



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**REMİFENTANİLİN FARKLI İNFÜZYON DOZLARININ**  
**POSTOPERATİF TİTREME ÜZERİNE ETKİLERİNİN**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Adem HALİS**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2020**





**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**REMİFENTANİLİN FARKLI İNFÜZYON DOZLARININ**  
**POSTOPERATİF TİTREME ÜZERİNE ETKİLERİNİN**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Adem HALİS**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Almila Gülsün PAMUK**

**YARDIMCI TEZ DANIŞMANI**  
**Dr. Öğr. Üyesi Başak AKÇA**

**ANKARA**

**2020**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana ve diğer asistan arkadaşlarıma desteğini hiç esirgemeyen, iyi günde ve kötü günde her daim yanımda olan değerli bölüm başkanımız Prof. Dr. Meral KANBAK' a,

Uzmanlık eğitimim süresince tüm içtenliği ve yardımseverliğiyle yanımda olan, hoşgörüsüyle, sohbetiyle ve çok yönlülüğüyle bizleri aydınlatan, her zaman ve var gücüyle destek olan değerli tez hocam Doç.Dr. Almila Gülsün PAMUK'a ve yardımcı tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Başak AKÇA'ya,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Sonsuz desteği için sevgili eşim Nurhayat'a,

Aileme,

Asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde emeği olan herkese teşekkür ederim.

Adem HALİS

OCAK 2020

## ÖZET

**Halis A. Remifentanilin farklı infüzyon dozlarının postoperatif titreme üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi. Ankara 2020.**

**Giriş-Amaç:** Anestezi sonrası titreme, genellikle genel anestezi sonrası erken dönemde gözlenen; ağrı, bulantı ve kusma ile beraber hastaları en çok rahatsız eden komplikasyonlardan biridir. Termoregülatuar sistemin hipotermiye cevabı olup, vücut sıcaklığı normalden dahi gelişebilir. Titremenin etiyojisi yeterince anlaşılammıştır. Soğuk kaynaklı termoregülatuar titreme belirgin bir neden olsa da; ağrı, inhibe olmamış spinal refleksler, azalmış sempatik aktivite, solunumsal alkaloz, yaş, cinsiyet, anestezi indüksiyonu ve idamesi için ilaç seçimi, ameliyat süresi gibi birçok faktörden etkilenir. Remifentanil, bir  $\mu$  opioid reseptör agonistidir. Etki başlangıç ve sonlanma süreleri öngörülebilir olup, hızlı derlenme sağlayan kısa etkili bir opioiddir. İnhalasyon anestezikleri ile idamede adjuvan olarak kullanımı önerilmektedir. Bazı çalışmalarda remifentanil kullanımı ile postoperatif titreme insidansının arttığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada, remifentanilin farklı infüzyon dozları kullanılan hastaların postoperatif titreme açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç-Yöntem:** Etik kurul onayı alındıktan sonra Ekim-Aralık 2019 tarihleri arasında genel anestezi altında tiroidektomi ve mastektomi geçirecek ASA 1-2 hastalar çalışmaya dahil edildi ve derlenme ünitesinde değerlendirildi. Hastaların intraoperatif hemodinamik verilerine intraoperatif sıcaklık ölçümlerine ve anestezi yönetimine anestezi formundan ulaşıldı. Derlenme ünitesinde de hastalara BSAS, VAS, MAS skorları değerlendirildi ve hemodinamik verileri kaydedildi. Toplamda 37 hastaya düşük doz (0.05-0.1 mcg/kg/dk) grubuna (Grup L), 43 hastaya ise yüksek doz (0.15-0.2 mcg/kg/dk) grubuna (Grup H) uyacak dozda remifentanil infüzyonu uygulanmıştır.

**Bulgular:** Her iki grup için demografik veriler, medikal özellikler, kullanılan ilaçlar, vücut sıcaklığı ve ameliyathane odasından çıkıştaki ortalama vücut sıcaklık değerleri, farklı zamanlarda ortalama VAS skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Remifentanil kesilmesinden itibaren ekstübasyon süresi ve

derlenme ünitesinde farklı zamanlardaki MAS skorları gruplar arasında anlamlı olarak farklıdır.

0 ve 10.dakikada ölçülen BSAS skorları gruplar arasında farklıdır. Titreme görülen ve titreme görülmeyen hastalar arasında ise cinsiyet, yaş ve BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

**Sonuç:** Çalışmamızda, remifentanil infüzyonunun, inhalasyon anestezisine eklendiği genel anestezi uygulaması ile tiroidektomi ve meme cerrahisi geçiren hastalardan, ‘yüksek’ doz remifentanil almış olanlarda postoperatif titreme sıklığının, ‘düşük’ doz alanlardan daha fazla olduğu gözlenmiştir. Remifentanil gibi çok sık kullanılan bir adjuvan ilaçla sıklıkla ilişkilendirilen postoperatif titremenin özellikle yüksek doz infüzyon kullanılan hastalarda sıklıkla ortaya çıkabileceği unutulmamalı ve non/farmakolojik yöntemlerle tedavi edilmelidir.

**Anahtar kelimeler :** postoperatif titreme, remifentanil, BSAS

## ABSTRACT

**Halis A. Evaluation Of The Effects Of Different Infusion Doses Of Remifentanil On Postoperative Shivering. Hacettepe University School of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Residency Thesis. Ankara 2020.**

**Introduction:** Postoperative shivering is a common anesthetic complication occurring mainly after general anesthesia just like pain and PONV. Postoperative shivering usually occurs as a type of thermoregulatory response toward hypothermia, but postoperative shivering may occur even when the body temperature is within normal temperature limits due to pain, uninhibited spinal reflexes, decreased sympathetic activity, respiratory alkalosis, age, sex, drug choice and duration of surgery. Exact mechanism for postoperative shivering is not understood yet.

Remifentanil is a  $\mu$  receptor agonist which is an ultra-short acting opioid that contributes to rapid recovery after anesthesia. Remifentanil is used mainly as an analgesic adjuvant to inhalation anesthetics. In literature postoperative shivering of remifentanil has been reported to increase according to increase in infusion dose.

Our aim in this study is to compare the effects of different doses of remifentanil infusion on postoperative shivering.

**Material/Methods:** After obtaining ethics committee approval and written informed consent from the patients, 80 ASA 1-2 patients scheduled for mastectomy and thyroidectomy between October-December 2019 were enrolled in the study. Hemodynamic variables, intraoperative temperature values and anesthetic management of the patients during the surgery and PACU stay were recorded. BSAS, VAS, MAS scores of the patients were also recorded. 37 patients were found to receive low dose (0.05-0.1 mcg/kg/min) remifentanil infusion and 43 patients were found to receive high dose (0.15-0.2 mcg/kg/min) remifentanil infusion.

**Results:** Demographic variables, medical history of the patients and intraoperative body temperatures and their changes, visual analog scores at different time points were similar. Extubation time and MAS at PACU were different between groups. BSAS scores at 0 and 10.minutes were also statistically different. There was no

statistically significant difference between patients with different genders, ages and BMIs.

**Conclusion:** Thyroid and breast surgery patients anesthetized by inhalational anesthetics in combination with remifentanyl infusion postoperative shivering was found to be higher in high dose group when compared to low dose. It should be kept in mind that a frequently used adjuvant remifentanyl can result in shivering especially in high doses and this shivering should be treated with non/pharmacologic methods.

**Keywords:** postoperative shivering, remifentanyl, BSAS



## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Termoregülasyon.....	2
2.1.1. Termoregülasyonun düzenlenmesi.....	3
2.2. Termoregülasyon ve anestezi.....	5
2.1.2.1 Sıcaklığın İç Dağılımı (Faz I).....	7
2.1.2.2 Sıcaklığın Çevreye Dağılımı (Faz II).....	8
2.1.2.3 Sıcaklığın Dengelenmesi (Faz III).....	9
2.1.3 Anestezik İlaçların Termoregülasyona Etkisi.....	11
2.1.4 Anestezi Altında Hipotermi Gelişimi Açısından Risk Faktörleri.....	11
2.1.5 Perioperatif Hipotermi'nin Etkileri.....	13
2.3. Titreme .....	14
2.3.1 Titremenin Patofizyolojisi.....	15
2.3.2 Titremenin Etyolojisi.....	15
2.3.3 Titremenin Klinik Etkileri.....	17
2.3.4 Titremenin tedavisi.....	18
2.3.4.1 Farmakolojik Olmayan Terapiler.....	19
2.3.4.2 Farmakolojik Tedaviler.....	20
2.3.4.2.1 Opioid Reseptör Agonistleri.....	21
2.3.4.2.2 Antiserotonerjik Ajanlar.....	22
2.3.4.2.3 N-Metil-D-Aspartat (NMDA) Reseptörü Antagonistleri.....	22

2.3.4.2.4 $\alpha$ 2 Reseptör Agonistleri.....	23
2.3.4.2.5 Diğer İlaçlar.....	23
2.4. Remifentanil.....	24
2.4.1. Farmakokinetik Özellikleri.....	25
2.4.2 Farmakodinamik Özellikleri.....	26
2.4.2.1 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri.....	26
2.4.2.2 Solunum Sistemi Üzerine Olan Etkileri.....	27
2.4.2.3 Santral Sinir Sistemi Ve Sinir Kas Kavşağına Etkileri.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Çalışma Protokolü.....	28
3.2. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ.....	53
7. KAYNAKLAR.....	54

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

°C: Santigrat derece

NMDA: N-metil d- aspartat

VAS: Vizüel analog skala

BSAS: Bedside Shivering Assessment Scale

MAS: Modifiye Aldrete skoru

ORT: Ortalama

SD: Standard deviation

OAB: Ortalama arter basıncı

## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 3.1: Yatak başı titreme değerlendirme skalası BSAS.....	29
Tablo 3.2: Modifiye Aldrete Skoru (MAS).....	30
Tablo 4.1: Demografik veriler.....	32
Tablo 4.2: Medikal Özellikler.....	33
Tablo 4.3: Kullanılan ilaçlar.....	34
Tablo 4.4: İntraoperatif Ek Tedavi .....	35
Tablo 4.5: İntraoperatif Vücut Sıcaklığı .....	35
Tablo 4.6: Hemodinamik Parametreler.....	36
Tablo 4.7: Operasyon, anestezi ve ekstübasyon süresi.....	37
Tablo 4.8: Derlenme Ünitesinde Hastaların Ortalama Titreme Skorları.....	38
Tablo 4.9: Titreme Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Demografik Dağılımları.....	39
Tablo 4.10: Derlenme Ünitesinde Hastaların Ortalama Ağrı Skorları.....	40
Tablo 4.11: Derlenme Ünitesinde Hastaların Ortalama Vücut Sıcaklıkları.....	41
Tablo 4.12: Derlenme Ünitesinde Hastaların Ortalama Arter Basınçları.....	42
Tablo 4.13: Derlenme Ünitesinde Hastaların Ortalama Kalp Hızları.....	43
Tablo 4.14: Derlenmede Hastaların Ortalama Oksijen Satürasyonu Değerleri.....	44
Tablo 4.15: Modifiye Aldrete Skoru değerleri .....	45
Tablo 4.16: Derlenme Ünitesinde Hastaların Bulantı-Kusma Oranları.....	46
Tablo 4.17: Derlenme Ünitesinde Hastalara Uygulanan Ek Tedaviler.....	46

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Normal fizyolojik koşullar ve anestezi altında eşik aralığı .....	6
Şekil 2.2: Genel Anestezide Vücut Sıcaklığının İnternal Dağılımı.....	7
Şekil 2.3: Lineer faz ( Faz II) sırasında ısı kaybı.....	9
Şekil 2.4: İntraoperatif hipotermi fazları.....	10
Şekil 4.1: Remifentanilin kimyasal yapısı.....	24
Şekil 3.1 : Vizüel Analog Skala (VAS).....	29

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anestezi sonrası titreme, genellikle genel anestezi sonrası erken dönemde gözlenen; ağrı, bulantı ve kusma ile beraber hastaları en çok rahatsız eden komplikasyonlardan biridir (1). Termoregülatuar sistemin hipotermiye cevabı olup, vücut sıcaklığı normalden dahi gelişebilir (2). Derlenme sırasında hastaların yüz, çene, baş, kol ve alt ekstremitelerinde 15 saniyeden daha uzun süre gözlenen titreme veya fasikülasyon şeklindeki istemsiz hareketler olarak tanımlanmıştır (3).

Anestezi sonrası titreme sonucu oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi artar. Göz ve kafa içi basıncında artış gelişir. Katekolamin salınımı sonucunda kalp debisi artar. Taşikardi ve hipertansiyon gibi istenmeyen yan etkiler ortaya çıkar. Tüm bu etkilere bağlı olarak hastada laktik asidoz ve hipoksemi gelişir. Yara yerinde gerilme nedeniyle postoperatif ağrıda şiddetlenme ve yara yeri iyileşmesinde gecikme gözlenir. Ek olarak, titreme nedeniyle monitörde ortaya çıkan artefaktlar monitörizasyon güçlüğüne neden olabilir (4).

Titremenin etiyojisi yeterince anlaşılammıştır. Soğuk kaynaklı termoregülatuar titreme belirgin bir neden olsa da; ağrı, inhibe olmamış spinal refleksler, azalmış sempatik aktivite, solunumsal alkaloz, yaş, cinsiyet, anestezi indüksiyonu ve idamesi için ilaç seçimi, ameliyat süresi gibi birçok faktörden etkilenir(5).

Remifentanil, G-protein kenetli reseptörlerdeki (GPCR) G-proteinlerini aktive ederek anti-nosisepsiyon veya analjezi sağlayan bir  $\mu$  opioid reseptör agonistidir. Etki başlangıç ve sonlanma süreleri öngörülebilir olup, hızlı derlenme sağlayan kısa etkili bir opioiddir. Kardiyak cerrahi de dahil olmak üzere birçok cerrahi işlem sürecinde anestezi indüksiyonu ve idamesinde analjezik olarak kullanılır (6). İnhalasyon anestezikleri ile idamede adjuvan olarak kullanılması için önerilen, 0.05-0.3 mcg/kg/dk doz aralığındaki intravenöz infüzyonudur (7). Bugüne kadar yapılan bazı çalışmalarda remifentanil kullanımı ile postoperatif titreme insidansının arttığı gösterilmiştir (8). Bu etki için düşünülen mekanizma, remifentanilin kesilmesi sonucu gelişen akut opioid toleransı ve NMDA reseptör aktivasyonudur (9).

Bu araştırmada, intraoperatif yüksek doz remifentanil alan hastalar ile düşük doz remifentanil alan hastaların postoperatif titreme açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Termoregülasyon

İnsanlar, internal vücut sıcaklıklarını belirli aralıklarda tutabilme özellikleri sayesinde sıcak kanlı canlılar şeklinde sınıflandırılırlar. İnsan vücudunda termoregülatuar sistem vücut i sıcaklığının belirli bir noktada sabit kalmasını gerektiren bir çok kimyasal reaksiyonla çalışır (10). Termoregülasyon 0,2-0,3 derece aralığında sıkı bir şekilde kontrol edilir. İç sıcaklığı normalden anlamlı ölçüde saparsa, neredeyse metabolik fonksiyonlar tümü bozulur ve bu durum yaşamı tehdit edici boyutlara ulaşabilir (11).

Vücut sıcaklığı, vücudun çeşitli bölgelerinde değişkenlik gösterir. Cilt ve aksiller bölgede ölçülen sıcaklık, periferik ya da yüzeyel sıcaklık olarak adlandırılırken, timpanik membran, pulmoner arter, distal özefagus, nazofarenks ve rektum sıcaklıkları santral ya da derin sıcaklık olarak adlandırılır. Oral ve aksiller sıcaklık, pulmoner arter sıcaklığından 0.4 - 0.7 derece daha düşüktür. zefageal sıcaklık, pulmoner arter sıcaklığına eşdeğer, rektal ve mesane sıcaklığı 0.25 derece daha yüksektir. Nazofarengeal ve timpanik membran sıcaklık değerleri beynin hipotalamik sıcaklığını yansıtmaktadır (12). Egzersiz ve yüksek evre sıcaklığı ile vücut sıcaklığı 40°C ye yükselebilir. Soğuğa maruz kalındığında ise vücut sıcaklığı 35.6°C'nin altına düşebilir.

Otonomik termoregülasyon, hipotalamustaki sıcaklık düzenleme merkezi aracılığı ile nöronal ve hormonal feedback ile düzenlenir. Yapılan çalışmalarda hipotalamusu zedelenmiş hayvanlarda termoregülasyonun bozulduğu gösterilmiştir (13).

Davranışsal termoregülasyon, termal dengeyi korumak amacıyla bilinçli verilen kararlar olarak tanımlanabilir. Hava koşullarına uygun giyinmek örnek olarak verilebilir.

Termoregülasyonda temel amaç, vücudun santral kor sıcaklığını optimize etmek ve enzimler gibi bir takım proteinlerin, iyon kanallarının, reseptörlerin çalışmasına uygun internal sıcaklık düzeyini sürdürmektir.

İnsan vücudunda sıcaklık dağılımını ortaya koymak için insan vücudu santral, periferik ve deri olarak üç kompartmana ayrılmıştır. Kor sıcaklığı temelde santral kompartman ile ilişkilidir. Periferik kompartman kas iskelet sistemini tanımlar. Vazokonstrüksiyon ve vazodilatasyon yolu ile adeta bir tampon görevi görür. Deri ise bu kompartmanların dış ortam ile arasında bariyer görevi görür (10).

### **2.1.1 Termoregülasyonun düzenlenmesi**

Termoregülasyon 3 faz ile düzenlenir:

- a.** Afferent sıcaklık algısı
- b.** Santral modülasyon
- c.** Efferent yanıtlar

#### **a. Afferent Sıcaklık Algısı**

Sıcaklık bilgisi vücutta sıcaklığa sensitif hücreler tarafından algılanır. Bu hücreler hipotalamus, beynin bazı bölgeleri, spinal kord, derin santral dokular ve deri yüzeyinde bulunur. Periferde hem sıcak hem de soğuk reseptörler bulunmaktadır. Soğuk reseptör sayısının sıcak reseptör sayısından fazla olması nedeniyle periferik sıcaklık kontrolü özellikle soğuk ile alakalıdır. Soğuk sinyalleri A $\delta$  sinir lifleri ile taşınırken, sıcak sinyalleri ve ağrı, miyelinsiz C lifleri ile taşınır. Bu nedenle sıcaklık ile keskin ağrı birbirinden ayırt edilememektedir (13). Assendan sıcaklık bilgilerinin çoğu anterior spinal kordda traktus spinotalamikus ile taşınmaktadır (14).

#### **b. Santral Modülasyon**

Termoregülatuar kontrollerin bazılarının spinal kord seviyesinde yapıyor olmasına rağmen sıcaklık düzenlenmesinin primer merkezi anterior hipotalamusta bulunan preoptik nükleus başta olmak üzere merkezi sinir sistemidir (13). Anterior hipotalamusa afferent termal bilgiler iletilirken, posterior hipotalamus efferent yolu modüle eder. Sıcağa duyarlı nöronlardan başka hipotalamusta, septumda ve orta beyindeki retiküler formasyonda soğukla karşılaştıkları zaman deşarjları artan az



sayıda, soğuğa duyarlı nöronun da varlığı saptanmıştır (15). Termoregülasyonda görevli temel nörotransmitterlerin norepinefrin, dopamin, 5-OH triptamin, asetilkolin, prostaglandin E<sub>1</sub> ve nöropeptitlerin olduğu ortaya konmuştur (16). Sirkadian ritim, egzersiz, hipotiroidi ve hipertiroidi, enfeksiyon varlığı, açlık durumu, anestezipler ve diğer ilaçlar, alkol, nikotin, soğuk-sıcak uyumu gibi pek çok faktör eşik sıcaklığı ve termoregülasyonu etkilemektedir (17).

