



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

ANESTEZİ SONRASI TİTREMENİN ÖNLENMESİNDE
DEKSMEDETOMİDİN, MEPERİDİN VE PLASEBONUN
KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. CİHANGİR BİÇER

Danışman
Prof. Dr. ALİYE ESMAOĞLU

KAYSERİ 2004

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iv
GRAFİK LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANESTEZİ SONRASI TİTREME	3
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.1.2. PATAFİZYOLOJİ.....	3
2.2. ANESTEZİ SONRASI TİTREMENİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ	7
2.2.1. PERİOPERATİF HİPOTERMİNİN ÖNLENMESİ	7
2.2.2. ANESTEZİ SONRASI TİTREMENİN MEDİKAL TEDAVİSİ ..	8
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	19
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR.....	44
KAYNAKLAR.....	45
EKLER.....	52
TEZ ONAY SAYFASI	56

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda hazırlamış olduğum Tıpta Uzmanlık Tezi'min tüm aşamalarında her türlü yardım ve desteğinden dolayı tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Aliye Esmaoğlu'na teşekkür ederim. Tezimin tüm aşamalarında yardım ve desteğinden dolayı Sn. Yrd. Doç. Dr. Aynur Akın'a ayrıca teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim süresi boyunca bilgi, beceri ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocalarım Sn. Prof. Dr. Adem Boyacı, Sn. Prof. Dr. Aliye Esmaoğlu, Sn. Prof. Dr. Halit Madenoğlu, Sn. Doç. Dr. Elvan Tercan, Sn. Doç. Dr. Kudret Doğru, Sn. Yrd. Doç. Dr. Fatih Uğur, Sn. Yrd. Doç. Dr. Gülin Güler, Sn. Yrd. Doç. Dr. Aynur Akın, Sn. Yrd. Doç. Dr. Zeynep Tosun ve Sn. Yrd. Doç. Dr. Karamahmet Yıldız'a teşekkür ederim. Tez çalışmalarım boyunca yardım ve desteklerinden dolayı Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD'da Araştırma Görevlisi olarak çalışan bütün arkadaşlarıma, çalışma hastalarımın postoperatif takiplerinde yardımlarından dolayı derlenme odası hemşirelerine ve son olarak da Tıpta Uzmanlık Eğitimi ve tez hazırlama dönemlerinde her türlü desteği ve sabrı bana gösteren sevgili eşim Sn. Özlem Parlak Biçer'e teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ASA	:American Society of Anesthesiologist
cm	:Santimetre
°C	:Santigrad Derece
CO₂	:Karbondioksit
Dak	:Dakika
EKG	:Elektrokardiyografi
EMG	:Elektromiyografi
h	:Saat
İV	:İntravenöz
İM	:İntramusküler
KAH	:Kalp Atım Hızı
kg	:Kilogram
L	:Litre
MAO	:Monoaminoksidaz
ml	:Mililitre
mg	:Miligram
m	:Metre
mmHg	:Milimetre civa
NSAİ	:Nonsteroid antiinflamatuvar
ng	:Nanogram
N₂O	:Azot Protoksit
NMDA	:N-metil D-aspartat
O₂	:Oksijen
OAB	:Ortalama Arter Basıncı
SpO₂	:Oksijen Satürasyonu
μ	:Mü
μg	:Mikrogram

α :Alfa
 β :Beta
 κ :Kappa
 δ :Delta



TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1: Anestezi sonrası titreme değerlendirme skalası.....	21
Tablo 2: Anestezi sonrası sedasyon değerlendirme skalası.....	21
Tablo 3: Anestezi sonrası sözlü ağrı derecelendirme skalası	22
Tablo 4: Anestezi sonrası derlenme skalası.....	22
Tablo 5: Demografik özellikler ve perioperatif veriler	24
Tablo 6: Gruplarda belirlenen ekstübasyon, uyanma ve oryantasyon süreleri.....	25
Tablo 7: Gruplarda belirlenen anestezi sonrası titreme skorları.....	26
Tablo 8: Gruplarda belirlenen anestezi sonrası sedasyon skorları	27
Tablo 9: Gruplarda belirlenen anestezi sonrası sözlü ağrı derecelendirme skorları...	28
Tablo 10: Gruplarda belirlenen anestezi sonrası derlenme skorları	29
Tablo 11: Gruplarda kaydedilen vücut ısısı değerleri	30
Tablo 12: Gruplarda kaydedilen oksijen saturasyonu değerleri	33
Tablo 13: Gruplarda kaydedilen end-tidal karbondioksit değerleri	34
Tablo 14: Derlenme ünitesinde gözlenen yan etkiler	34

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa no

Grafik 1: Graplarda kaydedilen ortalama arter basıncı değişimleri.....	31
Grafik 2: Graplarda kaydedilen kalp atım hızı değişimleri	32



ÖZET

Amaç: Deksmetomidinin anestezi sonrası titreme üzerine etkisini araştırmak ve bu konuda etkinliği bilinen ve klinikte kullanılan meperidin ile karşılaştırmaktır.

Hastalar ve yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi etik kurul onayı alındıktan sonra, çalışmaya 18-50 yaş arası, ASA sınıflamasına göre I ve II olarak değerlendirilen, genel anestezi altında abdominal veya ortopedik cerrahi uygulanacak, operasyon süreleri 30 dakika ile 3 saat arasında değişen, her iki cinsten toplam 120 hasta alındı.

Anestezi indüksiyonu 5 mg/kg tiopental, 1.5 µg/kg fentanil ve 0.5 mg/kg atrakuryum ile yapıldı. Anestezi idamesi %66 N₂O ve %33 O₂ karışımı içerisinde sevofluran (%2.0 ± %0.5 end-tidal konsantrasyon) ile sürdürüldü.

Operasyon sonunda, cerrahi yara kapatılırken, randomize seçilen hastalardan Deksmetomidin Grubu'na (n=40) 1 µg/kg deksmetomidin, Meperidin Grubu'na (n=40) 0.5 mg/kg meperidin ve Plasebo Grubu'na (n=40) %5 dekstroz 10 dakikada infüze edildi. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde hastaların ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, oksijen satürasyonu ve merkezi vücut ısısı değerleri kaydedildi. Derlenme ünitesinde hastaların anestezi sonrası titreme, sedasyon, ağrı, derlenme skorları değerlendirildi ve kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalarda titreme oranları değerlendirildiğinde Plasebo Grubu'nda 40 hastadan 22'sinde (%55), Meperidin Grubu'nda 40 hastadan 4'ünde (%10) ve Deksmetomidin Grubu'nda 40 hastadan 6'sında (%15) anestezi sonrası titreme görüldü.

Deksmetomidin ve Meperidin Grupları'ndaki titreme oranları, Plasebo Grubu'na göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.05). Deksmetomidin ve Meperidin Grupları birbiri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Tablo 1. Gruplarda belirlenen anestezi sonrası titreme skorları

Ölçüm zamanları (dak.)	Plasebo Grubu (n=40)	Meperidin Grubu (n=40)	Deksmedetomidin Grubu (n=40)
0.dak.	0(0-3)	0(0-3) ^φ	0(0-3) ⁺
5.dak.	0(0-3)	0(0-3) ^φ	0(0-3) ⁺
10.dak.	0(0-3)	0(0-2) ^φ	0(0-3) ⁺
15.dak.	0(0-3)	0(0-3) ^φ	0(0-3) ⁺
20.dak.	0(0-3)	0(0-3) ^φ	0(0-3) ⁺
25.dak.	0(0-3)	0(0-3) ^φ	0(0-3) ⁺
30.dak.	0(0-3)	0(0-2)	0(0-3)
40.dak.	0(0-2)	0(0-1)	0(0-3)
50.dak.	0(0-1)	0(0-1)	0(0-2)
60.dak.	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)

Veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

+ p< 0.05 Deksmetomidin Grubu ile Plasebo Grubu karşılaştırıldığında

φ p< 0.05 Meperidin Grubu ile Plasebo Grubu karşılaştırıldığında

Sonuç: Operasyon sonunda uygulanan 1 µg/kg dozunda İV deksmedetomidin, anestezi sonrası titremeyi önlemede, 0.5 mg/kg İV meperidin kadar etkili bulunmuştur. Deksmetomidin anestezi sonrası titremeyi önlemede meperidine alternatif olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Deksmetomidin, meperidin, anestezi sonrası titreme, önleyici.

A COMPARISON OF DEXMEDETOMIDINE, MEPERIDINE AND PLACEBO IN PREVENTING POSTANESTHETIC SHIVERING

ABSTRACT

Aim: This placebo-controlled study was performed to evaluate the efficacy of dexmedetomidine compared with meperidine and placebo in preventing postanesthetic shivering.

Patients and methods: After obtaining approval from Erciyes University Medical Faculty ethics committee and informed consent, we studied 120 patients (ASA I-II) scheduled for elective abdominal or orthopedic surgery of about 30 min.-3 h duration.

General anesthesia was induced with thiopental (5 mg/kg) and fentanyl (1.5 µg/kg). Atracurium (0.5 mg/kg) was given to facilitate orotracheal intubation and general anesthesia was maintained with 66% nitrous oxide in oxygen and sevoflurane (2.0% ± 0.5% end-tidal concentration).

At the time of wound closure patients were randomly assigned to one of three groups (each group n=40): Group Dexmedetomidine received 1 µg/kg dexmedetomidine IV; Group Meperidine received 0.5 mg/kg meperidine IV and Group Placebo received dextroz 5% IV as placebo.

During preoperative, intraoperative and postoperative periods, mean arterial pressure, heart rate, oxygen saturation and central body temperatures of the patients were measured. Postanesthetic shivering, pain, recovery and sedation scores were evaluated and recorded during recovery.

Results: Postanesthetic shivering was seen as: 22 patients in Placebo Group (55%), 4 patients in Meperidine Group (10%) and 6 patients in Dexmedetomidine Group (15%).

Dexmedetomidine and meperidine significantly reduced the incidence of shivering in comparison with placebo ($p < 0.05$) whereas there were no significant differences between the Dexmedetomidine and Meperidine Groups ($p > 0.05$).

Table 1. Postanesthetic shivering scores of groups

Measuring times (min)	Placebo Group (n=40)	Meperidine Group (n=40)	Dexmedetomidine Group (n=40)
0.min.	0(0-3)	0(0-3) ^φ	0(0-3) ⁺
5.min.	0(0-3)	0(0-3) ^φ	0(0-3) ⁺
10.min.	0(0-3)	0(0-2) ^φ	0(0-3) ⁺
15.min.	0(0-3)	0(0-3) ^φ	0(0-3) ⁺
20.min.	0(0-3)	0(0-3) ^φ	0(0-3) ⁺
25.min.	0(0-3)	0(0-3) ^φ	0(0-3) ⁺
30.min.	0(0-3)	0(0-2)	0(0-3)
40.min.	0(0-2)	0(0-1)	0(0-3)
50.min.	0(0-1)	0(0-1)	0(0-2)
60.min.	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)

Data are presented as Median (min-max)

+ $p < 0.05$ Dexmedetomidine versus Placebo

φ $p < 0.05$ Meperidine versus Placebo

Conclusion: The IV administration of both dexmedetomidine (1 µg/kg) and meperidine (0.5 mg/kg) was effective in the prevention of postanesthetic shivering in our setting. Dexmedetomidine may be an alternative to meperidine for preventing postanesthetic shivering.

Key words: Dexmedetomidine, meperidine, postanesthetic shivering, preventing

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anestezi sonrası titreme, genellikle genel anestezi sonrası erken derlenme döneminde gözlenen ve bir veya birkaç kas grubunu etkileyen istemsiz hareketlerdir (1). Anestezi sonrası görülen bulantı ve kusma ile beraber hastaları en fazla rahatsız eden nedenlerin başında gelir (2). Hastalarda titreme ve üşüme hissinin yol açtığı rahatsızlığın yanında, anestezi sonrası titreme postoperatif dönemde hissedilen ağrıyı da artırmaktadır (1). Aynı zamanda titreme nedeni ile hastaların metabolik gereksinimleri ve buna bağlı olarak oksijen (O_2) tüketimi de artmaktadır (3,4).

Anestezi sonrası titreme, hastanın aktif olarak ısıtılması ile perioperatif hipotermi oluşması engellenerek önlenebilir (1,5). Ancak bu yöntem farmakolojik tedavi kadar etkili olmamaktadır. Anestezi sonrası titremenin tedavisinde opioidler (6-10), meperidin (6,11-14), tramadol (15-18), α_2 -agonistler (klonidin) (19-21), kortikosteroidler (22), fizostigmin (23), doksapram (24), nefopam (25) ve serotonin antagonistleri (26,27) gibi ilaçlar araştırma amaçlı denenmişlerdir.

Deksmedetomidin, klonidinden 8 kat daha fazla reseptör spesifitesine sahip bir α_2 -adrenerjik agonisttir (28). Deksmedetomidinin santral termoregülatör inhibisyon yapıcı ve titremeyi engelleyici etkisi gösterilmiştir (29,30). Ancak bu araştırmalar, sağlıklı gönüllüler üzerinde ve deneklerin soğutulması yolu ile oluşturulan titremeye karşı ilacın etkilerini gözlemlemek amaçlı yapılmıştır. Postoperatif dönemde anestezi sonrası görülen titreme üzerine deksmedetomidinin etkileri bilinmemektedir.

Bu çalışmada amacımız, deksmedetomidinin anestezi sonrası titreme üzerine etkisini araştırmak ve bu konuda etkinliği bilinen ve klinikte kullanılan meperidin ile karşılaştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANESTEZİ SONRASI TİTREME

2.1.1. Epidemiyoloji

Anestezi sonrası titreme insidansı %6.3 ile %66 arasında çok geniş bir aralıkta bulunmaktadır (1,11,12). Anestezi sonrası titremenin erkek cinsiyette daha sık gözleendiğini bildiren çalışmaların yanısıra her iki cinsiyet arasında fark olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (1). Ancak açık olan, anestezi sonrası titremenin genç yetişkinlerde daha sık görüldüğüdür (31).

Anestezi sonrası titremede, anestezi ve cerrahi sürenin uzunluğu ile perioperatif ısıtma uygulanmamış olması risk faktörleri arasında bulunmaktadır (31). Bazı araştırmacılar vücut ısısındaki düşme ile anestezi sonrası titreme insidansı arasında bir bağlantı olmadığını bildirirken diğer bir araştırmacı grubu bu iki durumun birbirleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Sonuçta ciddi perioperatif hipotermimin anestezi sonrası titreme öncesinde gerçekleşmiş olması, mutlak bir durum değilse de, titreme olasılığını artırdığı bir gerçektir (1).

Anestezi sonrası titreme insidansı, kullanılan anestezi ajanlarına göre de değişmektedir. Halojenli ajanların ve tiopental kullanımının titreme görülme olasılığını artırdıkları bilinmektedir. Bunların aksine propofol kullanımı ile titreme insidansı düşmektedir (1).

2.1.2. Patofizyoloji

İnsan vücudundaki derin dokuların ısısı, ateşli bir hastalık durumu haricinde, ± 0.6 °C içinde, hemen hemen sabit kalır. Çıplak bir kişi kuru havada -12.5 °C kadar düşük, ya da 60 °C kadar yüksek ısılarla maruz kalsa bile vücudun iç ısısı değişmez.

Vücut ısısının kontrol mekanizması, mükemmel olarak ayarlanmıştır. Yüzey ısı iç ısının aksine, çevre ısı ile birlikte yükselir veya düşer. Normal olarak kabul edilebilecek tek bir ısı düzeyi yoktur. Sağlıklı bireylerde yapılan ölçümler normal ısının 36 °C ile 37.7 °C sınırları arasında değiştiğini göstermiştir. Rektumdan ölçülen ısı, oral ölçülen ısıdan 0.6 °C kadar daha yüksektir. Normal vücut ısı, oral yoldan yapılan ölçümlerde 36.7 °C ile 37 °C arasında kabul edilir (32).

Vücut ısısının tamamen sinirsel feedback mekanizma ile düzenlendiği söylenebilir. Bu mekanizma da hipotalamustaki ısı düzenleme merkezlerinden ayarlanır. Hipotalamusun sıcaklığı kontrol eden mekanizmasının tümüne hipotalamik termostat adı verilir. Hipotalamik termostat sistemi, vücut ısı çok yükseldiği zaman, ıslıyı düşürmek için vazodilatasyon ve terlemeyi artırıcı, titremeyi ve kimyasal termogenezi azaltıcı mekanizmalardan yararlanır. Vazodilatasyon sonucu vücudun hemen tüm alanlarında ve özellikle de deride, kan damarları genişler. Bu durum posterior hipotalamusta, vazokonstrüksiyon yaratan sempatik merkezlerin inhibisyonu yoluyla olur. Tam bir vazodilatasyon deriye sıcaklık transfer hızını 8 kat kadar artırabilir. Vücudun iç ısı 37 °C'deki kritik sıcaklık düzeyinin üstüne çıktığı zaman terleme ve terin buharlaşması ile ısı kaybının hızında ani bir yükselme olmaktadır. Bundan sonra vücut ısısındaki her 1 °C'lik yükselme, vücuttaki bazal ısı oluşum hızının 10 katını uzaklaştırmaya yeterli bir terlemeye yol açmaktadır. Vücut çok soğuduğu zaman ısı kontrol sistemi tamamen ters işlemleri yürütür. Tüm vücutta, ve yine özellikle derideki vazokonstrüksiyon, posterior hipotalamustaki sempatik merkezlerin uyarılması ile sağlanır. Vazokonstrüksiyonun yanında sempatik uyarı, kıl folliküllerine tutunan musküler erekör pilinin kontraksiyonu ile kılları dikleştirir. Titreme gibi metabolik sistemler ısı oluşumunu artırmak amacı ile harekete geçer (32).

