

کنترل لرز در زنان تحت بی‌حسی اسپینال: یک مطالعه مروری نقلی در مورد نقش داروها

دکتر مهرداد ملک‌شعار^۱، دکتر مجید وطن‌خواه^۱، دکتر اظهر راسخ جهرمی^۲، حامد قاسملو^۳، دکتر فریده مقرب^۴، دکتر مجتبی قائدی^۴، دکتر سمانه عبیری^۵، دکتر لهراسب طاهری^۴، دکتر داوود روستایی^۶، نوید کلانی^۷، ناصر حاتمی^۸، دکتر سید ابراهیم صادقی^{۹*}

۱. استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، مرکز تحقیقات بیهوشی، مراقبت‌های ویژه و کنترل درد، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.
۲. استادیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت و بیماری‌های زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۳. کارشناس ارشد مراقبت‌های ویژه نوزادان، دانشکده پرستاری و مامایی حضرت فاطمه (س)، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.
۴. استادیار گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۵. استادیار گروه طب اورژانس، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۶. استادیار گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، گیلان، ایران.
۷. مربی گروه هوشبری، مرکز تحقیقات مؤلفه‌های اجتماعی نظام سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۸. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۹. استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۴/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۷/۱۰

خلاصه

مقدمه: پیشگیری و کنترل لرز مادر طی بی‌حسی نخاعی جهت عمل جراحی سزارین اهمیت بالایی در پیامدهای مناسب عمل جراحی دارد، با این حال انتخاب داروی مناسب جهت این امر باید با عوارض کمی برای مادر و نوزاد همراه باشد، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی داروهای استفاده شده در کنترل لرز در زنان تحت بی‌حسی اسپینال صورت گرفت.

روش کار: در این مطالعه مروری نقلی جهت یافتن مطالعات مرتبط، جستجوی کامپیوتری در پایگاه‌های اطلاعاتی SID، Magiran و Google Scholar با کلید واژه‌های فارسی شامل: بی‌حسی اسپینال، لرز و سزارین انجام شد. در مرحله اولیه جستجوی مطالعات، ۳۶۴ مطالعه بررسی گردید که تعداد ۳۴۱ مطالعه به دلیل مرتبط نبودن با موضوع مورد مطالعه حذف گردید. در نهایت ۱۳ مطالعه جهت نگارش این مطالعه استفاده گردید.

یافته‌ها: در مرور پیشینه پژوهش، مطالعات مختلف از داروهای متفاوتی جهت پیشگیری از لرز پس از عمل جراحی سزارین استفاده کرده بودند. لرز پس از بی‌حسی نخاعی، هدف اختصاصی مطالعات بسیار زیادی با طراحی کارآزمایی بالینی بود. مداخلات انجام شده در این راستا شامل: استفاده از تزریق داخل نخاعی یا وریدی داروهایی مانند سولفات منیزیم، هیدروکورتیزون، دگزامتازون، اندانسترون، کتامین، میدازولام، کتامین به همراه میدازولام بود. داروهای اپیوئیدی مانند فنتانیل، ترامادول و پتیدین نیز در برخی مطالعات مورد بازبینی قرار گرفته بودند. **نتیجه‌گیری:** بر اساس مطالعات مختلف صورت گرفته به نظر می‌رسد پتیدین با مکانیسم نامشخص و احتمالی گیرنده‌های μ ، بهترین دارو در کنترل لرز در عمل جراحی سزارین باشد.

کلمات کلیدی: بی‌حسی اسپینال، سزارین، لرز

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر سید ابراهیم صادقی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران. تلفن: ۰۹۳۳۶۳۷۰۷۰۱؛ پست الکترونیک: seyedbrahims@yahoo.com

مقدمه

بی‌حسی نخاعی می‌تواند از راه‌های متعددی موجب لرز شود و مکانیسم‌های تنظیم دما را مختل نماید (۱). لرز در تحقیقات مختلف شیوع متفاوتی دارد و بسته به نوع عمل و داروهای مورد مصرف تا ۵۶/۷٪ بیان شده است (۲). لرز حین بی‌حسی نخاعی می‌تواند اثرات مخرب بالقوه‌ای داشته باشد (۳). بی‌حسی اسپینال به‌عنوان یک روش بی‌هوشی مطمئن و ایمن کاربرد وسیعی در عمل جراحی سزارین چه در موارد الکتیو و یا موارد اورژانس دارد، اما یکی از عوارض شایع آن لرز می‌باشد که شیوع بین ۷۰-۴۰٪ گزارش شده است (۴). علل مختلفی برای لرز بعد از عمل از جمله رفلکس‌های نخاعی، کاهش فعالیت سمپاتیک، سرکوب شدن غده فوق کلیه، آلکالوز تنفسی و یا پاسخ به هیپوترمی بیان شده است (۵). افزایش مصرف اکسیژن، افزایش تولید دی‌اکسید کربن و تداخل با مانیتورینگ فشارخون و سیستم قلبی و همچنین احساس ناراحتی بیمار، از مهم‌ترین عوارض لرز هستند (۶). این پیامدها به‌خصوص برای مادرانی که به تازگی تحت سزارین قرار گرفته‌اند، نگران‌کننده است (۷). جهت کنترل لرز در حین عمل، از داروهای متعدد مخدری و غیرمخدری استفاده می‌شود که این داروها باعث بروز عوارضی مانند آرام‌بخشی، سرکوب تنفسی، افت فشارخون و تهوع و استفراغ می‌شوند (۸). انتخاب داروی مناسب جهت کنترل لرز مادر طی بی‌حسی نخاعی با عوارض کم برای مادر و نوزاد، یک موضوع مهم می‌باشد، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی داروهای استفاده شده در کنترل لرز در زنان تحت بی‌حسی اسپینال در عمل جراحی سزارین صورت گرفت.

روش کار

در این مطالعه مروری نقلی جهت یافتن مطالعات مرتبط، جستجوی کامپیوتری در پایگاه‌های اطلاعاتی Magiran، SID و Google Scholar با کلید واژه‌های فارسی شامل: بی‌حسی اسپینال، لرز و سزارین انجام شد. در مرحله اولیه جستجوی مطالعات، ۳۶۴ مطالعه بررسی گردید. سپس پژوهشگران به بررسی

مقالات جستجو شده پرداخته و تعداد ۳۴۱ مطالعه به‌دلیل مرتبط نبودن با موضوع مورد مطالعه حذف گردید. پس از این مرحله، مرحله تکرار توسط نرم‌افزار EndNote انجام شد. در این مرحله ۱۰ مطالعه حذف گردید. معیارهای ورود مقالات به مطالعه شامل: مقالات فارسی که فقط بر روی لرز در بی‌حسی نخاعی در عمل سزارین پرداخته بودند و همچنین مقالات پژوهشی اصیل و از نوع کارآزمایی بالینی بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: عدم دسترسی به متن کامل مقاله، چکیده مقالات کنگره و یا همایش‌ها و مقالات مروری یا متاآنالیز بود. در نهایت ۱۳ مطالعه جهت نگارش این مطالعه استفاده گردید. پس از مطالعه متن کامل مقالات مرتبط، اطلاعات مورد نیاز جهت نگارش مقاله مروری استخراج گردید. در نهایت یافته‌های مربوط به داروهای مؤثر در کاهش لرز در زنان تحت عمل جراحی سزارین با بی‌حسی اسپینال به شکل یک مقاله مروری نقلی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

سولفات منیزیم

منیزیم یک آنتاگونیست گیرنده کلسیم و یک آنتاگونیست غیررقابتی $^{1}NMDA$ (ان-متیل-دی-آسپاراتات) می‌باشد (۹). منیزیم چهارمین کاتیون در بدن می‌باشد و تقریباً ۳۰۰ مسیر آنزیمی را فعال می‌کند که بسیاری از این سیستم‌ها در متابولیسم انرژی دخالت دارند. منیزیم داخل سلولی نقش اساسی بر روی تنظیم عبور غشائی سدیم و پتاسیم دارد و در سال‌های متمادی به‌عنوان آنتی‌آریتیمیک و ضد تشنج کاربرد داشته است. همچنین به‌عنوان یک تنظیم‌کننده پایه عبور کلسیم به داخل سلول و فعالیت کلسیم درون سلول است و نقشی اساسی در تنظیم اغلب عملکردهای سلول دارد و ممکن است به‌عنوان آنتاگونیست فیزیولوژیک کلسیم باشد (۱۰). از جمله عوارض منیزیم نیز می‌توان به احساس گرگرفتگی، تهوع، استفراغ و کاهش رفلکس تاندونی عمقی اشاره کرد (۱۱). یکی از داروهایی که جهت کنترل لرز در

¹ N-Methyl-D-aspartate

می‌باشد. استفاده از کتامین به‌طور معمول به‌علت عوارض جانبی آن محدود شده است، ولی استفاده از آن همراه با میدازولام شایع شده است (۲۲). نتایج مطالعات بیانگر آن است که در ترکیب میدازولام-کتامین، کتامین با اثر سمپاتومیمتیک خود، از وازودیلاتاسیون ناشی از میدازولام در شنت‌های شریانی- وریدی جلوگیری می‌کند و بدین‌ترتیب اثر ضدلرز این دو دارو بر هم افزوده می‌شود (۲۳). ترکیب کتامین- میدازولام بر پایه بسیاری از مطالعات انجام شده می‌تواند داروی مناسبی برای کنترل عوارض پس از لرز باشد (۱۷، ۲۴).

هیدروکورتیزون

یکی دیگر از داروهای مؤثر در کنترل لرز، داروی هیدروکورتیزون می‌باشد. هیدروکورتیزون از دسته داروهای کورتیکواستروئیدی است که با اتکا به خواص قوی ضدالتهابی آن، به‌عنوان دارویی مفید جهت سرکوب مسیره‌های التهابی منجر به لرز و کاهش کاتکول‌آمین‌های آزاد شده، مدنظر قرار گرفته است (۲۵). در مطالعات کارآزمایی بالینی مختلف به بررسی تأثیر هیدروکورتیزون وریدی بر بروز لرز در سزارین و یا سایر عمل‌های جراحی با بی‌حسی نخاعی پرداخته شده است. منوچهریان و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که هیدروکورتیزون وریدی به همراه کتامین در کاهش لرز پس از بی‌حسی نخاعی در جراحی سزارین مؤثر است (۲۶). هنرمند و همکاران (۲۰۱۷) نیز در مطالعه خود نشان دادند که تزریق ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم هیدروکورتیزون در بیماران تحت عمل جراحی سزارین با بی‌حسی نخاعی با کاهش بروز لرز بعد از عمل در بیماران همراه می‌باشد (۲۷). مکانیسم اثر واقعی کورتیکواستروئیدها در پیشگیری از لرز بعد از عمل به‌طور دقیق شناخته شده نیست، طبق یک نظریه، این داروها اثر بارزی بر انتشار و عملکرد لکوسیت‌ها داشته و تعداد آنها را کاهش می‌دهد (۲۸). مکانیسم این اثرات احتمالاً سنتز مهار کننده‌هایی است که تولید پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها را از طریق مهار آنزیم فسفولیپاز سرکوب می‌کنند (۲۹). بررسی این شواهد نشان می‌دهد که به‌طور کلی هیدروکورتیزون به‌عنوان

زنان تحت عمل جراحی سزارین استفاده می‌شود، سولفات منیزیم است که اثرات آنتاگونیستی بر روی گیرنده‌های ان‌دی متیل‌آسپاراتات دارد (۱۲). این دارو که لرز پس از عمل را سرکوب می‌کند و عاملی برای افزایش آستانه لرز است (۱۳)، نه تنها از طریق مرکزی اعمال اثر می‌کند، بلکه ماهیچه‌ها را شل کرده و ممکن است به‌طور همزمان افزایش لرز را کاهش دهد (در صورت افزایش شدت لرز با پیش‌رفت هیپوترمی) (۱۳)، مکانیسمی که به‌واسطه آن سولفات منیزیم باعث کاهش لرز در جراحی سزارین می‌شود، ناشناخته باقی‌مانده است. این مکانیسم می‌تواند به‌واسطه اثرات مرکزی یا محیطی سولفات منیزیم باشد (۱۵). سولفات منیزیم می‌تواند سبب وازودیلاتاسیون محیطی شود که به‌طور بالقوه باعث بهبود گردش خون پوستی می‌گردد و بدین‌ترتیب لرز را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، سولفات منیزیم به‌عنوان آنتاگونیست کلسیم و آنتاگونیست غیرقابلی گیرنده‌های ان‌متیل‌دی‌آسپاراتات عمل می‌کند و باعث بی‌دردی مخصوصاً نشانه‌های دردهای نوروپتی و طولانی کردن بلوک حرکتی می‌شود. این مکانیسم همچنین به‌عنوان مکانیسم اثر ضدلرز سولفات منیزیم در نظر گرفته می‌شود (۱۶). سولفات منیزیم بر پایه بسیاری از مطالعات انجام شده می‌تواند داروی مناسبی برای کنترل عوارض پس از لرز باشد (۸، ۱۷، ۱۸).

کتامین + میدازولام

در سالیان اخیر استفاده از ترکیب داروها جهت تقویت اثر یکدیگر و کاهش عوارض هر یک، مقبولیت یافته است (۱۹). کتامین از جمله داروهای بیهوشی می‌باشد که از طریق گیرنده‌های ان‌متیل‌دی‌آسپاراتات می‌تواند به‌صورت مرکزی و تأثیر بر روی مرکز تنظیم درجه حرارت مانع از بروز لرز بعد از عمل شود (۲۰). از عوارض مهم کتامین می‌توان به واکنش‌های روان‌شناختی نظیر توهم، رویا و ... اشاره کرد که البته این عوارض تا حدود زیادی به‌وسیله بنزودیازپین‌ها مانند میدازولام قابل پیشگیری است (۲۱). میدازولام یک داروی بنزودیازپین نسبتاً کوتاه اثر بوده که دارای اثرات ضداضطرابی، آرام‌بخشی، ضدتنجی و ضدلرزی

یک داروی انتخابی امن جهت کاهش لرز پس از بی‌حسی نخاعی مطرح است (۲۶، ۲۷) و متخصص بیهوشی می‌تواند با توجه به شرایط بیمار، به تنهایی و یا در کنار سایر داروها، از این دارو استفاده کند.

دگزامتازون

یکی دیگر از داروهای مؤثر در کنترل لرز، داروی دگزامتازون می‌باشد. دگزامتازون می‌تواند گرادیان درجه حرارت مرکزی و محیطی را به واسطه اثر ضدالتهابی و همچنین مهار آزاد شدن سایتوکین‌های تبزا و منقبض کننده عروق کاهش دهد و نیز باعث کاهش پاسخ التهابی به دنبال جراحی و بهبود جریان خون محیطی شود (۳۰، ۳۱). به نظر می‌رسد لرز بعد از عمل در پاسخ به کاهش دمای بدن در حین عمل و افزایش گرادیان درجه حرارت مرکزی و محیطی رخ می‌دهد (۳۲). دگزامتازون در بررسی‌ها بدون ارتباط با سایر عوامل نظیر سن، جنس، نوع عمل و طول مدت عمل، لرز را مهار کرده است (۳۳، ۳۴). دگزامتازون بر پایه بسیاری از مطالعات انجام شده می‌تواند داروی مناسبی برای کنترل عوارض پس از لرز باشد (۳۵، ۳۶).

اندانسترون

اندانسترون، یک آنتاگونیست سروتونین می‌باشد که دارای خاصیت ضد لرز می‌باشد و مکانیسم اثر ضد لرز آن از طریق مهار بازجذب سروتونین روی ناحیه هیپوتالامیک قدامی می‌باشد (۳۷). اندانسترون یک آنتاگونیست انتخابی گیرنده $5-HT_3$ می‌باشد که به طور گسترده‌ای برای جلوگیری از حالت تهوع و استفراغ پس از جراحی و بارداری استفاده شده است (۳۸، ۳۹). $5-HT_3$ می‌تواند بر روی درجه حرارت بدن هنگامی که تعادل نوراپی‌نفرین و ۵-هیدروکسی تریپتامین در پایانه‌های هیپوتالاموس درجه حرارت بدن را کنترل می‌کند، اثرگذار باشد. اندانسترون بر پایه بسیاری از مطالعات انجام شده می‌تواند داروی مناسبی برای کنترل عوارض پس از لرز باشد (۳۷، ۴۰-۴۲).

فنتانیل

فنتانیل به دلیل شروع سریع و مدت زمان کوتاه‌تر اثر آن پس از تجویز داخل نخاعی کاملاً مشهور است (۴۳، ۴۴). مشخص شده است که دوز کمی از فنتانیل (۴۰-۴۰)

۱۰ میکروگرم) که مستقیماً در مایع مغزی نخاعی تجویز می‌شود، در افزایش رضایت‌مندی بیماران حین و بعد از عمل مؤثر می‌باشد (۴۷-۴۳). فنتانیل با کاهش ترتیب حلالیت چربی، به عنوان کمکی برای بی‌حسی نخاعی در بیماران تحت زایمان سزارین مورد استفاده قرار می‌گیرد (۴۸). فنتانیل یک آگونیست گیرنده μ بوده که بسیار یونیزه و لیپوفیلیک می‌باشد. با تجویز فنتانیل به صورت اینتراتکال، قسمت غیر یونیزه آن به سرعت به سمت طناب نخاعی می‌رود و کاهش لرز در ارتباط با آن، ممکن است مربوط به اثر فنتانیل موجود در فضای ساب آراکنوئید بر روی ناحیه ترمورگولاتور (تنظیم حرارت) و رشته‌های آوران حرارتی موجود در طناب نخاعی باشد (۴۹). فنتانیل بر پایه بسیاری از مطالعات انجام شده می‌تواند داروی مناسبی برای کنترل عوارض پس از لرز باشد (۵۰، ۵۱).

ترامادول

ترامادول یکی از آگونیست‌های مخدری است که عوارض جانبی آن به ویژه تضعیف تنفسی و تهوع و استفراغ آن از بقیه آگونیست‌های گیرنده μ کمتر است. این دارو مهار کننده برداشت مجدد سروتونین و نوراپی‌نفرین (محرک های درد) در نخاع بوده و باعث تسهیل ترشح هیدورکسی تریپتامین می‌شود که در کنترل مرکز تنظیم حرارت تأثیر می‌گذارد (۵۲). ترامادول در مطالعات مختلف جهت درمان و پیشگیری از لرز در جراحی سزارین تحت بی‌حسی نخاعی مورد استفاده قرار گرفته است (۵۳-۵۵).

پتدین

پتدین مؤثرترین داروی مخدر شناخته شده در پیشگیری و درمان لرز است (۵۶). نیمه‌عمر پتدین بین ۴-۶ ساعت است و می‌توان از تک‌دوز آن در پیشگیری از لرز بعد از عمل‌های کوتاه و متوسط استفاده کرد (۵۷). مخدرها از طریق اثر بر گیرنده‌های K و μ اوپیوئیدی باعث افزایش آستانه لرز می‌شوند. گیرنده‌های K اوپیوئیدی نسبت به گیرنده‌های μ نقش مهم‌تری در مقابله با لرز دارد. پتدین بیشتر بر گیرنده K اثر آنتاگونیستی دارد و بهتر از دوز مشابه از آگونیست‌های گیرنده μ مانند مورفین، فنتانیل،

کلونیدین

کلونیدین، اولین دارو از دسته آگونسیت‌های آلفا-۲ با مکانیسم مرکزی می‌باشد که با تحریک مرکزی سیستم عصبی سمپاتیک باعث کاهش خروجی سیستم عصبی سمپاتیک می‌شود (۷۲). کلونیدین دارای اثرات سودمندی در بیهوشی نظیر کاهش درد و کاهش مصرف مخدر پس از عمل جراحی، تعدیل در افزایش ضربان قلب و فشارخون (۷۳، ۷۴) و کاهش لرز پس از عمل جراحی می‌باشد (۷۵). کلونیدین به‌طور تقریبی به‌صورت انتخابی محرک گیرنده آلفا-۲ آدنورسپتور با تمایل تقریبی ۲۰۰ به ۱ در برابر گیرنده آلفا-۲ نسبت به آلفا-۱ می‌باشد (۷۸-۷۶). کلونیدین در مطالعات مختلفی جهت درمان و پیشگیری از لرز در جراحی سزارین تحت بی‌حسی نخاعی مورد استفاده قرار گرفته است (۶۰، ۷۹، ۸۰).

میدازولام

میدازولام یک بنزودیازپین (Imidazobenzodiazepine) قوی و کوتاه اثر می‌باشد که محلول در آب بوده و PH آن ۳/۵ و فاقد ماده نگهدارنده است. همچنین میدازولام دارویی است لیپوفیل، خصوصاً هنگامی که وارد بدن شده و در شرایط خنثی قرار می‌گیرد (۸۱). از سوی دیگر استفاده از میدازولام که یکی از شایع‌ترین بنزودیازپین‌های مورد استفاده در بیهوشی است، به دلیل مدولاسیون گیرنده‌های GABA، انتقال سیگنال‌های حس درد در طناب نخاعی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۸۲). گاما آمینوبوتیریک اسید، مهم‌ترین انتقال‌دهنده عصبی مهاری در سیستم عصبی مرکزی است و محل اثر اصلی عملکرد بنزودیازپین‌ها مانند میدازولام گیرنده‌های GABA پیش‌سیناپسی در شاخ خلفی طناب نخاعی است. پس احتمالاً روش استفاده داخل نخاعی و قبل از عمل آن می‌تواند سبب اثربخشی خاصیت ضد درد میدازولام گردد (۸۳). میدازولام در مطالعات مختلفی جهت درمان و پیشگیری از لرز در جراحی سزارین تحت بی‌حسی نخاعی مورد استفاده قرار گرفته است (۵۳، ۸۴).

آلفنتانیل و سوفنتانیل، لرز را مهار می‌کند. بنابراین اثر ضد لرزی ویژه پتدین مرتبط با اثر آن بر گیرنده K اوبیوئیدی می‌باشد (۵۸). پتدین در مطالعات مختلفی جهت درمان و پیشگیری از لرز در جراحی سزارین تحت بی‌حسی نخاعی مورد استفاده قرار گرفته است (۳۷، ۵۹، ۶۰).

کتامین

کتامین دارای وزن مولکولی پایین، بسیار محلول در آب و چربی است و در دمای اتاق پایدار است. این دارو به‌علت وزن مولکولی کم و Pka نزدیک به pH فیزیولوژیک و قدرت حلالیت بالا در چربی، به سرعت از سد مغزی - خونی عبور می‌کند و حداکثر اثر را طی یک دقیقه پس از تجویز وریدی در اعصاب مرکزی ایجاد می‌کند (۶۱، ۶۲). همچنین کتامین باعث ایجاد جدایی بین مسیر تالاموسی قشری و سیستم لیمبیک می‌شود. کتامین باعث بلاک کانال‌های یونی باز رسپتورهای ان‌متیل دی‌آسپاراتات شده و جلوگیری از فعالیت گلوتامات می‌شود و در نتیجه کاهش آثار هیجانی گلوتامات در نورون‌های سیستم عصبی مرکزی اتفاق می‌افتد (۶۳). گیرنده ان‌متیل دی‌آسپاراتات، یک عضو از خانواده گیرنده گلوتامات، نمونه‌ای از گیرنده همراه کانال یونی با خاصیت تحریکی است که در مکانیسم بیهوشی عمومی دخیل است (۶۴). کتامین از جمله داروهای بیهوشی می‌باشد که از طریق بلوک گیرنده‌های ان‌متیل-دی-آسپاراتات می‌تواند به‌صورت مرکزی و تأثیر روی مرکز تنظیم درجه حرارت مانع از بروز لرز بعد از عمل شود (۶۵). در سال‌های اخیر توجه زیادی به اثرات کتامین با دوز پایین‌تر از حد بیهوشی جهت درمان دردهای مزمن و مقاوم، نوروپاتی‌ها، افسردگی‌های مقاوم، کنترل درد بعد از عمل و کنترل و پیشگیری از لرز بعد از عمل معطوف شده است (۶۶). این دارو با دوزهای ۰/۵ تا ۰/۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم جهت پیشگیری و درمان لرز استفاده می‌شود (۶۷-۶۹). کتامین در مطالعات مختلفی جهت درمان و پیشگیری از لرز در جراحی سزارین تحت بی‌حسی نخاعی مورد استفاده قرار گرفته است (۷۰، ۷۱، ۵۹).

نتیجه گیری

بر اساس مطالعات مختلف صورت گرفته به نظر می‌رسد پتدین با مکانیسم نامشخص و احتمالی گیرنده‌های ۱۱، بهترین دارو در کنترل لرز در عمل جراحی سزارین باشد.

تقدیر و تشکر

از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان پیمانیه شهرستان جهرم بابت همکاری و اصلاح این مقاله سپاسگزاری می‌شود.

منابع

1. Kurz A, Sessler DI, Annadata R, Dechert M, Christensen R, Bjorksten AR. Midazolam minimally impairs thermoregulatory control. *Anesthesia & Analgesia* 1995; 81(2):393-8.
2. Dal D, Kose A, Honca M, Akinci SB, Basgul E, Aypar U. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *British journal of anaesthesia* 2005; 95(2):189-92.
3. Clofalo MJ, Clergue F, Devillers C, Ammar MB, Viars P. Changes in ventilation, oxygen uptake, and carbon dioxide output during recovery from isoflurane anesthesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 1989; 70(5):737-41.
4. De Whitte J, Sessler DI. Perioperative shivering: Physiology and pharmacology. *Anesthesiolg* 2002; 96: 467-84.
5. Sessler DI, Rubinstein EH, Moayeri A. Physiologic responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. *Anesthesiology* 1991; 75(4):594-610.
6. Tsai YC, Chu KS. A comparison of tramadol, amitriptyline, and meperidine for postepidural anesthetic shivering in parturients. *Anesthesia & Analgesia* 2001; 93(5):1288-92.
7. Roy JD, Girard M, Drolet P. Intrathecal meperidine decreases shivering during cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 2004; 98(1):230-4.
8. Alipour M, Sharifian A, Dastkhosh A. Effects of magnesium sulfate on prevention of shivering during spinal anesthesia in cesarean section. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 16(79):1-9.
9. Nowak LP, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 1984; 307(5950):462-5.
10. Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 7th ed. Vol 2. New York: Churchill Livingstone; 2010. p.2757-9.
11. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: evidence from randomized trials. *Clinical obstetrics and gynecology* 2005; 48(2):478-88.
12. Do SH. Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists. *Korean journal of anesthesiology*. 2013 Jul;65(1):4-8.
13. Lee C, Zhang X, Kwan WF. Electromyographic and mechanomyographic characteristics of neuromuscular block by magnesium sulphate in the pig. *British journal of anaesthesia* 1996; 76(2):278-83.
14. Mudge GH, Weiner IM. Agents affecting volume and composition of body fluids; in Goodman AG, et al. *The pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York. Maxwell McMillan co; 1985.
15. Sachidananda R, Basavaraj K, Shaikh SI, Umesh G, Bhat T, Arpitha B. Comparison of prophylactic intravenous magnesium sulfate with tramadol for postspinal shivering in elective cesarean section: a placebo controlled randomized double-blind pilot study. *Anesthesia, essays and researches* 2018; 12(1):130-4.
16. Faiz SH, Rahimzadeh P, Imani F, Bakhtiari A. Intrathecal injection of magnesium sulfate: shivering prevention during cesarean section: a randomized, double-blinded, controlled study. *Korean journal of anesthesiology* 2013; 65(4):293-8.
17. Honarmand A, Safavi MR, Mansorian S. Evaluating the prophylactic effect of magnesium sulfate and combination of midazolam and ketamine for prevention of shivering during regional anaesthesia. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(399):1097-105.
18. Locks GD. Incidence of shivering after cesarean section under spinal anesthesia with or without intrathecal sufentanil: a randomized study. *Revista brasileira de anestesiologia* 2012; 62:680-4.
19. Entezari S, Imani F, Abdollahzade Baghaei A. Effect of adding Ketamin to the combination of Morphine and Midazolam in opioid tolerant patients on post operative pain. *Journal of anesthesiology and pain* 2015; 6(2):50-58
20. Bahattaeharya PK, Bhatlacharya L, Jain RK, Agarwal RC. Post anaesthesia shivering. *Indian J of Anaesthesia*; 2003; 47(2):88-93.
21. Gerald Reves J, Petters A, David A, Miller R. Non barbiturate intravenous Anesthesia. *Non barbiturate Intravenous Anesthesia*. In *Anesthesia*, Miller RD. 5th ed. Philadelphia: Churchill livingstone; 2000. p.228-72.
22. Nazem Raaya B, Hashemi ST, Azizollahi S. Comparison of Dose-Dependent Efficacy of Midazolam and Ketamine on Prophylaxis after Spinal Anesthesia. *Armaghane danesh* 2019; 24(5):718-29.
23. Honarmand A, Safavi MR. Comparison of prophylactic use of midazolam, ketamine, and ketamine plus midazolam for prevention of shivering during regional anaesthesia: a randomized double-blind placebo controlled trial. *British journal of anaesthesia* 2008; 101(4):557-62.

24. Tariq MA. Use of Ketamine Plus Midazolam Versus Ketamine Alone In Prevention of Shivering During Spinal Anaesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Khyber Medical University Journal* 2014; 6(1):5-8.
25. Lopez MB. Postanaesthetic shivering—from pathophysiology to prevention. *Romanian journal of anaesthesia and intensive care* 2018; 25(1):73-81.
26. Manouchehrian N, Sanatkar M, Asadi HK, Soleimani E, Moradi A. A Comparative Study on the Effect of Intravenous Hydrocortisone and Ketamine on Reducing Shivering after Spinal Anesthesia in Cesarean Section: A Double-blind Randomized Controlled Trial. *Archives of Anesthesiology and Critical Care* 2018; 4(2):459-63.
27. Honarmand A, Safavi M, Hirmanpour A, Afzali S. The effect of intravenous hydrocortisone (1 or 2 mg/kg) on postoperative shivering in cesarean section with spinal anesthesia. *Journal of Isfahan Medical School* 2017; 35(438):821-7.
28. Katzung BG. *BASIC and clinical pharmacology*. 6nd ed. London: Mosby Co; 1998.
29. Phillips RA. Alterations in cardiac effort and oxygenation during shivering after cardiac surgery. In *Seminars in perioperative nursing* 1997; 6(3):176-84.
30. Crossley AW. Peri-operative shivering. *Anaesthesia* 1992; 47(3):193-5.
31. Entezariasl M, Isazadehfar K. Dexamethasone for prevention of postoperative shivering: a randomized double-blind comparison with pethidine. *International journal of preventive medicine* 2013; 4(7):818-24.
32. Spaniol SE, Bond EF, Brengelmann GL, