

# Anestezi ve Titreme

## ANESTHESIA AND SHIVERING

Dr. Elif Bengi ŞENER,<sup>a</sup> Dr. A. Haydar ŞAHİNOĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, SAMSUN

### Özet

Anestezi sonrası titreme, genel anesteziden uyanan hastaların %40-60'ında termoregülatuar mekanizmayı gösteren santral hipotermi ve periferik vazokonstriksiyonu takiben görülmektedir. Bugün için termoregülasyonun multiple ve her tip dokudan kaynaklanan sinyallerle düzenlendiği bilinmektedir. Ancak bazı sınırlı olgular hariç, ısı monitörizasyonu hala standart uygulamada yerini almamış ve peroperatif periyotta kor ısı değişimini azaltacak önlemler üzerinde de yeterince durulmamıştır.

Titreme; genel ve rejyonel anestezide eşlik ederek hasta için rahatsızlık ve çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. Önlenmesi ve tedavisi için doğru adımlar atılmalıdır. En etkili önleme ve tedavi yöntemi; sıcak hava ve sıcak sıvı ile ısıtmadır. Tedavide morfin, fentanil, meperidin, nefopam, tramadol, fizostigmin gibi ajanlar tercih edilebilir.

Bu derlemede, postanestezik titreme fiziyojisi, termoregülatuar mekanizmaların organizasyonu, farmakolojik-non-farmakolojik önleme metotları ve efektif tedavisi gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Anestezi, titreme

**Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2005, 3:92-100**

### Abstract

Postanesthetic shivering occurs in 40-60% of patients recovering from general anesthesia following central hypothermia and peripheral vasoconstriction indicating that it is thermoregulatory mechanism. Now, thermoregulation is known to be based on multiple signals from every type of tissue. Unfortunately, except in some isolated cases temperature monitoring has not yet become a standart practice, nor is the measures instituted to lessen changes in core temperature during the perioperative period.

Shivering is an accompanying part of general and regional anesthesia and it leads to various consequences and discomfort to the patient, proper steps must be taken for its prevention and treatment. The most effective measures for prevention and treatment are forced air warming and fluid warming. In treatment, it may be prefer pharmacologic agents such as morphine, fentanyl, meperidine, nefopam, tramadol, physostigmine.

In this article, the physiology of postanesthetic shivering, organization of the thermoregulatory mechanism, pharmacological and non pharmacological prevention methods, and effective management were reviewed.

**Key Words:** Anesthesia, shivering

**M**emeliler ve kuşlar internal vücut ısısının sabit tutulması gereken homeotermik canlılardır. İnternal vücut ısısı normalden belirgin olarak saptığında, metabolik fonksiyonlar genellikle bozulur ve ölümle sonuçlanabilir.<sup>1</sup> Homeotermik canlılarda normal vücut fonksiyonlarının optimizasyonu sürecinde vücut iç ısısını dar bir sınırdan tutmak için, çevre ısı değişiklikleri-

ne defansı termoregülatuar merkez koordine eder. Termoregülatuar merkez, insanlarda 37°C olan vücut kor ısısını normalin  $\pm 0.2^\circ\text{C}$  sınırları içinde tutulmasını sağlar.<sup>1</sup> 1950'lerin sonlarına doğru, soğuğa maruz kalan farelerin hipotalamik ısısında düşme olmaksızın titredikleri gözlemlendiğinde, ciltten kaynaklanan termal uyarıların önemi farkedilmiştir.<sup>1</sup> 1960'lı yıllarda ise, fiziologlar hipotalamus ve cilt dışında başka bölgelerin de ısıtılması ve soğutulması sırasında, aktif termoregülasyon yanıtının oluştuğunu rapor etmişlerdir. Bugün için, termoregülasyonun multiple ve her tip dokudan kaynaklanan sinyallerle düzenlendiği kabul edilmiştir.<sup>1</sup> Ancak bazı sınırlı olgular hariç, ısı monitörizasyonu hala standart uygulamada ye-

**Geliş Tarihi/Received:** 05.04.2005

**Kabul Tarihi/Accepted:** 10.05.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Elif Bengi ŞENER  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, SAMSUN  
bengimd@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

rini almamış ve peroperatif periyotta kor ısı değişimini azaltacak önlemler üzerinde de yeterince durulmamıştır.

İstenmeyen hipotermi, postoperatif dönemde kardiyak morbiditede artış, cerrahi yara yeri enfeksiyonları ve hastanede kalış süresinde uzama, cerrahi kan kaybı ve kan transfüzyon gereksiniminde artış gibi sayısız yan etkilere yol açabilir.<sup>1</sup> Hipotermi, çeşitli teknikler ve ilaçlarla önlenemesine rağmen, peroperatif dönemde görülen önemli bir problemdir. Peroperatif hipotermi önemli bir komplikasyonu titremedir. Bu en az 3 farklı paternde kas aktivitesinin görüldüğü komplike bir yanittir.<sup>2</sup> Volatil anesteziklerden sonra %40-60 oranında görülür ancak nedeni hala tam anlaşılamamıştır. Etiyolojisindeki en belirgin etken, soğuğa maruz kalmaktır. Ancak bazı titremeler (titreme benzeri tremor) termoregülatuar değildir.<sup>3,4</sup>