Otonomik cevapların kontrolü yaklaşık % 80 oranında iç yapılardan gelen afferent impulslar tarafından gerçekleştirilir (18). Buna karşın davranışsal termoregülasyon, daha çok periferik sıcaklık algısı ile ilişkilidir (19).

Termoregülatuar yanıt, uç yaşlarda (yaşlılarda ve infantlarda), kas kitlesi az olanlarda, nöromusküler hastalıklarda ve kas gevşekliği sağlanması durumunda bozulur. Bu durumlarda hipotermi riski de belirgin olarak yükselir (13).

### c. Efferent Yanıtlar

Hipotalamusa sıcaklık ile ilgili bir bilgi iletildiği zaman bu bilgi sıcaklık eşiği ile kıyaslanır. Eşiğin üzerinde veya altında oluşuna göre cevap tasarlanır. Hipotalamustan çıkan cevap ile subkütanöz kan akımı değiştirilerek, iskelet kas tonusunu ayarlanarak, terleme ve metabolik aktiviteyi değiştirilerek sıcaklık modüle edilir. Sıcaklık kaybı vazodilatasyon ve terleme yoluyla sağlanır. Titreme ile metabolik aktivite artırılarak ısı üretimi artırılır (17).

Sıcaklık ayarlaması genellikle ilk olarak titreme, terleme gibi cevaplara gerek olmadan derinin vazokonstriksiyon, vazodilatasyon yanıtlarıyla sınırlandırılmaya çalışılır. Terleme, titreme gibi cevapların ikincil olarak sonradan devreye girmesinin nedeni, bu yanıtların su ve enerji tüketimine yol açmasıdır (19).

Cilt damarlarının vazokonstriksiyonu, en çok kullanılan otonom efektör mekanizmadır. Bu vazokonstriksiyon, ciltten radyasyon ve konveksiyonla sıcaklık kaybını engeller. Total cilt kan akımı, nutrisyonel (çoğunlukla kapiller) ve termoregülatuar (çoğunlukla arteriyovenöz şant) bileşenlere göre belirlenir. Arteriyovenöz şantlar, anatomik ve fonksiyonel olarak cildi besleyen kapillerlerden farklı oluşumlardır. Bu şantların vazokonstriksiyonu periferik dokuların gereksinimlerini tehlikeye atmaz çünkü bu şant oluşumları bir kapillerlere göre 10 000 kat daha fazla kan taşıyabilmektedir. Lokal  $\alpha$ -adrenerjik sempatik sinirler, termoregülatuar arteriyovenöz şantların vazokonstriksiyonunu uyarır. Kardiyak

outputun yaklaşık %10' u arteriyovenöz şantlardan geçer, bunun sonucunda şantların vazokonstrüksiyonu ortalama arteriyel basıncı 15 mmHg civarında arttırır. Bu sistem dolaşan katekolaminlerden minimal etkilenmektedir.(13)

Titremenin olmadığı termogenez (nonshivering thermogenesis), mekanik iş oluşturmada metabolik ısı üretimini arttırmaktadır. Bu durum, infantlarda ısı üretimini iki kat arttırır, ancak erişkinlerde yalnızca hafif artış oluşturur. Titremenin olmadığı termogenezde şiddeti, ortalama vücut sıcaklığı ve vücut sıcaklığının eşik değeri arasındaki fark termogenezin şiddeti ile orantılı olarak arttırır. İskelet kasları ve kahverengi yağ dokusu erişkinlerde titremenin olmadığı ısının başlıca kaynaklarıdır. Her iki dokudaki metabolik hız, başlıca adrenerjik sinir uçlarından norepinefrin salgılanması ile kontrol edilir ve triaçilgliserolden serbest yağ asidlerine yıkımı sağlayan kaskat aktive olur(20). Fakat titremesiz termogenez, erişkinlerde ve infantlarda anestezi sırasında ısı üretimine katkı sağlamaz(21).

Normal termoregülatuar titreme cevabı, davranışsal kompensasyon ve maksimum arteriyovenöz şant vazokonstrüksiyon yanıtı kor sıcaklığını sağlamada yetersiz kaldığında devreye giren mekanizmadır. Titremenin motor merkezi posterior hipotalamustadır. Bu merkez normalde hipotalamustaki preoptik ısıya sensitif bölgedeki sinyaller ile inhibe olmaktadır. Ancak soğuk sinyaller fazlaysa titreme için bu motor merkez aktive olmakta ve spinal kordun anterior motor nöronlarına bilateral impulslar göndermektedir. Bu sinyaller ritmik değildir. Kaslarda titreme yaratmazlar, başlangıçta bütün vücuttaki iskelet kaslarında tonusu artırırlar. Bu tonus artışı belli bir seviyenin üzerine çıktığı zaman titreme gerçekleşir(13). Kuvvetli titreme ile metabolik ısı üretimi 4-5 kat yükselebilir(22).

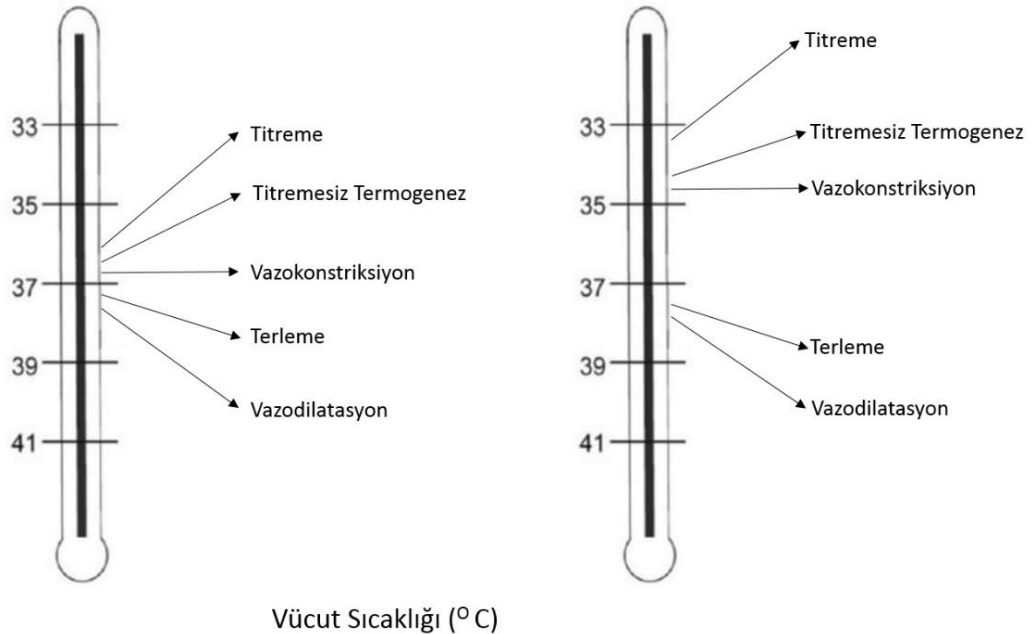
### **2.1.2 Termoregülasyon ve anestezi**

Genel anestezi uygulaması, vücut sıcaklığı dahil olmak üzere vücudun hayati parametrelerinin sürekli izlenmesini gerektirir. Bununla birlikte, sıcaklık düzenli olarak en az izlenen parametrelerden biri olmaya devam etmektedir (23). Genel anestezi altında, çoğu hasta bilinçsiz durumda ve genelde paralizi altında olduğundan davranışsal düzenleme söz konusu değildir. Termoregülasyon otonomik savunmaya ve dış termal yönetime dayanır (24). Genel anestezi altında otonomik yanıtlar

belirgin şekilde bozular; çoğu anestezi ajanı sıcaklığa yanıtı artırır, soğuğa yanıtı ise azaltır.

Genel anestezi altındaki hastalarda sıcaklık düşüşü en fazla induksiyon aşamasında meydana gelmektedir. Kor sıcaklığı induksiyon sonrası 30.dakikada genellikle 0.5-1.5°C düşmektedir (22). Herhangi bir fizyolojik yanıtın ortaya çıkmadığı iç sıcaklık aralığı eşik aralığı olarak adlandırılır. Normal olarak, bu çok dar bir aralıktır (yaklaşık 0.5°C). Genel anestezi altında, eşik değeri aralığı 2-4°C'ye kadar yükselir. Bir başka deyişle sıcaklık düzenleme mekanizmalarını harekete geçiren eşik değeri aralığı genişlemiştir. Sıcaklık düzenleyici mekanizmalar uyanık kişide 0.4°C sapma ile harekete geçerken anestezi altında 2-4°C'lik bir sapma ile termoregülatuar mekanizma harekete geçer (şekil 2.1).

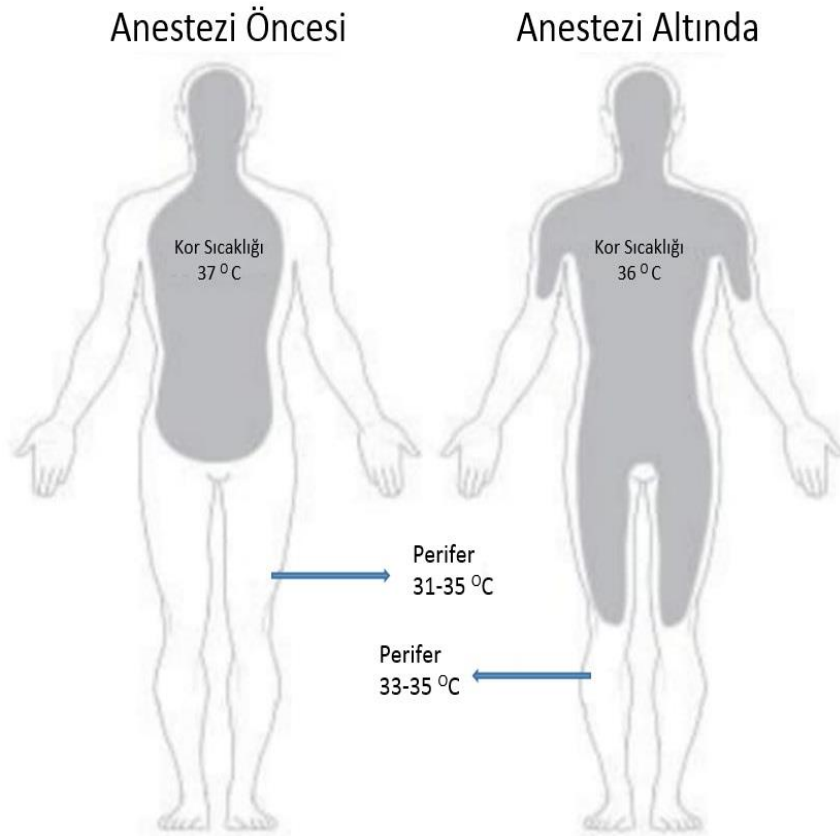
Genel anestezi altındaki hastada anestezi ilaçlarının termoregülasyon üzerine etkileri nedeniyle sıcaklık düşüşleri meydana gelir. Anestezi altındaki hastada merkezden periferik ısı redistribüsyonu gelişir. Vazodilatasyon, ısı üretiminde azalma, hasta pozisyonu sonucu ayrıca pozitif basınçlı ventilasyon ve pozitif ekspiriyum sonucu basınç uygulamaları nedeniyle sıcaklık değerlerinde düşme görülebilir.



Şekil 2.1: Normal fizyolojik koşullar ve anestezi altında eşik aralığı

### 2.1.2.1 Sıcaklığın İç Dağılımı (Faz I)

Santral termal kompartman, gövdenin iyi perfüze olan dokularını ve başı kapsar. Diğer dokulara oranla göreceli olarak yüksek sıcaklığa sahiptir. Periferik dokular, gövde ve baştan 2-4°C daha soğuktur. El ve ayak parmaklarındaki arteriyovenöz şantların tonik termoregülatuar vazokonstriksiyonu ile bu normal santral periferik sıcaklık gradiyenti sürdürülür. Genel anestezi, santral olarak vazodilatasyon eşliğini azaltır ve kordan periferik ısı akışına neden olur. Eğer anestezi indüksiyonundan önce kor ve periferik sıcaklık gradiyenti fazla ise, bu ısı akışı daha da belirgin olacaktır (25). Bu durum perioperatif hipotermi gelişiminde temel mekanizmalardan birisidir (şekil 2.2).



Şekil 2.2: Genel Anestezi Öncesi ve Altında Vücut Sıcaklığının İnternal Dağılımı

Gönüllülerde yapılan sistemik sıcaklık dengesi ve bölgesel ısı dağılımının kantitatif şekilde değerlendirilği gönüllülerde yapılan bir çalışmada anestezi indüksiyonundan 1 saat sonra kor sıcaklığının yaklaşık 1.6°C azaldığı ve bu azalmanın %81 oranında ısı redistribüsyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir. Sonraki 2 saatte santral sıcaklığın ek olarak 1.1°C azaldığı ve redistribüsyonun bu azalmaya sadece %43 oranında katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Redistribüsyon, anestezinin ilk 3 saati içinde santral sıcaklıktaki toplam azalmaya %65 oranında katkıda bulunur. Bu yüzden anestezinin başlangıç fazındaki hipotermiye temel nedeni santraldan perifere ısı geçişidir. Ortam sıcaklığı bu fazda ikinci planda kalmaktadır. Redistribüsyona bağlı hipotermiyi azaltmanın yolu indüksiyondan önce periferik kompartımanları ısıtmak olabilir (23, 25).

#### 2.1.2.2 Sıcaklığın Çevreye Dağılımı (Faz II)

Hipotermi eğrisinin ikinci fazı daha yavaş düşüş olan 2 ile 4 saatler arasındaki santral ısıyı tarif eder. Bu fazdaki düşüşün temel nedeni, metabolik ısı üretiminden daha fazla ısı kaybı olmasıdır. Genel anestezi sırasında metabolik hız %15-40 oranında düşer(26). Isı, vücuttan radyasyon, konveksiyon, kondüksiyon ve buharlaşma yoluyla kaybedilir(27).

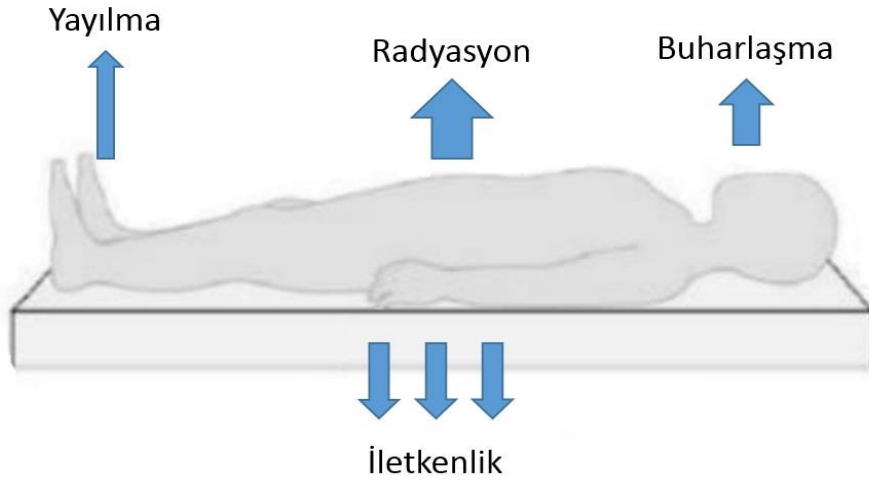
**Radyasyon**, ısının vücuttan elektromanyetik ısı dalgaları ile havaya kaybedilmesidir. Anestezi altında toplam ısı kaybının %70'e yakını radyasyon yoluyla kaybedilir (şekil 2.3).

**İletkenlik (Kondüksiyon)**, farklı ısılarda birbirine temas eden iki cisim arasındaki ısı alış verişi ile ısı kaybetmedir. Vücut ile temas eden ameliyat masası gibi soğuk materyaller ile ısı kaybı bu yolla gerçekleşir. Isının havaya kondüksiyon yolu ile kaybı yine ameliyathane ortamında ciddi bir hipotermi nedeni olarak belirtilmektedir.

**Yayıma (Konveksiyon)**, ısının hava akımı ile kaybedilmesi durumudur. Hava akımının arttığı durumlarda konveksiyon ile ısı kaybı da artacaktır.

**Buharlaşma**, vücuttan suyun buharlaşması esnasında yaklaşık olarak suyun gramı başına 0.58 kcal ısı olarak kaybedilir. Terleme olmadığında bile akciğerlerden ve deriden ciddi miktarda su buharı kaybı oluşur. Anestezi altında entübe hastalarda

taze gaz akımına bağlı saatte 7 kcal kayıp olasıdır. Yaklaşık olarak ameliyathane ortamında ısı kaybının %25'i buharlaşma yolu ile olur(27)



Şekil 2.3: Lineer faz ( Faz II) sırasında ısı kaybı

### 2.1.2.3 Sıcaklığın Dengelenmesi (Faz III)

İntraoperatif sıcaklık eğrisinin son fazı, plato fazıdır ve genellikle genel anestezinin 3. ve 4. saatlerinde gerçekleşir (şekil 2.4). Bu dönem ısı üretimi ile ısı kaybı arasında bir denge oluşuncaya kadar devam eder ve kor sıcaklığı nihayet sabit kalır(18, 25). Kor sıcaklık platosu aktif veya pasif olarak meydana gelebilir.

**Pasif plato**, termoregülatuar yollar aktif olmadan, ısı kaybının ısı üretimine eşit olduğu kararlı termal durumda oluşur.

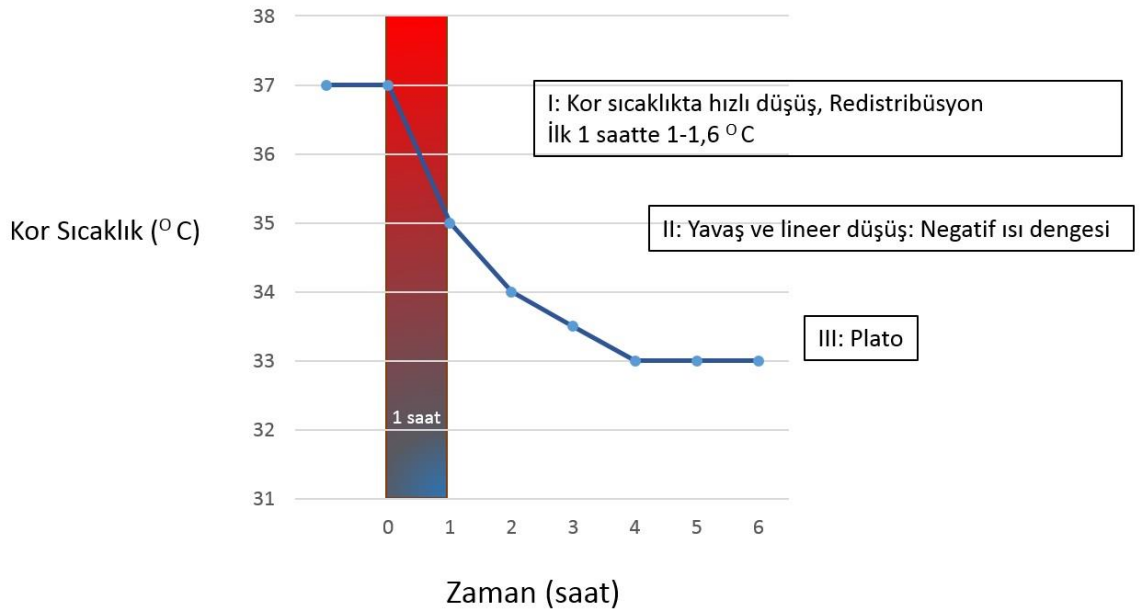
**Aktif plato**, termoregülatuar vazokonstriksiyonu tetikleyecek kadar ciddi hipotermi meydana geldiğinde oluşur.

