeyi azaltan, 5-HT, norepinefrin ve dopamin uptake'ini inhibe eden 5-HT salınımını arttıran bir ilaçtır.

α_2 -adrenerjik agonistler G1-bağımlı proteinler aracılığıyla potasyum iletimini arttırarak nöronları hiperpolarize etmektedir. Bu termosensitivite aralığı ile ilişkili olan, nöronal ateşlemeyi baskılamaktadır. Bununla birlikte α_2 - adrenöseptörlerin aktivasyonu sinir hücrelerine nörotransmitter salınımını baskılayan N-tipi kalsiyumun girişini engellemektedir. Nöronların yüzeyinde daha fazla miktarda kalsiyum iyonlarının birikmesi hücre membranını stabilize etmekte ve posterior hipotalamusta ısı kazanç ünitelerinin tetikleme hızını düşürmektedir.

Ketanserin antihipertansif bir ilaç olup; aynı zamanda etkinliği daha düşük olmakla birlikte anestezi sonrası titremeyi de engellemektedir. Ketanserin, 5-HT₂ ve α_1 adrenöseptörlere yüksek affinitesi olan bir antagonisttir. Diğer α_1 -adrenöseptör antagonistlerine (örn:prazosin) benzer şekilde, santral presinaptik α_2 -adrenöseptör mekanizmasını hızlandırarak indirekt yoldan etki gösterir (34).

Antiemetik ilaçlar olarak tanınan 5-HT₃ reseptör antagonistleri de anestezi sonrası titreme üzerindeki etkileri açısından araştırılmaktadırlar (35, 36).

Etki Sahaları: α_2 -adrenerjik agonistlerin titremeyi önleyici etkileri için anatomik hedefleri üç seviyede bulunmaktadır. Birincisi ufak dozda iv klonidin lokus coeruleus'ta spontan tetikleme hızını azaltmaktadır ve indirek olarak dorsal raphe çekirdeğindeki norepinefrinin indüklediği serotonerjik nöronların tetiklenmesini azaltır. İkinci olarak lokus coeruleus'taki α_2 -adrenerjik agonist aktivitesi spinal kordaki α_2 -adrenöseptörlerin aktivasyonunu arttırabilir. İntratekal α_2 -adrenerjik agonistler dinorfin salgırlar ve norepinefrin ve asetilkolin salınımını sitümüle ederler. Dinorfin spinal kordda yüksek konsantrasyonda bulunur ve antinosisepsiyonda görev alır. Bu nörotransmitterlerin arka boynuzdaki depresör etkileri ciltten olan termal girdileri hafifletebilir. Üçüncü olarak hipotalamus yüksek oranda α_2 -adrenöseptör içerir. Hipotalamusta norepinefrin α_2 -adrenöseptörleri aktive eder, metabolik ısı üretimini düşürür ve hipotermiyi neden olur. Anterior hipotalamik alanın bir selektif α_2 -adrenöseptör agonisti olan yohimbin ile ön tedavisi klonidine olan hipotermik cevabı azaltır (8).

2.3.4.b. Kolinomimetikler:

Farmakolojik Mekanizma: Asetilkolinin termosensitif nöronlar üzerindeki etkisi belirsizdir. Muskarinik ve nikotinik reseptörlerin her ikisi de bu olayda yer alıyor olabilir çünkü hem asetilkolin hem de nikotinin maymunların hipotalamusuna enjekte edildiğinde açıkça vazokonstriksiyonu, titremeyi ve hipertermik reaksiyonu indüklediği gösterilmiştir. Santral kolinerjik sistemin termoregülasyondaki fizyolojik rolünü göstermek için antimuskarinik ilaçlar kullanılmıştır. Ancak selektivitenin olmaması ve metodolojik problemler sonuçları etkilemiştir. Kolinoreseptörler aynı zamanda beyin kökünde monoaminerjik ve peptiderjik sistemlerle ilişki kurarak termoregülasyonda rol alabilirler (8).

İlaç Etkileri: Fizostigmin anestezi sonrası titremeyi önlemede meperidin ve klonidin kadar etkili bir ilaçtır (37). Fizostigmin klasik santral etkili bir kolinesteraz inhibitörüdür fakat rölatif olarak nonselektiftir. Fizostigminin analjezik etkisi serebral kolinerjik muskarinik reseptörler üzerinden olabilir fakat serotoninerjik reseptörler ve endorfinerjik bir mekanizmanın da buna katkısı olabilir. Antikolinesterazların intratekal uygulanmasından sonra görülen analjezi muskarinik reseptörler aracılığıyla olup; intratekal antikolinesteraz ile μ -opioid ve α_2 -adrenerjik agonistler arasında sinerjistik bir etkileşim söz konusudur. Bu reseptörlerin aynı zamanda fizostigminin termoregülatuar etkilerine aracılık edip etmediği bilinmemektedir.

Etki Sahaları: Fizostigminin titremeyi önleyici etkisi için supraspinal ve spinal seviyelerde yerleşmiş çok sayıda potansiyel anatomik yapı vardır. Majör kolinerjik nukleus ve yolaklara ek olarak SSS'nin her tarafında kolinerjik internöronlar bulunmuştur. Fakat bu anatomik yapıların fizostigminle termoregülasyonun ayarlanmasındaki rolü hipotez olarak kalmaya devam etmektedir (8).

2.3.4.c Peptidler:

Farmakolojik Mekanizma: Beyinde özellikle de hipotalamusta çok sayıda peptid bulunmaktadır ve bunların termoregölasyonda rol aldığına dair çeşitli kanıtlar bulunmaktadır. Tirotropin salgılayıcı hormonun (TRH) lokal olarak uygulanması preoptik anterior soğuk duyarlı cevaplara ve hipertermiye yol açarken; anjiotensin II ve morfin preoptik anterior sıcağa duyarlı sinirleri aktive edip, soğuğa duyarlı olanları da inhibe ederek hipotermiye neden olurlar. Bombesin ve nörotensin gibi poikilotermi yapan maddeler termosensitivitelerinden bağımsız olarak sıcağa ve soğuğa karşı defans cevaplarının her ikisini de inhibe ederler. Metenkefalin ve β -endorfin de vücut ısı değişikliklerini uyarırlar. Arjinin, vazopressin, adrenokortikotropik (ACTH) hormon ve melanosit stimule edici hormonun ateş sırasında endojen antipiretikler olarak etki ettikleri düşünülür (8).

İlaç Etkisi: Saf μ -reseptör agonistleri olan Morfin (2,5 mg), fentanil (25 μ g) ve alfentanil (250 μ g) gibi ilaçlar postanestetik titreme için plaseboya göre daha iyi tedavi edici olabilirler (38, 39). Alfentanil'in artan plazma konsantrasyonları ile birlikte titreme eşiğini lineer olarak düşürerek etkili olduğu düşünülmektedir (40). Epidural olarak uygulanan sufentanil hastalarda titreme cevabı ve vücut ısısında doza bağımlı düşüşe neden olur (41). Epidural anestezi için lidokain'e eklenen fentanilin de titreme eşiğini düşürdüğü gösterilmiştir (42).

Meperidin titreme için sadece etkili tedavi değildir; aynı zamanda titremenin tedavisinde saf μ -reseptör agonistlerinin eşit analjezik konsantrasyonlarından daha etkilidir. Meperidin titreme eşiğini vazokonstriksiyon eşiğinden yaklaşık iki kat daha fazla düşürür. Bu etki açık bir şekilde propofol, deksmedetomidin ve midazolamın da dahil olduğu diğer analjezik, sedatif ve genel anesteziklerin etkilerine zıttır. Hem meperidin hem de alfentanil uygulaması sırasında titremenin maksimum şiddeti değişmemiştir. Bu sonuçlar meperidin'in özel titreme önleyici etkisine, primer olarak titreme eşiğindeki orantısız düşüşün aracılık ettiğini göstermiştir. Meperidin'in titreme önleyici etkisine κ -opioid reseptörleri aracılık edebilir. Bu teoriye uygun olarak titremeyi önleyici diğer ilaçlar olan nalbufin ve

butorfenol'ü κ -opioid reseptör aktivitesi olduğu bilinmektedir. Bu teoriyle ilgili zorluk ise karışık bir μ -antagonist ve κ -agonist olan nalbupin'in gönüllülerde vazokonstriksiyon ve titreme eşiğini karşılaştırılabilir benzerlikte düşürdüğünü gösteren verilerdir (43, 44).

Etki Sahaları: Opioidler vücut ısısı ve termoregülatuar cevaplarla ilgili etkilerini preoptik anterior hipotalamus, raphe magnus, lokus coeruleus ve spinal kord nöronları üzerinden yerine getirirler (8).

2.3.4.d. Katyonlar:

Pozitif iyonlar olan kalsiyum (Ca^{++}) ve sodyum (Na^+) vücut ısısının ayarlanmasında fonksiyonel olarak zıt roller oynayabilirler. Maymunlarda posterior hipotalamusa yüksek oranda Na^+ iyonlarının perfüzyonu vücut ısısını arttırırken; Ca^{++} iyonlarının perfüzyonu vücut ısısında düşüşe neden olur. Bu cevabın büyüklüğü katyon konsantrasyonunun oranına bağlıdır. Yoğun periferal termal değişikliklerden hemen sonra posterior hipotalamustaki katyonların oranında değişme gözlenir. Katyon oranları, vücut ısısı değişikliğine uygun olarak değişmektedir.

Magnezyum (Mg^{+++})'un vücut ısısı regülasyonundaki rolü üzerine deneysel veriler çok azdır. Mg^{+++} fizyolojik bir kalsiyum kanal blokörü olarak kabul edilebilir. Koyunlarda Mg^{+++} 'un üçüncü ventriküle enjeksiyonu vücut ısısını arttırırken; diğer türlerde Ca^{++} 'un intraserebroventriküler enjeksiyonu hipotermiyi ortaya çıkarmıştır. Gebelerde magnezyum sülfat ($MgSO_4$) tedavisi sırasında anne vücut ısısında anlamlı bir düşme gözlenir. Mg^{+++} 'un soğuğa adaptasyondaki fizyolojik rolü, anestezi sonrası titreme eşiğini düşürmedeki etkisini açıklayabilir (8).

2.3.4.e. N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri:

NMDA reseptörlerinin fizyolojik kompetitif bir antagonisti olan, yakın zamanda anestezi sonrası titremeyi durdurduğu da bulunmuştur. Titremeyi önleyici ilaçların çoğu Mg^{+++} 'un NMDA reseptör antagonist özelliklerini taşır (45).

Hem antimuskarinik hem de nonkompetitif NMDA reseptör antagonist özelliklerine sahip olan bir ilaç olan orfenadrin, perioperatif analjezik özelliklerinin yanında anestezi sonrası titremenin kontrolünde metilfenidata alternatif olarak öne sürülmüştür.

Ketamin kompetitif bir NMDA reseptör antagonisti olup ayrıca anestezi sonrası titremeyi de inhibe etmektedir. Ketamin kompetitif NMDA antagonist özelliğinin yanı sıra birçok farmakolojik özelliklere sahiptir. Ketamin κ -opioid reseptör agonizması, inen inhibitör monoaminerjik ağrı yollarında amin uptake blokajı, lokal anestezi etki ve muskarinik reseptörlerle etkileşim yapar (46).

NMDA reseptör antagonistleri termoregülasyonu çeşitli seviyelerde etkilediği görünmektedir. Tavşan preoptik anterior hipotalamusunda ateşleme hızları NMDA uygulaması ile artan nöronlar bulunmaktadır. Ayrıca NMDA reseptörleri lokus coeruleus'taki noradrenerjik ve serotonerjik nöronları kontrol etmektedir. Dorsal raphe nükleus'daki 5-HT, NMDA reseptör etkilerini arttıran bir nöromodülatuar olarak görev alır. Son olarak spinal kordun arka boynuzundaki NMDA reseptörleri yükselen nosiseptif iletiyi ayarlar. Yine de nosiseptif ileti ve afferent termoregülatuar yollar arasındaki ilişki tam açıklık kazanmamıştır (8).

Dal ve ark.'nın yaptıkları çalışmada düşük doz profilaktik ketaminin postoperatif titremeyi önlemedeki etkinliği gösterilmiştir (47).

2.3.4.f. Analeptik Ajanlar:

Metilfenidat dopamin, norepinefrin ve 5-HT geri alımını bloke eden analeptik bir ajan olup; anestezi sonrası titremenin önlenmesi ve tedavisinde de etkilidir (48).

Doksapram zayıf güçlü bir analeptik ajandır ve respiratuar stimulan etkisi bilinmektedir. Ayrıca anestezi sonrası titremenin tedavisinde de etkilidir. Doksapram halotan anestezisinden sonra fizostigmine benzer şekilde uyanmayı hızlandırmaktadır (8, 49, 50).

2.4. DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin geniş bir farmakolojik özellik spektrumuna sahip, güçlü ve ileri derecede selektif, alfa2(α_2)-adrenoseptör agonistidir. α_2 -adrenerjik agonistler analjezi ve sempatotolitik özelliklerinin yanı sıra sedasyon, anksiyoliz ve hipnoz da sağlarlar.



Şekil 2.4: Deksmedetomidinin kimyasal yapısı (51)

2.4.1. Tarihçesi:

İlk α_2 -adrenoseptör agonisti 1960'ların başında bir nasal dekonjestan olarak sentez edilmiştir. Klonidin olarak bilinen bu yeni maddenin uygulandığı 24 saatlik sedasyon ve ciddi kardiyovasküler sistem depresyonu gibi yan etkiler göstermiştir. 1966'da klonidin bir antihipertansif ilaç olarak tanıtılmıştır. Yıllar sonra klonidin uygulanması sadece güçlü bir antihipertansif olarak değil; alkol ve ilaç bağımlılığı tedavisi, miyokard iskemisi tedavisi ve ağrı tedavisi ile intratekal anestezide de kabul görmüştür (52).

α_2 -adrenoseptör agonistlerinin anestetik olarak kullanımları yeni değildir. Veterinerler uzun zaman ksalazin ve detomidin'i hayvanlarda

analjezi ve sedasyon amaçlı kullanmışlardır (53). Yakın zamanda medetomidin ve onun stereoizomeri olan deksmedetomidin uygulanarak tam bir anestezinin mümkün olduğu ortaya çıktı. Klonidin köpeklerde volatil anestezi ihtiyacını %42'ye varan oranda azaltırken (54); çeşitli hayvan deneylerinde, yüksek dozda deksmedetomidinin tek başına yeterli anestezi sağlayabildiği ortaya konulmuştur (55, 56).

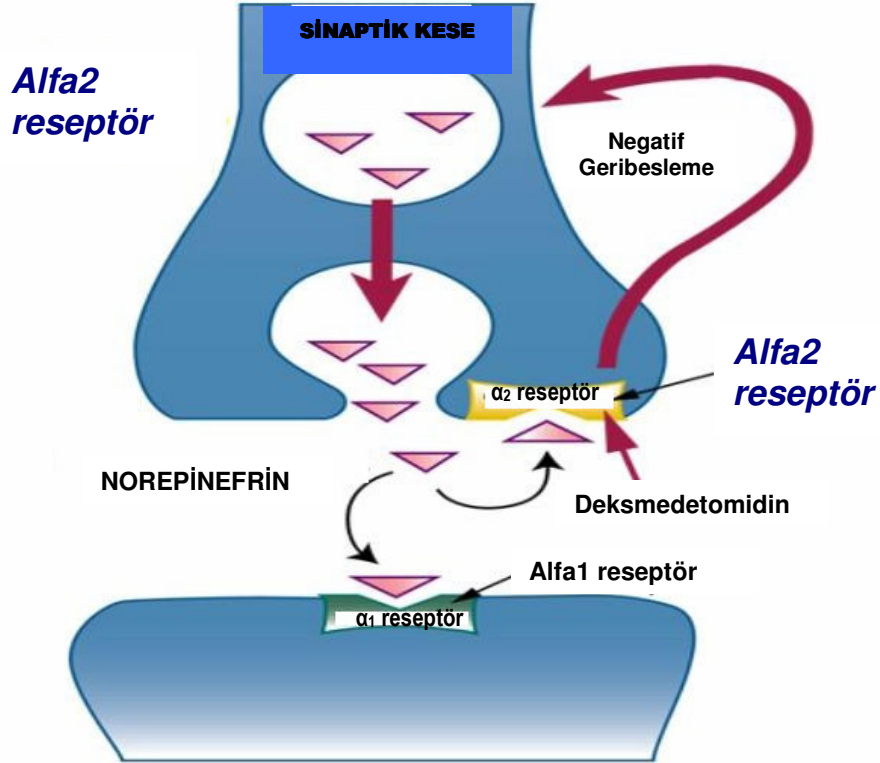
Deksmedetomidin'in 1999 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından yoğun bakım ünitelerinde kısa süreli (<24 saat) analjezi ve sedasyon için kullanımı onaylanmıştır. Aynı zamanda deksmedetomidinin eşsiz özellikleri bu ilacı tüm perioperatif dönem boyunca sedasyon ve analjezi amaçlı kullanımını mümkün kılmaktadır.

2.4.2. Metabolizma ve Farmokokinetik Özellikleri:

Deksmedetomidin vücutta hızlıca dağılarak büyük oranda karaciğerde metabolize olur. N-metilasyon (%21) veya sitokrom P450 metabolizması tarafından hidroksilasyonunu takiben konjugasyona uğrar. Çok ufak miktarda molekül değişmemiş olarak idrar ve dışkıyla atılır. Karaciğer yetmezliği olanlarda aktif ilacın metabolizması azalacağından, ilacın uygulama dozunun azaltılması gerekebilir. Deksmedetomidinin radyoaktif işaretli dozunun yaklaşık %95'i idrarda, %4'ü ise dışkıda metabolize edilmiş olarak elimine edilir. Major atılım metabolitleri glukuronidlerdir. Deksmedetomidinin proteine bağlanması ortalama %94 olup; tam kan ve plazma arasındaki konsantrasyon oranı 0.66'dır. Deksmedetomidinin kardiyovasküler parametreler üzerinde derin etkileri vardır ve bu da ilacın farmakokinetiğini değiştirebilir. Yüksek dozlardaki vazokonstriksiyon etkisi ilacın dağılım hacmini azaltabilir. Deksmedetomidin önerilen dozlar arasında (0,2-0,7 µg/kg/st) 24 saatten uzun olmayacak şekilde infüzyon yapıldığında lineer bir kinetik gösterir. Yaklaşık 6 dakikalık bir dağılım yarı ömrü ($t_{1/2}$); ortalama 2 saatlik bir eliminasyon yarı-ömrü ($t_{1/2}$); ortalama 118 litrelik bir kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss}) gösterir. Klirensinin tahmini değeri yaklaşık 39 L/saattir. Deksmedetomidinin farmakokinetiği cinsiyete ve yaşa bağımlı olarak değişiklik göstermez; aktif deksmedetomidin molekülünün farmakokinetiği

böbrek yetmezliği olanlarda da farklılık göstermez (57, 58, 59). Deksmetomidinin farmakokinetik profili çocuklarda araştırılmamıştır.