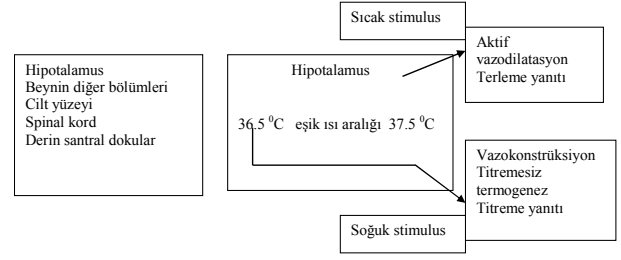
Bu derlemede, postanestezik titreme fizyolojisinin, termoregülatuar mekanizmaların organizasyonunun, farmakolojik - non-farmakolojik metotların ve tedavisinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

### Termoregülasyon

Eskiden lateral spinotalamik yolun, hipotalamik termoregülatuar merkezlere iletimden sorumlu tek termoafferent yol olduğu düşünülürdü. Ancak şu anda bu çıkan yolların çoğunluğunun retiküler formasyonda sonlandığı, preoptik anterior hipotalamus dışında ventromedial hipotalamus, mezensefalon, medulla oblongata ve spinal kordda da termosensitif nöronların olduğu kanıtlanmıştır. Memelilerin termoregülatuar sistemlerinin 3 komponenti vardır: Termosensörler ve afferent nöral yollar, santral regülasyon, efferent yollar. Bu üçü beraber vücut ısını korumaya çalışır (Şekil 1).

#### A) Termosensörler ve Afferent Nöral Yollar

**Spinal kort:** Vücudun çeşitli bölgelerindeki soğuk reseptörlerinden gelen sinyaller A delta lifleriyle, sıcak reseptörlerinden gelen sinyaller miyelinsiz C lifleriyle iletilir. Termal inputlar spinal kort seviyesinde entegre edilir. Bugün kabul edilen multiple multilevel termoregülasyon konseptinin gelişimi için termal sinyalleri algılama



Şekil 1. Termoregülatuar kontrol mekanizması.

ve modüle etme yeteneği önemlidir.<sup>5</sup> Aslında tüm termoregülatuar efektör mekanizmalar spinal kort tarafından modüle edilir. Spinal kort hasarı olmayan kronik spinalize köpek ve tavşanlarda, spinal kordun soğutulması tremora neden olur. Spinal kort kesisi olan insanlarda ise, titreme nadir veya kesi seviyesinin altında düşük şiddette olabilir.

**Ekstrahipotalamik beyin sapı:** Termosensitif alanlar alt beyin sapında dağılmıştır. Deneysel çalışmalarda ısı kazanma yanıtlarının mezensefalon ve üst ponsta lokalize tonik inhibitör mekanizma ile düzenlendiği gösterilmiştir.<sup>6</sup> Ratlarda retiküler formasyonda anatomik olarak farklı iki nöron grubu termal cevabı, termoregülatuar kas tonusunu ve titremeyi kontrol eder.<sup>7</sup>

**Nükleus raphe magnus ve subcoruleus alan:** Serotonerjik ısıya duyarlı nöronların büyük bir kısmı medulladaki nükleus raphe magnusta yer alır.<sup>8</sup> Subcoruleus alan, ponsta yerleşmiş olup, noradrenerjik nöronların büyük bir bölümünü kapsar.<sup>9</sup> Termal bilginin ciltten hipotalamusa iletilmesinde, beyin sapındaki nükleus raphe magnus ve subcoruleus alan önemli geçiş istasyonlarıdır.

#### B) Santral Regülasyon

Anterior hipotalamusun preoptik bölgesi memelilerde dominant otonomik termoregülasyon merkezidir. Sensitif nöronları uyarıcı eksitator inputların çoğu hipokampustan gelir ve limbik sistemle (duygu, hafıza, davranış) bağlantı yaparak, termoregülatuar yanıtları oluşturur.<sup>10</sup> Kor ısıyı algılayan, anterior hipotalamusun preoptik bölgedeki ısıya duyarlı nöronlar aynı zamanda asendan yollardan gelen termal ve non-termal sinaptik afferentlerdeki bilgileri, lokal bilgiler ile karşılaştırır.

Elektrofizyolojik çalışmalarda bazı anterior hipotalamik nöronlar hem sensör olarak çalışır hem de entegrasyon işi yaptığı belirtilmektedir. Bu etkileşimler kaçınılmazdır. Çünkü termoregülatuar sistemin çok az spesifik efektör organı vardır ve organizmanın adaptasyon yanıtının bir parçası olarak algılanmalıdır.<sup>11</sup> Vücudun eşik ısıyı kesin sınırlar içinde nasıl düzenlediği bilinmemekle birlikte, bu mekanizmaların norepinefrin, dopamin, 5-hidroksitriptamin, asetilkolin, prostaglandin E1 ve nöropeptidlerce düzenlendiği görülmektedir.<sup>1</sup> Eşik ısı her iki cinsten sirkadien ritimle günlük olarak değişmekte, kadınlarda ilaveten aylık 0.5°C değişim olmaktadır. Egzersiz, gıda alımı, enfeksiyon, hipo-hipertiroidizm, anestezi, ilaçlar (alkol, sedatif, nikotin vb.), soğuk ve sıcak ortam eşik ısıları değiştirebilir. Otonomik yanıtların kontrolü, %80 oranında kor yapılarından kaynaklanan termal inputlarca belirlenir.<sup>1</sup>

### C) Efferent Yollar

Çok sayıda input entegre edilir ve efektör sistemlere iletmek için ortak bir efferent sinyal oluşturulur. Hayvan ve insanlarda optimal regülasyonu sağlamak için efektör mekanizmalar belli bir sırayla çalışır.<sup>12</sup>

İnsanlarda hipotermiye karşı ana savunmada, sırasıyla ciltte vazomotor aktivite, titremesiz termogenez (non-shivering termogenez), titreme ve terleme görülür.