Genel anestezi sırasında ısı üretiminde azalma ve anestezi ilaç etkileri üzerine cerrahi işlem nedenli hipotermi de eklenmesi ile aktif ısıtma olmadan böyle bir kararlı durumun oluşması çok nadirdir(10). Küçük cerrahilerde iyi bir

izolasyon ile pasif platoya ulaşmak mümkün olabilir(28). Büyük cerrahilerde ise aktif ısıtma ile ısı üretimi ısı kaybına eşitlenerek yine pasif platoya ulaşılabilir.

Kor sıcaklığı termoregülatuvar vazokonstrüksiyonu tetikleyecek kadar çok düştüğünde ise aktif plato tetiklenmektedir; bir kere tetiklendiği zaman termoregülatuvar vazokonstrüksiyon ile sıcaklık düşüşü belirgin bir şekilde azalır. Bazı vakalarda kor sıcaklık daha fazla düşmemekte hatta yavaşça artabilmektedir(29).

Bazı hastalarda aktif plato fazı görülmeyebilir çünkü anestezi sırasında termoregülatuvar vazokonstrüktif cevap gelişmeyebilir(30).



Şekil 2.4: İntraoperatif hipotermi fazları

### 2.1.3 Anestezik İlaçların Termoregülasyona Etkisi

Bütün anestezik ilaçlar termoregülasyonu bozarlar. Bu nedenle genel anestezi altındaki hastalar vücut sıcaklığındaki değişikliklere verdikleri otonomik yanıtlar zayıftır. Genel anestezi, hastanın davranışsal olarak vücut sıcaklığını düzenleme yeteneğini ortadan kalkar (25). Spesifik ilaçların etkileri bazı farklılıklar göstermektedir:

İnhalasyon anesteziklerinden izofluran ve sevofluran, terleme eşiğini doza bağımlı olarak yükseltir(31). Desfluran, terleme eşiğini hafifçe artırırken soğuğa yanıt eşiğinde şiddetli ve doğrusal olmayan bir azalmaya neden olur(32). Halotan, enfluran ve azot protoksit/fentanil kombinasyonunun vazokonstriksiyon eşiğine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada yaklaşık 37°C olan vazokonstriksiyon eşiğinin ortalama 2-4°C azalarak 34-35°C' ye kadar düştüğü saptanmıştır(33). Azot protoksit, vazokonstriksiyon ve titreme eşiğini volatil anesteziklerin eşdeğer potent konsantrasyonlarına göre daha az etkiler(33).

Kas gevşeticiler kan beyin bariyerini geçemedikleri için termoregülatuar cevabı değiştirmezler, fakat titreme cevabını engelleyebilirler.

Propofol termoregülatuar eşiği doz bağımlı olarak değiştirmektedir. Volatil ajanların aksine, propofol vazokonstriksiyon ve titreme eşiklerini lineer olarak azaltmaktadır(34) Propofol'ün azot protoksit ile kombine edilmesi vazokonstriksiyon ve titreme eşiğinde daha fazla inhibisyona neden olur(35).

Midazolam, propofol ve volatil ajanlara göre termoregülatuar eşik üzerinde minimal düşüşe neden olur. Alfentanil, termoregülatuar eşik üzerine lineer doz bağımlı etkiye sahiptir. Meperidin özel olarak titreme önleyici etkiye sahiptir bunu da titreme eşiğini vazokonstriksiyon eşiğine oranla daha fazla düşürerek yapmaktadır(34). Bu durum spinal kordda meperidin tarafından kappa reseptörünün uyarılması ile ilişkilidir(36).

### 2.1.4 Anestezi Altında Hipotermi Gelişimi Açısından Risk Faktörleri

Operasyon odasına transfer ve cerrahi için hasta hazırlığı safhası hipotermi için önemli derecede risk oluşturur. Operasyon için hastalar kıyafetlerini çıkarıp hasta önlüğü giymekte ve buna ek olarak uzun ve soğuk ameliyathane koridorları ve bu koridorlarda uzayan bekleme süreleri boyunca hastalar önemli miktarda ısı



kaybetmektedirler (34). Bunların sonucunda da termoregülatuar vazokonstrüksiyon tetiklenir, kor sıcaklığı sabit kalırken periferik sıcaklık düşer ve sıcaklık gradiyenti artar(26).

Cerrahi ortam sıcaklığının yüksek veya düşük olması, perioperatif hipotermi ile yakından ilişkilidir. Major vasküler cerrahi, artroplastiler ve karaciğer rezeksiyonları sırasında operasyon odasının 24 °C civarında tutulması daha düşük hipotermi riski ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, operasyon odası sıcaklığının 26 °C ye ayarlandığı ortopedik cerrahi hastalarının sadece %10 unda hipotermi görülmüştür(37). Çalışmalarda anestezi altındaki hastalarda ortalama cilt sıcaklığı 34 °C olarak saptanmıştır(38). Farklı oda sıcaklıklarında kütanöz ısı kaybı ve oda sıcaklığı arasında lineer bir ilişki vardır. Yaklaşık olarak 1 °C sıcaklık artışı ameliyathane ortamında kütanöz sıcaklık kaybını %10 oranında azaltmaktadır. Amerikan ASPAN kılavuzu ameliyathane odasının sıcaklığının 20-25 °C arasında tutulmasını önermektedir(39).

Cerrahi cilt hazırlığı sırasında kullanılan dezenfeksiyon solüsyonları, perioperatif hipotermi gelişiminde bir diğer risk faktörüdür. Bu solüsyonlar kısa dönemde yoğun şekilde ciltten sıcaklık kaybına neden olsa da, total vücut sıcaklık dengesi üzerine etkileri minimaldir. Yine de yenidoğan ve çocuklarda ciddi etkileri olabilir.

Cerrahi insizyonlardan sıcaklık kaybının total dengeye etkisini tahmin etmek zordur, genellikle bu sıcaklık kaybı buharlaşma yoluyla olmaktadır. Dolayısı ile bu sıcaklık kaybı insizyonun büyüklüğü ve cerrahi sahanın büyüklüğü, operasyon odasındaki hava akımı, nem seviyesi ve operasyon odası sıcaklığı ile ilişkilidir. İrrigasyon sıvıları da miktarına bağlı olmakla beraber sıcaklık kaybı mekanizmaları arasında yer alır. Özellikle transüretal rezeksiyon gibi bol irrigasyon sıvısı kullanılan operasyonlarda ciddi miktarda sıcaklık kaybı meydana gelebilir(40).

Bununla birlikte ileri yaş, kullanılan ilaçlar, düşük ortam sıcaklığı, mekanik ventilasyon, kullanılan intravenöz ve irrigasyon sıvılarının soğuk olması, anestezi indüksiyonundan hemen sonra gelişen vücut iç ısısının redistrübisyonu, cilt yoluyla kaybedilen sıcaklık, açılan vücut boşluklarından kayıp, verilen anesteziklerin termoregülasyon sistemini bozması sonucu sıcaklık koruyucu sistemin devre dışı kalması gibi bir çok faktör perioperatif hipotermi riskini arttırır(13).

### 2.1.5 Perioperatif Hipoterminin Etkileri

Perianestezi hipotermi bazı özel yararları olmakla birlikte ciddi komplikasyonlara da yol açabilmektedir. Özellikle beyinde iskemi ve hipoksiye karşı 1-3°C'lik bir hipotermi ile korunma sağlanabilir. Metabolik hızın azaltılmasında hafif hipotermi izofluran ve barbitürlere göre daha üstün bulunmuştur. Bu etkiden karotid arter cerrahisi, kalp damar cerrahisi veya öngörülebilir iskemi olan cerrahilerde yararlanılabilir (13).

Perioperatif hipotermi pek çok ilacın farmakokinetiğini değiştirir, çünkü bu ilaçları metabolize eden enzimlerin etkinliği de sıcaklıkla değişir(25). Anestezi ilaçlarının çoğu sitokrom P450 ve faz 2 reaksiyonları ile elimine edilir. Genel olarak hipotermi anestezi ilaçlarının proteinlere bağlanmasını önemli oranda etkilemez; fakat metabolizma ve eliminasyonunu azaltabilir ve etkilerinin uzamasına neden olabilir(41). Dolayısıyla sitokrom p450 tarafından metabolize edilen halotan, izofluran, enfluran, sevofluran gibi ajanların metabolizması hipotermi altında yavaşlayacaktır. Yine hipotermi ile volatil ajanların kan ve doku çözünürlükleri değişerek farmakokinetiği değişir. Verilen belirli bir end-tidal volatil anestezi konsantrasyonunda, kan ve doku anestezi ilaç içeriği hipotermik hastalarda normotermik olanlara göre daha yüksektir, dolayısıyla hipotermik hastada anesteziden derlenme yavaşlayabilir(25). Bu etkilerin klinik yansıması özellikle sevofluran ve desfluran gibi ajanlarda çok önemli görünmemektedir.

Hipotermi ile propofolün plazma konsantrasyonu bir miktar artar, fakat yapılan çalışmalarda hipotermik hastalarda propofol dozunun ayarlanması klinik olarak gerekli görülmemiştir(42).

Perioperatif hipotermi, nöromusküler blokörlerin farmakokinetiğini volatil ajanlardan daha fazla bozar. Yapılan çalışmalarda veküronyum ve roküronyumun hipotermi ile plazma klirenslerinin düştüğü ve etki sürelerinin uzadığı gösterilmiştir(43, 44). Ayrıca hipotermi kas güçsüzlüğü yaparak bu durumu şiddetlendirebilir.

Hipotermide koagülasyon mekanizması da belirgin olarak bozulabilir. Burada en önemli faktör platelet fonksiyonlarında soğuk ile indüklenmiş defektir. Trombositlerin hem adezyonu hem agregasyonu bozulur (45).

Hipotermi; hem doğrudan bağışıklık fonksiyonlarının bozulması hem de termoregülatuar vazokonstriksiyona yol açarak oksijen sunumunu azaltması ile yara enfeksiyonlarının artmasına katkıda bulunur (46).

Orta dereceli perioperatif hipotermi, postanestezi bakım ünitelerinde destek oksijen tedavisi alan hastalarda dahi daha yüksek oranda hipoksemiye neden olmaktadır (47).

Perioperatif hipotermimin; myokardiyal iskemi, morbid kardiyak olaylar koroner arter hastalığı olan hastalarda ventriküler disritmi riskini arttırdığı bilinmektedir (48).

### 2.3. TİTREME

Perioperatif titreme (shivering); istemsiz kas aktivitesidir ve metabolik ısı üretimini artırır. Titreme, soğuğa maruz kalmaya karşı fizyolojik bir tepkidir ve vücudun periferik vazokonstriksiyondan sonra ısı korumada bir sonraki adımıdır(49). Titreme için posterior hipotalamusa yakın bölgede bir motor merkez bulunur. Normalde bu merkez anterior hipotalamusta preoptik sıcaklık duyarlı alandan gelen uyarılarla inhibe edilir. Fakat soğuk uyarı arttığında, spinal kordun anterior motor nöronundan bilateral uyarılar gönderilir ve titreme meydana gelir. Başlangıçta iskelet kas tonusu artar, bu kas tonusu belirli düzeye ulaştığında titreme meydana gelir (27, 50).

Ameliyat sonrası titreme anestezinin sık görülen bir komplikasyonudur; Genel anestezide % 20 ile % 70 arasında değiştiği bildirilmiştir (1). Postanestezik titreme, yüz, çene, baş, gövde ve ekstremitelerde gözlenen ve 15 saniyeden uzun süren fasikülasyonlar ve tremorlar olarak tanımlanır (24). Titreme genellikle hipotermi tarafından tetiklenir. Ancak, perioperatif dönemde normotermik hastalarda bile görülür. Titremenin etiyolojisi yeterince anlaşılmamıştır (51). Titremenin yeterince anlaşılmadığı gerçeğine ek olarak, tedavi ve önleme için altın standart henüz tanımlanmamıştır. Literatürde genel anestezi sonrası titreme % 5-65 oranında, epidural işlemlerden sonra % 30 -33 oranında görüldüğü

bildirilmiştir(18) Son bir meta-analizde genel titreme insidansı % 34 olarak bulunmuştur (49).

### **2.3.1 Titremenin Patofizyolojisi**

İnsanlarda elektromiyogramdaki temel tremor frekansı tipik olarak 200 Hz civarındadır. Bu bazal frekans, yavaş, 4-8 devir / dakika olarak modüle edilir (52). 1991 yılında Sessler ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada, hipotermiye bağlı tremorun tonik ve klonik olmak üzere iki ayrı paterni tarif edilmiştir(4). Tonik patern, normal titremenin sabit bir sinüzoid formu olarak belirtilmiş ve intraoperatif hipotermiye termoregülatör bir cevap olarak değerlendirilmiştir. Buna karşılık, klonik model termoregülatuar titremenin normal bir bileşeni değildir ve genel anesteziklerin spinal refleksler üzerinde olan inhibisyonunun aniden kalkması sonucu ortaya çıkmaktadır.

Hipotalamusun preoptik bölgesine soğuk nedenli impulslar ulaştığında titreme meydana gelir. Titremeye aracılık eden sinyaller, medial ön beyin demetinden aşağı iner. Spinal alfa motor nöronları ve aksonları, hem koordineli hareket hem de titreme için son ortak yoldur (53). Tipik bir soğuk nedenli titreme, elektromiyografide gruplandırılmış boşalma şeklinde bir ritme sahiptir. Cildin veya omuriliğin soğuk ile sürekli uyarılması sırasında, motor nöron impulsları artan büyüklükte oluşur, bunu takiben küçük tonik alfa motor nöronları izleyen küçük gama motor nöronları ve son olarak daha büyük fazik alfa motor nöronları kasları uyarır (54).

### **2.3.2 Titremenin Etyolojisi**

Anestezi kaynaklı gelişen termoregülasyon bozukluğu ve soğuk bir ortama maruz kalan hastaların cerrahi sırasında yeterince ısıtılamaması sonucu hastalarda hipotermi gelişebilir. Titreme genellikle hipotermi tarafından tetiklenir. Ancak, perioperatif dönemde normotermik hastalarda bile görülür. Soğuk kaynaklı termoregülatuar titreme belirgin bir etiyoloji olarak kalsa da, fenomen aynı zamanda ağrı, aktive olmuş omurga refleksleri, azalmış sempatik aktivite, solunumsal alkaloz gibi birçok başka sebepten de kaynaklanabilmektedir. Postanestezik titreme için

geleneksel açıklama, anestezi kaynaklı termoregülasyon inhibisyonunun aniden dağılması ve titreme eşiğini normale doğru yükseltmesidir (24).

Perioperatif hipotermi, kor sıcaklığı olarak 33° C ila 35° C olarak tanımlanırken, anestezi uygulanmayan hastalarda titreme eşiği 35.5 ° C'dir. Anestezi ajanlar, sıcaklığa tepki eşik değerlerini artırır ve soğuğa tepki eşik değerlerini azaltır, böylece normal eşik aralığı (hipotalamik ayar noktası) artmaktadır(55). Bununla birlikte, Sessler ve ark. cerrahi, stres veya ağrı ile ilgili özel faktörlerin, postoperatif titreme oluşumuna katkıda bulunabileceğini, çünkü normotermik gönüllülerde titreme benzeri herhangi bir aktivite tespit edemediklerini öne sürmüşlerdir (4). Ağrı hem postoperatif hastalarda hem de spontan doğum eylemi olan kadınlarda titremeyi kolaylaştırabilir. Termoregülasyon mekanizması ağrının kontrolü de dahil olmak üzere diğer homeostatik sistemlere sıkı sıkıya bağlıdır. Ağrı ve sıcaklık sinyalleri, dorsal boynuz bölgelerinde sinaps yapan benzer nöron sistemleri boyunca iletilir. Rostral ventromedial medulla, zararlı uyarılara analjeziyi düzenler ve periferik ısınmaya ve soğumaya termoregülatör bir tepkiye sahiptir (56).

Titreme etyolojik olarak temelde iki tipe ayrılabilir. En sık görülen tip, hipotermiye cevap olarak kutanöz vazokonstriksiyon ile korelasyon gösteren termoregülatuar titremedir (57). Titreme yanıtının yaklaşık% 15'i, kutanöz vazodilatasyon ve muhtemelen ağrı ile ilişkili olan termoregülatuar olmayan titremelerden kaynaklanmaktadır (58).

Daha yeni çalışmalar, remifentanil uygulamasından sonra postoperatif titreme sıklığının arttığını da bildirmiştir.(59). Remifentanil, postoperatif titreme insidansının alfentanil veya fentanil ile karşılaştırıldığında artmasına neden olmuştur, ancak sufentanil ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir (51). Bu durumda, altta yatan mekanizmaların, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün aktivasyonu ile yakından ilişkili olan kısa etkili narkotiklerin akut opioid toleransı olabileceği düşünülmektedir. Nakasuji ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada remifentanilin iki ayrı dozu karşılaştırılmış ve remifentanil ile indüklenen titremenin intraoperatif hipotermi olgusu olmadığı sonucuna varılmıştır(60). Daha yüksek remifentanil dozları ile daha yüksek titreme insidansı muhtemelen hiperanaljeziye benzer şekilde akut opioid toleransı ve N-metil-D-aspartat reseptörlerinin

stimülasyonunu yansıtmaktadır. NMDA reseptörlerinin, akut opioid toleransı gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir, çünkü remifentanil kaynaklı hiperaljezi, tipik bir NMDA antagonisti olan düşük dozdaki ketamin ile önlenmektedir. Remifentanilin kendisi ve remifentanil preparatı içindeki glisin NMDA reseptörlerini doz bağımlı olarak uyarabileceği ve profilaktik ketaminin titremeyi önlemede etkili olabileceği bildirilmiştir (61). Ek olarak, magnezyum bir NMDA reseptörü antagonistidir ve magnezyum sülfatın intraoperatif infüzyonunun postoperatif titremeyi azalttığı gösterilmiştir (62).