2.4.3. α_2 Reseptör Fizyolojisi:



Şekil 2.5: α_2 -adrenoseptör agonist reseptörlerinin fizyolojisi (51)

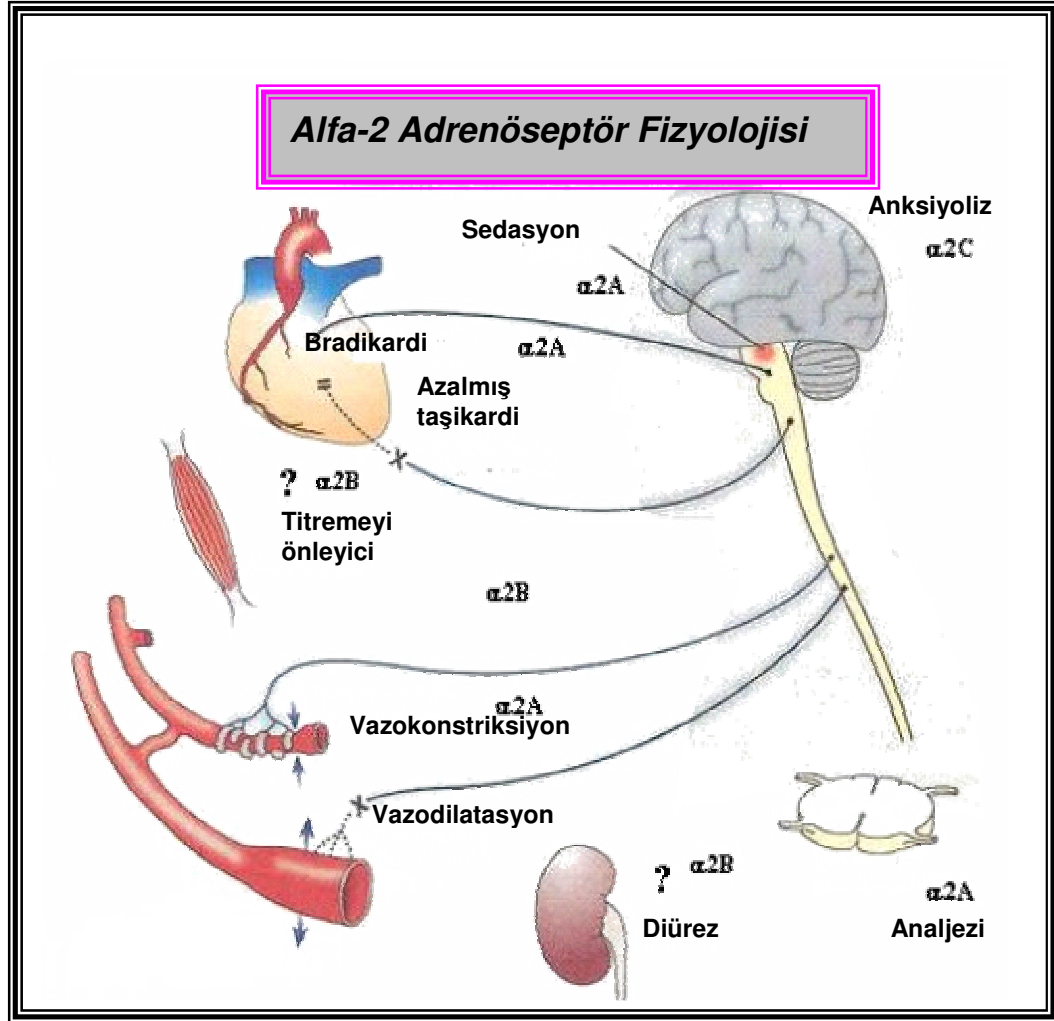
Aderenerjik reseptörler temelde farklı fizyolojik preparatlardaki çeşitli doğal veya sentetik katekolaminlerin kuvvetlilik derecesine dayanarak α ve β reseptörler olarak ayrılırlar. Alfa(α) veya beta(β) reseptörlerin aktivasyonu bazı dokularda eksitasyon; bazılarında ise inhibisyon oluşturur. Daha sonraları α reseptörlerin nörotransmitter salınımını regüle eden bir alt grubu bulunmuştur. Fakat reseptörlerin anatomik lokalizasyona göre klasifikasyonu problem yaratmaktadır çünkü α_2 reseptörler hem postsinaptik hem de ekstrasinaptik olarak bulunabilmektedir. Presinaptik α_2 reseptörler büyük klinik öneme sahiptirler çünkü negatif geribesleme mekanizması ile norepinefrin ve adenosin trifosfat salınımını denetim altında tutarlar (Şekil 2.6) (57).

α_2 reseptörleri periferde ve santral sinir sisteminde; trombositlerde ve karaciğer, pankreas, böbrek ve göz olmak üzere çeşitli organlarda bulunurlar. α_2 -adrenerjik reseptörler G proteinlerini aktive ederek ikincil mesajcı sistem olan 3,5-siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu azaltır ve potasyum kanallarından iletiyi arttırlar. Ayrıca α_2 -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu sinir ucuna kalsiyum girişini baskılayarak nörotransmitter salınımı üzerindeki inhibitor etkiden sorumlu olabilir (57).

2.4.4. Etki Mekanizması:

Bir imidazol bileşiği (+-4-5-[1-(2,3-dimetil-fenil)etil]-1H-imidazol) olan deksmedetomidin (Precedex®), medetomidinin farmakolojik olarak aktif dekstroizomeridir ve güçlü, ileri derecede selektif α_2 -adrenerjik reseptör agonistidir. Etki mekanizması klonidin de dahil olmak üzere diğer sedatif ajanlardan farklıdır. Beyin ve spinal korddaki reseptörlerin aktivasyonu sinirsel ateşlemeyi (neuronal firing) inhibe ederek hipotansiyon, bradikardi, sedasyon ve analjeziye neden olur. Diğer alanlardaki reseptörlerin aktivasyonu ise tükrük salgılamasında azalma, sekresyonlarda azalma, ve gastrointestinal sistemde barsak motilitesinde azalma, vasküler ve diğer düz kaslarda kasılma; renin salgılamasının inhibisyonu, glomerüler filtrasyonda ve böbreklerden sodyum ve su salgılamasında artma, intraoküler basınçta azalma, ve pankreastan insülin salgılamasında azalmaya sebep olur (Şekil 2.6) (57).

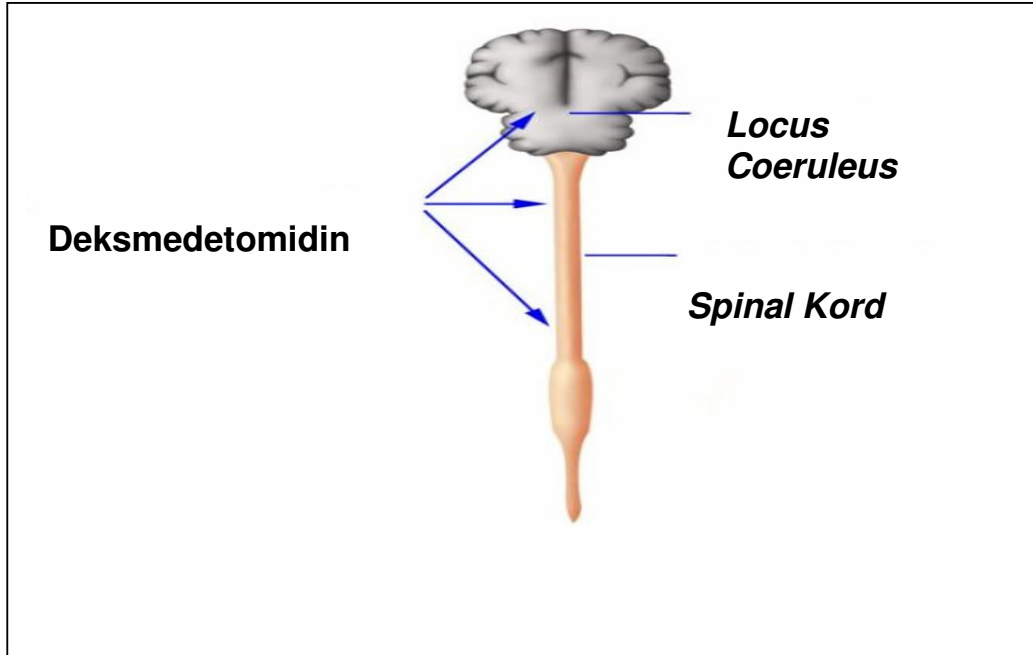
Genel olarak presinaptik α_2 -adrenerjik reseptörün aktivasyonu norepinefrin salgılamasını inhibe eder, ağrı sinyallerinin yayılımını durdurur. Santral sinir sistemindeki postsinaptik α_2 -adrenerjik reseptörün aktivasyonu ise sempatik aktivasyonu inhibe ederek kan basıncını ve kalp hızını düşürür. Deksmetomidin bu etkileri kombine ederek analjezi, sedasyon ve anksiyoliz yaratır.



Şekil 2.6: α_2 -adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği cevaplar (51, 57)

α_2 -adrenerjik reseptör agonistlerinin analjezik etkileri tam olarak açıklanamamıştır. Hem spinal, hem supraspinal birçok yer santral sinir sistemi (SSS)'deki nosiseptif sinyallerin iletimini modüle etmektedir. Hatta periferik α_2 -adrenöseptörler anti-nosisepsiyona aracılık edebilir (60). İlaçlar bu yerlere etki ederek nosiseptif iletimi azaltıp; analjeziye sebep olabilirler. Deksmetomidinin sedatif etkilerinin primer olarak postsinaptik adrenöseptörler aracılığıyla gerçekleştiği ve bunların da inhibitor pertussis-toksine duyarlı G proteini üzerinde etki yaparak potasyum kanallarından iletiyi arttırdığı düşünülmektedir. Deksmetomidinin sedatif etkileri lokus

seruleus'taki α_2 -adrenöseptörleri stimüle etmesine bağlanmaktadır. Analjezik etkilerin beyin ve omurilik düzeylerinde benzeri bir mekanizma aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. En yüksek oranda α_2 reseptörler beyinde uyanıklığın önemli modülatör merkezi ve beyin baskın noradrenerjik çekirdeği olan *locus ceruleus*'ta bulunmuştur (şekil 2.7). Farelerde yapılan bir çalışmada deksmedetomidinin sedatif ve analjezik özelliklerinden α_{2a} - adrenöseptör alt tipinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (61). Deksmetomidinin α_2 reseptörlerine, özellikle de α_{2a} subtipine selektivitesi klonidinden daha etkili bir sedatif ve analjezik olmasına neden olmaktadır. Çalışmalar deksmedetomidinin α_2 adrenöseptörlere klonidinden 8 kat daha spesifik olduğunu göstermektedir ($\alpha_2:\alpha_1$ seçicilik oranı deksmedetomidin için 1620:1; klonidin için 220:1).



Şekil 2.7: Deksmetomidinin SSS ile ilişkisi (51)

Deksmedetomidinin tüm etkileri, sedasyon ve sempatolitik etkileri bir α_2 -adrenerjik antagonisti olan "atipamezol" uygulanarak kolaylıkla geri çevrilebilmekte olup; atipamezolün yarı ömrü de 1,5-2 saattir (62).

2.4.5. Farmakodinamik Özellikleri:

Deksmedetomidin bir α -adrenerjik agonist olup doza bağımlı olarak α_2 -adrenöseptör seçiciliği gösterir (63). α_2 selektivitesi, düşük ve orta büyüklükteki dozların (10-300 $\mu\text{g}/\text{kg}$) yavaş olarak verilmesiyle gösterilmiştir. Çok yüksek dozlarda (>1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) veya daha düşük dozların hızlı infüzyonunda α_2 ve α_1 aktivitesi görülmüştür. Deksmedetomidinin beta (β) adrenerjik, muskarinik, dopaminerjik veya serotonin reseptörlerine afinitesi yoktur.

Deksmedetomidin hidroklorür uygulanan yoğun bakım hastalarında istenen sedasyon düzeylerine erişilmiş, daha az anksiyete görülmüş ve analjezi gereksiniminde anlamlı bir azalma olmuştur. Hastalar kolayca uyandırılabilmiş, koopere ve oryante durumda kalmış ve sonuç olarak hastaların tedavi kolaylığında artış sağlanmıştır.

Deksmedetomidinin kalp üzerine direkt etkisi görülmemektedir. Deksmedetomidin alan hastalarda baroreseptör refleksi korunmaktadır ve pressör sitümuluslara karşı refleks kalp hızı cevabı artmıştır. Deksmedetomidin kardiyovasküler depresyona, bradikardi ve hipotansiyona neden olabilir. Özellikle yüksek dozda deksmedetomidin alan sağlıklı cerrahi hastalarında bradikardi insidansı %40 gibi yüksek olarak rapor edilmiştir. Bu geçici etkiler sıklıkla atropin veya efedrin ve volüm infüzyonu ile başarılı şekilde tedavi edilmektedir. Şüphesiz α_2 -adrenerjik reseptör agonistlerinin sempatolitik ve bradikardik etkilerinin önemli olduğu klinik durumlar da mevcuttur (örneğin hipovolemik hastalar, değişmeyen atım volümüne sahip hastalar gibi).

Klinik olarak etkili dozlarda, deksmedetomidinin diğer sedatif ajanlara göre daha az solunum depresyonu yaptığı gösterilmiştir (64). Ancak deksmedetomidinin anestetik ajanlar, sedatifler, hipnotikler veya opioidler ile birlikte verilmesi aditif etkilere neden olabilir (65).

Her ne kadar deksmedetomidinin terapötik dozlarda adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonu üzerine önemli etkisi olmasa da; deksmedetomidinin uzun süreli veya yüksek doz kullanımlarından sonra ACTH'a kortizol cevabı azalabilmektedir (57).

Böbrekteki jukstaglomerüler hücreler renin salınımında ve kontrolünde yer almaktadır. Renin salınımı β -adrenoseptör mekanizması ile stimüle edilirken; α_2 -adrenöseptör agonistleri direk olarak renin salınımını inhibe etmektedir (57).

Pankreas α hücreleri üzerindeki α_2 -adrenöseptörler insülin salınımını inhibe ederken; klonidin alan hastalarda hiperglisemi rapor edilmediğinden bunun klinik önemi ispat edilmemiştir (57).

2.4.6. Toksikoloji:

Deksmedetomidinin teratojenik etkileri henüz çalışılmamıştır, fakat ilaç plasentayı geçmektedir.

Deksmedetomidinin yan etkileri hipotansiyon, hipertansiyon, bulantı, bradikardi, atriyal fibrilasyon ve hipoksiyi içermektedir (57, 66, 67). Doz aşımı birinci dereceden veya ikinci dereceden atrioventriküler bloğa neden olabilir. Deksmedetomidinle birlikte görülen yan etkiler ilacın yükleme dozundan sonra ortaya çıkmaktadır. Yükleme dozunu vermeyerek veya azaltarak bu etkiler ortadan kaldırılabilir. Deksmedetomidinin uzun süreli kullanımı ile ilgili çalışma yapılmamıştır fakat klonidinde görüldüğü gibi adaptasyona bağlı değişiklikler veya çekilme sendromu deksmedetomidinde de beklenebilir (57).

2.4.7. Klinik Kullanımı:

2.4.7.1. Kardiyovasküler etkileri:

α_2 -agonistlerinin kardiyovasküler sistem üzerine temel etkileri kalp hızında azalma, sistemik vasküler rezistansta azalma ve dolaylı olarak miyokardın kontraktilitesi, kardiyak output ve sistemik kan basıncında düşmedir (58).

Yüksek selektif bir α_2 -agonist geliştirilerek bu kardiyovasküler yan etkiler azaltılırken, istenilen hipnotik ve analjezik özelliklerin arttırılacağı düşünülmüştür (58).

Organizmada rahatsız edici bazı stimuluslara karşı stres cevap oluşmakta ve sempatik sinir sistemi aktive olup, plazma katekolamin seviyesi artmaktadır. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile birlikte presinaptik sinir sonlanmalarından norepinefrin ve adrenal medulladan da epinefrin salınımını tetiklenmektedir. Katekolamin artışı taşikardi ve kan basıncı artışıyla giden bir hiperdinamik durum yaratır (68). Deksmetomidinin sempatolitik etkisi; periferik sempatik sinir sonlarından transmitter salınımını indirekt olarak gösteren, plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilebilir. Deksmetomidin; doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonunda düşme ve bunun sonucunda yine doza bağımlı olarak kalp hızı ve kan basıncında azalma yapar (69, 70).

İnsanlarda deksmedetomidinin bolus dozunun hemodinamik etkileri bifazik cevap şeklinde ortaya çıkmaktadır. Deksmetomidinin 2 μ g/kg iv bolus enjeksiyonundan 5 dakika sonra, bazal değerlere göre başlangıçta kan basıncında %22 oranında bir artış, kalp hızında ise %27 oranında bir azalma meydana gelmektedir. Kan basıncında başlangıçta görülen bu artış muhtemelen deksmedetomidinin periferik α_2 -reseptörler üzerindeki etkisine (vasküler düz kaslardaki periferik α_2 -adrenoseptör aktivasyonu ile ortaya çıkan vazokonstriksiyona) bağlıdır. Kalp hızı 15 dakika içerisinde normal değerlere dönmektedir ve kan basınçları da 1 saat içerisinde bazal değerlerin %15 kadar altına inmektedir. Aynı dozun intramusküler enjeksiyonunda kan basıncında başlangıçtaki artış görülmemektedir ve hem kalp hızı hem de kan basınçları bazal değerlerin %10 sınırları içerisinde seyretmektedir (71).

Deksmetomidin, endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, ekstübasyon ve derlenme karşı ortaya çıkan katekolamin cevaplarını etkili bir biçimde baskılayarak hemodinamik stabiliteyi sağlar (72, 73).

Bilinen koroner hastalığı olan veya koroner arter hastalığı riskini taşıyan, vasküler cerrahi geçirecek 24 hastada yapılan placebo kontrollü bir çalışmada, hastalara plazma konsantrasyonları 0,15, 0,30 veya 0,45 ng/ml

olacak şekilde anestezi indüksiyonundan 1 saat önce deksmedetomidin infüzyonu başlanılarak postoperatif 48 saate kadar sürdürülmüştür. Deksmetomidin alan hastalarda preoperatif kalp hızı ve sistolik kan basıncı plaseboya göre daha düşük bulunmuş ayrıca daha az postoperatif taşikardi gözlenmiştir. Bununla beraber intraoperatif kan basıncının istenen düzeyde tutulması için daha fazla vazodilatör ilaç ihtiyacı olmuştur (74).

Holter monitorizasyonu ile deksmedetomidin verilen hastalarda, perioperatif iskemide doza bağlı bir azalma görülmüştür (69).

Abdominal histerektomi geçirecek olan 192 hastada yapılan ve 1. gruba im olarak plasebo, 2. gruba im deksmedetomidini takiben iv fentanil, 3. gruba im midazolamı takiben yine iv fentanil verilerek yapılan bir çalışmada; Deksmetomidin/fentanil kombinasyonunun endotrakeal entübasyon sırasındaki sempatik aktivasyonu en etkili şekilde baskıladığı ve anestezi ihtiyacını azalttığı bulunmuştur. Ayrıca deksmedetomidin uygulanan hastalarda, midazolam uygulananlara göre daha fazla intra-operatif ve postoperatif bradikardi görülmüştür (75).

2.4.7.2. Sedasyon:

Deksmetomidin, yoğun bakımda ideal bir sedatif ajandan beklenen iyi bir sedasyon sağlama ve kolay uyandırılabilirlik, analjezik etki, anksiyolizis, birikici etkisinin olmaması, solunum depresyonu yapmaması, hemodinamik stabilite sağlama, bulantı, kusma ya da konstipasyon yapmaması kriterlerine teorik olarak tamamen uymaktadır (68). Yoğun bakım ünitelerinde, cerrahi sonrası mekanik ventilasyon ve sedasyon ihtiyacı gösteren hastalarda yapılan iki farklı randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 2 aşamalı iv infüzyon uygulanarak (10 dakika 1µg/kg yükleme dozunu takiben, 0,2-0,7 µg/kg/st infüzyon) deksmedetomidinin etkinliği incelenmiştir. Ramsay sedasyon skorları 2 ve üzerinde olacak şekilde tutulduğu her iki çalışmada da klinik olarak etkili sedasyon düzeyleri sağlanabilmiştir (76).