Isı kaybı, normalde kutanöz vazodilatasyon ve vazokonstriksiyonla regüle edilir. Kutanöz vazokonstriksiyon en sık kullanılan otonomik efektör mekanizmadır. Metabolik ısı cilt yüzeyinden en fazla konveksiyon ve radyasyonla kaybedildiği için, vazokonstriksiyon bu kaybı azaltır.<sup>1</sup> Terleme ve titreme vücudun ısı regülasyonunun majör yanıtıdır.<sup>12</sup> Yenidoğanda ve kemirgenlerde gösterilen titremesiz termogenez, hücrel metabolik döngünün sonucu ısı üretimini artırır ve mekanik iş açığa çıkmaz.<sup>13</sup> Anestezi altındaki erişkin ve infantlarda gösterilememiştir.<sup>14,15</sup>

### Titreme

Titreme, metabolik ısı üretimini arttıran istemsiz osilatuar kas aktivitesidir ve şiddetli titremeyele

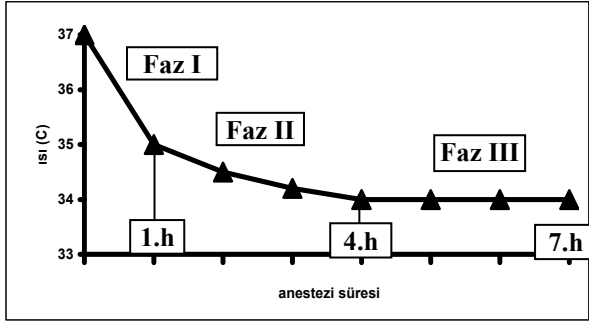
ısı üretimi bazalin %600'ü kadar artabilir.<sup>16</sup> Hipotalamusun preoptik bölgesi soğutulunca titreme elde edilir. Efferent titreme yolları posterior hipotalamustan iner ve çıkar. Titreme sırasındaki artmış kas tonusu; mezensefalik retiküler formasyondaki ve dorsolateral pontin ve medullar retiküler formasyondaki nöronal aktivitenin ısı ile değişimine bağlıdır.<sup>7</sup> Spinal alfa motor nöronlar ve aksonları koordine hareket ve titreme için ortak yoldur. Soğuk stimülasyonuyla ciltte ve spinal kordda motor nöronlar sırayla deşarj olurlar. Titreme sırasında motor nöronların senkronizasyonu, kedilerde tanımlanmış olan bir grup inhibitör ara nöron olan renshaw hücrelerindeki rekürren inhibisyon tarafından düzenlenir.<sup>17</sup>

### Isı Dengesi ve Titreme

Titreme genel anesteziden uyanan hipotermik hastalarda yaygındır. Postanestezik tremor; anesteziyeye bağlı termoregülatuar inhibisyonun aniden ortadan kalkmasıyla, titreme eşığının normale yaklaşması şeklinde açıklanmaktadır. Ancak, tremorun sadece hipotermik hastalarda değil, normotermik hastalarda da ortaya çıktığı gözlenmiştir. Buna göre, cerrahi ile ilgili stres ve ağrı gibi bazı özel faktörlerin postoperatif tremor gelişiminde payı olabileceği düşünülmüştür.<sup>18</sup>

Genel anestezinin ilk 1 saati içinde kor ısı genellikle 1-2 C düşer, bunu takip eden 3-4 saat içinde daha yavaş bir düşüş olur ve daha sonra sabit bir dereceye ulaşır.<sup>19</sup> Başlangıçtaki hızlı düşüşün nedeni; ısının anesteziyeye bağlı vazodilatasyon ile sıcak santral kompartmanlardan (abdomen, toraks vb.) daha soğuk periferik dokulara (kollar, bacaklar vb.) redistribüsyonudur. Daha sonra oluşan ısıdaki yavaş düşmenin nedeni; çevreye sürekli ısı kaybıdır.<sup>19</sup> En son görülen eşitleme safhasında ise; ısı kaybı metabolik ısı üretimine eşitlenir (Şekil 2).

Genel ve rejyonel anestezide kor hipotermiye yol açan sebepler benzerdir.<sup>20</sup> Genel anestezide olduğu gibi rejyonel anestezideki başlangıç hipotermisi de vücut ısısının kordan periferik redistribüsyonu sonucu gelişir.<sup>21</sup> Spinal veya epidural anestezi yapılan hastalar kor ısılarını koruyamazlar, çünkü periferik vazokonstriksiyon



Şekil 2. Genel anestezi sırasında istemsiz hipotermi safhaları.

bozulmuştur. Bu hastalarda titreme ile çok az bir ısı oluşur, çünkü titremeye katılan kas kitlesi de daha sefalde yer alan bloktan etkilenmemiş kısımdır.

