

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG DỰ PHÒNG RUN LẠNH CỦA KETAMIN LIỀU THẤP SAU GÂY TÊ TỦY SỐNG ĐỂ PHẪU THUẬT LẤY THAI

HỒ KHẢ CẢNH
Trường Đại Học Y Dược Huế

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Gây tê vùng (gây tê tủy sống, ngoài màng cứng) ảnh hưởng đến sự kiểm soát điều hòa thân nhiệt do ngăn chặn chức năng dẫn truyền nhiệt hướng tâm. Hậu quả làm gia tăng sự phân bố nhiệt từ trung tâm đến tổ chức ngoại biên. Mục đích của nghiên cứu này so sánh hiệu quả của liều thấp ketamine với nhóm chứng (sử dụng dung dịch NaCl 0,9%) và đánh giá tác dụng phụ của ketamine trong ứng dụng dự phòng run lạnh sau gây tê tủy sống để phẫu thuật lấy thai.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng mù đôi trên 100 sản phụ được phẫu thuật lấy thai dưới gây tê tủy sống với bupivacain 8mg. Một nhóm 50 sản phụ nhận 5ml dung dịch NaCl 0,9% (nhóm chứng) Nhóm khác nhận 0,5mg/kg ketamine tiêm tĩnh mạch bolus ở thời điểm 5 phút sau gây tê. Trong thời gian 30 phút đầu sau gây tê, chỉ số run lạnh được ghi nhận và đánh giá (dựa theo tiêu chí của Tsai và Chu). Thân nhiệt và nhiệt độ môi trường được theo dõi và ghi nhận để đánh giá. Các tác dụng phụ (ảo giác, nôn, buồn nôn) được theo dõi trong quá trình phẫu thuật.

Kết quả: Trong thời gian 30 phút đầu sau gây tê tỉ lệ run lạnh ở nhóm chứng là 64% và ở nhóm ketamine 10%. Số lượng bệnh nhân run lạnh ở mức độ >3 ở nhóm chứng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm ketamine (13 ở nhóm chứng và 5 ở nhóm ketamin). Tỉ lệ nôn, buồn nôn và ảo giác xảy ra không đáng kể ở cả hai nhóm.

Kết luận: Tiêm tĩnh mạch ketamine liều thấp với một liều duy nhất (0,5mg/kg) sau gây tê tủy sống giảm được tỉ lệ run lạnh đáng kể sau gây tê. Sử dụng ketamin liều thấp tiêm tĩnh mạch sau gây tê tủy sống có xảy ra một số tác dụng không mong muốn (nôn, buồn nôn, ảo giác) nhưng ở mức độ nhẹ và thoáng qua.

Từ khóa: Run lạnh, gây tê tủy sống, điều hòa thân nhiệt, nôn, buồn nôn, ảo giác

SUMMARY

STUDY OF PROPHYLACTIC USE OF LOW DOSE KETAMINE FOR PREVENTION OF SHIVERING DURING SPINAL ANESTHESIA FOR CAESAREANSECTION

Background: Regional anesthesia, influences the thermoregulatory process. The aim of the present study was to compare the efficacy of low dose prophylactic ketamine with that of placebo (normal saline) and evaluated the complication of ketamine in the prevention of shivering caused by spinal anesthesia.

Methods: In this double-blind study 100 ASA, parturients undergoing caesareansection were included. Spinal anesthesia was performed in all parturients with bupivacaine 8mg. The patients was randomly allocated to receive saline 5ml (Group control) and ketamine 0,5mg/kg (group K). During surgery, a shivering score was recorded at five minutes interval. Axillary and ambient temperature was recorded at 10 min interval and side-effects was

recorded during the perioperative period.

Results: After 30 min the incidences of shivering in group control and ketamine were 64%, 10% respectively. The difference between two group were statistically significant ($p < 0,05$). The number of patients with a shivering score of >3 was significantly higher in group control compared with group ketamine (13 vs 5 respectively, $p < 0,05$). The incidences of side-effects were without major (nausea, vomiting was 8% of group ketamine vs 4% of group C and hallucination was 12% in group ketamine).

