

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SPİNAL ANESTEZİ UYGULANAN HASTALARDA
BULANTI KUSMA NEDENİYLE KULLANDIĞIMIZ
ONDANSETRONUN TİTREME VE HEMODİNAMİ
ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. EMİNE ÖZKAN YİTGİN

TEZ DANIŞMANI
YARD. DÇ. DR. AYŞEN YAVRU

İSTANBUL, 2015

TEŞEKKÜRLER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde emeği geçen, bana her konuda gösterdiği yakın ilgi ve yardımlarından dolayı Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Lütfi Telci'ye, tezimin hazırlanmasında ve eğitimim sırasında bana destek olan, bilgi ve görgüsünden faydalandığım Sn. Yard. Doç. Dr. Ayşen Yavru'ya, saygıdeğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Kamil Pembeci'ye, Prof. Dr. Figen Esen'e, Prof. Dr. Mehmet Tuğrul'a, Prof. Dr. Emre Çamcı'ya, Prof. Dr. Gül Köknel Talu'ya, Prof. Dr. N. Mert Şentürk'e, Prof. Dr. Emine Nur Tozan'a, Prof. Dr. İ.Özkan Akıncı'ya, Prof. Dr. Tülay Özkan Seyhan'a, Prof. Dr. Perihan Ergin Özcan'a, Doç. Dr. Zerrin Sungur Ülke'ye, Doç. Dr. Kemalettin Koltka'ya, Doç. Dr. Mukadder O. Sungur'a, Doç. Dr. Evren Şentürk'e, Yard. Doç. Dr. Süleyman Küçükay'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman doktorlara ve asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, personele, anestezi teknikerleri Yıldız, Muammer, Ufuk' a teşekkür ederim.

Her zaman desteklerini arkamda hissettiğim anneme, babama, ablam Hemş. Sema Özkan Ulusoy'a, abim Yard. Doç. Dr. Ulaş Yunus Özkan'a ve son asistanlık yıllarımda en büyük destek kaynağım biricik eşim Dr. Yasin Yitgin'e teşekkür ederim.

KISALTMALAR

5-HT₃: Serotonin

BJR: Bezold Jarish Refleksi

O₂: Oksijen

CO₂: Karbondioksit

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

i.v.: İntravenöz

PAT: Postanesteziik Titreme

TESE: Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

ASA: American Society of Anesthesiologists

SAP: Sistolik Arter Basıncı

DAP: Diastolik Arter Basıncı

MAP: Ortalama Arter Basıncı

KTA: Kalp Tepe Atımı

SpO₂: Periferik Oksijen Satürasyonu

PACU: Postoperatif Uyanma Odası

TUR-T: Transüretral Rezeksiyon-Tümör

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER

KISALTMALAR

GİRİŞ VE AMAÇ

GENEL BİLGİLER

1.Tarihçe

2. Spinal Anestezi

- 2.1 Spinal anestezi uygulaması
- 2.2 Spinal anestezi endikasyonları
- 2.3 Spinal anestezi kontraendikasyonları
- 2.4 Spinal anestezi komplikasyonları
- 2.5 Spinal anestezinin sistemler üzerine etkisi

3. Postanestezik titreme

4. Ondansetron

- 4.1 Farmakolojik Yapısı ve Etki Mekanizması
- 4.2 Klinik Etkileri
- 4.3 Dozaj
- 4.4 Yan Etkiler
- 4.5 İlaç Etkileşimleri

GEREÇ VE YÖNTEMLER

BULGULAR

HASTA BİLGİLERİ

TARTIŞMA

SONUÇ

ÖZET

KAYNAKLAR

GİRİŞ VE AMAÇ

Spinal anestezi, lokal anestezi ilaçların subaraknoid aralığa verilmesiyle spinal sinir köklerinde geçici blok oluşturan bölgesel anestezi yöntemi olup son yıllarda artan bir popüleriteye sahip olmuştur.

Operasyon süresince spontan solunumun devam etmesi, hastanın uyanık kalması, yutma, öksürme gibi reflekslerin korunmasının yanı sıra postoperatif dönemde erken mobilizasyon, minimal akciğer komplikasyonları, analjezinin devamı ve hastanede kalış süresinin kısalması gibi pek çok avantajları vardır (1, 2).

Etkisinin hızlı başlaması ve kolay uygulanabilir olması pek çok girişimde spinal anesteziyi tercih edilebilir bir yöntem haline getirmiştir. Bu girişimlerden başlıcaları alt abdominal, inguinal, ürogenital, rektal ve alt ekstremitte cerrahileridir (3, 4).

Ayrıca genel anestezi maddelere karşı alerji öyküsü, malign hipertermi şüphesi, kas hastalığı olan hastalarda veya acil müdahale gerektiren tok hastalarda genel anesteziye göre daha güvenle kullanılır (4).

Spinal anestezinin temel amacı, sensoriyal ve motor blok sağlamaktır. Ancak sempatik denervasyon gibi genellikle sistemik değişikliklere neden olan bir yan etki görülebilir (3). Spinal anestezi uygulaması sonrası; hipotansiyon, baş ağrısı, bel ağrısı, nörolojik sekeller, bulantı, kusma, titreme, menenjit, meningismus, idrar retansiyonu gibi komplikasyonlar görülebilir.

Spinal anestezi sonrası hipotansiyon en sık rastlanılan komplikasyondur. Sempatik blokaja bağlı olarak sistemik vasküler direnç ve kalp debisinde azalma hipotansiyonun en önemli nedenleridir. Ayrıca sempatik blokaja sekonder parasempatik sistem baskınlığı Bezold Jarish Refleksi (BJR)' nin aktiflenmesine yol açmakta olup, baroreseptör aktivitenin uyarılması bradikardi ve hipotansiyon görülmesine katkıda bulunmaktadır. Atrium duvarlarında bulunan BJR mekanoreseptörleri, hipovolemi ve hipervolemi ile uyarılmaktadır. Kemoreseptörler ise önemli termoregülatuar bir nörotransmitter olan serotonin (5-HT₃) ile ilişkilidir (5, 6).

Anestezi sonrasında hastalarda yüz, çene, baş, kol ve alt ekstremitelerde 15 saniyeden daha uzun süren tremor veya fasikülasyon görülmesi postanestezik titreme olarak kabul edilir (8).

Hipotermi ve postanestezik titreme, anestezi alan hastalarda yaygın olarak gözlenmektedir. Postanestezik titreme genel anestezi sonrası % 5-65, spinal anestezi sonrası % 40-60 oranında görülebilmektedir. (7, 8, 9).

Postanestezik titreme; hasta konforuna olan olumsuz etkisinin yanı sıra oksijen (O₂) tüketiminde ve karbondioksit (CO₂) üretiminde artışa, göz içi ve kafa içi basıncında artış ile katekolamin salınımı ve kalp debisinde artma sonucu taşikardi ve hipertansiyona neden olur. Sonuç olarak hastada; laktik asidoz, hipoksemi, yara yerinde gerilme nedeniyle postoperatif ağrıda şiddetlenme ve yara iyileşmesinde gecikme ile birlikte monitorizasyon güçlüğü yaratabilir (10, 11).

Peroperatif vücut ısının korunması ile postanestezik titremenin önlenebileceği öne sürülmüştür (8). Vücut ısının korunmasında; ısıtıcı/soğutucu battaniyeler, sıcak hava üfleyiciler, solunan gaz karışımını ısıtan sistemler (hümidiferler), intravenöz infüzyon sıvılarını ısıtan sistemler kullanılmaktadır (12). Ancak bu yöntemlerin hem pahalı oluşları hem de peroperatif uygulama için pratik olmamaları kullanımlarını kısıtlamaktadır. Bu durumda postanestezik titreme tedavisinde farmakolojik yöntemler öne çıkmıştır. Postanestezik titremenin tedavisine yönelik olarak meperidin, alfentanil, nalbupine, tramadol, klonidin, doksapram, fizostigmin, magnezyum gibi pek çok ilaç kullanılmıştır (10, 11, 13, 14, 15).

Güçlü selektif serotonin (5-HT₃) reseptör antagonisti olan ondansetronun birtakım çalışmalarda BJR'nin serotonin antagonistleri ile aktiflenmesinin önlendiğinden bahsedilmektedir (16, 17). Ayrıca ondansetron kullanımının titremeye neden olacak bazal vücut ısını düşürdüğü yönünde çalışmalar da vardır (18).

Biz çalışmamızda bulantı kusması olan hastalarda kullandığımız intravenöz (i.v.) ondansetronun; birincil amaç olarak titreme üzerine etkilerini, ikincil amaç olarak da hemodinamik değişiklikler ve bromage (spinal anestezide motor blok seviyesi) üzerine etkilerini kayıt altına aldık.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Hipokrat (470-400 M.Ö.), ventriküler ponksiyonla hidrosefaliyi tedavi ederken beyin suyunu ilk keşfeden kişidir (19).

Spinal anestezi uygulamasına yönelik ilk adımlardan birisi 1692'de Valsalva'nın köpeklerin omurgasını incelerken serebrospinal sıvının varlığını fark etmesidir (20, 21).

İlk kez 1764 yılında Domenico Cotugno beynin etrafında ve spinal kordun içindeki sıvıyı tanımlayarak bunu yayınlamış, 1825 yılında ise Magendi bu sıvının dolaşımını tarif ederek, serebrospinal sıvı olarak adlandırmıştır (20, 21, 22).

İlk spinal anestezi 1885 yılında New York'lu bir nörolog olan Leonard Corning tarafından yanlışlıkla uygulanmıştır. Corning, köpekler üzerinde kokainin spinal sinirlere etkilerini araştırdığı deneysel çalışması sırasında yanlışlıkla iki vertebra arasındaki durayı delmiş ve paralizi oluşturarak istemeden de olsa ilk spinal anesteziyi gerçekleştirmiştir (22).

Heinrich Quincke 1891 yılında ilk lumbar ponksiyonu gerçekleştirerek spinal anesteziye açılan kapının aralanmasını sağlamıştır. Quincke yaptığı yayınla lumbar ponksiyon tekniğinin standartlarını bildirmiş, ancak bu girişimi artmış intrakranyal basıncın düşürülmesi için serebrospinal sıvının boşaltılmasında kullanmıştır (20, 21, 22).

Spinal anestezinin tarihindeki bir sonraki büyük gelişme bir Alman cerrahı olan Augustus Karl Gustav Bier'in çalışmasıdır. İntratekal anestezinin babası sayılan Bier ilk planlı spinal anesteziyi 1898'de asistanı Hildebrant üzerinde denemiş, daha sonra 1899'da kokainle spinal anestezi altında alt ekstremitte cerrahisi uygulanan 6 vakalık bir seri yayınlamıştır (21, 22).

1899'da Birleşik Devletler'de Rudolph Matas spinal anesteziyi uygulayan ilk kişiydi. Aynı yıllarda Matas ile birlikte, Fransa'da Tuffierde koainle spinal anestezi uygulamalarını yayınlamışlardı. 1901'e gelindiğinde yayın sayısı 27'den az değildi (21, 24).

1940'ların ortalarına kadar spinal anestezinin en parlak dönemleriydi. 1945-1965 tarihleri arasında ise ciddi bir durgunluk dönemi olduğu gözlenir. Bu durumun en önemli nedenleri ilaç, iğne ve sterilizasyon teknolojisindeki gelişmelerin yetersizliğidir. Bu gelişmelerdeki durgunluk ve enfeksiyon, nöral hasar gibi kaygılara bağlı olarak duraklama dönemi yaşayan spinal anestezi 1965 yılını takiben yeniden canlanmaya başlamıştır. İğne tiplerinin gelişmesi ve yeni amid grubu ilaçların üretilmesinin yanı sıra bu dönemde halotan anestezisinin yan etkileri de yeniden spinal anestezinin gündeme gelmesini sağlamıştır (20).

SPİNAL ANESTEZİ

Spinal anestezi, subaraknoid aralığa lokal anestetik enjeksiyonu ile elde edilir. Subaraknoid aralıktaki lokal anestetik, spinal kordun yüzeyel katlarını da etkiler; ancak asıl etkisi spinal kordu terk eden sinir kökleri ve dorsal kök gangliyonları üzerinedir.

Motor lifler; anestetiklerden daha zor ve geç etkilendiği için duysal ve motor blok arasında, duysal blok daha yüksek olmak üzere iki segment fark oluşur.

Sempatik lifler spinal kordun lateral boynuzunda T1-L2 seviyeleri arasında yer alır. Sempatik preganglionik liflerin anatomik dağılımı önemlidir. Çünkü sempatik preganglionik lifler spinal kordu terk ettikten sonra alt ve üst segmentlere doğru seyrederek önce sempatik ganglionlara giderler. Böylece T4 seviyesindeki bir blokta seviyenin T2 dermatomunun da bloke olduğu kabul edilir. Bu nedenle sempatik blok seviyesinin somatik blok seviyesinin iki dermatom üzerinde olduğu kabul edilir (3, 25, 26).

Anestezi süresi, lokal anestetik ilacın sinirleri terk etme hızına bağlıdır. İlacın önemli bir kısmı beyin omurilik sıvısı (BOS) içine yayılır ve venöz drenajla, az bir kısmı da lenfatiklerle uzaklaştırılır.

Spinal anestezinin temel amacı duysal ve motor blok olmasına rağmen, beraberinde gelişen sempatik denervasyon bir yan etki gibi görülür.

Spinal anestezi derin bir motor bloğa sebep olur. Motor bloğun derecesini belirlemede Bromage Skalası kullanılır (27).

Bromage Skalası:

0= Hiç paralizi yok, hasta ayağını ve dizini tam olarak fleksiyona getirebilir.

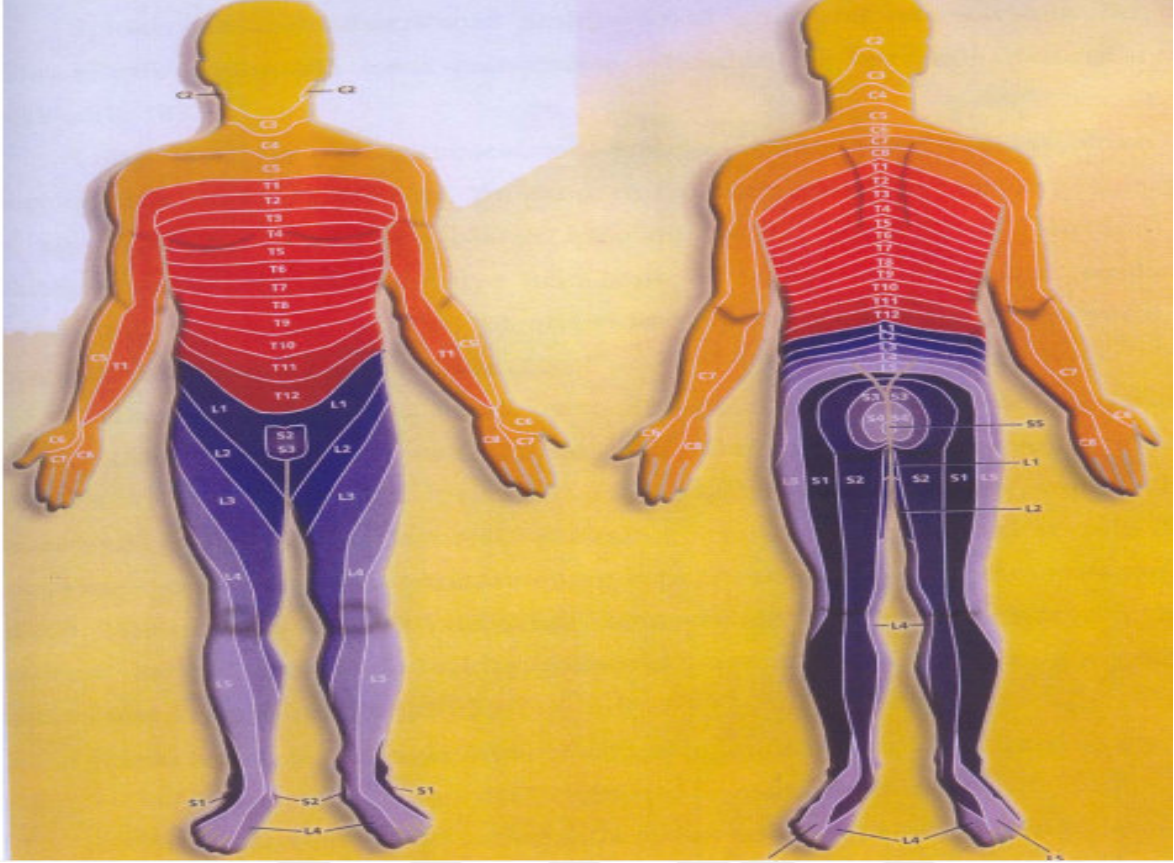
1= Dizini ve ayaklarını hareket ettirebilir, bacağı düz olarak kaldıramaz.