Genel anesteziden uyanan ve ısıtılmayan hastaların %40'ında titreme olur. Kor ısı 35.5 derece olanların %50'sinde, 34.5 derece olanların %90'ında titreme görülür. Bu durum aşırı adrenerejik aktivasyon ve rahatsızlık hissine bağlıdır.<sup>22,23</sup>

### Titremenin Sonuçları

Titreme sonucu O<sub>2</sub> tüketimi ve CO<sub>2</sub> oluşumu 2, hatta 3 katına kadar çıkabilir. Prospektif randomize verilere göre; yüksek riskli, 1.3°C kor hipotermisi olan hastalarda 3 kat fazla kötü miyokardiyal sonuçlar yaşanabilmektedir.<sup>24</sup> Peroperatif kardiyak morbidite muhtemelen plazma katekolamin seviyesindeki belirgin artışa bağlıdır.<sup>22</sup>

Bazı hastalar üşüme hissini cerrahi ağrıdan daha rahatsız edici olduğunu söyler. Dahası, titreme cerrahi insizyonu gererek postoperatif ağrı şiddetini artırabilir. Titreme intraoküler ve intrakranial basıncı da artırır.<sup>25,26</sup> Özellikle doğum sırasında anneler için rahatsız edicidir. Yaşlı ve düşkün hastalarda titreme şiddeti belirgin azaldığı için, bu hastalarda belirgin kötü sonuçlara yol açmayabilir. Benzer şekilde titreme klinik olarak önemli hipoksemiye yol açmaz, zaten hipoksemi durumunda titreme yanıtı baskılanır.<sup>27</sup>

### Tremor Paterni

İzofluran anestezisinden derlenen hipotermik gönüllülerde 3 farklı paternde kas aktivitesi görül-

müştür.<sup>2</sup> Birincisi: İzofluran anestezisinin ısıya bağlı olmayan direkt etkisi ile tonik kasılma "stiffening". İkincisi: %0.3 end tidal izofluran anestezisi varlığında görülen senkron kasılma ve gevşeme "waxing and waning" paternidir. En yaygın patern budur ve soğuğa bağlı titreme gerçek termoregülatuar titremedir.<sup>28</sup> Üçüncü patern: Spontan elektromiyografik klonustur. Bu patern hipotermi ve rezidü end tidal %0.2-0.4 izofluran konsantrasyonunda oluşur. Epidural anestezi sırasında da senkronize "waxing and waning" paterni vardır ancak anormal EMG paterni görülmez.<sup>29</sup>

Anesteziye bağlı termoregülatuar inhibisyonun bozulması ve titreme eşiğinin normale doğru artması, postanestezik tremor için geleneksel açıklamadır. Belirgin hipotermik hastalarda tremor frekansı gözlenmez. Yaygın olarak normotermik hastalarda olur.<sup>3</sup> Cerrahiye bağlı stres ve ağrı gibi özel faktörler, postoperatif tremor oluşumunu etkiler ve normotermik gönüllülerde titreme benzeri aktivitenin tanınmasını zorlaştırır.<sup>1</sup> Ağrı, hem postoperatif hastalarda hem de spontan term doğum yapan kadınlarda titreme benzeri tremoru kolaylaştırır.<sup>12,4</sup>

Termoregülatuar ısıdaki herhangi bir artış, normal termoregülatuar titreme ile ilişkilidir. Cerrahi stres postoperatif dönemde ısı eşiğini yükseltebilir. Postoperatif hastaların %25'inde 38°C ve %50'sinde 38.4°C'ye ulaşan kor ısıları görülmüş ve termoregülatuar ayar noktasında artışa yol açan normal termoregülatuar titreme saptanmıştır.<sup>12</sup> Postoperatif titremenin en yaygın sebebi olarak normal termoregülatuar titreme görülür. Ateş; özellikle sitokinler, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör (TNF) ve interferon gibi endojen pirojenler tarafından oluşturulan regüle edilmiş bir hipertermik yanıttır. Soğuk ve sıcak eşik değerlerinde senkronize artış görülebilir. Anestezi altında enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz nedenlere bağlı olarak ateş oluşabilir. Buna karşın, intraoperatif ateşin nadir olması, cerrahi sırasında mevcut olan pirojenlere rağmen ateşin yaygın olarak postoperatif dönemde ortaya çıkması ilginçtir. Çok düşük desfluran konsantrasyonlarında ve opioid kullanımında ateşin inhibe edildiği göste-

rilmiştir.<sup>30</sup> Ateş sırasında opioidler ve opioidler olmaksızın plazma sitokin konsantrasyonları karşılaştırılmış ve bu inhibisyonun santral yolla düzenlendiği bildirilmiştir.<sup>31</sup> Ancak, daha sonraki çalışmalarda ateşin baskılanmasında anestezi sırasında ki periferik sitokin salınımının inhibisyonunun rol oynamadığı belirtilmektedir.<sup>32</sup> Sık olmasa da anestezi sonrası pirojenlerin aktivasyonu ile erken postoperatif hipertermiye bağlı titreme görülebileceği akılda tutulmalı ve ısı monitörize edilmelidir.

