

GİRİŞ VE AMAÇ

Postanesteziik titreme, anestezi ve cerrahi operasyon sonrasında hastaların % 5-70' inde yaygın olarak gözlenir (1,2,3). Genellikle yüz, çene, baş, ekstremiteler, göğüs ve tüm vücutta yaygın olarak görülebilen tremor veya fasikülasyonlar postanesteziik titreme olarak kabul edilir (4).

Postanesteziik titremenin primer nedeni perioperatif hipotermidir. Perioperatif hipotermi, termoregülasyonun anesteziikler tarafından inhibe edilmesi ile oluşur (5).

Postanesteziik titreme potansiyel ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Oksijen tüketimi, kalp hızı, metabolik karbondioksit üretimi ve katekolaminlerde artış gibi yan etkilere sahiptir (3). İntraoküler veya intrakraniyal basınç ve ağrı ile de ilişkili olabilir (6). Postanesteziik titreme sırasında artan kas aktivitesi oksijen tüketimini 5 kata kadar artırır. Hipoksemi, laktik asidoz ve hiperkarbi gelişebilir (7).

Genel anestezi uygulanan hastaların tamamına yakınında; anestezinin tipi ve anestetik ilacın dozu, cerrahinin tipi ve büyüklüğü ve ortam ısısına bağlı olarak 1-3⁰C ısı azalması meydana gelir. Son yıllarda yapılan çalışmalar da hipotermi; kardiyak morbiditeyi ve

cerrahi yara yerinde enfeksiyon insidansını 3 kez arttığı, hastanede kalış süresinde %20 uzamaya neden olduğu ve cerrahi kan kaybında anlamlı artışa neden olduğu ve kan transfüzyonuna gereksinimi arttırdığı gösterilmiştir (8).

Genel anestezi sırasında hipoterminin gelişmesi özel bir seyir izlemektedir. İlk saatte santral ısı 1-1.5 °C azalmakta, başlangıçtaki bu hipotermiyi daha yavaş ve doğrusal bir azalma izlemektedir (9,10).

Postanesteziik titremenin önlenmesine yönelik olarak, perioperatif vücut ısısının korunmasının etkin bir yöntem olduğu düşünülmektedir (5). Isıtıcı/soğutucu battaniyeler, omuzlara veya yüze radyant ısıtıcı uygulanması ve bunun gibi diğer vücut ısısını artırıcı yöntemler bunlardan birkaçıdır (4,5,7). Cilt ısısını artırarak vücut ısısını titreme eşiğinin üzerine çıkarmak her zaman postanesteziik titremeyi önlememektedir. Bunun yerine farmakolojik ilaçlar kullanarak titreme eşiğini azaltıp postanesteziik titremeyi ortadan kaldırmak anesteziistler tarafından daha çok kullanılan bir yöntemdir (5,6,11).

Postanesteziik titremenin önlenmesine yönelik olarak ondansetron (12), dolasetron (13), meperidin (5), alfentanil, nalbufine, tramadol (1,5,14), nefopam (11,15), klonidin (5,11), doksapram (16) ve dantrolen (17) gibi bir çok ilaç kullanılmıştır. Narkotik analjeziklerin titremeyi durdurma mekanizmasının tam olarak açıklanamaması, sedasyon, bulantı- kusma ve solunum depresyonuna neden olması gibi dezavantajları vardır. İdeal ilaç henüz bulunamamıştır (5,6,7,11).

Son yıllarda özellikle serotonin olmak üzere biyolojik aminler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Serotonin (5-hidroksitriptamin=5HT) nörotransmisyonunda rol alan beyin ve spinal kordda bulunan biyolojik bir amindir (18,19). 5-HT₂ reseptörlerinin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} ve 5-HT_{2C} olmak üzere 3 farklı alt tipi bulunmuştur. Bunlardan 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} beyinde bazı yerlerde yoğun şekilde bulunur. Ketanserin, pirenperon, ritanserin ve cyproheptadin 5-HT_{2A} reseptörlerin oldukça selektif antagonistleridir (19).

5-HT₂ antagonisti olan tramadolün postanesteziik titremeyi önlemede etkili olduğu bulunmuştur (14). Ancak yapılan literatür taramalarında yine bir 5HT₂ antagonisti olan siproheptadinin postanesteziik titremeyi önlemeye olan etkisini gösteren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu amaçla, bu çalışma burun ameliyatları sonrası hastalarda görülen

postanestezik titremeyi önlemede siproheptadinin etkilerini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Postanesteziik Titremenin Tanımı ve Etiyolojisi

Postanesteziik titreme, anestezi ve cerrahi operasyon sonrasında hastaların % 5-70' inde yaygın olarak gözlenir (1.2.3). Genellikle yüz, çene, baş, ekstremiteler, göğüs ve tüm vücutta yaygın olarak görülebilen tremor veya fasikülasyonlar postanesteziik titreme olarak kabul edilir (4).

Çoğu postanesteziik titreme, basit normal titreme olarak değerlendirilirken 1972'de araştırmacılar iki farklı titreme şekli olduğunu ortaya çıkardılar. Gözleme dayalı bu bilgiler elektromiyografi ile doğrulandı. Tonik patern; 4-8 defa/dk yükselen ve azalan dalga komponenti içerir. Klonik patern; 5-7 Hz sıçramalar gösterir. Bu tip daha önceden patolojik spinal kord yanıtı olarak adlandırılan, nistagmus ve artmış derin tendon refleksi de içeren ve en yaygın olarak genel anesteziden derlenme sırasında görülen tiptir (8).

Postanesteziik titremenin etiyolojisi ile ilgili olarak çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Bunlar:

Postanestezik titremenin primer nedeni peroperatif hipotermidir. Hipotermiye karşı normal fizyolojik yanıt vazokonstrüksiyon ile başlar ve titreme ile devam eder. Titreme ısı üretimini %600'e kadar artabilir (3,20). Ancak titreme cerrahi sonrası normotermik olan hastalarda da meydana gelebilir (13).

Kullanılan anestezi tekniği ve bu tekniklerde kullanılan ilaçların postanestezik titreme ile direkt ilişkisi vardır (15). Volatil anestezikler hipotalamustaki termoregülasyon merkezini baskılar ve doğrudan vazodilatör etkileri vardır. Opiyoidler sempatolitik etkileriyle ısının korunmasında önemli olan vazokonstrüksiyon mekanizmasını azaltır. Barbitüratlar periferik vazodilatasyon yapar. Kas gevşeticiler kas tonusunu azaltır ve titreme ile ısı yapımını önler. Rejyonel anestezi sempatik blok, kas gevşemesi ve termal reseptörlerde duysal blok yaparak kompansasyon mekanizmasını inhibe eder (21).

Postanestezik titreme; enflamatuvar yanıtın aktivasyonu ve sitokinlerin salınmasına bağlı olarak febril bir yanıt olabilir (22).

Fizyoloji

Termoregülatör sistem vücut ısısını dar bir aralık içerisinde tutmaya çalışır (20). İnsanlarda santral ısının normali 36.5-37.5 °C arasında çok dar sınırlardadır ve gün içinde diurnal değişiklik gösterir. En düşük gece 02-06 saatlerinde 36.6 °C'dir ve akşam saat 18⁰⁰ sıralarında 37.5 °C'ye yükselir. Kadınlarda menstrüel siklusun luteal fazında 1°C kadar daha yüksektir (8,23).

Santral ısının 35°C'nin altına düşmesi hipotermi olarak tanımlanır (21,23,24). Vücuttaki ısı dengesi, ısı oluşumu ve ısı kaybı arasındaki denge ile oluşur. Vücut ısısı yükseldiği zaman ısı kaybı mekanizmaları devreye girer ve vücut termolizis ile ısı kaybeder. Vücut ısısı düştüğü zaman ise termogenezis mekanizmaları devreye girer ve vücut iç ısısı arttırılmaya çalışılır (23). Soğuk ortamda titreme, kas aktivitesinde artma, açlık hissi ile gıda alınması ve katekolamin düzeylerindeki artış ısı yapımını artırırken; vazokonstrüksiyon, örtünme, kıvrılma ve piloereksiyon ısı kaybını azaltır (25).

Vücut ısısının düzenlenmesinde davranışsal ve fizyolojik cevapların kombinasyonu ile ortam ısısının etkisi olmasına rağmen anestezi davranışsal mekanizmayı ortadan kaldırır ve

termoregölasyonun fizyolojik mekanizmasını kesintiye uğratar. Anestezi uygulanması 1 °C'lik aralık üzerindeki değişikliklere neden olan termoregölatuvar yanıtı 4 °C'lik değişikliklere duyarlı olacak şekilde değiştirir. Egzersiz, yiyecek alımı, enfeksiyon, hipotiroidizm ve hipertroidizm, anestetikler, alkol, sedatifler, nikotin, soğuk ve sıcak adaptasyonu ısı eğiğini değiştirmektedir (8).

Hipoterminin kardiyak morbiditeyi ve cerrahi yara yerinde enfeksiyon insidansının 3 kez arttığı, hastanede kalış süresinde %20 uzamaya neden olduğu ve cerrahi kan kaybında anlamlı artışa neden olduğu ve kan transfüzyonuna gereksinimi arttırdığı gösterilmiştir (8).

1. Vücut Isı Dengesi

Vücut ısı değişikliği direkt olarak doku ısı içeriğindeki değişikliğin sonucudur (9).

2. Isı Üretimi

Vücut ısı üretimi dokuların metabolik hızları ile orantılıdır (26). İnsan metabolizmasının başlıca substratları; glukoz, protein ve yağdır. Aerobik metabolizmanın başlıca ürünleri de karbondioksit ve sudur. Glukoz ve proteinin yıkılması sonucu 4.1 kcal/kg enerji oluşurken yağdan 9.3 kcal/kg enerji oluşmaktadır (9).

Beyin ve gövdedeki büyük organlar metabolik olarak en etkin dokulardır ve istirahat halindeki kaslardan daha fazla metabolik ısı üretirler (27).

3. Isı dağılımı

İnsan vücudu kabaca santral kompartmanlar ve periferik kompartmanlar olmak üzere iki bölümde incelenebilir (9).

Santral Kompartman

Isısı relatif olarak değişmeden kalan, iyi perfüze olan dokulardır. Santral kompartmandaki ısı nadiren birkaç derece değişir ve vücut kitlesinin %50-60'ını kapsar (28).

Periferik Kompartman

Doku ısı içeriği homojen değildir ve zamanla değişir. Bu kompartman kollar ve bacakları içerir. Periferik kompartmanın ısısı santral kompartmandan 2-4⁰C daha dūřuktur. Bu farklılık aşırı termal veya fizyolojik koşullarda bŸyŸr. Ortam sıcak olduğunda veya termoregŸlatuvar vazodilatasyon metabolik ısınnın santralden perifere akmasına izin verdiğinde santral-periferik ısı farkı azalır (9).

Isı Yayılması

Santraldeki hızlı ısı dağılımına zıt olarak periferik dokulara ısı akımı yavaştır. ısınnın santralden perifere akışı kan akımı ile yayılması ve komşu dolulara iletilmesi ile olur. Isı yayılımını etkileyen major faktŸrler; periferik kan akımı, komşu arter ve venler arasındaki ters ısı değişimi ve santral ve perifer arasındaki ısı gradientidir (27).

Deriden ısı kaybı radyasyon, kondŸksiyon, konveksiyon ve buharlaşma olmak Ÿzere 4 mekanizma ile olur:

Radyasyon

Cilt kan akımına ve açıkta kalan yŸzey alanına bağlı olarak ısı kaybının %60'ından sorumludur (21). Radyasyon ısınnın bir yŸzeyden diğer bir yŸzeye fotonlar aracılığıyla aktarılmasıdır bu yŸzden aradaki havanın ısısına bağlı değildir (27).