2= Dizini bükemez, sadece ayağını oynatır.

3= Ayak eklemi veya başparmağını oynatamaz, tam paralizi vardır (27).

Vertebral kanalı terkeden sinirlerin derideki yayılım alanları dermatomları belirler (Şekil 1). Dermatomlar anestezi düzeyinin ve komplikasyonların değerlendirilebilmesi açısından çok önemlidir (3).

Spinal anestezide, duysal blok seviye tespiti "pinprick testi" ile yapılmaktadır. İğne batırılarak aşağıdaki dermatomların etkilenmesine bakılır.



Şekil 1. Dermatolar

Dermatolar :

S1-4	perine
L1	inguinal bölge
T10	göbek hizası
T6-7	ksifoid hizası
T4	meme başı hizası
T3	aksillanın apeksi
T1-2	kol ve ön kolun içyüzü
C8	küçük parmak (el)

SPİNAL ANESTEZİ UYGULAMASI

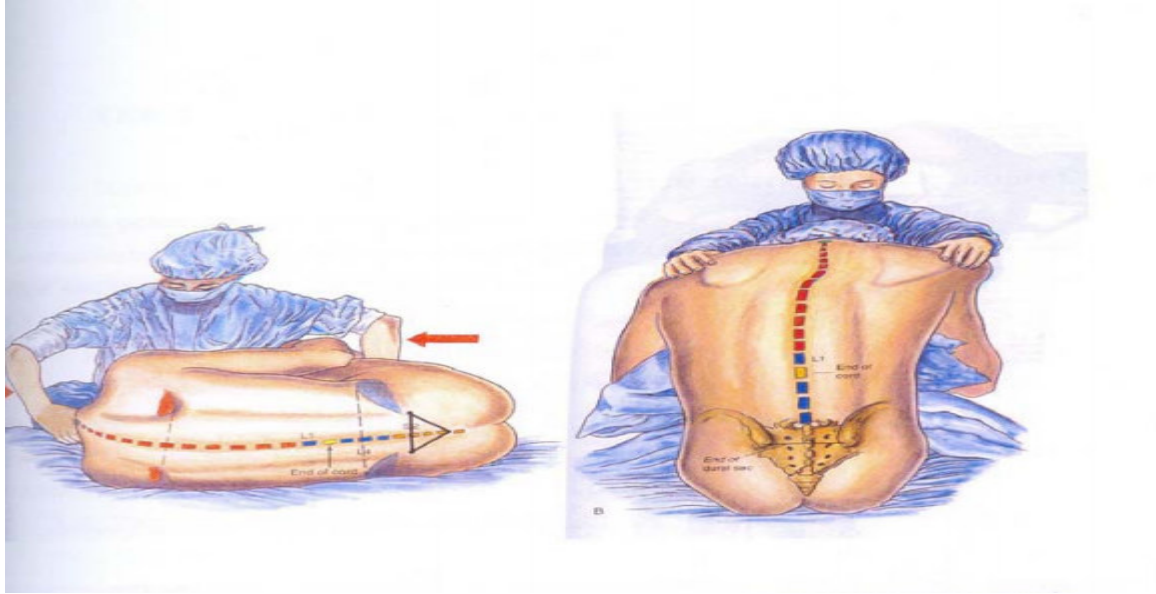
Hastaya yapılacak işlem anlatılır. Kontrol kan basıncı ve nabız sayısı belirlenip, intravenöz (i.v.) sıvı (tercihen dengeli elektrolit solüsyonu) başlanır. Oluşacak sempatik denervasyon için atropin ve vazopressör (efedrin) hazır bulundurulur.

Spinal anestezi iki pozisyonda yapılabilir:

- 1- Oturur pozisyon,
- 2- Lateral dekübitüs pozisyonu (Şekil 2)

Spinal anestezi için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bu teknikler:

- 1-Orta hattın yaklaşım: En sık kullanılan yaklaşımdır.
- 2-Paramedian lateral yaklaşım
- 3-Lumbosakral yaklaşım (Taylor tekniği)



ŞEKİL 2: Spinal anestezi uygulama pozisyonları

SPİNAL ANESTEZİ ENDİKASYONLARI

- 1- Perianal bölge ameliyatları
- 2-Transüretral rezeksiyon
- 3- Jinekolojik ameliyatlar
- 4- Alt ekstremit ve kalça ameliyatları, lomber omurganın cerrahi girişimleri
- 5- Kolesistektomi ve gastrik rezeksiyon gibi yukarı abdomen girişimleri
- 6- Fıtık onarımları

SPİNAL ANESTEZİ KONTRENDİKASYONLARI

Mutlak Kontrendikasyonları

- 1- Hastanın bu yöntemi istememesi
- 2- Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon
- 3- Pıhtılaşma bozuklukları
- 4- Şok veya ciddi hipovolemi
- 5- İntrakranial basıncın yüksek olması
- 6- Ciddi mitral ve aortik stenoz

Rölatif Kontrendikasyonları

- 1- Spinal aralıktan yeterince BOS gelmemesi
- 2- Kalp hastalarında T6 veya üzerinde anestezi isteniyorsa
- 3- Daha önce vertebra ve medulla spinalisle ilgili hastalığı olanlar
- 4- Septisemi veya bakteriyemi
- 5- Dermatolojik hastalıklar

- 6- Ameliyat süresinin belirsiz olması
- 7-Göbek hizasının üzerindeki büyük ameliyatlar
- 8-Vertebral kolonda deformite, artrit, kifoskolyoz
- 9-Kronik baş veya bel ağrısı
- 10- Önceden mevcut nörolojik defisiti veya demiyelinizan lezyonların olması

SPİNAL ANESTEZİ KOMPLİKASYONLARI

- 1-Hipotansiyon
- 2- Bel ağrısı
- 3- Baş ağrısı
- 4- Bulantı- kusma
- 5- Kalp yetmezliği
- 6- Menenjit ve meningismus
- 7- Paralizinin uzaması veya devamlı olması
- 8- İdrar retansiyonu
- 9- Titreme
- 10- Kauda equina sendromu

SPİNAL ANESTEZİNİN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

Spinal anestezinin insan fizyolojisinde meydana getirdiği değişikliklerin en önemli nedeni sempatik sinirlerin paralizisidir (28).

1- Kardiyovasküler sisteme etkisi

Bloke olan spinal sempatik pregangliyonik sinirlerin sayısına bağlı olarak gelişen hipotansiyon, rezistans ve kapasitans damarların dilatasyonuna bağlıdır. Kanın periferde göllenmesi sonucu venöz dönüş azalır ve kardiyak debi düşer. Pulmoner arter basıncı da azalır.

T1-4'den çıkan kardiyak efferent sempatik liflerin blokajı ile bradikardi meydana gelir. Venöz dönüşün azalması, sağ kalp basıncında düşmeye ve refleks bradikardiye neden olmaktadır. Bu reflekse Bainbridge refleksi denir (28).

Lokal doku faktörlerinin otoregülasyonu nedeniyle ciddi hipotansiyon durumları hariç renal kan akımında bir değişiklik olmaz (29).

2- Solunum sistemine etkisi

Anestezinin üst seviyesi T7-10 arasında ise solunum sisteminde önemli bir değişiklik olmaz (29). Anestezi seviyesi torasik miyotomları kapsayacak şekilde yükseldikçe, interkostal kasların assendan paralizisi başlar.

Yüksek spinal anestezide hastalar göğüs duvarı ve karın kaslarının paralizisi nedeniyle öksüremezler. Bu nedenle ateletazi gelişebilir. Ayrıca koruyucu reflekslerin kaybı nedeniyle aspirasyon riski de mevcuttur.

3- Gastrointestinal sisteme etkisi

T5-L1 düzeyindeki sempatik blokaj sonucu vagal tonusun artışı ile peristaltik hareketler artar. İntraabdominal basınç artışı olur. İnce barsaklar kasılır, sfinkterler gevşer (30).

4- Mesane fonksiyonlarına etkisi

Spinal anestezi sırasında ortalama arter basıncı 50 mmHg'nın altına düşene kadar renal kan akımı korunur. 50 mmHg'nın altına düşmesi durumunda ise renal kan akımı ve idrar çıkışında geçici azalmalar olur.

S2-4 düzeyinde gelişen blok sonucu mesanede geçici bir atoni gelişir. Lokal anestezinin etkisinin geçmesiyle fonksiyonlar normale döner (30). Spinal anestezinin mesane fonksiyonuna etkisi en son geri döner ve bu nedenle postoperatif üriner retansiyon olabilir (31).

5- Metabolik ve endokrin değişiklikler

Spinal blok, travmaya adrenal cevabı geciktirmektedir. Cerrahi stresin meydana getirdiği endokrin ve metabolik değişikliklerin önlenmesi için üst abdominal girişimlerde seviye en az T4'e çıkmalıdır. Böylece hipofize ve hipotalamusa taşınan afferent otonomik impulslar bloke edilebilir (32).

6-Termoregülasyon üzerine etkisi

Spinal anestezi otonomik termoregülasyonu bozar. Spinal anestezi, vazokonstriksiyon ve titremenin tetiklenme ısısını 0.6 °C kadar düşürür (33). Spinal anestezi sırasında oluşan sempatik blok ile bu alanda vazokonstriksiyon ve titreme önlenir. Bu göz önüne alındığında titremenin maksimum şiddetinde azalma olduğu ve termoregülatuar yanıtın daha az efektif olduğu açıktır.

Spinal anestezi sırasında, periferalden çok santral değişikliklerle kontrol edilen vazokonstriksiyon ve titreme eşiği düşmektedir. Lokal anesteziklerin uygulanmasıyla bacaklardan termal duyu girişlerindeki değişiklikler olur ve bunların termoregülasyona katkısı zayıflar. Burada önemli olan nokta oda sıcaklığında bacaklardan gelen duyuda kuvvetli soğuk duyuların egemen olmasıdır. Spinal anestezi ile bloke alanda tüm termal duyular bloke edilir, ancak çoğunlukla sonuçta soğuk duyusu engellenir (12). Spinal anestezi sırasında santral hipotermi soğuk algılamasını tetiklemeyebilir. Bunun nedeni termal algılamının santralden çok cilt tarafından belirlenmesidir. Spinal anestezide santral hipotermi ve cilt ısısında artış birliktedir. Spinal anestezi termoregülatuar kontrolün pek çok yönünü baskıladığından vazokonstriksiyon ve titreme eşiği düşer. Adjuvan ilaçlar ve ileri yaş bunları daha da düşürür. Tetiklendiğinde dahi maksimum titreme şiddeti yarı yarıya azalır (12, 33).

Hipotermi, spinal anestezide genel anestezideki kadar sıktır. Santral ısı lokal anestezi uygulamasından kısa bir süre sonra 0.5-1.0 °C kadar azalır. Spinal anestezi sırasında oluşan vazodilatasyonla ciltten ısı kaybında kısmi bir artış olur (12). Santral ısıdaki hızlı düşüş ise genel anestezi indüksiyonu sonrasındaki santralden perifere redistribüsyon hipotermisindeki ısı kaybına benzer. Sonrasında oluşan hipotermi de metabolik ısı üretimini aşan ısı kaybı nedeniyledir.

Cerrahinin birkaç saat sonrasındaki plato evresi her zaman görülmez. Spinal anestezi vazokonstriksiyon eşiğini santral olarak düşürmez, ancak sinir bloğunun direkt etkisiyle bacaklarda vazokonstriksiyon önlenir. Bacaklar, termal kompartmanın çoğunluğunu oluşturduğu için burada vazokonstriksiyon olmayınca bir plato meydana gelemez (34).

7-Sinir iletimine etkileri:

Spinal anestezide verilen anestezi ajan subaraknoid aralıkta spinal kordun anterior ve posterior sinir kökleri, dorsal kök ganglionu, ön ve arka boynuzdaki sinapslar ile spinal kord parankimasındaki inen ve çıkan yollar üzerine etkilidir.

Sinir lifleri, iletim tipi ve çaplarına göre üç ana gruba ayrılır:

A grubu lifler: Myelinize, 3 ile 20 μ çapında ve yüksek amplitüdlüdür. Bu liflerde impuls geçişi hızlıdır, refrakter dönem kısadır ve stimülasyon eşiği düşüktür. Motor ve sensoriyal impulsları taşır. A grubu lifler, çaplarına ve iletim hızlarına göre α , β , γ , δ olarak tanımlanan dört gruba ayrılır. Çapı 12-20 μ , iletim hızı 70-120 m/sn arasında değişen α lifleri, proprioseptif ve somatik motor duyu lifleridir. Dokunma ve basınç duyusunu ileten β -lifleri, 5-12 μ çapında ve 30-70 m/sn hızdadır. Kas içciklerinin motor uyarılması 3-6 μ çapında 15-30 m/sn iletim hızlı γ lifleri ile olur. Ağrı, ısı ve dokunma duyusu δ lifleri ile taşınır. Bu lifler, 2-5 μ çapında 12-30 m/sn hızdadır.

B grubu lifler: Daha az miyelinize, düşük amplitüdlü, 1-3 μ çapında ve iletim hızı daha yavaştır (3-5 m/sn). Bunların büyük kısmı pre ve postganglionik, otonomik liflerdir. Posterior kök ganglionu uzanan visseral afferent ağrı liflerini de kapsar.

C grubu lifler: Sinir liflerinin en küçük çaplı olanıdır, myelinize değildir ve yavaş iletimlidir. Preganglionik sempatik lifler ile ağrı ve refleks yanıtlara aracılık eden afferent lifleri içerir.

Lokal anesteziklerin blok etkisi, yavaş ağrı duyusu taşıyan nonmyelinize C lifleri gibi daha küçük liflerde ve sempatik impulsları taşıyan B liflerinde çok kolaydır. Otonomik impulsları taşıyan orta büyüklükteki ince myelinize B lifleri sıklıkla erken bloke olur ve yavaş ağrı duyusunun dönüşünden önce blok döner. A liflerinde blok başlangıcı daha yavaş ve süresi daha kısadır. Genellikle sempatik paralizi daha diffüzdür ve sensoriyal bloğun 2-4 segment üzerine çıkabilir. Bazı hastalarda preganglionik blok, 4 ya da daha fazla segment yükseğe çıkabilir ve aşırı kan basıncı değişikliklerine neden olabilir. Sempatik blok genellikle önce başlar ve geç yok olur. Motor blok seviyesi genellikle sensoriyal bloğun 2-4 segment altındadır. Blok oluşumu sırasıyla;

- preganglionik sempatik liflerin bloğu
- yavaş ağrı duyusunun kaybı
- ısı ayırımının kaybı (soğuğu taşıyan lifler daha önce bloke olur)
- batıcı, kuvvetli ağrıyı ileten liflerin bloğu
- dokunma duyusunun kaybı
- derin bası hissinin kaybı
- motor blok
- vibrasyon ve denge duyusunun kaybı şeklindedir (1).

POSTANESTEZİK TİTREME

Postanestezik titreme yüz, çene, baş, gövde ve ekstremitelerde gözlenen ve 15 saniyeden uzun süren fasikülasyonlar ve tremorlar olarak tanımlanır. Genel anestezi sonrası %5-65, spinal anestezi sonrası %40-60 oranında görülebilmektedir (7, 8, 9).

Postanestezik titreme; hasta konforuna olan olumsuz etkisinin yanı sıra oksijen (O₂) tüketimi ve karbondioksit (CO₂) üretiminde artış, göz içi ve kafa içi basıncında artış, katekolamin salınımı ve kalp debisinde artma sonucu taşikardi ve hipertansiyona yol açar. Sonuçta hastada laktik asidoz, hipoksemi, yara yerinde gerilme nedeniyle postoperatif ağrının şiddetlenmesi, yara iyileşmesinde gecikme ve monitorizasyon güçlüğü yaratabilir (10, 11).