### Isı Monitörizasyonu

Isı monitörizasyonu kesin ve tam yapılmalıdır. Araştırmalar gösteriyor ki, peroperatif periotta kor ısı hızla değiştiği zaman vücudun çeşitli kısımlarından ölçülen ısılar arasında çok farklılık olabilir.<sup>33</sup> Kor ısı, pulmoner arter, distal özefagus, nazofarinks ve timpanik membrandan ölçülebilir.<sup>1</sup> Son zamanlardaki bir taramada, tercih edilen preoperatif ve postoperatif ısı ölçüm yolunun infrared timpanik monitörizasyon olduğu görülmüştür. Ayrıca, ısı ölçümünün doğruluğunun, ölçen kişiye, hasta anatomisine ve kullanılan alete bağlı olduğu görülmüştür.<sup>34</sup>

### Anestezi Sonrası Titremenin Önlenmesi

Eğer sadece farmasötiklerle titremeyi önlersek, ısının korunması yavaşlar ve hasta kor ısının azalmasına karşı önemli bir savunma mekanizmasından mahrum kalır. Bu yüzden, öncelikle hipotermi önlenmeli, sonra titreme durdurulmalıdır. Titremenin etiolojisi belirlendikten sonra, hipertermi mevcut değilse, önce hasta ısıtılmalı ve sonra medikasyon ile titreme baskılanmalıdır.

Postoperatif hastalarda kutanöz ısıtmanın faydaları değişkendir. Bazı çalışmalarda faydalı bulunurken, bazılarında hızlı tekrar ısıtmada başarısız bulunmuştur.<sup>35,36</sup> Periferden kora doğru hızlı ısı transferinde iki faktör etkilidir. Birincisi, termoregülatuar merkezin santral inhibisyonuna bağlı vazodilatasyon, ikincisi, intrakompartmantal ısı transferini arttıran genel anesteziye direkt bağlı olan periferik vazodilatasyondur.<sup>37,38</sup> Beraber değerlendirilince, intraoperatif kutanöz ısıtmanın, postoperatif kutanöz ısıtmadan daha hızlı olduğu görülmektedir. Hastanın önce soğumaya bırakılıp,

titremenin önlenmesi için postoperatif dönemde müdahale edileceğine, cerrahi sırasında ısıtılması daha mantıklı bir yöntem olacaktır.

Kutanöz ısı kaybı cildin sarılması (bandaj, blanket, plastik torba) ile de azaltılabilir. Tek katman oluşan bir izolasyon, ısı kaybını %30 azaltabilir. Tek katman üstüne yapılacak çok katman oluşan izolasyonun belirgin bir faydası görülmemiştir.<sup>39</sup> Çoğu olguda hipotermiyi önlemek için aktif ısıtmanın değişik formları gereklidir. Sıcak hava ile ısıtma genellikle en etkili olan yoldur.<sup>40</sup> Ancak vücut ısısını 36°C'nin üstünde tutacak herhangi bir metot veya metotlar kombinasyonu da uygulanabilir. Hava ile ısıtma veya hava + sıvı ile ısıtma, intraoperatif ve postoperatif kor ısısının korunmasında önemlidir. İntravenöz sıvıların ısıtılmasının titremeyi önlemesiyle ilgili olarak bilinenin aksine, sezaryen için spinal anestezi uygulamasında sıcak sıvıların da soğuk sıvılarınla aynı oranda titreme oluşturduğu gösterilmiş, yükleme ve idamede kullanılan sıvıların ısısının klinik önemi olmadığı bildirilmiştir.<sup>41</sup>

### Farmakolojik Tedavi

Birçok farklı grup ilaçta güçlü titreme giderici özellik gösterilmiştir.<sup>12,27,42</sup> Bu ilaçlar; biyojenik aminler, kolinomimetikler, katyonlar, endojen peptidler ve muhtemelen N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti gibi maddelerdir. Tüm bunlar santral termoregülatuar kontrol mekanizmasını modüle ederler. Bu ilaçların normal fonksiyonları farklıdır ve predominant etki bölgelerini de bulmak zordur.

5 hidroksitriptamin (5HT) titreme ve vazokonstriksiyon yapar ve kor ısısını artırır. Norepinefrin (NE) ve epinefrin ise kedilerde normal istirahat ısısını düşürür ve 5HT'ye bağlı hipotermiyi önler.<sup>43</sup> 5HT ve NE arasındaki modulator denge, titreme eşiğinin kısa ve uzun dönem termoregülatuar adaptif modifikasyonlarından sorumludur.<sup>44</sup> Dopaminin de, anestezi almamış maymunlarda hipotalamusa enjeksiyonu sonrasında da hipotermi yaptığı gözlenmiştir.<sup>45</sup>

Aslında analjezik ve güçlü bir titreme önleyici ilaç olan nefopam 5HT, NE ve dopaminin sinaptosomal uptake'ini inhibe eder.<sup>27</sup> Tramadol da

benzer şekilde, 5HT, NE ve dopaminin reuptake'ini inhibe ederek ve 5HT salınımını artırarak titremeyi baskılamaktadır.<sup>12,46</sup> Postoperatif titremenin tramadol ile baskılanmasında serebral alfa-2-adrenoseptörlerin de rol aldığı düşünülmektedir.<sup>47</sup>

Asetilkolin ve nikotin, bilinci açık maymunun hipotalamusuna enjekte edilince vazokonstriksiyon, titreme ve hipertermik reaksiyona yol açmaktadır.<sup>45</sup> Preoptik anterior hipotalamustan aktif asetilkolin salınımı periferik soğutma ile %88 azalır.<sup>48</sup> Kolinoseptör agonistlerin (karbakol, pilokarpin gibi) mesensefalik nükleus raphe magna mikroenjeksiyonu sonucu hipotermi görülmekte ve bu durum, muskarinik veya nikotinik reseptör antagonistlerinin lokal verilmesiyle bloke edilebilmektedir.<sup>49</sup>