Nöroaksiyel anestezi sonrası titreme ile ilgili olarak mekanizma farklı olabilir. Hem nöroaksiyel (epidural ve spinal anestezi) hem de genel anestezi, titreme insidansı ile ilişkilidir ve insidans, rejyonel anestezi hastalarında % 40-60, genel anestezi uygulanan hastalarda % 60 kadardır (63). Genel anestezi, merkezi termoregülasyonu bozabilir, ancak spinal anestezi, terleme eşiğini yükselterek ve vazokonstriksiyon ve titreme eşiklerini azaltarak eşikler arası aralığı genişletmek yoluyla merkezi ve periferik termoregülasyonu etkiler. Kor sıcaklık düşüşü, genel anestezide 3-4 saat sonra platoda olacaktır, ancak nöroaksiyel anestezide, plato yoktur. Çünkü genel anestezinin aksine nöroaksiyel anestezide vazokonstriksiyon eşiği sıfırlandığı için kor sıcaklığı vazokonstriksiyonu uyaramaz. Bunun yanı sıra, spinal anestezi ile opere olan sezaryen vakalarında perioperatif hipotermi ve titremenin primer mekanizması olarak sempatik blokaj nedenli merkezden periferik kompartmana volüm redistribüsyonu dolayısı ile sıcaklık redistribüsyonu olduğu gösterilmiştir (64).

Genel anestezi sonrası esrar kullanan hastalarda titremenin sık görüldüğü ve şiddetli olduğu gözlenmiştir. Esrarın, opioid ve noradrenerjik reseptörler (alfa-2 etkileri) ile sinerji içinde CB1 reseptörleri aracılığıyla analjezik etkilere sahip olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca, omuriliğin dorsal boynuzunda ağrı ve sıcaklık sinyallerinin benzer lif sistemleri boyunca iletildiği vurgulanmıştır. Esrara bağlı hipotermiye CB1 reseptörünün aracılık ettiği gösterilmiştir (55).

### **2.3.3 Titremenin Klinik Etkileri**

Vücudun kor sıcaklığını yükselten titremenin bu önemli işlevine rağmen, hem sağlıklı bireylere hem de hastanede yatan hastalara önemli olumsuz etkileri olabilir.

Hastalar titremenin çok rahatsız edici olduğunu ve cerrahi ağrıdan daha kötü bulduklarını bildirmektedir. Ek olarak titreme, cerrahi süturların açılmasına neden olabilir ve bunun sonucunda cerrahi sonrası ağrıyı da şiddetlendirebilir (3). İyileşme sürecindeki diğer rahatsızlıkların yanı sıra, titreme, oksijen tüketimini artırır, laktik asidozu, karbondioksit üretimini ve katekolamin salınımını indükleyerek kalp debisi, kalp atım hızı ve arter basıncının artmasına neden olur. Titreme ayrıca zaman zaman özellikle EKG gibi monitorizasyon tekniklerini engeller, göz içi ve kafa içi basınçlarını artırır ve özellikle doğum sırasında anneleri rahatsız eder(65). Güçlü titreme metabolik ısı üretimini bazal seviyenin üzerinde %600'e kadar yükseltir. Bunun yanı sıra, titremenin oksijen tüketimini %300 ila %400 arttırdığı ve hipoksemi riskini de arttırdığı düşünülmektedir (66). Postoperatif dönemde kritik iskemiyeye neden olabilir(51).

Titreme aynı zamanda artmış adrenerjik ve sempatik hiperaktivite ve sonrasında miyokard iskemisi gibi organ işlev bozukluğu ile de ilişkilendirilebilir. Ek olarak titreme hastada rahatsızlık hissine neden olabilir ve enfeksiyon, ağrı ve kanama gibi postoperatif komplikasyonların olasılığını artırabilir (67). Titreme, gecikmiş yara iyileşmesi ve hastanede kalış süresinin artması ile ilişkili olabilir. Metabolik gereksinimdeki bu artışlar, mevcut intrapulmoner şantları, sabit kalp debisi veya sınırlı solunum rezervi olan hastaların durumunu kötüleştirebilir. Bununla birlikte, normal termoregülatuar kontrolün yaş ile birlikte bozulmasından dolayı yaşlılarda titreme nadirdir (68). Yaşlı ve zayıf hastalarda titreme yoğunluğu azaldığından, titremenin bu hastalarda ciddi olumsuz sonuçlara yol açma ihtimali düşüktür (27).

Cinsiyete bakıldığında, kadınlarda erkeklerden daha yüksek titreme insidansı görülmüştür (69). Sonuç olarak, hastanede yatan hastalarda titremenin baskılanması, konforun artırılmasında ve titremeyle ilgili komplikasyonların azaltılmasında mantıklı ve önemli bir adımdır.

### **2.3.4 Titremenin tedavisi**

Postanestezik titreme, postoperatif ağrı ve hipotermi nedeniyle çok yaygın bir cerrahi komplikasyondur ve hem hastalar hem de klinisyenler için önemli sonuçlar yaratmaktadır. Bu nedenle, titreme, etkin olarak tedavi edilmelidir (49). Titreme

çoğu zaman hipotermiye bir cevap olarak vücut sıcaklığını arttırmak amaçlı ortaya çıktığından tedavide ilk basamak normotermiyi sağlamak olmalıdır. Titreme tedavisi için birçok terapötik strateji mevcuttur ve çoğu ampiriktir. Ne yazık ki, titreme tedavisi yönergelerinin genel kalitesi düşüktür. Literatürdeki analizler, bireysel farmakolojik ve fiziksel tedavi seçeneklerinin etkinliğini belirlerken, titreme tedavisi hakkında genel kabul gören bir protokol yoktur ve çalışma sayısı kısıtlıdır(67). Temel olarak anestezi sonrası titreme tedavisinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler olarak sınıflanmış bir dizi terapi seçeneği mevcuttur.

#### **2.3.4.1 Farmakolojik Olmayan Terapiler**

İlaçların olumsuz etkileri, birçok klinik düzende faydalarını sınırlamaktadır. Farmakoterapi anestezi sonrası iyileşmedeki klinik etkiye müdahale edebilir, nörolojik muayeneleri engelleyebilir ve hemodinamik ve nörolojik durumu etkileyebilir. Bu nedenle, farmakolojik olmayan titreme tedavi yöntemleri ilaçlar yerine yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu yöntemler, vücut sıcaklığını titreme eşiğinin üzerinde tutarak ya da merkezi titreme refleksini ısıtılmış ciltten gelen uyarı ile maskeleyerek etki eder (70). Aktif ısıtma (elektrikli ısıtma, su sirkülasyonlu ısıtıcılar, basınçlı hava üfleme cihazları, radyant ısıtma) titreme yönetiminde perioperatif ve indüklenen hipotermi ortamlarında etkilidir. Normoterminin sürdürülmesinin en etkin yolu hastayı önceden ısıtmaktır. Önceden ısıtılmayan hastalar anestezi indüksiyonundan sonra aktif ısıtma uygulansa bile hipotermi riski altındadır (71). Buna karşılık, kanıtlar pasif kutanöz ısıtmanın (pamuklu örtü, elastik bandaj) ve vücut kor ısıtmasının (ısıtılmış akışkan, ısıtılmış hava) yararının sınırlı olduğunu göstermektedir (70). Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği (American Society of Anesthesiologists, ASA) postanestetik bakım kılavuzlarında, perioperatif titremeyi azaltmak için yaygın kullanılan aktif kutanöz ısıtma yöntemi olan basınçlı hava üfleme ısıtmayı önermektedir (72).

Spinal anestezi ile sezaryen doğumda yapılan farklı çalışmalarda üst gövdeye uygulanan basınçlı hava üfleme ısıtmanın sempatik blok aracılı vazodilatasyon ve kordan periferik ısı redistribüsyonundan önce yapılması gerektiği ifade edilmektedir(73). Bununla birlikte, alt ekstremitelerde, sempatik inhibisyon seviyesinin altında basınçlı hava üfleme ısıtma uygulayan çalışmalarda etkinlik



daha düşük bulunmuştur (64) ve bu grup hastada bu yöntem açısından en iyi uygulama alanı (üst ekstremiteler veya alt ekstremiteler) hala belirsizdir.

Isıtılmış intravenöz (iv) sıvıların ve basınçlı hava üfleme ısıtmanın birlikte uygulanması kor sıcaklık kaybını en aza indirme potansiyeline sahiptir. Basınçlı hava üfleme ısıtma hastayı dışardan ısıtır, ısınan iv sıvı redistribüsyon fazında vücut sıcaklığındaki düşüşü önleyebilir(64).

Sıcak ve nemli hava ile hava yolu ısıtması, kuru gazların solunum yoluyla buharlaşmasından kaynaklanan sıcaklık kaybını azaltarak nazofarengeal, özofageal ve kor sıcaklıklarını artırabilir (74). Ancak, ısı kaybının sadece % 10'u buharlaşma ile gerçekleşir, bu nedenle ısınan havanın titremeye etkisi çok azdır. Profilaksinin tedavi için en iyi strateji olduğu konusunda net bir fikir birliği olmamasına rağmen, postanestetik titremenin cilt yüzeyini ısıtarak ve uygulanan sıvıyı ısıtarak önlenilebileceği bildirilmiştir(63).

Uygun ısıtmanın optimal zamanlaması ve süresi, farmakolojik olmayan yöntemlerin etkinliğini en üst düzeye çıkarmak için önemli bir faktör olabilir.

#### **2.3.4.2 Farmakolojik Tedaviler**

Opioidler,  $\alpha_2$  agonistleri, antikolinergikler, santral sinir sistemi stimülanları, kortikosteroidler gibi bir çok ilacın postanestetik titreme tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir. Sıcaklık modülasyonu termal reseptörlerin, omurilik, beyin sapı, ön hipotalamus ve beyin korteksinin katılımını içeren karmaşık ve çok seviyeli bir kontrol döngüsüdür (24).

Yüksek etkili titreme tedavi ilaçları, merkezi etkili analjezikler (tramadol), opioid reseptör agonistleri (meperidin, fentanil), kolinesteraz inhibitörleri (fizostigmin) ve N-metil-D-aspartat reseptör antagonistleri (ketamin, magnezyum sülfat) olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca,  $\alpha_2$  reseptör agonistleri (klonidin, deksmedetomidin) ve antiserotonerjik (ondansetron) ve anti-enflamatuar ilaçlar (deksametazon), titreme tedavisinde az da olsa etkilidir(70).

Park ve arkadaşları yaptıkları meta analizlerinde klonidin, meperidin, tramadol, nefopam (merkezi etkili bir nonopioid analjezik) ve ketaminin en iyi performans gösteren farmakolojik ajanlar olduğunu belirtmişlerdir (49).

### 2.3.4.2.1 Opioid Reseptör Agonistleri

Meperidin, (petidin) postanestetik titreme üzerinde terapötik bir etkiye sahiptir ve mekanizmasının merkezi sinir sistemine etki eden  $\mu$  ve  $\kappa$  opioid reseptörünün aktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hem  $\mu$  hem de  $\kappa$  reseptörleri, titreme sıcaklık eşiğini azaltır. Meperidin, titreme tedavisinde ve önlenmesinde kullanılan en yaygın intravenöz ilaçtır, çünkü aynı analjezik dozunda, titremeyi önlemede diğer opioidlerden (fentanil, alfentanil, sufentanil veya morfin gibi) çok daha etkilidir. Olumsuz etkileri saptamak için yapılan çalışmalar, meperidinin bulantı ve kusma sıklığını artırabileceğini ve solunum depresyonu yaratabileceğini göstermektedir (75).

Choi ve arkadaşlarının titreme tedavi protokollerini sistematik şekilde değerlendirdikleri yayınlarında, çeşitli bireysel ve kombinasyon tedavileri incelenmiş, cilt ısıtılması ve meperidin kullanımı en sık önerilen strateji olarak bildirilmiştir (67).

Spinal anestezi altında gerçekleştirilen operasyonlarda düşük doz intratekal meperidin ile titreme önlenabilir ve kurtarma analjeziklerine duyulan ihtiyaç da azaltılabilir, ancak yine de mide bulantısı ve kusma riski artmaktadır(76). Bilindiği üzere postanestetik titreme cerrahi yara iyileşmesini olumsuz etkiler ve suturelerin açılmasına neden olabilir. Chiang ve arkadaşları, postoperatif titreme ile serbest flep yetmezliği arasındaki ilişkiyi incelemiş ve optimal bir meperidin dozunun, flep yetersizliğine bağlı reeksplorasyon insidansını azalttığı bildirilmiştir(77).

Tramadol, birden fazla bölgede etkili olan sentetik bir opioiddir. Zayıf bir opioid reseptörü agonistidir ve  $\kappa$  ve  $\sigma$  reseptörlerinde minimum aktiviteye sahiptir. Aynı zamanda kısmi norepinefrin ve 5-hidroksitriptamin (5HT) inhibitörüdür. Tramadol' N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünü inhibe eder. Seifi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada postanestetik titreme için uygulanan tramadolün petidin ile karşılaştırıldığında etkisinin benzer olduğu ve yan etki insidansının daha düşük olduğu belirtilmiştir (24). Tramadol uygulamasının (2 mg/kg), remifentanil izofluran genel anestezisi altında lomber disk ameliyatı sonrası postanestetik titreme insidansını ve yaygınlığını azalttığı bildirilmiştir(78). Ayrıca aşırı sedasyon etkisi görülmeden etkili bir titreme tedavisi ve analjezi kombinasyonu sağladığı bildirilmiştir (79). Nakagawa ve arkadaşları da anestezi indüksiyonunda

tramadol (3 mg / kg) uygulamasının, intraoperatif olarak kullanılan remifentanil konsantrasyonundan bağımsız olarak postanestetik titreme insidansını anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir (80).

#### **2.3.4.2.2 Antiserotonerjik Ajanlar**

Hipotansiyon, hipertansiyon, sedasyon, solunum depresyonu, bulantı ve kusma gibi potansiyel yan etkilerine rağmen opioid ve opioid olmayan ilaçlar postoperatif titreme tedavisinde yaygın olarak tercih edilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir meta analizde 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerinin meperidin ile karşılaştırılabilir seviyede postoperatif titremeyi önlediği görülmüştür(81).

Serotonin sistemi termoregülasyonda önemli rol oynamaktadır. Hipotalamusun preoptik alanı 5-HT<sub>3</sub> salgılar, ısı üretim yolağı aktiflenir, ve vücut sıcaklığı yükselir. Titremede ondansetronun etki mekanizması, preoptik anterior hipotalamik bölgede 5-HT geri alımının inhibisyonu ve preoptik alanda 5-HT<sub>3</sub> seviyesinin artışı ile ilgili olabilir. Ondansetron, 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti, genel olarak, bulantı kusma tedavisinde kullanılır. Ondansetron uygulamasının postanestetik titreme riskini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.(9)

#### **2.3.4.2.3 N-Metil-D-Aspartat (NMDA) Reseptörü Antagonistleri**

Ketamin nonkompetatif bir NMDA reseptör antagonistidir ve postganglionik norepinefrin alımının inhibisyonu ile merkezi bir sempatomimetik etkiye sahiptir. Etkilerinden biri de kor ile çevresel ısı redistribüsyonunu azaltmak ve dolayısı ile kor sıcaklığını muhafaza etmektir. Ameliyat sırasında düşük doz ketamin infüzyonunun (100 ng/mL kan konsantrasyonu), remifentanil bazlı anestezi sonrası postoperatif titreme insidansını azalttığı gösterilmiştir. Ketaminin remifentanil kaynaklı titremenin gelişimi üzerindeki önleyici etkisinin, anestezi sırasında NMDA reseptör antagonizması yoluyla olduğu bildirilmiştir(82).

Magnezyum sülfat, doğal bir kalsiyum antagonisti ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin nonkompetatif bir antagonistidir. Magnezyum sülfat sadece merkezi olarak etki etmez, aynı zamanda hafif bir kas gevşetici etkisi de bulunduğundan titremeyi bu yol ile de azaltır (62). Magnezyum, postoperatif titreme için etkili bir tedavi yöntemidir. Yapılan çalışmalarda magnezyumun hem

indüksiyonda tek doz uygulaması, hem de tüm operasyon boyunca infüzyonu, postoperatif titreme tedavisinde etkin bulunmuştur (62, 83). Titreme eşiğini sadece birkaç santigrat derece azaltmasına rağmen ameliyat sonrası birçok hastada normal titreme eşığının sadece biraz altında kor sıcaklıkları tespit edilmiştir. Bu nedenle, magnezyum postoperatif titremeyi hafifletmek için çoğu zaman yeterli olur (62).

#### **2.3.4.2.4 $\alpha$ 2 Reseptör Agonistleri**

$\alpha$  2 adrenerjik reseptör agonistleri, sempatik aktivitenin azalmasına ve vazokonstriktör tonusun regülasyonuna neden olarak postoperatif titreme tedavisinde etkilidir. İntraoperatif deksmedetomidin uygulaması postanestetik titremenin önlenmesinde etkin bulunmuştur(84). Klonidin ve deksmedetomidinin postoperatif titremeyi azaltabildiğine dair kanıtlar vardır, ancak deksmedetomidin verilen hastalar daha sedatize olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, bu kanıtların kalitesi çok düşüktür (85). Deksmetomidin, nöronların otomatisme hızını baskılar, merkezi termosensitiviteyi azaltır ve son olarak vazokonstriksiyon ve titreme eşiklerini azaltır. Sedasyon, bradikardi, hipotansiyon ve ağız kuruluğu gibi yan etkileri kullanımını sınırlayabilir. Deksmetomidinin, postoperatif titremenin önlenmesinde plaseboya göre üstünlük gösterdiği, ancak diğer titreme önleyici ajanlardan üstün olmadığı belirtilmektedir. Bu etki hem intravenöz hem de epidural enjeksiyonla ortaya çıkabilmektedir. Hem potansiyel yan etkileri hem yüksek fiyatı nedeni ile sadece postanestetik titreme için kullanımı önerilmemektedir (86).

#### **2.3.4.2.5 Diğer İlaçlar**

Postanestetik titreme tedavisinde fizostigmin, postanestetik titremeyi kolinerjik sistem yoluyla azaltır. Bulantı kusma yüksek kan basıncı ve taşikardiye neden olabilmektedir.

Hidrokortizon (1-2 mg/kg) uygulamasının genel anestezi altında diz artroskopisi yapılan hastalarda postoperatif titremeyi azalttığı gösterilmiştir(87).

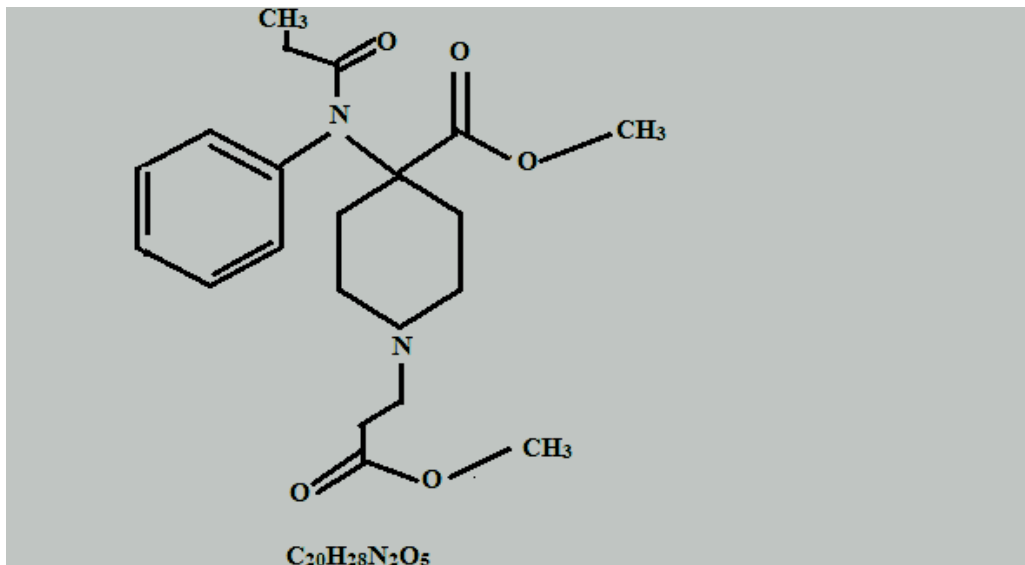
Solunum yetersizliğinde uyarıcı olarak kullanılan doksapram da postanestetik titremeyi azaltır. Santral etkili analjezik olan ve dopamin, norepinefrin ve seratonin sinaptosomal gerilim inhibitörü nefopam, en etkili postanestetik titreme ilaçlarındandır(49).

Siklooksijenaz 2 inhibitörü parekoksib hem postoperatif analjezi, hem de postoperatif titreme tedavisinde etkin bulunmuştur. Bu etkiyi prostoglandin E üzerinden yaptığı tahmin edilmektedir (88).

Çok sayıda çalışma, normotermik veya hipotermik cerrahi hastalarında titremeyi önlediği düşünülen çok çeşitli müdahalelerin etkinliğini test etmiştir. . Meperidin, klonidin, tramadol ve ketamin en çok çalışılan ve en etkili ilaçlardır.

## 2.4. REMİFENTANİL

Remifentanil; piperidin türevi, potent ve kısa etkili  $\mu$  reseptörlerine affinitesi yüksek olan sentetik bir opioid reseptör agonistidir. Bugün dünyanın birçok ülkesinde rutin olarak klinikte kullanılan remifentanil, 1996'da FDA tarafından onaylanmış olup Amerika Birleşik Devletleri'nde uygulamaya sunulmuştur (89). Fentanil ve derivelerine benzer farmakodinamik özellikleri olan tipik bir  $\mu$  (mü) opioid reseptör agonistidir,  $\delta$  (delta) ve  $\kappa$  (kappa) reseptörlerine de düşük affinitesi mevcuttur (89). Kanda ve dokularda bulunan nonspesifik esterazlar tarafından hidrolize edilen ester bağları içermesi ona diğer opioidlerden farklı ve özel bir farmakokinetik profil sağlamaktadır; ve bu özellik oldukça hızlı bir şekilde gerçekleşen klirensine ve böylece organ fonksiyonlarından bağımsız olarak etkisinin sonlanmasına olanak vermektedir.



Şekil 4.1: Remifentanilin kimyasal yapısı

### 2.4.1. Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanil bir piperidin türevi, 3-(4-metoksi karbonil-4[(-akşpropil)fenilamina]-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir (şekil 4.1). Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz şeklinde 1, 2 ve 5 mg'lık flakonlarda piyasada bulunur. İlaç sulandırılarak uygulanır ve hazırlandıktan sonra pH: 3.0 ve pKa: 7.07'dir. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, pH < 4'de 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipidde çözünür; oktanol/su partiyon katsayısı pH: 7,4 değerinde 17,9'dur. Remifentanil plazma proteinlerine (çoğunlukla  $\alpha$ 1-asid glikoprotein) % 92 oranında bağlanır.

Remifentanil, hızlı etki başlangıcına, düşük dağılım hacmine ve hızlı redistribüsyon özelliğine sahiptir. Analjezik etkisi 1 dk içinde başlayıp, 3-10 dakika içinde sonlanmaktadır. Bu nedenle de postoperatif analjeziye etkisi yoktur. Etkisinin hızlı başlayıp hızlı sonlanması klinik dozunun kolay titre edilebilmesine dolayısıyla infüzyon yoluyla verilebilmesine olanak sağlar. Terminal yarı ömrü 8,840 dakika olarak ölçülmüştür(89). 3 saat infüzyondan sonra bile remifentanilin plazma konsantrasyonunun %50'ye düşmesi 5-7 dakika sürmektedir. Oysa bu süre alfentanilde 50-60 dakikaya kadar sürebilir (90).

Hepatik ve renal yetmezlik durumlarında remifentanilin farmakokinetiği klinik olarak anlamlı şekilde değişmemektedir. Piperidin sınıfındaki diğer opioidler gibi plasentaya geçer, buna rağmen diğer opioidlerin aksine fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder(89).

Remifentanilin piyasadaki formülü glisin de içermektedir. Glisin santral sinir sisteminde inhibitor nörotransmitter olduğundan intratekal uygulama ile geri dönüşümlü motor hastalığa neden olabilir. Bu nedenle spinal ve epidural kullanıma uygun değildir (91). Nalokson remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder (92).

Çocuklarda 2-12 yaş arasında farmakokinetik profil erişkinlerle benzerdir. Geriyatrik hasta popülasyonunda ilacın etkisi daha yavaş başlamaktadır; dağılım hacmi daha küçüktür ve klirensi daha düşüktür Yapılan çalışmalarda tüm opioidlere benzer şekilde remifentanilin etki başlama zamanının yavaşladığı ve daha duyarlı

olduğuna dikkat çekilerek, artan yaşla birlikte dozun azaltılması ve uygun şekilde titre edilmesi önerilmektedir (89).

### **2.4.2 Farmakodinamik Özellikleri**

Remifentanil, etki başlangıcı, etkisi süresi, kan/etki konsantrasyon dengesi ve yarı ömrü çok kısa olan seçici  $\mu$ -opioid reseptör agonistidir. Analjezik etkinlik profili fentanile benzer, ancak alfentanilden 40-70 kez, sufentanilden ise 30 kez daha potenttir (93). Analjezik etkinin hızla çekilmesi nedeniyle postoperatif ağrı kontrolü, remifentanil kesilmeden planlanmalı ve uygulanmalıdır. Özellikle 60-90 dakika süreli infüzyonlardan sonra kesildiğinde paradoksik şekilde hiperaljeziye neden olabilmektedir (94, 95). Güçlü analjezik etkisi nedeniyle intravenöz veya volatil anestezipler ile kombine edildiğinde hipnotik ihtiyacını da azaltmaktadır.

Ambulatuvar anestezide ideal opioid ajan hızlı etki başlangıçlı, anestezinin derinliğini ve hemodinamik stabiliteyi devam ettirebilmek için kolay titre edilebilir olmalıdır. Ayrıca postanestezi yan etkileri kısa sürede düzelmelidir. Etki profiline bakıldığında remifentanil ambulatuvar anestezide en uygun opioid ajan gibi görünmektedir. Lokal ve rejyonel anestezinin uygulamaları sırasında  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  intravenöz infüzyon remifentanil ile hastalarda spontan solunum korunarak, yeterli analjezi sağlanabilmektedir(96)

Remifentanil kullanımı ile solunum depresyonu, apne, hipotansiyon, bradikardi, kas rijititesi, ajitasyon, bulantı, kusma, baş ağrısı, titreme ve kaşıntı gibi yan etkiler meydana gelebilmektedir (97).

#### **2.4.2.1 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri**

Remifentanilin hemodinamik değişkenlerdeki artış ya da azalışları doza bağlıdır;  $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 'lık dozlara kadar, sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olmaktadır. Remifentanilin kalp atım hızını ve kan basıncını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hemodinamik değişiklikler glikopirolat premedikasyonu ile azaltılabileceği gibi, intravenöz adrenerjik ajanlarla da efektif bir tedavi sağlanabilir (98). Bradikardi ve hipotansiyonun tedavisinde remifentanil infüzyon hızının azaltılması, kullanılan diğer anestezi ajanlarının azaltılması, intravenöz sıvı replasmanı da etkilidir (99).

Remifentanil, diğer opioidlerden farklı olarak 30 µg/kg dozda uygulanması halinde bile plazma histamin seviyelerini arttırmamaktadır.

#### **2.4.2.2 Solunum Sistemi Üzerine Olan Etkileri**

Remifentanil doza bağımlı olarak solunumu deprese eder. Diğer fentanil analoglarının aksine, remifentanilin solunumu deprese edici etkisi infüzyon süresinin artması ile değişmemektedir (98). Remifentanilin diğer µ opioidlere birincil üstünlüğü, anestezi sırasında ventilasyon kontrol altındayken belirgin solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılıp, infüzyon kesildikten sonraki 10 dakika içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır. Aynı şekilde remifentanil infüzyonu sırasında spontan solunumda olan bir hastada gelişen solunum depresyonu, ilacın kesilmesi ile hızla (genelde 3 dakika içinde) geri dönecektir. Diğer anestezi ajanlarının yokluğunda, kan konsantrasyonu 4-5 µg/ml olduğunda respiratuar baskılanma görülmeye başlar. Remifentanilin solunum depresyonu yapan etkisi diğer opioidlerde olduğu gibi gerektiğinde naloksonla geri döndürülebilir(100).

#### **2.4.2.3 Santral Sinir Sistemi Ve Sinir Kas Kavşağına Etkileri**

Elektroensefalogramda (EEG) doza bağlı baskılanmaya neden olurken 8 µg/kg doza kadar remifentanil uygulanan hastalarda epileptik değişiklikler görülmemiştir(99). Merkezi kan akımı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer opioidlere benzerdir. Kafa içi basınç artışı olan hastalarda güvenle kullanılmaktadır.

Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesi insidansında ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanilin etkileri çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanil ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. Bu nedenle remifentanilin başlangıç dozu bir dakika içinde 1 µg/kg'ı aşmamalıdır. Hipnotik ajanlar ve nöromusküler blokerler kullanıldığında kas rijiditesi görülme insidansı düşmektedir. İnfüzyon hızının azaltılması veya kesilmesi, nöromusküler ajan kullanılması ile kas rijiditesi önlenir (101).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Çalışma protokolü

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu 'nun 31.07.19 tarihinde 2019/13-33 (KA-19055) numaralı kararı ile etik olarak uygun bulunmuş olup; Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan 14.08.19 tarihli yazı ile araştırma izni alınmıştır.

Çalışmamız, prospektif gözlemsel klinik çalışma şeklinde dizayn edilmiş olup; Ekim - Aralık 2019 tarihleri arasında genel anestezi altında mastektomi ve tiroidektomi geçiren hastalar dahil edilmiştir.

Genel anestezi altında belirtilen zaman aralığında tiroidektomi ve mastektomi geçiren hastalar arasından;

- 18-70 yaş aralığında,
- ASA 1-2 olan,
- Sevofluran ve remifentanil anestezisi alan,
- Perioperatif normotermik olan,
- Premedikasyon almayan,

Anestezi yönetiminde;

- 2.5 mg/kg propofol, 1 mcg/kg fentanil, 0.6 mg/kg roküronyum ile anestezi indüksiyonu yapılan,
- Anestezi idamesinde sevofluranı MAC 1 olacak şekilde alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalar bir gün önce serviste değerlendirilmiş, çalışma anlatılmış ve aydınlatılmış gönüllü olur formu alınmıştır.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise;

- Acil cerrahiye alınan hastalar
- Body mass index (BMI) 30'dan büyük olan hastalar,
- ASA 3-4 olan hastalar,
- 4 saatten uzun süren cerrahiler,
- Çalışmaya rızası olmayan hastalar,
- Belirtilen ilaçlar dışında hipnotik ve ya narkotik alan hastalar olarak belirlenmiştir.

Bütün hastalar intraoperatif dönemde zorlu hava üflemleri ısıtıcılar ile, derlenme ünitesinde ise sıcak örtüler ile ısıtılmıştır.

Ayılma ünitesinde intraoperatif verilen remifentanil dozuna göre 0.05-1 mcg/kg/dk alanlar düşük doz (L grubu), 1.5-2 mcg/kg/dk alanlar yüksek doz (H grubu) olarak gruplandırılmıştır.

Perioperatif dönemde hastalara verilen ilaçlar, uygulanan anestezi induksiyon ve idamesi, anestezi ve cerrahi süreleri, hemodinamik parametreler, verilen intravenöz sıvı miktarları, remifentanil kesilmesinden itibaren ekstübasyon süresi, vücut sıcaklıkları gibi veriler her vakada rutin olarak tutulan anestezi formundan elde edilmiştir.

Gruplandırılan hastalara derlenme ünitesinde 0, 10, 20, 30. dakikalarda nabız, ortalama arter basıncı, vücut sıcaklığı, oksijen saturasyonu, yatak başı titreme değerlendirme skalası (Bedside shivering assesment scale- BSAS)(tablo 3.1), vizüel analog skala (VAS)(şekil 3.1), modifiye aldrete derlenme skoru (tablo 3.2) kaydedilmiştir.

Tüm hastalara ağrı tedavisi için operasyon bitiminden 15 dakika önce 1 gr parasetamol ve 20 mg tenoksikam yapılmıştır. Postoperatif bulantı ve kusma için profilaktik ilaç yapılmamıştır.

**Tablo 3.1:** Yatak başı titreme değerlendirme skalası (Bedside shivering assesment scale- BSAS)

Skor	Derece	Tanım
0	Yok	Masseter , boyun veya göğüs palpasyonunda titreme olmaması
1	Hafif	Sadece boyun ve/veya toraksta sınırlı titreme olması
2	Orta	Üst ekstremitelerin belirgin hareketleri ile birlikte titreme olması (boyun ve toraksa ek olarak)
3	Ciddi	Gövdede, üst ve alt ekstremiteleri kapsayan titreme olması



**Şekil 3.1 :** Vizüel Analog Skala (VAS)

**Tablo 3.2:** Modifiye Aldrete Skoru (MAS)

<b>Aktivite</b> (emirle veya serbest hareketle)	4 ekstremitte	2 puan
	2 ekstremitte	1 puan
	0 ekstremitte	0 puan
<b>Solunum</b>	Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme	2 puan
	Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme	1 puan
	Apneik	0 puan
<b>Dolaşım</b>	Kan basıncı $\pm$ 20 mmHg preanesteziik dönem	2 puan
	Kan basıncı $\pm$ 20 – 50 mmHg preanesteziik dönem	1 puan
	Kan basıncı $\pm$ 50 mmHg preanesteziik dönem	0 puan
<b>Şuur</b>	Tam uyanık	2 puan
	Seslenerek uyandırılıyor	1 puan
	Yanıt yok	0 puan
<b>Oksijen Satürasyonu</b>	Oda havasında > % 92	2 puan
	% 90 SpO <sub>2</sub> için O <sub>2</sub> inhalasyonu gerekli	1 puan
	O <sub>2</sub> desteği ile < % 90	0 puan

Bu çalışmada birincil amaç, remifentanil infüzyonunun düşük ve yüksek dozlarının postoperatif titremeye üzerine etkilerini kıyaslamaktır.

Çalışmanın ikincil amaçları ise;

- Her iki grup için vaka içi hemodinamik verileri karşılaştırmak
- Remifentanil infüzyonunun kesilmesinden sonraki ekstübasyon sürelerini karşılaştırmak
- Derlenme ünitesinde hastaları değerlendirerek derlenme seviyelerini ve ağrı düzeylerini karşılaştırmak
- Derlenme ünitesinde postoperatif hemodinamik verileri ve postoperatif bulantı kusma gibi komplikasyonları karşılaştırmaktır.

### 3.2 İstatistiksel Analiz

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Nicel veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma veya medyan, çeyrek sapma (IQR) şeklinde belirtilirken nitel veriler frekans (n) ve yüzde (%) şeklinde belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi normal dağılmayan veri için iki Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümlerin analizinde başlangıç ölçüme göre yüzde değişim değeri ( $\text{yüzde değişim} = \frac{\text{son ölçüm} - \text{ilk ölçüm}}{\text{ilk ölçüm}}$ ) ve fark skoru ( $\text{Fark} = \text{son ölçüm} - \text{ilk ölçüm}$ ) hesaplanarak gruplar arasında karşılaştırmalar bu değişimler üzerinden gerçekleştirilmiştir. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0.05$  olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi SPSS23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

Belirtilen tarih aralığında kliniğimizde alınan hastalardan çalışma için uygun kriterlere sahip olan 80 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu grup içindeki 37 hastaya L grubuna uyan dozda, 43 hastaya H grubuna uyan dozda remifentanil infüzyonu uygulanmıştır.

**Tablo 4.1:** Demografik veriler

		<b>Grup L (n=37)</b>	<b>Grup H (n=43)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>		47,46±12,83	45,37±9,41	0,416
<b>BMI</b>		27,89±2,85	25,81±3,58	0,07
<b>Hematokrit</b>		40,1±3,6	40,3±3,4	0,826
<b>Operasyon</b>	Mastektomi (n,%)	19, %51,4	23, %53,5	0,849
	Tiroidektomi (n, %)	18, %48,6	20, %46,5	
<b>Cinsiyet</b>	Kadın (n,%)	29, %78,4	36, %83,7	0,542
	Erkek (n,%)	8, %21,6	7, %16,3	

Tablo 4.1’de hastaların demografik verileri sunulmuştur.

Grup L deki hastaların; yaş ortalaması 47,46±12,83, vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması 27,89±2,85, hematokrit değeri ortalaması 40,1±3,6 iken Grup H de; yaş ortalaması 45,37±9,41 vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması 25,81±3,58 hematokrit değeri ortalaması 40,3±3,429 dır.

Grup L de 29 kadın hasta (%78,4) ve 8 erkek hasta (%21,6), Grup H de ise; 36 kadın hasta (%83,7) ve 7 erkek (%16,3) çalışmaya dahil edilmiştir. Grup L de hastaların %51,4’üne (n:19) mastektomi, %48,6’sına (n:18) tiroidektomi uygulanmıştır. Grup H de ise hastaların %53,5’una (n:23) mastektomi , %46,5’ine (n:20) tiroidektomi operasyonu uygulanmıştır.

Her iki grup için demografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır (Tablo 4.1).

#### **Tablo 4.2: Medikal Özellikler**

		Grup L (n=37)	Grup H (n=43)	p değeri
<b>ASA</b>	<i>I (n,%)</i>	18, %48,6	28, %65,1	0,137
	<i>II (n,%)</i>	19, %51,4	15, %34,9	
<b>Ek Hastalıklar</b>	<i>Hipertansiyon</i>	4, %10,8	4, %9,3	0,79
	<i>Diyabetes mellitus</i>	4, %10,8	2, %4,7	
	<i>Hipertansiyon + diyabetes mellitus</i>	3, %8,1	1, %2,3	
	<i>Nöropsikiyatrik hastalıklar</i>	1, %2,7	1, %2,3	
	<i>Tiroid hastalıkları</i>	2, %5,4	5, %11,6	
	<i>Koroner arter hastalıkları</i>	3, %8,1	2, %4,7	
	<i>Diğer hastalıklar</i>	2, %5,4	1, %2,3	

Tablo 4.2’de hastaların medikal özellikleri sunulmuştur. Buna göre Grup L de 18 hasta (%48,6) ASA 1, 19 hasta ASA 2 şeklinde değerlendirilmiştir. 4 hastada hipertansiyon, 4 hastada diyabetes mellitus, 3 hastada hipertansiyon beraberinde diyabetes mellitus öyküsü bulunmaktadır. Grup H de 28 hasta (%65,1) ASA 1, 15 hasta (%34,9) ASA 2 şeklinde değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak iki grup arasında medikal özellikler açısından fark saptanmamıştır (Tablo 4.2).

