

## *Efficacy of Prophylactic Low Dose Ketamine in Preventing Shivering after General Anesthesia*

Bahman Hasannasab<sup>1</sup>,  
Nadia Banihashem<sup>1</sup>,  
Afshin Khoshbakht<sup>2</sup>,  
Ziba Shirkhani<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

<sup>2</sup> Anesthesiologist, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

<sup>3</sup> MSc in Statistics, Biometric and Epidemiologic Department, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

(Received February 12, 2013 ; Accepted July 9, 2013)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Post anesthetic shivering is a common and unpleasant postoperative complication. The aim of this study was to evaluate the efficacy of low-dose prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering after general anesthesia.

**Materials and methods:** A double-blind randomized controlled trial was carried out in 60 patients of ASA class I-II undergoing general anesthesia. General anesthesia was performed with fentanyl, midazolam, sodium thiopental and atracurium. The patients were randomly allocated to receive either saline 0.9% or ketamine 0.25 mg kg<sup>-1</sup> intravenously at the beginning of wound closure. Occurrence and severity of shivering was evaluated for 30 min in the recovery room. Side effects were also assessed in the recovery room.

**Results:** In postoperative period incidences of shivering were 36.07% and 6.7% in control group and ketamine group, respectively. The difference between ketamine group and control group was statistically significant. (P=0.005) The number of patients with shivering score of 2 was significantly higher in control group compared with that of the ketamine group. (p=0.02) The incidence of side effects was similar in the two groups.

**Conclusion:** Prophylactic low dose ketamine (20mg) was effective in preventing postoperative shivering without significant side effect.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT201012224923N1)

**Keywords:** Shivering, ketamine, general anesthesia

# بررسی اثربخشی دوز پایین کتامین در پیشگیری از لرز پس از بیهوشی عمومی

بهمن حسن نسب<sup>۱</sup>  
نادیا بنی هاشم<sup>۱</sup>  
افشین خوشبخت<sup>۲</sup>  
زیبا شیرخانی<sup>۳</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** لرز پس از بیهوشی یکی از عوارض شایع و ناخوشایند پس از جراحی است. هدف از این مطالعه بررسی اثر دوز پایین کتامین در پیشگیری از لرز پس از جراحی در بیماران تحت بیهوشی عمومی می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور حاضر بر روی ۶۰ بیمار که در کلاس I و II انجمن بیهوشی قرار داشتند، انجام شد. در این بیماران بیهوشی با میدازولام، فنتانیل، تیوپنتال سدیم و آتراکوریوم انجام شد. قبل از بستن زخم، به صورت تصادفی به یک گروه از بیماران نرمال سالین ۰/۹ درصد و به گروه دیگر کتامین ۰/۲ mg/kg داده شد. وقوع و شدت لرز و عوارض جانبی به مدت ۳۰ دقیقه در ریکاوری بررسی شد.

**یافته‌ها:** ۳۶/۰۷ درصد بیماران در گروه کنترل و ۶/۷ درصد بیماران در گروه کتامین دچار لرز پس از بیهوشی شدند (p=۰/۰۰۵). تعداد بیماران با شدت لرز متوسط در گروه کنترل نسبت به گروه کتامین بیش تر بود (p=۰/۰۲) عوارض جانبی در دو گروه مشابه بود.

**استنتاج:** دوز پایین کتامین (۰/۲mg/kg) بدون داشتن عارضه جانبی در پیشگیری از لرز مؤثر است.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT۲۰۱۰۱۲۲۲۴۹۲۳N۱

**واژه های کلیدی:** لرز، کتامین، بیهوشی عمومی

## مقدمه

تولید دی اکسید کربن، اسیدوز لاکتیک، تاکیکاردی و هایپرتانسیون می‌شود و در بیماران مبتلا به درگیری عروق کرونر و بیماران با ذخیره محدود ریوی مشکل آفرین باشد. به علاوه لرز می‌تواند فشار داخل مغز و چشم را افزایش داده و با مانیتورینگ فشار خون و الکتروکاردیوگرافی و پالس اکسی متری تداخل کند (۱-۴).