Titremeye bağlı oksijen tüketiminin artması, sınırlı kardiyak fonksiyonları olan hastalarda miyokardiyal iskemi ve hemodinaminin bozulma riskini arttırır, ayrıca ameliyat esnasında titreme nedeniyle cerrahi alanın hareketli olması gibi olumsuz etkilere neden olur (35, 36, 37, 38).

Bunun yanında postanestezik titreme göz içi ve kafa içi basıncı artırır ve insizyon bölgesinde gerilmeye yol açarak postoperatif ağrıyı şiddetlendirir (39).

Titreme, normotermik postoperatif hastalarda da gözleendiğinden termoregülatuar titreme dışında alternatif nedenler de araştırılmıştır. Gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, tonik ve klonik modellerin her ikisinin de termoregülatuar olduğu, her zaman santral hipotermi ve arteriovenöz şant vazokonstriksiyonunu izlediği gösterilmiştir. Sık görülen tonik paternin intraoperatif hipotermiye termoregülatuar yanıt olan normal titreme olduğu, daha nadir görülen klonik paternin ise volatil anesteziklerden derlenme dönemine spesifik olduğu bildirilmiştir (40). Bu titreme paterninin tam etyolojisi bilinmemekle birlikte, anesteziklerin spinal refleksler üzerindeki normal desenden inhibisyonu ortadan kaldırması sonucu ortaya çıktığı tahmin edilmektedir.

Postoperatif santral ısının normale dönmesi hipotermi derinliğine ve yaşa bağımlı olmaksızın yavaştır ve 2-5 saat geçmesini gerektirir (41).

Peroperatif vücut ısısının korunması ile postanestezik titremenin de önlenebileceği öne sürülmüştür (7). Isıtıcı/soğutucu battaniyeler, sıcak hava üfleyiciler, solunan gaz karışımını ısıtan sistemler (hümidiferler), intravenöz infüzyon sıvılarını ısıtan sistemler vücut ısısının korunmasında kullanılmaktadır (12). Ancak bu yöntemlerin hem pahalı oluşları hem de peroperatif uygulama için pratik olmamaları kullanımlarını kısıtlamaktadır. Bu durumda postanestezik titreme tedavisinde farmakolojik yöntemler öne çıkmıştır.

Postanestezik titreme tedavisinde birçok ilaç kullanılmıştır. Bunlardan bazıları; doksapram (14), klonidin (42), fizostigmin (13), naloksan (39), fentanil (43), ketanserin (42), ondansetron (44), alfentanil (45) , magnezyumdur (15) .

İdeal bir farmakolojik tedavi için yan etkisi az ancak efektif bir ajan bulmak için çalışmalar devam etmektedir.

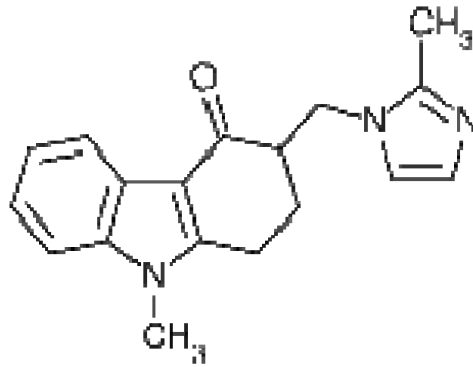
ONDANSETRON

Ondansetron selektif olarak serotonin (5-HT₃) reseptörlerini bloke ederek antiemetik etkinlik gösterir.

1. Farmakolojik Yapısı ve Etki Mekanizması

Ondansetron, 9 - methyl - 3 - [(2 - methyl - 1H - imidazol - 1 - yl) methyl] - 1, 2, 3, 9-tetrahydrocarbazol-4-one yapısında, molekül formülü C₁₈H₁₉N₃O olan bir bileşiktir (Şekil 3)

Periferik (abdominal vagal afferentler) ve santral 5-HT₃ reseptörleri (nucleus tractus solitarius ve area postrema'daki kemoreseptör tetik bölgesi), bulantı refleksinin başlamasında önemli rol oynarlar. Ondansetron bu reseptörleri antagonize ederek antiemetik etki gösterir.



Şekil 3. Ondansetronun Kimyasal Formülü

2. Klinik Etkileri

Tüm 5-HT₃ reseptör antagonistleri gibi, ondansetron da esas olarak kemoterapiye bağlı bulantı – kusmanın önlenmesi ve tedavisinde çok etkilidir. Bunun yanında, ondansetron postoperatif bulantı - kusma, radyoterapi ve akut gastroenterite bağlı bulantı - kusma tedavisinde de kullanılır.

Ondansetronun bazı çalışmalarda postoperatif bulantıyı önlemede metoklopiramid ve droperidole üstünlüğü kanıtlanmıştır. Rutin profilaksiden çok, bulantı riski fazla olanlarla (önceki ameliyatlarında bulantıdan çok şikâyetçi olmuş hastalar, laparoskopik vakalar, nöroşirurji vakası) bulantısı diğer önlemlerle durdurulamayanlarda uygulanır (46).

Son zamanlarda, ondansetronun farklı klinik kullanım alanları olabileceği ile ilgili çeşitli araştırmalar göze çarpmaktadır. Bunlar, şizofreni (47), parkinsonizm (48) ve alkolizmdir (49).

3. Dozaj

İndüksiyondan önce 4 mg i.v. olarak yavaş (2-5 dakikada) verilir.

Yarılanma ömrü göreceli olarak kısadır (2,8 +0,6 saat) (50).

Postoperatif olarak da aynı doz, gerekirse 4 - 8 saatte bir tekrarlanabilir. Karaciğerde hidroksole ve sitokrom p - 450 enziminin yardımıyla konjuge olur. Karaciğer yetmezliğinde klirensi azaldığından daha düşük dozda uygulanır (51).

4. Yan Etkiler

İntravenöz enjeksiyonu ağrılı olabilir. Antiemetik etkisine ek olarak mide boşalma hızını artırır, barsak transit zamanını uzatır. Bu nedenle konstipasyon yapabilir. Sık görülen bir yan etki de baş dönmesi ve baş ağrısıdır. Sedasyon, solunum depresyonu yapmaz, ekstrapiramidal yan etkileri yoktur (52).

5. İlaç Etkileşimleri

Ondansetronun bilinen önemli bir ilaç etkileşimi olmamakla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarda, alkilleiyici bir ajan olan siklofosamid ile farmakokinetik bir etkileşim içinde olabileceği bildirilmektedir (53).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Aralık 2014 - Aralık 2015 tarihleri arasında varis, inguinal herni, testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE), varikosel, orşiektomi gibi batının açılmadığı ve bu nedenle ısı kaybının birbirine benzer olduğu operasyonlar, anestezi yöntemi olarak spinal anestezi kabul eden American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II risk grubu 18-70 yaş arası toplam 99 hasta dahil edildi.

Fakülte Etik Kurulu'nun izni (28/11/2014 tarih ve 20 sayılı toplantıda) ve çalışmaya katılan hasta grupları içinde bulantı/kusma yaşanan hastalarımızda tedavi amaçlı ondansetron kullandığımız hastalar çalışma grubumuz olarak değerlendirmeye alındı (Grup 2). Bulantı/kusma yaşanmayan, bu nedenle ondansetron kullanım ihtiyacı olmayan hastalarımız kontrol grubu (Grup 1) olarak değerlendirmeye alındı.

Gebe hastalar, ASA 3-4, lokal anestezi alerjisi olan, ondansetron alerjisi olan hastalar, ısı kaybını arttırabileceği için batın açılan operasyon geçiren, operasyon süresi bir saatten kısa üç saatten uzun süren vakalar, yeterli motor veya duysal blok sağlanamadığı için genel anesteziye geçilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Olgular ameliyat odasına alındığında monitorize edilerek sistolik arter basıncı (SAP), diastolik arter basıncı (DAP), ortalama arter basıncı (MAP) ve kalp tepe atımı (KTA), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) değerleri kayıt edildi. 18G periferik ven kanülü ile venöz

yol açılması sonrasında 37 C %0,9 NaCL infüzyonu başlandı. Ameliyathane ısısının 20±2°C arasında olması sağlandı.

Oturur pozisyonda antisepsi kurallarına uyularak cildin temizlenip örtülmesinden sonra 22G kalem uçlu spinal iğne ile L3-L4 / L4-L5 spinal aralıktan hastalara 3ml %5 hiperbarik bupivakain kullanılarak yapılmış olan spinal anestezinin ardından olgular sırtüstü uygun pozisyona alındı. Olguların sensoriyal blok seviyesi “pin-prick” yöntemi ile en yüksek duysal blok seviyesi 5-20 dk arası dermatomlara göre kaydedildi.

Bulantı ve/veya kusma yaşanan olgulara medikal tedavi olarak 8 mg ondansetron uygulandı.

Hastaların operasyon süresince MAP, SAP, DAP, KTA, SpO₂, titreme, bulantı, kusma ve aksiller vucüt ısısı değerleri kaydedildi.

KTA değerinde dakikada 50 vurunun altına düşme olduğunda 0.5 mg atropin i.v. olarak uygulanması, MAP değerinin 65 mmHg altında olması veya bazal değere göre %20’lik düşüş olması durumunda hastaya 10 mg efedrin uygulanması planlandı.

Operasyon bitiminde postoperatif uyanma odasında (PACU) takiplerine devam edilen hastaların MAP, SAP, DAP, KTA,SpO₂, titreme, bulantı, kusma, vucüt ısısı ve bromage seviyeleri takip altına alındı.

Olguların titreme düzeyleri titreme skalası ile değerlendirildi (Tablo 1) (54).

Hastaların uyanma odasında motor blok gerileme seviyesi bromage skalası ile değerlendirildi (Tablo 2). Bromage düzeyi 0 olarak görüldükten sonra hastalar servislerine çıkarıldı.

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistica 7.0 (Lisans kodu: 31N6YUCV38) programı kullanıldı.

TABLO 1: TİTREME SKALASI

Grade 1	Titreme yok
Grade 2	Fasikülasyon şeklinde titreme mevcut
Grade 3	Tremor (baş, boyun, bacaklarda)
Grade 4	Tüm vücutta tremor

TABLO 2: BROMAGE SKALASI

0	Hiç paralizi yok. Hasta ayağını ve dizini tam olarak fleksiyona getirebilir
1	Sadece dizini ve ayağını hareket ettirebilir. Bacağını düz olarak kaldıramaz
2	Dizini bükemez. Sadece ayağını oynatabilir.
3	Ayak ve başparmağını oynatamaz. Total paralizi olarak derecelendirilir.

BULGULAR

Spinal anestezi uygulanmış operasyon süresince bulantı kusma yaşanması nedeniyle ondansetron kullanılan ve kullanılmayan olarak iki grup toplam 99 olguya ait demografik özellikler ile antropometrik verileri ve operasyon süreleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Ondansetron kullanımına demografik özelliklerin karşılaştırılması

Ondansetron kullanımı		Kullanılmadı		Kullanıldı		P
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	47	90,40	44	93,60	0,718
	Kadın	5	9,60	3	6,40	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
Spinal aralık	L3-4	40	76,90	36	76,60	0,969
	L4-5	12	23,10	11	23,40	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
Atropin	Kullanılmadı	49	94,20	44	93,60	1,000
	Kullanıldı	3	5,80	3	6,40	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
Efedrin	Kullanılmadı	45	86,50	45	95,70	0,165
	Kullanıldı	7	13,50	2	4,30	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
Yaş ¹		41	18-70	37	20-70	0,609
Kilo (kg) ²		79	16	80	10	0,591
Boy (cm) ²		174	8	176	8	0,202
BMI ²		25,94	4,86	25,88	2,79	0,940
Operasyon süresi (dk.) ¹		75	60-260	75	60-130	0,245

Ölçümsel verilerde N ve % yerine nonparametrik değişkenlerde¹ ortanca ve min-max değerler, parametrik değişkenlerde² ortalama ve $\pm$ Standart sapma kullanılmıştır

Katılımcıların demografik (yaş, cinsiyet, yaş, kilo, BMI) ve belirtilen klinik (uygulamanın yapıldığı spinal aralık, atropin kullanımı, efedrin kullanımı, operasyon süresi) özellikleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 3)

PEROPERATİF VERİLER

Sistolik arter basıncı (mmHg): Ondansetron kullanımına göre operasyon sırasında SAP farkları incelendiğinde 5.dk ile 15, 30, 45, 60 ve 75. dakikalar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Tablo 4: Ondansetron kullanımına göre operasyon sırasında tekrarlayan sistolik arteriyel basınç (SAP) ölçümlerinin dağılımı

SAP değeri	Ondansetron kullanımı yok			p ¹	Ondansetron kullanımı var			p ¹
	Ortanca	Min	Max		Ortanca	Min	Max	
5. dk	130	104	176	0,000	136	96	174	0,000
15. dk	120	88	178		118	88	172	
30. dk	114	86	165		118	82	160	
45. dk	115	71	170		117	90	161	
60. dk	118	77	155		114	91	158	
75. dk	119	81	162		122	95	156	

¹Freidman testi p değeri

Diastolik arter basıncı (mmHg): Ondansetron kullanımına göre operasyon sırasında DAP farkları incelendiğinde 5.dk ile 15, 30, 45, 60 ve 75. dakikalar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır

Tablo 5: Ondansetron kullanımına göre operasyon sırasında tekrarlayan diastolik arteriyel basınç (DAP) ölçümlerinin dağılımı

DAP değeri	Ondansetron kullanımı yok			p ¹	Ondansetron kullanımı var			p ¹
	Ortanca	Min	Max		Ortanca	Min	Max	
5. dk	74	51	91	0,165	74	52	100	0,167
15. dk	69	44	665		71	50	120	
30. dk	68	50	107		68	52	109	
45. dk	69	42	156		71	50	108	
60. dk	68	48	152		72	50	90	
75. dk	68	51	144		68	55	90	

¹Freidman testi p değeri

Ortalama arter basıncı (mmHg): Ondansetron kullanımına göre operasyon sırasında MAP farkları incelendiğinde 5.dk ile 15, 30, 45, 60 ve 75. dakikalar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Tablo 6: Ondansetron uygulananlarda ve uygulanmayanlarda operasyon sırasında tekrarlayan ortalama arteriyel basınç (MAP) ölçümlerinin dağılımı

MAP değeri	Ondansetron kullanımı yok			p ¹	Ondansetron kullanımı var			p ¹
	Ortanca	Min	Max		Ortanca	Min	Max	
5. dk	90	63	120	0,028	93	11	130	0,000
15. dk	86	62	127		87	61	131	
30. dk	84	61	119		86	62	124	
45. dk	82	61	120		84	63	127	
60. dk	84	60	117		84	55	117	
75. dk	84	59	120		89	65	108	

¹Freidman testi p değeri

Kalp tepe atımı : Ondansetron kullanımına göre operasyon sırasında kalp tepe atımı farkları incelendiğinde 5.dk ile 15, 30, 45, 60 ve 75. dakikalar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Tablo 7: Ondansetron uygulananlarda ve uygulanmayanlarda operasyon sırasında tekrarlayan kalp tepe atımı ölçümlerinin dağılımı

Kalp tepe atımı	Ondansetron kullanımı yok			p ¹	Ondansetron kullanımı var			p ¹
	Ortanca	Min	Max		Ortanca	Min	Max	
5. dk	76	49	102	0,000	74	49	112	0,000
15. dk	70	48	102		75	45	112	
30. dk	68	51	108		68	48	100	
45. dk	65	49	105		66	55	97	
60. dk	66	46	104		64	51	98	
75. dk	63	49	89		71	52	90	

¹Freidman testi p değeri

Vücut ısısı: Ondansetron kullanımına göre operasyon sırasında vücut ısısı farkları incelendiğinde 5.dk ile 15, 30, 45, 60 ve 75. dakikalar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Tablo 8: Ondansetron uygulananlarda ve uygulanmayanlarda operasyon sırasında tekrarlayan vücut ısısı ölçümlerinin dağılımı

Vücut ısısı	Ondansetron kullanımı yok			p ¹	Ondansetron kullanımı var			p ¹
	Ortanca	Min	Max		Ortanca	Min	Max	
5. dk	35,3	30,3	38,0	0,897	36,0	31,0	37,8	0,141
15. dk	35,1	31,6	37,8		36,0	31,3	37,3	
30. dk	35,1	31,1	38,0		35,8	31,1	37,6	
45. dk	35,3	31,6	38,0		35,8	31,3	38,0	
60. dk	35,3	31,6	38,2		35,8	31,3	38,0	
75. dk	35,0	31,0	38,3		35,9	30,3	38,0	

¹Freidman testi p değeri

Bulantı : Ondansetron kullanılan grupta 5. dakikada ve 15. dakikada bulantı daha yüksek oranlarda gözlenmiştir. Devam eden operasyon sürelerinde (30.dk, 45.dk, 60.dk ve 75.dk) gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tekrarlayan ölçümler incelendiğinde ise ondansetron kullanılmayan grupta bulantısı olan hastaların oranlarında ilerleyen zaman dilimlerinde anlamlı bir azalma eğilimi olmuştur. Benzer ilişki ondansetron kullanılan hastalarda da anlamlı bir düzeyde mevcuttur.