**Tablo 4.3:** Kullanılan ilaçlar

		Grup L (n=37)	Grup H (n=43)	p değeri
<b>Kullanılan İlaçlar</b>	<i>Antihipertansif ilaçlar</i>	5, %13,5	4, %9,3	0,334
	<i>Oral antidiyabetikler</i>	4, %10,8	1, %2,3	
	<i>Tiroid ilaçları</i>	2, %5,4	5, %11,6	
	<i>Kardiyak ilaçlar</i>	3, %8,1	2, %4,7	
	<i>Diğer</i>	4, %10,8	1, %2,3	

Tablo 4.3'te hastaların rutin kullandıkları ilaçlar görülmektedir. Buna göre Grup L de 5 hasta antihipertansif ilaç, 4 hasta oral antidiyabetik, 2 hasta tiroid hormon replasmanı, 3 hasta kardiyak ilaç, 4 hasta da bunlar dışında kalan ilaçlar kullanmaktadır. Grup H de 4 hasta antihipertansif ilaç, 1 hasta oral antidiyabetik, 5 hasta tiroid hormon replasmanı, 2 hasta kardiyak ilaç, 1 hasta da bunlar dışında kalan ilaçlar kullanmaktadır. Kullanılan ilaçlara bakıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 4.3).

**Tablo 4.4:** İntraoperatif Ek Tedavi

		Grup L (n=37)	Grup H (n=43)	p değeri
<b>Perioperatif Ek tedavi</b>	<i>Efedrin (n,%)</i>	4, %10,8	6, %14	0,790
	<i>Steroid (n,%)</i>	2, %5,4	1, %2,3	
	<i>Esmolol (n,%)</i>	1, %2,7	1, %2,3	

Tablo 4.4'te intraoperatif dönemde uygulanan ilaçlar görülmektedir. Buna göre, Grup L de 4 hastaya (%10,8) efedrin, 2 hastaya (%5,4) steroid 1 hastaya da (%2,7) esmolol tedavisi uygulanmıştır. Grup H de ise 6 hastaya (%14) efedrin, 1 hastaya (%2,3) steroid, 1 hastaya da esmolol tedavisi uygulanmıştır. İntraoperatif ek tedavilere bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.4).

**Tablo 4.5:** İntraoperatif Vücut Sıcaklığı

	Grup L (n=37)	Grup H (n=43)	p değeri
	Ort ± SD	Ort ± SD	
<i>Ortalama vücut sıcaklığı (°C)</i>	36,14±0,23	36,16±0,30	0,732
<i>Operasyon sonu vücut sıcaklığı (°C)</i>	36,11±0,33	36,14±0,34	0,714

Tablo 4.5'te intraoperatif olarak 15 dakikalık periyotlarda kaydedilen vücut sıcaklıkları ortalaması ve operasyon odasından çıkmadan önceki vücut sıcaklıkları ortalaması görülmektedir. Buna göre; Grup L deki hastaların intraoperatif ortalama vücut sıcaklıkları 36,14±0,23 (°C), operasyon odasından çıkıştaki ortalama vücut sıcaklığı 36,11±0,33 (°C) olarak ölçülmüştür. Grup H de ise, intraoperatif ortalama vücut sıcaklıkları 36,16±0,30 (°C) operasyon odasından çıkıştaki ortalama vücut sıcaklığı 36,14±0,34 (°C) olarak kaydedilmiştir. İntraoperatif ortalama vücut sıcaklığı ve ameliyathane odasından çıkıştaki ortalama vücut sıcaklıkları değerlerine



bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( Tablo 4.5).

**Tablo 4.6:** Hemodinamik Parametreler

		<b>Grup L (n=37)</b>	<b>Grup H (n=43)</b>	<b>p değeri</b>
		<b>Ort ± SD</b>	<b>Ort ± SD</b>	
<b>Ortalama arter basıncı</b>	indüksiyon öncesi	92,76 ± 14,19	95,44 ± 14,87	0,413
	indüksiyon sonrası	77,51 ± 9,46	78,51 ± 11,33	0,493
	intraoperatif ortalama	73,22 ± 8,20	71,09 ± 8,10	0,075
<b>Kalp hızı (atım/dk)</b>	indüksiyon öncesi	81,70 ± 12,92	81,00 ± 11,77	0,800
	indüksiyon sonrası	75,05 ± 11,83	74,98 ± 14,25	0,835
	intraoperatif ortalama	70,35 ± 9,50	67,14 ± 7,77	0,334
<b>Oksijen satürasyonu</b>	indüksiyon öncesi	95,84 ± 1,34	95,51 ± 1,87	0,369
	indüksiyon sonrası	98,43 ± 0,90	98,44 ± 1,18	0,407
	intraoperatif ortalama	98,38 ± 0,98	98,33 ± 1,15	0,498

Tablo 4.6’da grupların intraoperatif hemodinamik parametreleri sunulmuştur. Grup L de ortalama arter basıncı indüksiyon öncesi  $92,76 \pm 14,19$  mmHg, indüksiyon sonrası  $77,51 \pm 9,46$  mmHg ve intraoperatif ortalama  $73,22 \pm 8,20$  mmHg olarak kaydedilmiştir. Grup H de ise, ortalama arter basıncı indüksiyon öncesi  $95,44 \pm 14,87$  mmHg, indüksiyon sonrası  $78,51 \pm 11,33$  mmHg ve

intraoperatif ortalama  $71,09 \pm 8,10$  mmHg olarak ölçülmüştür. İki grup arasında intraoperatif dönemde ortalama arter basınçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 4.6).

Kalp hızlarına bakıldığında Grup L de indüksiyon öncesi  $81,70 \pm 12,92$  atım/dk indüksiyon sonrası  $75,05 \pm 11,83$  atım/dk ve intraoperatif ortalama  $70,35 \pm 9,50$  atım/dk olarak ölçülmüştür. Grup H de kalp hızı indüksiyon öncesi  $81,00 \pm 11,77$  atım/dk, indüksiyon sonrası  $74,98 \pm 14,25$  atım/dk ve intraoperatif ortalama  $67,14 \pm 7,77$  atım/dk olarak ölçülmüştür. İki grup arasında intraoperatif kalp hızı değerleri açısından anlamlı fark yoktur (Tablo 4.6).

Oksijen saturasyonu değerlerine bakıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 4.6).

**Tablo 4.7:** Operasyon, anestezi ve ekstübasyon süresi

	<b>Grup L (n=37)</b>	<b>Grup H (n=43)</b>	<b>p değeri</b>
Verilen iv sıvı (ml) (ortalama $\pm$ standart sapma)	758,65 $\pm$ 314,71	720,46 $\pm$ 248,49	0,546
Operasyon süresi(dk) (Medyan,(IQR))	85(40)	82(30)	0,813
Anestezi süresi (dk) (Medyan,(IQR))	105(48)	105(30)	0,775
Ekstübasyon süresi (dk) (Medyan,(IQR))	10(7)	14(4)	<b>0,004</b>

Tablo 4.7’de grupların intraoperatif verilen intravenöz sıvı miktarı, operasyon süresi, anestezi süresi ve remifentanil kesilmesinden itibaren ekstübasyon süresi sunulmuştur. Grup L de ortalama intravenöz sıvı miktarı  $758,65 \pm 314,71$  ml, Grup H de ise  $720,46 \pm 248,49$  ml olarak kaydedilmiştir. Verilen sıvı miktarı açısından gruplar arasında fark bulunamamıştır (Tablo 7).

Grup L de operasyon sürelerinin ortanca değeri 85 dakika (IQR:40), anestezi sürelerinin ortanca değeri ise 105 dakikadır (IQR:48). Grup H de ise operasyon sürelerinin ortanca değeri 82 dakika (IQR:30), anestezi sürelerinin ortanca değeri ise 105 dakikadır (IQR:30). Gruplar arasında operasyon süresi ve anestezi süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 4.7).

Remifentanil kesilmesinden itibaren ekstübasyon süresi ortancası Grup L de 10 dakika (IQR:7) iken Grup H de 14 dakikadır (IQR:4). Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.7).

**Tablo 4.8:** Derlenme Ünitesinde Hastaların Ortalama BSAS Titreme Skorları

	Grup L (n=37)		Grup H (n=43)		p değeri
	Ort ± SD	n	Ort ± SD	n	
Derlenme 0. dk	0,19 ± 0,62	5	0,74 ± 0,98	18	<b>0,003</b>
Derlenme 10.dk	0,08 ± 0,28	3	0,33 ± 0,57	11	<b>0,019</b>
Derlenme 20.dk	0,03 ± 0,16	1	0,07 ± 0,26	2	0,388
Derlenme 30.dk	0,03 ± 0,16	1	0,00 ± 0,00	0	0,324

Tüm hastalara derlenme ünitesinde yatak başı titreme değerlendirme skalası (Bedside shivering assesment scale- BSAS) uygulanmış olup Tablo 4.8’de dakikalara göre ortalama BSAS skoru değerleri sunulmuştur.

0. dakikada ölçülen BSAS skoru değerlerinin ortalaması Grup L için  $0,19 \pm 0,62$ , Grup H de ise  $0,74 \pm 0,98$  olarak ölçülmüştür (p:0,003). Ayrıca 0. dakikada Grup L’ye dahil olan 5 hasta titremişken, Grup H’de 18 hasta titremiştir.

10. dakikada kaydedilen ortalama BSAS skoru değerleri ise Grup L de  $0,08 \pm 0,28$  iken, Grup H de  $0,33 \pm 0,57$ ’dir (p:0,019). 0. ve 10. dakikalarda ölçülen BSAS skoru değerlerindeki gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

20. dakikada Grup L için ortalama BSAS skoru değeri  $0,03 \pm 0,16$  iken, Grup H de  $0,07 \pm 0,26$ ’dir (p:0,388). 30. dakikada ise, Grup L için ortalama BSAS skoru değeri  $0,03 \pm 0,16$  iken Grup H de hastaların hiçbirinde 30.dakikada titreme görülmemiştir (p:0,324). 20. ve 30. dakikalarda gruplar arasında ortalama BSAS skoru değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 4.8).

**Tablo 4.9:** Titreme Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Demografik Dağılımları

		Grup 1 (n:23)	Grup 2 (n:57)	p değeri
Cinsiyet	Kadın	20	45	0,34
	Erkek	3	12	
Yaş	40 yaş ve altı	4	20	0,14
	40 yaş üstü	19	37	
BMI	25 ve altı	6	18	0,71
	25 üstü	17	39	

Tablo 4.9’da titreme gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik dağılımları görülmektedir. Grup 1 titreme görülen, grup 2 ise titreme görülmeyen hastalardan oluşmaktadır. Titreme görülen bu 23 hastanın 5’i Grup L’ye dahilken, 18 tanesi Grup H’ye dahildir.

Buna göre, gruplar arasında hastaların cinsiyet, yaş ve BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 4.9).

**Tablo 4.10:** Derlenme Ünitesinde Hastaların Ortalama Ağrı Skorları

	Grup L (n=37)		Grup H (n=43)		p değeri
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
0.dakika VAS	2,54	1,22	2,44	1,28	0,726
10. dakika VAS	2,54	1,19	2,79	0,94	0,298
20. dakika VAS	2,43	1,01	2,79	0,86	0,091
30. dakika VAS	2,32	1,03	2,65	0,78	0,111

Tablo 4.10’da hastaların derlenme ünitesinde zamana göre ortalama ağrı skorları sunulmuştur. Tüm hastalara derlenme ünitesinde 0, 10, 20, 30. dakikalarda vizüel analog skala (VAS) skoru bakılmıştır.

0. dakikada Grup L de ortalama VAS skoru değeri  $2,54 \pm 1,22$  iken, Grup H de  $2,44 \pm 1,28$ ’dir. (p:0,726). 10. dakikada Grup L için ortalama VAS skoru değeri  $2,54 \pm 1,19$  iken Grup H için  $2,79 \pm 0,94$ ’tür (p:0,298). Grup L için 20. dakikada kaydedilen ortalama VAS skoru değeri  $2,43 \pm 1,01$  ,Grup H için ise  $2,79 \pm 0,86$ ’dır (p:0,091). 30. dakikada ise, Grup L de ortalama VAS skoru değeri  $2,32 \pm 1,03$  iken, Grup H de  $2,65 \pm 0,78$ ’dir (p:0,111).

Farklı zamanlarda ortalama VAS skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( Tablo 4.10 ).

**Tablo 4.11:** Derlenme Ünitesinde Hastaların Ortalama Vücut Sıcaklıkları

	Grup L (n=37)		Grup H (n=43)		p değeri
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
0. dakika	36,12	0,43	36,17	0,44	0,629
10. dakika	36,17	0,45	36,24	0,45	0,523
20. dakika	36,14	0,48	36,25	0,45	0,284
30. dakika	36,18	0,43	36,21	0,42	0,771

Tablo 4.11’da hastaların derlenme ünitesinde 0, 10, 20, 30. dakikalardaki ortalama vücut sıcaklık değerleri görülmektedir.

0. dakikada Grup L de vücut sıcaklığı ortalaması  $36,12 \pm 0,43$  iken, Grup H de  $36,17 \pm 0,44$  tür (p:0,629). 10. dakikada Grup L için ortalama  $36,17 \pm 0,45$  iken, Grup H de vücut sıcaklığı ortalaması  $36,24 \pm 0,45$  tir (p:0,523). 20. dakikada Grup L ortalama değerler  $36,14 \pm 0,48$  iken Grup H de  $36,25 \pm 0,45$  tir (p:0,284). 30. dakikada ise, Grup L için vücut sıcaklığı ortalamaları  $36,18 \pm 0,43$  iken, Grup H de  $36,21 \pm 0,42$  dir (p:0,771).

0, 10, 20, 30. dakikalardaki ortalama vücut sıcaklığı değerlerine bakıldığında iki grup için istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 4.11).

**Tablo 4.12:** Derlenme Ünitesinde Hastaların Ortalama Arter Basınçları (OAB)

	Grup L (n=37)		Grup H (n=43)		p değeri
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
0.dakika OAB	92,19	15,05	94,51	12,72	0,457
10.dakika OAB	89,62	12,75	91,28	10,91	0,533
20.dakika OAB	88,86	12,30	89,63	9,84	0,759
30.dakika OAB	87,84	12,40	88,42	9,81	0,816

Tablo 4.12’de hastaların derlenme ünitesinde 0,10,20,30. dakikalardaki ortalama arter basınç (OAB) değerleri görülmektedir.

0. dakikada Grup L de ortalama arter basıncı değeri  $92,19 \pm 15,05$  mmHg iken, Grup H de  $94,51 \pm 12,72$  mmHg dir (p:0,457). 10. dakikada Grup L için ortalama arter basıncı değeri  $89,62 \pm 12,75$  mmHg iken, Grup H de  $91,28 \pm 10,91$  mmHg dir (p:0,533). 20. dakikada Grup L için ortalama arter basıncı değeri  $88,86 \pm 12,30$  mmHg iken, Grup H de  $89,63 \pm 9,84$  mmHgdir. (p:0,759). 30. dakikada ise, Grup L için ortalama arter basıncı değeri  $87,84 \pm 12,40$  mmHg iken Grup H de  $88,42 \pm 9,81$  mmHg’dir (p:0,816).

0, 10, 20, 30. dakikalardaki ortalama arter basıncı değerlerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 4.12).

**Tablo 4.13:** Derlenme Ünitesinde Hastaların Ortalama Kalp Hızları

	Grup L (n=37)		Grup H (n=43)		p değeri
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
0.dakika kalp hızı	77,24	11,61	76,40	12,03	0,750
10.dakika kalp hızı	74,11	11,27	75,40	10,80	0,604
20.dakika kalp hızı	72,38	10,63	72,05	8,66	0,878
30.dakika kalp hızı	73,08	10,39	71,63	8,33	0,490

Tablo 4.13’de hastaların derlenme ünitesinde 0,10,20,30. dakikalardaki ortalama kalp hızları görülmektedir. Buna göre, 0. dakikada Grup L de ortalama kalp hızı değeri  $77,24 \pm 11,61$  atım/dk iken, Grup H de  $76,40 \pm 12,03$  atım/dk dır (p:0,750). 10. dakikada Grup L de ortalama kalp hızı değeri  $74,11 \pm 11,27$  atım/dk iken, Grup H de  $75,40 \pm 10,80$  atım/dk dır (p:0,604). 20. dakikada Grup L de kaydedilen ortalama kalp hızı değeri  $72,38 \pm 10,63$  iken, Grup H  $72,05 \pm 8,66$  atım/dk dır (p:0,878). 30. Dakikada ise Grup L ortalama kalp hızı değeri  $73,08 \pm 10,39$  atım/dk iken, Grup H de  $71,63 \pm 8,33$  atım/dk dır. (p:0,490).

0, 10, 20, 30. dakikalardaki ortalama kalp hızı değerlerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 4.13).



**Tablo 4.14:** Derlenme Ünitesinde Hastaların Ortalama Oksijen Satürasyonu Değerleri

	Grup L (n=37)		Grup H (n=43)		p değeri
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
0.dakika oksijen satürasyonu (%)	95,81	1,88	96,12	2,75	0,571
10.dakika oksijen satürasyonu (%)	96,62	2,05	97,30	1,90	0,127
20.dakika oksijen satürasyonu (%)	97,08	1,82	97,53	1,59	0,238
30.dakika oksijen satürasyonu (%)	97,49	1,50	97,81	1,40	0,317

Tablo 14’de hastaların derlenme ünitesinde 0,10,20,30. dakikalardaki ortalama oksijen satürasyonu değerleri görülmektedir. Buna göre, 0. Dakikada Grup L de ortalama oksijen satürasyonu değeri  $95,81 \pm 1,88$  iken, Grup H de  $96,12 \pm 2,75$ ’tir (p:0,571). 10. dakikada Grup L de ortalama oksijen satürasyonu değeri  $96,62 \pm 2,05$  iken, Grup H de  $97,30 \pm 1,90$ ’dır (p:0,127). 20. dakikada Grup L de kaydedilen ortalama oksijen satürasyonu değeri  $97,08 \pm 1,82$  iken, Grup H de  $97,53 \pm 1,59$ ’dur (p:0,238). 30. dakikada ise Grup L de ortalama oksijen satürasyonu değeri  $97,49 \pm 1,50$  iken, Grup H de  $97,81 \pm 1,40$ ’tır (p:0,317).

0, 10, 20, 30. dakikalardaki ortalama oksijen satürasyonu değerlerine bakıldığında iki grup için istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 4.14).

**Tablo 4.15:** Modifiye Aldrete Skoru (MAS) değerleri

	Grup L (n=37)		Grup H (n=43)		p değeri
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
0.dakika MAS	7,49	0,51	6,95	0,82	<b>0,001</b>
10.dakika MAS	8,43	0,60	7,67	0,75	<b>&lt;0,001</b>
20.dakika MAS	8,86	0,59	8,42	0,70	<b>0,003</b>
30.dakika MAS	9,24	0,55	8,74	0,62	<b>&lt;0,001</b>

Tablo 4.15'te hastaların derlenme ünitesinde bakılan ortalama Modifiye Aldrete Skoru (MAS) değerleri sunulmuştur.