لرز پس از بیهوشی یکی از عوارض شایع بوده و در ۵ تا ۶۵ درصد بیماران پس از بیهوشی عمومی رخ می‌دهد. این عارضه ممکن است به علت کاهش درجه حرارت بدن یا آزادسازی سیتوکین ها در روند جراحی ایجاد شود (۱-۳). لرز یک تجربه ی ناخوشایند است که سبب افزایش مصرف اکسیژن، کاهش اکسیژن بافتی، افزایش

E-mail: nbanihashem@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** نادیا بنی هاشم - بابل: بیمارستان آیت اله روحانی، دفتر گروه بیهوشی

۱. استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۲. متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۳. کارشناسی ارشد آمار، گروه بیومتریک و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۱/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۱/۳۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۴/۱۸

اگر چه پیشگیری از لرز در بیماران سالم ضروری به نظر نمی‌رسد اما در بیماران پر خطر می‌تواند عوارض حول و حوش عمل را کاهش دهد. جهت پیشگیری و درمان لرز از داروهای متفاوتی مانند دکسپرام، کلونیدین و سولفات منیزیم استفاده می‌شود. به علاوه ترامادول با دوز ۲-۳ mg/kg و مپردین با دوز ۰/۴ mg/kg توانایی پیشگیری از لرز را دارند. استفاده از این داروها می‌تواند سبب تضعیف تنفسی، تاکیکاردی، آرتیاسیون و اسپاسم عضلانی شوند (۴-۷). در حال حاضر مپردین مؤثرترین دارو جهت پیشگیری از لرز می‌باشد که سبب تضعیف تنفسی و آرام‌بخشی پس از جراحی می‌شود. لذا در سال‌های اخیر مصرف آن در بسیاری از مراکز کاهش یافته است (۵-۷).

کتامین یک آنتاگونیست رقابتی رسپتورهای ان‌متیل دی اسپاراتات (NMDA) می‌باشد که در تنظیم درجه حرارت بدن نقش دارد (۸-۱۰). این دارو با دوزهای ۰/۵ تا ۰/۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم جهت پیشگیری و درمان لرز استفاده می‌شود که می‌تواند با این دوز سبب خواب آلودگی، توهم و دلیریوم شود (۸-۱۱). هدف از این مطالعه بررسی دوز ۰/۲ mg/kg از کتامین در پیشگیری و کاهش شدت لرز بعد از بیهوشی عمومی و عوارض این دارو بوده است.

## مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۶۰ بیمار ۲۰ تا ۴۵ ساله کاندید عمل جراحی فتق مغبنی و پلاستیک، تحت بیهوشی عمومی که به لحاظ جسمانی در class I-II از طبقه بندی ASA قرار داشتند، انجام شد. بیماران به صورت تصادفی ساده و با استفاده از جدول اعداد تصادفی در دو گروه کتامین و نورمال سالین قرار گرفتند. پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه، ثبت در مرکز کارآزمایی بالینی (IRCT201012224923N1) و توضیح کامل در رابطه با نحوه انجام تکنیک بیهوشی و رضایت‌نامه کتبی، بیماران وارد مطالعه شدند. بیماران

با سابقه اختلالات عصبی و روانی، کم کاری و پرکاری تیروئید، وابستگی به الکل و مواد مخدر، مدت جراحی بیش از ۹۰ دقیقه، وزن بیش از ۱۰۰ کیلوگرم، عمل جراحی اورژانس و بیمارانی که فراورده های خونی در حین عمل دریافت کرده بودند، از مطالعه خارج شدند.

پس از پایش استاندارد شامل اندازه گیری فشارخون، الکتروکاردیوگرام و اشباع اکسیژن شریانی و اندازه گیری درجه حرارت نازوفارنژیال، انفوزیون ۵۰۰ میلی‌لیتر محلول رینگر و تزریق فنتانیل ۲ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم و میدازولام ۰/۰۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، اینداکشن بیهوشی با تیوپنتال سدیم و آتراکوریوم شروع شد. جهت ادامه بیهوشی از ترکیب ایزوفلوران با اکسیژن و نیتروس اکساید استفاده شد. در پایان عمل، باقی‌مانده بلوک عصبی عضلانی با نئوستگمین و آتروپین انجام شد و در صورت کفایت تلاش تنفسی و پاسخ کلامی بیماران اکستوبه شدند. علائم حیاتی و درجه حرارت نازوفارنژیال هر ۵ دقیقه تا پایان عمل اندازه گیری شد. درجه حرارت اتاق عمل و ریکاوری بین ۱±۲۲/۵ درجه سانتی‌گراد حفظ شد و بدن بیماران در طول عمل با پارچه‌ای از جنس کتان پوشانده شد.