Non-selektif santral etkili kolinesteraz inhibitörü olan fizostigmin güçlü bir titreme önleyici ilaçtır.<sup>12</sup> Prospektif randomize çift kör bir çalışmada, antikolinergikler ile premedike edilen sağlıklı yetişkin hastalarda, kontrol grubuna kıyasla çok daha fazla oranda postoperatif titreme görülmüştür.<sup>50</sup>

Lokal TRH uygulamasıyla preoptik sıcağa duyarlı nöron aktivitesi azalır, soğuğa duyarlı nöron aktivitesi artar ve soğuğa direnç ve hipertermi gelişir.<sup>51</sup> Aksine anjiyotensin II ve morfin ile preoptik anterior sıcağa duyarlı nöronların aktivitesi artmakta ve hipotermi oluşmaktadır.<sup>52,53</sup>

Arjinin vazopressin, ACTH ve MSH'nin de ateş sırasında endojen antipiretik rol oynadığı düşünülmektedir.

Morfin, fentanil, alfentanil gibi saf mü agonistleri postanestezik titreme tedavisinde daha etkilidir. Alfentanil muhtemelen etkilidir çünkü lineer artan plazma konsantrasyonu titreme eşliğini düşürür.<sup>54</sup> Epidural verilen sufentanil ile hastalarda vücut ısısı ve titremede doza bağlı düşüş görülmüştür.<sup>55</sup> Epidural anestezide lidokaine eklenen fentanil de titreme eşliğini düşürür.<sup>56</sup> Meperidin de titreme eşliğini, vazokonstriksiyon eşliğinden 2 kat fazla düşürür.<sup>57,58</sup> Titreme tedavisindeki yeri saf mü agonistlerinin eşdeğer analjezik konsantrasyon-

larından daha etkili olmasıdır.<sup>59</sup> Meperidinin titremeyi önleyici etkisi kısmen k-opioid reseptörlerine de bağlı olabilir.

Vücut ısısı ayarlamasında pozitif iyonların-kalsiyum ve sodyumun- zıt etkileri vardır. Posterior hipotalamusta aşırı kalsiyum birikimi vücut ısısının azalmasına, aşırı sodyum birikimi ise vücut ısısının artmasına yol açar.<sup>60</sup> Magnezyumun fizyolojik kalsiyum kanal blokörü olduğu düşünülebilir. Soğukta plazma magnezyumu artar, ısıya adapte olan gönüllülerde plazma magnezyumu azalır.<sup>61</sup> Postanestezik titreme eşığının azalmasındaki magnezyumun etkinliğini, soğuğa adaptasyondaki muhtemel fizyolojik rolü açıklayabilir.

Magnezyum sülfat fizyolojik olarak NMDA reseptör antagonistidir ve postanestezik titremeyi durdurur.<sup>12</sup> Ketamin de, NMDA reseptör antagonisti olarak titremeyi tedavisinde etkilidir. NMDA reseptör antagonistleri, preoptik anterior hipotalamus ve locus coeruleus gibi çeşitli seviyelerde termoregülasyonu modüle eder. Spinal kordun arka boynuzundaki NMDA reseptörleri de, asendan nosiseptif iletimi modüle eder.

Metilfenidat analeptik bir ajandır ve dopamin, NE ve 5HT transport komplekslerinin presinaptik kısımlarına bağlanır.<sup>12</sup> Bu nörotransmitterlerin reuptake'i inhibe olur ve postanestezik titremenin önlenmesi ve tedavisinde etkilidir.

Yardımcı anestezik ajan olan klonidinin premedikasyon amacıyla kullanıldığında titremeyi baskıladığı bilinmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, klonidinin radyolojik müdahaleler sırasında titremeyi engellemek amacıyla kullanıldığı ve etkin olduğu belirtilmektedir.<sup>62</sup> Ayrıca nöroşirürji hastalarında, orta derece hipotermi sonrası verilen 3 mcg/kg klonidinin titremeyi belirgin şekilde baskıladığı, herhangi bir hemodinamik ve solunumsal komplikasyona neden olmadığı gösterilmiştir.<sup>63</sup>

## Sonuç

Titreme genel ve rejyonel anestezide eşlik ederek hasta için rahatsızlıklara ve çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. Önlenmesi ve

tedavisi için doğru adımlar atılmalıdır. En etkili önleme ve tedavi yöntemi; sıcak hava ve sıcak sıvı ile ısıtmadır. Tedavide morfin, fentanil, meperidin, nefopam, tramadol, klonidin, fizostigmin gibi pek çok ajan tercih edilebilir.

Biz, bu derleme ile postanestezi titremenin patofizyolojisi ve tedavisi ile ilgili hala bilinmeyen noktalar olduğunu ve konu hakkında daha çok araştırma yapılmasının gerekliliğini vurgulamak istedik.