Deksmetomidin faz 3 çalışmalarda klinik olarak etkili bir sedasyon sağlamıştır. Bir çok çalışmada mekanik ventilatördeki postoperatif dönemdeki

hastaların sedasyonunun sağlanmasında propofol göre avantajları gösterilmiştir. Her iki ilaç sedasyon amaçlı BIS indeksi ve RAMSAY sedasyon skoru 5 olacak şekilde değerlendirildiğinde deksmedetomidin grubundaki hastalarda daha az alfentanil ihtiyacı olmuştur. İnfüzyonların kesilmesini takiben ekstübasyon zamanları benzer bulunurken; deksmedetomidin grubunda daha yüksek oranda hasta yoğun bakımda kalışlarını hatırlamışlardır (77).

İntraoküler katarakt, abdominal kolesistektomi ya da abdominal histerektomi operasyonu geçirecek olan hastalarda yapılan bir çalışmada preoperatif olarak uygulanan 2,5µg/kg im Deksmetomidinin; preoperatif 0,08 mg/kg im midazolam ile eşdeğer düzeyde bir sedasyon sağladığı bulunmuştur (78).

Deksmetomidinin sedatif etkileri, selektif α_2 -adrenoseptör antagonisti olan atipamezol ile tamamen geri döndürülebilmektedir (58, 62).

2.4.7.3. Anestezik ihtiyacını azaltıcı etkisi:

Deksmetomidinin anestezik ihtiyacını azalttığına dair birçok yayın mevcuttur (79). Cerrahi sırasında deksmedetomidin infüzyonun plasebo ile karşılaştırıldığı çift kör bir çalışmada, deksmedetomidinin izofluran ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (80). Deksmetomidin anestezisi indüksiyonunda barbiturat ihtiyacını azaltmıştır (69,79).

α_2 -adrenerjik agonistler anestezisi için değerli olan birçok özellikler taşımaktadırlar ancak insanlarda anestezik konsantrasyonlarda görülen kardiyovasküler etkileri (hipotansiyon ve bradikardi) onların primer bir anestezik ajan olarak kullanılmasını önlemektedir. Bu yüzden onların anestezideki rolü anestezik ilaçlara bir adjuvan olmakla sınırlanmaktadır. Bununla birlikte yoğun bakımlarda respiratuar sistem üzerindeki minimal depresif etkisi, analjezik etkisi ve hemodinamik stabilitesiyle diğer ajanlara üstünlük sağlamaktadırlar (58).

2.4.7.4. Analjezik Etki:

Spinal kord seviyesindeki α_2 reseptör stimülasyonunun analjezi yaptığına dair güçlü kanıtlar vardır (68, 69, 81). Klinikte ise deksmedetomidinin analjezi etkisi, primer olarak opioid kullanımını azaltıcı etkisine yönelik çalışmalar ile araştırılmıştır (69). Sağlıklı gönüllülerde yapılan çift kör, plasebo kontrolü bir çalışmada; iskemik ağrı değerlendirilmiş, 0,25, 0,5 ve 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'lık tek doz iv deksmedetomidinin, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ fentanile benzer şekilde ağrıyı önemli derecede azalttığı görülmüştür (68). Aynı şekilde preoperatif tek doz deksmedetomidin, hem intraoperatif hem de postoperatif opioid analjezik ihtiyacını azaltmıştır (68). Ameliyat sonrası mekanik ventilatörde izlenen hastalarda deksmedetomidinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada deksmedetomidinin plasebo gruba göre morfin ihtiyacını azalttığı bulunmuştur (76). Laparoskopik tüp ligasyonu uygulanan 96 hastada yapılan çift-kör bir çalışmada 0,4 mg/kg iv deksmedetomidin verilen hastalar 0,25 mg/kg diklofenak verilenlerle karşılaştırılmış ve deksmedetomidin grubunda morfin ihtiyacı %33 oranında bulunurken, diklofenak verilenlerde %83 oranında bulunmuştur. Perioperatif deksmedetomidin uygulaması hem intraoperatif hem de postoperatif opioid ya da non-opioid analjezik ihtiyacında azalma sağlamıştır (69). Tüm bunlara rağmen deksmedetomidinin sedatif etkisi sistemik analjezik olarak kullanımını sınırlamaktadır (79).

2.4.7.5. Deksmetomidinin Diğer Etkileri:

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin aşağıdaki etkileri açığa çıkarılmıştır:

- Vücut ısısında düşme
- Bazal ve pentagastrinin indüklediği gastrik asit ve pepsin sekresyonunda azalma
- Trombosit agregasyonunun inhibisyonu
- İntraoküler basınçta azalma
- Midriyazis
- Barsak hareketlerinde yavaşlama

- Sitokrom P450 (CYP 2D6) inhibisyonu
- Adrenalin-halotan ile indüklenmiş aritmilerde azalma
- Halotanla indüklenmiş anesteziye baroreseptör reflekslerin korunması
- Hafızanın geçici olarak baskılanması

Ayrıca insanlarda yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin kısa süreli uygulaması renin, vazopressin, atriyal natriüretik faktör veya hidrokortizonun kan plazma konsantrasyonlarında önemli bir değişikliğe neden olmamıştır ancak büyüme hormonunun kan seviyesi artmıştır (82)

Deksmedetomidinin önemli bir özelliği, opioidler ya da benzodiazepinler gibi diğer sedatif ajanlarla karşılaştırıldığında, minimal solunum depresyonu yapmasıdır. Buna ek olarak anksiyolitik etkisi de yapılan faz III çalışmalarda gösterilmiştir (76).

Gönüllü erkeklerde yapılan bir çalışmada, transkraniyal dopplerle yapılan ölçümlerde, deksmedetomidinin serebral kan akım hızını, doza bağlı ve geçici olarak azalttığı bulunmuştur. Bu, iskemik hasardan korunma açısından önemlidir. Ancak deksmedetomidin hayvan deneyi modellerinde nöroprotektif etkisi gösterilmiş olmasına rağmen; geçici global iskemi sonrası eksitatuvar aminoasitlerdeki artışı önleyememiştir (69).

Rejyonel periorbital anestezi ile yapılan katarakt cerrahisinde 45 dakika önceden verilen 2µg/kg im deksmedetomidinin intraoküler basınçta %32 azalma sağladığı, sadece kısa süreli sedasyon ve minimal kardiovasküler değişiklik ortaya çıkardığı gözlenmiştir (83, 84).

Postoperatif titremenin, deksmedetomidin uygulanan elektif cerrahi hastalarında azaldığı görülmüştür (5).

2.4.8 Doz ve uygulama:

Deksmedetomidin sadece iv uygulamaya uygundur. Başlangıç yükleme dozu ve daha sonra devamlı infüzyon şeklinde verilir. Örnek olarak: 1µg/kg'lık bir yükleme dozu 10-15 dakika içinde verildikten sonra, 0,2-0,7 µg/kg/dk infüzyonla, 0,4-1,2 ng/ml plazma seviyesine ulaşılabilir. İnfüzyon 10-

20 dakika önceden başlatılmalıdır çünkü deksmedetomidinin yarı ömrü kısadır (2 saat) (70).

Tablo 1. Deksmetomidinin doz şeması (59)

Parametre	Yükleme/infüzyon süresi (dk/saat)			
	10/12	10/24	10/24	35/12
	Hedef konsantrasyon / doz [(ng/ml)/(µg/kg/dk)]			
	0,3/0,17	0,3/0,17	0,6/0,33	1,25/0,7
t1/2 (saat)	1,78	2,22	2,23	2,5
Klirens (litre/saat)	46,3	43,1	35,3	36,5
Vss (litre)	88,7	102,4	93,6	99,6
Css*(ng/ml)	0,27	0,27	0,67	1,37

*Kararlı durum konsantrasyonu

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda yapılmış; prospektif, randomize ve çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'nun 8 Haziran 2006 tarih ve FON 06/20 sayılı yazılı onay alınmıştır. Hastalar operasyondan bir gün önce ziyaret edilerek, preoperatif değerlendirilme yapılmış olup yandaş hastalıkları ve sorunları belirlenmiştir. Çalışmaya katılan bireylere çalışmanın amacı ve kullanılacak yöntem hakkında bilgi verilerek yazılı izinleri alınmıştır.

Hasta Özellikleri:

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ameliyathanesinde Total Abdominal Histerektomi (TAH) veya Total Abdominal Histerektomi (TAH) ile birlikte Bilateral Salphingo Ooferektomi (BSO) ameliyatı uygulanacak olan; Amerikan Anestezi Topluluğu (ASA) kriterlerine göre grup I-II olan, 35-60 yaş arası, 90 bayan hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

Hastalardan;

- Bilinen kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalığı,
- Preoperatif sinüs bradikardisi ve kardiyak pace makerı olan,
- Preoperatif dönemde vücut ısısını değiştirdiği bilinen medikasyon alan,
- Renal yetmezliği, karaciğer ve biliyer sistem, endokrin sistem bozukluğu,
- Deksmetomidin ve/veya NSAİİ (non-steroid antienflamatuar ilaç) alerjisi,
- Psikiyatrik sorunları, nöromusküler hastalığı olan,
- Deksmetomidin uygulanmasının başlanması ile kan basıncında %30'dan fazla azalma olan,
- İntraoperatif ve postoperatif dönemde kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılan,
- Vücut kitle indeksi 30 kg/m²'nin üstünde olan,

- Operasyon sırasında vücut ısı 35°C'nin altında ölçülen,
- Operasyon ve derlenme odası ısı 23 °C'nin üstünde veya 18 °C'nin altında ölçüldüğü durumlarda opere olan,
- Operasyon boyunca uygulanan anestezi süresi 60 dakikanın altında ve 180 dakikanın üzerinde olan hastalar,
- Postoperatif dönemde derlenme odasındaki takiplerde antiemetik ilaç uygulanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Monitorizasyon, anestezi indüksiyonu ve idamesi:

Tüm hastalar, premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alınarak; hastaların elektrokardiyografi (EKG), puls oksimetre (SaO₂), noninvaziv kan basıncı (NİKB), nöromusküler monitorizasyon (TOF) ve BIS (Bispektral İndeks) monitorizasyonu yapılmıştır. Hastaların timpanik ısıları indüksiyondan önce kaydedilmiştir. Anestezi indüksiyonunda propofol 2,5 mg/kg, vekuronyum 0,1 mg/kg ve fentanil 1 µg/kg intravenöz (iv) uygulanmış olup; gerekli nöromusküler blokaj sağlandıktan sonra endotrakeal entübasyon yapılmıştır. Anestezi idamesinde sevofluran %2-3, O₂-N₂O %50-50 uygulanarak, nöromusküler blokajın yetersiz olduğu durumlarda TOF count 2 ve üzeri olan hastalara vekuronyum 0.015 mg/kg dozda eklenmiştir. BIS değerleri 40-60 arasında tutulmuştur. Anestezi derinliğinden şüphe edildiğinde, BIS değeri 65'in üzerindeki hastalara fentanil 1µg/kg eklenmiştir. Hastalara idame sıvısı olarak isolyte-S (10–15 ml/kg/saat) infüzyonu uygulanmıştır.

Gruplar:

Hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmışlardır:

Grup S: Serum fizyolojik infüzyonu uygulanacak grup,

Grup D: Deksmetomidin infüzyonu uygulanacak grup.

Hastaların randomize olarak zarf usulü ile gruplandırılması ve çalışmada ilaç infüzyonu için enjektörlerin hazırlığı, hastaların intraoperatif ve postoperatif takip aşamalarında çalışmada yer almayan bir anestezist tarafından yapılmıştır. Böylece intraoperatif ve postoperatif hasta

değerlendirilmesi ve takibinde yer alan anesteziistin uygulanan ilaca kör olması sağlanmıştır.

Endotrakeal entübasyonu takiben serum fizyolojik (SF) veya deksmedomidin infüzyonuna başlanmıştır. Hazırlanan ilaç infüzyonu yükleme dozu olarak 10 dakika içinde 1.0 µg/kg, idamede ise 0.4 µg/kg/saat dozda uygulanmıştır. Deksmetomidin veya SF infüzyonu operasyonun sonunda fascia tabakası kapatılırken sonlandırılmıştır.

Operasyon sonunda nöromüsküler blokaj neostigmin 0.03 mg/kg ve atropin 0.01 mg/kg ile antagonize edilmiştir. Tüm hastalar ekstübasyonun ardından derlenme odasına alınarak, hastalara nazal kanül ile 2 L/dk'dan oksijen (O₂) uygulanmıştır. Postoperatif dönemde yapılmış olan tüm ölçümler ve kayıtlar tarafsız, intraoperatif verilen ilaçtan habersiz bir anesteziist tarafından kaydedilmiştir. Ağrının değerlendirilmesinde subjektif yaklaşımlardan biri olan Vizuel (görsel) analog skala (VAS) kullanılmıştır. VAS ≥4 olan hastalara analjezik amaçlı diklofenak sodyum 1 mg/kg dozda intramüsküler (im) uygulanmıştır. Derlenme odasında titreme skoru 2 ve üzerindeki hastalara 0.5 mg/kg bolus meperidin (dolantin) iv yapılmıştır.

Tüm hastaların timpanik ısıları ölçüm sonuçlarındaki farklılıkları önlemek için Braun thermoscan ateş ölçer ile, kullanma kılavuzuna uygun şekilde ve sağ kulaktan ölçülmüştür.

Preoperatif olarak kaydedilen parametreler:

- Yaş
- Vücut ağırlığı, boy, BMI (body mass indeks)
- Önceden geçirilmiş operasyon öyküsü
- Allerji öyküsü
- Kullandığı ilaçlar
- Yandaş hastalık
- Hemodinamik parametreler: (Timpanik vücut ısısı, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama kan basıncı (OKB), nabız ve SaO₂)

İntraoperatif ve operasyonun sonunda kaydedilen parametreler:

- İndüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası, cerrahinin 15.,30.,60. dakikaları, ekstübasyon öncesi ve ekstübasyon sonrasındaki hemodinamik parametreler: (Timpanik vücut ısısı, SKB, DKB, OKB, nabız ve SaO₂)
- Cerrahi süre
- Anestezi süresi
- Kan ve kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacı
- Ek ilaç enjeksiyonu (atropin, efedrin ve ek fentanil ihtiyacı)
- İntraoperatif komplikasyon
- Oda ısısı

Derlenme odasında takip ve kaydedilen parametreler:

- Girişte, 10., 20., 30., 40., 50., 60. dakikalardaki titreme skorları (Tablo 3.1)
- Girişte, 30. ve 60. dakikalardaki:
 - ✓ SKB
 - ✓ Nabız
 - ✓ Timpanik ısı
 - ✓ SaO₂
 - ✓ RAMSEY sedasyon skoru (Tablo 3.2)
 - ✓ VAS skoru (Tablo 3.3)
- Kaçınıcı dakikada titremenin başladığı ve titremenin süresi
- Titremenin tedavisi için dolantin yapılıp yapılmadığı
- İlk analjezik (diklofenak sodyum yapılma zamanı)
- Bulantı, kusma, antiemetik ihtiyacı
- Derlenme oda ısısı
- Derlenme odasında kan ve ürünleri transfüzyonu ihtiyacı

Tablo 3.1: ANESTEZİ SONRASI TİTREME DERECELENDİRME TABLOSU*

- Grade 0= Titreme yok
- Grade 1= Yüzde ve çenede hafif fasikülasyon
- Grade 2= Birden fazla kas grubunu içeren , gözle görülebilir titreme
- Grade 3= Tüm vücudu kaplayan belirgin kas aktivitesi

*Bilotta F., Pietropaoli P., La Rosa I., et al. Anaesthesia 2001;56:514-19'dan alınmıştır (85).

Tablo 3.2: RAMSAY SEDASYON SKALASI (86):

- 1=Hasta sinirli, ajite ve/veya huzursuz
- 2=Hasta uyanık, koopere, oryante ve sakin
- 3=Hasta uyur, ve sözlü uyarana yanıt verir
- 4=Hasta uyur, glabella üstüne parmak darbesi ve yüksek sesle uyarana canlı yanıt verir.
- 5=Hasta uyur, glabella üstüne parmak darbesi ve yüksek sesle uyarana ağır yanıt verir
- 6=Hasta uyur, yanıt yok.

Tablo 3.3: VAS (Vizüel Analog Skala)

- 0 = Ağrı yok
- 2 = Çok hafif
- 4 = Hafif
- 6 = Orta
- 8 = Şiddetli
- 10 = Dayanılmaz

İstatistiksel Analiz:

Placebo grubunda %60, Deksmetomidin grubunda %20 titreme görülme sıklığı beklentisiyle α 0.05 ve %80 güçle çalışma yapmak istersek; her grupta en az 25 hasta olmak üzere toplam 50 hasta ile bu çalışma yapılabilir. Ancak çalışmanın gücünü yükseltmek için toplam 90 hasta alındı ve bunlardan 10 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Bilgisayara kaydedilen parametreler her iki grup arasında ve grupların kendi içerisinde karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için SPSS (**S**tatistical **P**acketing **S**oftware for **S**cience) 11.5 istatistik programı kullanılmıştır. Nitelik değişkenler karşılaştırılırken Ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren bağımsız örneklerde t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Tekrarlı ölçümlerde iki grup arasında zaman içindeki değişimleri incelemek için varyans analizi, iki grubu karşılaştırmak için t testi ve her grubun kendi içerisinde zaman içi değişimleri incelemek için Friedman testi kullanılmıştır. İlişkiler Spearmen korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma Total Abdominal Histerektomi (TAH) veya Total Abdominal Histerektomi (TAH) ile birlikte Bilateral Salphingo Ooferektomi (BSO) yapılacak hastalarda intraoperatif deksmedetomidin infüzyonunun postoperatif titreme üzerindeki etkinliğini araştırmak üzere Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapılmış prospektif, randomize ve çift kör bir çalışmadır. Çalışmamızda hastalar iki gruba ayrılmıştır:

Grup S: Serum fizyolojik infüzyonu uygulanan grup (n=45); plasebo,

Grup D: Deksmetomidin infüzyonu uygulanan grup (n=45); çalışma grubu

Ancak çalışmaya katılan toplam 90 bayan hastadan 10'u intraoperatif veya postoperatif aşağıda belirtilen çeşitli nedenlerden dolayı çalışma dışında bırakılmıştır:

Grup S 'de toplam 5 hasta:

- Derlenme odasında 60. dakikadan önce ek ağrı kesici ihtiyacı olup meperidin uygulanan 3 hasta,
- Derlenme odasında 60. dakikadan önce bulantı sebebiyle antiemetik olarak metoklopramid uygulanan 2 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Grup D'de toplam 5 hasta:

- Derlenme odasında 60. dakikadan önce bulantı sebebiyle antiemetik olarak metoklopramid uygulanan 2 hasta,
- İntraoperatif kan transfüzyonu uygulanan bir hasta,
- İntraoperatif komplikasyon nedeniyle operasyon süresi uzayan bir hasta,
- Derlenme odasında timpanik vücut ısı 34 °C'ye düşen bir hasta çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda yaş, boy, kilo ve BMI (Body Mass İndeks) normal dağılım göstermiş olup; SF ve deksmedetomidin grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.1). Gruplar

arasında ASA ve geçirilmiş operasyon öyküleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.1: Demografik veriler (yaş, kilo, boy, BMI) (Ortalama \pm SD)