KondŸksiyon

İletkenlik ısınnın bir yŸzeyden diğer yŸzeye direkt olarak taşınmasıdır. Bu durumda ısı iletkenliği iki yŸzey arasındaki ısı farkıyla ve iki yŸzey arasında herhangi bir yalıtkanlık olup olmamasıyla orantılıdır (27).

Uygulanan sıvının ısısının kan ve dokularla olan iletkenliği sebebiyle vŸcut ısısına yŸkselmesi iletkenliğin iyi bir Ÿrneđidir (8,9).

Konveksiyon

Deri yüzeyine yakın olarak hava hareketi, sıcak hava ile soğuk havanın yer değiştirmesi ısı kaybını arttırır. Anestezi ve cerrahi sırasındaki ısı kaybının %15'inden sorumludur (27).

Buharlaşma

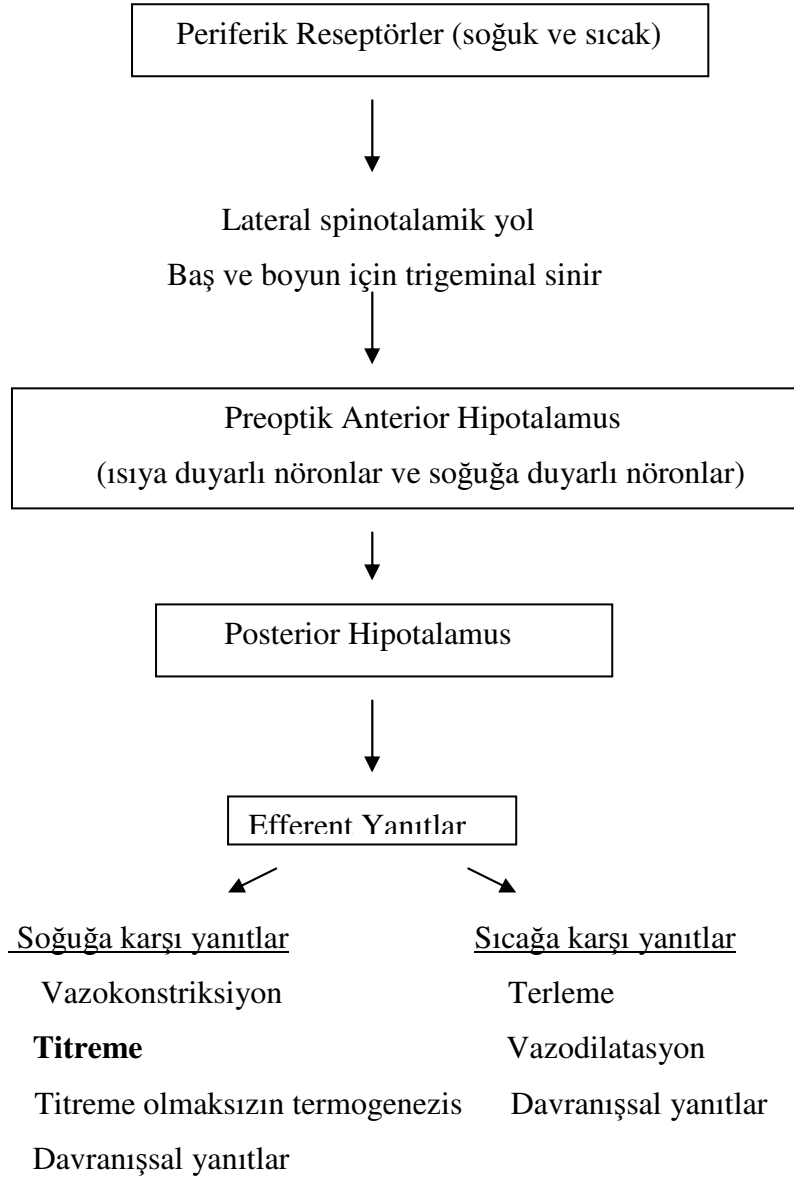
Buharlaşma ile ısı kaybı toplam ısı kaybının %20'sinden sorumludur (21). Normal erişkinde sağlam deriden az miktarda su kaybı olur. Solunumsal buharla kayıplar da azdır genellikle bazal metabolizma oranının %10'undan azdır (8,27).

Peroperatif deri temizleme solüsyonlarının buharlaşması ile de ısı kaybı olmaktadır. Su içeren solüsyonlar alkol içeren solüsyonlara göre anlamlı olarak daha az ısı kaybına neden olmaktadır. Solüsyonların ısıtılması ve radyant ısıtıcılar ısı kaybını azaltırlar. Bu kayıplar önemsiz değildir fakat çoğu hastada santral hipoterminin diğer nedenleri ile karşılaştırıldığında küçük orandadır (9).

Termoregölasyon

Vücut ısısı beyindeki diğer kontrol sistemlerine benzeyen negatif ve pozitif *feedback* mekanizmaları ile normal sınırlarda korunur. 1912'den beri araştırmacılar hayvan modellerinde hipotalamus hasara uğradığında vücut ısısı düzenlenmesinin de bozulduğunu göstermişlerdir (8). 1960'da fizyolojistler; aktif termoregölasyondan hipotalamus ve deri yüzeyinin dışında, beynin diğer bölgelerinin, derin abdominal dokuların ve spinal kordun da sorumlu olduğunu göstermişlerdir (8,23).

Termoregölasyon afferent ısı duyusu algılanması, santral regölasyon ve efferent yanıtlar olmak üzere 3 fazda meydana gelir (8,20) (şekil 1).



Şekil 1. Termoregülasyonun kontrolü

1. Afferent Isı Duyusu Algılaması

Isı reseptörleri

Periferik reseptörler; deride ve müköz membranlarda yerleşmiştir . Vücudun pek çok bölgesinde, sıcak reseptörlerinden 3 ila 10 kat daha fazla soğuk reseptörleri bulunur ve anterior hipotalamusta sıcak-soğuk reseptör oranı 1/3'dir (23,27). Vücut ısısındaki değişimler ısı reseptörlerinin intraselüler kimyasal fonksiyonlarını etkiler. Oluşan bu durum reseptörlerin

uyarılmasından sorumludur (27). Soğuk sinyalleri A δ sinir lifleri ile taşınırken sıcak sinyalleri myelinsiz C lifleri ile taşınır. C lifleri aynı zamanda ağrıyı da algılar ve iletir, bu nedenle ısı ile keskin ağrı ayırt edilemeyebilir (8,27).

Vücut derin reseptörleri; Spinal kord, karın içi organlar ve büyük venlerin çeperlerinde bulunur (23).

Santral reseptörler; anatomik lokalizasyonu tam olarak bilinmemektedir. Postsantral girusun hasarlanmasının sıcaklık derecelerini ayırt etme yeteneğini bozduğu gösterilmiştir (27).

Aferent nöral yollar

Spinal Cord

Medulla spinalisin ısı sinyallerini alma ve düzenleme yeteneği termoregülasyon için çok önemlidir. Isı düzenleyici etkili mekanizmaların tümü spinal kord ısıyla düzenlenir. Medulla spinalisi kesilmiş köpeklerde ve tavşanlarda sadece spinal kordun soğutulması üşümeye bağlı titremeyi artırır. İnsanlarda bu durum gözlenmemiştir (20).

Ekstrahipotalamik Beyin Sapı

Belirlenmiş anatomik yapılar ile ilişkili olmayan ısıya duyarlı bölgeler beyin sapının alt bölgelerinde dağılmıştır. Omurgalılarda karşılaştırmalı olarak yapılan bir çalışmada hipotalamik alanların periferel ısı girişinin beyin sapındaki polisaptik nonspesifik retiküler alanlar ile olduğunu onaylamıştır (20).

Nucleus Raphe Magnus ve Subcoeruleus Bölgesi

Medullada yer alan nucleus raphe magnus, ısı iletiminden sorumlu nöronları ve serotoninergik ısıdan sorumlu nöronların büyük bir kısmını içerir. Subcoeruleus bölgesi beyinde noradrenergik nöronların en fazla bulunduğu alandır. Nucleus raphe magnus ve subcoeruleus alanı deriden hipotalamusa termal bilginin iletilmesinde önemli istasyonları olarak görünürler (20).

2. Santral Regülasyon

Çoğu araştırmacılar anterior hipotalamusun preoptik bölgesinin memelilerde baskın otonomik ısı düzenleme kontrol bölgesi olduğunu kabul etmişlerdir. Preoptik anterior hipotalamik alan uyku ve uyanmanın düzenlenmesinden de sorumludur, bu vücut ısısındaki değişimlerin neden uyku ve sirkadien ritimler ile ilişkili olduğunu açıklayabilir (20).

Spinal kord kas tonusunu değiştirir. Mezensefalik retiküler yapı, dorsolateral pontin ve medüller retiküler yapılardaki ısı değişimi ile indüklenen nöronal aktivite medulla spinalisi etkiler. Afferent termal bilgiler anterior hipotalamusa iletilirken posterior hipotalamus efektör yolu kontrol eder. Hipotalamusun preoptik bölgesi ısıya sensitif ve ısıya sensitif olmayan nöronlar içermektedir. Lokal termal uyarılara duyarlı nöronlar aynı zamanda posterior hipotalamus, retiküler formasyon, medulla ve spinal kordda da bulunurlar (20).

3. Efferent Yanıtlar

Posterior hipotalamusta bulunan titremenin motor merkezi, hipotalamustaki preoptik ısıya duyarlı bölgedeki impulslar ile inhibe olmaktadır. Ancak soğuk impulslar fazlaysa titreme için bu motor merkez aktive olmakta ve spinal kordun anterior motor nöronlarına bilateral impulslar göndermektedir. Başlangıçta tüm vücut iskelet kaslarındaki tonüs artışı belli bir seviyenin üzerindeyse titreme görülmektedir (8,27).

Termal efektör organlar iskelet kasları, arteriollerin çeperindeki düz kaslar, ter bezleri ve endokrin bezlerdir (23).

Uyanık hastalarda uygun giysi giyilmesi, ortam ısısının artırılması, pozisyon ya da hareket gibi vücudun ısı kaybını azaltmaya yönelik davranışsal yanıtlarla düzenlenir. Anestezi altındaki hastalar bilinçsiz ve sıklıkla paralize oldukları için davranışsal düzenleme söz konusu değildir. Anestetize hastalarda gelişen hipotermide genellikle metabolik olarak daha çok enerji gerektiren titreme gibi yanıtlardan önce enerji gereksinimi daha az olan vazokonstriksiyon ve piloereksiyon görülür (8,21).

Nöromusküler hastalıklar, kas gevşeticiler ve azalmış kas kitlesi anestetize hastalarda titremeyi engeller ve ısı düzenlenmesini bozarak hipotermiye neden olur (8). Hipotermiye endokrin yanıt ise tiroksin ve adrenalin salgılanmasının artması şeklindedir (23).

Tüm genel anestezipler normal otonomik termoregüle edilebilir kontrolü bozarlar (8,21). Halotan ve enfluranın azotprotoksit ve fentanil ile kombinasyonları vazokonstriksiyon eşiğini 2-4⁰C azaltırlar fakat terleme ve titreme üzerine etkileri bilinmemektedir. Azotprotoksit, vazokonstriksiyon eşiğini eşit konsantrasyondaki volatil anesteziplerden daha az azaltmaktadır. Sedatif ve anestezi ilaçlardan test edilen ve termoregüle edilebilir kontrolü minimal etkileyen midazolamdır (8).

Titreme olmaksızın termogenezis temel olarak kahverengi yağ dokusunda meydana gelmektedir. Erişkinde kahverengi yağ dokusu miktar olarak azdır, infantlarda 2 kat ısı üretimi yapabilirken erişkinlerde ısı üretimini %10-15'den daha az arttırmaktadır (27).

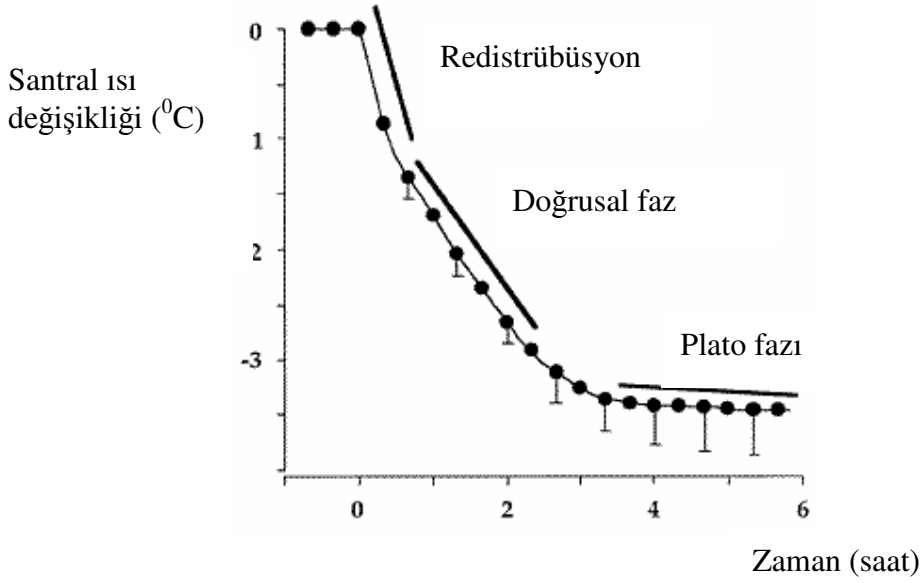
Vücudun ısı eşiğini nasıl belirlediği bilinmemektedir fakat mekanizmanın norepinefrin, dopamin, 5-HT (5-Hidroksitriptamin), asetilkolin, protoglandin E₁ ve nöropeptidler aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. (8).

Genel Anestezinin Termoregülasyon Üzerindeki Etkisi

Genel anestezi sıcağa yanıt eşiğinde artış ve soğuğa yanıt eşiğinde azalma ile karakterize termoregüle edilebilir bozukluğa sebep olmaktadır (29).

Genel anestezi uygulanan hastaların tamamına yakınında; anestezinin tipi ve anestetik ilacın dozu, cerrahinin tipi ve büyüklüğü ve ortam ısısına bağlı olarak 1-3⁰C ısı azalması meydana gelir (8).

Genel anestezi sırasında hipotermi gelişmesi özel bir seyir izlemektedir (Şekil 2). İlk saatte santral ısı 1-1.5⁰C azalmakta, başlangıçtaki bu hipotermiyi daha yavaş ve doğrusal bir azalma izlemektedir. Sonuçta hasta plato fazına girmekte ve santral ısı değişmeden kalmaktadır. Bu hipotermi eğrisinin her bir bölümünün ayrı bir sebebi vardır (9,10).



Şekil 2. Genel anesteziye hipotermimin seyri (9)

Redistribüyon Fazı

Santral termal kompartman gövdenin iyi perfüze olan dokularını ve başı içerir ve göreceli olarak yüksek ısıdadır. Santral ısı; periferik dokular gövde ve baştan 2-4°C daha soğuk olması sebebiyle ortalama vücut ısısını tam olarak yansıtmaz. Bu normal santral periferik ısı gradienti el ve ayak parmaklarındaki arteriyovenöz şantların tonik termoregülatuar vazokonstriksiyonu ile sağlanır (28).

Genel anestezi 2 mekanizma ile vazodilatasyona neden olur. İlk mekanizma, santral olarak vazokonstriksiyon eşliğini azaltır (28). Hipotalamus'taki termoregülasyon merkezini baskılar (21). Diğer mekanizmada ise anesteziklerin direkt periferik etkileri olmasından dolayı vazodilatasyon santral ısının, gradiente uygun olarak perifere akması sağlanır. Vücut ısısının redistribüyonu santral ısıyı azaltır ve buna orantılı olarak da periferik ısıyı artırır. Bununla birlikte vücut ısı içeriği sabit kalır (8,9).

Gönüllülerde sistemik ısı dengesi ve bölgesel ısı dağılımının kantitatif çalışmasında anesteziye 1 saat sonra santral ısının 1.6°C azaldığı ve redistribüyunun bu azalmaya %81 katkıda bulunduğunu göstermiştir. Anestezinin bundan sonraki 2 saatinde santral ısının ek olarak 1.1 °C azaldığı ve redistribüyunun bu azalmaya sadece %43 oranında katkıda

bulunduğu gösterilmiştir. Redistribüsyon anestezinin ilk 3 saati içinde santral ısıdaki toplam azalmaya %65 oranında katkıda bulunur (28). Bu yüzden anestezinin başlangıç fazındaki hipotermimin sebebi santralden perifere redistribüsyondur (9)

Doğrusal Faz

Hipotermi eğrisinin ikinci kısmı daha yavaş inen santral ısyı gösterir. Bu metabolik ısı üretimini aşan ısı kabından kaynaklanır. Genel anestezi sırasında metabolik hız %15-40 oranında azalır (28). Bu azalmanın tam nedeni bilinmemektedir fakat diyafragma ve göğüs duvarı kaslarının çalışmadığı mekanik ventilasyon, azalmış beyin metabolizması bu hipotermiye katkıda bulunabilir (9).

İnfant ve çocuklarda ısı kaybı daha fazla olur, büyük operasyonlarda küçük operasyonlardan daha fazla ısı kaybı olur (9). Vücut morfolojisi de önemli bir faktördür; obes hastalarda normal vücut ağırlığında olanlara göre redistribüsyon daha azdır (10,30). Cerrahi sıcak ortamda yapıldığında hipotermi daha azdır. Bu dönemde pasif yalıtma ve aktif ısıtma en iyi yöntemlerdir (9).

Plato Fazı

Tipik intraoperatif hipotermi eğrisinin son fazı genellikle anestezi ve cerrahiden 2-4 saat sonra gelişen santral ısı platosudur. Cerrahi uzun bile sürse santral ısı değişmeden kalır. Santral ısı platosu bazen pasif bazen de aktif olur (8).

Pasif Plato

Termoregülatuvar savunma olmaksızın metabolik ısı üretiminin ısı kaybına eşit olması sonucunda meydana gelir. Memeliler santral ısılarını uzun süreler kararlı durumda tutmak zorundadırlar. Bununla birlikte cerrahi ve anestezi sırasındaki bir çok faktör bu durumu zorlaştırır (9).

Anestezi metabolik ısı üretimini anlamlı olarak azaltır (28). Soğuk operasyon odası ve soğuk intravenöz ve irrigasyon sıvılarının uygulanması, cerrahi insizyon sahasından buharlaşma ve radyasyonla anormal derecede çok ısı kaybına yol açabilir (9,31). Bilinçsiz

hastada davranışsal komponent yoktur ve hasta yeterince hipotermik olana kadar otonomik cevaplar bozulmuştur (32,33).

Anesteziinin neden olduğu ısı üretimindeki azalma ve cerrahi faktörlerin kombinasyonu normotermik cerrahi hastalarda nadiren gelişen pasif platodakinden daha büyük miktarda ısı kaybına neden olur (9,28).

Aktif Plato

Termoregülatuvar vazokonstriksiyonu tetikleyen yeterli hipotermi meydana geldiğinde aktif plato gelişir. Çoğu anesteziğin alışılmış konsantrasyonu ile termoregülatuvar vazokonstriksiyonun tetiklenmesi için santral ısılar 34-35°C olmalıdır (32,34). Vazokonstriksiyon deriden ısı kaybını hafif miktarda azaltır (22). El ve ayak parmaklarındaki arteriovenöz şantların konstrüksiyonu vücut ısı dağılımını etkilemektedir (27).

Koruyucu termoregülatuvar yanıtların postoperatif olarak tamamen derlenmesi rezidüel volatil anestezipler veya opioidler nedeniyle sınırlı olabilmektedir. Bununla birlikte erken postoperatif dönemde, beyin anestezi konsantrasyonu genellikle hızla azalmakta bu yüzden vazokonstriksiyon ve titreme meydana gelmektedir. Postoperatif santral ısının normale dönmesi hipotermi derinliğine ve yaşa bağımlı olmaksızın yavaştır ve 2-5 saat gerektirir (9).

Postanestezi titreme tedavisinde pek çok ilaç kullanılmıştır (2,3,4). Bunlardan bazıları şöyledir. Doksapram (16), klonidin (8), fizostigmin (8), tramadol (1,8,14), ketanserin (8), ondansetron (12), dolasetron (13), ketamin (35), nefopam (36,37), Urapidil (38), aspirin (39), deksametazon (37,40), magnezyum sülfat (8). Biz çalışmamızda siproheptadini kullandık.

Serotonin

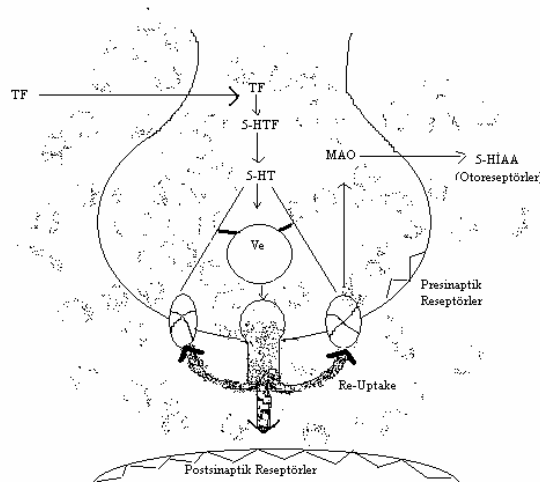
Serotonin (5-hidroksitriptamin=5HT) nörotransmisyonunda rol alan beyin ve spinal kordda bulunan biyolojik bir amindir (18,19). İntrahipotalamik serotonin termoregülasyon üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (13).

Beyindeki serotonerjik sinir uçlarında sentez edilen serotonin büyük veziküllerde (yaklaşık 100 nm çaplı) depo edilir. Omurilik arka boynuzundaki supraspinal kaynaklı sinir

uçlarında, kısmen ayrı veziküller içinde olmak üzere bu aminle birlikte P maddesinin toplandığı saptanmıştır. Sinir ucundaki otoreseptörler serotonin salıverilmesini düzenlerler. Veziküllerden sitoplazmaya sızan serotonin, MAO (özellikle MAO-A) enzimi tarafından 5-hidroksiindolasetik asid'e (5-HİAA) oksidlenerek inaktive edilir. Serotonin salıverilmesinin arttığı durumlarda bu asidin vücut sıvılarındaki ve idrardaki miktarı yükselir (19).

Serotonerjik Nöronlar Ve Yolaklar

Beyindeki serotonerjik nöronların büyük kısmı, beyin sapında yerleşmiş 9 çekirdekten oluşan "raphe sistemi" içinde yerleşmiştir. Sıçan raphe sistemini oluşturan nöronlar medyan ve dorsal olmak üzere iki grup halinde kümelenmişlerdir. Medyan raphe hücrelerinin tahribi hipokampus'un serotonin düzeyini ileri derecede düşürür ve lokomotor etkinlikte artma yapar. Raphe sistemindeki nöronların aksonları yaygın dağılım gösteren bir "çıkıcı yolak" oluştururlar, pontomezensefalik retiküler formasyondaki diğer hücreleri, n. Genuculatus lateralis'i, hipotalamus'u, amigdala ve hipokampus'u ve beyin korteksini innerve ederler. Bu yolağın uyku ve korteksteeki nöronların senkronizasyonu ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Raphe sisteminden kaynaklanan ikinci bir yolak inici tiptedir. İnci yolağın bir bölümü retiküler formasyona dahil yapılardan biri olan, yukarı bulbustaki nucleus raphe magnus'tan ve çevresinden başlar, omuriliğin arka boynuzuna gider; antinosisseptif nitelikte olan bu yolağın uyarılması arka boynuzdaki spinotalamik nöronların inhibisyonuna neden olur ve analjezi yapar. Diğer bir inici yolak omuriliğin ön boynuzuna gider; bu yolağın uyku esnasında kas tonusunun azalmasından sorumlu olabileceği ileri sürülmüş ise de bu konu tartışmalıdır (19).



Şekil 3. Serotonerjik bir sinapta akson ucu ve postsinaptik membran (19)

Serotonin Reseptörleri

Serotonin reseptörleri 7 tip halinde sınıflandırılmıştır. 5-HT₁, 5-HT₂ ve 5-HT₅ reseptörlerin alt tipleri belirlenmiştir; ancak 5-HT₅ reseptörlerinin fonksiyonel önemi yeterince aydınlatılamamıştır. Bu reseptörlerin selektif agonist ve antagonistleri vardır (19).

5-HT₂ reseptörleri

Bu reseptörlerin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} ve 5-HT_{2C} alt tipleri ayırt edilmiştir. 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2B} nöronlarda serotonin'in eksitator etkilerine aracılık ederler. Serotonin 5-HT₂ reseptör agonistlerinin deney hayvanlarında oluşturduğu 5-HT sendromu beyinde 5-HT₂ reseptör alt tiplerinin aktive edilmesine bağlıdır. Serotonin'in bellekle ve öğrenmeyle ilgili artırıcı etkisine de aracılık ederler. Ketanserin, pirenperon, ritanserin ve siproheptadin 5-HT_{2A} reseptörlerin oldukça selektif antagonistleridir. Bu tip reseptörler periferde damar, bronş ve gastrointestinal düz kaslarda, damar endotelinde ve trombositlerde bulunur. 5-HT_{2C} reseptörler, beyinde striatum, hipokampus, hipotalamus, koroid pleksus ve beyin sapında bulunurlar; periferde bulunmazlar; koroid pleksusta BOS ve transferrin oluşmasını düzenlerler (19).

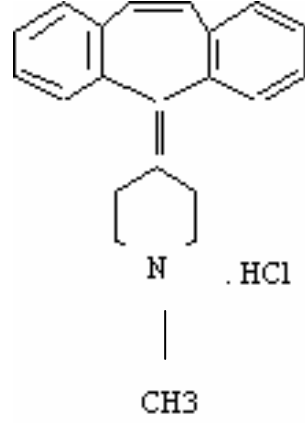
Siproheptadin hidroklorid

Güçlü antihistaminik (H₁ reseptör blokörü) etkisinin yanında, aynı şekilde güçlü antiserotonin (5-HT₂ blokörü) etki de gösterir. Serotoninin tam antagonistidir (19).

Antihistaminiklerin kullanıldığı yerlerde ve ayrıca, antiserotonin etkisi nedeniyle metiserjid gibi karsinoiddeki barsak belirtilerine karşı ve "dumping" sendromunda kullanılır. Siproheptadin, histamin H₂ reseptörlerini de bloke edebilir; fakat bu etkisi pek güçlü değildir. Migren profilaksisi için de kullanılır (19).

Siproheptadin iştahı artırır ve kilo almaya neden olur. Anoreksia nervosa olgularının tedavisinde yararlı bulunmuştur; santral serotonerjik sistemi etkilemesine bağlı olabilir. ACTH salgılanmasını ve plazma kortizol düzeyini de azaltabilir. Bu etkisi nedeniyle bazı Cushing hastalığı olgularında kısıtlı bir terapötik yararı olabilir (19).

En sık görülen yan etkisi sedasyondur. Bazı kimselerde bu etkiye karşı zamanla tolerans gelişebilir. Atropin benzeri yan etkileri vardır, akut zehirlenme belirtileri atropin'inkilere benzer (19).



Şekil 4. Siproheptadin hidrokloridin yapısal formülü

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Tipi

Bu araştırma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde, merkezi ameliyathanede, prospektif ve randomize olarak gerçekleştirildi.

Araştırmamız için fakültemizin İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan 28.02.2006 tarihli gün ve 2 sayılı karar ile onay alındı.

Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Burun cerrahisi yapılacak, 18-60 yaş arası, ASA I-II, tahmini operasyon süresi 45-90 dakika arasında olan, genel anestezi uygulanan ve kan transfüzyonuna gerek olmayacağı düşünülen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Ateşli hastalığı olanlar, enfeksiyon bulgusu olanlar, siproheptadin allerjisi olanlar, uzun süreden beri alfa adrenerjik agonist kullananlar, kas hastalığı olanlar, parkinson hastalığı olanlar, tiroid hastalığı olanlar, Reynould Fenomeni olanlar, bronşiyal astımı olanlar, kardiyovasküler sistem hastalığı olanlar, Mono Amino Oksidaz inhibitörü kullanan hastalar, glokomu olan hastalar, semptomatik prostat hipertrofisi olanlar, üriner retansiyonu olanlar, piloroduadanal obstrüksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca operasyon sırasında hemodinamik parametrelerinde %20'den fazla sapma olan ve vazopressör ya da vazodilatatör kullanması gereken hastalar, operasyon süresi 90 dakikadan uzun süren hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma Basamakları

Toplam 44 hasta ile çalışma tamamlandı.

Operasyonu planlanan hastalar ile bir gün önceden görüşülerek anemnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Operasyon öncesi hastalara premedikasyon uygulanmadı. Hastaların yaş ve cinsiyetleri kaydedildi.

Operasyon öncesi dönemde, buldukları serviste iken, rast gele seçilen siproheptadin uygulanacak 21 hastaya preoperatif 45 dk önce 10 mg siproheptadin hidroklorür oral olarak verildi. Diğer hastalara plasebo uygulandı.

Operasyon odasına alınan hastalara damar yolu açıldıktan sonra, oda ısısında bekletilmiş olan 1000 ml %0.9 NaCl solusyonu takıldı. Hastaların preoperatif açlık dönemlerinde oluşan volüm eksikleri ve operasyon boyunca almaları gereken sıvı ihtiyaçları hesaplanarak, sıvı ihtiyacını karşılayacak şekilde infüzyona başlandı.

Operasyon odasında, kalp atım hızı (KAH), ortalama kan basıncı (OKB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) (Siemens SC 6002 monitör kullanılarak) ve timpanik membran (Sherwood-Davis&Geck M3000A marka infrared timpanik termometre) yolu ile vücut ısısı ölçülerek bazal değerleri alındı.

Bazal değerler kaydedildikten sonra tüm hastalarda IV olarak 2-3 mg/kg propofolü takiben 0.5 µg/kg remifentanil uygulanarak, kas gevşemesi 0.5 mg/kg atrakuryum ile sağlandı. Orotrakeal entübasyonu takiben hasta; endtidal CO₂ 35-45 mmHg olacak şekilde, 7-10 ml/kg tidal volüm, 10-12/dk frekans ve taze gaz akımı 4lt/dk olacak şekilde yarı kapalı sistemde (Siemens 710 ventilatör) solutuldu. Anestezi idamesi 5-8 mg/kg/saat propofol infüzyonu (Abbott/Show model 4 infüzyon pompası), 0.1-0.2µg/kg/dk remifentanil infüzyonu (Abbott/Show model 4 infüzyon pompası) ve %50 O₂ + %50 N₂O ile sağlandı. Cerrahi sırasında gerektiğinde 0.1 mg/kg atrakuryum ile kas gevşekliğinin devamı sağlandı.

Hastalar standart cerrahi örtü kullanılarak örtüldü.

Operasyon boyunca, kalp atım hızı, noninvaziv kan basıncı, SpO₂ beşer dakikalık aralıklarla ölçülerek takip edildi. Timpanik membran yolu ile vücut ısısı ve aynı makine yardımı ile ameliyathane ısısı ölçülerek entübasyon sonrası, 10, 20, 30, 45, 60.dakikalarda kaydedildi. Operasyon süresince ameliyathane ısısının 22-24 °C arasında tutulması sağlandı.

Ekstübasyon, cerrahi operasyon bitimini takiben, hastalar uyanık ve bilinçli olma, kafasını 5 saniye süresince yukarıda tutabilme, solunum hızı 30 solunum/dk'daha az olma, yağsız vücut ağırlığına göre 5ml/kg'dan fazla tidal volüme sahip olma ve hemodinamik olarak stabil olma kriterlerine uygun olduğunda yapıldı (22).

Operasyon bitiminde ekstübasyonu takiben hastalar derlenme ünitesine alındı. Tüm hastalara yüz maskesi yoluyla 3-4 lt/dk O₂ uygulandı. Hastalar örtü ve battaniyelerle örtüldü.

Derlenme ünitesinde EKG, kan basıncı, SpO₂ (Mindray PM-9000 monitör kullanılarak) değerleri monitörüne edilerek 5 dakikalık aralıklarla ölçüm yapıldı. Vücut ısıları ve derlenme ünitesinin ısıları (Sherwood-Davis&Geck M3000A marka infrared timpanik termometre kullanılarak) Ekstübasyon sonrası, 5, 15, 30, 60. dakikalardaki ölçümler kaydedildi. Derlenme odasının ısı takip edilerek kaydedildi.

Derlenme ünitesinde postanestezik titreme 5 puanlı skala ile değerlendirildi (Tablo 1) (1). Ekstübasyon sonrası, 5, 15, 30, 60. dakikalardaki ölçümler sırasındaki bulgular skalaya göre kaydedildi. Anesteziden derlenme Alderete derlenme skora sistemi ile değerlendirildi (Tablo 2) (21).

Her iki gruptaki hastaların titreme skorları: yaşa, cinsiyete, ameliyat sürelerine ve titremenin şiddeti esas alınarak mukayese edildi.

Tablo 1. Postanestezik titreme skorlaması (5 Puanlı skala)

0: Titreme yok
1: Gözlenebilir bir musküler aktivite olmaksızın piloereksiyon, periferik vazokonstriksiyon, başka bir nedeni olmayan periferik siyanoz olması
2: Bir kas grubunda gözlenebilir kas aktivitesinin devam etmesi
3: Birden fazla kas grubunda gözlenebilir kas aktivitesinin olması
4: Bütün vücudu kapsayan yaygın kas aktivitesi olması

Tablo 2. Alderete Derlenme Skorlama Sistemi

Aktivite	: Dört ekstremitayı de hareket ettirebiliyor	2
	İki ekstremitayı hareket ettirebiliyor	1
	Ekstremitelerini istemli veya emir ile hareket ettiremiyor	0
Solunum	: Soluyabiliyor ve öksürebiliyor	2
	Dispneik veya solunumu kısıtlı	1
	Apneik	0
Dolaşım	: Kan basıncı anestezi öncesi değerin +/- %20'si	2
	Kan basıncı anestezi öncesi değerin +/- %21-49'u	1
	Kan basıncı anestezi öncesi değerin +/- %50'si	0
Bilinç	: Tamamen uyanık	2
	Seslenmekle uyanıyor	1
	Yanıt vermiyor	0
O₂ Satürasyonu:	Oda havasında satürasyon > %92	2
	Satürasyonu > %90 tutmak için O ₂ gerekir	1
	Oksijen uygulaması ile satürasyon < %90	0

Hastalar derlenme ünitesinde en az 60 dakika süreyle izlendiler. Vital bulguları, oksijen saturasyonu, bilinç düzeyi bazal değerlerle karşılaştırıldığında stabil olan hastalar ve alderte

derlenme skoru 10 olan hastalar derlenme ünitesinden Kulak-Burun-Boğaz servisine gönderildi.

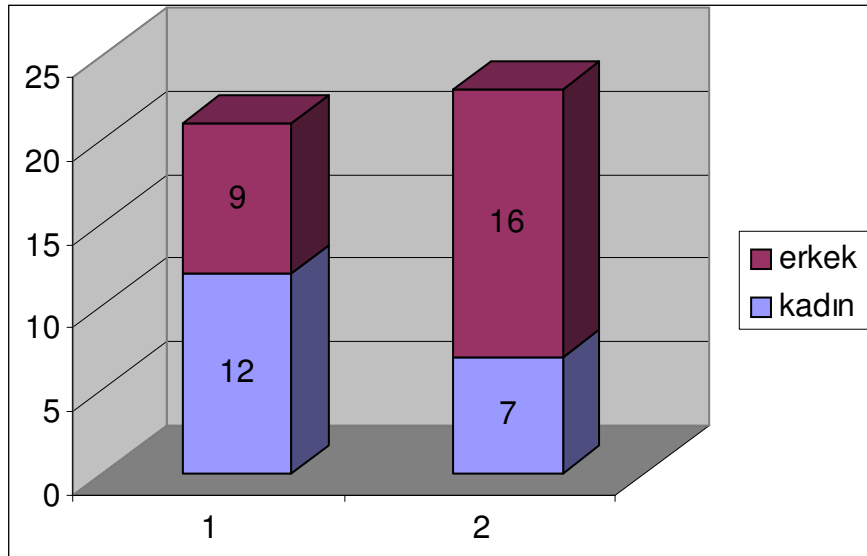
İzlem sırasında; bulantı kusma gibi yan etkiler, apne, bradikardi, hipotansiyon, oksijen saturasyon düşüklüğü gibi oluşabilecek durumlar izlendi ve gerektiğinde tedavileri sağlandı. Tüm bu veriler kaydedildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen tüm veriler SPSS 13.0 bilgisayar programına girilerek gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı t-testi, ki-kare testi, frekans tabloları, yüzdeler ve çapraz tablolar ile değerlendirildi. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 44 hasta ile çalışma tamamlandı. Hastaların cinsiyet dağılımı Şekil 5'te görülmektedir.



* **Sütun 1:** Siproheptadin verilen grup **Sütun 2:** Plasebo verilen grup

Şekil 5. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

Siproheptadin hidroklorid verilen (n=21) ve plasebo verilen (n=23) gruplar arasında görülen titremeler karşılaştırıldı. Siproheptadin verilen grupta %29, plasebo verilen grupta %52 oranında titreme görülmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Toplamda görülen titreme sıklığı ise % 39 olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Siproheptadin verilen grup ve plasebo verilen grupta görülen titreme oranları

		Grup					
		Siproheptadin		Plasebo		Toplam	
Titreme	Yok	n	%	n	%	n	%
		Var	15	71	11	48	26
Toplam		6	29	12	52	18	39
İstatistiksel Analiz		21	100	23	100	44	100
		p>0.05					

Titreme görülmesi cinsiyetler açısından değerlendirildiğinde ise titremenin erkeklerde daha fazla (%48) , kadınlarda ise daha az (%32) oranda olduğu belirlendi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde bu oranların anlamlı olmadığı bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Cinsiyetler arasında titremenin karşılaştırılması

		Cinsiyet			
		Kadın		Erkek	
Titreme	Yok	n	%	n	%
		Var	13	68	13
Toplam		6	32	12	48
İstatistiksel Analiz		19	100	25	100
		$X^2=1.218$ sd= 1 p>0.05			

Titremenin şiddetinin yaşa bağlı değişimi değerlendirildiğinde, hem siproheptadin verilen hem de plasebo verilen grupta 30 yaş üzeri hastalarda titreme şiddetinin daha az olduğu tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 5 ve 6).

Tablo 5. Siproheptadin verilen grupta yaşa bağlı titreme şiddeti

Siproheptadinli grup Yas (yıl)	Titreme Şiddeti		Toplam
	Titreme skoru<3	Titreme skoru ≥3	
19	3	1	4
23	1	0	1
24	1	0	1
25	0	1	1
26	0	2	2
30	0	1	1
31	2	0	2
36	1	0	1
40	2	0	2
46	1	0	1
48	1	0	1
50	1	0	1
56	1	0	1
58	1	0	1
60	1	0	1
Toplam	16	5	21
İstatistiksel Analiz	p>0.05		

Tablo 6. Plasebo verilen grupta yaşa bağlı titreme şiddeti

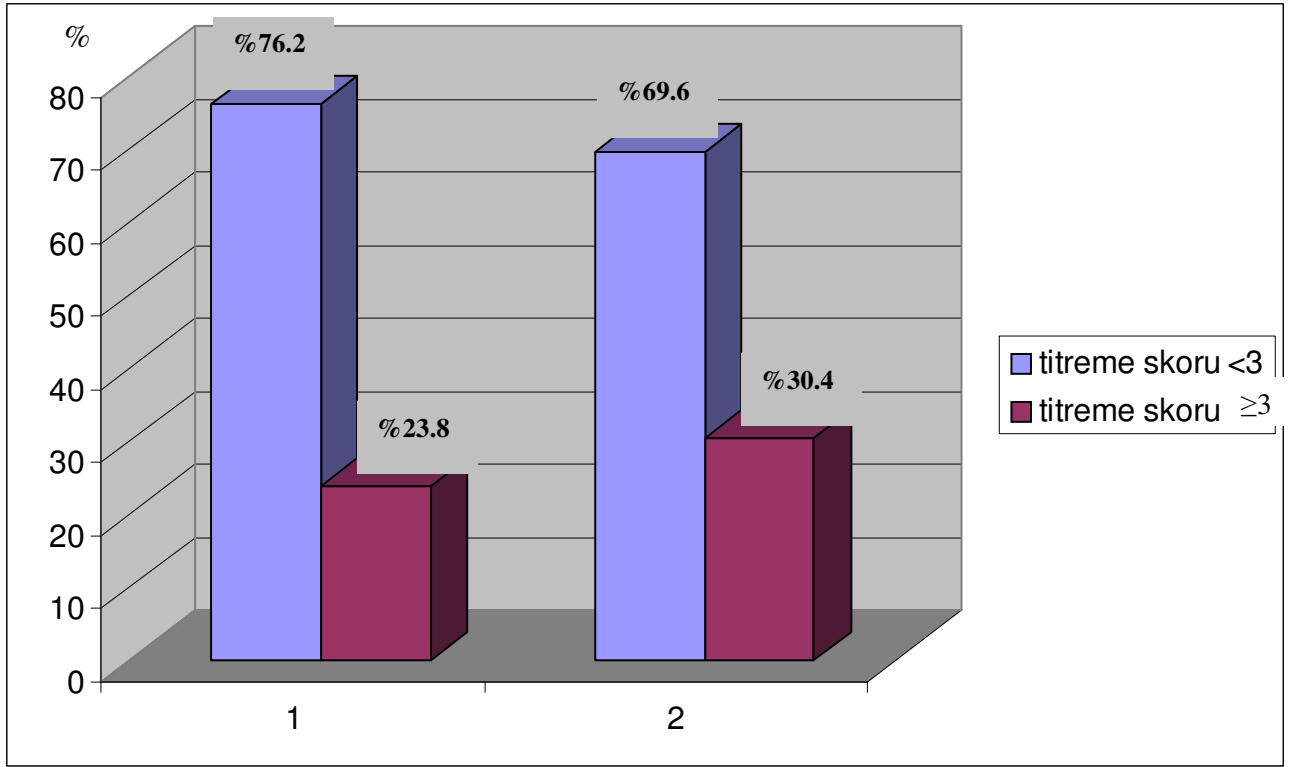
Plasebo grup Yas (yıl)	Titreme Şiddeti		Toplam
	Titreme skoru<3	Titreme skoru ≥3	
18	0	1	1
21	0	1	1
23	1	0	1
24	1	0	1
25	0	1	1
26	0	1	1
27	0	1	1
29	0	1	1
30	1	0	1
33	1	0	1
35	1	0	1
36	3	0	3
39	1	0	1
44	0	1	1
45	1	0	1
46	2	0	2
51	2	0	2
52	1	0	1
59	1	0	1
Toplam	16	7	23
İstatistiksel Analiz	p>0.05		

Anestezi süresi ile postanestezik titreme görülmesi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde 65 dakikadan daha uzun süreli anestezi verilemesinin titreme görülmesini arttırdığı bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Anestezi süresi ile titreme arasındaki ilişki

Anestezi Süresi (Dakika)	Titreme		Toplam
	yok	var	
50	3	0	3
52	2	0	2
53	1	1	2
55	2	0	2
60	1	0	1
65	2	1	3
67	0	1	1
68	0	1	1
70	2	2	4
75	3	3	6
77	0	1	1
80	4	0	4
82	0	1	1
83	0	1	1
84	1	0	1
85	4	4	8
86	0	1	1
87	1	0	1
90	0	1	1
Toplam	26	18	44
İstatiksel Analiz	p>0.05		
Ortalama anestezi süresi :72.25 dakika			

Siproheptadin ve plasebo verilen gruplar arasında titreme skoru değerlendirildiğinde gruplar arasında titreme şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu (Şekil 6).



Sütun1: Siproheptadin verilen grup **Sütun2:** Plasebo verilen grup

Şekil 6. Siproheptadin ve plasebo gruplarında titreme şiddeti skorlaması

Gruplar arasında intraoperatif olarak entübasyon sonrasında, 10, 20, 30, 45 ve 60. dakikalarda ölçülen sistolik ve diastolik kan basınçları ve ortalama arter basınçları ortalamaları karşılaştırıldığında entübasyon sonrasında ölçülen diastolik kan basıncı ortalamasının plasebo verilen gruba göre siproheptadin verilen grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Ancak diğer parametreler arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Siproheptadin ve plasebo gruplarında intraoperatif sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama arter basıncı ortalamaları (OAB) ve karşılaştırılması

Ölçüm Zamamı	Grup	n	Ortalama	İstatistiksel Analiz	
Entübasyon sonrası SKB	Siproheptadin	21	122,57±3,776	t=1.072	p>0.05
	Plasebo	23	117,35±3,133		
10. dk.	Siproheptadin	21	109,57±2,664	t=-0.925	p>0.05
	Plasebo	23	112,91±2,450		
20. dk.	Siproheptadin	21	113,71±3,094	t=-0.462	p>0.05
	Plasebo	23	115,57±2,581		
30. dk.	Siproheptadin	21	111,10±2,261	t=-1.026	p>0.05
	Plasebo	23	114,57±2,484		
45. dk.	Siproheptadin	21	108,62±2,859	t=-1.819	p>0.05
	Plasebo	23	116,26±3,048		
60. dk.	Siproheptadin	14	106,79±2,321	t=-1.582	p>0.05
	Plasebo	20	113,30±3,029		
Entübasyon sonrası DKB	Siproheptadin	21	82,76±2,864	t=2.209	p<0.05
	Plasebo	23	74,43±2,477		
10. dk.	Siproheptadin	21	68,71±2,129	t=-0.279	p>0.05
	Plasebo	23	69,70±2,734		
20. dk.	Siproheptadin	21	68,71±3,265	t=0.127	p>0.05
	Plasebo	23	68,17±2,765		
30. dk.	Siproheptadin	21	69,86±2,709	t=-0.109	p>0.05
	Plasebo	23	70,26±2,514		
45. dk.	Siproheptadin	21	68,05±3,260	t=-0.853	p>0.05
	Plasebo	23	71,57±2,587		
60. dk.	Siproheptadin	13	67,54±3,549	t=-1.152	p>0.05
	Plasebo	20	73,05±3,089		
Entübasyon sonrası OAB	Siproheptadin	21	94,48±2,952	t=1.198	p>0.05
	Plasebo	23	89,39±3,031		
10. dk.	Siproheptadin	21	80,29±2,301	t=-0.827	p>0.05
	Plasebo	23	83,22±2,657		
20. dk. o	Siproheptadin	21	81,48±3,216	t=-0.772	p>0.05
	Plasebo	23	84,65±2,612		
30. dk.	Siproheptadin	21	82,10±2,785	t=-1.283	p>0.05
	Plasebo	23	86,83±2,440		
45. dk.	Siproheptadin	21	80,48±2,944	t=-1.864	p>0.05
	Plasebo	23	87,83±2,640		
60. dk.	Siproheptadin	14	80,64±3,010	t=-1.402	p>0.05
	Plasebo	20	86,70±2,933		

Yine gruplar arasında ekstübasyon sonrası 5, 15, 30 ve 60. dakikalardaki sistolik ve diastolik ve ortalama arter basınçları ortalamaları karşılaştırıldığında 5. dakikada ölçülen diastolik kan basıncı ortalamasının plasebo verilen gruba göre siproheptadin verilen grupta

anlamli olarak daha yuksek olduğu fakat diğer parametreler arasında anlamlı bir fark olmadığı bulundu. (Tablo 9).

Tablo 9. Siproheptadin ve plasebo gruplarında postoperatif sistolik, diastolik ve ortalama arter basıncı ortalamaları ve karşılaştırılması

Ölçüm Zamanı	Grup	n	Ortalama	İstatistiksel Analiz	
Ekstübasyon sonrası SKB	Siproheptadin	21	130,67±3,458	t=0.45	p>0.05
	Plasebo	23	130,43±3,754		
5 dk.	Siproheptadin	21	130,90±2,662	t=1..251	p>0.05
	Plasebo	23	125,91±2,937		
15. dk.	Siproheptadin	21	131,00±3,357	t=0..587	p>0.05
	Plasebo	23	128,30±3,144		
30. dk.	Siproheptadin	21	131,05±2,643	t=0..378	p>0.05
	Plasebo	23	129,61±2,718		
60. dk.	Siproheptadin	21	126,62±2,431	t=-0.735	p>0.05
	Plasebo	23	129,30±2,694		
Ekstübasyon sonrası DKB	Siproheptadin	21	89,10±2,760	t=1.165	p>0.05
	Plasebo	23	84,74±2,535		
5. dk.	Siproheptadin	21	90,14±2,097	t=3.236	p<0.05
	Plasebo	23	80,13±2,252		
15. dk.	Siproheptadin	21	85,90±2,382	t=0.142	p>0.05
	Plasebo	23	85,43±2,303		
30. dk.	Siproheptadin	21	85,57±2,805	t=0.382	p>0.05
	Plasebo	23	84,17±2,386		
60. dk.	Siproheptadin	21	82,57±1,425	t=-1.090	p>0.05
	Plasebo	23	85,57±2,278		
Ekstübasyon sonrası OAB	Siproheptadin	21	101,38±2,691	t=0.626	p>0.05
	Plasebo	23	99,04±2,589		
5. dk.	Siproheptadin	21	104,67±2,506	t=2.843	p>0.05
	Plasebo	23	95,04±2,286		
15. dk.	Siproheptadin	21	101,33±2,531	t=0.633	p>0.05
	Plasebo	23	99,13±2,389		
30. dk.	Siproheptadin	21	98,48±2,830	t=-0.132	p>0.05
	Plasebo	23	98,96±2,311		
60. dk.	Siproheptadin	21	95,10±1,404	t=-1.611	p>0.05
	Plasebo	23	99,30±2,141		

Ayrıca gruplar arasında intraoperatif (Tablo 10) ve postoperatif (Tablo 11) olarak belirlenen sürelerde kalp atım hızı ortalamaları karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Tablo 10. Siproheptadin ve plasebo gruplarında intraoperatif kalp atım hızı (kah) ortalamaları ve karşılaştırılması

Ölçüm Zamanı	Grup	n	Ortalama	İstatistiksel Analiz	
Entübasyon sonrası KAH	Siproheptadin	21	87,90±2,670	t=3.691	p<0.05
	Plasebo	23	74,61±2,430		
10. dk.	Siproheptadin	21	79,00±3,139	t=2.596	p>0.05
	Plasebo	23	68,48±2,606		
20. dk.	Siproheptadin	21	76,10±3,673	t=1.624	p>0.05
	Plasebo	23	69,17±2,314		
30. dk.	Siproheptadin	21	70,95±2,448	t=1.557	p>0.05
	Plasebo	23	66,13±1,940		
45. dk.	Siproheptadin	21	68,38±2,211	t=0.126	p>0.05
	Plasebo	23	68,00±2,065		
60. dk.	Siproheptadin	14	64,36±1,646	t=0.45	p>0.05
	Plasebo	20	64,25±1,624		

Tablo 11. Siproheptadin ve plasebo gruplarında postoperatif kalp atım hızı ortalamaları ve karşılaştırılması

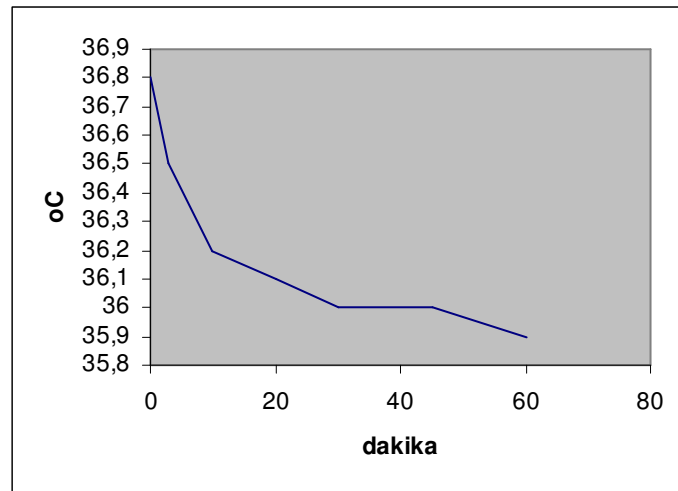
Ölçüm Zamanı	Grup	n	Ortalama	İstatistiksel Analiz	
Ekstübasyon sonrası KAH	Siproheptadin	21	88,48±2,747	t=2.503	p>0.05
	Plasebo	23	78,65±2,787		
5. dk.	Siproheptadin	21	87,86±2,673	t=2.073	p>0.05
	Plasebo	23	79,35±3,071		
15. dk.	Siproheptadin	21	84,33±2,647	t=1.246	p>0.05
	Plasebo	23	79,43±2,875		
30. dk.	Siproheptadin	21	82,86±2,985	t=0.969	p>0.05
	Plasebo	23	78,87±2,834		
60. dk.	Siproheptadin	21	81,00±3,403	t=0.997	p>0.05
	Plasebo	23	76,70±2,714		

Gruplar arasında intraoperatif (Tablo 12) ve postoperatif (Tablo 13 ve Şekil 7 ve 8) olarak belirlenen dakikalarda vücut ısısı (°C) ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

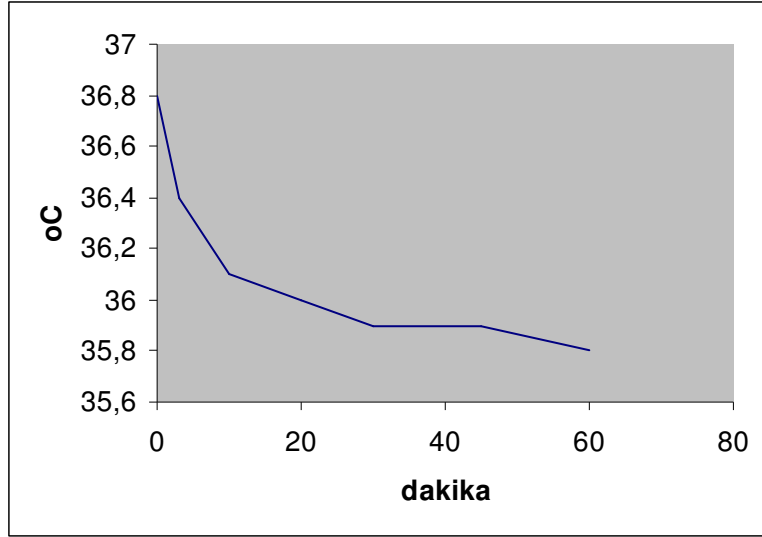
Tablo 12. Siproheptadin ve plasebo gruplarında intraoperatif vücut ısısı (°C) ortalamaları ve karşılaştırılması

Ölçüm Zamanı	Grup	n	Ortalama Vücut Isısı (°C)	İstatistiksel Analiz	
Entübasyon sonrası	Siproheptadin	21	36,53±,107	t=0.362	p>0.05
	Plasebo	23	36,48±,072		
10. dk.	Siproheptadin	21	36,25±,103	t=0.619	p>0.05
	Plasebo	23	36,16±,114		
20. dk.	Siproheptadin	21	36,10±,123	t=0.441	p>0.05
	Plasebo	23	36,03±,100		
30. dk.	Siproheptadin	21	36,05±,132	t=0.759	p>0.05
	Plasebo	23	35,92±,103		
45. dk.	Siproheptadin	21	36,05±,105	t=0.966	p>0.05
	Plasebo	23	35,91±,098		
60. dk.	Siproheptadin	14	35,98±,100	t=0.568	p>0.05
	Plasebo	20	35,89±,110		

İntraoperatif ısı düşmesinin zamana göre değerlendirilmesinde siproheptadin verilen grup ve plasebo verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Şekil 8 ve 9).



Şekil 7. Siproheptadin verilen grupta intraoperatif ısı düşmesi

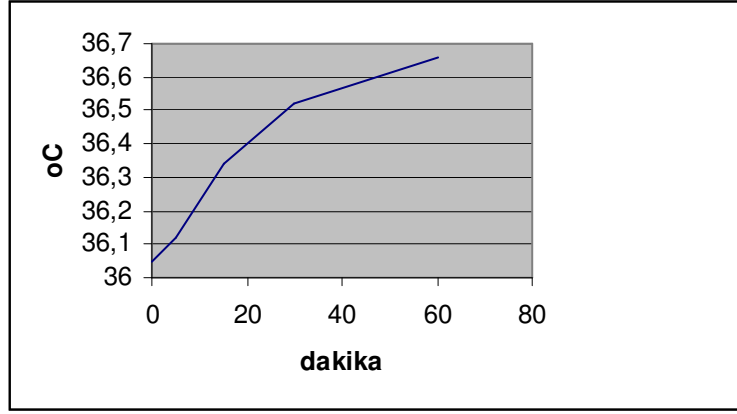


Şekil 8. Plasebo verilen grupta intraoperatif ısı düşmesi

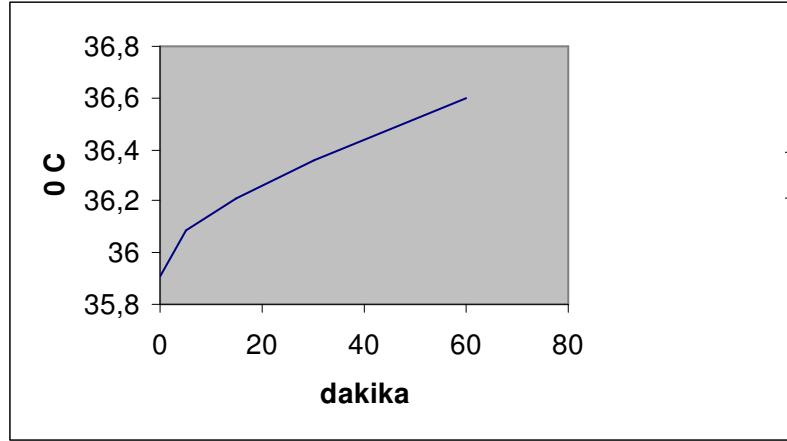
Tablo 13. Siproheptadin ve plasebo gruplarında postoperatif vücut ısıları ortalamaları ve karşılaştırılması

Ölçüm Zamanı	Grup	n	Ortalama Vücut Isısı (°C)	İstatistiksel Analiz
Ekstübasyon sonrası	Siproheptadin	21	36,05±,086	t=1.179 p>0.05
	Plasebo	23	35,91±,086	
5. dk.	Siproheptadin	21	36,12±,095	t=0.241 p>0.05
	Plasebo	23	36,09±,095	
15. dk.	Siproheptadin	21	36,34±,103	t=0.986 p>0.05
	Plasebo	23	36,21±,083	
30. dk.	Siproheptadin	21	36,52±,100	t=1.239 p>0.05
	Plasebo	23	36,36±,086	
60. dk.	Siproheptadin	21	36,66±,092	t=0.442 p>0.05
	Plasebo	23	36,60±,077	

Postoperatif ısı yükselmesinin her iki grupta benzer olduğu görüldü (Şekil 9 ve 10).



Şekil 9. Siproheptadin verilen grupta postoperatif ısı yükselmesi



Şekil 10. Plasebo verilen grupta postoperatif ısı yükselmesi

TARTIŞMA

Postanesteziik titreme anestezi ve cerrahi operasyon sonrasında hastaların konforunu bozan bir durumdur (1,2,3). Genellikle yüz, çene, baş, ekstremiteler, göğüs ve tüm vücutta yaygın olarak tremor veya fasikülasyonlar görülür (4).

Genel anestezi uygulanan hastaların tamamına yakınında; anestezinin tipi ve anestetik ilacın dozu, cerrahinin tipi ve büyüklüğü ve ortam ısısına bağı olarak 1-3⁰ C vücut ısısı azalması meydana gelir (8).

Postanesteziik titreme tedavi edilmelidir çünkü; hastalarda O₂ tüketiminde, CO₂ üretiminde, katekolaminlerde artış, taşikardi, hipertansiyon ve laktik asidoz gibi bir takım değişikliklere neden olmaktadır (3,20,41).

Postanesteziik titremenin önlenmesinde ısıtıcı/soğutucu battaniyeler, omuzlara veya yüze radyant ısıtıcı uygulanması ve bunun gibi diğer vücut ısısını arttırıcı yöntemler söz konusudur (2,5,7). Ancak bu yöntemler hem pahalı hem de perioperatif kullanımları pratik olmayan donanımlardır. Ayrıca cilt ısısını arttırarak vücut ısısını titreme eşiğinin üzerine çıkarmak her zaman postanesteziik titremeyi önlememektedir (5,7,11).

Bununla birlikte farmakolojik tedavi etkin bir tedavi seçeneğidir (5,6,11). Ancak yan etkisi olmayan farmakolojik etkin bir tedavinin henüz bulunamamış olması postanesteziik titremenin tedavisi konusunda araştırmaların devam etmesine neden olmaktadır.

Postanesteziik titremenin görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda % 5 ile % 70 arasında değişmektedir (1,2,3). Görülme sıklığı yaş, cinsiyet, uygulanan premedikasyon, anestezide kullanılan indüksiyon ajanı, anestezi tekniği ve operasyon süresi ile değişmektedir (15,20). Propofol ile total intravenöz anestezi uygulandığında azot protoksit ve isofluran ile volatil anestezi uygulanmasına göre postanesteziik titreme daha az görülmektedir (42). Bizim çalışmamızda indüksiyon ajanı olarak propofol kullanılmıştır ve genel anestezi sonrası titreme insidansı % 39 olarak bulunmuştur.

Postanesteziik titreme insidansı kadınlara göre erkeklerde daha yüksek görülmektedir. Bu, erkeklerdeki subkutanöz doku yağ oranının kadınlara göre daha düşük olduğu, dolayısıyla operasyon sırasında ısı kayıplarının erkeklerde daha fazla olduğu hipotezi ile açıklanmıştır. Ancak bir çok çalışmada vücut ısısı ile titreme insidansı arasında zayıf bir ilişki olduğu bildirilmektedir (43). Çalışmamızda da kadınların % 32'sinde titreme görülürken bu oran erkeklerde % 48'dir.

Titremenin şiddeti ve insidansı yaşla değişmektedir (20). Bir çalışmada yaş sınırları geniş tutulmuştur ancak titreme yanıtının şiddeti ve sıklığı yaşlılarda anlamlı olarak daha azdır. Büyük olasılıkla ilerleyen yaşla beraber titreme cevabı azalmaktadır (43). Yapmış olduğumuz çalışmada titreme skorunun 3 ve üzerine çıkma sıklığının 30 yaş ve altındaki hastalarda daha fazla olduğu, artan yaşla beraber bu sıklığın azaldığını gördük.

Anestezi süresi ile titreme gelişmesi arasında doğrusal orantı söz konusudur (44,45). Çalışmamızda ortalama anestezi süresi 72.25 dakika olup maksimum anestezi süresi 90 dakikadır. Anestezi süresi 65 dakika ve üzeri olan hastalarda postanesteziik titreme görülme sıklığının ve titreme skorunun arttığı görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Postanesteziik titremenin farmakolojik tedavisinde etkinliği kanıtlanmış çeşitli ilaçlar vardır. Ancak bulantı, kusma, sedasyon, postanesteziik derlenmeyi geciktirme ve solunum

depresyonu gibi yan etkilerinin olması nedeniyle alternatif ilaç araştırmalarına yönelme söz konusudur. Çünkü optimal tedavi etkin ve yan etkisi en az olmalıdır. Araştırılmış ilaçların bazıları şöyledir:

Dantrolen postanestezik titremeyi azaltıcı etki gösterir ancak merkezi termoregülatör sistemin inhibisyonuna neden olur (17).

Klonidin, santral etkili bir α -2 reseptör agonistidir; postanestezik titremeyi azaltır ve titreme eşiğini azaltıcı etkiye sahiptir. Ancak yüksek dozları sedatif etki gösterir ve hemodinamik yan etkilere neden olur (41,46).

Doxapram dopamin salınımını uyarır ve solunumu stimüle eder. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada doza bağlı olarak postanestezik titremeyi azaltıcı bir etkisinin olduğu bulunmuştur (16).

Meperidin eşit analjezik dozlardaki diğer μ opioid agonistlere göre titremenin azaltılmasında daha etkin tedavi sağlar. Bu özelliğinin yanında vazokonstriksiyon ve terlemeyi de azaltmaktadır (33,47-50). Ancak tekrarlayan dozlarında solunum depresyon riski ve sedasyon görülür (51).

Dolasetron $5HT_3$ reseptör antagonisti olup postanestezik titremeyi önlemede etkili bulunmamıştır (13).

Ondansetron $5HT_3$ antagonisti olup indüksiyon öncesi verildiğinde postanestezik titremeyi azalttığı görülmüştür (12).

Aspirin ile yapılan bir çalışmada intravenöz olarak verilmesiyle postanestezik titremeyi azalttığı bulunmuştur (39).

Dexamethasone preoperatif ve indüksiyon sonrası uygulandığında postanestezik titremeyi etkili olarak azaltan bir ilaçtır (22,37,40).

Tramadol spinal kordda 5-HT ve norepinefrinin geri alınımını inhibe eden bir analjezik ilaçtır. Genel anestezi sonrası titreme, terleme ve vazokonstriksiyonu azaltır. Bulantı ve kusma sık görülen yan etkileridir (1, 14, 50, 52, 53).

Nefopam dopamin, noradrenalin ve serotonin alınımını inhibe eder ve bu nedenle de postanestezik titremeyi azaltıcı bir etkisinin olduğu gösterilmiştir, ancak terleme ve vazokonstriksiyon gibi yan etkileri görülmüştür (11,15).

Ketanserin 5-HT₂ antagonisti olup postanestezik titremenin tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur (51).

Çalışmamızda kullandığımız siproheptadin, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında titreme görülme sıklığını (siproheptadin grubu %29, plasebo grup %56) ve titreme şiddetini azalttı. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yapılan literatür taramalarında bu ilaç ile herhangi bir postanestezik titreme çalışması verisine rastlanmadığından karşılaştırma yapamıyoruz.

Yine de sonuçlarımızı siproheptadin gibi bir 5HT₂ antagonisti olan ketanserin ile karşılaştırdığımızda ketanserin de postanestezik titremeyi ve titreme şiddetini azalttığı, bizim sonuçlarımızdan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (51). Bir 5 HT reseptörü antagonisti olan nefopam ile karşılaştırılma yapıldığında nefopamda anlamlı olarak titreme eşiğini azaltır olarak bulunmuştur (13). 5 HT antagonistlerinden olan Tramadol çalışmalarında bu ilacın postanestezik titremenin önlenmesinde istatistiksel olarak anlamlı etkilere sahip olduğunu göstermiştir (1, 14, 50, 52, 53).

Çalışmamızda belirlediğimiz zaman aralıklarında elde ettiğimiz ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları, ortalama arter basınçları ve kalp atım hızları sonucunda siproheptadin verilen ve plasebo verilen grup arasında entübasyon sonrasında ve ekstübasyon sonrası 5. dakikada ölçülen diastolik kan basıncının siproheptadin grubunda plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulduk. Ancak diğer süreler ve değerler de gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Sonuçlarımızı siproheptadin gibi bir 5HT₂ antagonisti olan ketanserin ile yapılan bir çalışma ile karşılaştırdığımızda ketanserin verilen hastaların plasebo verilen hastalara göre

extübasyon sonrasında 1, 5 ve 10. dakikalarda anlamlı olarak daha düşük sistolik kan basıncı ve daha yüksek diastolik kan basıncı ortalamalarına sahip oldukları bulunmuştur. Bu çalışmada bizim verilerimizden farklı olarak ketanserin verilen hastaların plasebo verilen hastalara göre extübasyon sonrasında 5 ve 10. dakikalarda anlamlı olarak daha düşük kalp atım hızı ortalamasına sahip oldukları bulunmuştur (51).

5 HT antagonisti olan nefopam ile yapılan bir çalışmada düşük doz ve yüksek doz uygulaması kalp hızını plasebo gruba göre anlamlı olarak artırmıştır (15).

Tramadolün ise postanestezik titreme sırasında ve titreme geçtikten sonraki dönemde ölçülen ortalama arter basıncı ve kalp atım hızına bir etkisinin olmadığı bulunmuştur (52).

Bulgularımızı klonidin ile yapılan bir çalışma ile karşılaştırdığımızda sonuçlarımıza zıt olarak bu ilacın anestezi sonunda sistolik kan basıncını plasebo gruba göre anlamlı olarak düşürdüğü belirtilmiştir (41).

Yine klonidin ile dolasetronun postanestezik titremeye olan etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada klonidinin hem plasebo hemde dolasetron grubuna göre kalp hızını anlamlı olarak azalttığı belirtilmiştir (13).

Santral ısıyı iyi yansıtması, genel anestezi sırasında ölçüm yapmanın kolay ve pratik olması nedeniyle timpanik membran yoluyla ısı ölçülmesi tercih edildi. Yaptığımız ölçümler sonucunda siproheptadin verilen grup, plasebo verilen gruba göre intraoperatif ısı düşmesi ve postoperatif ısı artışında anlamlı olarak bir fark göstermemiştir.

Siproheptadinin, yaptığımız çalışmadaki gözlemlerimiz sonucunda hastalar üzerine Nefopam (11,15), Tramadol (14,50), Meperidin (51) ve Klonidin (41,46) gibi terleme, bulantı ve kusma, solunum depresyon riski, sedasyon ve hemodinamik yan etkiler oluşturmadığını belirledik. Siproheptadinin bu özelliği postanestezik titremeyi önleme ve titreme şiddetini azaltmasının yanında artı bir özelliktir.