Posterior hipotalamusun dorsomedial bölümünde, 3. ventrikül çeperine yakın bir alana titremenin primer motor merkezi adı verilir. Bu alan normalde, preoptik termostatik alandaki sıcaklık merkezinden gelen sinyallerle inhibe, deri ve medulla spinalisten gelen soğukluk sinyalleri ile de stimule olur. Bu nedenle bu merkez, vücut ısı kritik düzeyin altına 1 °C'den az bile inse, aktive olur. Beyin sapından, medulla spinalisteki yan kordonlar yolu ile anterior motor nöronlara gönderilen sinyaller titreme yaratır. Bu sinyaller ritmik değildir, kaslarda her zamanki gibi sarsı yaratmazlar, fakat bütün vücuttaki iskelet kaslarında tonusu artırır. Tonus

belirli bir kritik düzeyin üzerine çıktığı zaman titreme başlar. Maksimum titreme sırasında vücuttaki ısı üretimi normalin 4-5 katına kadar yükselebilir (32).

Anestezi sonrası titremenin oluşmasını açıklamak amacıyla çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bunlar arasında perioperatif hipotermi, postoperatif ağrı, perioperatif ısı kaybı, bazı anestezik ajanların doğrudan etkisi, hiperkapni veya solunumsal alkaloz, pirojenlerin mevcudiyeti, hipoksi, spinal refleks aktivitenin erken dönüşü ve sempatik aktivite fazlalığı gibi görüşler bulunmaktadır (33).

Yıllardır anestezi sonrası titremenin sebebine yönelik farklı çalışmalar yapılmaktadır. Anestezi sonrası titreme sırasında elektromiyografi (EMG) verilerinin incelenmesi ile 3 tip EMG belirlenmiştir. Bunlardan birincisi tonik EMG aktivitesidir ve spinal kord kesisi olan hastalarda gözlenen patolojik klonusa benzemektedir. İkincisi spontan EMG klonusudur ve üçüncüsü de anestezi almamış fakat soğutma uygulanmış hastalarda gözlenen ürpermeye benzer EMG aktivitesidir. Gönüllülerde soğuk uygulanması ile gözlenen ürperme ve titreme her zaman santral termoregülatör kökenli kutanöz vazokonstriksiyon ile beraberdir. Klonik hareketleri açıklamaya yönelik bir hipotez, bu hareketlerin spinal refleks aktivite artışı sonucu oluştuğunu ve bu durumun anestezik ajan konsantrasyonlarındaki artış etkiler nedeni ile inen kortikal kontrol yollarının engellenmesi sonucu meydana geldiğini savunmaktadır (34).

Anestezi sonrası titremenin iki tipi olduğu söylenebilir. Bunlardan birincisi termoregülatör titremedir ve operasyon sırasında gelişen hipotermiye karşı fizyolojik bir cevap olarak oluşan kutanöz vazokonstriksiyon ile beraberdir. İkincisi ise termoregülatör olmayan titremedir ve kutanöz vazodilatasyon ile birlikte görülür (1). Termoregülatör olmayan titremenin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu titreme tipinin operasyon sonrası görülen ağrı ile alakalı olabileceği rapor edilmiştir (35).

Anestezi sonrası titreme görülme sıklığını açıklamaya yönelik geliştirilen farklı hipotezler içinde sadece perioperatif hipotermi ve ağrının etkinliği kanıtlanabilmiştir. Anesteziklerin supraspinal yapılar üzerindeki baskılayıcı artış etkileri sonucu ortaya çıkan spinal refleks aktivitenin erken geri dönüşünün de anestezi sonrası titremenin görülmesi ile ilgili olabileceği bildirilmiştir. Bu ilişki EMG sırasında gözlenen klonus için de bir açıklama yapılmasına imkan sağlamaktadır (1).

Anestezi sonrası titremenin sebebine yönelik ortaya atılan hipotezler arasında hipoksi ve hiperkapni de bulunmaktadır. Anestezik ajanların artık etkilerinin bir sonucu olarak oluşabilecek solunum depresyonu, diğer tüm nedenlerin yanında hastalarda hiperkapni ve hipoksiye neden olabilir ve bu durum anestezi sonrası titreme görülme eşiğini düşürebilir (1).

Anestezi sonrası titremenin klinik sonuçlarından ilki hastada neden olduğu rahatsızlık hissidir. Hastaya postoperatif dönemde ek bir stres yaşatan üşüme hissi bulunur. Hastaların büyük çoğunluğu operasyon sonrası dönemde kendilerine en çok rahatsızlık veren durumların titreme ve üşüme hissi olduğunu belirtmişlerdir (2). Hastaya verdiği rahatsızlık açısından titremenin bir başka sonucu da, yara çevresindeki kas kontraksiyonlarına bağlı olarak oluşan ağrıdır (1). Ayrıca oftalmolojik girişimlerde anestezi sonrası titremenin göz içi basıncını artırabileceği akılda tutulmalıdır (36).

Titremenin temel ve belki de en önemli sonucu O₂ tüketiminde artışa neden olmasıdır. Bir veya birkaç kas grubunun etkilenmesi sonucu metabolizma hızlanır. Metabolizmadaki bu hızlanmaya bağlı olarak O₂ tüketimi ve dakika ventilasyon sayısında artış meydana gelir. Bazı durumlarda, metabolik O₂ ihtiyacı periferik gönderilebilen O₂ düzeyinin üzerine çıkar ve anaerobik metabolizmaya neden olur (3,4).

O₂ tüketimindeki artışın kardiyak morbiditeye etkisinin değerlendirilmesi çok zordur. Kardiyak morbiditede meydana gelen artışın bir çok nedeni olabilir. En önemli nedenin hipotermi sonucu titreme ve buna bağlı O₂ tüketimindeki artış olduğunu söyleyemesek de, nedenlerden birisinin bu durum olduğu mutlaklıdır. Anestezi sonrası titreme O₂ tüketiminde %40 ile %120 arasında bir artışa neden olmaktadır. Derin hipoterminin, koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalığı açısından yüksek risk taşıyan hastalarda morbiditeyi 2 kat artırdığı kabul edilmektedir. Miyokardiyal iskemi ile anestezi sonrası titreme arasında hiçbir bağlantı bulunmadığını bildiren çalışmalar olsa da birçok araştırmacı titreme sonucunda venöz O₂ saturasyonunda belirgin bir azalma olduğunu ve pozitif inotropik ilaç dozlarında artırılma gitme ihtiyacı gözlemlendiğini bildirmişlerdir (3).

2.2. ANESTEZİ SONRASI TİTREMENİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

2.2.1. Perioperatif hipotermimin önlenmesi

Birçok hastada anestezi sonrası titremeden perioperatif hipotermi sorumludur. Bundan başka, anestezi maddeler tarafından termoregülasyonun inhibisyonu, metabolizmada azalma ve soğuk dış ortam da etkilidir (37).

Anestezi sırasında gözlenen hipotermi üç aşamada gerçekleşmektedir. Birinci aşama anestezi indüksiyonundan hemen sonra gerçekleşmekte ve vücut iç ısısının periferde doğru yayılması şeklinde gözlenmektedir. Bu duruma internal redistribüsyon adı verilmektedir. İkinci olarak cilt yolu, soğuk intravenöz (İV) solüsyonların infüzyonu ve açılan vücut boşluklarındaki organ yüzeylerinden meydana gelen kayıplar ile olmaktadır. Son olarak da kullanılan anestezi ajanlarına bağlı termoregülasyon bozulmakta ve vücut ısısında bir azalma olmaktadır. Bu durum kutanöz vazokonstriksiyon ile beraber gözlenmektedir. Bu dönemde vücut iç ısısı genellikle sabit kalırken, ısı ekstremiteler yolu ile kaybedilmekte ve bu da hipotermiyi artırmaktadır. Anestezi ilaçlarının etkilerini kaybetmeye başladıkları derlenme döneminde ise termoregülasyon inhibisyonu bitmiş ve soğuğa karşı titreme gibi diğer fizyolojik cevaplar ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu nedenle hastanın perioperatif hipotermisinin önlenmesi, tüm diğer faydalarının yanında, anestezi sonrası titreme görülme sıklığını da azaltacaktır (1).

Genel anestezi sırasındaki hipotermiyi engellemek için internal redistribüsyonun etkilerini sınırlamak ve ısı kaybını azaltmak gerekmektedir. Operasyon öncesinde vücut yüzeyinin ısıtılması internal redistribüsyonun yol açtığı olumsuzlukları etkili bir biçimde azaltmaktadır. Bunun için anestezi indüksiyonundan önce hastayı otuz dakika boyunca aktif olarak ısıtmak (örneğin, bir forced-air warmer ile sarmak) yeterli olmaktadır (5).

Hastalar temelde vücut ısılarını radyasyon ve deri yolu ile kaybettiklerinden operasyon odası ısısını 23 °C ve üzerinde tutmak hipotermimin engellenmesine yardımcı olabilir. Oda ısısının artırılması, özellikle, operasyonun başında ve sonunda olduğu gibi hastanın üzerinin örtülmesi olmadığı durumlarda etkili olmaktadır. Ayrıca hastaları mümkün olduğunca cerrahi örtüler ile sarmak da deri yolu ile ısı kaybını azaltmakta ve belirgin bir biçimde etkili olmaktadır. Ancak, ısı kaybının sınırlandırılmasında operasyon odasının ısısı, cerrahi alanın çok büyük olduğu durumlarda, örtülebilen alanın az olması nedeni ile daha etkili olmaktadır. Büyük

miktarlarda kristaloid, kolloid veya soğuk kan ürünlerine ihtiyaç duyulduğunda, bu tip IV solüsyonların ısıtılması hastanın hipotermiye girmesine engel olacaktır (38).

Tüm bu ısı kaybını azaltmaya yönelik önlemler, operasyonun bitiminde hastayı normotermik tutmaya genellikle yeterli olmamaktadır. Bu nedenle operasyonlarda aktif ısı transferine ihtiyaç duyulur ve bunun için en etkili yol kutanöz yoldur. Cilt, ısı transferi için en geniş yüzey alanını sağlar ve operasyon boyunca kullanılabilir. Bu amaçla kullanılan forced-air warmer tipi sistemler, su sirkülasyonlu battaniyelerden çok daha etkilidir. Abdominal cerrahiler sırasında, hastanın cilt yüzeyinin üçte birinin kaplanması, operasyon sonunda normotermiye yakın vücut ısısı sağlamaktadır (39).

Hastalarda, anestezi sonrası titreme eşiği, vücut iç ısısı ve ortalama cilt ısısı ile ilişkilidir. Titreme için eşik ısı değeri ortalama cilt ısısının %20'si ve vücut iç ısısının %80'inin toplamına eşittir. Yüzeysel anestezi altında ortalama cilt ısısı etkisi %18'e düşer. Pratik uygulamada bu durum, anestezi sonrası titremeyi önlemede, vücut iç ısısındaki 1 °C'lik artış kadar etkili olmak için, ortalama cilt ısısının en az 4 °C artması gerektiği anlamına gelmektedir. Bunun yanında, derin dokulardan ve periferden ısı transferi kutanöz vazokonstrüksiyon ile engellenir. Derlenme odalarında kullanılan radyant ısıtma sistemleri anestezi sonrası titremenin önlenmesinde ve titreme başlamış ise durdurulmasında etkili yöntemlerdir. Forced air warmer tipi sistemlerin derlenme odalarında kullanılması, anestezi sonrası titreme görülme sıklığını azaltmakta ve titreme olduğu takdirde süresini kısaltmaktadır (40,41).

2.2.2. Anestezi sonrası titremenin medikal tedavisi

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

Opioidler ve Meperidin

μ -reseptör agonistleri ile yapılan klinik çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Anestezi sonrası titreme gözlenen hastalarda alfentanil (250 μ g) kullanımının etkili (7) ve etkisiz (8) olduğunu bildiren farklı çalışmalar bulunmaktadır. Anestezi sonrası titremenin tedavisinde fentanil 0.36 μ g/kg dozunda etkisiz bulunmuş ancak 1.7 μ g/kg dozunda hastaların %75'inde etkili olduğu bildirilmiştir (1). μ -reseptör agonistlerinin

anestezi sonrası titremeyi engellediklerine dair birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak sadece meperidin, anestezi sonrası titreme üzerinde sürekli ve dikkate değer bir önleyici etkiye sahiptir (3,23).

Meperidin, Amerika Birleşik Devletleri'nde, akut ağrıda %60 ve kronik ağrıda %22 oranında olmak üzere en sık tercih edilen opioid analjeziktir. Sentez edildiği 1939 yılında antikolinerjik bir ajan olarak düşünülmüş, fakat daha sonra analjezik özellikleri ön plana çıkmıştır (42).

Meperidinin oral alımından 15 dakika sonra analjezik etkileri ortaya çıkmakta ve 2 saat içerisinde pik etki düzeyine ulaşmaktadır. Oral biyoyararlanımı %40-60 kadardır. Plazmadaki meperidinin %60'ı plazma proteinlerine bağlı durumda bulunur. İlacın subkutan ve intramusküler (İM) kullanımı lokal irritasyona yol açabilirken, tekrarlanan uygulamalar kas dokusunda şiddetli fibrozis yapabilir. İnfant ve çocuklarda ortalama doz 1-1.8 mg/kg'dır. Birçok yetişkin hastada, şiddetli ağrı hissettikleri durumlarda 100 mg parenteral meperidin ile yeterli analjezi düzeyi sağlanabilmektedir (43).

Meperidin insan vücudunda iki farklı yoldan metabolize olmaktadır. Esas yol, hepatik karboksilesteraz metabolizması sonucu inaktif bir metabolit olan meperidinik asit oluşumu şeklindedir. Klinik olarak önemli olan yol ise, hepatik sitokrom P-450 enzim sistemi ile N-demetilasyona uğrayan ilacın nonopioid aktif bir metabolit olan normeperidine dönüşmesidir. Normeperidin, karboksilesteraz ile normeperidinik asite veya mikrozomal hidroksilasyon ile N-hidroksinormeperidine metabolize olur ve renal yoldan atılır (42). Normeperidinin eliminasyonu hem karaciğer hem de böbrekler yolu ile olduğu için renal veya hepatik fonksiyon bozuklukları toksik etki görülme olasılığını artırmaktadır. Opioid antagonistleri normeperidinin konvülzan etkilerinin önlenmesinde etkili olabilmektedir (43).

Meperidin esas olarak bir μ -agonistidir ve temel farmakolojik etkilerini santral sinir sistemi ve nöral elementler üzerinden yapar. Metaboliti olan normeperidinin analjezik etkisi meperidinin yarısı kadardır. Ancak anksiyete, hiperrefleksi, miyoklonus ve nöbet oluşturma gibi santral sinir sistemi üzerine eksitatör etkileri meperidinden 2-3 kat daha fazladır (42).

Meperidinin solunum depresyonu yapıcı etkisi CO₂ birikimine yol açar ve bu durum sırasıyla serebrovasküler dilatasyon, serebral kan akımında artış ve serebrospinal sıvı basıncında artış ile sonuçlanır. Genellikle parenteral olarak verilen 75-100 mg meperidin, 10 mg morfin ile aynı analjezik etkiye sahiptir. Ancak eşit

analjezik dozlarda meperidin morfine göre daha fazla sedasyon, solunum depresyonu ve öfori oluşturmaktadır. İM uygulananın ardından meperidinin solunum depresyonu yapıcı etkisi 1 saat içinde pik düzeye ulaşır ve bu etkinin kaybolması 4 saate kadar uzayabilir. Kısa aralıklarla uygulanan yüksek dozlar tremor, kas seğirmeleri, miyotik pupil, hiperaktif refleksler ve nöbetlere yol açar. Bu eksitatör semptomların tamamı normeperidin birikimine bağlıdır ve bu metabolitin yarı ömrü 15-20 saat gibi uzun bir süredir (43).