Conclusions: Prophylactic use of ketamine 0,5mg/kg intravenous was efficacy in preventing shivering developed during spinal anesthesia and side-effects were without major.

Keywords: Shivering, spinal anesthesia, temperature regulation, nausea, vomiting, hallucination

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đối với cơ thể bình thường phản xạ co mạch sẽ xảy ra khi nhiệt độ môi trường giảm để duy trì thân nhiệt ổn định. Gây tê vùng (tủy sống, ngoài màng cứng) làm giảm hoặc ức chế phản xạ co mạch và làm giảm đáp ứng vận mạch ở những vùng giao cảm chi phối bị ức chế, gây ảnh hưởng đến sự kiểm soát điều hòa thân nhiệt do ngăn chặn chức năng dẫn truyền nhiệt hướng tâm. Hậu quả làm gia tăng sự phân bố nhiệt từ trung tâm đến tổ chức ngoại biên. Nghiên cứu gần đây ghi nhận tỉ lệ run lạnh xảy ra có thể gặp >50% trường hợp sau gây tê tủy sống hoặc gây mê toàn thân với thuốc mê propofol [5]. Để hạn chế tác dụng không mong muốn này nhiều nghiên cứu đã sử dụng nhiều loại thuốc khác nhau (Dolargan, midazolam...) và đã đánh giá kết quả khá tốt [4], [7], [8], tuy nhiên các loại thuốc này có tác dụng phụ gây ức chế hô hấp đặc biệt với Dolargan, vì vậy khuyến cáo không sử dụng dùng tĩnh mạch các loại thuốc này ở sản phụ khi gây mê hồi sức để mổ lấy thai vì thuốc qua nhau thai nhanh và có thể gây ức chế hô hấp trẻ mới sinh.

Ketamine là một thuốc mê tĩnh mạch có tác dụng gia tăng huyết áp, tần số tim và lưu lượng tim do kích thích trực tiếp hệ giao cảm trung ương, ức chế tái hấp thu norepinephrin vào trong hậu hạch giao cảm ở cúc tận cùng thần kinh và có thể làm giảm sự tái phân bố nhiệt từ trung tâm đến ngoại biên, không có tác dụng ức chế hô hấp. Do đó có thể sử dụng ketamin ở những bệnh nhân có nguy cơ bị giảm thân nhiệt trong gây mê. Tuy nhiên ketamine cũng có một số nhược điểm như gây ảo giác, nôn và buồn nôn sau sử dụng. Chúng tôi giả định rằng với liều thấp ketamine làm an thần có thể hạn chế các tác dụng phụ nhưng có thể giảm được biến chứng run lạnh sau gây tê tủy sống. Trong nước chưa thấy nghiên cứu nào được công bố. Vì vậy chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: "Nghiên cứu tác dụng dự

phòng run lạnh của Ketamin liều thấp sau gây tê tùy sống để phẫu thuật lấy thai". Với mục tiêu cụ thể sau:

- **Đánh giá hiệu quả giảm run lạnh của ketamin liều thấp (0,5mg/kg) và tác dụng phụ sau gây tê tùy sống để mổ lấy thai**

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu ở 100 sản phụ tuổi từ 20 - 45, có tình trạng sức khỏe theo phân loại sức khỏe của Hội Gây mê Hồi sức Hoa Kỳ (ASA): I. Bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật lấy thai.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có chống chỉ định gây tê tùy sống, bệnh nhân dị ứng với ketamin, bệnh nhân có thân nhiệt > 38°C hoặc < 36°C. Đang dùng thuốc giãn mạch

2. Địa điểm nghiên cứu

- Đề tài được thực hiện tại khoa Gây mê Hồi sức, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế. Thời gian nghiên cứu từ tháng 5 năm 2009 đến tháng 2 năm 2010.

3. Phương tiện nghiên cứu

Các phương tiện gây mê thường quy: máy theo dõi hô hấp, huyết động. Các phương tiện gây tê tùy sống: Khay gây tê tùy sống, kim gây tê 27G, thuốc tê Marcain heavy 0,5% của Công ty ASTRA_ZENEKA, thuốc Ketamin của Hãng Gegeon Rister, các phương tiện hồi sức thường quy tại phòng mổ Khoa Gây mê Hồi sức và Cấp cứu, Bệnh viện Trường ĐHY Dược Huế.

4. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng.

5. Các bước tiến hành nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân đều được thăm khám kỹ trước mổ, đánh giá đủ tiêu chuẩn sẽ được đưa vào nghiên cứu. Bệnh nhân được giải thích kỹ về các thủ thuật sẽ được thực hiện, lợi ích và những phiền nạn mà bệnh nhân có thể gặp. Bệnh nhân đồng ý tham gia và hợp tác với thầy thuốc. Các bệnh nhân được xếp ngẫu nhiên vào hai nhóm. Kỹ thuật chọn ngẫu nhiên dựa vào bảng số tự nhiên.

+ Nhóm 1: Sau gây tê 5 phút, thuốc ketamin 0,5mg/kg hòa thành 5ml tiêm chậm tĩnh mạch (nhóm nghiên cứu).

+ Nhóm 2: Sau gây tê 5 phút, 5ml dung dịch NaCl 0,9% tiêm chậm tĩnh mạch (nhóm chứng).

Bệnh nhân vào phòng mổ được đặt catheter cỡ 18G ở tĩnh mạch ngoại biên và truyền dung dịch NaCl 0,9% hoặc Ringerlactate liều 10ml/kg. Bệnh nhân được gắn monitor để theo dõi mạch, ECG, SpO₂, đo huyết áp không xâm nhập, tần số hô hấp, đặt chế độ tự động theo dõi liên tục 5 phút một lần. Bệnh nhân được đặt nằm nghiêng trái, sát trùng lưng rồi gây tê ngang mức L2-L3. Tất cả các bệnh nhân sử dụng thuốc tê bupivacaine heavy 0,5% (Marcain) liều 8mg. Sau gây tê để bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và 5 phút sau gây tê bệnh nhân được tiêm hoặc ketamin hoặc dung dịch NaCl 0,9% tùy theo nhóm nghiên cứu như đã xếp ở trên, thuốc ketamin 0,5mg/kg và dung dịch NaCl 0,9% đều pha trong bơm tiêm 5ml và được mã hóa để làm mù.

Các tiêu chí đánh giá:

- Đánh giá tỉ lệ run lạnh và mức độ run lạnh sau gây tê dựa vào thang điểm **Tsai và Chu** [8] theo 5 mức độ như sau: Mức độ 0: không run lạnh, mức độ 1: Dạng lông hoặc co mạch ngoại vi nhưng không thấy run lạnh,

mức độ 2: Run cơ chỉ ở một nhóm chi, mức độ 3: Run cơ nhiều hơn một nhóm cơ nhưng không toàn thân, mức độ 4: Run toàn thân. Thời gian đánh giá trong khoảng 30 phút sau gây tê và tiêm ketamin hoặc dung dịch NaCl 0,9%

- Mạch, huyết áp động mạch trung bình, SPO₂ được đánh giá ghi nhận và theo dõi bằng các phương tiện không xâm nhập ở các thời điểm trước gây tê và 5, 10, 15, 20, 25 và 30 phút sau gây tê.

- Trước khi gây tê và cứ 5 phút trong khoảng 30 phút trong quá trình phẫu thuật nhiệt độ cơ thể được theo dõi tự động bằng máy monitor Cardiocap 5 của hãng OHMEDA và nhiệt độ môi trường được theo dõi bằng nhiệt kế treo tường.

- Các tác dụng phụ như tụt huyết áp, nôn và buồn nôn, ảo giác được ghi nhận và theo dõi. Tụt huyết áp động mạch được đánh giá khi huyết áp giảm ≥20% so với huyết áp nền. Sau mổ bệnh nhân được tiếp tục theo dõi tại phòng hồi sức sau mổ.