Tablo 9: Ondansetron kullanımına göre belirtilen operasyon sürelerinde bulantı varlığının karşılaştırılması

Ondansetron kullanımı		Yok		Var		P
		N	%	N	%	
5. Dakikada bulantı	Yok	46	88,50	9	19,10	0,000 ¹
	Var	6	11,50	38	80,90	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
15. Dakikada bulantı	Yok	50	96,20	29	61,70	0,000 ¹
	Var	2	3,80	18	38,30	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
30. Dakikada bulantı	Yok	51	98,10	42	89,40	0,099 ²
	Var	1	1,90	5	10,60	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
45. Dakikada bulantı	Yok	51	98,10	43	91,50	0,187 ²
	Var	1	1,90	4	8,50	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
60. Dakikada bulantı	Yok	51	98,10	43	91,50	0,187 ²
	Var	1	1,90	4	8,50	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
75. Dakikada bulantı	Yok	37	100,00	30	93,80	0,211 ²
	Var	0	0,00	2	6,20	
	Toplam	37	100,00	32	100,00	
P		0,030 ³		0,000 ³		

¹Ki-kare p değeri

²Fisher exact p değeri

³Cohran Q testi p değeri

Kusma : Ondansetron kullanılan grupta 5. dakikada kusma daha yüksek oranlarda gözlenmiştir. Devam eden operasyon sürelerinde (15.dk 30.dk, 45.dk, 60.dk ve 75.dk) gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tekrarlayan ölçümler incelendiğinde ise ondansetron kullanılan grupta kusması olan hastaların oranlarında ilerleyen zaman dilimlerinde anlamlı bir azalma eğilimi olmuştur. Ondansetron kullanılmayan hastalarda yapılan tekrarlayan ölçümlerde ise kusma oranları arasında anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 10: Ondansetron kullanımına göre belirtilen operasyon sürelerinde kusma varlığının karşılaştırılması

Ondansetron kullanımı		Yok		Var		P
		N	%	N	%	
5. Dakikada kusma	Yok	49	94,20	23	48,90	0,000 ¹
	Var	3	5,80	24	51,10	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
15. Dakikada kusma	Yok	52	100,00	44	93,60	0,103 ²
	Var	0	0,00	3	6,40	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
30. Dakikada kusma	Yok	52	100,00	44	93,60	0,103 ²
	Var	0	0,00	3	6,40	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
45. Dakikada kusma	Yok	52	100,00	44	93,60	0,103 ²
	Var	0	0,00	3	6,40	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
60. Dakikada kusma	Yok	52	100,00	44	93,60	0,103 ²
	Var	0	0,00	3	6,40	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
75. Dakikada kusma	Yok	37	100,00	30	93,80	0,211 ²
	Var	0	0,00	2	6,20	
	Toplam	37	100,00	32	100,00	
P		0,075 ³		0,000 ³		

¹Ki-kare p değeri

²Fisher exact p değeri

³ Cochran Q testi p değeri

⁴Gruplardan birinde olgu bulunmadığı için p değeri hesaplanamadı

Oksijen saturasyonu (SpO₂) : Gruplar arasında operasyon sırasında SpO₂ farkları incelendiğinde 5.dk ile 15, 30, 45, 60 ve 75. dakikalar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

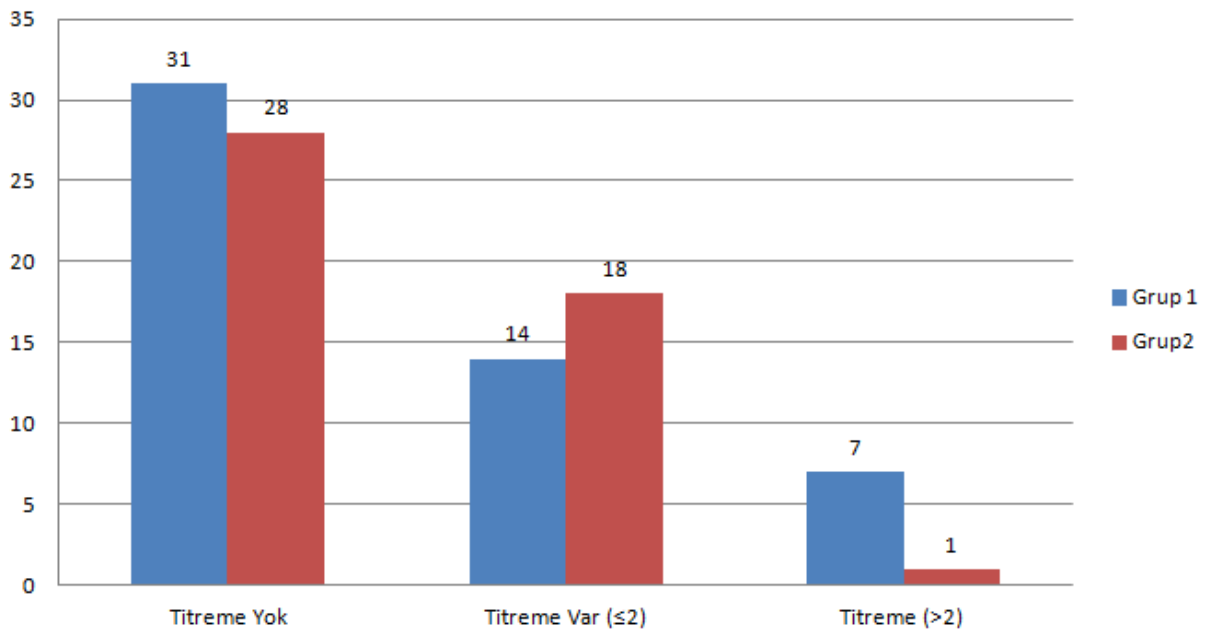
Tablo 11: Ondansetron uygulananlarda ve uygulanmayanlarda operasyon sırasında tekrarlayan arteriyel gazı oksijen saturasyonu (SpO₂) ölçümlerinin dağılımı

SPO ₂ değeri	Ondansetron kullanımı yok			p ¹	Ondansetron kullanımı var			p ¹
	Ortanca	Min	Max		Ortanca	Min	Max	
5. dk	100	95	100	0,936	99	95	100	0,077
15. dk	99	95	100		99	93	100	
30. dk	99	95	100		99	96	100	
45. dk	99	11	100		98	97	100	
60. dk	99	95	100		99	98	100	
75. dk	99	96	100		99	97	100	

¹Freidman testi p değeri

Titreme skoru: Ondansetron kullanılan grupta 19 hastada titreme izlendi (%40,4). Bu hastalar içinde 1 olguda (%2,1) titreme skoru >2 olarak görülmüştür. Ondansetron kullanımı olmayan grupta 21 (%40,3) hastada titreme izlendi ve 7 (%13,4) hastada titreme skoru >2 olarak görülmüştür.

TİTREME



Gruplar arası 30. dakikadaki titreme skorunun 5. dakikaya göre farkı incelendiğinde; ortanca 0 düzey iken, ondansetron kullanılan grupta minimum fark 2 grade, kullanılmayan grupta minimum fark 1 grade azalmadır. Aynı süredeki fark için maksimum fark ondansetron kullanılan grup için 1 grade, kullanılmayan grup için 2 grade artıştır (tablo12).

Gruplar arası 60. dakikadaki titreme skorunun 5. dakikaya göre farkı incelendiğinde; her iki grupta ortanca 0 düzey ve minimum fark 2 grade azalma iken, maksimum fark ondansetron kullanılan grup için 0 grade, kullanılmayan grup için 1 grade artıştır (tablo12).

Tablo 12: Ondansetron kullanımına göre operasyon sırasında titreme skor farklarının karşılaştırılması

Titreme	Ondansetron kullanımı yok					Ondansetron kullanımı var					p ¹
	Ortalama	±SS	Ortanca	Min	Max	Ortalama	±SS	Ortanca	Min	Max	
5-15 dakika farkı	0,08	0,52	0	-1	1	-0,06	0,48	0	-1	1	0,166
5-30 dakika farkı	0,12	0,65	0	-1	2	-0,17	0,56	0	-2	1	0,035
5-45 dakika farkı	0	0,49	0	-1	1	-0,21	0,55	0	-2	1	0,053
5-60 dakika farkı	-0,04	0,59	0	-2	1	-0,28	0,50	0	-2	0	0,028
5-75 dakika farkı	0	0,67	0	-2	1	-0,3	0,59	0	-2	1	0,017

¹Mann-Whitney U testi p değeri

Her iki grupta tekrarlayan titreme skoru ölçümleri incelendiğinde ondansetron kullanımı olan grupta belirtilen zaman dilimlerindeki ortanca ve minimum titreme skoru aynı olmasına karşın maksimum skor 5 ve 15. dakikalarda ilerleyen zaman dilimlerinden daha yüksek saptanmıştır. Ondansetron kullanılmayan grupta ise tekrarlayan ölçümler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (tablo 13).

Tablo 13: Ondansetron uygulananlarda ve uygulanmayanlarda operasyon sırasında yapılan tekrarlayan titreme skoru ölçümlerinin dağılımı

Titreme skoru	Ondansetron kullanımı yok			p ¹	Ondansetron kullanımı var			p ¹
	Ortanca	Min	Max		Ortanca	Min	Max	
5. dk	1	1	3	0,602	1	1	4	0,001
15. dk	1	1	3		1	1	4	
30. dk	1	1	3		1	1	2	
45. dk	1	1	3		1	1	2	
60. dk	1	1	2		1	1	2	
75. dk	1	1	2		1	1	2	

¹Freidman testi p değeri

Kısacası; iki grup arasında operasyon sırasındaki titreme skor farkları karşılaştırıldığında, ondansetron kullanımının titreme derecesini azalttığına dair istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.

Blok seviyesi takibi: Her iki grupta operasyon sırasında tekrarlayan blok seviyesi ölçümleri incelendiğinde ondansetron kullanan grupta belirtilen zaman dilimlerindeki ortalama ve en yüksek blok seviyesi aynı olmasına karşın en düşük blok düzeyi 5 ve 60. dakikalarda T12 düzeyinde iken 15, 30 ve 45. dakikalarda T10 düzeyinde bulunmuştur. Ondansetron kullanılmayan grupta ise 5. dk ortalama blok düzeyi T10 iken diğer zaman dilimlerindeki blok düzeyi T8 düzeyinde bulunmuştur.

Gruplar arasında tekrarlayan blok seviyesi ölçümleri sonucunda istatistiksel anlamda fark saptanamamıştır.

Tablo 14: Ondansetron uygulananlarda ve uygulanmayanlarda operasyon sırasında yapılan tekrarlayan blok seviyesi ölçümlerinin dağılımı

Seviye	Ondansetron kullanımı yok			p^1	Ondansetron kullanımı var			p^1
	Ortanca	En yüksek	En düşük		Ortanca	En yüksek	En düşük	
5. dk	T10	T4	L1	0,000	T8	T4	T12	0,000
15. dk	T8	T4	L1		T8	T4	T10	
30. dk	T8	T4	L1		T8	T4	T10	
45. dk	T8	T4	L1		T8	T4	T10	
60. dk	T8	T4	L1		T8	T4	T12	
75. dk	T8	T4	L1		T8	T6	T12	

¹Freidman testi p değeri

POSTOPERATİF UYANMA ODASI (PACU) TAKİPLERİ

Diastolik Arter Basıncı (mmHg): Her iki grupta da PACU ünitesinde yapılan tekrarlayan diastolik kan basıncı ölçümleri incelendiğinde, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 15: Ondansetron uygulananlarda ve uygulanmayanlarda PACU ünitesinde yapılan tekrarlayan diastolik arteriyel basınç (DAP) ölçümlerinin dağılımı

PACU DAP değeri	Ondansetron kullanımı yok			p ¹	Ondansetron kullanımı var			p ¹
	Ortanca	Min	Max		Ortanca	Min	Max	
5. dk	69	46	99	0,063	70	43	106	0,559
15. dk	68	45	98		72	48	97	
30. dk	71	46	117		66	52	92	
45. dk	70	46	92		71	57	124	
60. dk	70	50	120		71	57	97	

¹Freidman testi p değeri

Sistolik Arter Basıncı (mmHg): Ondansetron kullanımına göre PACU ünitesindeki SAP farkları incelendiğinde 5.dk ile 15, 30, 45 ve 60. dakikalar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Tablo 16: Ondansetron kullanımına göre sistolik arteriyel basınç (SAP) farklarının karşılaştırılması

SAP	Ondansetron kullanımı yok			Ondansetron kullanımı var			p ¹
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	
5-15 dakika farkı ²	-9,81	15,34		-9,98	10,4		0,949
5-30 dakika farkı	-12,5	-51	31	-12	-55	12	0,908
5-45 dakika farkı	-13	-55	24	-13	-38	15	0,894
5-60 dakika farkı ²	-12,02	19,67		-15,4	11,31		0,291
5-75 dakika farkı ²	-14,03	21,25		-10,55	12,5		0,411

¹Mann-Whitney U testi p değeri

²Parametrik verilerde ortanca yerine ortalama, min-max değerler yerine $\pm$ Standart Sapma, p değeri olarak T testine ait p değeri kullanılmıştır

Ortalama arter basıncı (mmHg): Her iki grup arasındaki PACU ünitesinde yapılan tekrarlayan ortalama kan basıncı ölçümleri incelendiğinde, gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 17: Ondansetron kullanımına göre PACU ünitesinde yapılan tekrarlayan ortalama arteriyel basınç (MAP) ölçümlerinin dağılımı

PACU MAP değeri	Ondansetron kullanımı yok			p ¹	Ondansetron kullanımı var			p ¹
	Ortanca	Min	Max		Ortanca	Min	Max	
5. dk	87	58	117	0,061	87	68	137	0,279
15. dk	83	58	140		87	71	126	
30. dk	89	53	126		90	72	117	
45. dk	87	68	116		92	68	130	
60. dk	87	68	121		89	69	119	

¹Freidman testi p değeri

Kalp Tepe Atımı: Her iki grup arasındaki PACU ünitesinde yapılan kalp tepe atımı farkları incelendiğinde 5.dk ile 15, 30, 45, 60 ve 75. dakikalar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Tablo 18: Ondansetron kullanımına göre ortalama kalp tepe atımı farklarının karşılaştırılması

KTA	Ondansetron kullanımı yok			Ondansetron kullanımı var			p ¹
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	
5-15 dakika farkı ²	-5,19	7,28		-2,34	7,28		0,054
5-30 dakika farkı	-6,5	-24	24	-6	-35	15	0,521
5-45 dakika farkı ²	-9,33	9,75		-9,47	11,05		0,946
5-60 dakika farkı	-8	-27	16	-9	-30	8	0,676
5-75 dakika farkı	-11,5	-26	14	-5	-26	14	0,259

¹Mann-Whitney U testi p değeri

²Parametrik verilerde ortanca yerine ortalama, min-max değerler yerine $\pm$ Standart Sapma, p değeri olarak T testine ait p deperi kullanılmıştır

SpO₂: Ondansetron kullanımına göre operasyon sırasında SpO₂ farkları incelendiğinde 5.dk ile 15, 30, 45, 60 ve 75. dakikalar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır

Tablo 19: Ondansetron kullanımına göre operasyon sırasında arteriyel kan gazı oksijen saturasyonu (SpO₂) farklarının karşılaştırılması

SpO ₂	Ondansetron kullanımı yok			Ondansetron kullanımı var			p ¹
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
5-15 dakika farkı	0	-3	4	0	-2	4	0,612
5-30 dakika farkı	0	-3	4	0	-3	4	0,878
5-45 dakika farkı	0	-3	4	0	-2	5	0,917
5-60 dakika farkı	0	-3	4	0	-2	5	0,154
5-75 dakika farkı	0	-3	4	0	-2	4	0,777

¹Mann-Whitney U testi p değeri

BULANTI: Ondansetron kullanımına göre PACU ünitesinde belirtilen sürelerde bulantı varlığı incelendiğinde gruplar arasında bulantı oranları açısından 5.dk ve 15.dk da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Devam eden sürelerden 30.dk , 45.dk ve 60.dk’ larda bulantısı olan hasta bulunmadığı için p değeri hesaplanamamıştır. Tekrarlayan ölçümler incelendiğinde ise ondansetron kullanılmayan grupta bulantısı olan hastaların oranlarında ilerleyen zaman dilimlerinde anlamlı bir azalma eğilimi olmuştur. Ondansetron kullanılan hastalarda ise tekrarlayan ölçümlerde bulantı oranları arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

Tablo 17: Ondansetron kullanımına göre PACU ünitesinde belirtilen sürelerdeki bulantı varlığının karşılaştırılması

Ondansetron kullanımı		Yok		Var		P
		N	%	N	%	
Uyandırma ünitesinde 5. dakikada bulantı	Yok	47	90,40	47	100,00	0,058 ¹
	Var	5	9,60	0	0,00	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
Uyandırma ünitesinde 15. dakikada bulantı	Yok	51	98,10	46	97,90	1,000 ²
	Var	1	1,90	1	2,10	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
Uyandırma ünitesinde 30. dakikada bulantı	Yok	52	100,00	47	100,00	- ⁴
	Var	0	0,00	0	0,00	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
Uyandırma ünitesinde 45. dakikada bulantı	Yok	52	100,00	47	100,00	- ⁴
	Var	0	0,00	0	0,00	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
Uyandırma ünitesinde 60. dakikada bulantı	Yok	52	100,00	47	100,00	- ⁴
	Var	0	0,00	0	0,00	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
P		0,002 ³		0,406 ³		

¹Ki-kare p değeri

²Fisher exact p değeri

³Cohran Q testi p değeri

⁴Gruplardan birinde olgu bulunmadığı için p değeri hesaplanamadı

KUSMA: Ondansetron kullanımına göre PACU ünitesinde belirtilen sürelerde kusma varlığı incelendiğinde gruplar arası kusma oranları açısından 5.dk ve 15.dk da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Devam eden sürelerden 30.dk , 45.dk ve 60.dk’ larda kusması olan hasta bulunmadığı için p değeri hesaplanamamıştır. Tekrarlayan ölçümler incelendiğinde ise hem ondansetron kullanılmayan hem de kullanılan grupta kusma oranları arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

Tablo 18: Ondansetron kullanımına göre uyandırma ünitesinde belirtilen sürelerdeki kusma varlığının karşılaştırılması

Ondansetron kullanımı		Yok		Var		P
		N	%	N	%	
Uyandırma ünitesinde 5. dakikada kusma	Yok	50	96,20	47	100,00	0,496 ¹
	Var	2	3,80	0	0,00	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
Uyandırma ünitesinde 15. dakikada kusma	Yok	51	98,10	46	97,90	1,000 ¹
	Var	1	1,90	1	2,10	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
Uyandırma ünitesinde 30. dakikada kusma	Yok	52	100,00	47	100,00	- ³
	Var	0	0,00	0	0,00	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
Uyandırma ünitesinde 45. dakikada kusma	Yok	52	100,00	47	100,00	- ³
	Var	0	0,00	0	0,00	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
Uyandırma ünitesinde 60. dakikada kusma	Yok	52	100,00	47	100,00	- ³
	Var	0	0,00	0	0,00	
	Toplam	52	100,00	47	100,00	
P		0,171 ²		0,406 ²		

¹Fisher exact p değeri

²Cohran Q testi p değeri

³p değeri ruplardan birinde olgu bulunmadığı için p değeri hesaplanamadı

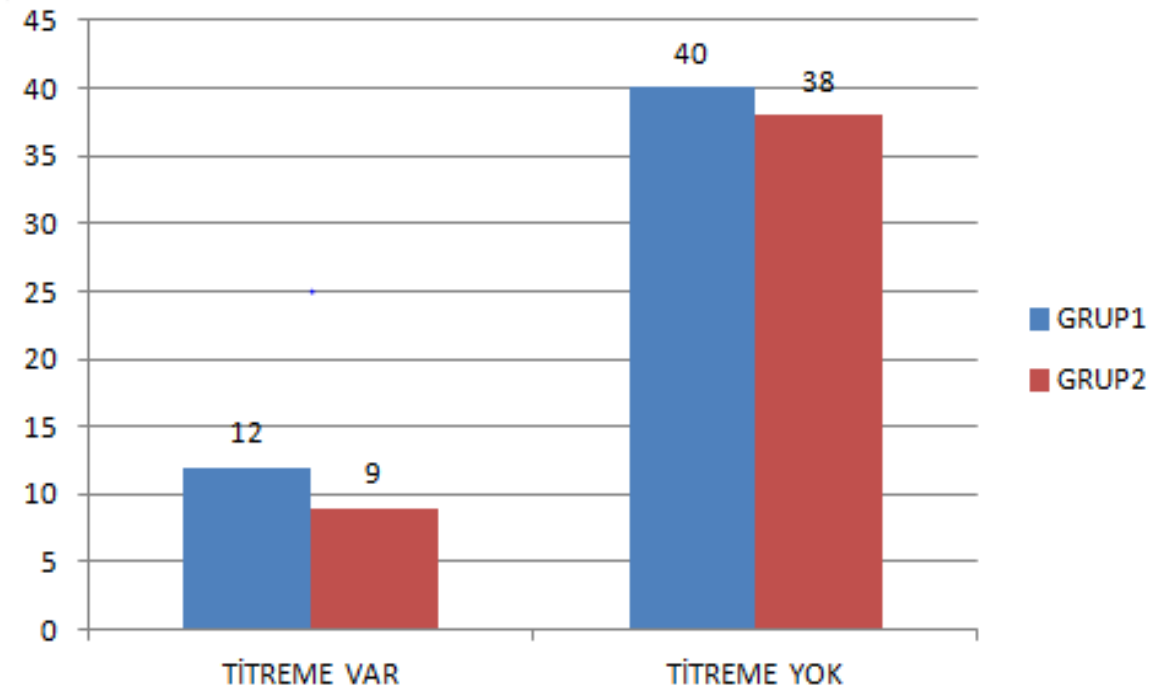
VÜCUT ISISI: Ondansetron kullanımına göre PACU ünitesindeki vücut ısısı farkları incelendiğinde 5.dk ile 15, 30, 45 ve 60. dakikalar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Tablo 19: Ondansetron kullanımına göre PACU ünitesindeki vücut ısısı farklarının karşılaştırılması

Vücut ısısı	Ondansetron kullanımı yok			Ondansetron kullanımı var			p ¹
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	
5-15 dakika farkı	0,1	-1,8	1,8	0	-0,1	1,1	0,759
5-30 dakika farkı	0,05	-1,8	1,8	0	-0,9	1,6	0,917
5-45 dakika farkı	0,2	-0,8	2,9	0	-0,3	1,8	0,319
5-60 dakika farkı	0,4	-0,8	3,9	0,2	-0,3	2	0,359

¹Mann-Whitney U testi p değeri

TİTREME: Ondansetron kullanımına göre iki grup içinde PACU takipleri sırasında ondansetron kullanılan grupta 9 hastada (%19) titreme görülmüş, ondansetron kullanılmayan grupta 12 hastada (%23) titreme görülmüştür. İstatiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.



Her iki grup arası PACU ünitesinde yapılan tekrarlayan titreme skoru ölçümleri incelendiğinde ondansetron kullanılan grupta yapılan tekrarlayan ölçümlerde ortalanca titreme skorları aynı olmasına karşın minimum skor 60.dk’ da diğer zaman dilimlerinden daha düşük, maksimum skor 5.dk ve 15.dk’ da diğer zaman dilimlerinden daha yüksek bulunmuştur. Ondansetron kullanılmayan grupta ortalanca ve minimum titreme skorları aynı olmasına karşın 60.dk maksimum skor diğer zaman dilimlerinden daha düşük bulunmuştur.

Tablo 20: Ondansetron kullanımına göre PACU ünitesindeki titreme skor farklarının karşılaştırılması

Titreme	Ondansetron kullanımı yok					Ondansetron kullanımı var					p ¹
	Ortalama	±SS	Ortanca	Min	Max	Ortalama	±SS	Ortanca	Min	Max	
5-15 dakika farkı	-0,08	0,27	0	-1	0	-0,09	0,28	0	-1	0	0,882
5-30 dakika farkı	-0,15	0,41	0	-1	1	-0,19	0,4	0	-1	0	0,670
5-45 dakika farkı	-0,19	0,44	0	-1	1	-0,19	0,4	0	-1	0	0,957
5-60 dakika farkı	-0,21	0,41	0	-1	0	-0,26	0,44	0	-1	0	0,608

¹Mann-Whitney U testi p değeri

Tablo 21: Ondansetron kullanımına göre PACU ünitesindeki tekrarlayan titreme skoru ölçümlerinin dağılımı

PACU titreme skou	Ondansetron kullanımı yok			p ¹	Ondansetron kullanımı var			p ¹
	Ortanca	Min	Max		Ortanca	Min	Max	
5. dk	1	1	2	0,000	1	1	2	0,000
15. dk	1	1	2		1	1	2	
30. dk	1	1	2		1	1	1	
45. dk	1	1	2		1	1	1	
60. dk	1	1	1		1	0	1	

¹Freidman testi p değeri

Kısacası; PACU ünitesindeki titreme skoru farkları incelendiğinde 5.dk ile 15, 30, 45 ve 60. dakikalar arasında her iki grupta ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanamamıştır.

BLOK SEVİYESİ: Her iki grupta PACU ünitesinde yapılan tekrarlayan blok seviyesi düzeyi ölçümleri incelendiğinde ondansetron kullanılan grupta yapılan tekrarlayan ölçümlerde ortalanca blok seviyesi 5.dk’ daki seviye T8 düzeyinde iken devam eden diğer zaman dilimlerinde T10 düzeyindedir. Ondansetron kullanılmayan grupta yapılan tekrarlayan ölçümlerde ortalanca blok seviyesi ilk 45 dk boyunca T10 düzeyinde iken 60.dk’ da seviye T12 düzeyindedir

Tablo 22: Ondansetron kullanımına göre PACU ünitesinde yapılan tekrarlayan blok seviyesi ölçümlerinin dağılımı

PACU blok seviyesi	Ondansetron kullanımı yok			p^1	Ondansetron kullanımı var			p^1
	Ortanca	En yüksek	En düşük		Ortanca	En yüksek	En düşük	
5. dk	T10	T4	L1	0,000	T8	T6	L1	0,000
15. dk	T10	T4	L1		T10	T6	L1	
30. dk	T10	T6	L1		T10	T8	L1	
45. dk	T10	T6	L1		T10	T8	L1	
60. dk	T12	T6	L1		T10	T8	L1	

¹Freidman testi p değeri

Tablo 23: Ondansetron kullanımına göre PACU ünitesindeki blok seviyesi farklarının karşılaştırılması

Blok	Ondansetron kullanımı yok					Ondansetron kullanımı var					p^1
	Ortalama	±SS	Ortanca	Min	Max	Ortalama	±SS	Ortanca	Min	Max	
5-15 dakika farkı	0,27	0,49	0	0	2	0,23	0,52	0	0	2	0,541
5-30 dakika farkı	0,63	0,63	1	0	2	0,81	0,68	1	-1	2	0,147
5-45 dakika farkı	0,88	0,58	1	0	2	1,02	0,61	1	-1	2	0,183
5-60 dakika farkı	1,08	0,55	1	0	2	1,17	0,60	1	-1	2	0,319

¹Mann-Whitney U testi p değeri

Kısacası; iki grup arasında ondansetron kullanımına göre PACU ünitesindeki blok seviyesi farkları incelendiğinde istatistiksel anlamlı bir fark saptanamamıştır.

BROMAGE : Her iki grupta PACU ünitesinde yapılan tekrarlayan bromage seviyesi ölçümleri incelendiğinde ondansetron kullanılan grupta ortalanca bromage seviyelerinde zamanla azalma trendi mevcuttur. 5.dk ve 15.dk’ larda bromage seviyesi 2. düzeyde iken 60.dk’ da 0’ a düşmüştür. Benzer ilişki ondansetron kullanımı olmayan grup için de mevcuttur.

Tablo 24: Ondansetron uygulananlarda ve uygulanmayanlarda PACU ünitesinde yapılan tekrarlayan bromage seviyesi ölçümlerinin dağılımı

PACU Bromag seviyesi	Ondansetron kullanımı yok			p ¹	Ondansetron kullanımı var			p ¹
	Ortanca	Min	Max		Ortanca	Min	Max	
5. dk	2	0	3	0,000	2	0	3	0,000
15. dk	2	0	3		2	0	3	
30. dk	1	0	3		1	0	3	
45. dk	1	0	3		1	0	3	
60. dk	0	0	3		0	0	2	

¹Freidman testi p değeri

Gruplar arası 15. dakikadaki bromage seviyesinin 5. dakikaya göre farkı incelendiğinde; ondansetron kullanılmayan grupta ortalanca 0 seviye iken, kullanılan grupta ortalanca 1 seviye daha azdır. Her iki grupta 30. dakikadaki bromage seviyesinin 5. dakikaya göre farkı ortalanca 1 seviye daha azdır. Ayrıca ondansetron kullanılan gruptaki seviye farkında en çok 2 düzey azalma mevcutken kullanılmayan grupta 3 düzeylik bir azalma mevcuttur. Ondansetron kullanılmayan grupta 45. dakikadaki bromage seviyesinin 5. dakikaya göre farkı ortalanca 1 seviye az iken, ondansetron kullanılan grupta ortalanca 2 seviye daha azdır.