در زمان بستن زخم جراحی، به بیماران گروه شاهد دو میلی‌لیتر نورمال سالین و به بیماران گروه کتامین ۰/۲ mg/kg کتامین (۲ میلی‌لیتر) تزریق شد. کلیه داروها توسط یک متخصص بیهوشی که در جمع آوری نمونه‌ها دخالتی نداشت، آماده و تزریق شد. در پایان عمل جراحی و در ریکاوری، در طی ۳۰ دقیقه وجود یا عدم وجود لرز و شدت آن بر اساس معیار ۴ درجه‌ای (۱: بدون لرز، ۲: لرز خفیف، فاسیکولاسیون خفیف سروگردن، ۳: لرز متوسط، ترمور در بیش‌تر از یک عضله، ۴: لرز شدید، حرکات ژنرالیزه اندام‌ها) تعیین شد. در صورت وقوع لرز متوسط و شدید، ۲۰ میلی‌گرم مپردین تزریق شد. در ریکاوری بدن بیماران پوشانده شده و اکسیژن از طریق ماسک داده شد. کلیه بیماران در طول ریکاوری مانیتور شدند. به علاوه درجه حرارت

جدول شماره ۱: مشخصات بیماران در دو گروه مورد مطالعه

سن (سال)	گروه کتامین	گروه کنترل	سطح معنی داری
۳۴/۴±۱۳/۸۸	۳۶±۱۳/۹۶	۰/۶۵	
جنس (زن/مرد)	۲۴/۶	۲۰/۱۰	۰/۲۴
I/II/ASA class	۲۷/۳	۲۵/۵	۰/۷
طول بیهوشی (دقیقه)	۹۷±۱۲/۹	۹۴±۱۰/۳۷	۰/۳۲

جدول شماره ۲: میزان شدت لرز در دو گروه مورد مطالعه

بدون لرز	لرز خفیف	لرز متوسط
تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)
۲۸(۹۳/۳)	۲(۶/۷)	۰
۱۹(۶۳/۳)	۵(۱۶/۷)	۶(۲۰)

درجه حرارت پایه در گروه کنترل  $36/31 \pm 0/35$  درجه سانتی گراد و در گروه کتامین  $36/38 \pm 0/25$  درجه سانتی گراد بود ( $p=0/35$ ). در بدو ورود به ریکاوری درجه حرارت بیماران در گروه کتامین  $35/51 \pm 0/15$  و در گروه کنترل  $35/51 \pm 0/25$  درجه سانتی گراد بود ( $p=0/94$ ). اختلاف میانگین درجه حرارت نازوفارنژیال پایه با میانگین کمترین درجه حرارت نازوفارنژیال در گروه کتامین  $0/80 \pm 0/21$  و در گروه کنترل  $0/87 \pm 0/28$  درجه سانتی گراد بود ( $p=0/26$ ). درصد اشباع شریانی در هیچ یک از بیماران دو گروه کم تر از ۹۳ درصد نبود. چهار بیمار در گروه سالیین  $13/3$  درصد دچار تهوع و استفراغ بعد از عمل شدند ( $p=0/21$ ) اما هیچ یک از بیماران گروه کتامین تهوع و استفراغ نداشتند. در طول ریکاوری هیچ یک از بیماران دو گروه دچار برادیکاردی، هایپوتانسیون، توهم و دلیریوم نشدند.

## بحث

در این مطالعه تجویز  $0/2 \text{ mg/kg}$  کتامین بدون داشتن عارضه جدی، در پیشگیری و کاهش شدت لرز مؤثر بود. در مطالعه ما شیوع لرز در گروه کنترل  $36/07$  درصد بود. در مطالعه Kelsaka و همکارانش نیز  $36$  درصد بیماران دچار لرز شدند (۷). در مطالعات دیگران شیوع لرز به ترتیب  $42/5$  درصد،  $55$  درصد و  $57$  درصد گزارش شد که این اختلاف در مطالعه ما و Kelsaka با سایر مطالعات می تواند به علت نوع داروی بیهوشی، طول عمل جراحی و پیش داروی مصرفی بیماران باشد ( $10-8$ ).