	GRUP	N	Ort \pm SD	t-test
YAŞ (yıl)	S	40	46,33 \pm 6,57	p=0.302
	D	40	44,85 \pm 6,13	
BOY (m)	S	40	1,62 \pm 0,04	p=0.963
	D	40	1,62 \pm 0,05	
KİLO (kg)	S	40	68,75 \pm 7,08	p=0.257
	D	40	66,78 \pm 8,35	
BMI	S	40	26,16 \pm 2,80	p=0,245
	D	40	25,39 \pm 3,10	

Tablo 4.2: Demografik veriler (ASA, geçirilmiş operasyon öyküsü)

	Grup S (n=40)	Grup D (n=40)	ki-kare testi
ASA (I/II) (%)	31/9 (77.5/22.5)	31/9 (77.5/22.5)	p=1.00
Geçirilmiş operasyon öyküsü (var/yok) (%)	13/27 (32.5/67.5)	16/24 (40/60)	p=0.485

Gruplar arası intraoperatif verilerin karşılaştırılmasında anestezi süreleri ve cerrahi süreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken ($p>0.05$); ekstübasyon süreleri karşılaştırıldığında

deksmedetomidin infüzyonu yapılan grupta ekstübasyon zamanının SF verilen gruba göre uzadığı, bu sürenin de istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Gruplar arası intraoperatif verilerin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	Mann-Whitney U
Cerrahi süre (dk)	S	40	81,93	70	60	165	p=0,887
	D	40	78,30	72,5	60	120	
Anestezi süresi (dk)	S	40	92,88	79	67	174	p=0,760
	D	40	87,48	81,5	65	133	
Ekstübasyon süresi *	S	40	4,85	5	3	10	p=0,000*
	D	40	9,00	9	7	15	

* = $p<0.05$

(min=minimum, maks=maksimum)

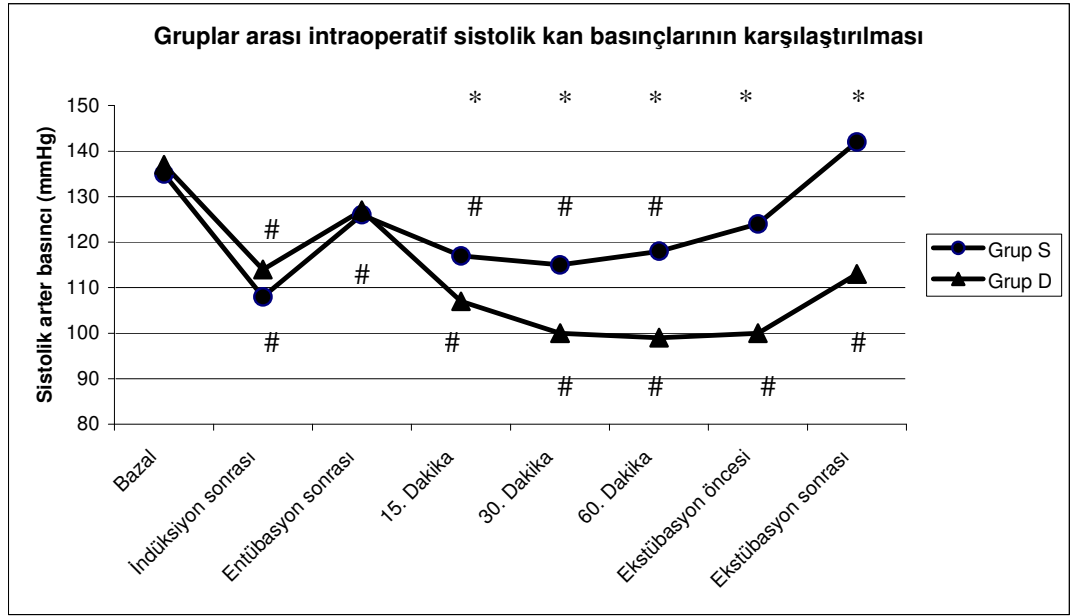
Tablo 4.4: Gruplar arası intraoperatif atropin, efedrin ve fentanil yapılan hasta sayılarının karşılaştırılması

	Grup S (n=40)	Grup D (n=40)	Ki-kare testi
ATROPİN[#] (var/yok) (%)	8/32 20/80	19/21 47,5/52,5	p=0,009[#]
EFEDRİN (var/yok) (%)	2/38 5/95	3/37 7,5/92,5	p=1,000
FENTANİL[#] (var/yok) (%)	7/33 17,5/82,5	0/40 0/100	p=0,012[#]

[#] = $p<0.05$

Gruplar arasında intraoperatif olarak atropin, efedrin ve de ek fentanil ihtiyacı olan hasta sayıları karşılaştırıldığında; iki grup arasında efedrin ihtiyacı olan hasta sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark

olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Deksmetomidin grubunda intraoperatif olarak bradikardi nedeniyle 19 hastaya atropin yapılırken; SF grubunda aynı nedenle 8 hastanın atropin ihtiyacı olmuş olup; bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.009$; $p<0.05$). Anestezi derinliğinin idamesi için deksmedetomidin grubunda hiçbir hastada ek fentanil ihtiyacı olmazken; SF grubunda 7 hastaya intraoperatif ek fentanil uygulanmış olup; bu da yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.012$; $p<0.05$) (Tablo 4.4).



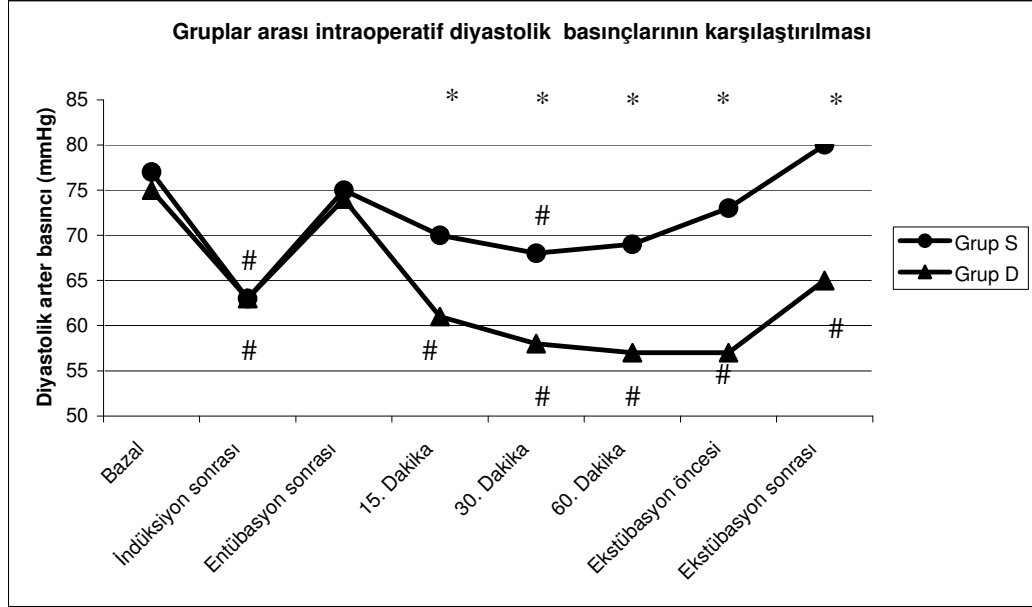
*; $p<0.05$ iki grup karşılaştırıldığında
 #; $p<0.05$ bazal değerlerle karşılaştırıldığında

Şekil 4.1. İntraoperatif sistolik kan basınçlarının karşılaştırılması

Gruplar arası intraoperatif sistolik kan basınçları karşılaştırıldığında entübasyondan sonraki 15. , 30., 60. dakikalardaki, ekstübasyon öncesi ve ekstübasyon sonrası değerler Grup D'de Grup S'ye kıyasla daha düşüktür bulunmuş olup; iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0.05$) (Şekil 4.1).

Grupların kendi içinde zaman içi değişimi anlamlı olup; Grup S'de indüksiyon sonrası, 15., 30., 60. dakikalardaki ve ekstübasyon öncesindeki sistolik kan basıncı değerleri bazale göre farklı bulunmuştur ($p<0.05$).

Grup D'de tüm zamanlardaki sistolik kan basıncı ölçümleri bazal değere göre istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 4.1).

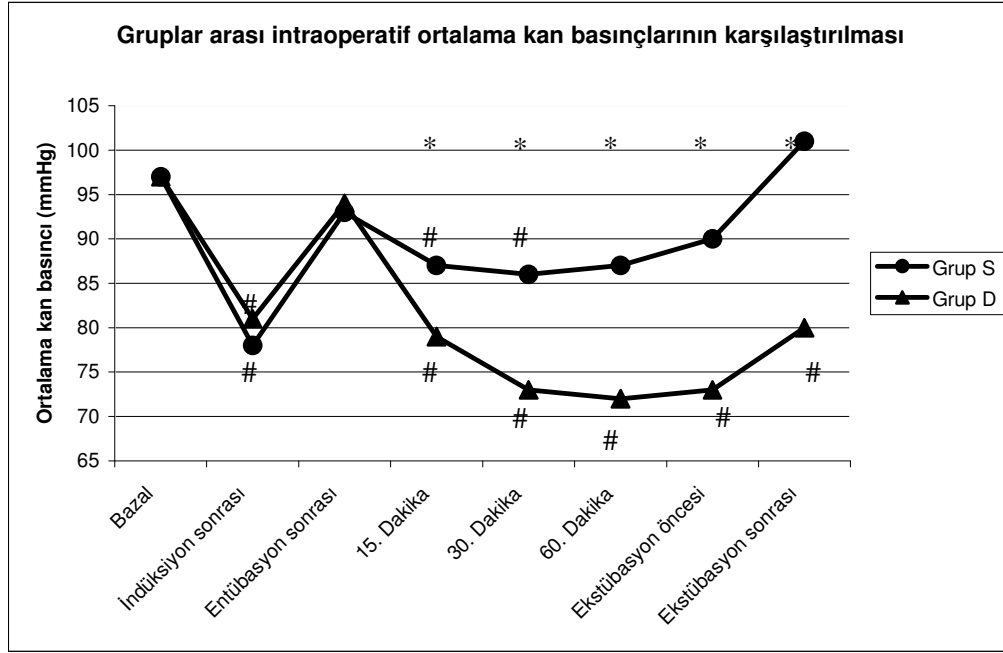


*; $p<0.05$ iki grup karşılaştırıldığında
#; $p<0.05$ bazal değerlerle karşılaştırıldığında

Şekil 4.2. İntraoperatif diyastolik kan basınçlarının karşılaştırılması

İki grup arasında intraoperatif diyastolik kan basınçları karşılaştırıldığında entübasyonu takip eden 15., 30., 60. dakikalardaki, ekstübasyon öncesi ve ekstübasyon sonrasındaki ölçümler Grup D'de Grup S'ye göre daha düşük bulunmuş; bu da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0.05$) (Şekil 4.2).

Grupların kendi içinde diyastolik kan basıncı değerlerinin zamana göre değişimi anlamlı olup; Grup S'de indüksiyon sonrası, 30.dakika diyastolik kan basıncı değerleri bazale göre farklı bulunmuştur ($p<0.05$). Grup D'de entübasyon sonrası hariç intraoperatif tüm zamanlardaki diyastolik kan basıncı ölçümleri bazal değere göre istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 4.2).

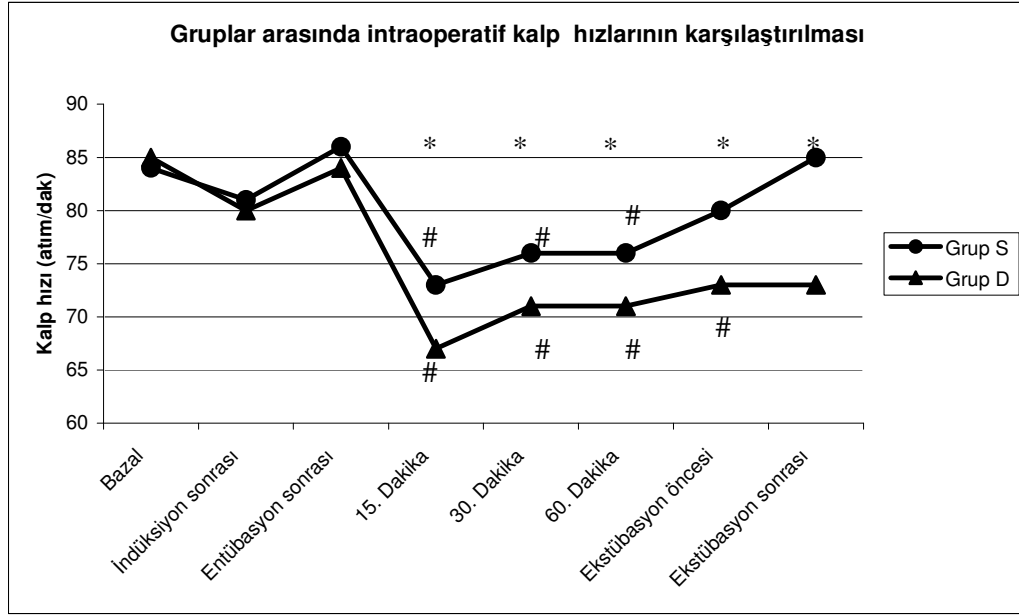


*; $p < 0.05$ iki grup karşılaştırıldığında
 #; $p < 0.05$ bazal değerlerle karşılaştırıldığında

Şekil 4.3. İntraoperatif ortalama kan basınçlarının karşılaştırılması

İki grup arasında intraoperatif ortalama kan basınçları karşılaştırıldığında entübasyonu takip eden 15., 30., 60. dakikalardaki, ekstübasyon öncesi ve ekstübasyon sonrası ölçümler Grup D'de Grup S'ye göre daha düşük bulunmuş; bu da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 4.3).

Grupların kendi içinde zaman içi değişimi anlamlı olup; Grup S'de indüksiyon sonrası ve 15., 30. dakikalardaki ortalama kan basıncı değerleri bazale göre farklı bulunmuştur ($p < 0.05$). Grup D'de entübasyon sonrası hariç intraoperatif tüm zamanlardaki ortalama kan basıncı ölçümleri bazal değere göre istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Şekil 4.3).

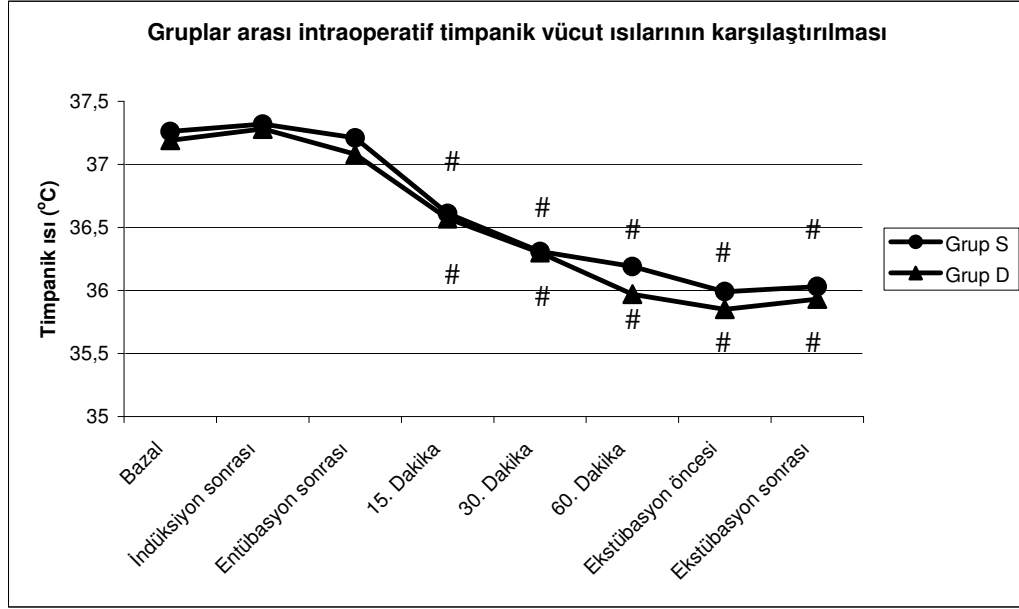


*; $p < 0.05$ iki grup karşılaştırıldığında
 #; $p < 0.05$ bazal değerlerle karşılaştırıldığında

Şekil 4.4. İntraoperatif kalp hızlarının karşılaştırılması

İki grup arasında intraoperatif kalp hızları karşılaştırıldığında entübasyonu takip eden 15., 30., 60. dakikalar, ekstübasyon öncesi ve ekstübasyon sonrası ölçümler Grup D'de Grup S'ye göre daha düşük bulunmuş; bu da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 4.4).

Grupların kendi içinde zaman içi değişimi anlamlı olup; Grup S'de 15., 30.dakika kalp hızları bazale göre farklı bulunmuştur ($p < 0.05$). Grup D'de intraoperatif 15., 30., 60. dakikalardaki ve entübasyon öncesi kalp hızları bazal değere göre istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Şekil 4.4).



#; $p < 0.05$ bazal değerlerle karşılaştırıldığında

Şekil 4.5. İntraoperatif timpanik vücut ısılarının karşılaştırılması

İki grup arasında timpanik vücut ısılarının ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Her iki grupta da intraoperatif 15., 30., 60. dakikalardaki, ekstübasyon öncesi ve ekstübasyon sonrası timpanik vücut ısılarının ölçümü bazal değerlerle karşılaştırıldığında düşük bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kaydedilmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 4.5).

Tablo 4.5: Gruplar arası anestezi sonrası titreme insidansının karşılaştırılması

	Grup S (n=40)	Grup D (n=40)	Ki-kare testi
Titreme (var/yok) (%)	21/19 ^δ (52,5/47,9)	7/33 (17,5/82,5)	$p=0,001^{\delta}$

^δ = $p < 0.05$

Gruplar arası postoperatif titreyen hasta sayıları karşılaştırıldığında SF grubunda 21 hastada titreme görülürken, deksmedetomidin grubunda 7 hastada titreme görülmüş olup; bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.6: Gruplar arası anestezi sonrası titreme skorlarının (derecelerinin) karşılaştırılması

	Grup S (n=40)	Grup D (n=40)	Ki-kare testi
Titreme derecesi (0/1/2/3) (%)	19/4/9/8 [¥] (47,5/10/22,5/20)	33/3/4/0 (82,5/7,5/10/0)	p=0,002[¥]

[¥] = $p<0.05$

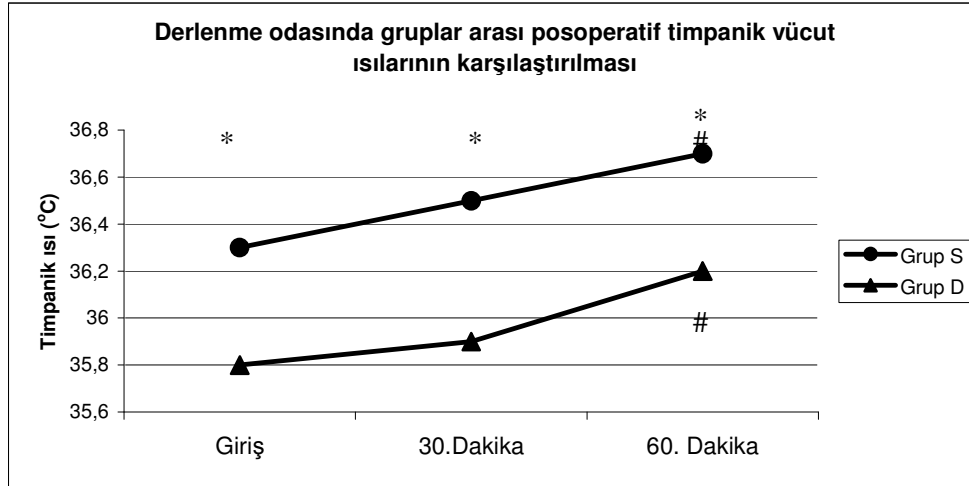
Gruplar arası hastaların titreme skorları karşılaştırıldığında; plasebo grubunda (Grup S'de) titreme görülen toplam 21 hastanın 4'ü (%10) grade 1; 9'u (%22,5) grade 2; 8'i (%20) grade 3 titreme skoruna ulaşırken; deksmedetomidin grubunda (Grup D) titreyen toplam 7 hastanın 3'ünde (%7,5) grade 1; 4'ünde (%10) grade 3 titreme görülürken bu grupta grade 3 titreme skoruna ulaşan hasta olmamıştır. Titreme skorları plasebo grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.002$, $p<0.05$) (Tablo 4.6).