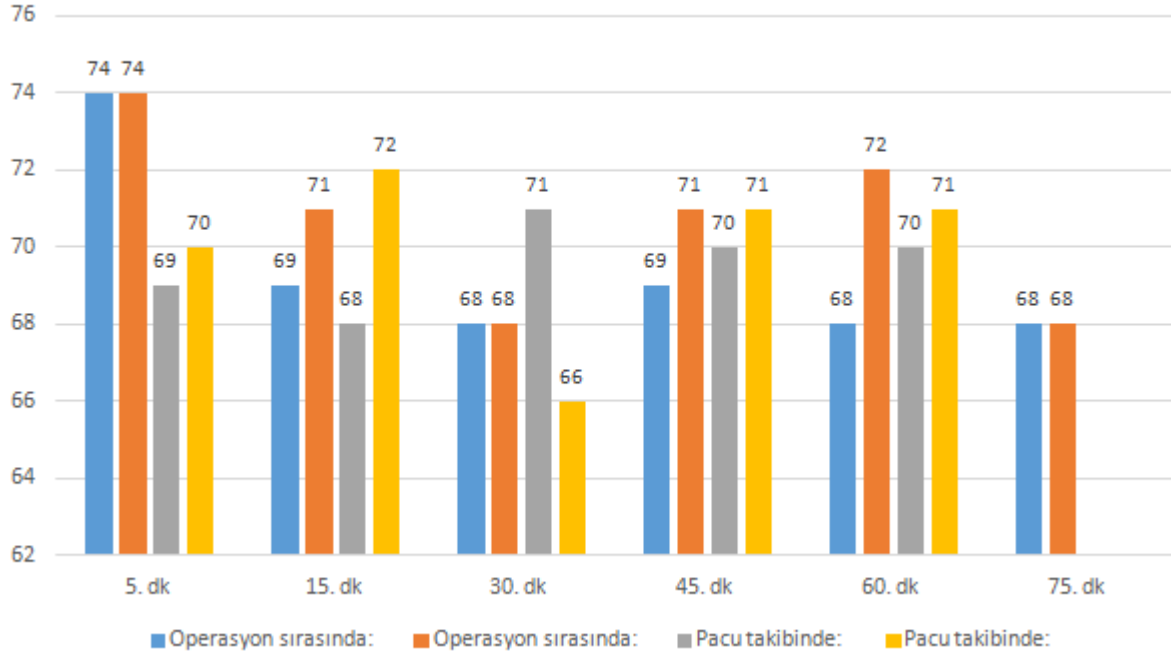
Tablo 25: Ondansetron kullanımına göre PACU ünitesindeki bromage seviye farklarının karşılaştırılması

Bromag	Ondansetron kullanımı yok					Ondansetron kullanımı var					p ¹
	Ortalama	±SS	Ortanca	Min	Max	Ortalama	±SS	Ortanca	Min	Max	
5-15 dakika farkı	-0,31	0,61	0	-3	0	-0,83	1,2	-1	-1	0	0,000
5-30 dakika farkı	-0,88	0,76	-1	-3	0	-1,32	1,3	-1	-2	0	0,033
5-45 dakika farkı	-1,19	0,77	-1	-3	0	-1,68	1,29	-2	-2	0	0,018
5-60 dakika farkı	-1,54	0,83	-2	-3	0	-2,17	1,42	-2	-3	0	0,006

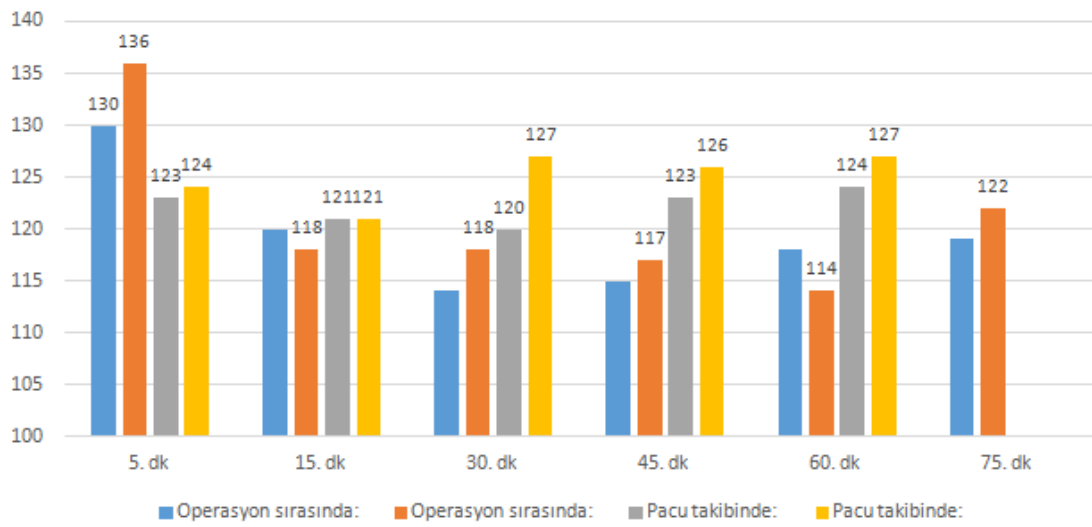
¹Mann-Whitney U testi p değeri

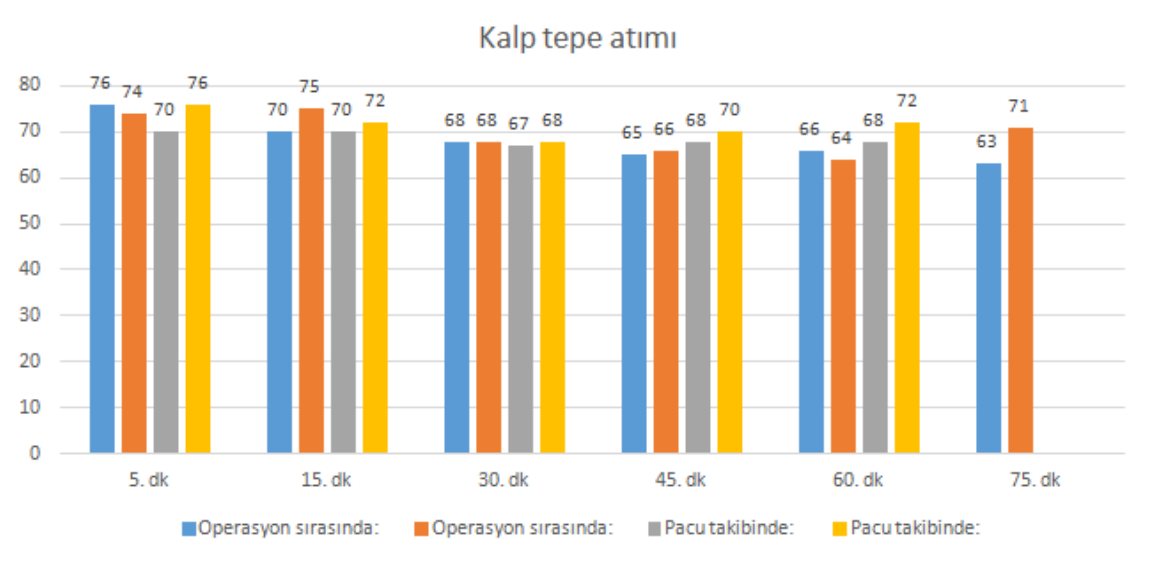
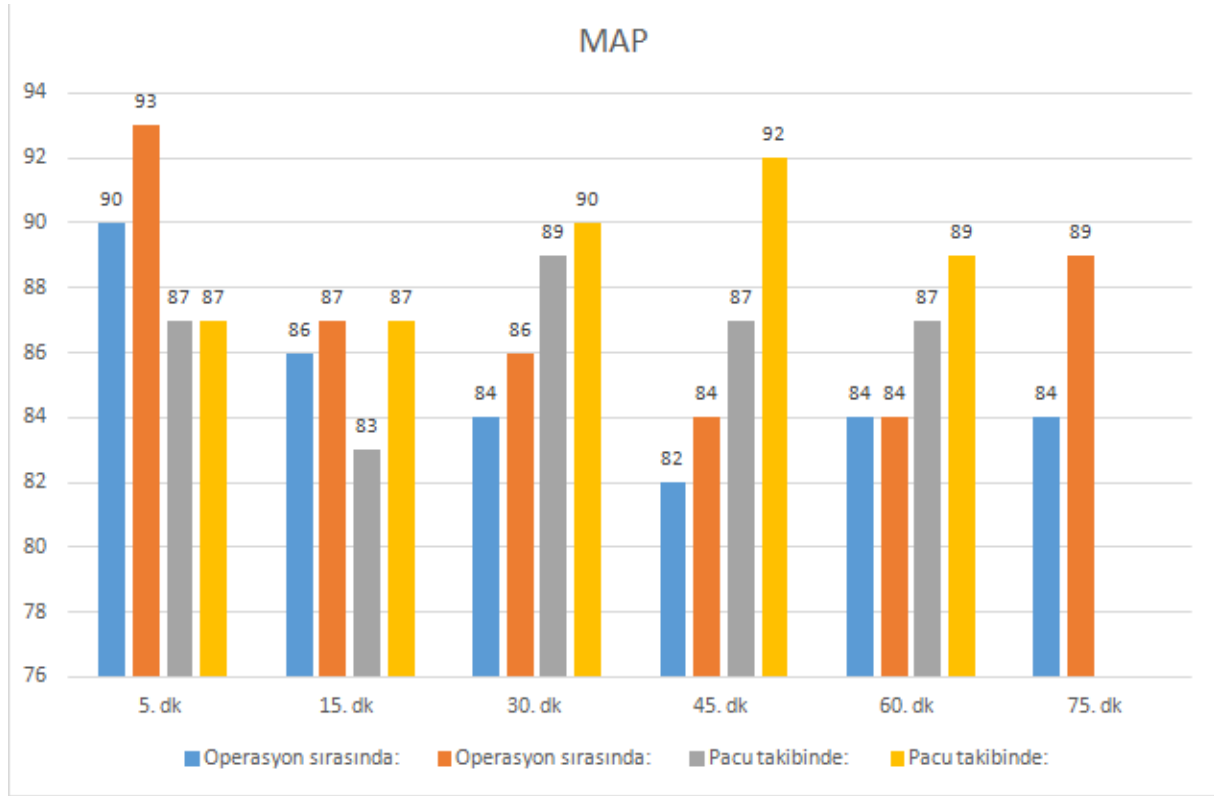
Kısacası; iki grup arası PACU ünitesindeki bromage seviye farkları karşılaştırıldığında, ondansetron kullanılan grupta bromage seviye farkının daha fazla olduğunu gösteren istatistiksel anlamlı sonuçlara ulaşıldı.

DAP



SAP





TITREME DERECESİ ORTANCA MİN MAX DEĞERLER

■ 5. dk ■ 15. dk ■ 30. dk ■ 45. dk ■ 60. dk ■ 75. dk

PACU TAKIBİ: ONDANSETRON KULLANILDI (MAX)	2	2	1	1	1	
PACU TAKIBİ: ONDANSETRON KULLANILDI (MIN)	1	1	1	1	0	
PACU TAKIBİ: ONDANSETRON KULLANILDI...	1	1	1	1	1	
PACU TAKIBİ: ONDANSETRON KULLANILMADI...	2	2	2	2	2	1
PACU TAKIBİ: ONDANSETRON KULLANILMADI...	1	1	1	1	1	
PACU TAKIBİ: ONDANSETRON KULLANILMADI...	1	1	1	1	1	
OPERASYON: ONDANSETRON KULLANILDI (MAX)	4	4	2	2	2	2
OPERASYON: ONDANSETRON KULLANILDI (MIN)	1	1	1	1	1	1
OPERASYON: ONDANSETRON KULLANILDI...	1	1	1	1	1	1
OPERASYON: ONDANSETRON KULLANILMADI...	3	3	3	3	2	2
OPERASYON: ONDANSETRON KULLANILMADI...	1	1	1	1	1	1
OPERASYON: ONDANSETRON KULLANILMADI...	1	1	1	1	1	1

TARTIŞMA

Spinal anestezi kolay uygulanabilir, etki başlangıcı hızlı bir rejyonel anestezi yöntemidir ve kas gevşemesi sağlar (55). Bir asrı aşan bir süreden beri güvenli, yaygın ve başarılı olarak uygulanmaktadır. Özellikle alt abdomen, perine ve alt ekstremiteleri içeren operasyonlarda genel anestezi uygulamalarına göre tercih edilmektedir, fakat komplikasyonlar da görülebilir (4). Titreme, hipotansiyon, bradikardi bunlardan bazılarıdır.

Postanestezik titreme, ayılma döneminde hasta konforunu bozmasının yanısıra özellikle oksijen tüketimini ve katekolamin salınımını arttırarak ciddi bir morbidite sebebidir (10, 11). Genel anesteziden sonra postanestezik titreme görülme sıklığı % 5-65 arasında, spinal anestezi sonrası %40-60 oranlarında görülebilmektedir (7, 8, 9).

Postanestezik titremenin farmakolojik tedavisi için birçok farklı ajan kullanılmış ve bu ajanlarla farklı klinik sonuçlar bildirilmiştir (32, 44, 56). Buna karşın aynı amaçla yeni bir ajan olan ondansetron kullanımına ilişkin çok fazla kaynak bulunmamaktadır.

Birtakım çalışmalarda 5-HT₃ antagonistleri genel anestezi sonrası titremeyi önlemede kullanılmıştır (37). Bu ilaçların titremeyi önlemede etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte preoptik anterior hipotalamus üzerinde serotonin geri alınımlı önlemesi ile etkili olduğu düşünülmektedir (37). Ayrıca 5-HT₃ reseptörlerinin hem ısı üretimi hem de kaybı ile ilişkili yollarının kontrolünde yer aldığı düşünülmektedir (57).

Rejyonel anestezi sonrası görülen titremeyi önlemeye yönelik yapılan çalışmalarda genellikle meperidinin farklı dozları kullanılmıştır. Wrench ve ark.'nın postanestezik titreme tedavisi amacıyla meperidin ve doksapramın minimum efektif konsantrasyonunu saptamak için farklı dozlarda kullandıkları çalışmalarında i.v. 0.35 mg/kg meperidin ile postanestezik titremenin tedavi edildiğini bildirmişlerdir (58).

Kızıllırmak S. ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada magnezyum sülfat ve meperidinin postanestetik titreme üzerine olan etkilerini karşılaştırmışlar. Meperidinin magnezyum sülfata göre postanestetik titremeyi önlemede daha hızlı olduğu, ilaçların etki ve onset zamanları arasında ise klinik olarak anlamlı bir fark olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (15).

Postanestezik titreme tedavisinde kullanılan diğer ajanlar ise ondansetron ve tramadoldur (44, 59). De Witte ve ark.'nın (60) tramadolun postoperatif etkilerini inceledikleri çalışmalarında operasyon bitiminde i.v. 3 mg/kg tramadolun postanestezik titremeyi önlediği ancak 0.5 mg/kg i.v. tramadolun başarısız bulunduğu bildirilmiştir. Yine aynı araştırmacıların postanestezik titremeyi önlemek amacıyla tramadol kullandıkları çalışmalarında i.v. 1-2 mg/kg tramadol verildiğinde tüm olgularda 5 dk. içinde postanestezik titremenin sonlandığı bildirilmiştir (59).

Postanestetik titreme tedavisinde i.v. meperidine ve ondansetronun titremeyi önlemede etkili olduğu gösteren çalışmalar mevcut. Ondansetron kullanımının titreme üzerine meperidin kullanımına benzer etkileri olduğu sonucuna varmışlardır (61, 62). Birçok yayında meperidine 0.5 mg/kg ile 1.8 mg/kg arasında değişen dozları kullanılmış ve doz artmasıyla

bulantı, kusma, uykulu durum, hipotansiyon, solunum baskılanması gibi yan etkileri görülme sıklığı arttığı ifade edilmiştir (61, 63). Meperidinin titremeyi önlemede etkisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte k-reseptörleri üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir (8, 11, 64).

Powel ve ark.'ı anestezi indüksiyonundan önce 4 mg i.v. veya 8 mg i.v. ondansetron verip, postanestetik titreme oluşumu üzerine etkilerini kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, 8 mg i.v. ondansetronun postanestetik titreme oluşumunu engellediği sonucuna varmışlardır (44). Powel ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, ondansetronun hipotalamus düzeyinde termoregulator mekanizmayı inhibe ederek postanestetik titreme gelişimini önlediğini düşündüklerini bildirmişlerdir (44).

Memiş D. ve ark.'nın yaptığı çalışmada postanestetik titreme gelişimini gördükten sonra ondansetron vererek, bu ilacın titremeyi geçirip geçirmediğini araştırmışlar, ondansetronun 3.97 ± 1.76 dakikada titremeyi geçirdiği sonucuna ulaşmışlar (65).

Kelska ve ark.'nın yayınladığı çalışmada ondansetron (8 mg) ve meperidin (0.4 mg/kg) spinal anestezi uygulaması öncesi verilmiş ve titremeyi önlemede benzer etkilere sahip olduğu ifade edilmiştir (66).

Roger ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kombine spinal epidural anestezi (CSE) altında elektif sezeryan ameliyatı yapılan 118 olguda işlem öncesi 8 mg ondansetron uygulamışlar ve ondansetronun titremeyi geçirme veya azaltma gibi etkisi olmadığını ifade etmişler (67).

Ryu Komatsu, Sungur M. ve arkadaşları 10 sağlıklı kişi üzerinde rastgele ayrılmış salin grubu ve ondansetron grubu arasında terleme, vazokonstriksiyon, titremeye neden olan bazal vücut ısı eşikleri karşılaştırıldığında ondansetronun terleme, vazokonstriksiyon ve titreme eşiği üzerinde etkisi olmadığı sonucuna ulaşmışlar (68).