0. dakikada Grup L de ortalama MAS skoru  $7,49 \pm 0,51$  iken, Grup H de  $6,95 \pm 0,82$ 'dir (p:0,001). 10. dakikada Grup L de ortalama MAS skoru  $8,43 \pm 0,60$  iken, Grup H de  $7,67 \pm 0,75$ 'dir (p:<0,001). 20. dakikada Grup L de ortalama MAS skoru  $8,86 \pm 0,59$  iken, Grup H de  $8,42 \pm 0,70$ 'tir (p:0,003). 30. Dakikada ise Grup L de ortalama MAS skoru  $9,24 \pm 0,55$  iken, Grup H de  $8,74 \pm 0,62$ 'dir (p:<0,001).

0, 10, 20, 30. dakikalarda gruplar arasında ortalama MAS skoru değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (Tablo 4.15).

**Tablo 4.16:** Derlenme Ünitesinde Hastaların Bulantı-Kusma Oranları

		<b>Grup L</b> (n=37)	<b>Grup H</b> (n=43)	<b>p değeri</b>
<b>Postoperatif bulantı</b> (n,%)		3(%8,1)	7(%16,3)	0,326
<b>Postoperatif kusma</b> (n,%)		0(%0)	1(%2,3)	1,000

Tablo 4.16’te derlenme ünitesinde hastaların bulantı, kusma ve ayılma ünitesinde uygulanan ek tedavileri görülmektedir. Buna göre, ayılma ünitesinde Grup L de 3 hastada (%8,1) bulantı şikayeti varken, Grup H de hastaların %16,3’ünde (n:7) bulantı görülmüştür (p:0,326). Grup L de hastaların hiçbirinde kusma görülmezken, Grup H de hastaların %2.3’ünde (n:1) kusma görülmüştür (p:1,00).

**Tablo 4.17:** Derlenme Ünitesinde Hastalara Uygulanan Ek Tedaviler

<b>Uygulanan ek tedavi</b> (n,%)	<b>yok</b>	33(%89,2)	28(%65,1)	0,095
	<b>metokloropromid</b>	1(%2,7)	4(%9,3)	
	<b>petidin</b>	2(%5,4)	8(%18,6)	
	<b>ondansetron</b>	1(%2,7)	3(%7)	

Ayılma ünitesinde uygulanan tedavilere bakıldığında, Grup L de hastalardan %2,7’sine (n:1) metokloropromid, %5,4’üne (n:2) petidin, %2,7’sine (n:1) ondansetron uygulanmıştır. Grup H de ise, hastaların %9,3’üne (n:4) metokloropromid, %18,6’sına (n:8) petidin, %7’sine (n:3) ondansetron uygulanmıştır.

Ayılma ünitesinde postoperatif bulantı, kusma ve uygulanan ek tedavilere bakıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 4.16).

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, remifentanil infüzyonunun, inhalasyon anestezisine eklendiği genel anestezi uygulaması ile tiroidektomi ve meme cerrahisi geçiren hastalardan, ‘yüksek’ doz remifentanil almış olanlarda postoperatif titreme sıklığının, ‘düşük’ doz alanlardan daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Titreme etyolojik olarak temelde iki tipe ayrılabilir. En sık görülen tip, hipotermiye cevap olarak kutanöz vazokonstriksiyon ile korelasyon gösteren termoregülatuar titremedir(57) Titreme etyolojisinde ikinci neden olarak kutanöz vazodilatasyon ve muhtemelen ağrı ile ilişkili olan termoregülatuar olmayan titremelerdir(58). Anestezi sonrası titremenin nedenine yönelik çalışmalarda, vücut ısısı değişiklikleri ön planda araştırılan nedenlerden olmuştur. Bizim çalışmamızda da, her iki grup için de ameliyathane ortam ısısı 22-24°C’de tutulmuş, tüm hastalar hava üfleli ısıtıcılar ile aktif olarak ısıtılmıştır. Perioperatif dönemde ve ayılma ünitesinde tüm hastalar normotermik seyretmiştir. İki grup için de perioperatif ve ayılma ünitesinde ölçülen vücut sıcaklıkları bakımından farklılık gözlenmemiştir. Dolayısı ile, yüksek doz remifentanil alan hasta grubunda daha fazla meydana gelen titremenin nedeninin hipotermiden bağımsız olduğunu düşünüyoruz.

Kim ve arkadaşlarının ambulatuvar ürolojik cerrahilerde önceden ısıtılmış ve oda sıcaklığındaki intravenöz sıvıların postanestezik hipotermi ve titreme insidansı üzerine etkilerini araştırdıkları ve 87 kadın hastayı dahil ettikleri çalışmalarında önceden ısıtılmış intravenöz sıvı verilen hastalarda hipotermi ve titreme insidansını daha düşük bulmuşlardır(102).

Horn ve arkadaşlarının kombine epidural ve genel anestezi altında majör abdominal cerrahi geçiren 99 hastada yapmış oldukları çalışmada, 33 hastayı hiç ısıtmamışlar, 33 hastayı epidural kateter yerleştirdikten sonra ve anestezi indüksiyonundan önce 15 dakika ısıtmışlar, 33 hastayı da hem epidural kateter takılmadan önce, hem de takıldıktan sonra 15’er dakika ısıtmışlardır(103). Hiç ısıtılmayan hastaların %72’sinde, epidural kateter yerleştirildikten sonra ısıtılan hastaların %6’sında hipotermi görülmüş, epidural kateterden önce ve sonra ısıtılan hastalarda ise hiç hipotermi görülmemiştir. Biz de çalışmamızda hastaları aktif olarak ısıttık ve tüm hastalar normotermik seyretti.

Anestezi sonrası titremede bir diğer neden postoperatif ağrı olarak göze çarpmaktadır(58). Bizim çalışmamızda, derlenme ünitesinde postoperatif 0, 10, 20, 30. dakikalarda hastalara vizüel analog skala ile ağrı değerlendirilmesi yapılmıştır. Ayrıca tüm hastalara ağrı tedavisi için vaka bitiminden 15 dakika önce 1 gr parasetamol ve 20 mg tenoksikam olacak şekilde aynı ağrı tedavi protokolü uygulanmıştır. Düşük doz remifentanil alan grup ile yüksek doz remifentanil alan grup arasında postoperatif ağrı açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ayrıca, tüm hastaların VAS skorları 4'ten daha küçüktür. Bu nedenle, bizim çalışmamızda titremenin ağrıdan bağımsız olduğunu düşünüyoruz.

Crossley ve arkadaşları yaptıkları çalışmada postoperatif titremenin cinsiyet, yaş, verilen anestezi ilaçları gibi bir çok faktörden etkilendiğini belirtmişlerdir(3). Biz de çalışmamızda aynı cerrahi tiplerini geçiren ve aynı standart ilaçlar ile uyutulan vakaları inceledik. Dolayısıyla, yüksek doz remifentanil grubunda daha fazla titreme görmemizin nedeninin kullanılan diğer ilaçlardan bağımsız olduğunu düşünüyoruz.

Nakasuji ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, yüksek ve düşük doz remifentanil alan hasta grupları arasında postoperatif vizüel analog skala değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır(60). Yine Röhm ve arkadaşları tarafından yapılan propofol ve remifentanil ile sağlanan total intravenöz anestezi ile desfluran ve fentanil anestezisinin postoperatif titreme üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, derlenme ünitesindeki ağrı skorları benzer bulunmuştur(59). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında ağrı skorları benzer bulunmuştur.

Nakasuji ve arkadaşları, 50 hasta üzerinden remifentanilin postoperatif titreme üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Remifentanili 0,1 mcg/kg/dk dozunda alan hastaları düşük doz grubuna, 0,25 mcg/kg/dk dozunda alan hastaları yüksek doz grubuna dahil etmişlerdir. Sonra hastalar uyandıktan sonra operasyon odasında ve jinekoloji servisinde hastaların titreme skorlarına bakılmış ve yüksek doz remifentanil alan grupta daha fazla postanestezi titreme olduğunu görmüşlerdir(60).

Nakagawa ve arkadaşları tramadolün postoperatif titreme tedavisi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Hastaları yüksek doz remifentanil alan ama tramadol almayan, yüksek doz remifentanil alıp tramadol de alan, düşük doz remifentanil alan ama tramadol almayan, düşük doz remifentanil alıp tramadol de alan olmak üzere 4

temel gruba ayırmışlardır. Sonuç olarak tramadolün postoperatif titremeyi azalttığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada, remifentanili 0,15-0,25 mcg/kg/dk dozunda alanlar düşük doz grubuna, 1-1,5 mcg/kg/dk alanlar ise yüksek doz grubuna dahil edilmiştir ve remifentanil dozunun postanesteziik titremeye etkisini gösterememişlerdir(80). Bu dozlar bizim kliniğimizde rutin olarak kullanılan dozların üzerindedir, biz çalışmamızda düşük doz grubu olarak 0,05-0,1 mcg/kg/dk, yüksek doz grubu olarak 0,15-0,2 mcg/kg/dk remifentanil doz aralığını belirledik. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan daha yüksek dozlarda remifentanil kullanılmış ve titreme açısından fark bulunamamıştır. Buna karşılık bizim çalışmamızda daha düşük doz aralığında titremede artış görülmüştür.

Jung ve arkadaşlarının sufentanil ve remifentanil infüzyonlarının postoperatif titreme üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, remifentanil infüzyonunun postoperatif titremeyi sufentanil infüzyonuna göre arttırdığı kanısına varmışlardır. Ayrıca, yüksek doz remifentanil alan hastalarda postanesteziik titreme insidansını yüksek bulmuşlardır(104). Bu bulgu bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir. Hoshijima ve arkadaşları remifentanil ile diğer opioidleri postoperatif titreme açısından karşılaştırdıkları ve 18 randomize kontrollü çalışmayı dahil ettikleri bir meta analizde, remifentanilin fentanil ve alfentanil ile karşılaştırıldığında artmış postoperatif titreme insidansı ile ilişkili olduğunu, sufentanil ile ilişkili titreme insidansının remifentanil ile benzer olduğunu göstermişlerdir (51).

Biz de çalışmamızda , hastaların derlenme ünitesinde 0, 10, 20, 30. dakikalarda yatak başı titreme değerlendirme skalası (Bedside shivering assesment scale- BSAS) ile titremesini değerlendirdik. Derlenme ünitesine ilk geldikleri anda ve onuncu dakikada ölçülen titreme değerlerini yüksek doz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Yüksek doz grubunda titreme insidansının yüksek olmasının nedeninin akut opioid toleransı olabileceğini düşünüyoruz.

Postoperatif titreme, hasta konforunu azaltan ve özellikle oksijen tüketimini, karbondioksit üretimini ve katekolamin salınımını artırarak çeşitli sistemik problemlere yol açan bir komplikasyondur(51, 105). Titremeyle birlikte oksijen tüketimi dramatik olarak yükselir ve metabolik ısı üretimi bazal seviyeye göre %600'e kadar yükselebilir(3, 106). Bizim çalışmamızda, hastaların oksijen tüketimleri ölçülmemiştir, fakat gruplar arasında derlenme ünitesinde bakılan oksijen

satürasyonu değerleri birbirine benzer bulunmuştur. Bunun nedeni derlenme ünitesine gelen hastalara 4 lt/dk'dan maske ile oksijen desteği verilmesi olabilir.

Geç derlenme, respiratuar depresyon ve apne, özellikle intravenöz opioid kullanımını sonucu gelişebilen yan etkiler olarak karşımıza çıkmaktadır. Fakat remifentanil, infüzyon hızı veya süresine bakılmaksızın, bilişsel işlevlerin erken dönmesi bakımından klinik olarak önemli bir avantaj sunar. Özdemir ve arkadaşlarının direk laringoskopi operasyonunda remifentanilin farklı dozlarının hemodinamik cevap, stres yanıtı ve derlenme üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada, 5. dakikada tüm gruplarda Modifiye Aldrete skoru değeri 9'dan büyük bulunmuştur. Nakasuji ve arkadaşlarının yapmış olduğu yüksek doz remifentanilin postoperatif titreme üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada, bizim çalışmamızla benzer dozda iki grup oluşturulmuş, yüksek ve düşük remifentanil grubu arasında ilacın kesilmesinden itibaren ekstübasyon süreleri her iki grupta da ortalama 15 dakika olarak bulunmuştur(60). Röhm ve arkadaşlarının propofol remifentanil ile sağlanan total intravenöz anestezi (TİVA) ile desfluran fentanil anestezişinin postoperatif titreme üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada, TİVA grubu ortalama 10 dakikada ekstübe olur iken desfluran fentanil grubu ise 7 ortalama 7 dakikada ekstübe olmuştur(59). Ayrıca derlenme odasına giriş MAS skorları TİVA grubunda daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da düşük doz grubu ilacın kesilmesinden itibaren ortalama 10 dakikada ekstübe olur iken, yüksek doz grubu 14 dakikada ekstübe oldu. ayrıca, derlenme odasında 0'ıncı dakikada ve 10'uncu dakikada MAS skorunu yüksek doz grubunda daha düşük bulduk. 10 dakikadan sonrasında ise gruplar arasında MAS skorları klinik olarak anlamlı bulunmadı. Bu nedenle özellikle anestezi sonrası erken dönemde hastaların yakın takibi gerekli olacaktır.

Apfel ve arkadaşları yapmış olduğu bir çalışmada, opioid kullanımını postoperatif bulantı ve kusma için 4 temel risk faktörü arasında tanımlamışlardır(107). Genel anestezi yönetiminde özellikle fentanil kullanımının postoperatif bulantı ve kusmayı arttırdığı, anestezi den derlenmeyi geciktirdiği bilinmektedir(108). Remifentanilin son derece kısa yarı ömrü nedeni ile postoperatif bulantı ve kusmaya daha az sebep olacağını varsaymak mümkündür. Bizim çalışmamızda da, gruplar arasında bulantı ve kusma insidansları istatistiksel olarak

anamlı bulunmamıştır, fakat yüksek doz grubundaki hastalarda daha fazla bulantı görülmüş ve bu hastalara bulantı için daha fazla tedavi verilmiştir. Bu farklılığın klinik olarak anlamlı olduğu kanaatindeyiz. Ayrıca yüksek doz remifentanil alan hastalarda anestezi sonrası bulantı ve kusma için tedavi önlemlerinin alınması gerektiğini düşünöyoruz.

Opioidler özellikle diğer anestetik ilaçlarla birlikte uygulandığında, kardiyak fonksiyonlarda önemli değişikliklere neden olabilir. Opioidlerin doz bağımlı olarak cerrahi strese karşı hipotalamo-adrenal yanıtı baskılanma ve sempatik sinir sistemi baskılanması yaptığı bilinmektedir(109). Bazı opioidler vagus siniri aracılı bradikardiye neden olabilir. Özellikle opioidlerin akut uygulaması vazodilatasyona ve sempatik tonun azalmasına bradikardi ve hipotansiyona neden olabilir. Benzodiazepinler ile birlikte uygulandığında, opioidler kardiyak outputu önemli ölçüde azaltabilir. Benzer şekilde, opioidler inhale anestetiklerle birlikte uygulandığında da bu etkiler görülebilir(110).

Myre ve arkadaşları, laparoskopik funduplikasyon operasyonunda yüksek ve düşük doz remifentanil infüzyonunun plazma ketakolamin düzeyine etkisini araştırmışlardır. Düşük doz remifentanil alan grup 0,13 mcg/kg/dk, yüksek doz remifentanil alan grup ise 0,39 mcg/kg/dk dozunda remifentanil almıştır. Plazma noradrenalin düzeyi pnömoperitonyum ve cerrahi müdahale anında her iki grupta da yükselmiş olup, plazma adrenalin düzeyi yüksek doz remifentanil verilen grupta daha düşük bulunmuştur(111). Bu sonuçlar ile, yüksek doz remifentanil dozu ile sempatik sinir sisteminin adrenaline bağlı aktivasyonunun baskılandığı sonucuna varmışlardır. Ayrıca her iki grupta sistolik tansiyon ve kalp hızı değerleri birbirine benzer bulunmuştur.

Park ve arkadaşlarının intraoperatif yüksek doz remifentanilin postoperatif boğaz ağrısına etkisini araştırdıkları bir çalışmada, yüksek doz remifentanil olarak 0,25 mcg/kg/dk, düşük doz olarak da 0,05 mcg/kg/dk dozunda remifentanil vermişlerdir. Hastalara entübasyon öncesi ve entübasyondan 2 dakika sonra ortalama arter basıncı ve kalp hızı bakılmış ve her iki grup arasında ortalama arter basınçları ve kalp hızı değerleri benzer bulunmuştur(112).

Röhm ve arkadaşları propofol ve remifentanil ile sağlanan total intravenöz anestezi ile desfluran ve fentanil anestezisinin postoperatif titreme üzerine etkilerini



araştırtırmışlardır. Bir gruba 1,5-2 mg/kg/saat propofol ve 0,25mcg/kg/dk remifentanil verilmiş, diğer gruba ise 3 mcg/kg/saat fentanil ve desfluran anestezisi verilmiştir. Sonra tım hastalara indüksiyondan önce ve derlenme ünitesinde 15 dakikada bir ortalama arter basıncı ve kalp hızı değerleri bakılmış ve her iki grup arasında benzer değerler bulunmuştur(59).

Bizim çalışmamızda da indüksiyondan önce, indüksiyondan sonra, intraoperatif 5 dakikada bir, derlenme ünitesinde 0, 10, 20, 30. dakikalarda ortalama arter basıncı ve kalp hızı değerleri kaydedilmiştir ve iki grup arasında benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Bu sonuçlar, iyi bir monitorizasyon ile remifentanilin yüksek dozlarının da klinikte güvenle kullanılabileceği kanaatini doğurmuştur.

Eydi ve arkadaşlarının ketamin ve petidinin postoperatif titreme üzerine etkilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, cinsiyet, kilo ve fiziksel durumun postoperatif titreme üzerine etkilerinin olmadığı sonucuna varmışlardır(113).

Nakasuji ve arkadaşlarının yapmış olduğu yüksek ve düşük doz remifentanil kullanılan hastaların postoperatif titremelerinin kıyaslandığı bir çalışmada, cinsiyet, yaş ve fiziksel durumun postoperatif titreme üzerine etkilerinin olmadığı sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızda da, yaş, vücut kitle indeksi, cinsiyet, ASA sınıflaması, ek sistemik hastalıklar, günlük kullanılan ilaçlar gibi demografik ve medikal özellikler bakımından hasta grupları arasında fark gözlenmemiştir.