در زمان ورود و ترخیص از ریکاوری ثبت شد. وقوع تهوع و استفراغ در ریکاوری تا زمان ترخیص با پرسش از بیمار و مشاهده توسط پرستار بخش ثبت گردید. تغییرات فشارخون به میزان بیش از  $30$  درصد پایه تغییر عمده فشارخون در نظر گرفته و درمان شد. تعداد ضربان قلب کم تر از  $60$ ، برادیکاردی در نظر گرفته شد. هم چنین وجود توهم، نیستاگموس و دلیریوم با مشاهده توسط یک متخصص بیهوشی ثبت شد.

در این مطالعه برای مقایسه اثر کتامین در پیشگیری از لرز با توجه به مطالعات قبلی (۲) در این زمینه که شیوع لرز را  $42/5$  درصد در گروه کنترل و  $2/5$  درصد در گروه کتامین ذکر نمود و با آلفای  $5$  درصد و بتای  $80$  درصد تعداد حجم نمونه در هر گروه  $25$  نفر در نظر گرفته شد که ما  $30$  بیمار در هر گروه را مورد مطالعه قرار دادیم. اطلاعات و نتایج به دست آمده در جداولی که به طور جداگانه طراحی شده بود ثبت گردید و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS16 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. متغیرهای کیفی با آزمون Fisher exact و Chi-square ارزیابی شد و متغیرهای کمی با آزمون t-Test بررسی گردید و p کم تر از  $5$  درصد معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته ها

اطلاعات حاصل از  $60$  بیمار مورد آنالیز آماری قرار گرفت میانگین سن، جنس، طول جراحی در دو گروه تفاوتی نداشت (جدول شماره ۱). یازده بیمار  $36/7$  درصد در گروه کنترل و دو بیمار  $6/7$  درصد در گروه کتامین دچار لرز پس از بیهوشی شدند ( $p=0/05$ ). هیچ یک از بیماران در گروه کتامین لرز متوسط و شدید نداشتند (جدول شماره ۲). هیچ یک از بیماران در گروه کتامین جهت کنترل لرز، نیاز به مپریدین نداشتند، اما  $20$  درصد (۶ بیمار) بیماران در گروه سالیین جهت کنترل لرز نیاز به مپریدین داشتند ( $p=0/02$ ).

از لرز استفاده شد، در دو بیمار دلیریوم و در چهار بیمار توهم گزارش شد (۹).

Kose و همکارانش نشان دادند که دوزهای ۰/۵ mg/kg و ۰/۷ mg/kg در درمان لرز مؤثر است اما می‌توانند سبب نیستاگموس و احساسی مشابه راه رفتن در فضا شود (۱۳). عدم ایجاد عوارضی هم چون توهم، دلیریوم و نیستاگموس در مطالعه ما می‌تواند مربوط به دوز کم تر کتامین، مصرف داروهای مانده میدازولام قبل از بیهوشی و زمان تزریق کتامین باشد.

Piper و همکارانش که کتامین را جهت بی‌دردی بعد از عمل استفاده نموده بودند، نشان دادند که کتامین نه تنها لرز پس از عمل را کاهش می‌دهد، می‌تواند میزان تهوع و استفراغ پس از عمل را نیز کم کند (۱۴). در مطالعه ما نیز شیوع تهوع و استفراغ در گروه کتامین کم تر بود اگر چه این اختلاف معنی‌دار نبود.

این مطالعه نشان داد که دوزهای پایین کتامین (۰/۲ mg/kg) بدون داشتن عوارض جانبی در پیشگیری از لرز و کاهش شدت آن پس از بیهوشی عمومی مؤثر می‌باشد.