Postanestezik titremenin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir, termoregulator bir fenomen olduğu düşünülebilir. Ancak vücut ısı ile titreme gelişmesi arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur (69). Hipotermik hastaların hepsinde titreme gelişmemektedir (12). Titreme oluşması ile derlenme odasındaki aksiller ısı değerleri arasında da bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (69). Yapılan çalışmaların bazılarında aktif olarak ısıtılan ve operasyon boyunca normotermik olan hastalarda da titreme olduğu bildirilmiştir (12). Cavidan ve ark.'nın yaptığı çalışmada postoperatif dönemde 3 ve 3'ün üstünde titreme skoru olan olgular 3'ün altında titreme skoru olan olgularla timpanik membran ısı değerleri açısından karşılaştırılmış ve fark bulunmamış.

Çalışmamızda oda ısı 20 ± 2 °C ve operasyon sırasında infüze edilen sıvıların ısını 37 °C arasında tutarak, derlenme odasında örtüler kullanılıp tüm olguların çevre ısılarını standardize etmeyi amaçladık. Operasyon sırası ve sonrasında, maske ile nemlendirilmiş O_2 dışında postanestezik titremeyi önlemek amacıyla farmakolojik ajan kullanmadık.

Çalışmamızın sonuçlarına göre ondansetron kullanılan grup ile kullanılmayan grup arasında postanestetik titreme açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmamasına karşın, ondansetron

kullanılan grupta titreme skalasına göre 3 ve üzerinde titreme değeri görülme sıklığının daha az olduğunu saptadık.

Spinal anestezi sonrası hipotansiyon, bradikardi sık görülen komplikasyondur. Sempatik blok sonrası vazodilatasyon ve venöz dönüş azalması başlıca nedenleridir. Ayrıca parasempatik aktivitenin artması BJR de buna katkıda bulunmaktadır. Spinal anesteziye bağlı hemodinamik etkileri azaltmak için intravenöz sıvı yükleme, hastayı venöz dönüşü arttırmaya yönelik pozisyonlama, vasopresör ve atropin tedavide kullanılabilir. Profilaktik olarak bazı ilaçların i.v. hidrasyon uygulamaktan daha etkili olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur (29).

Owczuk ve ark.'nın yaptığı çalışmada spinal anestezi öncesi hastaların bir grubuna ondansetron (8 mg) uygulanmış diğer gruba normal saline uygulanmış, ondansetron kullanılan grupta MAP ve KTA'nda düşmenin daha az görüldüğü sonucuna varmışlardır (17).

Sahoo ve ark.'nın yaptığı çalışmada elektif sezeryan ameliyeti uygulanacak hastalar iki gruba ayrılmış ve bir gruba ondansetron (4 mg) diğer gruba i.v saline uygulanmış. İki grup arası kalp hızı ve vasopresör ihtiyaçları karşılaştırıldığında ondansetron uygulanan grupta hipotansiyon gelişimi ve vasopresör ihtiyacının daha az olduğu sonucuna varmışlardır (70).

Sayed Mojtaba ve ark.'nın yaptığı çalışmada spinal anestezi yapılan hastalar 3 gruba ayrılmış 6 mg ve 12 mg ondansetron kullanılan gruplar ile kontrol grubuna normal saline uygulanmış, ondansetron uygulanan gruplarda MAP ve KTA değerlerinde düşüşün daha az olduğu, ondansetron kullanılan gruplar arasında ise anlamlı fark olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (71).

Meng Wang ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada spinal anestezi uygulaması öncesi gebelere 4mg ondansetron uygulamışlar ve maternal hipotansiyon gelişiminin ondansetron uygulanan hastalarda daha az olduğunu ifade etmişlerdir. Bunu ondansetronun 5-HT₃ reseptör antaganizması ile BJR aktivitesinin azaltması ile vazodilatasyonun baskılandığı ve venöz dönüşün artması sonucu geliştiğini düşünmüşlerdir (72, 73, 74)

Gao ve ark. 'nın yapmış olduğu bir çalışmada profilaktik i.v. ondansetron kullanımının spinal anesteziye bağlı hipotansiyon gelişimini ve vazopresör kullanımını azalttığı sonucuna varmışlardır (75).

Birtakım çalışmalarda 8 mg ondansetron kullanımının SAP ve MAP değerlerinde düşmeyi önlediği fakat DAP ve KTA üzerine aynı etkiyi göstermediği sonucuna ulaşmışlardır (72, 73).

Meng Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmada ondansetron kullanılan ve kullanılmayan iki grup arasında hemodinamik değişiklikler açısından fark olmadığı sonucuna ulaşmışlar (76).

Biz de çalışmamızda ondansetron kullanılan ve kullanılmayan iki grup arasında hemodinamik parametrelerde gelişen değişikliklerde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptamadık.

Postanestetik titreme tedavisinde kullanılan ajanlardan meperidin i.v. 0.4 mg/kg ve 0.5 mg/kg verildiğinde SpO₂ değerlerinde belirgin düşüşe neden olmadığı belirtilirken, i.v. 1.5 mg/kg gibi daha yüksek dozlarda meperidin verildiğinde SpO₂ düzeylerinde belirgin düşme bildirilmiştir (8, 13, 77). Postanestezik titreme tedavisinde tramadol kullanılan çalışmalarda i.v. 0.5 mg/kg ve 1 mg/kg dozlarında uygulanan tramadolun olguların ortalama SpO₂ değerlerinde düşmeye yol açmadığı bildirilmiştir (78, 79, 80). Klonidinin de postanestezik titremeyi önlemek amacıyla i.v. 1 µg/kg, 1.5 µg/kg ve 3 µg/kg dozlarında kullanılmasıyla SpO₂ düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bildirilmiştir (13, 60, 81).

Biz de ondansetron kullandığımız bu çalışmamızda spinal anestezi uygulanan her iki grupta ondansetron kullanımına göre periferik oksijen saturasyonu değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptamadık.

Samra ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada spinal anestezi altında TUR-T operasyonu yapılan 30 kişilik iki gruba ayrılmış hastalarda bir gruba 4 mg ondansetron diğer gruba saline uygulanmış. İki grup arasında maksimum ve tepe duysal - motor blok seviyesi, blok gerileme süresi açısından fark bulunamamıştır (82).

Mowafi ve arkadaşlarının spinal anestezi altında diz artroskopisi operasyonu uygulanmış hastalar arasında bir gruba 1mg i.v. granisetron diğer gruba saline uygulanmış. Granisetron yapılmış olan hastalarda duysal blok derlenme süresinin daha hızlı olduğu, motor blok gerilemesi açısından iki grup arası fark olmadığı sonucuna varmışlardır (83).

Fassoulaki ve arkadaşlarının intratekal lidokaine kullanılarak spinal anestezi yapılmış olan hastalarda i.v. ondansetron kullanımının duysal blok derlenme süresinin kısalttığı, motor blok üzerine etkisi olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (84).

Biz de çalışmamızda spinal anestezi öncesi 8 mg ondansetron kullandığımız grupta uyanma odası takipleri izleminde 5.dk bromage seviyesinin 15.dk, 30.dk, 45.dk ve 60.dk değerlerine göre karşılaştırmasında, ondansetron kullanılan grupta bromage seviye farkının daha fazla olduğu sonucuna ulaştık.

SONUÇ

Çalışmamızda spinal anestezi uygulanan hastalarda ondansetron kullanımının postanestetik titreme gelişmesi ve hemodinamik değişiklikler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

1. Gruplar arasında demografik veriler ile anestezi süreleri arasında fark saptanmadı.
2. Ondansetron kullanılan ve kullanılmayan iki grup arasında postanestetik titreme gelişmesi açısından anlamlı bir fark saptamadık, fakat gelişen titreme derecesinin ondansetron kullanılan grupta daha düşük olduğuna dair anlamlı sonuçlara ulaştık.
3. Ondansetron kullanımının hastalar üzerinde operasyon sırasında ve sonrasında takiplerinde SAP, DAP, MAP ve KTA üzerinde anlamlı değişikliklere yol açmadığı sonucuna ulaştık.
4. Ondansetron kullanılan grupta kayıt edilen zaman dilimlerindeki ortanca ve minimum titreme skoru aynı olmasına karşın maksimum skor 5 ve 15. dakikalarda ilerleyen zaman dilimlerinden daha yüksek saptanmıştır. Ondansetron kullanılmayan grupta ise yapılan tekrarlayan ölçümler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.
5. Ondansetron kullanılan grupta PACU takipleri sırasında spinal anesteziye bağlı gelişen motor blok seviyesinde (bromage) düşüşün daha hızlı olduğuna dair istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaştık.

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada spinal anestezi uygulanmış ve sonrasında bulantı ve/veya kusma şikayetleri nedeniyle ondansetron kullandığımız hastalar ile kullanmadığımız hastalardan oluşan iki grup üzerinde yapmış olduğumuz gözlemsel çalışmamızda; iki grup arasında postanestetik titreme gelişimi açısından fark olmadığı fakat titreme görülen hastalar içinde titreme skalasına göre titreme derecesinin ondansetron kullanılan grupta daha düşük olduğu sonucuna ulaştık. Gruplar içinde ve gruplar arasında hemodinamik değişiklikler açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptamadık. Ondansetron kullanılan grupta bromage düşüşünün daha hızlı olduğunu saptadık. Bu konuda anlamlı sonuç elde edilebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyacımız olduğu görüşündeyiz.

ÖZET

Biz çalışmamızda bulantı kusması olan hastaların tedavisinde kullandığımız i.v. ondansetronun; birincil amaç olarak titreme üzerine etkilerini, ikincil amaç olarak da hemodinamik değişiklikler ve bromage (spinal anestezide motor blok seviyesi) üzerine etkilerini kayıt altına aldık.

Çalışmamıza Aralık 2014 – Aralık 2015 tarihleri arasında gerçekleşen, batın açılmaması nedeniyle ısı kaybının birbirine benzer olduğu varis, inguinal herni, testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE), varikosel, orşiektomi gibi operasyonlar ve anestezi yöntemi olarak spinal anestezi uygulanmış American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II risk grubu 18-70 yaş arası toplam 99 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan hasta grupları içinde bulantı kusma yaşanan ve tedavi amaçlı i.v. ondansetron kullandığımız hastalar çalışma grubumuz (Grup 2) olarak değerlendirmeye alındı. Bulantı kusma yaşanmayan, bu nedenle ondansetron kullanım ihtiyacı olmayan hastalarımız kontrol grubu (Grup 1) olarak değerlendirmeye alındı.

Çalışma dışı bırakma kriterleri; gebelik, ASAIII-IV risk grubu, lokal anestezi ve ondansetron alerjisi, ısı kaybını arttırabileceği için batın açılması durumu, operasyon süresinin bir saatten kısa-üç saatten uzun sürmesi, yeterli motor veya duysal blok sağlanamayıp genel anesteziye geçilmesi olarak belirlendi.

Olguların ameliyat odasına alınmasını takiben monitorize edilerek sistolik arter basıncı (SAP), diastolik arter basıncı (DAP), ortalama arter basıncı (MAP), kalp tepe atımı (KTA) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri kayıt edildi. 18G periferik ven kanülü ile venöz yol açılması sonrasında 37 C %0,9 NaCL infüzyonu başlandı. Ameliyathane ısısının 20±2 dereceler arasında olması sağlandı.

Oturur pozisyonda antisepsi kurallarına uyularak cildin temizlenip örtülmesinden sonra 22G kalem uçlu spinal iğne ile L3-L4 / L4-L5 spinal aralıktan hastalara 3 ml %5 hiperbarik bupivakain kullanılarak yapılmış olan spinal anestezinin ardından olgular sırtüstü uygun pozisyona alındı. Olguların sensoriyal blok seviyesi “pin-prick” yöntemi ile en yüksek duysal blok seviyesi 5-20 dk arası dermatomlara göre kaydedildi. Bulantı ve/veya kusma yaşanan olgulara medikal tedavi olarak 8 mg i.v. ondansetron uygulandı.

Hastaların operasyon süresince MAP, SAP, DAP, KTA,SpO₂, titreme, bulantı, kusma ve vucüt ısısı değerleri kaydedildi.

KTA değerinde dakikada 50 vurunun altına düşme olduğunda 0.5 mg atropin i.v. olarak uygulanması, MAP değerinin 65 mmHg altında olması veya bazal değere göre %20’lik düşüş olması durumunda hastaya 10 mg efedrin uygulanması planlandı.

Operasyon bitiminde postoperatif uyanma odasında (PACU) takiplerine devam edilen hastaların MAP, SAP, DAP, KTA,SpO₂, titreme, bulantı, kusma, vucüt ısısı ve bromage seviyeleri takip altına alındı.

Çalışmamız sonucunda, ondansetron kullanımının hastaların operasyon sırasında ve sonrasındaki takiplerinde SAP, DAP, MAP ve KTA değerleri üzerinde anlamlı değişikliklere yol açmadığı sonucuna ulaştık. Ondansetron kullanılan ve kullanılmayan iki grup arasında titreme gelişmesi açısından anlamlı bir fark saptamadık, fakat gelişen titreme derecesinin ondansetron kullanılan grupta daha düşük olduğuna dair anlamlı sonuçlara ulaştık. Ondansetron kullanılan grupta PACU takipleri sırasında spinal anesteziye bağlı gelişen motor blok seviyesinde (bromage) düşüşün daha hızlı olduğuna dair istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaştık.

Anahtar kelimeler: Spinal anestezi, ondansetron, titreme



SUMMARY

In the study, we recorded the effects of i.v. ondansetron which was given to the patients who had nausea and vomiting, on shivering (primary objective) and hemodynamic changes and motor block (Bromage) level (secondary objectives). Ninety-nine (99) ASA I-II patients aged between 18-70 were included to the study. The study period was from December 2014 to December 2015. The patients who underwent varicotomy, inguinal hernia, testicular sperm extraction (TESE), varicocele and orchiectomy and were applied spinal anesthesia were included.

The patients who were given ondansetron for the treatment of nausea and vomiting were taken to Group 2 and those patients who did not experience nausea and vomiting and given no ondansetron were taken to Group 1 as the control group.

Exclusion criteria were conducted due to the insufficient motor or sensory block are as below: Pregnancy, ASA III-IV-risk group, local anesthesia and ondansetron allergies, the period of operation lasting less than 1 hour and more than 3 hours and patients with unsuccessful spinal anesthesia (insufficient motor or sensory block).

In the operating room, the patients were monitored and the systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and peripheral oxygen saturation (SpO₂) values were recorded. An infusion of 0.9% NaCl heated to 37 °C infusion was initiated after achieving a venous access with an 18G peripheral cannula. Operating room temperature was kept between 20 ± 2 °C.

Obedient to the rule of antisepsis, in a sitting position the skin was cleaned and covered. After that using the 22G pencil point spinal needle, 3 ml 5% of hyperbaric bupivacaine was applied to the spinal range of L3-L4 / L4-L5 of the patients. Following that procedure the patients were brought to appropriate position on their back. According to the dermatomes between 5-20 minutes, the highest sensory block level was recorded by the method of "pinprick".

As a medical treatment 8 mg i.v. ondansetron was administered intravenously to the patients who experienced nausea and vomiting. MAP, SAP, DAP, HR, SpO₂, shivering, nausea, vomiting and body temperature were recorded to the operation period of the patients.

When less than 50 beats observed on the basis of HR value, 0.5 mg i.v. atropine was administered and at the same time having the value of MAP under 65 mmHg or up to the basal value in the case of 20% decrease, 10 mg of ephedrine was planned to inject to the patient.

In the postoperative recovery room (PACU) MAP, SAP, DAP, HR, SpO₂, shivering, nausea, vomiting, body temperature and bromage levels of the patients who were observed before were taken into follow up file at the end of the operation period.

In our study, we have reached to a conclusion that in intraoperative and after the operation follow ups, the use of ondansetron had no significant changes on the values of SAP, DAP, MAP and HR.

We did not observe a significant difference on the basis of shivering improvement in between of these two groups which ondansetron were administered and which were not. But we were able to reach the result of having lower shivering degree on the group which were administered ondansetron i.v.

We achieved significant statistical results such as faster declining in the area of the motor block level due to the spinal anesthesia, in the ondansetron used group during the PACU follow-ups.