6. Xử lý số liệu

- Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 15.0 for Windows

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của các nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của các nhóm nghiên cứu

Nhóm	1 (Ketamine)	2 (Chứng)	P
Thông số			
Giới (nữ)	50	50	
Tuổi (năm)	30,00±4,41 (20-45)	28,88±4,15 (20-37)	
Cân nặng (kg)	61,28±6,01 (52-78)	58,86±8,04 (42-76)	p>0,05
Chiều cao (cm)	154,84±4,88 (142-165)	153,64±6,23 (135-166)	

Nhận xét: Tuổi, chiều cao cân nặng giữa hai nhóm không khác biệt có ý nghĩa

2. Thời gian phẫu thuật, thân nhiệt, nhiệt độ phòng mổ và tỉ lệ run lạnh của mỗi nhóm

Bảng 2. Kết quả đánh giá thời gian phẫu thuật, thân nhiệt, nhiệt độ phòng mổ và tỉ lệ run lạnh của mỗi nhóm

Nhóm	1 (n=50) (Ketamine)	2 (n=50) (Chứng)	P
Thông số			
Thời gian phẫu thuật (phút)	67,25±15,10 (51 - 84)	62,25 ± 20,40 (50 - 78)	
Thân nhiệt (°C)	37 (36,5-37,5)	36,85 36,3-37,5	P > 0,05
Nhiệt độ phòng mổ (°C)	25,22 ± 0,67 (23-26)	25,24 ± 0,56 (24-26)	
Tỉ lệ run lạnh (%)	20% (10/50)	64% (32/50)	P < 0,05

Nhận xét: Thời gian phẫu thuật, thân nhiệt, nhiệt độ phòng mổ giữa hai nhóm không khác biệt có ý nghĩa, tỉ lệ run lạnh giữa hai nhóm khác biệt có ý nghĩa.

3. Mức độ run lạnh

Bảng 3. Số lượng bệnh nhân (%) được đánh giá mức độ run lạnh theo tiêu chí của Tsai và Chu của mỗi nhóm

Nhóm	1 (n=50) (Ketamine)	2 (n=50) (Chứng)	P
Mức độ run lạnh			
Mức độ 0	40 (80%)	18 (36%)	P < 0,05
Mức độ 1	2 (4%)	10 (20%)	P < 0,05
Mức độ 2	3 (6%)	9 (18%)	P < 0,05
Mức độ 3	3 (6%)	11 (22%)	P < 0,05

Mức độ 4	2 (4%)	2 (4%)	P > 0,05
----------	--------	--------	----------

Nhận xét: Tỷ lệ không run lạnh ở nhóm dùng ketamine cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (80%; ở nhóm Ketamine và 36% ở nhóm chứng). Mức độ run lạnh cả hai nhóm tập trung chủ yếu ở mức độ 2,3 và ở nhóm chứng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm ketamin.

4. Các tác dụng phụ

Bảng 4. Số lượng bệnh nhân, (%) tụt huyết áp, nôn buồn nôn và ảo giác giữa hai nhóm

Thông số	1 (n=50) (Ketamine)	2 (n=50) (Chứng)	P
Tụt huyết áp (%)	5 (10%)	12 (24%)	P > 0,05
Nôn, buồn nôn (%)	4 (8%)	2 (4%)	P > 0,05
Ảo giác	6 (12%)	0 (0%)	P < 0,05

Nhận xét: Ở nhóm Ketamine có 5 trường hợp (10%) tụt huyết áp, ở nhóm chứng có 12 trường hợp (24%) tụt huyết áp so với huyết áp nền. Tỷ lệ nôn buồn nôn thấp và không khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa. Có 6 trường hợp (12%) xảy ra ảo giác nhẹ ở nhóm sử dụng ketamin, ở nhóm chứng không có, khác biệt có ý nghĩa thống kê.

5. Chỉ số APGA trẻ mới sinh

Bảng 5. Giá trị trung bình chỉ số APGA giữa hai nhóm

Nhóm Thông số	1 (n=50) (Ketamine)			2 (n=50) (Chứng)			P
	1phút	5phút	10phút	1phút	5phút	10phút	
APGA	9,20 ± 0,90	9,88 ± 0,43	10	9,24 ± 1,09	9,86 ± 0,49	9,96 ± 0,28	P > 0,05

Nhận xét: Chỉ số APGA giữa hai nhóm không khác biệt có ý nghĩa

BÀN LUẬN

1. Về tỉ lệ run lạnh và mức độ run lạnh sau gây tê tủy sống

Theo nhiều nghiên cứu trên thế giới đã công bố tỉ lệ run lạnh sau gây mê toàn thân và gây tê vùng xảy ra > 50 % trường hợp. Có nhiều nguyên nhân gây run lạnh sau phẫu thuật, các yếu tố kết hợp làm gia tăng nguy cơ run lạnh sau phẫu thuật như: tuổi, giới, người mập, bệnh nhân lo lắng, đau, thiếu oxy, tụt huyết áp, loại gây mê, gây tê, loại phẫu thuật và thời gian gây mê, phẫu thuật. Ngoài ra những bệnh nhân dưới phẫu thuật sản khoa có tỉ lệ run lạnh cao do phần lớn họ là nữ giới và phẫu thuật thường hay gặp ở mùa đông. Honarmand A và cộng sự [5] trong một nghiên cứu dự phòng run lạnh sau mổ đã sử dụng ketamin đơn thuần, hoặc ketamin kết hợp với Midazolam, và Midazolam đơn thuần khi so sánh với nhóm chứng (không dự phòng) cho kết quả tỉ lệ run lạnh sau gây tê tủy sống ở nhóm không điều trị dự phòng là 60% (18/30). Trong một nghiên cứu khác của Begum R và cộng sự [2] cũng ghi nhận có đến 80% bệnh nhân bị run lạnh sau gây mê toàn thân. Nghiên cứu của Sagir và cộng sự [7] khi so sánh sử dụng ketamin hoặc granisetron, hoặc ketamin kết hợp granisetron với nhóm chứng sử dụng dịch NaCl 0,9% cho kết quả ở nhóm chứng có đến 55% (22/40) bệnh nhân có run lạnh sau gây tê vùng. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tỉ lệ run lạnh ở nhóm chứng cao hơn nhóm có dự phòng bằng ketamin sau gây tê tủy sống (64%; 32/50 so với 10%; 10/50). Như vậy tỉ lệ run lạnh sau gây tê vùng

là khá cao. Để hạn chế tỉ lệ và mức độ run lạnh nhiều nghiên cứu đã sử dụng nhiều loại thuốc khác nhau như midazolam, Pethidine, alfentanil, tramadol, ondansetron, chất đối vận 5HT3, physostigmin và gần đây là ketamin... để dự phòng run lạnh sau gây mê, gây tê vùng [2], [3], [4], [6], [8].

Ketamin chất đối kháng cạnh tranh của receptor N methyl D aspartic Acid (NMDA) nó có vai trò điều hòa nhiệt độ ở các mức độ khác nhau. Khi nghiên cứu ở chuột cho thấy chất đồng vận của NMDA làm gia tăng kích thích thần kinh ở vùng tiền tam thoa thị giác trước hạ đồi. Hơn nữa receptor NMDA còn có tác dụng điều hòa receptor của noradrenalin và serotonin ở tế bào thần kinh. Serotonin được xem là chất điều hòa thần kinh có tác dụng làm tăng tác dụng của receptor NMDA ở đường giữa nhân lưng của tủy sống. Ngoài ra ketamin còn có các tác dụng khác như ức chế hấp thu amine bằng cách ức chế receptor của amine làm ức chế dẫn truyền đi xuống của cảm giác đau. Nghiên cứu của Kinoshita và cộng sự [5] đã chứng minh tiềm mạch liều thấp ketamin dự phòng được hạ thân nhiệt ở bệnh nhân có nguy cơ cao và cũng đã chứng minh dự phòng được run lạnh nhưng không gây rối loạn huyết động dưới gây tê vùng. Dự kiến này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng liều thấp ketamin dự phòng được run lạnh nhưng gây rối loạn huyết động không đáng kể (bảng 4).

Về mức độ run lạnh trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy cả hai nhóm bệnh nhân có điều trị dự phòng và không dự phòng đều có xảy ra run lạnh ở tất cả các mức độ từ 0-4 theo tiêu chí của Tsai và Chu, tuy nhiên tập trung chủ yếu ở mức độ 1,2,3 và ở nhóm chứng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm có điều trị dự phòng (bảng 3). Nghiên cứu của Dal và cộng sự [3] và Begum R và cộng sự [2] cũng cho kết quả tương tự.