Gruplar arası postoperatif titremenin başlangıç zamanları ile hastaların titreme süreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$), (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Gruplar arası postoperatif titreme başlangıç zamanlarının ve titreme sürelerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Mean	Median	Min	Maks	Mann-Whitney U
Titreme başlangıcı (dakika)	S	40	14,05	10	2	40	p=0,412
	D	40	20,2	20	3	40	
Titreme süresi (dakika)	S	40	11,9	10	3	40	p=0,45
	D	40	10,6	5	3	30	

(min=minimum, maks=maksimum)



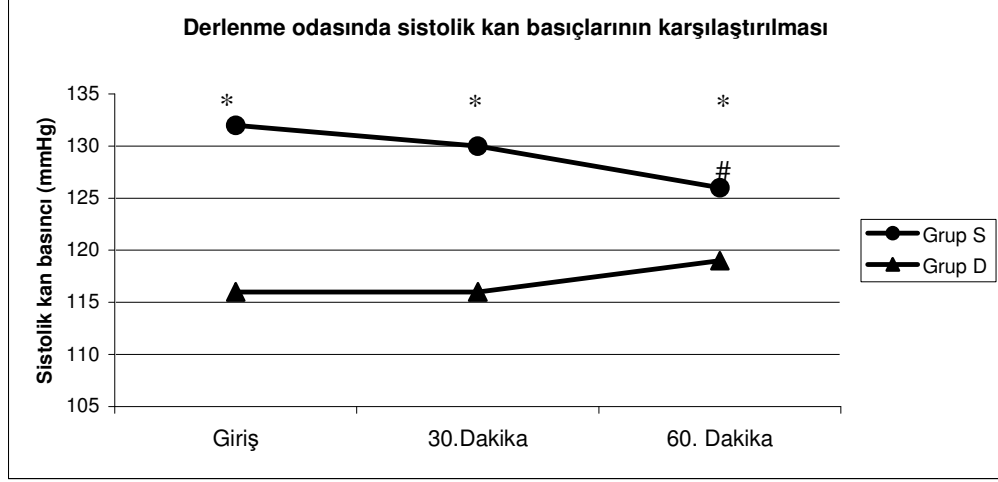
*; $p < 0.05$ iki grup karşılaştırıldığında

#; $p < 0.05$ bazal değerlerle karşılaştırıldığında

Şekil 4.6. Derlenme odasında postoperatif timpanik vücut ısılarının karşılaştırılması

Hastaların derlenme odasındaki postoperatif ilk 60 dakikadaki timpanik vücut ısı takiplerinde her iki gruptaki ölçümlerde değişim birbirine benzer seyrederken ($p=0.820$, $p > 0.05$); 60. dakikadaki ölçümler bazale göre yüksek olup; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). mevcut

olup, Grup D'de tüm zamanlarda ısılar daha düşük olup; iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 4.6).

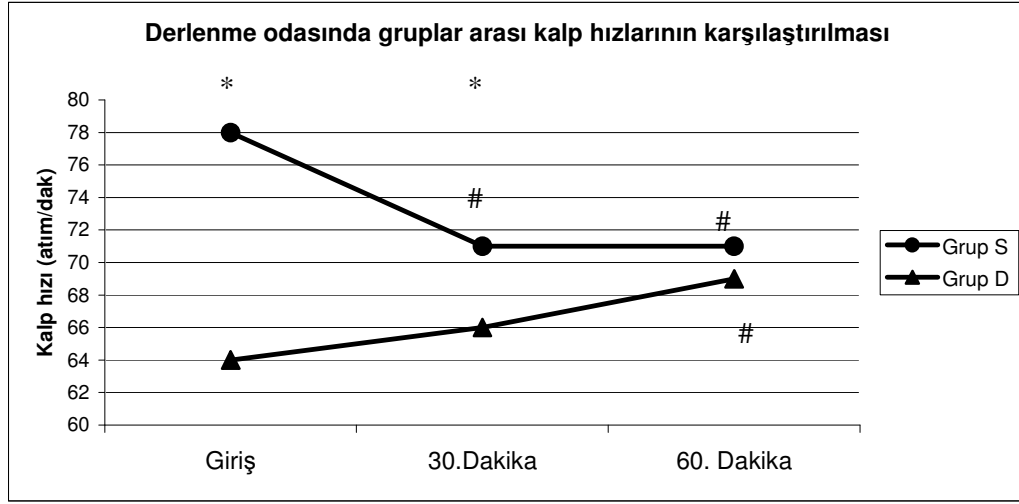


*; $p<0.05$ iki grup karşılaştırıldığında
#; $p<0.05$ bazal değerlerle karşılaştırıldığında

Şekil 4.7. Derlenme odasında postoperatif sistolik kan basınçlarının karşılaştırılması

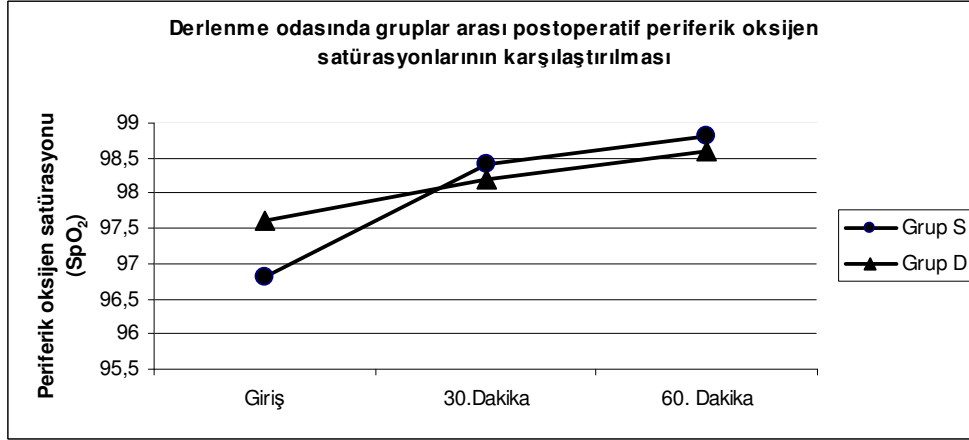
Derlenme odasında ilk bir saat içinde yapılan ölçümlerde sistolik kan basınçları her üç ölçümde de Grup D'de Grup S'ye göre daha düşük bulunmuştur, bu da istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmaktadır ($p<0.05$). Grup S'de 60. dakikadaki sistolik kan basıncı ölçümü giriş değerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 4.7).

Derlenme odasında ilk bir saat içerisinde ölçülen kalp hızları karşılaştırıldığında; girişte ve 30. dakikada her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Grup S'de 30. ve 60. dakikalardaki ölçümler giriş değerine göre daha düşük olup; bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Grup D'de ise 60. dakikadaki kalp hızı ölçümü giriş değerine göre daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Şekil 4.8).



*; $p < 0.05$ iki grup karşılaştırıldığında
 #; $p < 0.05$ bazal değerlerle karşılaştırıldığında

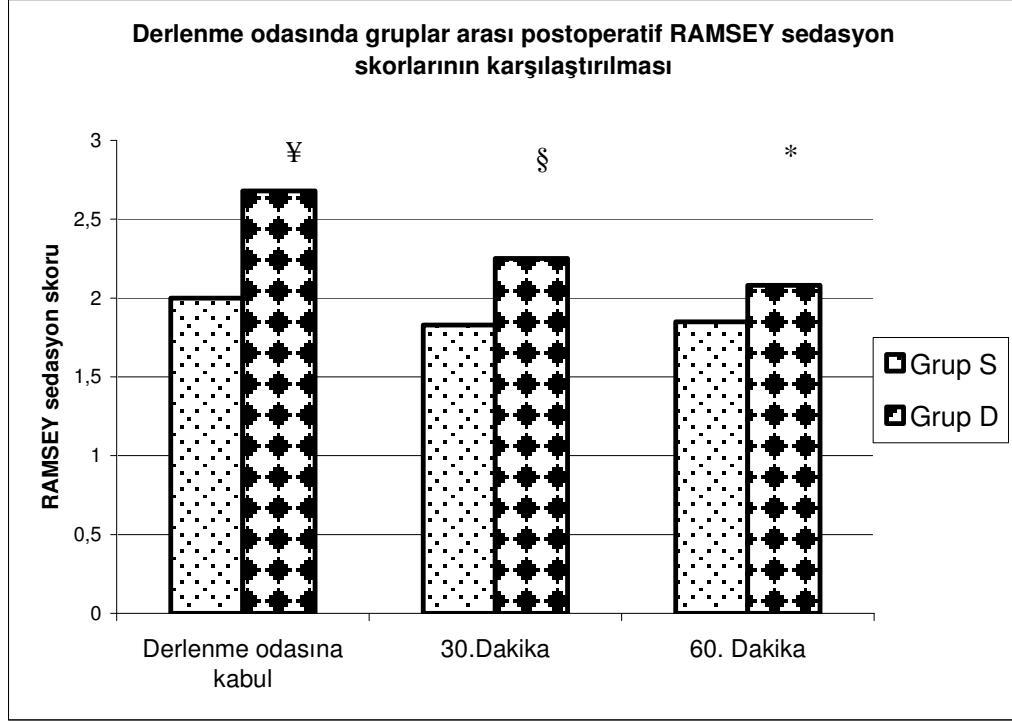
Şekil 4.8. Derlenme odasında postoperatif kalp hızlarının karşılaştırılması



Şekil 4.9. Derlenme odasında postoperatif periferik oksijen satürasyonlarının (SpO_2) karşılaştırılması

Derlenme odasındaki ilk bir saat içerisindeki periferik oksijen satürasyonlarının (SpO_2) seyrinin karşılaştırılmasında her iki grupta da periferik oksijen satürasyonlarının zaman içerisinde artış gösterdiği görülmektedir. Tüm ölçümlerin bazal değerle karşılaştırılmasında anlamlı bir

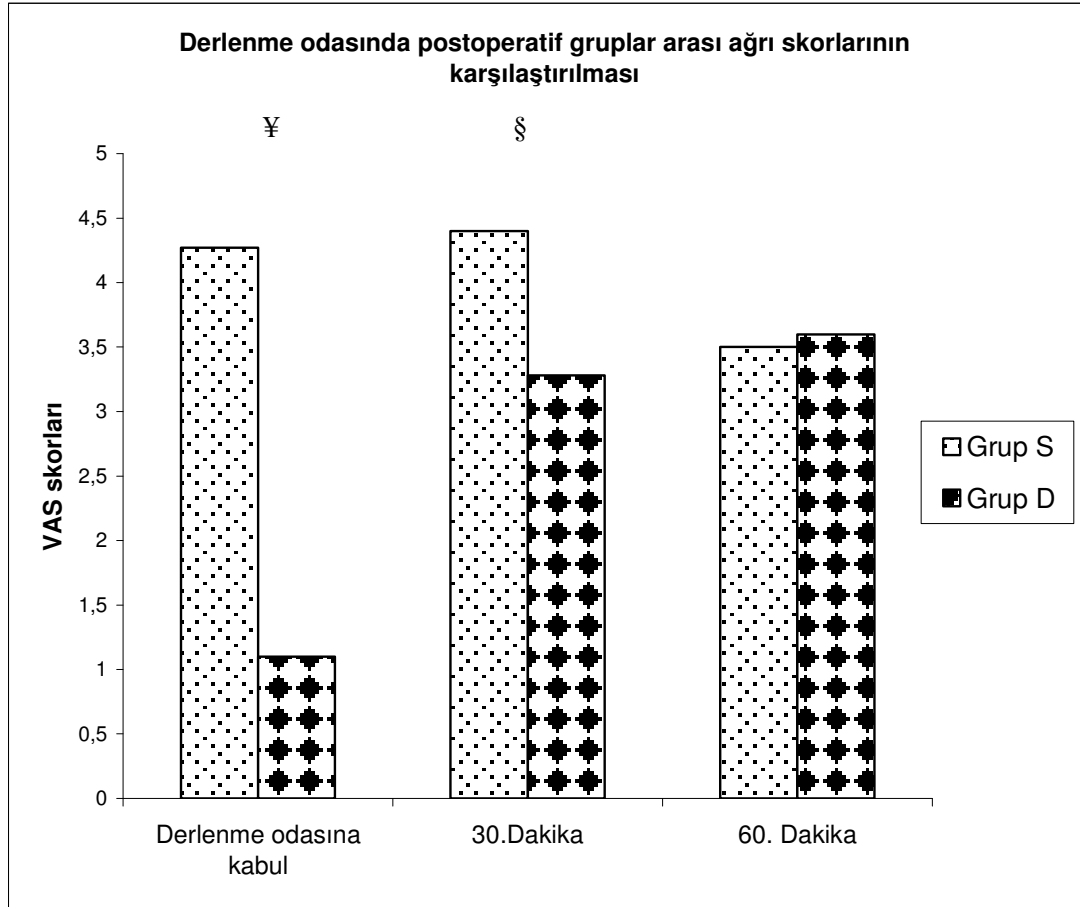
fark bulunmamıştır ($p>0.05$). İki grup arasında tüm zamanlardaki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Şekil 4.9).



¥ = $p=0.000, p<0.05$; §= $p=0.001, p<0.05$; *= $p=0.007, p<0.05$

Şekil 4.10. Derlenme odasında postoperatif RAMSAY sedasyon skorlarının karşılaştırılması

Derlenme odasında ilk bir saat içerisinde değerlendirilen RAMSAY sedasyon skorlarının Grup S'nin kendi içerisindeki zamanla değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p=0.319, p>0.05$); Grup D'nin kendi içerisindeki zamanla değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000, p<0.05$). Ayrıca her iki grup karşılaştırıldığında Grup D' de RAMSAY sedasyon skorları Grup S'ye göre tüm zamanlarda daha yüksek olup, bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Giriş $p=0.000, p<0.05$; 30.dakikada $p=0.01, p<0.05$; 60.dakikada $p=0.07, p<0.05$) (Şekil 4.10).



¥= p=0.000, p<0.05; §=p=0.01, p<0.05

Şekil 4.11. Derlenme odasında postoperatif ilk 60 dakikadaki VAS skorlarının karşılaştırılması

Derlenme odasında ilk bir saat içerisindeki VAS skorlarının değişimi Grup S'in kendi içinde anlamlı bulunmuştur (p=0.018, p<0.05). Grup D'nin de kendi içerisindeki seyri, zamanla VAS skorlarının artması anlamlı bulunmuştur (p=0.000, p<0.05). Tüm zamanlarda her iki grupta VAS skorları karşılaştırıldığında derlenme odasına kabulde ve 30. dakikadaki her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (derlenme odasına kabulde p=0.000, p<0.05; 30.dakikada p=0.01, p<0.05). 60. dakikada ise gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.417, p>0.05) (Şekil 4.11).

Tablo 4.8: Derlenme odasında gruplar arası ilk analjezik verilme zamanlarının karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	Mann-Whitney U
Analjezik [§] zamanı(dakika)	S	40	10,83	10	0	30	p=0,00[§]
	D	40	35,38	35	5	60	

[§] = p<0,05

Derlenme odasında iki grubun ağrılarının başlamasıyla ilk analjezik verilme zamanları karşılaştırıldığında SF (plasebo) grubundaki hastalara derlenme odasına çıktıktan ortalama 11 dakika sonra ilk ağrı kesici verilmişken; deksmedetomidin grubundaki hastalar ortalama 35 dakika sonra ağrı kesici ihtiyacı duymuşlardır. Bu süre farkı istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,00, p<0,05) (Tablo 4.8).

5. TARTIŞMA

Anestezi sonrası titreme, genel anestezinin derlenme döneminde hastaların duyduğu rahatsızlıkların major nedenlerinden biridir (1). Hastalarda anestezi sonrası titreme görülme insidansı genel anesteziden sonra %5-65, epidural anestezi sırasında %33 olarak belirtilmiştir (87). Bu titreme kor hipotermisine veya cerrahi işlemle birlikte salınan sitokinlere cevap olarak gelişebilen normal termoregülatuar titreme olabileceği gibi; anestetik ilaçlar veya operasyon sonrası ağrı sebebiyle gelişebilen non-termoregülatuar titreme olabilir (30). Anestezi sonrası titreme, hastaya hissettirdiği rahatsızlığın yanı sıra; özellikle koroner arter hastalığı olan hastalarda artmış oksijen tüketimi, kardiyak output, karbondioksit üretimi, dolaşımdaki katekolaminler ve azalmış miks venöz satürasyon gibi sekonder komplikasyonlara da neden olabilir (88). Ayrıca titreme hastalarda kafa içi ve göz içi basınçlarını arttırdığı gibi; EKG, puls oksimetre ve kan basıncı monitorizasyonu ile etkileşebilir ve laktik asidoza da yol açabilir (89, 90, 91). Anestezi sonrası titremenin ilk klinik sonucu hastanın duyduğu rahatsızlık ve titremeye eşlik eden soğukluk hissinin hasta üzerinde yarattığı streştir. Anestezi sonrası titremenin hastanın konforunu etkileyecek bir başka sonucu da operasyon sahasında kas kasılmalarına, cerrahi insizyon yerinde gerilmelere sebep olarak yarattığı ağrı artışıdır (1, 27).

Bütün bu sayılan rahatsızlıklar ve zararlı etkileri nedeniyle anestezi sonrası titremenin önlenmesi ve tedavisi önem taşır. Anestezi altındaki hastalarda ısı kaybını ve postoperatif titremeyi önleyici bir çok mekanik ve farmakolojik yöntem geliştirilmiş ve uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin ana prensibi peroperatif ısı kaybı ve hipotermimin önlenmesi ile titremenin farmakolojik tedavisi üzerine kuruludur (1, 2, 34, 50). Anestezi sonrası titremenin önlenmesi ve tedavisi için birçok ilaçlar tavsiye edilmiştir, fakat ideal bir ilaç henüz bulunamamıştır (88).

Santral adrenerjik reseptörlerin anestezi sonrası titremenin modülasyonunda yeri bulunmaktadır (92). Nitekim bir alfa-2 (α_2)-adrenoseptör agonisti olan klonidinin titremenin önlenmesi ve tedavisindeki

yeri çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (2, 88, 93 ,94, 95). Klonidin hem uzun etkili hem de parsiyel agonisttir. α_2 -adrenerjik reseptörlere orta derecede selektiftir. Deksmetomidin ise bu eksiklikleri gidermek için geliştirilmiş bir ilaçtır ve α_2 reseptörlere klondinden çok daha selektiftir (78). Deksmetomidin geniş bir farmakolojik özellik spektrumuna sahip, güçlü ve ileri derecede selektif, bir α_2 -adrenoseptör agonistidir (deksmedetomidinin α_1/α_2 -aktivitesi 1620:1 olup; klondininin 220:1'dir). Bu güçlü selektivite, α_1 reseptör aktivasyonundan kaynaklanan istenmeyen kardiyovasküler etkiler olmaksızın daha potent bir sedasyon sağlar, ayrıca yarı ömrü klondine göre 4 kat kısadır (57, 76). Bizim çalışmamızın asıl amacı intraoperatif infüzyon şeklinde uygulanan deksmedetomidinin postoperatif titremenin önlenmesi üzerindeki etkisini göstermek olup; ilacın postoperatif ağrı, sedasyon, hemodinami üzerindeki etkilerini de araştırmaktır.

Çalışmada ana sonuç postoperatif titreyen hasta sayısının deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az bulunduğu: SF (plasebo) grubunda 21 hastada titreme görülürken, deksmedetomidin grubunda 7 hastada titreme görülmüştür. Titreme skorları da plasebo grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur: plasebo grubunda titreme görülen toplam 21 hastanın 4'ü (%10) grade 1; 9'u (%22,5) grade 2; 8'i (%20) grade 3 titreme skoruna ulaşırken; deksmedetomidin grubunda titreyen toplam 7 hastanın 3'ünde (%7,5) grade 1; 4'ünde (%10) grade 2 titreme görülürken bu grupta grade 3 titreme skoruna ulaşan hasta olmamıştır. Gruplar arası postoperatif titremenin başlangıç zamanları ile hastaların titreme süreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Anestezi sonrası titreme birçok faktöre bağlanmıştır. Bu faktörler şöyle sıralanabilir: İnhibe olmayan spinal refleksler, ağrı, azalmış sempatik aktivite, adrenal supresyon, cerrahi sırasında pirojen mediatörlerin salgılanması, volatil anestezipler, opioid yoksuluğu, kan kaybı, cerrahi süre ve intraoperatif hipotermiye bağlı termoregülasyon (47, 96).

Yapılan bazı çalışmalarda erkeklerin anestezi sonrası titremeye bayanlar göre daha yatkın olduğu saptanmıştır (27, 97, 98). Moir DD ve

Soliman MG ise yaptıkları çalışmalar sonucunda anestezi sonrası titreme açısından cinsiyetler arasında fark bulamamışlardır (99, 100). Bazı yazarlar ilerleyen yaşın normal termoregülatuar kontrolü bozduğunu ileri sürerken (101, 102); bazıları anestezi sonrası titremenin yaşlı hastalarda nadir görüldüğünü bildirmişlerdir (100, 103). BMI oranlarının da titreme insidansını etkileyebileceği; BMI oranı arttıkça titremenin daha az görüldüğü gösterilmiştir (104).

Bu çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ASA I veya II grubudur. Ayrıca tüm hastalarımız bayan olduğu için cinsiyet farkı da söz konusu değildir. Yaş ortalamaları, BMI oranları her iki grup arasında benzer bulunmuştur. Geçirilmiş operasyon sayıları da iki grup arasında benzerdir. Demografik veriler açısından gruplar arasında fark bulunmamaktadır.

Anestezi süresi ve cerrahi süresi ile titreme gelişmesi arasında doğrusal bir orantı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (27, 105). Yazarlar anestezi veya cerrahi süresi uzadıkça titremenin arttığını bildirmişlerdir (106, 104). Tammisto ve ark'nın çalışmasında da anestezi sonrası titremenin şiddet ve süresinin anestezi süresi ile pozitif korelasyonu gösterilmiştir (107). Bu yüzden biz de çalışmamızda 180 dakikanın üzerinde ve 60 dakikanın altında süren operasyonları çalışma dışında bırakarak anestezi süresini belli süreler arasında tuttuk. Ayrıca her iki grup arasında da cerrahi ve anestezi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Kullanılan anestezi yönteminin titreme insidansını etkilediği bilinmektedir. Halotan, izofluran, fentanil ve nitroz oksidin termoregülatuar vazokonstriksiyon için ısı eşliğini 2,5-3 °C düşürdüğü gösterilmiştir (108, 109). Cheong ve Low yaptıkları bir çalışmada propofol-nitroz oksit kullanılan hastalarda, tiyopentan-izofluran-nitroz oksit kullanılanlara göre anestezi sonrası titreme insidansının daha düşük olduğunu göstermişlerdir (110). Biz çalışmamızda tüm hastalarda indüksiyonda propofol, idamede ise desfluran kullanarak anestezi yöntemini standardize ettik.

Çalışmamızda anestezi derinliği BIS monitorizasyonu ile takip edilerek BIS değerlerinin 40-65 arasında tutulması sağlandı. BIS değeri 65 ve üzeri olan hastalara fentanil 1µg/kg iv olarak verildi. Deksmetomidin grubunda

intraoperatif fentanil ihtiyacı olmazken; plasebo grubunda 7 hastaya intraoperatif olarak ek doz fentanil yapılmıştır ve bu da fentanil uygulanan hasta sayısı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmaktadır. Morfin (2,5 mg), fentanil (25µg) ve alfentanil (250µg) gibi saf µ-reseptör agonistleri postanestetik titremeyi plaseboya göre daha iyi tedavi edebilmektedirler (38, 39). Nitekim fentanil vazokonstriksiyon eşliğini düşürerek postoperatif titreme insidansını azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda iv opioidlerin termoregülasyonu genel anestezi ilaçlara benzer şekilde etkilediği gösterilmiştir (42, 43). Fentanilin termoregülatuar etkilerini gösteren bir çalışmada cerrahi uygulanan hastalarda nitröz oksit-fentanil anestezisinin vazokonstriksiyon eşliğini 2,5°C düşürdüğü gösterilmiştir (109). Sezeryan operasyonlarında intratekal bupivakain ve morfine ek olarak fentanil uygulanan hastalarda titreme şiddetinin ve insidansının düştüğü gösterilmiştir (111). Yine abdominal ve ortopedik cerrahi geçiren hastalarda yapılan bir başka çalışmada fentanilin petidine göre daha az olmakla birlikte anestezi sonrası titreme insidans ve süresini azalttığı bulunmuştur (112).

Fentanil uygulanmasına rağmen plasebo grubunda titreme insidansı deksmedetomidin grubuna göre yüksek bulunmuştur. Yine de bu nokta çalışmamızda bir dezavantajı oluşturmaktadır. Fentanil uygulanmasaydı plasebo grubunda titreme insidansı daha da yüksek çıkar mıydı sorusuna cevap vermek için ise plasebo grubunda fentanil uygulanan 7 hastanın titreme insidansları açısından ayrı olarak değerlendirilmesi gerekirdi ki; çalışmamızda primer amaç deksmedetomidinin postoperatif titremeyi önlemedeki etkinliğini göstermek için plasebo ile karşılaştırmak olduğundan, fentanil uygulananlar için ayrı bir değerlendirme yapılmadı. Dolayısıyla fentanil uygulanmasının genel anestezi sonrası titremeyi belirleyici bir faktör olarak yorumlamak doğru olmaz.

Çalışmada intraoperatif ilaç infüzyonları, hastaların takip ve değerlendirme aşamalarında yer almayan bir anestezi uzmanı tarafından hazırlanmış olup; gerek intraoperatif takipte yer alan anestezi uzmanı, gerekse derlenme odasındaki takiplerde yer alan anestezi uzmanı ve hemşirenin hastaya hangi ilacın verildiğinden habersiz kalması sağlanmıştır. Çalışmada anestezi

sonrası titreme sıklığını etkileyebilecek diğer faktörler olan cerrahi işlem, premedikasyon, operasyon odası ısısı, anestezi yöntemi de standardize edilmiştir. Çalışmamızda hiçbir hastaya premedikasyon verilmemiştir.

Khan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada deksmedetomidin infüzyonunun anestezi sırasında kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basınçlarını düşürdüğünü görmüşler. Düşük (plazma konsantrasyonu 0,3 ng/ml) yada yüksek (0,6 ng/ml) doz deksmedetomidin grupları arasında hemodinamik açıdan fark bulunamamış, plasebo grubunda da bazal değerlere göre anlamlı bir fark olmamıştır (113). Deksmetomidin 1 µg/kg infüzyon dozu 6 sağlıklı erkek gönüllüde 2 dk. uygulanmış, kalp hızında % 17 ve kan basıncına % 23'lük anlamlı bir azalma meydana gelmiştir (114). Talke ve ark. koroner arter hastalığı olduğu bilinen yada riski olan 24 vasküler cerrahi hastasında plasebo yada üç farklı dozda deksmedetomidin infüzyonu (hedef plazma konsantrasyonları 0,15, 0,30 ve 0,45 ng/ml) uygulayarak yaptıkları bir çalışmada deksmedetomidin alan hastalarda, perioperatif kalp hızını ve sistolik kan basıncını daha düşük bulurken daha az postoperatif taşikardiye rastlamışlardır (74). Jalonen ve ark. CABG operasyonu geçirecek olan bir grup hastada yaptıkları çalışmada, perioperatif deksmedetomidinin, plaseboya göre plazma katekolamin seviyelerini %90 azalttığını ve intraoperatif hipertansiyon ve taşikardiyi de önlediğini görmüşlerdir (4).

Biz çalışmamızda deksmedetomidinin yükleme dozu ve arkasından başladığımız infüzyonunu preoperatif ve indüksiyonla birlikte uygulamak yerine indüksiyonu takiben entübasyonun ardından başlamak tercih ettik. Buradaki amacımız hastalarda anestezi indüksiyonu ile birlikte meydana gelen kan basıncında ve nabız hızında azalmaya bir de deksmedetomidinin hipotansiyon ve bradikardi yan etkilerinin eklenmesini önlemektir.

Bizim çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarına paralel sonuçlar tespit ettik. İntraoperatif ölçümler ve postoperatif dönemde derlenme odasına çıkışta ölçülen kan basınçları ve nabız hızları, plasebo grubuna kıyasla deksmedetomidin grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Nitekim daha önce de belirtildiği gibi atropin ihtiyacı olan hasta

sayısı deksmedetomidin grubunda plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hastalar atropine tek dozda cevap vermişlerdir. İntraoperatif hipotansiyon sebebiyle efedrin uygulanan hasta sayıları arasında ise iki grup arasında herhangi bir fark yoktur (Grup D'de 3; Grup S'de ise 2 hastanın efedrin ihtiyacı olmuştur.). Yine derlenme odasındaki ölçümlerde deksmedetomidin grubunda sistolik kan basınçları ve kalp hızları daha düşük seyrederken, zaman içinde bir bazal değere ulaşırken; plasebo grubunda sistolik kan basınçlarının ve kalp hızlarının zaman içerisinde yüksek değerden indüksiyon öncesi değere ulaştığı görülmüştür. Bu ise deksmedetomidinin grubunda hemodinamik parametrelerin zamanla normale dönmesi ile açıklanabilir. Daha sonra tartışılacağı üzere plasebo grubunda ise postoperatif derlenme odasına alınan hastalarının başlangıçta ağrı skorlarının yüksek olması dolayısıyla sistolik kan basınçlarının ve kalp hızlarının yüksek olması; analjezik uygulanmasıyla beraber zamanla bu parametrelerin normale dönmesi ile açıklanabilmektedir.

Antikolinergik uygulamasının titreme üzerindeki etkisine bakıldığında daha önce yapılmış olan mevcut çalışmalardan Baxendale ve ark'nın yaptığı prospektif, randomize, çift kör bir çalışmada; bir antikolinergik ile premedike edilmiş sağlıklı erişkin hastalarda kontrol grubuna göre postoperatif titremenin şiddeti ve sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Atropinin vazokonstriksiyon ve titremeyi tetikleyen eşik ısı değerlerini çok hafif yükselttiğine de işaret edilmiştir (29, 44). Bir başka çalışmada antikolinergik premedikasyonun titremeyi tetikleyen bir faktör olduğuna işaret edilmiştir (27). Antikolinergik premedikasyonun periferik mekanizmalar ile ciltte kan akımını değiştirerek anestezi sonrası titreme insidansını arttırdığı bulunmuştur (29). Çalışmamızda intraoperatif olarak 45 atım/dk'nın altında sinüs bradikardisi gözlenen Grup D'de 19 hastaya, Grup S'de ise 8 hastaya 0,5 mg atropin uygulanmıştır. Her iki grupta da hastalar atropine tek dozda cevap vermişlerdir. Atropin ihtiyacı olan hasta sayısı deksmedetomidin grubunda plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksektir ki; deksmedetomidin verilen hastalar da bradikardi oluşması daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (4, 67, 68, 71, 74, 78). Bizim çalışmamızda bir dezavantaj

bradikardi nedeniyle atropinize edilen hastaları çalışma dışı bırakmamamızdır. Buna rağmen çalışmamızın sonuçları daha fazla hastaya atropin uygulanmış olan deksmedetomidin grubunda titreme insidansının plaseboya göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Ancak burada titreyen hastalarda antikolinergik verilip verilmediği ayrıca değerlendirilmediğinden bu ilişkiyi açıklamak zordur.

Efedrinin titremeyi önlemesine yönelik etkisine bakıldığında Chan ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada spinal anestezi altında sezeryan operasyonu uygulanacak gebelerde hipotansiyonun önlenmesi için profilaktik efedrin infüzyonu ve profilaktik iv mayi yüklenmesi ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada efedrin grubunda titreyen hasta sayısı iv mayi alan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (115). Dolayısıyla efedrin uygulaması da titreme ile ilgili sonuçları etkileyen bir faktördür. Bizim çalışmamızda; intraoperatif hipotansiyon sebebiyle efedrin uygulanan hasta sayıları arasında ise iki grup arasında herhangi bir fark yoktur.

Hastalar vücut ısılarının çoğunu vücut yüzeyinden radyasyon ve konveksiyon yöntemleri ile yadıklarından operasyon odasının ısısının (özellikle 23 °C'nin üzerine) yükseltilmesi hipotermi'nin önlenmesinde yardımcı bir yöntemdir (116). Heffline'in yaptığı bir çalışmada hastaların periferik olarak ısıtılmasının tek başına veya farmakolojik ajanlarla beraber anestezi sonrası titremenin önlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir (117). Pearl ve ark da cerrahi yonteme göre intraoperatif özellikle gövdenin üst kısmının zorlu hava ısıtıcıları ile ısıtmanın ve verilen iv ve yıkama sıvılarının ısıtılmasının anestezi sonrası titremenin önlenmesinde etkili olduğunu göstermişlerdir (118). Kaudash ve ark. da zorlu hava ısıtıcıları ile konveksiyon yöntemi ile intraoperatif ısıtılmasının anestezi sonrası titreme insidans ve süresini azalttığını göstermişlerdir (119).

Biz çalışmamızda operasyon süresinin kısa olmasından dolayı hiçbir hasta perioperatif aktif olarak ısıtmadık ancak oda ısısını, kullanılan iv infüzyon solusyonları ve yıkama solusyonlarının ısılarını sabit tuttuk.

Çalışmada tüm hastaların timpanik ısıları ölçüm sonuçlarındaki farklılıkları önlemek için Braun thermoscan ateş ölçer kullanılarak sağ

kulaktan ölçülmüştür. Operasyon sırasında vücut ısısı 35°C'nin altında ölçülen, oda ısısı 23°C'nin üstünde veya 18°C'nin altında ölçüldüğü durumlarda opere olan, hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Deksmetomidin grubunda derlenme odasında vücut ısısı 34°C'ye düşen bir hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Anestezi sonrası titreme eğer hipotermiye termoregülatuar bir cevap olsaydı, bunun önlenmesi zararlı olabilirdi. Bizim çalışmamızda intraoperatif olarak her iki grupta da vücut ısılarında 15. dakikadan itibaren timpanik vücut ısı ölçümleri bazal değerlere göre anlamlı derecede düşük bulunurken, iki grup arasında fark bulunamadı. Derlenme odasında ise postoperatif olarak her iki grupta da timpanik vücut ısıları yükselip bazal değerlere ulaşma eğiliminde olup; deksmedetomidin grubunda tüm ölçümlerde daha düşük olarak kaydedildi. Ancak titreme ile timpanik vücut ısısı arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Her ne kadar intraoperatif hipotermi ve vazokonstriksiyon anestezi sonrası titreme için major risk faktörünü oluşturursa da; titreme cerrahi sonrasında normotermik olan hastalarda da oluşabilmektedir (1, 88).

Delaunay ve ark. yaptıkları çalışmada normotermik hastalarda meydana gelen titremeyi rapor etmişlerdir (120). Yine yapılan bir çok çalışmada da titremenin meydana gelmesi ile vücut ısısı arasında önemli bir ilişki gösterilememiştir (27, 121). Anestezi sonrası titremenin hastaların normal vücut ısılarını kazanmaya yardımcı olup olmadığı bugüne kadar yapılan araştırmalarda henüz açıklık kazanmamıştır. Quintin ve arkadaşlarının diğer bir α_2 agonist olan klonidin ile yaptıkları çalışmada da klonidin ile tedavi edilen hastaların vücut kor ısılarını normal olarak geri kazandığı fakat periferik ısınmanın geciktiğini bulmuşlardır (122). Joris ve arkadaşlarının postoperatif titreme tedavisi için klonidin kullandığı bir başka çalışmada ise klonidinle tedavi edilen hastaların kontrol grubuna göre vücut normal ısılarını daha geç kazandıkları gösterilmiştir (34). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin vücut kor ısısını düşürdüğü bulunmuştur (82). Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmaların sonuçlarına benzer olarak derlenme odasında vücut kor ısıları deksmedetomidin grubunda daha düşük olarak saptanmış, zaman içerisinde

timpanik ısılardaki artış her iki grupta da benzer bulunmakla birlikte deksmedetomidin grubunda düşük vücut ısısından dolayı hastaların normal bazal vücut ısılarına daha geç zamanda ulaştıkları bulunmuştur.

Bir ilacın hastanın titreme eşiği, titremeyi tetikleyen vücut ısısı ve vazokonstriksiyon eşiği, vazokonstriksiyonu tetikleyen vücut kor ısısı üzerindeki etkisi; o ilacın titremeyi önlemedeki etkinliği üzerinde rol oynayan önemli faktördür (123). Daha önce sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada deksmedetomidinin iv infüzyonunun vazokonstriksiyon ve titreme eşik değerlerini düşürmüş, terleme eşiğini değiştirmemiştir. Vazokonstriksiyon ve titreme için konsantrasyon cevap eğrileri lineer olarak değişmiştir. Bu yüzden deksmedetomidinle termoregülatuar cevabın daha geniş aralıklarla inhibe olduğu vurgulanmıştır (3). Nitekim deksmedetomidin verilen hastalarda titreme daha düşük ısılarda tetiklenmektedir. Klonidinin de aynı şekilde terleme eşiğini değiştirmeden vazokonstriksiyon ve titreme eşiğini düşürdüğü bulunmuştur (95). Bu da bizim çalışmamızda deksmedetomidin grubundaki titreyen hasta sayısının düşüklüğünü açıklayan sebeplerden biri olabilir.

Ayrıca Erkola ve ark'nın elektif abdominal histerektomi uygulanacak hastalarda deksmedetomidinin premedikasyon olarak im olarak verilerek midazolam ile karşılaştırıldığı bir çalışmada anestezi sonrası titreme insidansını azalttığı görülmüştür (5).

Biçer ve ark'nın elektif abdominal ve ortopedi ameliyatlarında cerrahinin sonuna doğru tek doz iv 1,0 µg/kg deksmedetomidini bolus uyguladığı ve 0,5 mg/kg bolus meperidin ve plasebo ile karşılaştırdığı bir çalışmada tek doz iv deksmedetomidinin meperidine benzer olarak titremenin insidans ve şiddetini azalttığı bulunmuştur (92). Biçer ve ark.'nın çalışmasında da her grupta 40'ar hasta bulunmakta ve deksmedetomidin grubunda titreme insidansı %15; meperidin grubunda %10, plasebo grubunda %55 olarak bulunmuş. Bu çalışmada cerrahi tipi standardize edilmemiştir. İndüksiyonda bizim çalışmamızdan farklı olarak tiyopental ve atraküryum kullanılmıştır. Deksmetomidin cerrahi bitimine yakın bolus şeklinde tek seferde uygulanmıştır. Derlenme odasında hastalara uygulanan

ek analjeziğin ne olduğu ise belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda da bu sonuçlara benzer olarak deksmedetomidin grubunda titreme insidansı %17.5, plasebo grubunda %52.5 dur. Çalışmamızda deksmedetomidin bolus dozun ardından infüzyonla verilmeye devam edildiğinden Biçer ve ark'nın çalışmasına göre daha yüksek dozda uygulanmış olup; cerrahi standardizasyon yapılmıştır.

Kardiyak cerrahide (koroner arter by-pass cerrahisinde) anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce başlatılan (50ng./kg/dk) ve cerrahinin sonuna kadar verilen iv sürekli deksmedetomidin infüzyonunun (7ng/kg/dk); anestezi sonrası titreme frekansını %57 ile %33 azalttığı bulunmuştur (4). Fakat bu çalışmada sadece titreme var veya yok şeklinde değerlendirilmiştir ve bu sonuç çalışmanın asıl amacı olmayıp, ikincil bir gözlemdir. Bu çalışmada titremenin sistemik oksijen tüketimini, dolayısıyla kalbin iş yükünü arttırması dolayısıyla zararlı olduğu; miyokardın oksijen ihtiyacı ile oksijenin sağlanması arasında dengesizlik yaratabileceği vurgulanmıştır (4).

Klonidin (4µg/kg), deksmedetomidin (2,5µg/kg) veya salinin im olarak premedikasyon amaçlı uygulandığı ve perioperatif oksijen tüketimi ve hemodinamik durumların karşılaştırıldığı; plastik cerrahide operasyon uygulanan toplam 30 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, klonidin ve deksmedetomidin grubunda hiçbir hastada postoperatif titremeye rastlanmamış ancak plasebo grubunda da yalnız iki hastanın titremesi, intraoperatif olarak uygulanan propofol ve yüksek doz fentanille bağlanmıştır (124).

Daha önce de bahsettiğimiz gibi anestezi sonrası titremenin primer nedeni anestezi maddelerin indüklediği termoregülasyon inhibisyonuna bağlı perioperatif hipotermi olmakla beraber titreme, non termoregülatuar titreme olarak adlandırılan kutanöz vazodilatasyonla beraber de görülebilir ki; bunun da bir nedeni ağrıdır (2, 30). Postoperatif ağrının tremor benzeri non termoregülatuar titremeyi arttırıcı etki ettiğini gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (125, 126). Literatürdeki deksmedetomidinin analjezik özelliği ile ilgili daha önce yapılmış çalışmalara baktığımızda; deksmedetomidinin analjezik etkileri ile ilgili gözlemler hayvan ve insan çalışmalarında

korelasyon göstermektedir. Termal ağrı modelleri kullanılarak yapılan hayvan çalışmalarında klonidin ve deksmedetomidinin sistemik uygulanişından sonra önemli oranda analjezik etki sağladıkları görülmüştür (127). Lawrence ve ark. anestezi indüksiyonundan önce verilen tek doz i.v deksmedetomidinin (2µg/kg) anestezi ve postoperatif analjezi ihtiyacını azalttığını göstermişlerdir (29). İntraoperatif olarak operasyon bitiminden 30 dakika önce deksmedetomidinin bolus (1µg/kg 10 dk'da) ve 4 saat boyunca infüzyon (0.4µg/kg/st) uygulandığı ve morfin sülfatla karşılaştırıldığı bir çalışmada, deksmedetomidinin postoperatif dönemde ağrıyı azalttığı ve operasyon sonundaki bir saatlik dönemde ek ağrı kesici ihtiyacı gerektirmediği bulunmuştur (128). Deksmetomidin ağrı ve analjezik ihtiyacını azaltıcı etkisine sempatik sinir uçları, locus coeruleus ve spinal korddaki α_2 -adrenöseptörlerin stimülasyonu aracılık ediyor olabilir (1, 129). Bizim çalışmamızda da derlenme odasında hastaların VAS skorları değerlendirilerek VAS skoru 4 ve üzerindeki hastalara NSAİİ olan diklofenak sodyum yapılmıştır. Her iki grupta ilk 30 dakikadaki VAS skorlarının karşılaştırılmasında plasebo grubunda VAS skorları deksmedetomidin grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken; ilk analjezik ihtiyacına ulaşma süresi de yine plasebo grubunda deksmedetomidin grubuna göre daha kısa bulunmuştur. Bu sonuç deksmedetomidinin özellikle postoperatif ilk 30 dakikada ağrıyı ve ağrı kesici ihtiyacını azalttığını göstermektedir. Deksmetomidin grubundaki hastalarda titreme insidansının azlığı, hastaların daha az ağrı duymalarına da bağlanabilir.

α_2 reseptör agonistlerinin anestetik madde kullanımını azaltıcı etkileri de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (69, 79, 73, 80). α_2 agonistler santral noradrenalin iletimini inhibe ederler, böylece noradrenerjik nöroiletiyle ilişkili olan volatil anesteziklerin MAC değerlerini azaltırlar (130).

Scheinin ve ark. yaptıkları im deksmedetomidinin premedikasyonunun plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada, deksmedetomidinin perioperatif ve postoperatif opioid ve nonopioid ihtiyacını azalttığını gösterilmiştir. Bu çalışmada ek fentanil klinik ve kardiyovasküler kriterlere göre uygulanmıştır (78).

Triltsch ve ark. yoğun bakımda BIS monitorizasyonu altında deksmedetomidini sedatif ve analjezik etkileri açısından plaseboyla karşılaştırdıkları çalışmada deksmedetomidinin hastalarda ek propofol ve morfin ihtiyacını azalttığını görmüşlerdir (131).

Bizim BIS monitorizasyonu uyguladığımız bu çalışmamızda plasebo grubunda 7 hastada intraoperatif fentanil ihtiyacı olurken; deksmedetomidin grubunda hiçbir hasta da intraoperatif fentanil ihtiyacı olmamıştır. Bu sonuç da deksmedetomidinin uygulanan anestetik madde ihtiyacını azalttığını bildiren literatür bilgilerini desteklemektedir.

Deksmedetomidinin solunum depresyonuna yol açmaksızın hastaların uyandırılabilir ve koopere oldukları bir sedasyon ve analjezi sağladığı; gerek yoğun bakımlarda, gerek intraoperatif sedasyonda güvenle kullanılabilirdiği, deksmedetomidin alan hastaların, sözel uyarıyla sedasyon durumlarından kolaylıkla uyandırılabilirdiği, sözel emirlere ve psikomotor testlere cevap verebildikleri gösterilmiştir (132, 133). Bir olgu sunumunda BIS monitorizasyonu altında yapılan uyanık kraniyotomide deksmedetomidin infüzyonunun hastanın hemodinamik olarak stabil olduğu ve kooperasyon kurabilirdiği bir sedasyon sağladığı belirtilmiştir (132). Deksmedetomidin uyanık kraniyotomilerde, elektif ortopedi ameliyatlarında ve herni onarımlarında da intraoperatif sedasyon amaçlı kullanılmıştır (128, 133)

Arain ve ark'nın yaptığı çalışmada (134) rejyonel anesteziye BIS monitorizasyonu altında, intraoperatif propofol ve deksmedetomidin infüzyonları karşılaştırılmış ve özellikle deksmedetomidin sedasyonunun geç başlayıp geç sonlandığı görülmüştür. Her iki ilaç psikomotor aktiviteyi ve solunumu etkilemezken intraoperatif dönemde propofolün, postoperatif dönemde ise deksmedetomidinin ortalama kan basıncını daha çok düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak deksmedetomidin postoperatif dönemde analjezik ihtiyacını azaltmıştır. Arain ve ark'nın yaptığı bu çalışmada BIS değerleri 70-80 aralığında olacak şekilde deksmedetomidin 1µg/kg'dan 10 dakikalık yükleme dozunun ardından ortalama 0,7µg/kg/st dozunda infüzyon şeklinde operasyonun sonuna kadar uygulanmıştır. Hall ve ark.'nın yaptığı intraoperatif iki ayrı dozda (0,2 µg/kg/st ve 0,6 µg/kg/st) deksmedetomidin

infüzyonunun karşılaştırıldığı çalışmada ise düşük doz deksmedetomidin infüzyonu verildiğinde sedasyonun sözel ve fiziksel uyarıya hızlı cevap verecek derecede olduğu gösterilmiştir (135).

Biz de çalışmamızda, diğer çalışmalarda belirtildiği gibi deksmedetomidin grubundaki hastaların derlenme odasında sözel ve fiziksel uyarıya yanıt verebilir, koopere olabilir şekilde sedatize olduklarını izledik. Deksmetomidin grubunda hastalarda RAMSEY sedasyon skorlarının zamanla birlikte azaldığını; bu değişikliğin anlamlı olduğunu ayrıca plasebo grubuna göre tüm zamanlarda sedasyon skorlarının anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu gözledik.

Anestezi sonrası titremenin önlenmesi ve tedavisi için birçok ilaç kullanılmıştır, fakat ideal bir ilaç henüz bulunamamıştır. Opioidler titremenin tedavisinde etkilidirler fakat gerekli olduğu durumlarda tekrarlanan dozlarda solunum depresyonu riski artmıştır (136). Titremenin tedavisinde 25 mg petidin diğer birçok opioidden daha etkili olup; direk olarak termoregulator merkez üzerinden etki etmektedir (137). Wrench ve ark. anestezi sonrası titremenin etkili bir şekilde tedavisinde minimum gerekli meperidin dozunu 0.35mg/kg olarak rapor etmişlerdir (138). Yine Horn ve ark. anestezi sonrası titremenin önlenmesinde 0,5 mg/kg meperidin kullanmışlar ve hiçbir hastaları titreme gözlemlememişlerdir (37). Biz de çalışmamızda bu yüzden titreyen hastaların tedavisinde 0,5 mg/kg iv meperidin kullandık.

Bulantı ve kusma genel anesteziden sonra postoperatif dönemde hastalarda sıkça görülebilen rahatsız edici bir durumdur. Bu sebepten dolaydır ki titreme tedavisinde kullanılan ilaçlar yan etkileri açısından değerlendirildiğinde, petidin titremenin tedavisinde oldukça etkili olmasına rağmen bulantı ve kusma önemli yan etkileridir. Yine opioidlerin bulantı ve kusma gibi yan etkileri bilinmektedir. Ayrıca petidin bir dezavantajı daha önceden hastaya uygulanmış opioidler ve anestetik ilaçlarla etkileşerek solunum depresyonuna neden olabilmesidir. Bulantı deksmedetomidin ile yapılan çalışmalarda gösterilmiş olan bir yan etkidir (76). Yapılan bazı çalışmalarda ise deksmedetomidinin bulantı yapıcı özelliği açısından plaseboyla farkı bulunamamıştır (129). Bizim çalışmamızda her iki grupta da

iki hastanın bulantı şikayeti mevcut olup deksmedetomidin ve placebo grubu arasında bulantı ve kusma yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca İki grupta da ayılmada 60. dakikadan önce bulantı sebebiyle antiemetik olarak metoklopramid enjeksiyonu yapılan 2'şer hasta çalışma dışı bırakılmıştır; bu da gruplar arasında herhangi bir fark oluşturmamıştır. Bizim çalışmamızda bulantı ve kusması olan hastaları çalışma dışı bırakmamızdaki amaç ise bu hastalara uygulanan selektif bir dopamin (D2) reseptör antagonisti olan ve parasempatomimetik aktivitesi bulunan metaklorpromidin de titremeyi etkileyebileceğinin bilinmesinden dolayıdır (29). Nitekim antiemetik ilaçlar olarak tanınan 5-HT3 reseptör antagonistlerinin de anestezi sonrası titreme üzerindeki etkileri açısından araştırılmalar bulunmaktadır (35, 36). Powell ve ark.'nın yaptıkları çalışmada anestezi indüksiyonu öncesinde verilen 8 mg ondansetronun santralden periferik ısı redistribüsyonunu bozmaksızın anestezi sonrası titreme insidansını azalttığı bulunmuştur; bu da serotenerjik yolların da anestezi sonrası titremenin regülasyonunda rolü olabileceğini düşündürmektedir (35).

Deksmedetomidinin tercih sebebi olabilecek bir diğer özelliği ise hastalarda uyandırılabilir bir sedasyon sağlarken petidin ve opioidlerde görülebilen solunum depresyonu etkilerinin tersine solunum depresyonu yapmamasıdır (129). Bu çalışmada da ekstübasyon sonrasında hiçbir hastamızda solunum depresyonuna rastlamadık. Ancak çalışmada ekstübasyon süreleri karşılaştırıldığında deksmedetomidin infüzyonu yapılan grupta ekstübasyon zamanının SF verilen gruba göre uzadığı, bu sürenin de istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında Biçer ve ark.'nın cerrahinin sonuna doğru tek doz iv 1,0 µg/kg deksmedetomidini bolus uyguladığı ve 0,5 mg/kg bolus meperidin ve plasebo ile karşılaştırdığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak deksmedetomidin grubunda ve meperidin grubunda ekstübasyon zamanlarının plasebo grubuna göre anlamlı olarak uzadığı görülmüştür (92). Deksmedetomidinin trakeal entübasyon öncesi tek doz bolus olarak 0,5µg/kg olarak verildiği bir başka çalışmada ise plasebo grubuna göre ekstübasyon süresini uzatmadığı görülmüştür (139). Bizim çalışmamızda ise

deksmedetomidin infüzyonu yükleme dozu olarak 10 dakika içinde 1,0 µg/kg, idamede ise 0,4 µg/kg/st dozda uygulanmıştır dolayısıyla uygulanan dozun farklılığı ve uygulama süresinin uzun olması ekstübasyon süresini etkilemiş olabilir. Yine ekstübasyon zamanının uzamasını solunum depresyonuna bağlı olmadığını ancak ilacın sedasyon ve analjezik etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Nitekim deksmedetomidinin sedasyon ve analjezik etkisi de hastanın endotrakeal tüpün toleransını arttırdığı ekstübasyon sırasında öksürük gibi refleksleri azalttığı gösterilmiştir (139). Belleville ve ark. ise (nev 70) yüksek doz (1-2 µg/kg) deksmedetomidin 2 dakika içinde verilirse hızlı bir sedasyonla birlikte obstrüktif apne periyodunun görüldüğünü belirtmiştir. Ancak obstrüktif apnenin solunumun baskılanmasına değil, derin sedasyona bağlı olduğu işaret edilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda intraoperatif infüzyon şeklinde uygulanan deksmedetomidinin postoperatif titremenin sıklığını ve şiddetini yan etkilere yol açmaksızın azalttığı görülmüştür.

Klonidinin titremeyi nasıl durdurduğu bilinmemektedir fakat klonidin ve deksmedetomidinin belirgin bir şekilde vazokonstriksiyon ve titreme eşliğini düşürmesi, titremeyi periferik olarak değil de santral termoregülatuar sistem üzerinde rol oynayarak önlediklerini düşündürmektedir (140).

α_2 -adrenerjik agonistlerin titreme önleyici etkileri için anatomik hedefleri üç seviyede bulunabilmektedir, deksmedetomidin de titreme önleyici etkisini bu üç hedef seviyedeki mekanizmalarla yapıyor olabilir:

- Birincisi ufak dozda iv klonidin lokus coeruleus'ta spontan tetikleme hızını azaltmaktadır ve indirek olarak dorsal raphe çekirdeğindeki norepinefrinin indüklediği serotonerjik nöronların tetiklenmesini azaltır.
- İkinci olarak lokus coeruleus'taki α_2 -adrenerjik agonist aktivitesi spinal kordaki α_2 -adrenoseptörlerin aktivasyonunu arttırabilir. İntratekal α_2 -adrenerjik agonistler dinorfin salgırlar ve norepinefrin ve asetilkolin salınımını sitümüle ederler. Dinorfin spinal kordda yüksek konsantrasyonda bulunur ve antinosisepsiyonda görev alır. Bu nörotransmitterlerin arka boynuzdaki depresör etkileri ciltten kaynaklanan termal girdileri hafifletebilir.

- Üçüncü olarak hipotalamus yüksek oranda α_2 -adrenoseptör içerir. Hipotalamusta norepinefrin α_2 -adrenoseptörleri aktive eder, metabolik ısı üretimini düşürür ve hipotermiye neden olur. Anterior hipotalamik alanın bir selektif α_2 -adrenoseptör agonisti olan yohimbin ile ön tedavisi klonidine olan hipotermik cevabı azaltır (8).

Sonuç olarak biz çalışmamızda intraoperatif başlangıçta yükleme dozunu takiben infüzyon şeklinde operasyon sonuna kadar uygulanan deksmedetomidinin postoperatif titremeyi ve erken postoperatif dönemde analjezik ihtiyacını azalttığı kanısına verdik.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

İntraoperatif olarak uygulanan deksmedetomidin infüzyonu postoperative titreme insidansını ve şiddetini azaltmaktadır.

Deksmedetomidin vücut kor ısısını plaseboya göre daha fazla düşürmektedir. fakat zaman içinde timpanik ısılardaki artış benzerdir. Deksmedetomidin alan hastalar normal vücut ısılarına daha geç ulaşmaktadırlar.

Deksmedetomidin uygulanan hasta grubunda plaseboya göre:

- ✓ İntraoperatif opioid ihtiyacı azalmıştır,
- ✓ Postoperatif analjezik ihtiyacı azalmış ve ilk analjezik ihtiyacına ulaşma süresi uzamıştır,
- ✓ Ekstübasyon zamanı uzamıştır,
- ✓ Yan etki olarak hastalarda atropine cevap veren bradikardi gözlenmiştir.

Deksmedetomidin uygulanan hasta grubunda postoperatif dönemde uyandırılabilir sedasyon gözlenmiştir.

Sonuç olarak; deksmedetomidinin postoperatif titremeyi azaltmak için intraoperatif olarak başlangıçta yükleme dozunu takiben infüzyon şeklinde uygulanabileceği kanısına varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Buggy DJ, Crossley AWA. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanaesthetic shivering. *Br J Anaesth.* 2000 May; 84 (5): 615-28. Review.
2. Alfonsi P. Postanaesthetic shivering: epidemiology, pathophysiology, and approaches to prevention and management. *Drugs.* 2001; 61 (15): 2193-205. Review.
3. Talke P, Tayefeh F, Sessler DI, et al. Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1997 Oct;87 (4): 835-41.
4. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology.* 1997 Feb;86 (2): 331-45.
5. Erkola O, Korttila K, Aho M, Haasio J, Aantaa R, Kallio A. Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.* 1994 Oct;79 (4): 646-53.
6. Sessler DI. Temperature monitoring. In: Millar RD, ed. *Anaesthesia.* New York: Churchill Livingstone, 2005; 1571-97.
7. Sessler DI. Perianesthetic thermoregulation and heat balance in humans. *FASEB J* 1993; 7: 638-44.
8. De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering. *Anesthesiology* 2002; 96(2): 467-84.
9. Guyton AC. Body temperature, temperature regulation and fever. In: Guyton AC, Hall JE, eds. *Textbook of Medical Physiology* 9th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996; 911-22.
10. Kurz A, Plattner O, Sessler DI, et al. The threshold for thermoregulatory vasoconstriction during nitrous oxide/isoflurane anesthesia is lower in elderly than in young patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 465-9.

11. Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Clinical Anesthesiology, LANGE. Third Edition: 117-118 and 940-1.
12. Dhar P. Managing perioperative hypothermia. J Anesth 2000; 14: 91-97.
13. Esener Z. Klinik anestezi. Logos yayıncılık Eylül 1997; 378-83.
14. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology, 7th ed, Philadelphia, EB Saunders, 1986; 1225-40.
15. Iazzo PA, Kehler CH, Carr RJ, et al. Prior hypothermia attenuates malignant hyperthermia in susceptible swine. Anesth Analg 1996; 82: 782-89
16. Hynson J, Sessler DI, Moayeri A. The effects of pre-induction warming on temperature and blood pressure during propofol-nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 1993; 79: 219-24.
17. Sessler DI, Schroeder M. Heat loss in humans covered with cotton hospital blankets. Anesth Analg 1993; 77: 73-7.
18. Hynson JM, Sessler DI. Intraoperative warming therapies: a comparison of three devices. J Clin Anesth 1992; 4: 194-9.
19. Bissonette B, Sessler DI. Passive or active inspired gas humidification increases thermal steady state temperatures in anesthetized infants. Anesth Analg 1989; 69: 783-8.
20. Morris RH, Kumar A. The effect of warming blankets on maintenance of body temperature of anesthetized, paralyzed adult patient. Anesthesiology 1972; 36: 408-11.
21. Gendron F. Burns occurring during lengthy surgical procedures. J Clin Eng 1980; 5: 20-4.
22. Giesbrecht GG, Ducharme MB, McGuire JP. Comparison of forced-air patient warming systems for perioperative use. Anesthesiology 1994; 80: 671-9.
23. Sellden E, Brundin T, Wahren J. Augmented thermic effect of amino acids under general anaesthesia: a mechanism useful for preventing of anaesthesia-induced hypothermia. Clin Sci 1994; 86: 611-8.

24. Brundin T, Wahren J. Influence of protein ingestion on human splanchnic and whole body oxygen consumption, blood flow and blood temperature. *Metabolism* 1994; 43: 626-32.
25. Sahin A, Aypar U. Effect of amino acid solutions on intraoperative hypothermia and postoperative shivering. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002; 46: 64-67.
26. Webb PJ, James FM III, Wheeler AS. Shivering during epidural analgesia in women in labor. *Anesthesiology* 1981; 55: 706-7.
27. Crossley AW. Six months of shivering in a district general hospital. *Anaesthesia* 1992; 47: 845-8.
28. Singh P, Harwood R, Cartwright DP, Crossley AW. A comparison of thiopentone and propofol with respect to the incidence of postoperative shivering. *Anaesthesia* 1994; 49: 996-8.
29. Baxendale BR, Mahajan RP, Crossley AW. Anticholinergic premedication influences the incidence of postoperative shivering. *Br J Anaesth* 1994; 72: 291-4.
30. Horn E-P. Postoperative shivering; aetiology and treatment. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1999; 12: 449-53.
31. Sellden E, Branstrom R, Brundin T. Preoperative infusion of amino acids prevents postoperative hypothermia. *Br J Anaesth* 1996; 76 (2): 227-34.
32. Camus Y, Delva E, Just B, et al. Leg warming minimizes core hypothermia during abdominal surgery. *Anesth Analg* 1993; 77 (5): 995-9.
33. Rosa G, Pinto G, Orsi P, et al. Control of post anaesthetic shivering with nefopam hydrochloride in mildly hypothermic patients after neurosurgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 90-5.
34. Joris J, Banache M, Bonnet F, et al. Clonidin and ketanserin both are effective treatment for postanesthetic shivering. *Anesthesiology* 1993; 79 (3): 532-9.

35. Powell RM, Buggy DJ. Ondansetron given before induction of anesthesia reduces shivering after general anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 90 (6): 1423-7.
36. Bock M, Sinner B, Göttlicher M, et al. Dolasetron prevents postanesthetic shivering (abstract). *Anesthesiology* 1999; 91: A-1184.
37. Horn EP, Standl T, Sessler DI, et al. Physostigmine prevents postanesthetic shivering as does meperidine or clonidine. *Anesthesiology* 1998; 88:108-13.
38. Liu WHD, Luxton MC. Effect of prophylactic fentanyl on shivering in elective caesarean section under epidural analgesia. *Anaesthesia* 1991; 46: 344-8.
39. Shehabi Y, Gatt S, Buckman T, et al. Effect of adrenaline, fentanyl and warming of injectate on shivering following extradural analgesia in labour. *Anesth Intens Care* 1990; 18: 31-7.
40. Lyons B, Carroll M, McDonald NJ. The treatment of postanaesthetic shivering: A double blind comparison between alfentanil and pethidine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 979-82.
41. Sevarino FB, Johnson MD, Lema MJ, et al. The effect of epidural sufentanil on shivering and body temperature in the parturient. *Anesth Analg* 1989; 68: 530-3.
42. Wheelahan JM, Leslie K, Silbert BS. Epidural fentanyl reduces the shivering threshold during epidural lidocaine anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87: 587-90.
43. Kurz A, Ikeda T, Sessler DI, et al. Meperidine decreases the shivering threshold twice as much as vasoconstriction threshold. *Anesthesiology* 1997; 86 (5): 1046-54.
44. Greif R, Laciny S, Rajek A, et al. Neither nalbuphine nor atropine possesses special anti-shivering activity. *Anaesth Analg* 2001; 93: 620-7.
45. Kizilirmak S, Karakas SE, Akça O, et al. Magnesium sulphate stops postanesthetic shivering. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 813: 799-806.

46. Sharma DR, Thakur JR, Ketamine and shivering. *Anaesthesia* 1990; 45: 252-3.
47. Dal D, Kose A, Honca M, et al. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *Br J Anaesth* 2005; 95 (2): 189-192.
48. Brichard G, Johnstone M. The effect of methylphenidate (Ritalin) on post-halothane muscular spasticity. *Br J Anaesth* 1970; 42 (8): 718-22.
49. Sarma V, Fry ENS. Doxapram after general anaesthesia: Its role in stopping shivering during recovery. *Anaesthesia* 1991; 46 (6): 460-1.
50. Singh P, Dimitriou V, Mahajan RP, et al. Double-blind comparison between doxapram and pethidine in the treatment of postanaesthetic shivering. *Br J Anaesth* 1993; 71: (5): 685-8.
51. The dexmedetomidine source. <http://www.dexmedetomidine.com/>
52. Tamsen A, Gordh T. Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet* 1984; 2: 231-2.
53. Clarke KW, Hall LW. "Xylazine"- a new sedative for horses and cattle. *Vet Rec* 1969; 85: 512-7.
54. Bloor BC, Flacke WE. Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. *Anesth Analg* 1982; 61: 741-5.
55. Segal IS, Vickery RG, Walton JK, et al. Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through postsynaptic alpha₂ adrenergic receptor. *Anesthesiology* 1988; 69: 818-23.
56. Doze VA, Chen BX, Maze M. Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of central alpha₂ adrenoceptors. *Anesthesiology* 1989; 71: 75-9.
57. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH et al. Dexmedetomidine: a novel sedative agent. *BUMC Proceedings* 2001;14: 13-21.
58. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky D.A. Intravenous nonopioid anesthetics. Chapter 10. In: Millar RD, ed. *Anaesthesia*. New York: Churchill Livingstone, 2005; 355-9 .
59. Abbott Laboratories. Precedex. Dexmedetomidine Hydrochloride Injection prescribing information. Abbott Laboratories, USA, 2001.

60. Nakamura M, Ferreira SH. Peripheral analgesic action of clonidine: mediation by release of endogenous enkephalin-like substances. *Eur J Pharmacol* 1988; 146: 223-8.
61. Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR, et al. Assessment of the role of alpha 2- adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1339-44.
62. Scheinin H, Aantaa R, Anttila M, et al. Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific alpha-2- adrenoceptor antagonist atipamezole: a pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1998; 89: 574-84.
63. Virtanen R, Savola JM, Saano V, et al. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2- adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988; 150(1-2): 9-14.
64. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. 1. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992; 77: 1125-33.
65. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, et al. Dexmedetomidine, an alpha 2- adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynaecologic surgery. *Anesthesiology* 1990; 73: 230-5.
66. Aho M, Erkola O, Kallio A. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth* 1993; 5: 194-203.
67. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382-94.
68. Mantz J. Alpha2-adrenoceptor agonists: analgesia, sedation, anxiolysis, haemodynamics, respiratory function and weaning. *Clinical Anesthesiology* 2000; 14: 433-48.
69. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs Today* 1999; 35: 151-7.

70. Talke P. Pharmacodynamics of alpha₂-adrenoceptor agonists. *Clinical Anesthesiology* 2000; 14: 271-83.
71. Dyck JB, Maze M, Haack C, et al. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78: 813-20.
72. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, et al. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynaecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1993; 75: 932-9.
73. Scheinin B, Lindgren L, Randell T, et al. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and perioperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68: 126-31.
74. Talke P, Li J, Jain U, et al. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anaesthesia* 1995; 82: 620-33.
75. Tonner P.H., Scholz J. Pre-anaesthetic administration of alpha₂-adrenoceptor agonists. *Clinical Anesthesiology* 2000; 14: 305-20.
76. Bhana N, Goa K.L, Mc Clellan K.J. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59: 263-8.
77. Venn RM, Grounds RM: Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: Patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001; 87: 684-90.
78. Scheinin H, Jaakola ML, Sjövall S, et al. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anaesthesia. *Anesthesiology* 1993; 78: 1065-75.
79. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel alpha₂-adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs of the future* 1993; 18: 49-56.
80. Aho M, Erkola O, Kallio A, et al. Dexmedetomidine infusion for maintenance of anaesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1992; Dec: 75: 940-6.

81. Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine Curr Opin Crit Care 2001; 7: 221-6.
82. El-Tahir KE-DH. Dexmedetomidine a sedative-analgesic drug for the 21st century. M.E.J Anesth 2002; 16(6): 577-85.
83. Virkkila M, Ali-Melkkila T, Kanto J, et al. Dexmedetomidine as intramuscular premedication for day-case cataract surgery. A comparative study of dexmedetomidine, midazolam and placebo. Anaesthesia 1994; 49: 853-8.
84. Scheinin H, Karhuvaara S, Olkkola KT, et al. Pharmacodynamics pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. Clin Pharmacol Ther 1992; 52: 537-46.
85. Bilotta F., Pietropaoli P., La Rosa I., et al. Effects of shivering prevention on haemodynamic and metabolic demands in hypothermic postoperative neurosurgical patients. Anaesthesia 2001; 56: 514-19.
86. Hurford W.E. Sedation. In: Hurford WE. Critical care handbook of the Massachusetts General Hospital. Lippincott Williams and Wilkins. Third addition. 2000: 100.
87. Horn EP, Werner C, Sessler DI, et al. Late intraoperative clonidine administration prevents postanesthetic shivering after total intravenous or volatile anesthesia. Anesth Analg. 1997; 84: 613-7.
88. Piper SN, Suttner SW, Schmidt CC, et al. Nefopam and clonidine in the prevention of postanaesthetic shivering. Anaesthesia 1999; 54: 683-702.
89. Crossley AW. Editorial. Peri-operative shivering. Anaesthesia 1992; 47: 193-5.
90. Majahan RP, Grover VK, Sharma SL, et al. Intraocular pressure change during muscular hyperactivity after general anesthesia. Anesthesiology 1987; 66: 419-21.
91. Rosa G, Pinto G, Orsi P, et al. Control of postanaesthetic shivering with nefopam hydrochloride in mildly hypothermic patients at neurosurgery. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1995; 39: 90-5.

92. Bicer C, Esmoğlu A, Akin A, et al. Dexmedetomidine and meperidine prevent postanaesthetic shivering. *European Journal of Anaesthesiology* 2006; 23: 149-53.
93. Piper SN, Röhm KD, Suttner SW, et al. A comparison of nefopam and clonidine for the prevention of postanaesthetic shivering: A comparative, double-blind and placebo-controlled dose-ranging study. *Anaesthesia* 2004; 59: 559-64.
94. Sia S. I.v. clonidine prevents post-extradural shivering. *Br J Anaesth.* 1998; 81: 145-146.
95. Nicolaou G, Chen AA, Johnston CE, et al. Clonidine decreases vasoconstriction and shivering thresholds, without affecting the sweating threshold. *Can J Anaesth.* 1997 Jun; 44(6): 636-42.
96. Piper SN, Fent MT, Röhm KD, et al. Urapidil does not prevent postanesthetic shivering: a dose-ranging study. *Can J Anesth* 2001; 48(8): 742-7.
97. Frank SM, Fleisher LA, Olson KF, et al. Multivariate determinants of early postoperative oxygen consumption in elderly patients. Effects of shivering, body temperature, and gender. *Anesthesiology* 1995; 83 (2): 241-9.
98. Cohen M. An investigation into shivering following anaesthesia: preliminary report. *Proc R Soc Med* 1967; 60 (8): 752-3.
99. Moir DD. Halothane and postoperative shivering. *Anesth Analg* 1963; 42 (4): 423-8.
100. Soliman MG, Gillies DM. Muscular hyperactivity after general anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1972; 19 (5): 529-35.
101. Vassilieff N, Rosencher N, Sessler DI, et al. The shivering threshold during spinal anesthesia is reduced in the elderly. *Anesthesiology* 1995; 83: 1162-6.
102. Ozaki M, Sessler DI, Suzuki H, et al. The threshold for thermoregulatory vasoconstriction during nitrous oxide/sevoflurane anesthesia is reduced in the elderly patients. *Anesth Analg* 1997; 84: 1029-33.

- 103.** Carli F, Gabrielczyk M, Clark MM, et al. An investigation of factors affecting postoperative rewarming of adult patients. *Anaesthesia* 1986; 41: 363-9.
- 104.** Heffline MS. A comparative study of pharmacological versus nursing interventions in the treatment of postanesthesia shivering. *J Post Anaesth Nurs.* 1991 Oct; 6(5): 311-20.
- 105.** Harwood C,J, Singh P, Cortwright D.P, et al. The effect of different end-tidal volatile agent and carbon dioxide concentrations up on the incidence of postoperative shivering. *Anaesthesia* 1995; 50: 786-8.
- 106.** Lee DS, Shaffer MJ. Low incidence of shivering with chronic propranolol therapy (letter). *Lancet* 1986; I (8479): 500.
- 107.** Tammisto T, Tigerstedt I. Restlessness and shivering after naloxan reversal of fentanyl-supplemented anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1979; 23(1): 51-6.
- 108.** Sessler DI, Olofsson CI, Rubinstein E.H, et al. The thermoregulatory threshold in humans during halothane anaesthesia. *Anesthesiology* 1988; 68: 836-42.
- 109.** Sessler DI, Olofsson CI, Rubinstein EH. The thermoregulatory threshold in humans during nitrous oxide-fentanyl anaesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 357-64.
- 110.** Cheong KF, Low TC. Propofol and postanaesthetic shivering. *Anaesthesia* 1995; 50: 550-2.
- 111.** Techanivita A, Rodanant O, Tachawatnawisal W, et al. Intrathecal fentanyl for preventing of shivering in caserean section. *Anaesthesia* 1995; Nov; 50(11):1010-1.
- 112.** Chow TC, Cho PH. The influence of small dose intrathecal fentanyl on shivering during transurethral resection of prostate under spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1994; 32(3):165-70. Abstract.
- 113.** Khan ZP, Munday I.T, Jones RM, et al. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1:Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth.* 1999; 83: 372-80.

114. Grounds M. Dexmedetomidine: phase III results. Proceedings from the 19th international symposium on intensive care and emergency medicine; 1999 mar 16-19; Brussels; 15-8.
115. Chan WS, Irwin MG, Tong WN, Lam YH. Prevention of hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section: ephedrine infusion versus fluid preload. *Anaesthesia* 1997; 52(9): 908-13.
116. El-Gamal N, El-Kassabany N, Frank SM, et al. Age-related thermoregulatory differences in a warm operating room environment (approximately 26 degrees C). *Anesth Analg* 2000; 90(3): 694-8.
117. Heffline MS. A comparative study of pharmacological versus nursing interventions in the treatment of postanesthesia shivering. *J Post Anesth Nurs* 1991 6(5): 311-20. ABSTRACT.
118. Perl T, Brauer A, Quintel M. Prevention of perioperative hypothermia with forced-air-warming systems and upper-body blankets-ump.com. *Surg Technol Int* 2006; 15: 19-22. ABSTRACT.
119. Kaudasch G, Schempp P, Skiers P, et al. The effect of convection warming during abdominal surgery on the postoperative heat balance. *Anaesthesist*. 1996 45(11): 1075-81. ABSTRACT.
120. Delaunay L, Bonnet F, Duvaldestin P, et al. Clonidine decreases postoperative oxygen consumption in patients recovering from general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1991; 67: 397-401.
121. Holdcroft A, Hall GM. Heat loss during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1978; 50: 157-64.
122. Quintin L, Viale JP, Annat G, et al. Oxygen uptake after major abdominal surgery: effect of clonidine. *Anesthesiology* 1991; 74: 236-41.
123. Bilotta F, Pietropaoli P, Sanita R, et al. Nefopam and tramadol for prevention of shivering during neuroaxial anesthesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2002; 27: 380-4.
124. Taittonen MT, Kirvela OA, Aantaa R, et al. Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *Br J Anaesth* 1997; 78: 400-6.

125. Horn E-P, Sessler DI, Standl T, et al. Non-thermoregulatory shivering in patients recovering from isoflurane or desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 878-86.
126. Horn E-P, Schroeder F, Wilhelm S, et al. Postoperative pain facilitates non-thermoregulatory tremor. *Anesthesiology* 1999; 91: 979-84.
127. Cortinez LI, Hsu Y-W, Sum-Ping ST, et al. Dexmedetomidine Pharmacodynamics: Part II. *Anesthesiology* 2004; 101: 1077-83.
128. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, et al. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg.* 2004 Jan; 98(1):153-8, table of contents.
129. Shelly MP. Dexmedetomidine: a real innovation or more of the same. *Br J Anaesth* 2001; 87: 678-9.
130. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, et al. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991; 74: 997-1002.
131. Triltsch AE, Welte M, Von Homeyer P, et al. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med.* 2002; 30: 1007-14.
132. Bekker AY, Kaufman B, Samir H, et al. The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy. *Anesth Analg.* 2001; 92 (5): 1251-3.
133. Mack PF, Perrine K, Kobylarz E, et al. Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2004; 16 (1): 20-5.
134. Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg* 2002; 95: 461-6.
135. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90: 699-705.

- 136.** Vanderstappen I, Vandermeersch E, Vanacker B, et al. The effect of prophylactic clonidine on postoperative shivering. A large prospective double-blind study. *Anaesthesia*, 1996; 51: 351-355.
- 137.** Pauca AL, Savage RT, Simpson S, et al. Effect of pethidine, fentanyl and morphine on post-operative shivering in man. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1984; 28: 138-43.
- 138.** Wrench IJ, Singh P, Dennis AR, et al. The minimum effective doses of pethidine and doxapram in the treatment of postanaesthetic shivering. *Anaesthesia* 1997; 52: 32-36.
- 139.** Guler G, Akin A, Tosun Z, et al. Single-dose dexmedetomidine attenuates airway and circulatory reflexes during extubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1088-91.
- 140.** Delaunay L, Bonnet F, Liu N, et al. Clonidine comparably decreases the thermoregulatory thresholds for vasoconstriction and shivering in humans. *Anesthesiology* 1993; 79: 470-74.