Sonuç olarak; postanestezik titremeyi önleme ve titreme şiddetinin azaltılmasında, preoperatif 45 dakika önce oral yolla 10 mg siproheptadin klinik olarak anlamlı olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Siproheptadinin bu düşük dozu önemli yan

etkilere neden olmamaktadır. Yine de siproheptadin ve postanestezik titreme arasındaki ilişki konusunda daha kesin sonuçlar söyleyebilmek için farklı doz kombinasyonu ve daha büyük hasta serileri ile çalışmaların yapılması gerektiği kanısındayız.

SONUÇ

Postanestezik titreme derlenme döneminde hasta konforunu bozan ve sık karşılaşılan bir sorundur.

Çalışmamız sonucunda;

Bu dozda kullanılan siproheptadinin postanestezik titreme görülme sıklığını azalttığı,

Cinsiyetler arasında postoperatif titreme görülme sıklığının erkeklerde kadınlara oranla daha fazla olduğu,

Yaşa bağlı olarak postanestezik titreme şiddetinin 30 yaş ve üstündekilerde azaldığı, bu yaş üzerindekilerde titremenin daha az görüldüğü,

Postanestezik titremenin görülme sıklığının 65 dakikadan daha uzun süreli anestezi uygulanması ile arttığı,

Siproheptadin ve plasebo verilen gruplar arasında postanestezik titreme şiddetleri arasında bir fark olmadığı,

Siproheptadin ve plasebo verilen gruplar arasında zamana göre intraoperatif ısı düşmesi ve postoperatif ısı yükselmeleri açısından sonuçların benzer olduğu bulunmuştur

Bu çalışma, kısıtlı sayıda hasta ve oral yolla preoperatif 45 dakika önce 10 mg tek doz siproheptadin kullanılarak yapılmış olup; farklı doz kombinasyonları ve daha büyük hasta serileri ile çalışmaların yapılması bu ilacın postanestezik titremenin tedavisindeki etkinliğinin anlaşılması ve daha kesin sonuçlara ulaşılması için uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1) Reihanak T.: Effect of tramadol in postspinal shivering in caesarean section. Canadian Journal of Anesthesia 2005; 52(A132)
- 2) Kranke P., Eberhart LH., Roewer N., Tramer MR.: Single-dose parenteral pharmacological interventions for the prevention of postoperative shivering. Anesth Analg 2004; 99:718-27
- 3) Roy JD.: Postoperative shivering. Anesthesiology Rounds 2004; 3(6)
- 4) McAlpine Benson L.: Shivering post CABG surgery. American Association of Critical-Care Nurses 1998; 18(5)
- 5) Alfonsi P.: Postanaesthetic shivering: epidemiology, pathophysiology, and approaches to prevention and management. Drugs 2001; 61:2193-205
- 6) Kranke P., Eberhart LH., Roewer N., Tramer MR.: Pharmacological treatment of postoperative shivering. Anesth Analg 2002; 94:453-60
- 7) Crossley AWA.: Postoperative shivering: the influence of body temperature. BMJ 1995; 311:764-65
- 8) Fleishr L.A., Johns R.A., Savarese J.J., Wiener J.P., young W.L.: Miller's Anestehesia, Temperature Monitoring (Chapter 40), 6.TH Edition, Elsevier Churchill, Livingstone, 2005, 1571-93

- 9) Sessler DI.: Perioperative heat balance. *Anesthesiology* 2000; 92:578-96
- 10) Kurtz A., Sessler DI., Christensen R., Dechert M.: Heat balance and distribution during the core-temperature plateau in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1995; 83:491-99
- 11) Piper SN., Suttner SW., Schmidt CC., Maleck WH., Kumle B., Boldt J.: Nefopam and clonidine in the prevention of postanesthetic shivering. *Anesthesia* 1999; 54:683-702
- 12) Powell RM., Buggy DJ.: Ondansetron given before induction of anesthesia reduces shivering after general anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 90:1423-27
- 13) Piper SN., Röhm KD., Maleck WH., Fent Mt., Suttmer SW., Boldt J.: Dolasetron for preventing postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 2002; 94:106-11
- 14) Bhatnagar S., Saxena A., Kannan TR., Punj J., Panigrahi M., Mishra S.: Tramadol for postoperative shivering. *Anaesth Intensive Care* 2001; 29:149-54
- 15) Alfonsi P., Adam F., Passard A., Guignard B., Sessler DI., Chauvin M.: Nefopam, a nonsedative reduces the shivering threshold in unanesthetized subjects. *Anesthesiology* 2004; 100:37-43
- 16) Okuyama K., Matsukawa T., Ozaki M., Sessler DI., Nishiyama T., Imamura M., Kumazawa T.: Doxapram produces a dose-dependent reduction in the shivering threshold in rabbits. *Anesth Analg* 2003; 97:759-62
- 17) Lin CM., Neeru S., Anthony GD., Liem E., Bjorksten A., Taguchi A., Barjara K., Sessler DI., Kurz A.: Dantrolene reduces the threshold and gain for shivering. *Anesth Analg* 2004; 98:1318-24
- 18) Aghajanian GK.: Electrophysiology of serotonin receptor subtypes and signal transduction pathways. *The American College of Neuropsychopharmacology* 2000; *The Fifth Generation of Progress*
- 19) Kayaalp S.O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Santral Sinir Sistemini Etkileyen İlaçlar ve Anesteziyolojide Kullanılan Bazı İlaçlar (VI. Bölüm) 10. Baskı, Ankara, Hacettepe-Taş, 2002; 731-1263
- 20) De Witte J., Sessler DI.: Perioperative shivering: Physiology and pharmacology. *Anesthesiology* 2002; 96:467-84
- 21) Duke J.: Anestezinin Sırları, Sıcaklık Moniterizasyonu ve Bozuklukları (35. Bölüm), 2. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2006, 177-81

- 22) Yared JP., Star J., Hoffman-Hogg L., Bashour CA., Insler SR., O'Connor M, Piedmonte M., Cosgrove D.: Dexamethasone decreases the incidence of shivering after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1998; 87:795-9
- 23) Ünal M.: Sıcak ve soğuk ortamda egzersiz. *İst. Tıp fak. Mecmuası* 2002; 65:4
- 24) Evered A.: Hypothermia: risk factors and guidelines for nursing care. *Nursing Times* 2003; 99:40-49
- 25) Kayhan Z.: Klinik Anestezi, Termoregülasyon ve Anestezi Altında Isı Değişiklikleri (XVI. Bölüm), 2. Baskı, Logos Yayıncılık, YIL, 378-383
- 26) Hynson JM., Sessler DI., Moayeri A., Mc Guire J.: Absence of nonshivering thermogenesis in anesthetized adult humans. *Anesthesiology* 1993; 79:695-703
- 27) Guyton AC.: *Human Physiology and Mechanisms of Disease, Energetics, metabolic rate, and regulation of body temperature (Chapter 47)*, 6TH Edition, Elsevier Health Science, 1996, 571-81
- 28) Matsukawa T.; Sessler DI., Sessler AM., Shroder M., Ozaki M., Kurz A., Cheng C.: Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82:662-73
- 29) Sessler DI.: Central thermoregulatory inhibition by general anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 75:557-59
- 30) Kurz A., Sessler DI., Natz E., Lenhardt R., Lackner F.: Morphometric influences on intraoperative core temperature changes. *Anesth Analg* 1995; 80:562-67
- 31) Lee JH., Mintz PD.: A method for estimating the delivery temperature of intravenous fluids. *Anesth Analg* 1994; 79:155-59
- 32) Xiong J., Kurz A., Sessler DI., Plattner O., Christensen R., Dechert M., Ikeda T.: Isoflurane produces marked and nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1996; 85:240-45
- 33) Kurz A., Ikeda T., Sessler DI., Larson MD., Bjorksten AR., Dechert M., Christensen R.: Meperidine decreases the shivering threshold twice as much as the vasoconstriction threshold. *Anesthesiology* 1997; 86:1046-54
- 34) Matsukawa T., Kurz A., Sessler DI., Bjorksten AR., Merrifield B., Cheng C.: Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1995; 82:1169-80
- 35) Dal D., Köse A., Honca M., Akıncı SB., Başgül E., Aypar U.: Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *Br J Anaesth* 2005; 95:189-92

- 36) Charkoudian N.: Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:603-12
- 37) Khosravi A., Moinvaziri MT., Esmaili MH., Farbood AR., Nik-khoo H., Yarmohammadi H.: Treatment of postoperative shivering with dexamethasone. *IJMS* 2002; 27(1):15-7
- 38) Swen NP., Moritz TF., Röhm KD., Maleck WH., Suttner SW., Boldt J.: Urapidil does not prevent postanesthetic shivering: a dose ranging study. *Canadian Journal of Anesthesia* 2001; 48:742-7
- 39) Miyawaki T., Yao H., Koyama E., Maeda S.: Prevention of postanesthetic shivering with intravenous administration of aspirin. *J Anesth* 1991; 5:123-7
- 40) Farzi F., Sobhani A., Keshtkar A.: Effect of dexamethasone before induction of anesthesia on postoperative shivering. *Journal of Guilan University of Medical Sciences* 2001; 10:39-40
- 41) Stapelfeldt C., Sobo EP., Brown R., Talke PO.. Intraoperative clonidine administration to neurosurgical patients. *Anesth Analg* 2005; 100:226-32
- 42) 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
- 43) Frank SM., Fleisher LA., Olson KF., Gorman RB., Higgins MS., Breslow MJ., Sitzmann JV., Beattie C.: Multivariate determinants of early postoperative oxygen consumption in elderly patients: Effects of shivering, body temperature, and gender. *Anesthesiology* 1995;83:241-9
- 44) Crossley AWA.: Six months of shivering in a district general hospital. *Anesthesia* 1992;47:845-8
- 45) Harwood RJ., Singh P., Crossley AWA.: The effect of different end tidal volatile agent and carbon dioxide concentrations upon the incidence of postoperative shivering. *Anaesthesia* 1995;50:786-8
- 46) Yıldız TŞ., Baykara N., Bozkurt N., Oysu DA., Solak M., Toker D.: Düşük akımlı desfluran anestezisinde klonidinin titreme üzerine etkisi. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi* 2005; 33:29-35
- 47) Roy JD., Girard M., Drolet P.: Intrathecal meperidine decreases shivering during cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth analg* 2004; 98:230-4

- 48) Alfonsi P., Sessler DI., Manoir B., Levron JC., Moing JP., Chauvin M.: The effect of meperidine and sufentanil on the shivering threshold in postoperative patients. *Anesthesiology* 1998;89:43-8
- 49) Ikeda T., Sessler DI., Tayafeh F., Negishi C., Marder D., Bjorksten AR.: Meperidine and alfentanil do not reduce the gain or maximum intensity of shivering. *Anesthesiology* 1998;88:858-65
- 50) Witte JL., Kim JS., Sessler DI., Bastanmehr H., Bjorksten A.: Tramadol reduces the sweating, vasoconstrictions and shivering thresholds. *Anesth Analg* 1998;87:173-9
- 51) Joris J., Banache M., Bonnet F., Sessler DI.: Clonidine and ketanserin both are effective treatment for postanesthetic shivering. *Anesthesiology* 1993;79:532-6
- 52) Memiş D., Turan A., Karamanlıoğlu B., Süt N., Pamukçu Z.: Ondansetron and tramadol in treatment of postanesthetic shivering. *J Med Sci* 2003; 23:223-26
- 53) Grimm U., Roth W., Jage J.: Intraoperative use of tramadol prevents postoperative shivering remifentanil-based general anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 101:1293