Diğer opioidlere benzer olarak meperidin pupil kontraksiyonuna yol açar ve pituitar bez hormon sekresyonunu etkiler. Meperidinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri genel olarak parenteral uygulama sırasında histamin salınımına yol açmasına bağlıdır. İM enjeksiyonu kalp hızını etkilemese de İV uygulama sıklıkla şiddetli taşikardiye yol açmaktadır. Meperidin uzun süreli kullanımlarda dahi aşırı konstipasyona yol açmamaktadır. Bunun sebebi, muhtemelen ilacın santral sinir sistemine yüksek hızla girişi ve böylece periferde düşük konsantrasyonlarla analjezi oluşturabilmesidir. Meperidin eşit analjezik dozlarda, morfine oranla safra kanallarında daha az basınç artışına yol açmaktadır. Meperidinin klinik dozları gastrik boşalımı yavaşlatır ve diğer ilaçların emilimini belirgin olarak azaltır. Meperidinin konstipasyon ve üriner retansiyon yapıcı etkileri diğer opioid analjezik ajanlardan daha azdır. Bulantı ve kusma yapıcı etkileri kişisel farklılıklar gösterse de diğer opioidlere benzer düzeydedir. Bu etkilerin büyük kısmına belirli bir süre kullanımın ardından tolerans gelişmektedir. Gebe olmayan kadınlarda uterus kasları genellikle meperidinden etkilenmez. Herhangi bir oksitosik ilaçtan sonra veya önce kullanılması antagonistik bir etkiye yol açmaz. Doğum sırasında terapötik dozlarda kullanılması doğum eylemini uzatmaz; tam tersine uterus kontraksiyonlarının frekans, süre ve amplitüdünde artış gözlenebilir. Normal postpartum kontraksiyonlar üzerine etki etmez ve postpartum hemoraji insidansını artırmaz (43).

Monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda meperidin kullanılması şiddetli solunum depresyonu, eksitasyon, deliryum, hiperpireksi ve nöbet gelişimine yol açabilir. MAO inhibitörleri ile bu tür bir etkileşim diğer opioid analjezik ajanlarda gözlenmemektedir. Klorpromazin, meperidinin solunum depresyonu yapıcı etkisini artırmaktadır. Prometazin ve klorpromazin gibi ilaçların devamlı kullanımı sırasında meperidin uygulananı, meperidine bağlı sedasyon düzeyinde de artışa yol açmaktadır. Fenobarbital ve fenitoin, meperidinin sistemik klirensini artırır ve ilacın biyoyararlanımını azaltırlar (43).

Birçok araştırmada, meperidinin anestezi sonrası titreme üzerine kesin etkisi kanıtlanmıştır (6,8,12,14,23). Meperidin ile gönüllülerde yapılan çalışmalarda, meperidin terleme eşiğini yükseltirken kutanöz vazokonstriksiyon eşiğini düşürmektedir. Meperidinin anestezi sonrası titreme önleyici etkisi çok güçlüdür ve kutanöz vazokonstriksiyon eşiğini düşürme etkisine göre 2 kat daha fazladır. Meperidin, analjezi için ortalama plazma konsantrasyonu olan 0.6 mg/L konsantrasyonda, postoperatif titreme eşiğini yaklaşık olarak 1.6 °C düşürmektedir (9,44). Epidural anestezi sonrası görülen titremenin önlenmesinde meperidinin %93 oranında etkili olduğu (45), genel anestezi sonrası gözlenen titremeyi tedavi amaçlı kullanılan 0.33 mg/kg meperidinin hastaların tamamında titremeyi 7 dakikada durdurduğu bildirilmiştir (46). Yine 0.8 µg/ml plazma konsantrasyonunda meperidin, sağlıklı gönüllülerde titreme eşiğini 2 °C düşürmüştür (47). Meperidin anestezi sonrası titremenin önlenmesinde profilaktik amaçlı da kullanılmış ve operasyonun sonlanma döneminde uygulanan 0.4 mg/kg İV meperidin ile plasebo grubunda %53.3 oranında gözlenen anestezi sonrası titreme oranı %16.6'ya düşmüştür (11).

α_2 -adrenerjik agonistler

Adrenerjik reseptörler ilk kez Ahlquist tarafından farklı aminlere verdikleri cevaplara göre α ve β olarak ayrılmışlardır. α_2 -adrenerjik agonistler analjezi ve sempatoлизis ile beraber sedasyon ve hipnoz oluştururlar (48). α_2 -adrenerjik agonistler klinik etkilerini α_2 -adrenerjik reseptörlere bağlanarak oluştururlar ki bu reseptörler α_{2A} , α_{2B} ve α_{2C} olmak üzere 3 tiptir. Bu reseptör subtipleri α_2 -adrenerjik agonistlerin farklı etkilerinden sorumludurlar. Örneğin α_{2B} subtipi, α_2 -agonistlere karşı oluşan kısa süreli hipertansif cevaptan sorumludur; α_{2A} subtipi ise anestetik ve sempatolitik etkilerden sorumludur. Tüm subtipler hücresel etkilerini bir G-proteini aracılığı ile gerçekleştirirler. Yapılan tüm çalışmalar, herhangi bir subtipi spesifik olarak bağlanan bir ajanın bulunmadığını göstermektedir ve bu nedenle de herhangi bir adrenerjik etki, tek başına elde edilemez. Örneğin analjezik amaçlı bir α_2 -adrenerjik agonist kullanımı, bu etkisinin yanında, istenmediği halde hipotansif bir etki de meydana getirecektir (49).

α_2 -agonistler sedatif ve hipnotik etkilerini locus coeruleustaki α_2 -reseptörler üzerinden gösterirler. Analjezik etki ise hem locus coeruleus hem de spinal korddaki α_2 -reseptörlerin etkilenmesi ile ortaya çıkar (48). Fareler üzerinde yapılan deneyler

deksmedetomidinin analjezik ve sedatif etkilerinden α_{2A} subtipinin sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır (28).

α_2 -agonistler L ve P tipi kalsiyum kanallarından iyon geçişini engellerken kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarından geçişi kolaylaştırmaktadırlar (48). Deksmetomidin pertusis toksin-duyarlı G-proteinlerini aktive eden postsinaptik α_2 -adrenoseptörler yoluyla potasyum iyonu kanallarından geçişi hızlandırmaktadır (28).

α_2 -reseptörler büyük ölçüde presinaptik sinir terminallerinde yerleşmişlerdir. Bu adrenoseptörlerin aktivasyonu adenilat siklaz aktivitesini inhibe eder. Bu durum kalsiyum iyonlarının sinir terminaline yeniden girişini azaltır ve norepinefrin içeren depo veziküllerin daha sonraki egzositozunu sınırlar. Dolayısıyla α_2 -reseptörler nörondan daha fazla norepinefrin salınımına engel olurlar. Ayrıca santral sinir sistemindeki postsinaptik α_2 -reseptörlerin uyarılması sedasyona neden olur ve sempatik deşarjı azaltır, bu da periferik vazodilatasyon yolu ile kan basıncında düşmeye yol açar (50).

Düşük dozlarda, α_2 -agonistlerin temel etkisi sempatoлизis şeklindedir ki otonom sinir sisteminin sempatik kolu bloke olur. Bu etki α_{2A} subtipi aracılığı ile meydana gelir ve sonuçta hipotansiyon oluşur. Yüksek dozlarda ise α_2 -agonistler damar düz kas hücrelerindeki α_{2B} subtipi aracılığı ile vazokonstriksiyon ve hipertansiyon oluştururlar (49). Ancak bu etki çok yüksek dozlarda ve genellikle kısa sürelidir. α_2 -agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerine temel etkileri kalp hızında ve sistemik vasküler rezistansta azalma ile beraber miyokardiyal kontraktilite, kardiyak output ve sistemik kan basıncında düşüş şeklindedir. İstenen, yüksek selektivitede α_2 -agonistler geliştirilerek bu tip kardiyovasküler yan etkiler görülmeden yeterli hipnotik ve analjezik etki sağlayabilmektir (48).

Klonidin

α_2 -adrenoseptör agonisti olan klonidin ilk defa sentez edildiği 1960'ların başlarından itibaren antihipertansif bir ilaç olarak oral ve parenteral kullanılmıştır. Klonidin, 150-300 μg dozlarda kullanıldığında, nukleus traktus soliteri ve lokus seruleus nöronlarındaki postsinaptik α_2 -reseptörleri ve medulla oblongatada bulunan vazomotor merkezdeki imidazolin reseptörlerini aktive ederek antihipertansif etkisini gösterir. Bu şekilde sempatik tonus azalırken, vagal tonus artar; bradikardi ve hipotansiyon oluşur. Klonidinin α_2/α_1 adrenerjik reseptörlere affinite oranı 200/1'dir.

Bu nedenle yüksek dozlarda kullanıldığında periferdeki α_1 adrenerjik reseptörleri de uyardığından sistemik arter basıncında artış gözlenir. Plazma seviyesi düşüncü α_2 reseptör etkisi hakim olur ve hipotansiyon yerleşir (51).

Klonidinin analjezik etkisi esas olarak spinal (preganglioner sempatik nöronlar) ve supraspinal (nukleus rafe dorsalis, locus coeruleus) α_2 -adrenoreseptörleri aktive ederek noradrenerjik inhibisyonu stimüle etmesi ile oluşmaktadır. Klonidin ile sağlanan analjezik etki α_2 -reseptör antagonisti olan yohimbin ile ortadan kaldırılabilir. Klonidin solunum depresyonuna sebep olmadan analjezi sağlamaktadır. Opioidlere göre üstün olan bu özelliğine rağmen sedatif anksiyolitik etkisi ile beraber gelişen bradikardi ve hipotansiyon ilacın kullanımında çekinceli kalınmasına neden olmaktadır. Solunum depresyonu yapmamasına rağmen klonidin, oluşturduğu sedasyon ile obstrüktif hipoksiye yol açabilir. Klonidinin santral etki ile oluşturduğu sedasyonda hasta en ufak bir uyarı ile uyandırılabilir ve seslenildiğinde oryante ve kooperedir (51).

Klonidinin eliminasyonu renal ve hepatic yollardan olmaktadır. Oral kullanıldığında hipotansif etkisi 30-60 dakikada ortaya çıkarken, İV kullanımda bu etki 5 dakikanın altında gerçekleşir. Oral alımda etki süresi 8 saat, İV uygulamada ise 4 saatin üzerindedir. Opioidlerin, barbitüratların ve alkolün sedatif etkilerini potansiyelizer eder. Volatil anesteziyelere olan ihtiyacı %50 oranında azaltır. Klonidin, şiddetli koroner yetmezliği olan, daha önceden miyokard infarktı bulunan, serebrovasküler hastalığı olan, kronik böbrek yetmezlikli, Raynaud hastalığı olan ve tromboanjitis obliterans bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Klonidin yüksek dozlarda somnolans, hipo-hipertansiyon, kardiyak aritmiler ve nöbetler oluşturabilmektedir. Klonidin, genitoüriner sistemde impotans ve üriner retansiyona yol açabilir; gastrointestinal sistemde bulantı ve kusma oluşturabilir. Dermatolojik olarak rash ve anjiyonörotik ödeme yol açabilir. Klonidinin kardiyovasküler, sedatif ve analjezik etkileri α -adrenerjik blokerler (tolazolin, fentolamin) ile geri çevrilebilmektedir (52).

Genel olarak α_2 -agonistler anestezi ve analjezik gereksinimini azaltır, sedasyon ve anksiyolizis sağlar. Genel anestezi sırasında klonidinin katekolamin düzeylerini azaltarak intraoperatif dönemde dolaşımın stabilitesini sağladığı bildirilmiştir. Periferik sinir bloklarını da içeren bölgesel anestezi uygulamaları

sırasında klonidin, bloğun süresini uzatır. Spinal korddaki etkileri, dorsal boynuzdaki α_2 -postsinaptik reseptörler aracılığı ile olabilmektedir (53).

α_2 -agonistlerin uzun süreli kullanımları sonucu tolerans gelişebilmekte ve etkilerinin her zaman α_2 -adrenerjik antagonistler ile geri döndürülebilme gibi bir avantajları bulunmaktadır (48).

Klonidin hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilk α_2 -agonist olmasına rağmen deksmedetomidin de son dönemlerde klinik kullanıma girmeye başlamıştır (48).

Deksmedetomidin

Medetomidin yüksek selektivitesi olan bir α_2 -adrenerjik agonisttir. Deksmmedetomidin ise medetomidinin spesifik stereoizomeridir ve parenteral formu kullanılabilir (48). Deksmmedetomidin, klonidinden 8 kat daha spesifik bir α_2 -adrenoseptör agonistidir. Deksmmedetomidinin etkisinin G-proteinine duyarlı pertusis toksini ile aktive olan postsinaptik α_2 -adrenoseptör aracılığı ile meydana geldiği düşünülmektedir. Etkisini potasyum iyon kanalları aracılığı ile oluşturmaktadır (28).

Deksmmedetomidinin insanlardaki metabolizması henüz tam olarak anlaşılabilir değildir. İlacın ilk olarak hidroksile olduğu ve daha sonra da karboksilik asit derivativesi oluşturmak için dehidrojenasyona veya glukronidasyona uğradığı düşünülmektedir (48). Karaciğerde metabolize olmasının ardından deksmedetomidin metil ve glukronid bileşikleri halinde %95 oranında böbrekler yoluyla atılmaktadır. Bu nedenle hepatic yetmezlik durumlarında deksmedetomidinin farmakokinetiği önemli derecede etkilenmekte ve ilacın kan konsantrasyon düzeyinde artışlar saptanmaktadır. Deksmmedetomidinin sitokrom P-450 enzim sistemini in vitro baskıladığı saptanmıştır. Deksmmedetomidin, insan karaciğer mikrozomlarındaki CYP2D6 kaynaklı dekstrometorfon O-demetilaz aktivitesini engellemektedir. Ancak, ilacın bu sistemdeki engelleyici etkisi geri dönüşümlü ve karmadır (kompetitif/nonkompetitif). Ayrıca, klinik anlamda standart CYP2D6 inhibitörü olan kinidine göre daha az potenttir. Bu yüzden sitokrom P-450 enzimi ile metabolize edilen diğer ilaçlarla deksmedetomidin arasındaki potansiyel etkileşim çok azdır (28).

Deksmmedetomidin % 90 oranında albumin ve α_1 -glikoprotein gibi serum proteinlerine bağlanmaktadır ve tam kan ile plazma arasındaki konsantrasyon oranı 0.66'dır (28,48). Klinik kullanımda genel uygulama dozu 10 dakika boyunca 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ yüklemenin ardından 0.2-0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$ İV infüzyon şeklindedir (28).

Eliminasyon yarılanma ömrü 2-3 saattir. Yarılanma zamanı ise 10 dakikalık bir İV infüzyon sonrası 4 dakika iken, 8 saatlik İV infüzyon sonrasında 250 dakikaya kadar uzamaktadır (48). Dağılım yarılanma ömrü 6 dakikadır. Kararlı durumdaki dağılım hacmi 1.33 L/kg'dır. Deksmetomidin klirensi 0.495 L/h·kg'dır (28).

Deksmetomidinin intrakraniyal basınç ve serebral kan akımı üzerine etkileri hakkında bilgilerimiz sınırlıdır. Bugüne kadar insanlarda deksmetomidin kullanımı sırasında ve sonrasında herhangi bir nöbet gelişimi bildirilmemiştir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda deksmetomidin, serebral kan akımını azaltmakta ve O₂ tüketimini değiştirmemektedir. Deksmetomidin, yüksek doz opioid kullanımı sonrası görülen kas rijiditesini azaltabilmektedir. Deksmetomidin 1-2 µg/kg dozlarında arteriyel karbondioksit basıncında artışa, karbondioksit cevap eğrisinde depresyona ve sağa kaymaya neden olmaktadır. Deksmetomidin kullanımı sırasında bildirilen en sık yan etki, tükürük üretimindeki azalmaya bağlı olarak görülen ağız kuruluğudur (48).

Deksmetomidinin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi; kalp hızı, sistemik vasküler rezistans, miyokard kontraksiyonu, kardiyak output ve sistemik kan basıncında azalma şeklindedir. Deksmetomidinin 2 µg/kg İV yüksek doz bolus enjeksiyonu kan basıncını %22 artırmakta ve kalp hızını %27 düşürmektedir. Bu etki deksmetomidinin periferik α₂-reseptörlerini etkilemesinden kaynaklanmaktadır. Kalp hızı 15 dakika, arteriyel kan basıncı 1 saat sonra normal değerlerine ulaşabilmektedir. Deksmetomidinin İM uygulamalarında arteriyel kan basıncı ve nabızda yukarıdaki değişiklikler görülmemektedir. Hayvan çalışmalarında, iskemik kalp hastalığında miyokardın O₂ tüketimini azalttığı, koroner kan akımının iskemik olmayan bölgelerden iskemik bölgelere doğru yayılmasını sağladığı gösterilmiştir (28).

α₂-agonistlerin titreme üzerine olan etkileri santral yollar üzerindedir. Titreme merkezi preoptik anterior hipotalamik alanın inhibitör kontrolü altındadır. Bu kontrol epinefrin ve norepinefrin ile kuvvetlenmekte ve muhtemelen α₂-agonistler de aynı şekilde etki etmektedirler. Klonidinden 8 kat fazla reseptör spesifitesine sahip bir α₂-agonist olan deksmetomidin de terleme eşiğine bir etkisi olmadan vazokonstrüksiyon ve titreme eşiğini düşürmektedir (29).