### KAYNAKLAR

- Sessler DI. Temperature monitoring. In: Miller RD ed. *Anesthesia*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.1367-89.
- Sessler DI, Rubinstein EH, Moayeri A. Physiological responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. *Anesthesiology* 1991;75:594-610.
- Horn E-P, Sessler DI, Standl T, et al. Non-thermoregulatory shivering in patients recovering from isoflurane or desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89:878-86.
- Panzer O, Ghazanfari N, Sessler DI, et al. Shivering and shivering-like tremor during labour with and without epidural analgesia. *Anesthesiology* 1999;90:1609-16.
- Pehl U, Simon E, Schmid HA. Properties of spinal neuronal thermosensitivity in vivo and in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 1997;813:138-45.
- Amini-Sereshki L, Zarrindast MR. Brain stem tonic inhibition of thermoregulation in the rat. *Am J Physiol* 1984;247-R154-9.
- Asami T, Hori T, Kiyohara T, Nakashima T. Convergence of thermal signals on the reticulospinal neurons in the midbrain, pons and medulla oblongata. *Brain Res Bull* 1988;20:581-96.
- Dickenson AH. Specific responses of rat raphe neurons to skin temperature. *J Physiol* 1977;273:277-93.
- Foot SL, Bloom FE, Aston-Jones G. Nucleus locus coeruleus: New evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev* 1983;63:844-914.
- Boulant JA, Demieville HN. Responses of thermosensitive preoptic and septal neurons to hippocampal and brain stem stimulation. *J Neurophysiol* 1977;40:1356-68.
- Hori T, Katafuchi T. Cell biology and the functions of thermosensitive neurons in the brain. *Prog Brain Res* 1998;115:9-23.
- De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering: Pathophysiology and pharmacology. *Anesthesiology* 2002; 96:467-84.
- Dawkins MJR, Scopes JW. Non-shivering thermogenesis and brown adipose tissue in the human new-born infant, *Nature* 1965;206:201-2.
- Hynson DM, Sessler DI, Moayeri A, Mc Guire J. Absence of nonshivering thermogenesis in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1993;76:695-703.
- Plattner O, Semsroth M, Sessler DI, Papousek A, Klasen C, Wagner O. Lack of nonshivering thermogenesis in infants anesthetized with fentanyl and propofol. *Anesthesiology* 1997;86:772-7.
- Giesbrecht GG, Sessler DI, Mekjavic IB, Schroeder M, Bristow GW. Treatment of immersion hypothermia by direct body-to body contact. *J Appl Physiol* 1994;76:2373-9.
- Lippold OCJ, Redfearn JWT, Vuco J. The influence of afferent and descending pathways on the rhythmical and arrhythmical components of muscular activity in man and the anaesthetized cat. *J Physiol* 1959;146:1.
- Sessler DI, Rubinstein EH, Moayeri A. Physiologic responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. *Anesthesiology* 1991;75:594-610.
- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Patient Monitors. Clinical Anesthesiology*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2002. p.88-126.
- Bredahl C, Hindsholm KB, Frandsen PC. Changes in body heat during hip fracture surgery: A comparison of spinal analgesia and general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:548-52.
- Matsukawa T, Sessler DI, Christensen R, Ozaki M, Schroeder M. Heat flow and distribution during epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1995;83:961-7.
- Frank SM, Higgins MS, Breslow MJ, et al. The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia: A randomized clinical trial. *Anesthesiology* 1995;82:83-93.
- Kurz A, Sessler DI, Narzt E, et al. Postoperative hemodynamic and thermoregulatory consequences of intraoperative core hypothermia. *J Clin Anesth* 1995;7:359-66.
- Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events: A randomized clinical trial. *JAMA* 1997;277:1127-34.
- Mahajan RP, Grover VK, Sharma SL, Singh H. Intraocular pressure changes during muscular hyperactivity after general anesthesia. *Anesthesiology* 1987;66:419-21.
- Rosa G, Pinto G, Orsi P, et al. Control of post anaesthetic shivering with nefopam hydrochloride in mildly hypothermic patients after neurosurgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:90-5.
- Iwashita H, Matsukawa T, Ozaki M, Sessler DI, Imamura M, Kumazawa T. Hypoxemia decreases the shivering threshold in rabbits anesthetized with 0.2 MAC isoflurane. *Anesth Analg* 1998;87:1408-11.
- Israel DJ, Pozos RS. Synchronized slow-amplitude modulations in the electromyograms of shivering muscles. *J Appl Physiol* 1989;66:2358-63.
- Hynson JM, Sessler DI, Glosten B, McGuire J. Thermal balance and tremor patterns during epidural anesthesia.

- Anesthesiology 1991;74:680-90.
30. Negishi C, Lenhardt R, Sessler DI, et al. Desflurane reduces the febrile response to interleukin-2 administration. *Anesthesiology* 1998; 88:1162-9.
  31. Lenhardt R, Negishi C, Kim JS, Sessler DI, Ozaki M. Alfentanil slightly reduces febrile response to interleukin-2 administration (abstract). *Anesthesiology* 1998; 89:A1239.
  32. Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI, et al. The effect of pyrogen administration on sweating and vasoconstriction thresholds during desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1999;90:1587-95.
  33. Krenzschek D, Frank S, Kelly S. Forced air warming vs. routine thermal care and core temperature measurement sites. *J Post Anesth Nurs* 1995;10:69-77.
  34. Weiss M, Sitzer V, Clarke M, et al. A comparison of temperature measurements using three ear thermometers. *Appl Nurs Res* 1998;11:158-66.
  35. Pathi V, Berg GA, Morrison J, Cramp G, McLaren D, Faichney A. The benefits of active rewarming after cardiac operations: A randomized prospective trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:637-41.
  36. Moor AH, Pickett JA, Woolman PS, Bethune DW, Duthie DJR. Convective warming after hypothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1994;73:782-5.
  37. Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, Bjorksten AR, Merrifield B, Cheng C. Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1995; 82:1169-80.
  38. Xiong J, Kurz A, Sessler DI, et al. Isoflurane produces marked and non-linear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1996;85:240-5.
  39. Sessler DI, Schroeder M. Heat loss in humans covered with cotton hospital blankets. *Anesth Analg* 1993;77:73-7.
  40. Kurz A, Kurz M, Poeschl G, Faryniak B, Redl G, Hackl W. Forced-air warming maintains intraoperative normothermia better than circulating-water mattresses. *Anesth Analg* 1993;77:89-95.
  41. Jorgensen HS, Bach LF, Helbo-Hansen HS, Nielsen PA. Warm or cold saline for volume preload before spinal anaesthesia for caesarean section? *Int J Obstet Anesth* 2000;9:20-5.
  42. Powell RM, Buggy DJ. Ondansetron given before induction of anesthesia reduces shivering after general anesthesia. *Anesth Analg* 2000;90:1423-7.
  43. Feldberg W, Myers RD. Effects on temperature of amines injected into the cerebral ventricles. A new concept of temperature regulation. *J Physiol* 1964;173:226-37.
  44. Zeisberger E, Roth J. Central regulation of adaptive responses to heat and cold. In: Fregly MJ, Blatteis CM, eds. *Handbook of Physiology*. New York: Oxford University Press; 1996. p.579-95.
  45. Myers RD, Yaksh TL. Control of body temperature in the unanesthetized monkey by cholinergic and aminergic systems in the hypothalamus. *J Physiol* 1969;202:483-500.
  46. Driessen B, Reiman W. Interaction of the central analgesic tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. *Br J Pharmacol* 1992;105:147-51.
  47. Krause T, Tonner PH, Scholz J, Schweers S, Schulte J. Interaction of tramadol with cerebral alpha2-adrenoceptors. Possible role in attenuation of postoperative shivering. *Anesthesiology* 1999;91:A-388.
  48. Myers RD, Waller MB. Differential release of acetylcholine from the hypothalamus and mesencephalon of the monkey during thermoregulation. *J Physiol* 1973;230:273-93.
  49. Saxena AK, Tangri KK, Mishra N, Vrat S, Bhargava KP. Presence of cholinergic receptors in mesencephalic raphe nuclei concerned in thermoregulation in rabbits. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1984;11:105-10.
  50. Baxendale BR, Mahajan RP, Crossley AW. Anticholinergic premedication influences the incidence of postoperative shivering. *Br J Anaesth* 1994;72:291-4.
  51. Hori T, Yamasaki M, Asami T, Koga H, Kivohara T. Responses of anterior hypothalamic-preoptic thermosensitive neurons to TRH and Cyclo (His-Pro). *Neuropharmacology* 1988;27:895-901.
  52. Kiyohara T, Hori T, Shibata M, Nakashima T. Effects of angiotensin II on preoptic thermosensitive neurons in the rat. In: Hales JRS, ed. *Thermal Physiology*. New York: Raven Press; 1984 p.141-4.
  53. Baldino Jr F, Beckman AL, Adler MW. Actions of iontophoretically applied morphine on hypothalamic thermosensitive units. *Brain Res* 1980;196:199-208.
  54. Lyons B, Carroll M, McDonald NJ. The treatment of postanesthetic shivering: A double blind comparison between alfentanil and pethidine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:979-82.
  55. Sevarino FB, Johnson MD, Lema MJ, Datta S, Ostheime GW, Naulty JS. The effect of epidural sufentanil on shivering and body temperature in the parturient. *Anesth Analg* 1989;68:530-3.
  56. Wheelahan JM, Leslie K, Silbert BS. Epidural fentanyl reduces the shivering threshold during epidural lidocaine anesthesia. *Anesth Analg* 1998;87:587-90.
  57. Kurz A, Ikeda T, Sessler DI, et al. Meperidine decreases the shivering threshold twice as much as the vasoconstriction threshold. *Anesthesiology* 1997;86:1046-54.
  58. Alfonsi P, Sessler DI, Du Manoir B, Levron J-C, le moing JP, Chauvin M. The effects of meperidine and sufentanil on the shivering threshold in postoperative patients. *Anesthesiology* 1998;89:43-8.
  59. Guffin A, Girard D, Kaplan JA. Shivering following cardiac surgery: Hemodynamic changes and reversal. *J*



- Cardiothorac Vasc Anesth 1987;1:24-8.
60. Myers RD, Yaksh TL. Thermoregulation around a new "set-point" established in the monkey by altering the ratio of sodium to calcium ions within the hypothalamus. *J Physiol* 1971;218:609-33.
61. Stendig-Lindberg G, Moran D, Shapiro Y. How significant is magnesium in thermoregulation? *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998;9:73-85.
62. Bilotta F, Ferri F, Giovannini F, Pinto G, Rosa G. Nefopam or clonidine in the pharmacologic prevention of shivering in patients undergoing conscious sedation for interventional neuroradiology. *Anaesthesia* 2005;60:124-8.
63. Stapelfeldt C, Lobo EP, Brown R, Talke PO. Intraoperative clonidine administration to neurosurgical patients. *Anesth Analg* 2005;100:226-32.