Kết quả nghiên cứu cho thấy ketamine liều thấp làm giảm khá tốt tỉ lệ run lạnh sau gây tê tủy sống.

2. Về tác dụng không mong muốn sau sử dụng ketamine

Kết quả dự phòng run lạnh sau gây mê hoặc gây tê vùng của ketamin liều thấp cho thấy có kết quả tốt. Tuy nhiên thuốc này cũng có một số tác dụng phụ như tăng huyết áp, nôn buồn nôn và ảo giác, đây là một trong các tác dụng mà làm cho nhiều tác giả không muốn sử dụng ketamin trong gây mê. Ảo giác, nôn và buồn nôn thường gặp sau sử dụng ketamin nhưng với liều cao như trong gây mê toàn thân bằng đường tĩnh mạch. Ketamin với liều thấp 0,5mg/kg chỉ tác dụng trong một thời gian ngắn vì thế các biến chứng này có tần suất xảy ra thấp hơn mà nhiều nghiên cứu của các tác giả khác nhau đã ghi nhận [1], [5], [7]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 12% (bảng 4) xảy ra ảo giác nhẹ sau sử dụng ketamin, nhưng không làm mất hải lòng của bệnh nhân sau mổ. Về biến chứng nôn buồn nôn đều xảy ra ở cả hai nhóm và khác biệt không có ý nghĩa. Biến chứng nôn, buồn nôn ngoài tác dụng phụ của ketamin còn do nguyên nhân tụt huyết áp sau gây tê vùng. Ketamin có tác dụng gia tăng huyết áp do tác dụng co mạch có lẽ vì thế hạn chế được biến chứng này.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 100 bệnh nhân phẫu thuật lấy thai dưới gây tê tủy sống có sử dụng ketamin liều thấp (0,5mg/kg) tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất để dự

phòng run lạnh sau gây tê, chúng tôi rút ra được kết luận như sau:

- Tiêm tĩnh mạch ketamine liều thấp với một liều duy nhất (0,5mg/kg) sau gây tê tùy sống giảm được tỉ lệ run lạnh đáng kể sau gây tê

- Sử dụng ketamin liều thấp tiêm tĩnh mạch sau gây tê tùy sống có xảy ra một số tác dụng không mong muốn (nôn, buồn nôn, ảo giác) nhưng ở mức độ nhẹ và thoáng qua.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Annu S.J, Pradeep J, Jayashree S (2007) "Ketamine current use and Future perspective" *Journal Anesthesia Clinical Pharmacology* 23 (2), pp. 169-181.

2. Begum R, Islam R, Sarker C. P, Karmaka K. K, Muksudul Alam ABM (2008) "Prophylactic use of ketamine hydrochloride for prevention of post operative shivering" *Journal of BSA* 21 (1); pp. 29-35.

3. Dal D, Korse A, Honca M and all (2005) " Effects of ketamine in post operative shivering" *British Journal of Anesthesia*, 95 (2), pp. 198-192

4. Honarmand A, Safavi M R. (2008) "Comparison of

prophylactic of midazolam, ketamine and ketamine plus midazolam for prevention of shivering during regional anesthesia: a randomized double-blind placebo controlled trial". *British Journal of Anesthesia*, 101 (4); pp. 557-562

5. Kinoshita T, Suzuki M, Shimada Y, Ogawa R (2004) " Effects of low dose ketamine on redistribution hypothermia during spinal anesthesia sedated by propofol" *Journal Nippon Med Sch* 71, pp. 92-98

6. Kose E. A, Dal D, Akinci S. B, Saricaoglu F, Aypar U (2008) " The efficacy of ketamine for treatment of post operative shivering" *Anesthesia-Analgesia*, 106, pp. 120-122.

7. Sagir O, Gulhas N, Toprak H, Yu cel A, Begec Z, Ersoy O (2007) " Control of shivering during regional anesthesia: prophylactic ketamine and granisetron" *Acta anesthesiol Scand* 54, pp. 44 – 49.

8. Tsai YC, Chu KS (2001) " A comparison of tramadol, amitriptyline and meperidine for post epidural anesthetic shivering in Parturients" *Anesthesia-Analgesia* 93, pp. 1288-1292.