Anestezi sonrası titreme tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar

Tramadol

Tramadol, kodeinin, 4-fenil-piperidin sentetik analogudur ve iki farklı etki mekanizmasına sahiptir. Tramadol μ -reseptörlerini ve daha az oranda da δ ve κ -reseptörlerini uyarır. Aynı zamanda trisiklik antidepresanlar gibi, norepinefrin ve serotonin geri alınımını azaltarak ağrının spinal inhibisyonunu aktive eder (54).

Tramadol anestezi sonrası titremenin tedavisinde kullanılan etkin bir ilaçtır. Norepinefrinin ve serotoninin nöronal geri alınımını engellemekte, serotonin salınımını kolaylaştırmakta ve μ -opioid reseptörlerini aktive etmektedir. Bu özelliklerin her biri termoregülatör kontrolü etkilemektedir (55,56).

Tramadolun titreme önleyici etkileri pons düzeyindeki etkileri ile kısmen açıklanabilir. Locus coeruleus ısı üretimini aktive eden ön titreme merkezi gibi rol oynamaktadır. Tramadol ve ana metaboliti olan desmetiltramadolun nöronal ateşleme düzeyini düşürdükleri ve konsantrasyona bağlı olarak nöron hiperpolarizasyonu yaptıkları gösterilmiştir. Ayrıca tramadol santral sinir sisteminde ağrı modülasyonunun yapıldığı en önemli merkezlerden birisi olan dorsal raphe nükleus'ta belirgin olarak serotonin uptake'ini azaltmakta ve salınımını artırmaktadır (45,54).

Genel anestezi sonrası titremenin önlenmesinde ekstübasyon öncesi uygulanan 1-2 mg/kg tramadol etkili bulunmuştur (17). Bir başka çalışmada ise ekstübasyon öncesi dönemde uygulanan 3 mg/kg İV tramadolun ekstübasyon zamanında uzamaya ve postoperatif dönemdeki sedasyon skorunda artmaya yol açmadan anestezi sonrası titremeyi önlediği gösterilmiştir (18).

Nefopam

Bir başka non-opioid analjezik olan nefopamın 0.15 mg/kg dozlarının anestezi sonrası titremeyi önlediği bildirilmiştir. Nefopam serotonin, norepinefrin ve dopaminin sinaptosomal uptake'ini engeller ve vücut ısısını düşürür (25).

Ketanserin

Antihipertansif bir ilaç olan ketanserin de anestezi sonrası titremenin önlenmesinde kullanılmış ancak etkinliği diğer ilaçlardan daha az bulunmuştur. Ketanserin hem serotonin reseptörleri, hem de α_1 -adrenoseptörler için yüksek affinite gösteren bir ajandır (19).

Ondansetron

Bir serotonin antagonisti olan ondansetron genel anesteziden derlenme döneminde 8 mg İV dozda uygulandığında, anestezi sonrası titremenin önlenmesinde etkilidir (27).

Yukarıda bahsedilen ilaçların tümünün etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak serotonin re-uptake'ini engelledikleri ve böylece serotoninin preoptik anterior hipotalamik bölgedeki inhibitör etkisini artırdıkları düşünülmektedir (1).

Metilfenidat (20 mg), fizostigmin (0.04 mg/kg) ve doksapram (100 mg veya 1.5 mg/kg) gibi bir çok ilaç titreme önleyici etkiye sahip bulunmuşlardır. Bu ilaçların anestezi sonrası titreme üzerine olan etki mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu ilaçlar, spinal yapılar üzerindeki supraspinal inhibitör kontrolün derlenmesine yardımcı oluyor gibi görünmektedirler (23,24,46).

Metilfenidat

Metilfenidat, anestezi sonrası titremenin önlenmesinde ve tedavisinde etkili olan analeptik etkiye sahip bir ajandır. Dopamin, norepinefrin ve serotonin transport kompleksleri üzerindeki presinaptik bölgelere bağlanır ve böylece bu transmitterlerin geri alınımını engeller. Metilfenidatın titreme önleyici etkisi ilacın raphe sistem aktivasyonuna yol açması ile oluşmaktadır. Ancak bu aktivasyonun mekanizmaları ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (57).

Doksapram

Doksapram da metilfenidat gibi analeptik bir ajandır. Düşük potenslidir ve solunum stimülanı olarak bilinir. Doksapram farmakolojisi henüz tam olarak anlaşılammış olsa da ilacın pons içinde veya altındaki bir bölgeden santral etki ile solunum stimülasyonu yaptığı düşünülmektedir. Aynı zamanda anestezi sonrası titreme tedavisinde de etkili olduğu bulunmuştur (24,46,57).

Fizostigmin

Fizostigmin anestezi sonrası titremenin tedavisinde etkili olan, non-selektif, santral etkili bir kolinesteraz inhibitörüdür. Fizostigminin analjezik etkisi serebral kolinerjik muskarinik reseptörler yoluyla; ancak serotoninergik reseptörler ve endorfinergik mekanizma da muhtemelen olaya katılmaktadır. Antikolinesterazların intratekal uygulamaları ile gözlenen analjezi muskarinik reseptörler aracılığı ile gerçekleşir. Fizostigminin termoregülatör etkilerinin de aynı reseptörler üzerinden olup olmadığı bilinmemektedir (23,57).

N-metil D-aspartat reseptör antagonistleri (NMDA)

N-metil D-aspartat reseptör antagonistleri anestezi sonrası titreme tedavisinde etkili ilaçlardır ve termoregülasyon üzerine etkileri farklı düzeylerde olmaktadır. NMDA verilmesi sonucu rat preoptik anterior hipotalamusundaki bir kısım hücrelerin uyarılma düzeylerinin yükseldiği, NMDA reseptörlerinin locus coeruleus'taki noradrenerjik ve serotoninerjik nöronları kontrol ettikleri ve serotoninin dorsal raphe nukleusta NMDA reseptörlerinin etkilerini artırıcı nöromodülatör rolü oynadığı gösterilmiştir (57).

Magnezyum sülfat

Magnezyum sülfat NMDA reseptörlerinin fizyolojik ve kompetitif antagonistidir. Anestezi sonrası titremeyi durdurucu etkisi (30 mg/kg) son yıllarda farkedilmiştir (57).

Orfenadrin

Orfenadrin antimuskarinik ve nonkompetitif NMDA reseptör antagonist özelliklerin ikisine de sahip bir ilaçtır. Orfenadrin perioperatif analjeziklerin etkilerini uzatır ve dolayısıyla da hastaların postoperatif dönemde ağrısız geçirdikleri süre uzar. Anestezi sonrası titreme görülme sıklığı da oluşan analjeziye bağlı olarak azalır (57).

Ketamin

Ketamin bir başka kompetitif NMDA reseptör antagonistidir ve anestezi sonrası titremeyi önlemede etkilidir. Ancak NMDA reseptör antagonisti olmasının yanında ketaminin κ -opioid agonistliği, desendan inhibitör monoaminerjik ağrı yollarında amin uptake'ini önlemesi, lokal anestetik etki ve muskarinik reseptörlerle etkileşimi gibi farklı farmakolojik özellikleri bulunmaktadır. Bu nedenle ketaminin anestezi sonrası titremeyi önleyici etkisine çok dikkatli yaklaşmak gerekmektedir (57).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı (Etik Kurul Onay No: 14.10.2003/09/03-218) alındıktan sonra, çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, yazılı izinleri alındı.

Çalışmaya 18-50 yaş arası, ASA (American Society of Anesthesiologist) sınıflamasına göre I ve II olarak değerlendirilen, genel anestezi altında abdominal veya ortopedik cerrahi uygulanacak, operasyon süreleri 30 dakika ile 3 saat arasında değişen, her iki cinsten toplam 120 hasta alındı.

Vücut kitle indeksi (kg/boy(m)^2) ≥ 27 olan hastalar, operasyon öncesi dönemde $37.5\text{ }^\circ\text{C}$ ve üzerinde ateşi olanlar, analjezik, antidepresan veya opioid tedavisi alanlar, ağır kardiyovasküler, solunumsal, endokrin veya nörolojik hastalığı olanlar, termoregülasyon üzerine etkili olabilecek bir hastalığı bulunanlar, hamileler, çalışmada kullanılan ilaçlara karşı bilinen allerjileri olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma harici tutuldular.

Hastalara cerrahi öncesi dönemde farmakolojik premedikasyon uygulanmadı. Operasyon odası ve derlenme odası ısıları kaydedildi. Hastaların preoperatif vücut ısıları timpanik membrandan ölçülerek kaydedildi (Braun IRT 3020, type 6012, Thermo-Scan, Kronberg, Germany). Anestezi indüksiyonu 5 mg/kg tiopental, 1.5 $\mu\text{g/kg}$ fentanil ve 0.5 mg/kg atrakuryum ile yapıldı. Endotrakeal entübasyonu takiben airway içerisinden farengial ısı probu yerleştirildi. Operasyonlar sırasında hastaları ısıtmak için aktif ısıtma sistemleri kullanılmadı.

Anestezi idamesi %66 N_2O ve %33 O_2 karışımı içerisinde sevofluran ($\%2.0 \pm \%0.5$ end-tidal konsantrasyon) ile sürdürüldü. Kan basıncında başlangıç değerlerine

göre %25 ve daha fazla düşüş veya sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi hipotansiyon olarak kabul edildi ve İV 10 mg efedrin ile tedavi edilmesi planlandı. Kalp atım hızında (KAH) başlangıç değerine göre %25 ve üzerindeki düşme veya 1 dak. üzerinde 50 atım/dak.'nın altında devam eden KAH, bradikardi kabul edilerek 0.5 mg atropin ile tedavi edilmesi planlandı. Operasyon sırasında kas gevşemesi idamesi için gerektiğinde 0.2 mg/kg atrakuryum İV olarak verildi. Operasyon sırasında ihtiyaç duyulması halinde 1 µg/kg İV fentanil uygulandı.

Hastaların ortalama arter basınçları (OAB), kalp atım hızları, farengial yollardan ölçülen merkezi vücut ısıları, end-tidal CO₂ ve SpO₂ değerleri preoperatif dönemde, anestezi indüksiyonu sonrası, endotrakeal entübasyon sonrası ve operasyon boyunca ilk 15 dakikada 5 dakika aralıklarla, daha sonraki dönemde 15 dakikalık aralıklarla kaydedildi. Aynı zamanda, çalışmada kullanılan ilacın infüzyonu öncesi, infüzyonu sonrası, anestezi gazlar kapatıldığı an ve ekstübasyon sonrası dönemlerde tüm bu değerler kaydedildi. Tüm ölçümler Datex Engstrom AS/3 Anaesthesia Monitor (Helsinki, Finland) ile yapıldı. Operasyon sırasında kullanılan tüm ilaçlar ve uygulama dozları kaydedildi.

Çalışmada kullanılan ilaç solüsyonları, deksmedetomidin (Precedex, Abbott Labs. North Chicago, IL 60064, ABD) 100 ml %5 dekstroz içerisinde 1 µg/ml, meperidin (Aldolan, Gerot Pharmazeutika GmbH. Viyana, Avusturya) 100 ml %5 dekstroz içerisinde 0.5 mg/ml olacak şekilde hazırlandı.

Operasyonun cerrahi yarının kapatılması evresi başladığı anda randomize seçilen hastalardan Deksmetomidin Grubu'na 1 µg/kg deksmedetomidin, Meperidin Grubu'na 0.5 mg/kg meperidin ve Plasebo Grubu'na %5 dekstroz 10 dakikada infüze edildi.

Son cilt dikişinin ardından anestezi gazlar kapatıldı ve rezidüel kas gevşetici etkisi 0.02 mg/kg atropin ve 0.04 mg/kg neostigmin İV verilerek antagonize edildi. Hastaların spontan solunumlarının yeterli hale gelmesinin ve nöromusküler blokajın klinik olarak ortadan kalktığına karar verilmesinin ardından hastalar ekstübe edildi. Çalışmada, operasyon, anestezi, ekstübasyon (anestezi gazlarının kesilmesinden endotrakeal ekstübasyon sonuna kadarki süre), uyanma (gözlerini açma ve verilen komutları yerine getirme), oryantasyon (yer, zaman, kişi) süreleri kaydedildi ve hastalar anestezi sonrası derlenme ünitesine alındılar. Derlenme ünitesinde tüm hastalar pamuklu battaniye ile örtüldü ve nazal kanül yolu ile O₂ verildi.

Derlenme ünitesinde kaldıkları dönem boyunca titreme skoru 2 ve üzerinde olarak değerlendirilen (Tablo 1) ve titremeleri 5 dakika içerisinde kendiliğinden veya aktif ısıtma ile durmayan hastalara 0.5 mg/kg ek Meperidin İV yapıldı ve bu hastalar bu dakikadan itibaren değerlendirme harici tutuldular. Anestezi sonrası sözlü ağrı derecelendirme (Verbal Rate Skala) (VRS) skorları (Tablo 2) 2 ve üzerinde olan hastalara İV non-steroid anti-inflamatuar (NSAI) verilmesi, buna rağmen ağrısı devam eden hastalara 0.5 mg/kg İV meperidin verilmesi planlandı. Meperidin yapılan dakikaya kadar elde edilen veriler çalışmaya dahil edilirken daha sonraki değerler çalışmadan çıkarıldı.

Anestezi sonrası derlenme ünitesine alınan hastalarda, ilk 30 dakika 5 dakika aralıklarla, daha sonra da 10 dakika aralıklarla OAB, KAH, SpO₂ değerleri ve timpanik membrandan ölçülen merkezi vücut ısıları kaydedildi.

Hastaların anestezi sonrası titreme ve sedasyon skorları ilk 30 dakikada 5 dakika, daha sonraki 30 dakikada 10 dakika aralıklarla değerlendirildi ve kaydedildi.

Tablo 1. Anestezi sonrası titreme değerlendirme skalası (18).

0	Titreme yok
1	Yüz ve boyunda hafif fasikülasyonlar ve/veya EKG bozukluğu var
2	Bir kas grubundan daha fazla kas grubunda görülen titreme var
3	Tüm vücudu kapsayan musküler aktivite şeklinde titreme var

Tablo 2. Anestezi sonrası sedasyon değerlendirme skalası (18).

1	Tamamen uyanık ve oryante
2	Uyanık ancak uykuya meyilli
3	Uyuyor ancak sesli uyarı ile uyandırılabilir
4	Uyuyor ancak fiziksel uyarı ile uyandırılabilir
5	Uyuyor; sesli ve fiziksel uyarılar ile uyandıramıyor

Hastaların anestezi sonrası sözlü ağrı derecelendirme skorları (Tablo 3) ve anestezi sonrası derlenme skorları (Tablo 4) 60 dakika süresince 10 dakika aralıklarla değerlendirildi ve kaydedildi.

Tablo 3. Anestezi sonrası sözlü ağrı derecelendirme skalası (18).

0	Ağrı yok
1	Hafif şiddette ağrı var
2	Orta şiddette ağrı var
3	Şiddetli ağrı var
4	Çok şiddetli ağrı var

Tablo 4. Anestezi sonrası derlenme skalası (58).

Aktivite	0	Ekstremitte hareketi yok
	1	İki ekstremitede hareket var
	2	Bütün ekstremitelerde hareket var
Solunum	0	Solunum yok
	1	Solunum yüzeysel
	2	Solunum derinliği yeterli, öksürebiliyor
Arteriyel kan basıncı	0	Arteriyel kan basıncında %21 ve üstü sapma var
	1	Arteriyel kan basıncında %11-20 arası sapma var
	2	Arteriyel kan basıncında %10 sapma var
Bilinç durumu	0	Sözlü uyarıya yanıt yok
	1	Sözlü uyarıya yanıt var
	2	Bilinç tamamen açık
Cilt rengi	0	Cilt rengi siyanotik
	1	Cilt rengi solgun
	2	Cilt rengi normal pembe

Hastaların derlenme ünitesinde kaldıkları süreler, derlenme ünitesindeki ilaç (analjezik, antiemetik) ve aktif ısıtma gereksinimleri kaydedildi. Hastalar derlenme ünitesinde kaldıkları süre boyunca bulantı, kusma, hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, taşikardi gibi gelişebilecek yan etkiler açısından takip edildiler ve gözlenen yan etkiler kaydedildi. Bradikardi görülen hastaların İV 0.5 mg atropin ile, bulantı-kusma görülen hastaların İV 10 mg metoklopramid ile tedavi edilmesi planlandı.

Derlenme Skoru 8 ve üzerinde bulunan, hemodinamik olarak stabil, titremesi ve ağrısı olmayan hastalar derlenme ünitesinden, takip ve tedavilerinin devam edeceği servislere gönderildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde; OAB, KAH, SpO₂, end-tidal CO₂, merkezi vücut ısısı, operasyon süresi, anestezi süresi, ekstübasyon süresi, uyanma süresi, oryantasyon süresi ve demografik veriler için tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Anlamli çıkan sonuçlar Student's *t*-testi ile değerlendirildi. Anestezi sonrası titreme, sedasyon, ağrı ve derlenme skorları Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Anlamli çıkan verilerde grupların karşılaştırılması için Mann-Whitney *U*-testi kullanıldı. Parametrik veriler $\bar{X} \pm SD$ olarak, non-parametrik veriler median (min-max) olarak gösterildi ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamli kabul edildi.

4. BULGULAR

Gruplar arasında yaş, cins, kilo, boy, cerrahi tipi, operasyon süresi, anestezi süresi, derlenme odasında kalma süresi, operasyon odası ısısı ve derlenme odası ısısı gibi demografik özellikler ve perioperatif veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$, tablo 5).

Tablo 5. Demografik özellikler ve perioperatif veriler

	Plasebo Grubu (n=40)	Meperidin Grubu (n=40)	Deksmedetomidin Grubu (n=40)
Yaş (yıl)	34.75 ± 10.24	38.20 ± 10.23	32.25 ± 10.88
Cins (E/K)	27/13	22/18	25/15
Kilo (kg)	70.77 ± 12.56	73.65 ± 10.46	71.02 ± 10.47
Boy (cm)	169.10 ± 9.95	167.00 ± 10.00	168.97 ± 8.88
Cerrahi tipi (Genel cerrahi/ortopedi)	21/19	23/17	22/18
Operasyon Süresi (dak)	97.90 ± 39.50	101.87 ± 39.82	114.80 ± 41.02
Anestezi Süresi (dak)	104.30 ± 40.03	107.92 ± 39.69	119.70 ± 40.90
Derlenmede Kalma Süresi (dak)	55.00 ± 6.40	55.25 ± 6.40	56.00 ± 5.33
Operasyon odası Isısı (°C)	23.07 ± 1.80	22.50 ± 1.99	23.00 ± 1.72
Derlenme Odası Isısı (°C)	24.27 ± 1.63	24.50 ± 1.43	24.47 ± 1.28

Veriler $\bar{X} \pm SD$ olarak verilmiştir.

Deksmedetomidin ve Meperidin Grupları'ndaki hastalarda ekstübasyon süreleri Plasebo Grubu'ndan uzun bulundu ($p<0.05$). Deksmedetomidin Grubu ve Meperidin Grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Gruplar, uyanma süreleri bakımından karşılaştırıldığında Deksmedetomidin Grubu'nda ortalama uyanma süresi, Meperidin ve Plasebo Grupları'na göre daha uzundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Meperidin ve Plasebo Grupları arasında uyanma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Gruplar oryantasyon süreleri bakımından karşılaştırıldığında Deksmedetomidin Grubu'nda ortalama oryantasyon süresi Meperidin ve Plasebo Grupları'na göre daha uzundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Meperidin ve Plasebo Grupları karşılaştırıldığında, Meperidin Grubu ortalama oryantasyon süresi Plasebo Grubu'na göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun bulundu ($p<0.05$, tablo 6).

Tablo 6. Gruplarda belirlenen ekstübasyon, uyanma ve oryantasyon süreleri

	Plasebo Grubu (n=40)	Meperidin Grubu (n=40)	Deksmedetomidin Grubu (n=40)
Ekstübasyon süreleri (dak.)	3.22 ± 1.52	5.20 ± 2.01 ^φ	4.28 ± 2.00 ⁺
Uyanma süreleri (dak.)	7.30 ± 3.45	9.85 ± 4.29	16.42 ± 7.49 ^{**}
Oryantasyon süreleri (dak.)	10.87 ± 4.84	14.37 ± 5.44 ^φ	21.75 ± 7.74 ^{**}

Veriler $\bar{X} \pm SD$ olarak verilmiştir.

* $p<0.05$ Deksmedetomidin Grubu ile Meperidin Grubu karşılaştırıldığında

+ $p<0.05$ Deksmedetomidin Grubu ile Plasebo Grubu karşılaştırıldığında

φ $p<0.05$ Meperidin Grubu ile Plasebo Grubu karşılaştırıldığında

Çalışmaya alınan hastalarda titreme oranları değerlendirildiğinde Plasebo Grubu'nda 40 hastadan 22'sinde (%55), Meperidin Grubu'nda 40 hastadan 4'ünde (%10) ve Deksmedetomidin Grubu'nda 40 hastadan 6'sında (%15) anestezi sonrası titreme görüldü. Deksmedetomidin ve Meperidin Grupları'ndaki titreme oranları, Plasebo Grubu'na göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Deksmedetomidin ve Meperidin Grupları birbiri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$, tablo 7). Derlenme

ünitesine getirilişlerinin ardından 30. dakika ve sonrasında tüm gruplarda hiçbir hastada titreme görülmedi.

Tüm gruplarda titremeler en sık, derlenme ünitesine geliş anı olan 0. dakikada görüldü. Deksmetomidin Grubu'nda 3 hasta, Meperidin Grubu'nda 2 hasta ve Plasebo Grubu'nda 15 hasta derlenme ünitesine getirildikleri andan itibaren titremeye başlamışlardı. Titreme görülen hastaların titreme şiddetleri; Deksmetomidin Grubu'nda titreme gözlenen 6 hastadan 2'sinin titreme skorları 3, diğer 4 hastanın titreme skorları 1 olarak, Meperidin Grubu'nda titreme gözlenen 4 hastadan 2'sinin titreme skorları 3, diğer 2 hastanın titreme skorları 2 olarak ve Plasebo Grubu'nda titreme gözlenen 22 hastadan 6'sının titreme skorları 3, 6'sının titreme skorları 2, diğer 10 hastanın da titreme skorları 1 olarak değerlendirildi.

Tablo 7. Gruplarda belirlenen anestezi sonrası titreme skorları

Ölçüm zamanları (dak.)	Plasebo Grubu (n=40)	Meperidin Grubu (n=40)	Deksmetomidin Grubu (n=40)
0.dak.	0(0-3)	0(0-3) ^φ	0(0-3) ⁺
5.dak.	0(0-3)	0(0-3) ^φ	0(0-3) ⁺
10.dak.	0(0-3)	0(0-2) ^φ	0(0-3) ⁺
15.dak.	0(0-3)	0(0-3) ^φ	0(0-3) ⁺
20.dak.	0(0-3)	0(0-3) ^φ	0(0-3) ⁺
25.dak.	0(0-3)	0(0-3) ^φ	0(0-3) ⁺
30.dak.	0(0-3)	0(0-2)	0(0-3)
40.dak.	0(0-2)	0(0-1)	0(0-3)
50.dak.	0(0-1)	0(0-1)	0(0-2)
60.dak.	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)

Veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

+ p< 0.05 Deksmetomidin Grubu ile Plasebo Grubu karşılaştırıldığında

φ p< 0.05 Meperidin Grubu ile Plasebo Grubu karşılaştırıldığında

Grupların sedasyon değerleri karşılaştırıldığında, postoperatif dönemde 60. dakika hariç tüm zamanlarda, Deksmetomidin Grubu'ndaki hastaların sedasyon değerleri Meperidin ve Plasebo Grupları'nda bulunan hastalara oranla belirgin olarak daha yüksekti ve elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Meperidin Grubu ile Plasebo Grubu karşılaştırıldığında, ilk 20 dakikalık değerlendirmelerde, Meperidin Grubu'nda bulunan hastaların Plasebo Grubu'nda bulunanlara göre daha yüksek sedasyon düzeylerine sahip oldukları gözlemlendi. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Postoperatif dönemde 20. dakikadan sonra, Meperidin ve Plasebo Grupları'nda sedasyon düzeyleri benzerdi ($p>0.05$, tablo 8).

Tablo 8. Gruplarda belirlenen anestezi sonrası sedasyon skorları

Ölçüm zamanları (dak.)	Plasebo Grubu (n=40)	Meperidin Grubu (n=40)	Deksmetomidin Grubu (n=40)
0.dak.	2.5(1-5)	3(1-5) ^φ	4.5(2-5) ^{**}
5.dak.	2(1-5)	3(1-5) ^φ	4(2-5) ^{**}
10.dak.	2(1-4)	2(1-5) ^φ	3(1-5) ^{**}
15.dak.	2(1-3)	2(1-4) ^φ	3(1-5) ^{**}
20.dak.	2(1-3)	2(1-4) ^φ	2(1-5) ^{**}
25.dak.	2(1-3)	2(1-3)	2(1-5) ^{**}
30.dak.	1(1-2)	1(1-3)	2(1-4) ^{**}
40.dak.	1(1-2)	1(0-3)	1,5(1-4) ^{**}
50.dak.	1(1-2)	1(0-2)	1(1-3) ^{**}
60.dak.	1(1-2)	1(1-2)	1(1-2)

Veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

* $p<0.05$ Deksmetomidin Grubu ile Meperidin Grubu karşılaştırıldığında

+ $p<0.05$ Deksmetomidin Grubu ile Plasebo Grubu karşılaştırıldığında

φ $p<0.05$ Meperidin Grubu ile Plasebo Grubu karşılaştırıldığında

Çalışmaya alınan tüm hastalara derlenme odasına alınmalarını takiben sözlü ağrı derecelendirme skorlaması yapılmış ve tüm zamanlarda gruplar arasında sözlü ağrı derecelendirme skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($P>0.05$, tablo 9).

Tablo 9. Gruplarda belirlen anestezi sonrası sözlü ağrı derecelendirme skorları

Ölçüm zamanları (dak.)	Plasebo Grubu (n=40)	Meperidin Grubu (n=40)	Deksmetomidin Grubu (n=40)
0. dak.	1 (0-4)	0 (0-3)	0 (0-3)
10. dak.	1 (1-4)	0 (0-4)	0 (0-3)
20. dak.	1 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-2)
30. dak.	1 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)
40. dak.	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)
50. dak.	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)
60. dak.	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-2)

Veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

Gruplar arası anestezi sonrası derlenme skorları karşılaştırıldığında, postoperatif dönemde tüm zamanlarda, Deksmetomidin Grubu'ndaki hastaların derlenme skorları Meperidin Grubu'nda bulunan hastalara oranla daha düşüktü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Aynı zamanda, Deksmetomidin Grubu'ndaki hastaların derlenme skorları postoperatif 50. ve 60. dakikalar haricinde Plasebo Grubu'nda bulunan hastalara oranla belirgin olarak daha düşüktü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Meperidin ve Plasebo Grupları arasındaki anestezi sonrası derlenme skorları benzerdi ($p>0.05$, tablo 10).

Tablo 10. Gruplarda belirlenen anestezi sonrası derlenme skorları

Ölçüm zamanları (dak.)	Plasebo Grubu (n=40)	Meperidin Grubu (n=40)	Deksmetomidin Grubu (n=40)
0. dak.	9(6-10)	9(6-10)	8(4-10) ⁺⁺
10. dak.	9(8-10)	9(8-10)	8.5(6-10) ⁺⁺
20. dak.	10(9-10)	9.5(8-10)	9(8-10) ⁺⁺
30. dak.	10(9-10)	10(9-10)	10(8-10) ⁺⁺
40. dak.	10(8-10)	10(9-10)	10(8-10) ⁺⁺
50. dak.	10(9-10)	10(9-10)	10(9-10) [*]
60. dak.	10(9-10)	10(9-10)	10(9-10) [*]

Veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

* $p<0.05$ Deksmetomidin Grubu ile Meperidin Grubu karşılaştırıldığında

+ $p<0.05$ Deksmetomidin Grubu ile Plasebo Grubu karşılaştırıldığında

Hastaların vücut ısıları tüm zamanlarda 3 grupta benzerdi ($p>0.05$). Her 3 grupta da vücut ısı ölçümleri 15. dakikadan itibaren tüm zamanlarda başlangıç (preoperatif) değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$, tablo 11).

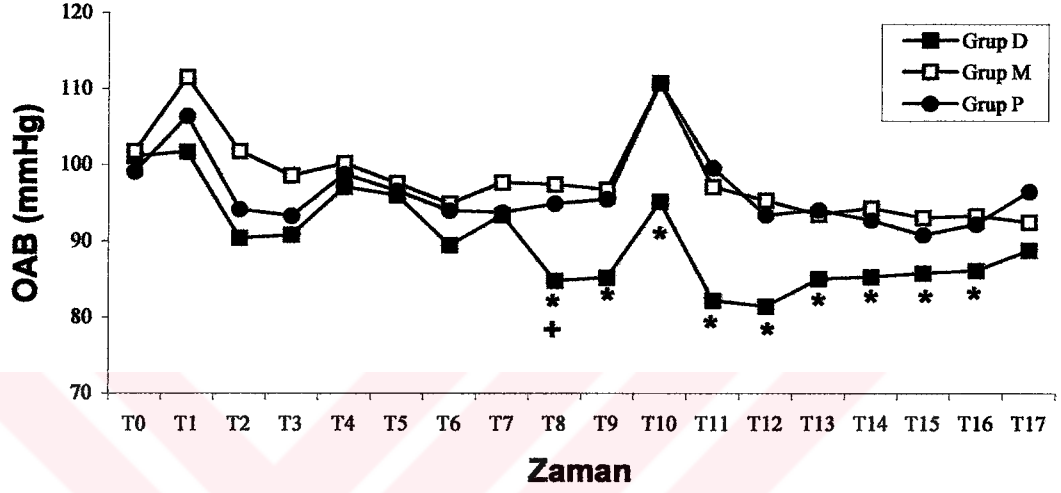
Tablo 11. Gruplarda kaydedilen vücut ısıları değerleri

Ölçüm zamanları (dak.)	Plasebo Grubu (n=40)	Meperidin Grubu (n=40)	Deksmedetomidin Grubu (n=40)
Preoperatif	36.55 ± 0.47	36.59 ± 0.46	36.70 ± 0.42
Entübasyon sonrası	36.52 ± 0.51	36.61 ± 0.41	36.68 ± 0.42
İntraoperatif 5.dak.	36.46 ± 0.62	36.63 ± 0.43	36.68 ± 0.40
İntraoperatif 15.dak.	36.31 ± 0.49*	36.48 ± 0.45*	36.50 ± 0.44*
İntraoperatif 30.dak.	36.19 ± 0.56*	36.30 ± 0.42*	36.31 ± 0.45*
İntraoperatif 60.dak.	36.01 ± 0.66*	36.10 ± 0.47*	36.08 ± 0.44*
İntraoperatif 90.dak.	35.86 ± 0.62*	35.94 ± 0.56*	35.90 ± 0.55*
Çalışma ilacı verilmeden önce	35.84 ± 0.62*	35.97 ± 0.65*	35.91 ± 0.53*
Çalışma ilacı verildikten sonra	35.83 ± 0.65*	35.96 ± 0.64*	35.87 ± 0.55*
Ekstübasyon öncesi	35.84 ± 0.63*	35.97 ± 0.67*	35.84 ± 0.53*
Ekstübasyon sonrası	35.79 ± 0.70*	35.92 ± 0.60*	35.84 ± 0.53*
Postoperatif 0.dak.	35.86 ± 0.72*	35.81 ± 0.61*	35.74 ± 0.73*
Postoperatif 10.dak.	35.78 ± 0.85*	35.69 ± 0.69*	35.68 ± 0.66*
Postoperatif 20.dak.	35.95 ± 0.81*	35.73 ± 0.72*	35.72 ± 0.70*
Postoperatif 30.dak.	36.01 ± 0.73*	35.71 ± 0.72*	35.71 ± 0.82*
Postoperatif 40.dak.	36.02 ± 0.70*	35.72 ± 0.67*	35.72 ± 0.76*
Postoperatif 50.dak.	36.03 ± 0.71*	35.75 ± 0.72*	35.77 ± 0.71*
Postoperatif 60.dak.	36.06 ± 0.65*	35.72 ± 0.86*	35.71 ± 0.69*

Veriler $\bar{X} \pm SD$ olarak verilmiştir.

* $p<0.05$ Grup içi preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında

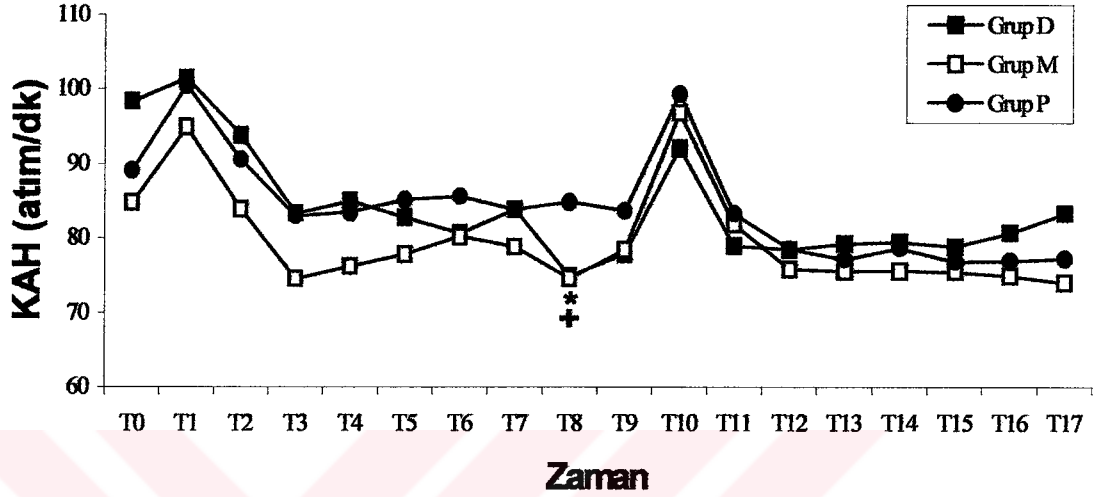
Gruplarda OAB değişiklikleri Grafik 1’de gösterilmiştir. Deksmetomidin Grubu’nda Deksmetomidin uygulandıktan sonraki OAB ölçümleri diğer 2 gruba göre daha düşüktü ($p<0.05$). Ancak hiçbir hastada tedavi gerektirecek düzeyde hipotansiyon olmadı.



* $p<0.05$ Deksmetomidin Grubu’nda diğer iki gruba göre anlamlı fark
+ $p<0.05$ Deksmetomidin Grubu’nda ilaç verildikten sonra anlamlı düşme

Grafik 1. Gruplarda kaydedilen OAB değişimleri: T0 = preoperatif ölçüm, T1 = trakeal entübasyon sonrası, T2 = intraoperatif 5. dakika, T3 = intraoperatif 15. dakika, T4 = intraoperatif 30. dakika, T5 = intraoperatif 60. dakika, T6 = intraoperatif 90. dakika, T7 = çalışma ilaçları verilmeden önce, T8 = çalışma ilaçları verildikten sonra, T9 = trakeal ekstübasyon öncesi, T10 = trakeal ekstübasyon sonrası, T11 = postoperatif 0. dakika, T12 = postoperatif 10. dakika, T13 = postoperatif 20. dakika, T14 = postoperatif 30. dakika, T15 = postoperatif 40. dakika, T16 = postoperatif 50. dakika, T17 = postoperatif 60. dakika. OAB = Ortalama Arter Basıncı. Grup D = Deksmetomidin Grubu, Grup M = Meperidin Grubu, Grup P = Plasebo Grubu.

Gruplardaki KAH değişiklikleri Grafik 2’de gösterilmiştir Deksmetomidin Grubu’nda ilaç verildikten sonra KAH değeri Plasebo Grubu’na göre daha düşük olduğu halde hiçbir hastada tedavi gerektiren bradikardi olmadı (grafik 2).



* $p < 0.05$ Meperidin ve Deksmetomidin Grupları’nda Plasebo Grubu’na göre anlamlı fark
+ $p < 0.05$ İ Meperidin ve Deksmetomidin Grupları’nda ilaç verildikten sonra anlamlı düşme

Grafik 2. Gruplarda kaydedilen KAH değişimleri: T0 = preoperatif ölçüm, T1 = trakeal entübasyon sonrası ölçüm, T2 = intraoperatif 5. dakika, T3 = intraoperatif 15. dakika, T4 = intraoperatif 30. dakika, T5 = intraoperatif 60. dakika, T6 = intraoperatif 90. dakika, T7 = çalışma ilaçları verilmeden önce, T8 = çalışma ilaçları verildikten sonra, T9 = trakeal ekstübasyon öncesi, T10 = trakeal ekstübasyon sonrası, T11 = postoperatif 0. dakika, T12 = postoperatif 10. dakika, T13 = postoperatif 20. dakika, T14 = postoperatif 30. dakika, T15 = postoperatif 40. dakika, T16 = postoperatif 50. dakika, T17 = postoperatif 60. dakika. KAH = Kalp Atım Hızı. Grup D = Deksmetomidin Grubu, Grup M = Meperidin Grubu, Grup P = Plasebo Grubu.

Grupların SpO₂ değerleri karşılaştırıldığında tüm zamanlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05, tablo 12).

Tablo 12. Gruplarda kaydedilen oksijen satürasyonu değerleri

Ölüm zamanları (dak.)	Plasebo Grubu (n=40)	Meperidin Grubu (n=40)	Deksmedetomidin Grubu (n=40)
Preoperatif	96.3 ± 3.1	96.4 ± 2.3	96.2 ± 2.4
Entübasyon sonrası	98.3 ± 1.4	98.3 ± 1.5	98.4 ± 1.3
İntraoperatif 5.dak.	98.4 ± 0.7	97.9 ± 1.4	98.0 ± 0.7
İntraoperatif 15.dak.	97.8 ± 1.2	97.9 ± 1.3	97.9 ± 1.0
İntraoperatif 30.dak.	98.0 ± 1.0	97.9 ± 1.3	98.0 ± 1.1
İntraoperatif 60.dak.	98.0 ± 1.3	97.9 ± 1.2	98.1 ± 1.2
İntraoperatif 90.dak.	98.0 ± 1.2	97.6 ± 1.9	98.5 ± 0.9
alışma ilacı verilmeden önce	98.0 ± 1.3	98.0 ± 1.2	98.1 ± 1.0
alışma ilacı verildikten sonra	98.0 ± 1.4	98.1 ± 1.2	98.4 ± 0.7
Ekstübasyon ncesi	98.1 ± 1.4	98.2 ± 1.4	98.4 ± 0.9
Ekstübasyon sonrası	95.4 ± 4.2	95.9 ± 3.2	95.6 ± 3.0
Postoperatif 0.dak.	96.9 ± 3.4	98.0 ± 4.0	94.7 ± 14.6
Postoperatif 10.dak.	99.1 ± 1.5	99.2 ± 2.2	98.7 ± 2.7
Postoperatif 20.dak.	98.8 ± 2.1	99.1 ± 2.1	98.5 ± 2.1
Postoperatif 30.dak.	98.5 ± 2.4	98.6 ± 2.9	98.6 ± 2.3
Postoperatif 40.dak.	98.6 ± 2.3	98.1 ± 3.1	98.8 ± 1.9
Postoperatif 50.dak.	98.4 ± 2.4	98.0 ± 3.1	98.6 ± 1.9
Postoperatif 60.dak.	98.1 ± 2.7	97.9 ± 3.5	98.6 ± 1.7

Veriler $\bar{X} \pm SD$ olarak verilmiştir.

Gruplar arasında end-tidal CO₂ değerleri bakımından tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05, tablo 13).

Tablo 13. Gruplarda kaydedilen end-tidal CO₂ değerleri

Ölçüm zamanları (dak.)	Plasebo Grubu (n=40)	Meperidin Grubu (n=40)	Deksmedetomidin Grubu (n=40)
İntraoperatif 5.dak.	28.0 ± 2.7	30.0 ± 5.0	30.8 ± 4.0
İntraoperatif 15.dak.	28.0 ± 5.5	29.0 ± 4.7	29.0 ± 4.4
İntraoperatif 30.dak.	28.0 ± 5.5	29.0 ± 4.5	29.5 ± 4.6
İntraoperatif 60.dak.	28.0 ± 5.4	29.5 ± 4.6	29.0 ± 4.8
İntraoperatif 90.dak.	26.5 ± 5.1	29.0 ± 4.8	28.5 ± 4.7
Çalışma ilacı verilmeden önce	29.0 ± 4.9	29.5 ± 4.6	29.5 ± 4.7
Çalışma ilacı verildikten sonra	28.5 ± 5.0	30.0 ± 4.7	29.5 ± 4.5
Ekstübasyon öncesi	28.0 ± 5.1	30.0 ± 4.4	30.0 ± 4.2

Veriler $\bar{X} \pm SD$ olarak verilmiştir.

Derlenme odasında gözlenen yan etkiler bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($P > 0.05$, tablo 14). Bradikardi gözlenen hastalarda, bradikardinin 1 dak.'nın altında sürmesi nedeni ile atropin yapılmasına gerek duyulmadı. Bulantı-kusma gözlenen tüm hastalara 10 mg metoklopramid İV olarak uygulandı.

Tablo 14. Derlenme ünitesinde gözlenen yan etkiler

	Plasebo Grubu (n=40)	Meperidin Grubu (n=40)	Deksmedetomidin Grubu (n=40)
Hipertansiyon	0	1	0
Hipotansiyon	0	0	0
Taşikardi	0	0	0
Bradikardi	0	0	3
Bulantı-kusma	5	8	5
Yan etki gözlenmedi	35	31	32

Veriler $\bar{X} \pm SD$ olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ortopedik ve abdominal cerrahi girişimlerde profilaktik olarak kullanılan 1 µg/kg dozunda deksmedetomidinin anestezi sonrası titremeyi önlemede meperidin kadar etkili olduğunu gözledik.

Daha önce yapılan çalışmalarda anestezi sonrası titreme insidansı %6.3 ile %66 arasında bildirilmiştir (1,11,12,17,46,59). Anestezi sonrası titreme, genç yetişkinlerde çocuk ve yaşlılara oranla daha sıktır (31,60). Crossley ve ark. (31), anestezi sonrası titreme oranlarını yaş grupları arasında karşılaştırmışlar ve en yüksek titreme oranını 19-39 yaş grubunda tespit etmişlerdir. Bu nedenle çalışmamıza 18-50 yaş grubu hastaları aldık.

Anestezi sonrası titremenin sebebine yönelik yapılan çalışmalarda vücut ısısındaki değişikliklerin bu tip titreme üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Anestezi sonrası titremenin iki tipi olduğu söylenebilir. Bunlardan birincisi termoregülatör titremedir ve operasyon sırasında gelişen hipotermiye karşı fizyolojik bir cevap olarak oluşan kutanöz vazokonstrüksiyon ile beraberdir. İkincisi ise termoregülatör olmayan titremedir ve kutanöz vazodilatasyon ile birlikte görülür (1). Horn ve ark. (61), 120 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastalardan 40'ında operasyon sırasında aktif bir ısıtma uygulamamışlar ve hipotermiye izin vermişler, geri kalan 80 hastada ise aktif bir ısıtma ile hastaların postoperatif ısı düzeylerini preoperatif ısılarının üzerinde tutmuşlardır. Sonuçta hipotermiye izin verilen grupta anestezi sonrası titreme %50 (20 hastada) oranında gözlenirken aktif olarak ısıtılan grupta bu oran %22 (20 hastada) olarak bulunmuştur. Isıtıldıkları halde titreme görülen hastaların %55'inde (11 hastada) titreme vazodilatasyon ile birlikte ki bu

durum, ısıtıldıkları halde titreme görülen bu hastaların titremelerinin vücut ısısı ile ilgili olmadığı sonucunu doğurmuştur.

Bu çalışmada, çalışma ilaçlarının anestezi sonrası titremeyi önlemedeki rolünü etkileyecek gruplar arası farklı vücut ısısı değerleri ve farklı ortam ısıları bulunmamaktadır. Ancak belirtilmesi gereken bir başka önemli nokta, çalışmaya alınan tüm gruplardaki hastalarda, intraoperatif 15. dakikadan itibaren, preoperatif vücut ısısı değerlerine oranla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşün gözlenmiş olmasıdır. Vücut ısılarında gözlenen bu düşmeler postoperatif dönemde görülen titremelerin nedeni olabileceği gibi, anestezi sonrası titremenin görülmesinde etken olabilen diğer sebepler de bu titremelerden sorumlu olabilir.

Anestezi amaçlı kullanılan ilaçların ve gazların anestezi sonrası titreme görülme oranları üzerinde etkili oldukları ileri sürülmektedir. Propofolun titreme eşiğini düşürdüğü ve vazokonstriksiyonu önlediği gösterilmiştir (62). Anestezi indüksiyonunda propofol ve tiopental kullanımları karşılaştırıldığında, propofol kullanılan hastalarda tiopental kullananlara oranla anestezi sonrası titreme insidansı daha düşük bulunmuştur (63). Propofol ile izofluran/nitrozoksit anestezileri karşılaştırıldığında, anestezi sonrası titreme insidansı propofol kullanılan hastalarda yine daha düşüktür (13). Fentanil, alfentanil ve sufentanil gibi opioid ajanların anestezi sonrası titreme insidansını azaltıcı etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (7,9,10,64). Bu çalışmada, her üç gruptaki tüm hastalarda aynı anestezi yöntemi uygulandığından, anestezi ilaçlarının gruplar arasındaki anestezi sonrası titreme görülme oranlarını etkilemesi söz konusu değildir.

Horn ve ark. (35) yaptıkları çalışmada, diz cerrahisi uygulanan ve intraoperatif aktif olarak ısıtılan ve böylece vücut ısıları korunan hastalarda analjezi amaçlı intraartiküler lidokain kullanmışlar ve salin verilen kontrol grubuna göre lidokain ile etkin bir analjezi sağlanan grupta anestezi sonrası titreme gözlememişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar, postoperatif ağrının anestezi sonrası titreme insidansını artırdığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise tüm hastalara derlenme ünitesinde sözlü ağrı derecelendirme skorlaması yapılmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Meperidin ve Deksmetomidin Grupları ile Plasebo Grubu arasında postoperatif ağrı skorları açısından farklılık bulunmamasının sebebi muhtemelen, derlenme ünitesine alınan ve sözlü ağrı derecelendirme skoru 2 ve üzerinde olan her hastaya zorunlu olarak bir NSAİ analjezik ajanın uygulanmış olmasıdır.

Anestezi sonrası görülen titreme, operasyon sonrasında uyanma döneminde hastaların en fazla rahatsızlık duyduğu durumlardan birisidir. Hastada yarattığı üşüme hissi nedeni ile operasyon sonrası hasta stresini artırır. Bu nedenlerle bir çok hasta anestezi sonrası titremenin operasyon sonrası dönemde ilk tedavi edilmesi gereken durumlar içerisinde olması gerektiğini ifade etmektedir (2). Anestezi sonrası titremenin diğer sakıncası, titreme sırasında oluşan musküler kasılmaların cerrahi yara bölgesinde de meydana gelerek postoperatif ağrıyı artırmasıdır (1). Ayrıca anestezi sonrası titreme intraoküler basıncı da artırır ki bu göz operasyonları sonrası istenmeyen bir durumdur (36). Anestezi sonrası titremenin O₂ tüketiminde de %40 ile %120 arasında bir artışa neden olduğu bildirilmektedir (3,4,65).

Daha önce yapılan çalışmalarda, anestezi sonrası titremeyi tedavi etmeye veya önlemeye yönelik bir çok ilaç araştırılmış ve bazıları etkili, bazıları da etkisiz bulunmuştur. Bunlar arasında anestezi sonrası titreme üzerine etkili bulunanlar nefopam (non-narkotik bir analjezik ajan) (25,67), propranolol (non-selektif beta adrenerjik antagonist) (60), deksametazon (kortikosteroid) (22), doksapram (santral etkili stimulan) (24,46), propofol (intravenöz anestetik ajan) (62,63), tramadol (santral etkili analjezik) (15-18,45,67), nalbufin (agonist-antagonist bir opioid) (14), buspiron (5-HT_{1A} selektif antagonist bir anksiyolitik) (47), vekuronyum ve pankuronyum (kas gevşetici ajanlar) (4), fizostigmin (antikolinesteraz ajan) (23), ketanserin (erotonin antagonist) (19), ondansetron (spesifik serotonin antagonist) (27), alfentanil (opioid analjezik) (6-8,64), sufentanil (opioid analjezik) (9), fentanil (opioid analjezik) (10) gibi ilaçlardır. Dolasetron (serotonin antagonist) (26), urapidil (selektif α_1 -adrenerjik antagonist) (11,12), amitriptilin (trisiklik antidepresan) (45) gibi ilaçların ise anestezi sonrası titreme üzerine az etkili veya etkisiz oldukları bildirilmiştir.

Meperidin temelde μ -agonisti olan bir opioid analjezik ajandır. Tüm opioid ajanlar içerisinde sadece meperidin anestezi sonrası titreme üzerinde sürekli ve dikkate değer önleyici bir etkiye sahiptir (3). Wrench ve ark.'nın (7) yaptıkları bir çalışmada, meperidin anestezi sonrası titremenin tedavisinde alfentanil ve plasebo ile karşılaştırılmış ve meperidin anestezi sonrası titremeyi tedavi etmede %86.6 etkili olduğu bulunmuştur. Wang ve ark. (14) 0.4 mg/kg İV bolus meperidini anestezi sonrası titremenin tedavisinde kullanmışlar ve tedavi başarısını %93 olarak bildirmişlerdir.

Mokhtarani ve ark. (47), gönüllülerde artı 4 °C'ye soğutulmuş ringer laktat infüzyonu ile titreme oluşturmuşlar ve önceden (proflaktik olarak) verilen meperidinin vücut ısısındaki titreme eşiği üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Plasebo grubunda titreme başlangıç ısı 35.7 °C ± 0.2 °C olarak bulunurken, meperidin grubunda 33.4 °C ± 0.7 °C olarak bulunmuş ve meperidinin titreme için gerekli vücut ısı eşiğ düzeyini azalttığı bildirilmiştir.

Tsai ve ark. (45), meperidinin epidural anestezi sırasında görülen titreme tedavisindeki etkinliğini araştırmışlar ve 0.5 mg/kg dozunda İV meperidinin titremeyi %93 oranında tedavi ettiğini rapor etmişlerdir.

Wrench ve ark. (68), anestezi sonrası titremenin tedavisi için kullanılacak minimal efektif meperidin dozunu yaklaşık 0.35 mg/kg olarak bildirmişlerdir. Horn ve ark. (23), ise meperidini anestezi sonrası titremenin önlenmesinde profilaktik olarak kullanmışlar ve operasyon sonunda ekstübasyon öncesi İV olarak 0.5 mg/kg meperidin uygulanması ile hiçbir hastada anestezi sonrası titreme gözlememişlerdir. Bu çalışmada kullandığımız meperidin dozu, daha önceki çalışmalarda bildirilen minimal efektif meperidin dozunun üzerindedir.

Meperidinin anestezi sonrası titremeyi önleyici etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılammış olsa da İV uygulanan meperidinin, fentanil, alfentanil, sufentanil ve morfin gibi saf μ -opioid agonistlerinin eşit analjezik dozlarına göre titremeyi önlemede çok daha etkili olduğu rapor edilmiştir (6-9). Buna ek olarak meperidinin anestezi sonrası titremeyi önleyici etkisi çok yüksek dozlarda naloksan ile geri döndürülebilir. Bununla bağlantılı olarak meperidinin anestezi sonrası titremeyi önleyici etkisinin sadece μ -opioid reseptörleri üzerinden değil, aynı zamanda κ -opioid reseptörlerinin aktivasyonu ile de olabileceği söylenmektedir. Ancak, meperidin sadece reseptörler aracılığı ile değil, muhtemelen doğrudan termoregülatör merkez üzerinden de etkili olmaktadır (59).

Genel olarak meperidini tedavide kullanmanın sedasyon ve solunum depresyonu yapması gibi yan etkiler nedeni ile bazı dezavantajları olmaktadır (69). Bu çalışmada hiçbir hastada solunum depresyonu gözlemedik. Tsai ve ark. (45), 0.5 mg/kg dozunda kullandıkları meperidine bağlı olarak %33 oranında hastalarda uykuya meyil ve uyuklama tespit etmişler, ancak solunum depresyonu bildirmemişlerdir.

Anestezi sonrası titremenin önlenmesinde kullanılan bir başka ajan da klonidindir. Klonidin primer olarak sistemik hipertansiyon tedavisinde kullanılan selektif α_2 -adrenerjik bir ajandır. Kan basıncını düşürücü etkisi santral sinir sisteminin kardiyovasküler kontrol merkezlerindeki α_2 -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu sonucu gerçekleşir. Klonidinin oluşturduğu bu aktivasyon beyin kaynaklı sempatik sinir sistemi aktivitesini baskılar (70).

Klonidin anestezide bir çok amaçla uzun yıllardır kullanılmaktadır. Premedikasyon amaçlı olarak kullanılan oral klonidin, hastalarda anksiyoliz ve sedasyon oluşturmaktadır. Ayrıca klonidin anestezi sırasında kullanılan anestezi ve analjezik ihtiyacını da azaltmaktadır (71,72).

Son yıllarda klonidin, anestezi sonrası titremenin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. α_2 -agonistlerin etki mekanizmaları muhtemelen santral yollar üzerinden olmaktadır. Titreme merkezi preoptik anterior hipotalamik alanın inhibitör kontrolü altındadır. Bu kontrol epinefrin ve norepinefrin ile kuvvetlenmekte ve muhtemelen α_2 -agonistler de aynı şekilde etki etmektedirler (1).

Gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda, İV bolus 75 μ g klonidinin kutanöz vazokonstriksiyona yol açtığı ve titreme eşiğini 0.5 °C düşürdüğü gözlenmiştir (73). Ancak, terleme eşiğine etkisi yok veya çok az gibi görünmektedir (74,75). Genel anestezi sonrası derlenme döneminde, 75 μ g klonidinin bolus enjeksiyonu, hastaların tamamında 5 dakika içinde anestezi sonrası titremeyi durdurmuştur (19).

Klonidinin profilaktik kullanımına ilişkin farklı çalışmalar bulunmaktadır. Periferik cerrahi uygulanan hastalarda operasyonun başlangıcında verilen 150 μ g klonidin anestezi sonrası titreme insidansını 3 kat azaltmıştır (20). Ancak bir başka çalışmada, intraoperatif uygulanan 2 μ g/kg klonidin, anestezi sonrası titreme insidansında sadece %13'lük bir azalma sağlamıştır (21). Klonidin 3 μ g/kg dozunda postoperatif olarak uygulandığında anestezi sonrası titreme sıklığını belirgin olarak azaltmıştır (13).

Klonidinin genel anesteziden sonraki derlenme döneminde O_2 tüketimini azalttığı bildirilmiştir. Bu etki, klonidinin anestezi sonrası titremeyi azaltmasına bağlı olabilir. Klonidinin sedatif ve analjezik özellikleri de aynı zamanda derlenme sırasındaki metabolik ihtiyaçların azalmasına katkıda bulunmaktadır (76).

Klonidin ve meperidinin anestezi sonrası titreme üzerine etkilerini karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. Klonidin ve meperidinin her ikisi de anestezi

sonrası titremeyi durdurmada %100 etkili bulunmuştur (12). Operasyon sonunda anestezi sonrası titremeyi önlemek amaçlı kullanılan 0.5 mg/kg meperidin ve 1.5 µg/kg klonidin verilen hastaların hiçbirisinde titreme gözlenmemiştir (23).

Deksmedetomidin de α_2 -adrenerjik reseptör affinitesi klonidinden 8 kat fazla olan bir başka α_2 -agonist ajandır. Medetomidinin farmakolojik olarak aktif dekstroizomeri olan bir imidazol bileşiğidir. Gönüllülerde ve cerrahi sonrası yoğun bakım ünitesine alınan hastalarda İV uygulanımı sedatif, analjezik ve anksiyolitik etki gösterir. Plazma katekolaminlerinde düşmeye bağlı olarak kan basıncı ve kalp atım hızında düşme meydana getirir. Yoğun bakım ünitelerinde sedasyon ve analjezi amaçlı kullanımı sırasında solunum depresyonuna yol açmaz. Kullanımı sırasında en sık gözlenen yan etkiler hipotansiyon, bradikardi ve bulantı hissidir (28).

Deksmedetomidinin anestezi sonrası titremeyi önlemede profilaktik etkisi bugüne kadar araştırılmamıştır. Ancak premedikasyon gibi farklı amaçlarla uygulandığında anestezi sonrası titreme, deksmedetomidin uygulanan hastalarda daha az gözlenmiştir. Erkola ve ark (77), elektif abdominal histerektomi yapılması planlanan kadın hastalarda, operasyondan 45-90 dakika önce 2.5 µg/kg deksmedetomidin veya 0.08 mg/kg midazolamı premedikasyon amaçlı İM olarak uygulamışlardır. Anestezi sonrası titreme oranlarını deksmedetomidin verilen hastalarda %6, midazolam verilen hastalarda %52 olarak rapor etmişlerdir.

Kardiyak cerrahide cerrahi sonlanana dek uygulanan devamlı deksmedetomidin infüzyonu, anestezi sonrası titreme insidansını %57'den %33'e düşürmüştür (78).

Talke ve ark. (29), 9 erkek gönüllü denek üzerinde yaptıkları çalışmada, deksmedetomidin uygulananın vazokonstrüksiyon eşik ısısını 1.61 ± 0.80 °C ve titreme eşik ısısını 2.40 ± 0.90 °C düşürdüğünü bulmuşlardır. Deksmedetomidinin terleme eşik ısısı üzerine bir etkisi bulunmamıştır.

Doufas ve ark. (30) ise, deksmedetomidin, meperidin, deksmedetomidin + meperidin ve plaseboyu 10 sağlıklı gönüllü denek üzerinde kullanarak karşılaştırmışlardır. Çalışmada deneklerin titreme eşik ısı düzeyleri ölçülmüş ve plasebo grubunda titreme eşik ısısı 36.7 ± 0.3 °C; deksmedetomidin grubunda 36.0 ± 0.5 °C; meperidin grubunda 35.5 ± 0.6 °C; ve meperidin + deksmedetomidin grubunda 34.7 ± 0.6 °C olarak bulunmuştur. Bu veriler sonucunda deksmedetomidin

ve meperidinin her ikisinin de titreme eşik ısını düşürdükleri ve birlikte kullanımlarının additif bir etkiye yol açtığı sonucuna varılmıştır.

Gerek Talke ve ark. (29), gerekse Doufas ve ark. (30) yaptıkları çalışmalarda, deksmedetomidinin titreme üzerine etkisini sağlıklı gönüllüler üzerinde araştırmışlardır. Ayrıca yapılan çalışmalar, deneklerde araştırmacılar tarafından vücut ısısında düşme gerçekleştirilerek yapılmıştır. Bu çalışmalarda ilaç etkinliğinin araştırıldığı titreme, anestezi sonrası görülen titreme değil, vücut ısısının düşürülmesine bağlı olarak ortaya çıkan titremedir. Bu çalışmada biz, deksmedetomidinin anestezi sonrası titreme üzerine olan önleyici etkisini meperidin ile karşılaştırarak araştırdık. Deksmetomidinin klinik şartlarda postoperatif dönemdeki anestezi sonrası titremeye etkisini araştıran bir çalışma olması nedeni ile çalışmamız, diğer çalışmalardan ayrılmaktadır. Ayrıca bu çalışmaya sağlıklı gönüllüler değil ortopedik ve abdominal cerrahi uygulanan hastalar alınmıştır.

Ebert ve ark. (79), sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptıkları çalışmada, deksmedetomidinin artan plazma konsantrasyonlarının insanlar üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Deksmetomidin, 40 dakikalık IV infüzyon yolu ile, ilacın plazma konsantrasyonları 0.5, 0.8, 1.2, 2.0, 3.2, 5.0 ve 8.0 ng/ml olacak şekilde uygulanmış ve her konsantrasyonda deksmedetomidinin denek üzerinde oluşturduğu hemodinamik, solunumsal ve sedatif etkiler incelenmiştir. Çalışma sonucunda deksmedetomidinin, artan plazma konsantrasyonlarıyla doğru orantılı olarak sedasyon düzeyinde de artışa neden olduğu bildirilmiştir. Deksmetomidinin 0.5 ng/ml ve 0.8 ng/ml plazma konsantrasyonlarında, sedasyon düzeylerinde sırasıyla %38 ve %65'lik bir artış saptanmıştır. Hatırlama ve tanıma testlerinde ise 0.7 ng/ml plazma konsantrasyonundan itibaren bir düşüş gözlenmiştir.

Dufas ve ark.'nın (30) çalışmasında ise, bu çalışmada kullandığımızı benzer 5 dereceli olarak skorlama yapılan bir sedasyon skalası kullanılmış ve çalışılan 10 hastadan 7'sinde sedasyon skoru 5 (tamamen uyanık, adının normal tonda söylenmesine cevabı iyi) ve 3 hastada sedasyon skoru 4 (adının normal tonda söylenmesine letarjik cevap veriyor) olarak bulunmuştur.

Shahbaz ve ark. (80), deksmedetomidini intraoperatif 1 µg/kg yükleme dozunun ardından 0.4-0.7 µg/kg/saat IV infüzyon dozlarında kullanmışlar ve yan etkiler, etkinlik ve derlenme özellikleri açısından 12.5-75 µg/kg/dakika propofol IV infüzyonu ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta, deksmedetomidinin daha yavaş sedasyon

başlama ve sonlanmasına sahip olduğu halde propofol ile benzer sedasyon düzeyleri oluşturduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada, Deksmetomidin Grubu'nda bulunan hastaların sedasyon düzeyleri Meperidin ve Plasebo Grubları'ndaki hastalara göre daha yüksek olduğu halde postoperatif dönemde 60. dakikada gruplar arası sedasyon düzeyleri arasındaki fark ortadan kalkmıştır. Bu durum operasyon sonunda uygulanan 1 µg/kg deksmedetomidinin yaklaşık olarak 60 dakika boyunca etkili bir sedasyon oluşturabildiği şeklinde yorumlanabilir. Deksmetomidin Grubu'ndaki hastaların uyanma ve oryantasyon sürelerinin de diğer gruplara oranla uzun olmasının sebebi deksmedetomidinin postoperatif dönemde oluşturduğu diğer gruplara oranla yüksek olan sedasyon düzeyidir.

Bu çalışmada, operasyon sonrası ağrı düzeylerine bakıldığında, deksmedetomidinin sağladığı postoperatif analjezi düzeyi ile meperidin analjezisi arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır. Buna göre operasyonun cerrahi yara kapatılması evresi sırasında uygulanacak 1 µg/kg deksmedetomidinin 0.5 mg/kg uygulanan meperidin ile aynı düzeyde postoperatif analjezi oluşturduğu söylenebilir.

Shahbaz ve ark. (81), deksmedetomidin ve morfin analjezisini postoperatif morfin ihtiyacına göre değerlendirdikleri çalışmada, operasyonun son 30 dakikasında 1 µg/kg deksmedetomidin 10 dakikalık İV infüzyon şeklinde uygulanmış ve daha sonra da 0.4 µg/kg/saat dozunda 4 saat boyunca infüzyon yapılmıştır. Morfin ise, yine operasyonun son 30 dakikasında 0.08 mg/kg dozunda verilmiştir. Derlenme ünitesinde, deksmedetomidin grubunda postoperatif morfin ihtiyacının %66 oranında azaldığı bildirilmiştir.

Aho ve ark. (82) ise, laparoskopik tubal ligasyon uygulanan hastalarda derlenme ünitesinde İV uygulanan deksmedetomidinin postoperatif ağrıyı ve opioid ilaç ihtiyacını azalttığını, ancak deksmedetomidin uygulanımı sonucu sedasyon ve bradikardi insidansının arttığını bildirmişlerdir.

Deksmetomidin ile yapılan birçok çalışmada sonuçlar, ilacın solunum üzerinde herhangi bir depressif etkisinin olmadığı yönündedir. Deksmetomidin farklı plazma konsantrasyonlarının insanlardaki etkilerinin araştırıldığı Ebert ve ark.'nın (79) çalışmasında, yüksek plazma deksmedetomidin konsantrasyonlarında bile, solunum sisteminde klinik açıdan önemli bir etkilenme gözlenmediği bildirilmiştir. Doufas ve ark. (30) gönüllüler üzerinde yaptıkları çalışmada,

deksmedetomidin ve kontrol grubu arasında SpO₂, end-tidal CO₂ ve solunum sayısı değerleri açısından herhangi bir farklılık olmadığını rapor etmişlerdir. Shahbaz ve ark. da (80), intraoperatif uygulanan deksmedetomidin infüzyonu sonrası, intraoperatif ve postoperatif solunum değerlendirmeleri ile preoperatif solunum değerlendirmeleri arasında herhangi bir farklılık bulamadıklarını bildirmişlerdir.

Biz de bu çalışmada, deksmedetomidinin solunum sistemi üzerine depressif etkisinin bulunmadığını gözledik. Çalışmamızda Deksmetomidin Grubu'nda ekstübasyon süreleri, Plasebo Grubu'na oranla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, deksmedetomidinin ekstübasyon süresini uzattığı şeklinde yorumlanabilir. Ancak bu durumun sebebi olarak gösterilebilecek bir başka olasılık da ileri derecede sedatize Deksmetomidin Grubu hastaların, spontan solunumlarının yeterli olmasına rağmen ekstübasyonlarının bizim tarafımızdan geciktirilmiş olmasıdır.

α_2 -agonist ilaçların temel hemodinamik etkileri, İV uygulamalarının ardından periferik vazokonstriksiyonun yol açtığı ani bir arteryel kan basıncı yükselmesi ve bunun ardından santral olarak sempatik tonustaki azalma ve vagal aktivitedeki artışa bağlı gözlenen OAB ve KAH'daki düşme şeklindedir (83). Ebert ve ark. (79) da, deksmedetomidinin insanlardaki artan konsantrasyonlarının, KAH'da azalma, kardiak output'da progresif bir düşüş ve düşük dozlarda yükselen ancak doz arttıkça düşen bifazik kan basıncı ve periferik vasküler rezistans değişikliği oluşturduğunu bildirmişlerdir. Koroner arter revaskülarizasyon cerrahisi sırasında intraoperatif olarak İV deksmedetomidin infüzyonu uygulayan Jalonen ve ark. (78) da, deksmedetomidinin intraoperatif sempatik tonusu azalttığını ve anesteziye karşı oluşan hiperdinamik cevapları önlediğini ancak hipotansif eğilimi artırdığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada biz, Deksmetomidin Grubu'nda ilaç uygulandıktan sonra OAB ve KAH'ında düşme olduğunu, ancak bu etkinin kısa süreli ve tedavi gerektirecek düzeyde olmadığını gözledik.

Sonuç olarak, deksmedetomidinin anestezi sonrası titremenin önlenmesinde, bu konuda etkinliği bilinen ve klinikte kullanılan meperidin kadar etkili bir ajan olduğunu söyleyebiliriz.

6. SONUÇLAR

Operasyon sonunda uygulanan 1 µg/kg dozunda İV deksmedetomidin, anestezi sonrası titremeyi önlemede, 0.5 mg/kg İV meperidin kadar etkili bulunmuştur.

Deksmedetomidin, meperidin ve plasebo ile karşılaştırıldığında, uyanma ve oryantasyon sürelerinde uzamaya neden olmuştur.

Deksmedetomidin ve meperidin benzer şekilde, plaseboya oranla trakeal ekstübasyon süresinde uzamaya neden olmuştur.

Deksmedetomidin, meperidin ve plasebo ile karşılaştırıldığında daha derin bir sedasyon düzeyi oluşturmuştur.

Anestezi sonrası derlenmeyi, deksmedetomidin meperidine oranla daha fazla uzatmıştır.

Deksmedetomidin uygulamasını ardından intraoperatif SpO₂ ve end-tidal CO₂ düzeylerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Postoperatif SpO₂ ölçümlerinde de plasebo ve meperidine oranla bir farklılık bulunmamıştır.

Deksmedetomidinin az da olsa hipotansiyon ve bradikardi yapıcı etkisi kullanımında dikkatli davranılmasını gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alfonsi P. Postanaesthetic Shivering. *Drugs* 2001;61:2193-2205.
2. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg* 1999;89:652-658.
3. Macintyre PE, Pavlin EG, Dwersteg JF. Effect of meperidine on oxygen consumption, carbon dioxide production, and respiratory gas exchange in postanesthesia shivering. *Anesth Analg* 1987;66:751-755.
4. Dupuis JY, Nathan HJ, DeLima L, et al. Pancuronium or vecuronium for treatment of shivering after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1994;79:472-481.
5. Sessler DI, Schroeder M, Merrifield B, Matsukawa T, Cheng C. Optimal duration and temperature of prewarming. *Anesthesiology* 1995;82:674-681.
6. Ikeda T, Sessler DI, Tayefeh F, et al. Meperidine and alfentanil do not reduce the gain or maximum intensity of shivering. *Anesthesiology* 1998;88:858-865.
7. Wrench IJ, Cavill G, Ward JEH, Crossley AWA. Comparison between alfentanil, pethidine and placebo in the treatment of postanaesthetic shivering. *Br J Anaesth* 1997;79:541-542.
8. Lyons B, Carroll M, McDonald NJ. The treatment of postanaesthetic shivering: a double blind comparison between alfentanil and pethidine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:979-982.
9. Alfonsi P, Sessler DI, Du Manoir B, et al. The effects of meperidine and sufentanil on the shivering threshold in postoperative patients. *Anesthesiology* 1998;89:43-48.
10. Wheelahan JM, Leslie K, Silbert BS. Epidural fentanyl reduces the shivering threshold during epidural lidocaine anesthesia. *Anesth Analg* 1998;87:587-590.

11. Piper SN, Maleck WH, Boldt J, et al. A comparison of urapidil, clonidine, meperidine and placebo in preventing postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 2000;90:954-957.
12. Schwarzkopf KRG, Hoff H, Hartmann M, Fritz HG. A comparison between meperidine, clonidine and urapidil in the treatment of postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 2001;92:257-260.
13. Horn EP, Werner C, Sessler DI, Steinfath M, Schulte J. Late intraoperative clonidine administration prevents postanesthetic shivering after total intravenous or volatile anesthesia. *Anesth Analg* 1997;84:613-617.
14. Wang JJ, Ho ST, Lee SC, Liu YC. A comparison among nalbuphine, meperidine, and placebo for treating postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 1999;88:686-689.
15. De Witte J, Deloof T, de Veylder J, Housmans PR. Tramadol in the treatment of postanesthetic shivering. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:506-510.
16. De Witte J, Deloof T, Housmans P. Addition of tramadol to anticholinergic premedication for the prophylaxis of post-anaesthetic shivering. *Eur J Anaesthesiol* 1996;13:183-184.
17. Mathews S, Al Mulla A, Varghese P, Radim K, Mumtaz S. Postanaesthetic shivering—a new look at tramadol. *Anaesthesia* 2002;57:394-398.
18. De Witte J, Rietman GW, Vandenbroucke G, et al. Post-operative effects of tramadol administered at wound closure. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15:190-195.
19. Joris J, Banache M, Bonnet F, Sessler DI, Lamy M. Clonidine and ketanserin both are effective treatment for postanesthetic shivering. *Anesthesiology* 1993;79:532-539.
20. Buggy D, Higgins P, Moran C, Odonovan F, McCarroll M. Clonidine at induction reduces shivering after general anaesthesia. *Can J Anaesth* 1997;44:263-267.
21. Vanderstappen I, Vandermeersch E, Vanacker B, Mattheussen M, Herijgers P, Van Aken H. The effect of prophylactic clonidine on postoperative shivering. A large prospective double-blind study. *Anaesthesia* 1996;51:351-355.
22. Yared JP, Starr NJ, Hoffmann-Hogg L, et al. Dexamethasone decreases the incidence of shivering after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 1998;87:795-799.

23. Horn EP, Standl T, Sessler DI, et al. Physostigmine prevents postanesthetic shivering as does meperidine or clonidine. *Anesthesiology* 1998;88:108-113.
24. Sarma V, Fry EN. Doxapram after general anaesthesia. Its role in stopping shivering during recovery. *Anaesthesia* 1991;46:460-461.
25. Piper SN, Suttner SW, Schmidt CC, et al. Nefopam and clonidine in the prevention of postanaesthetic shivering. *Anaesthesia* 1999;54:695-699.
26. Piper SN, Röhm KD, Maleck WH, et al. Dolasetron for preventing postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 2002;94:106-111.
27. Powell RM, Buggy DJ. Ondansetron given before induction of anesthesia reduces shivering after general anesthesia. *Anesth Analg* 2000;90:1423-1427.
28. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000;59:263-268.
29. Talke P, Tayefeh F, Sessler DI, Jeffrey R, Noursalehi M, Richardson C. Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1997;87:835-841.
30. Doufas AG, Lin CM, Suleman MI, et al. Dexmedetomidine and meperidine additively reduce the shivering threshold in humans. *Stroke* 2003;34:1218-1223.
31. Crossley AW. Six months of shivering in a district general hospital. *Anaesthesia* 1992;47:845-848.
32. Arthur C. Guyton (ed). *Textbook of Medical Physiology* (7th ed.) W.B. Saunders Company, 1986, pp. 1225-1233.
33. Sessler DI. Temperature Monitoring. In: Miller RD, (ed), *Anesthesia* (5th ed.) Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, pp. 1378.
34. Sessler DI. Consequences and treatment of perioperative hypothermia. In: Benumof JL, Levitt RC (eds), *Temperature Regulation During Anesthesia*. *Anesthesiology Clinics of North America* 1994, 12; pp. 433-434.
35. Horn EP, Schroeder F, Wilhelm S, et al. Postoperative pain facilitates nonthermoregulatory tremor. *Anesthesiology* 1999;91:979-984.
36. Mahajan RP, Grover VK, Sharma SL, Singh H. Intraocular pressure changes during muscular hyperactivity after general anesthesia. *Anesthesiology* 1987;66:419-421.
37. Sessler DI. Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med* 1997;336:1730-7.

38. 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;90:694-698.
39. Camus Y, Delva E, Just B, Leinhart A. Leg warming minimizes core hypothermia during abdominal surgery. *Anesth Analg* 1993;77:995-999.
40. Cheng C, Matsukawa T, Sessler DI, et al. Increasing mean skin temperature linearly reduces the core-temperature thresholds for vasoconstriction and shivering in humans. *Anesthesiology* 1995;82:1160-1168.
41. Plattner O, Ikeda T, Sessler DI, Christensen R, Turakhia M. Postanesthetic vasoconstriction slows peripheral-to-core transfer of cutaneous heat, thereby isolating the core thermal compartment. *Anesth Analg* 1997;85:899-906.
42. Latta KS, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: A Critical Review. *American Journal of Therapeutics* 2002;9:53-68.
43. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds), *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (8th ed.) Pergamon Press, New York 1990, pp. 504-507.
44. Kurz A, Ikeda T, Sessler DI, et al. Meperidine decreases the shivering threshold twice as much as the vasoconstriction threshold. *Anesthesiology* 1997;86:1046-1054.
45. Tsai YC, Chu KS. A comparison of tramadol, amitriptyline, and meperidine for postepidural anesthetic shivering in parturients. *Anesth Analg* 2001;93:1288-1292.
46. Singh P, Dimitriou V, Mahajan RP, Crossley AWA. Double-blind comparison between doxapram and pethidine in the treatment of postanaesthetic shivering. *Br J Anaesth* 1993;71:685-688.
47. Mokhtarani M, Mahgoub AN, Morioka N, et al. Buspirone and meperidine synergistically reduce the shivering threshold. *Anesth Analg* 2001;93:1233-1239.
48. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD (ed), *Anesthesia* (5th ed.) Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, pp. 259.
49. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345-1349.

50. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds). *Clinical Anesthesiology*. McGraw-Hill 2001, pp. 215.
51. Aydın I. Sekonder Analjezikler. Erdine S (ed), Ağrı (2. baskı), 2002, ss 517-518.
52. Omoigui S. (ed). *The Anesthesia Drugs Handbook (2nd ed.)* Mosby-Year Book, 1995, pp. 55-59.
53. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds). *Clinical Anesthesiology*. McGraw-Hill 2001, pp. 217.
54. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993;46:313-340.
55. Eggers KA, Power I. Tramadol. *Br J Anaesth* 1995;74:247-249.
56. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In: Miller RD (ed), *Anesthesia (5th ed.)* Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, pp. 344.
57. De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering. *Anesthesiology* 2002;96:467-481.
58. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 1970;49:924-934.
59. Kurz M, Belani KG, Sessler DI, et al. Naloxone, meperidine, and shivering. *Anesthesiology* 1993;79:1193-1201.
60. Lee DS, Shaffer MJ. Low incidence of shivering with chronic propranolol therapy [letter]. *Lancet* 1986;1:500.
61. Horn EP, Sessler DI, Standl T, et al. Non-thermoregulatory shivering in patients recovering from isoflurane or desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:878-886.
62. Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, et al. Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1995;82:1169-1180.
63. Singh P, Harwood R, Cartwright DP, Crossley AWA. A comparison of thiopentone and propofol with respect to the incidence of postoperative shivering. *Anaesthesia* 1994;49:996-998.
64. Kurz A, Go JC, Sessler DI, et al. Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1995;83:293-299.

65. 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;83:241-249.
66. 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;39:90-95.
67. De Witte JL, Kim JS, Sessler DI, Bastanmehr H, Bjorksten AR. Tramadol reduces the sweating, vasoconstriction, and shivering thresholds. *Anesth Analg* 1998;87:173-179.
68. Wrench IJ, Singh P, Dennis AR, Mahajan RP, Crossley AWA. The minimum effective doses of petidine and doxapram in the treatment of postanesthetic shivering. *Anaesthesia* 1997;52:32-36.
69. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In: Miller RD (ed), *Anesthesia* (5th ed.) Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, pp. 295.
70. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines and sympathomimetic drugs. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds), *The pharmacological basis of therapeutics* (8th ed.) Pergamon Press, New York 1990, pp. 208-209.
71. Sa Rego MM, White PF. Monitored anesthesia care. In: Miller RD (ed), *Anesthesia* (5th ed.) Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, pp. 1457.
72. Van Vlymen JM, White PF. Outpatient Anesthesia. In: Miller RD (ed), *Anesthesia* (5th ed.) Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, pp. 2219.
73. Delaunay L, Bonnet F, Liu N, Beydon L, Catoire P, Sessler DI. Clonidine comparably decreases the thermoregulatory thresholds for vasoconstriction and shivering in humans. *Anesthesiology* 1993;79:470-474.
74. Delaunay L, Herail T, Sessler DI, Lienhart A, Bonnet F. Clonidine increases the sweating threshold, but does not reduce the gain of sweating. *Anesth Analg* 1996;83:844-848.
75. Nicolaou G, Chen AA, Johnston CE, Kenny GP, Bristow G, Giesbrecht GG. Clonidine decreases vasoconstriction and shivering thresholds, without affecting the sweating threshold. *Can J Anaesth* 1997;44:636-642.
76. Delaunay L, Bonnet F, Duvaldestin P. Clonidine decreases postoperative oxygen consumption in patients recovering from general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991;67:397-401.

77. 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;79:646-653.
78. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997;86:331-345.
79. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD. The effects of increasing plasma concentration of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-394.
80. Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg* 2002;95:461-466.
81. Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004;98:153-158.
82. Aho MS, Erkola OA, Scheinin H, Lehtinen AM, Korttila KT. Effect of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. *Anesth Analg* 1991;73:112-118.
83. Peden CJ, Roberts CP. Dexmedetomidine-a powerful new adjunct to anaesthesia? *Br J Anaesth* 1992;68:123-125.

EKLER

EK 1: Çalışmaya alınan hasta isim-soyad baş harfleri ve protokol numaraları

Plasebo Grubu:

<u>Hasta Adı</u>	<u>Protokol No</u>
1. M.S.	1180035
2. Y.T.	729472
3. E.K.	1233732
4. H.S.	1278277
5. Ş.Y.	1274212
6. C.K.	1174804
7. K.İ.	1276948
8. E.E.	1242548
9. M.K.	1216088
10. M.Y.	999627
11. Y.K.	1275889
12. C.K.	611585
13. M.Ö.	1277359
14. S.D.	1273118
15. E.İ.	1266592
16. A.D.	1255252
17. L.B.	1282101
18. S.G.	1143946
19. A.K.	1277899
20. G.A.	1273297
21. N.Ö.	1274250
22. Y.K.	1268620
23. H.A.	1274425
24. M.P.	1269472

25.	B.A.	1274655
26.	H.A.	1274937
27.	A.B.	1277108
28.	S.K.	1229823
29.	S.D.	1254610
30.	Y.A.	1269557
31.	S.U.	1277148
32.	A.Ş.	1160294
33.	M.Y.	1154657
34.	F.E.	368696
35.	C.D.	1019275
36.	K.K.	527467
37.	H.Ş.	1240560
38.	K.K.	1257396
39.	M.T.	991466
40.	H.Ç.	1278954

Meperidin Grubu:

<u>Hasta Adı</u>	<u>Protokol No</u>
1. N.M.	627156
2. H.E.	1277787
3. A.C.	544381
4. Ş.T.	1279170
5. A.Ö.	1105040
6. M.Ş.	1277119
7. F.Y.	1227571
8. M.P.	1278475
9. T.C.	1282054
10. N.S.	1227504
11. C.T.	1271005
12. N.Y.	478924
13. Ö.Y.	1275736
14. H.A.	1263274
15. M.G.	632456

16.	N.K.	844003
17.	S.Ş.	1261765
18.	M.Y.	1278393
19.	Y.K.	1268620
20.	Ş.Ö.	1274322
21.	A.O.	1272942
22.	H.B.	1278073
23.	M.K.	1271144
24.	S.A.	1252990
25.	B.T.	1276964
26.	C.A.	1242797
27.	Ö.D.	1269788
28.	R.A.	1276002
29.	H.K.	1278765
30.	A.K.	1272916
31.	D.D.	1172801
32.	İ.C.	1002541
33.	F.G.	667638
34.	C.K.	396343
35.	N.Y.	1274850
36.	S.K.	1272199
37.	Ş.T.	1282556
38.	F.B.	1283767
39.	E.Ç.	1282518
40.	f.k.	1242878

Deksmedetomidin Grubu:

<u>Hasta Adı</u>	<u>Protokol No</u>
1. F.E.	1154707
2. A.K.	1280841
3. D.K.	1264193
4. A.B.	1273463
5. S.K.	1280295
6. Ü.D.	1282176

7.	Ş.B.	1282017
8.	E.E.	1280823
9.	B.E.	1256483
10.	B.A.	1277170
11.	A.D.	1279523
12.	C.G.	1270972
13.	N.B.	1134153
14.	S.U.	1253720
15.	M.K.	1274610
16.	M.Ü.	1275978
17.	D.Ç.	1277373
18.	S.K.	1272199
19.	M.Ş.	1277119
20.	S.U.	1278446
21.	İ.O.	1274468
22.	L.M.	630960
23.	H.A.	1276099
24.	U.O.	1276341
25.	R.D.	1280554
26.	H.B.	822884
27.	Ş.O.	930301
28.	Ş.C.	430047
29.	K.A.	1274692
30.	M.P.	1276639
31.	P.Ç.	1261765
32.	Z.O.	1275995
33.	A.B.	1277875
34.	N.E.	1275023
35.	A.Y.	1276207
36.	C.S.	669430
37.	S.Ç.	1279230
38.	E.G.	1280111
39.	S.H.	1274918
40.	H.G.	1272001

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Cihangir BİÇER'e ait "Anestezi Sonrası Titremenin Önlenmesinde Deksmetomidin, Meperidin Ve Plasebo'nun Karşılaştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 10.12.2004

İmza

Başkan Prof Dr. Adem BOYACI..... İmza

Üye Prof Dr. Aliye ESMAOĞLU İmza

Üye Prof. Dr. Halit MADENOĞLU İmza

Üye Doç. Dr. Elvan TERCAN İmza

Üye Doç. Dr. Abdurrahman OĞUZHAN İmza