Keywords: Spinal anesthesia, ondansetron, shivering

KAYNAKLAR

1. Albright G, Forster R. Spinal analgesia-physiologic effects. In: Collins VJ (Ed.). Principles of anesthesiology. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p.1445-570.
2. Atkinson RS. Spinal analgesia. In: Atkinson RS, Rushman GB, Davies NJH (Eds.). Lee's synopsis of anaesthesia. 11th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann International Edition; 1993. p.691-719.
3. Kayhan Z. Santral blokler. Klinik Anestezi'de genişletilmiş 3. baskı. Ankara: Logos Yayıncılık; 2005. s.552-87.
4. Özyalçın SN. Spinal anestezi-analjezi uygulamaları. Erdine S (Ed.). Rejyonal Anestezi'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. s.159-84.
5. Aviado DM, Guevara Aviado D. The Bezold-Jarisch reflex. A historical perspective of cardiopulmonary reflexes. Ann N Y Acad Sci. 2001;940:48–58. [PubMed]
6. Yamano M, Kamato T, Nishida A, Ito H, Yuki H, Tsutsumi R, et al. Serotonin (5-HT)₃-receptor antagonism of 4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazole derivatives against 5-HT-induced bradycardia in anesthetized rats. Jpn J Pharmacol. 1994;65(3):241–8. [PubMed]
7. Buggy DJ, Crossley AWA. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanaesthetic shivering. Br J Anaesth 2000;84(5):615-28.
8. Wang JJ, Ho ST, Lee SC, Liu YC. A comparison among nalbuphine, meperidine, and placebo for treating postanesthetic shivering. Anesth Analg 1999;88(3):686-9.
9. De Witte, Sessler DI. Perioperative shivering: physiology and pharmacology. Anesthesiology. 2002;96(2):467–484. [PubMed]
10. Sessler DI, Rubinstein EH, Moayeri A. Physiologic responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. Anesthesiology 1991;75(4):594-610.
11. Kurz M, Belani KG, Sessler DI, Kurz A, Larson MD, Schroeder M et al. Naloxone, meperidine, and shivering. Anesthesiology 1993;79(6):1193-201.
12. Sessler DI. Temperature monitoring. Miller RD (Ed). Anesthesia 5th ed. USA: Churchill Livingstone; 2000; ch 37,1367-1389.
13. Horn EP, Standl T, Sessler DI, Von Knobelsdorff G, Buchs C, Schulte AM, et al. Physostigmine prevents postanesthetic shivering as does meperidine or clonidine. Anesthesiology 1998;88(1):108-13.
14. Sarma V, Fry EN. Doxapram after general anaesthesia. Its role in stopping shivering during recovery. Anaesthesia 1991;46(6):460-1.
15. Sevdá K, Şerife E, Ozan A, Tülay Ö, Aysen Y. Magnesium sulfate stops postanesthetic shivering. Annals of the New York Academy of Sciences Volume 813, Thermoregulation:

16. White CM, Chow MS, Fan C, Kluger J, Bazunga M. Efficacy of intravenous granisetron in suppressing the bradycardia and hypotension associated with a rabbit model of the Bezold-Jarisch reflex. *J Clin Pharmacol.* 1998;38(2):172–7. [PubMed]
17. Sahoo T, SenDasgupta C, Goswami A, Hazra A. Reduction in spinal-induced hypotension with ondansetron in parturients undergoing caesarean section: a double-blind randomised, placebo-controlled study. *Int J Obstet Anesth.* 2012;21(1):24–8. doi: 10.1016/j.ijoa.2011.08.002. [PubMed] [Cross Ref]
18. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology.* 1992;76(6):906–16. [PubMed]
19. Brill A, Gurman GM, Fisher A. History of neuroaxial administration of local analgesics and opioids. *E J Anaesthesiology*2003;20:682-689
20. Özyalçın SN. Bölüm 12: Spinal Anestezi/Analjezi Uygulamaları. Erdine S, ed. Rejyonel Anestezi. 1. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. İstanbul, 2005: 159-184.
21. Carmen NK, Ghaleb AH. The history of spinal anesthesia. *Anesthesiology*2008; 109 A1366.
22. Calthorpe N. The history of spinal needles: getting to the point. *Anaesthesia* 2004;59:1231-1241.
23. Spinal Anesthesia-Principles In: Collins VJ, ed. *Principles of Anesthesiology: General and Regional anesthesia* 3rd ed. Philadelphia: Lea&Febiger, 1993; Vol 2: 1445-1493.
24. Bridenbaugh PO, Greene NM, Brull SJ. Spinal (Subarachnoid) Neural Blockade In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, ed. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, 3th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 203-241.
25. 51. Pittoni G, Toffoletto F, Calcarella G, Zanette G, Giron GP. Spinal anesthesia in outpatient knee surgery: 22-gauge versus 25-gauge sprotte needle. *Anesth Analg* 1995;81:73-9.
26. Vanderstappen I, Vandermeersch E, Mattheusen M, Henjgers P, Vanaken H. The effect of prophylactic clonidine postoperative shivering. *Anesthesia* 1996;51:351-5.
27. Sun S, Aydın I. Peridural Anestezide Carticain (Ultracain). *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Mecmuası*1986; 14: 18- 21
28. Collins JV. *Spinal Anesthesia Principles of Anesthesiology.* 3rd ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1993; Vol: 2, Sec: 54, pp: 1445- 1493
29. Katz J. *Atlas of Regional Anesthesia. Spinal and Epidural Anatomy.* United States of America, A Publish division of Prentice –Hall, 1985;425-489

30. Erdine S. Sinir blokları. 1. Baskı. İstanbul, Emre Matbaacılık, 199: 155- 209
31. Bridenbaugh PO, Greene NM, Brull SJ. Central neural blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (Eds.). Clinical anesthesia and management of pain. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Company; 1980. p.146-75.
32. Bhatnagar S, Saxena A, Kanan TR, Punjtal J. Tramadol for postoperative shivering: A double-blind comparison with pethidine. *Anaesth and Intensive Care* 2001;29:149-55.
33. Sessler DI, Ponte J. Shivering during epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1990;72(5):816-21.
34. Matsukawa T, Sessler DI, Christensen R, Ozaki M, Schroeder M. Heat flow and distribution during epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1995;83(5):961-7.
35. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Perler BA, Williams GM, et al. Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology*. 1993;78:468–76. [PubMed]
36. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med*. 1996;334:1209–15. [PubMed]
37. Alfonsi P. Postanaesthetic shivering: Epidemiology, pathophysiology, and approaches to prevention and management. *Drugs*. 2001;61:2193–205. [PubMed]
38. De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering: Physiology and pharmacology. *Anesthesiology*. 2002;96:467–84. [PubMed]
39. Mahajan RP, Grover VK, Sharma SL, Singh H. Intraocular pressure changes during muscular hyperactivity after general anesthesia. *Anesthesiology* 1987;66(3):419-21.
40. Crossley AW. Peri-operative shivering. *Anaesthesia* 1992;47(3):193-5
41. Sessler DI. Perioperative heat balance *Anesthesiology* 2000;92(2):578-96.
42. Joris J, Banache M, Bonnet F, Sessler DI, Lamy M. Clonidine and ketanserin both are effective treatment for postanesthetic shivering. *Anesthesiology* 1993;79(3):532-9.
43. Alfonsi P, Hongnat JM, Lebrault C, Chauvin M. The effects of pethidine, fentanyl and lignocaine on postanaesthetic shivering. *Anaesthesia* 1995;50(3):214-7.
44. Powell RM, Buggy DJ. Ondansetron given before induction of anesthesia reduces shivering after general anesthesia. *Anesth Analg* 2000;90(6):1423-7.
45. Ikeda T, Sessler DI, Tayefeh F, Negishi C, Turakhia M, Marder D, et al. Meperidine and alfentanil do not reduce the gain or maximum intensity of shivering. *Anesthesiology* 1998;88(4):858-65.

46. Domino KB, Anderson EA, Polissar NL, Posner KL. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a metaanalysis. *Anesth Analg*. 1999; 88: 1370-9.
47. Zhang ZJ, Kang WH, Li Q, Wang XY, Yao SM, Ma AQ. Beneficial effects of ondansetron as an adjunct to haloperidol for chronic, treatment-resistant schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research* 2006; 88: 102–10.
48. Zoldan J, Friedberg G, Livneh M, Melamed E. Psychosis in advanced Parkinson's disease: treatment with ondansetron, a 5-HT₃ receptor antagonist". *Neurology* 1995; 45: 1305–8.
49. Sellers EM, Toneatto T, Romach MK, Somer GR, Sobell LC, Sobell MB. Clinical efficacy of the 5-HT₃ antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 879-85.
50. Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology*. 1997; 87: 1277-89.
51. Figueredo E, Canosa L. Prophylactic ondansetron for post-operative emesis: meta-analysis of its effectiveness in patients with and without a previous history of motion sickness. *Eur J Anaesthesiol*. 1999; 16: 556-64.
52. Abali H, Celik I. Tropisetron, ondansetron, and granisetron for control of chemotherapy-induced emesis in Turkish cancer patients: a comparison of efficacy, side-effect profile and cost. *Cancer Invest*. 2007; 25: 135-9.
53. Gilbert CJ, Petros WP, Vredenburg J, Hussein A, Ross M, Rubin P, Fehdrau R, Cavanaugh C, Berry D, McKinstry C, Peters WP. Pharmacokinetic interaction between ondansetron and cyclophosphamide during high-dose chemotherapy for breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1998; 42: 497-50
54. Shanks CA. Mean skin temperature during anaesthesia: an assessment of formulae in the supine surgical patient. *Br J Anaesth* 1975;47(8):871-5.
55. Pittoni G, Toffoletto F, Calcarella G, Zanette G, Giron GP. Spinal anesthesia in outpatient knee surgery: 22-gauge versus 25-gauge sprotte needle. *Anesth Analg* 1995;81:73-9.
56. Vanderstappen I, Vandermeersch E, Mattheusen M, Henjgers P, Vanaken H. The effect of prophylactic clonidine postoperative shivering. *Anesthesia* 1996;51:351-5.
57. Komiskey HL, Rudy TA. Serotonergic influences on brain stem thermoregulatory mechanisms in the cat. *Brain Res*. 1977;134:297–315. [PubMed]

58. Wrench IJ, Singh P, Dennis AR, Mahajan RP, Crossley AW. The minimum effective doses of pethidine and doxapram in the treatment of post-anaesthetic shivering. *Anaesthesia* 1997;52(1):32-36.
59. Kurz A, Ikeda T, Sessler DI, Larson MD, Bjorksten AR, Dechert M, et al. Meperidine decreases the shivering threshold twice as much as the vasoconstriction threshold. *Anesthesiology* 1997;86(5):1046-54.
60. De Witte J, Rietman GW, Vandenbroucke G, Deloof T. Post-operative effects of tramadol administered at wound closure. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15(2):190-5.
61. Patel D, Janardhan Y, Merai B, Robalino J, Shevde K. Comparison of intrathecal meperidine and lidocaine in endoscopic urological procedures. *Can J Anaesth.* 1990;37:567–70. [PubMed]
62. Hansen D, Hansen S. The effects of three graded doses of meperidine for spinal anesthesia in African men. *Anesth Analg.* 1999;88:827–30. [PubMed]
63. Sangarlangkarn S, Klaewtanong V, Jonglertrakool P, Khankaew V. Meperidine as a spinal anesthetic agent: A comparison with lidocaine-glucose. *Anesth Analg.* 1987;66:235–40. [PubMed]
64. Pauca AL, Savage RT, Simpson S, Roy RC. Effect of pethidine, fentanyl and morphine on post-operative shivering in man. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1984;28:138–43. [PubMed]
65. D.Memiş, A. Turan, Beyhan Karamanlioğlu. Postanestezik Titremenin Tedavisinde Ondansetron ve Tramadol'un Karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2003;23(3):223-6.
66. Kelsaka E, Baris S, Karakaya D, Sarihasan B. Comparison of ondansetron and meperidine for prevention of shivering in patients undergoing spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2006;31:40–5. [PubMed]
67. Browning, Roger M. MBChB; Prophylactic Ondansetron Does Not Prevent Shivering or Decrease Shivering Severity During Cesarean Delivery Under Combined Spinal Epidural Anesthesia: A Randomized Trial *Regional Anesthesia & Pain Medicine*:January/February 2013 - Volume 38 - Issue 1 - p 39–43 doi: 10.1097/AAP.0b013e31827049c6
68. Ryu Komatsu, M.D, Mukadder Orhan-Sungur, M.D. Ondansetron Does Not Reduce the Shivering Threshold in Healthy Volunteers. *Br J Anaesth.* 2006 Jun;96(6):732-7. Epub 2006 May 4.
69. Crossley AW, Mahajan RP. The intensity of postoperative shivering is unrelated to axillary temperature. *Anaesthesia* 1994;49(3):205-7.
70. Campagna JA, Carter C. Clinical relevance of the Bezold-Jarisch reflex. *Anesthesiology.* 2003;98(5):1250–60. [PubMed]

71. Seyed Mojtaba Marashi, Saeid Soltani-Omid, Sussan Soltani Mohammadi, Yasaman Aghajani, and Ali Movafegh. Comparing Two Different Doses of Intravenous Ondansetron With Placebo on Attenuation of Spinal-induced Hypotension and Shivering. *Anesth Pain Medv.* 4(2); 2014 May -PMC3997945. [PubMed]
72. Sagir O, Gulhas N, Toprak H, Yucel A, Begec Z, Ersoy O. Con-trol of shivering during regional anaesthesia: prophylactic ketamine and granisetron. *Acta Anaesth Scand* 2007;51:44–9.
73. Piper SN, Maleck WH, Boldt J, Suttner SW, Schmidt CC, Reich DG. A comparison of urapidil, clonidine, meperidine and placebo in preventing postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 2000;90:954–7.
74. Horn EP, Werner C, Sessler DI, Steinfath M, Schulte am Esch J. Late intraoperative clonidine administration prevents postanesthetic shivering after total intravenous or volatile anesthesia. *Anesth Analg* 1997;84:613–7.
75. Gao L, Zheng G, Han J, Wang Y, Zheng J. Effects of prophylactic ondansetron on spinal anesthesia-induced hypotension: a meta-analysis. *Int J Obstet Anesth.* 2015 Nov;24(4):335-43. doi: 10.1016/j.ijoa.2015.08.012. Epub 2015 Aug 22
76. Parvin Sajedi, Ahmad Yaraghi, Heidar Ali Moseli. Efficacy of Granisetron in Preventing Postanesthetic Shivering. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2008;46(4):166–170
77. Giesbrecht GG, Goheen MS, Johnston CE, Kenny GP, Bristow GK, Hayward JS. Inhibition of shivering increases core temperature afterdrop and attenuates rewarming in hypothermic humans. *J Appl Physiol* 1997;83(5):1630-4.
78. Chen SC, Tang CS, Chen YT, Ko CJ, Yu KL, Tseng CK, et al. The evaluation of the anti-shivering effect of tramadol during epidural Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi 1994;10(11):632-9.
79. Pausawasdi S, Jirasirithum S, Phanarai C. The use of tramadol hydrochloride in the treatment of post-anesthetic shivering. *J Med Assoc Thai* 1990;73(1):16-20.
80. Chan AM, Ng KF, Tong EW, Jan GS. Control of shivering under regional anesthesia in obstetric patients with tramadol. *Can J Anaesth* 1999;46(3):253-8.
81. Atalay H, Erbay H, Tomatir E, Serin S, Oner O. The use of transillumination for peripheral venous access in paediatric anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22(4):317-8.
82. Samra T, Bala I, Chopra K, Podder S. Effect of intravenous ondansetron on sensory and motor block after spinal anaesthesia with hyperbaric bupivacaine. *Anaesth Intensive Care.* 2011 Jan;39(1):65-8
83. Mowafi HA, Arab SA, Ismail SA, Al-Ghamdi A. The effects of intravenous granisetron on the sensory and motor blockade produced by intrathecal bupivacaine. *Anesth Analg.* 2008 Apr;106(4):1322-5, table of contents. doi: 10.1213/ane.0b013e318165e012

84. Fassoulaki A, Melemini A, Zotou M, Sarantopoulos C. Systemic ondansetron antagonizes the sensory block produced by intrathecal lidocaine. *Anesth Analg* 2005;100:1817–21.