## 6. SONUÇ

İntraoperatif kullanılan remifentanilin daha yüksek dozları vücut sıcaklığı sabit tutulduğu ve ağrı kontrol altında olduğu zaman dahi daha yüksek oranda titremeye sebep olmaktadır. Bu hastaların derlenmesi de daha uzun sürmektedir. Buna rağmen hastaların hemodinamik parametreleri stabil seyretmekte, yeterli oksijenizasyon sağlanabilmekte ve titreme etkisi oldukça kısa sürmektedir. Bu sonuçlara göre, remifentanilin yüksek dozlarının postoperatif titreme insidansında önemli bir etyolojik neden olduğu ve intraoperatif yüksek doz remifentanil alan hastalarda postoperatif titreme açısından yakın takip ve erken tedavinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

## 7.KAYNAKLAR

1. Eberhart LH, Doderlein F, Eisenhardt G, Kranke P, Sessler DI, Torossian A, et al. Independent risk factors for postoperative shivering. *Anesthesia and analgesia*. 2005;101(6):1849-57.
2. Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J, Jansen J-P, Wall C, Remy B, et al. A randomized, blind comparison of remifentanyl and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. 1997;85(5):1014-9.
3. Crossley AJA. Six months of shivering in a district general hospital. 1992;47(10):845-8.
4. Sessler DI, Rubinstein EH, Moayeri AJA. Physiologic responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. 1991;75(4):594-610.
5. Röhm K, Riechmann J, Boldt J, Schuler S, Suttner S, Piper SJA. Physostigmine for the prevention of postanesthetic shivering following general anaesthesia-a placebo-controlled comparison with nefopam. 2005;60(5):433-8.
6. Egan TD, Lemmens H, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. 1993;79(5):881-92.
7. Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, White JL, Pace NL, Westenskow DR, et al. Opioid-volatile anesthetic synergy: a response surface model with remifentanyl and sevoflurane as prototypes. *Anesthesiology*. 2006;105(2):267-78.
8. Crozier T, Kietzmann D, Döbereiner BJEjoa. Mood change after anaesthesia with remifentanyl or alfentanil. 2004;21(1):20-4.
9. Zhao M, Joo DTJATJotASoA. Enhancement of spinal N-methyl-D-aspartate receptor function by remifentanyl action at  $\delta$ -opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance. 2008;109(2):308-17.
10. Sessler DI, Todd MMJATJotASoA. Perioperative heat balance. 2000;92(2):578-.
11. Jung KT, Kim SH, Lee HY, Dal Jung J, Yu BS, Lim KJ, et al. Effect on thermoregulatory responses in patients undergoing a tympanoplasty in accordance to the anesthetic techniques during PEEP: a comparison between inhalation anesthesia with desflurane and TIVA. 2014;67(1):32.
12. Bock M, Müller J, Bach A, Böhrer H, Martin E, Motsch JJBjoa. Effects of preinduction and intraoperative warming during major laparotomy. 1998;80(2):159-63.
13. Sessler DIJATJotASoA. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. 2008;109(2):318-38.
14. Bajwa SJS, Gupta S, Kaur J, Singh A, Parmar SJJoa, clinical pharmacology. Reduction in the incidence of shivering with perioperative dexmedetomidine: A randomized prospective study. 2012;28(1):86.
15. Guyton AJTomp. Body temperature, temperature regulation, and fever. 1976:955-69.
16. Chan AMH, Ng KFJ, Tong EWN, Jan GSKJCJoA. Control of shivering under regional anesthesia in obstetric patients with tramadol. 1999;46(3):253-8.
17. Shafer SL, Dexter F, Brull SJ. Deadly heat: economics of continuous temperature monitoring during general anesthesia. *LWW*; 2014.

18. Buggy D, Crossley AJBoA. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and post-anaesthetic shivering. 2000;84(5):615-28.
19. Romanovsky AAJoP-R, integrative, Physiology c. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. 2007;292(1):R37-R46.
20. Cannon B, Nedergaard JJPr. Brown adipose tissue: function and physiological significance. 2004;84(1):277-359.
21. Plattner O, Semsroth M, Sessler DI, Papousek A, Klasen C, Wagner OJA. Lack of nonshivering thermogenesis in infants anesthetized with fentanyl and propofol. 1997;86(4):772-7.
22. Jan De Witte M, Sessler DIJA. Perioperative shivering. 2002;96(2):467-84.
23. Bindu B, Bindra A, Rath GJJoA, clinical pharmacology. Temperature management under general anesthesia: Compulsion or option. 2017;33(3):306.
24. Lopez MBRjoa, care i. Postanaesthetic shivering—from pathophysiology to prevention. 2018;25(1):73.
25. Sessler DIJATJotASoA. Complications and treatment of mild hypothermia. 2001;95(2):531-43.
26. Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM, Schroeder M, Ozaki M, Kurz A, et al. Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. 1995;82(3):662-73.
27. De Witte J, Sessler DIJATJotASoA. Perioperative Shivering Physiology and Pharmacology. 2002;96(2):467-84.
28. Perl T, Rhenius A, Eich C, Quintel M, Heise D, Bräuer AJOM. Conductive warming and insulation reduces perioperative hypothermia. 2012;7(3):284-9.
29. Kurz A, Sessler DI, Christensen R, Dechert MJATJotASoA. Heat balance and distribution during the core-temperature plateau in anesthetized humans. 1995;83(3):491-9.
30. Sessler DI, Olofsson CI, Rubinstein EHJA. The thermoregulatory threshold in humans during nitrous oxide-fentanyl anesthesia. 1988;69(3):357-64.
31. Hanagata K, Matsukawa T, Sessler D, Miyaji T, Funayama T, Koshimizu M, et al. Isoflurane and sevoflurane produce a dose-dependent reduction in the shivering threshold in rabbits. 1995;81(3):581-4.
32. Annadata R, Sessler D, Tayefeh F, Kurz A, Dechert MJATJotASoA. Desflurane slightly increases the sweating threshold but produces marked, nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. 1995;83(6):1205-11.
33. Ozaki M, Sessler DI, Suzuki H, Ozaki K, Tsunoda C, Atarashi KJA, et al. Nitrous oxide decreases the threshold for vasoconstriction less than sevoflurane or isoflurane. 1995;80(6):1212-6.
34. Bräuer A. Perioperative Temperature Management: Cambridge University Press; 2017.
35. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Ozaki M, Matsukawa T, Schroeder M, et al. Propofol causes a dose-dependent decrease in the thermoregulatory threshold for vasoconstriction but has little effect on sweating. 1994;81(2):353-60.
36. 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. 1997;86(5):1046-54.

37. El-Gamal N, El-Kassabany N, Frank SM, Amar R, Khabar HA, El-Rahmany HK, et al. Age-related thermoregulatory differences in a warm operating room environment (approximately 26 C). 2000;90(3):694-8.
38. Xiong J, Kurz A, Sessler DI, Plattner O, Christensen R, Dechert M, et al. Isoflurane produces marked and nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. 1996;85(2):240-5.
39. Hooper VD, Chard R, Clifford T, Fetzer S, Fossum S, Godden B, et al. ASPAN's evidence-based clinical practice guideline for the promotion of perioperative normothermia. 2009;24(5):271-87.
40. Pit M, Tegelaar R, Venema PJBjou. Isothermic irrigation during transurethral resection of the prostate: effects on peri-operative hypothermia, blood loss, resection time and patient satisfaction. 1996;78(1):99-103.
41. Zhou J, Poloyac SMJEoodm, toxicology. The effect of therapeutic hypothermia on drug metabolism and response: cellular mechanisms to organ function. 2011;7(7):803-16.
42. Leslie K, Bjorksten AR, Ugoni A, Mitchell PJA, Analgesia. Mild core hypothermia and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia for craniotomy. 2002;94(5):1298-303.
43. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RDJA. Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. 1991;74(5):815-9.
44. Beaufort A, Wierda J, Belopavlovic M, Nederveen P, Kleef U, Agoston SJEjoaS. The influence of hypothermia (surface cooling) on the time-course of action and on the pharmacokinetics of rocuronium in humans. 1995;11:95-106.
45. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe III DM, Hoffman MJJoT, Surgery AC. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. 2004;56(6):1221-8.
46. Hopf HW, Hunt TK, West JM, Blomquist P, Goodson WH, Jensen JA, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. 1997;132(9):997-1004.
47. 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. 1993;78(3):468-76.
48. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S, et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events: a randomized clinical trial. 1997;277(14):1127-34.
49. Park SM, Mangat HS, Berger K, Rosengart AJJCcm. Efficacy spectrum of antishivering medications: meta-analysis of randomized controlled trials. 2012;40(11):3070-82.
50. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramer MRJA, Analgesia. Pharmacological treatment of postoperative shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. 2002;94(2):453-60.
51. Hoshijima H, Takeuchi R, Kuratani N, Nishizawa S, Denawa Y, Shiga T, et al. Incidence of postoperative shivering comparing remifentanyl with other opioids: A meta-analysis. 2016;32:300-12.
52. Israel DJ, Pozos RSJJoAP. Synchronized slow-amplitude modulations in the electromyograms of shivering muscles. 1989;66(5):2358-63.

53. Henneman EJMp, ed. Mountcastle VB. Mosby CV. Organization of the motoneuron pool: The size principle. 1980.
54. Lupandin IJNN. Regulation of the function of gamma-and alpha-motor neurons of antagonist muscles during cold tremor in the cat. 1983;15(3):242-8.
55. Sankar-Maharaj S, Chen D, Hariharan SJJJoPN. Postoperative shivering among cannabis users at a public hospital in Trinidad, West Indies. 2018;33(1):37-44.
56. Grahn DA, Heller HCJAJoP-R, Integrative, Physiology C. Activity of most rostral ventromedial medulla neurons reflect EEG/EMG pattern changes. 1989;257(6):R1496-R505.
57. Horn E-P, Sessler DI, Standl T, Schroeder F, Bartz H-J, Beyer JC, et al. Non-thermoregulatory shivering in patients recovering from isoflurane or desflurane anesthesia. 1998;89(4):878-86.
58. Horn E-P, Schroeder F, Wilhelm S, Sessler DI, Standl T, von dem Busche K, et al. Postoperative pain facilitates nonthermoregulatory tremor. 1999;91(4):979-.
59. Röhm KD, Riechmann J, Boldt J, Suttner SW, Piper SNJMsm. Total intravenous anesthesia with propofol and remifentanil is associated with a nearly twofold higher incidence in postanesthetic shivering than desflurane-fentanyl anesthesia. 2006;12(11):CR452-CR546.
60. Nakasuji M, Nakamura M, Imanaka N, Tanaka M, Nomura M, Suh SJBjoa. Intraoperative high-dose remifentanil increases post-anaesthetic shivering. 2010;105(2):162-7.
61. Dal D, Kose A, Honca M, Akinci S, Basgul E, Aypar UJBjoa. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. 2005;95(2):189-92.
62. Wadhwa A, Sengupta P, Durrani J, Akça O, Lenhardt R, Sessler DI, et al. Magnesium sulphate only slightly reduces the shivering threshold in humans. 2005;94(6):756-62.
63. Tie H-T, Su G-Z, He K, Liang S-R, Yuan H-W, Mou J-HJBa. Efficacy and safety of ondansetron in preventing postanesthesia shivering: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2014;14(1):12.
64. Cobb B, Cho Y, Hilton G, Ting V, Carvalho BJA, Analgesia. Active warming utilizing combined IV fluid and forced-air warming decreases hypothermia and improves maternal comfort during cesarean delivery: a randomized control trial. 2016;122(5):1490-7.
65. Ostheimer GW, Datta SJRAPM. Observations in the postpartum recovery room after various local anesthetic techniques. 1981;6(1):13-7.
66. Sharkey A, Gulden R, Lipton J, GIESECKE AHJBBJoA. Effect of radiant heat on the metabolic cost of postoperative shivering. 1993;70(4):449-50.
67. Choi K-E, Park B, Moheet AM, Rosen A, Lahiri S, Rosengart AJA, et al. Systematic Quality Assessment of Published Antishivering Protocols. 2017;124(5):1539-46.
68. Frank SM, Fleisher LA, Olson KF, Gorman RB, Higgins MS, Breslow MJ, et al. Multivariate Determinants of Early Postoperative Oxygen Consumption in Elderly Patients Effects of Shivering, Body Temperature, and Gender. 1995;83(2):241-9.
69. Conti D, Ballo P, Boccalini R, Boccherini A, Cantini S, Venni A, et al. The effect of patient sex on the incidence of early adverse events in a population of elderly patients. 2014;42(4):455-9.

70. Park B, Lee T, Berger K, Park SM, Choi K-E, Goodsell TM, et al. Efficacy of nonpharmacological antishivering interventions: a systematic analysis. 2015;43(8):1757-66.
71. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology*. 2008;109(2):318-38.
72. Apfelbaum JL, Silverstein JH, Chung FF, Connis RT, Fillmore RB, Hunt SE, et al. Practice guidelines for postanesthetic care: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. *Anesthesiology*. 2013;118(2):291-307.
73. Chung SH, Lee B-S, Yang HJ, Kweon KS, Kim H-H, Song J, et al. Effect of preoperative warming during cesarean section under spinal anesthesia. 2012;62(5):454.
74. Forstot RMJJoca. The etiology and management of inadvertent perioperative hypothermia. 1995;7(8):657-74.
75. Dabir S, Jahandideh M, Abbasiazari M, Kouzekanani H, Parsa T, Radpay BJPJS. The efficacy of a single dose of pethidine, fentanyl and morphine in treating postanesthesia shivering. 2011;24(4):513-7.
76. Lin Y-C, Chen C-Y, Liao Y-M, Liao AH-W, Lin P-C, Chang C-CJSr. Preventing shivering with adjuvant low dose intrathecal meperidine: A meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. 2017;7(1):15323.
77. Chiang MH, Chung KC, Syue YJ, Chia-Shen Yang J, Chien CY, Kuo YRJM. The role of meperidine in reduction of postanesthetic shivering and its possible impact on flap outcomes. 2014;34(2):106-11.
78. Heid F, Grimm U, Roth W, Piepho T, Kerz T, Jage JJEjoa. Intraoperative tramadol reduces shivering but not pain after remifentanil–isoflurane general anaesthesia. A placebo-controlled, double-blind trial. 2008;25(6):468-72.
79. Mohta M, Kumari N, Tyagi A, Sethi A, Agarwal D, Singh MJA. Tramadol for prevention of postanaesthetic shivering: a randomised double-blind comparison with pethidine. 2009;64(2):141-6.
80. Nakagawa T, Hashimoto M, Hashimoto Y, Shirozu K, Hoka SJBa. The effects of tramadol on postoperative shivering after sevoflurane and remifentanil anesthesia. 2017;17(1):1.
81. Zhou C, Zhu Y, Liu Z, Ruan LJJoIMR. 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists for the prevention of postoperative shivering: a meta-analysis. 2016;44(6):1174-81.
82. Nakasuji M, Nakamura M, Imanaka N, Tanaka M, Nomura M, Suh SHJA, et al. An intraoperative small dose of ketamine prevents remifentanil-induced postanesthetic shivering. 2011;113(3):484-7.
83. Ryu J-H, Kang M-H, Park K-S, Do S-HJBjoa. Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. 2008;100(3):397-403.
84. Hoffman J, Hamner CJJdosr, reports i. Effectiveness of dexmedetomidine use in general anesthesia to prevent postoperative shivering: a systematic review protocol. 2015;13(2):37-48.
85. Lewis SR, Nicholson A, Smith AF, Alderson PJCDoSr. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of shivering following general anaesthesia. 2015(8).
86. Liu Z-X, Xu F-Y, Liang X, Zhou M, Wu L, Wu J-R, et al. Efficacy of dexmedetomidine on postoperative shivering: a meta-analysis of clinical trials. 2015;62(7):816-29.

87. Pawar MS, Suri N, Kaul N, Lad S, Khan RMJCJoAJcda. Hydrocortisone reduces postoperative shivering following day care knee arthroscopy. 2011;58(10):924.
88. Shen H, Chen Y, Lu K-z, Chen JJjosr. Parecoxib for the prevention of shivering after general anesthesia. 2015;197(1):139-44.
89. Glass PS, Gan TJ, Howell SJA, Analgesia. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. 1999;89(4S):7.
90. Bovill JJCL, New York. Opioid drugs: Anaesthetic Physiology and Pharmacology. 1st edi. 1997:227-52.
91. Scott LJ, Perry CM. Remifentanyl: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs*. 2005;65(13):1793-823.
92. Mason P. Remifentanyl. *Intensive & critical care nursing*. 2002;18(6):355-7.
93. Lentschener C, Ghimouz A, Bonnichon P, Pepion C, Gomola A, Ozier YJAAs. Remifentanyl-propofol vs. sufentanyl-propofol: optimal combinations in clinical anesthesia. 2003;47(1):84-9.
94. Guignard B, Bossard A, Coste CJPP. Intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. 2001;1(1):84-5.
95. Hwang W, Lee J, Park J, Joo JJBa. Dexmedetomidine versus remifentanyl in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study. 2015;15(1):21.
96. Servin F, Desmouts J, Watkins WJA, Analgesia. Remifentanyl as an analgesic adjunct in local/regional anesthesia and in monitored anesthesia care. 1999;89(4S):28.
97. Battershill AJ, Keating GMJCD. Spotlight on remifentanyl: its analgesic and sedative use in the intensive care unit. 2006;20(6):519-22.
98. Patel SS, Spencer CM. Remifentanyl. *Drugs*. 1996;52(3):417-27; discussion 28.
99. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL, et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanyl versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. 1996;83(2):348-53.
100. White PJMSa. Ambulatory (outpatient) anesthesia. 2005:2589-635.
101. Coruh B, Tonelli MR, Park DR. Fentanyl-induced chest wall rigidity. *Chest*. 2013;143(4):1145-6.
102. Kim G, Kim MH, Lee SM, Choi SJ, Shin YH, Jeong HJJJoa. Effect of pre-warmed intravenous fluids on perioperative hypothermia and shivering after ambulatory surgery under monitored anesthesia care. 2014;28(6):880-5.
103. Horn EP, Bein B, Broch O, Iden T, Bohm R, Latz SK, et al. Warming before and after epidural block before general anaesthesia for major abdominal surgery prevents perioperative hypothermia: A randomised controlled trial. *European journal of anaesthesiology*. 2016;33(5):334-40.
104. Jung KT, So KY, Jee IG, Kim SHJTjoms. Effect of intraoperative infusion of sufentanyl versus remifentanyl on postoperative shivering in Korea: a prospective, double-blinded, randomized control study. 2018;48(4):737-43.
105. Sessler DJToAteCL. Temperature monitoring: In: Miller RD. 1994:1370.
106. Tsukamoto M, Hitosugi T, Esaki K, Yokoyama TJJoO, Surgery M. Risk factors for postoperative shivering after oral and maxillofacial surgery. 2016;74(12):2359-62.



107. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. 2004;350(24):2441-51.
108. Shirakami G, Teratani Y, Segawa H, Matsuura S, Shichino T, Fukuda KJJoa. Omission of fentanyl during sevoflurane anesthesia decreases the incidences of postoperative nausea and vomiting and accelerates postanesthesia recovery in major breast cancer surgery. 2006;20(3):188-95.
109. Schricker T, Carli F, Schreiber M, Wachter U, Geisser W, Lattermann R, et al. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. 2000;90(2):450-5.
110. Chen A, Ashburn MA. Cardiac Effects of Opioid Therapy. Pain medicine (Malden, Mass). 2015;16 Suppl 1:S27-31.
111. Myre K, Raeder J, Rostrup M, Buanes T, Stokland O. Catecholamine release during laparoscopic fundoplication with high and low doses of remifentanil. Acta anaesthesiologica Scandinavica. 2003;47(3):267-73.
112. Park JH, Lee YC, Lee J, Kim H, Kim HC. The influence of high-dose intraoperative remifentanil on postoperative sore throat: a prospective randomized study: A CONSORT compliant article. Medicine. 2018;97(50):e13510.
113. Eydi M, Golzari SE, Aghamohammadi D, Kolahdouzan K, Safari S, Ostadi ZJA, et al. Postoperative management of shivering: a comparison of pethidine vs. ketamine. 2014;4(2).