جهت به حداقل رساندن عوارض از حداقل دوز کتامین برای کنترل لرز در این مطالعه استفاده شده است. کتامین یک آنتاگونیست رقابتی رسپتور NMDA می‌باشد که در تنظیم درجه حرارت نقش دارد. مطالعه ما نشان داد که کتامین در پیشگیری از لرز مؤثر است. در مطالعه‌ای که Dal و همکارانش انجام دادند، تزریق ۰/۵ mg/kg کتامین ۲۰ دقیقه قبل از پایان عمل جراحی در پیشگیری از لرز مؤثر بود و اثری مشابه میریدین در پیشگیری از لرز داشت (۲). در چند مطالعه که بر روی بیماران تحت بیهوشی اسپینال انجام شد، دوزهای ۰/۵ و ۰/۷۵ mg/kg کتامین در پیشگیری از لرز مؤثر بود (۹-۱۱). همانند سایر مطالعات، در مطالعه ما نیز کتامین بدون داشتن تغییرات همودینامیک در پیشگیری از لرز مؤثر بود.

در این مطالعه بر خلاف مطالعات دیگران، متعاقب تزریق کتامین توهم، دلیریوم و نیستاگموس گزارش نشد اما در یک مطالعه که از دوزهای ۰/۵ و ۰/۳ mg/kg کتامین جهت پیشگیری از لرز استفاده شده بود دوز ۰/۵ mg/kg کتامین منجر به توهم شد (۱۲). در یک مطالعه دیگر که از ۰/۵ mg/kg کتامین جهت پیشگیری

## References

1. Dabir Sh, Parsa T, Radpay B. The Incidence of Postanesthesia Shivering and Clinical Relevant Factors in Women in Javaheri Hospital in Tehran. *J Mazand Univ Med Sci* 2010; 20(78): 42-48.
2. Dal D, Kose A, Honca M, Akinci SB, Basgul E, Aypar U. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *Br J Anaesth* 2005; 95(2): 189-192.
3. Sessler DI. Perioperative heat balance. *Anesthesiology* 2000; 92(2): 578-596.
4. Emadi SA, Nasiri E, Zamani A, Kabirzadeh A, Ebadi A. A Comparison of Pethidine and Tramadol on Post Operative Shivering. *J Mazand Univ Med Sci* 2010; 20(78): 36-40.
5. De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering: physiology and pharmacology. *Anesthesiology* 2002; 96(2): 467-484.
6. Iqbal A, Ahmed A, Rudra A, Wankhede RG, Sengupta S, Das T, et al. Prophylactic granisetron vs pethidine for the prevention of postoperative shivering: a randomized control trial. *Indian J Anaesth* 2009; 53(3): 330-334.
7. Kelsaka E, Baris S, Karakaya D, Sarihasan B. Comparison of ondansetron and meperidine for prevention of shivering in patients undergoing spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31(1): 40-45.
8. Bilotta F, Pietropaoli P, Sanita' R, Liberatori

- G, Rosa G. Nefopam and tramadol for the prevention of shivering during neuraxial anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27(4): 380-384.
9. Sagir O, Gulhas N, Toprak H, Yucel A, Begeg Z, Ersoy O. Control of shivering during regional anaesthesia: prophylactic ketamine and granisetron. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51(1): 44-49.
10. Wason R, Jain N, Gupta P, Gogia AR. Randomized double-blind comparison of prophylactic ketamine, clonidine and tramadol for the control of shivering under neuraxial anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2012; 56(4): 370-375.
11. Gangopadhyay S, Gupta K, Acharjee S, Nayak SK, Dawn S, Piplai G. Ketamine, tramadol and pethidine in prophylaxis of shivering during spinal anaesthesia. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2010; 26(1): 59-63.
12. Ayatollahi V, Hajiesmaeili MR, Behdad S, Gholipur M, Abbasi HR. Comparison of prophylactic use of meperidine and two low doses of ketamine for prevention of post-anesthetic shivering: A randomized double-blind placebo controlled trial. *J Res Med Sci* 2011; 16(10): 1340-1346.
13. Kose EA, Dal D, Akinci SB, Saricaoglu F, Aypar U. The efficacy of ketamine for the treatment of postoperative shivering. *Anesth Analg* 2008; 106(1): 120-122.
14. Piper SN, Beschmann RB, Mengistu A, Maleck WH, Boldt J, Röhm KD. Postoperative analgo-sedation with S(+)-ketamine decreases the incidences of postanesthetic shivering and nausea and vomiting after cardiac surgery. *Med Sci Monit* 2008; 14(12): PI59-65.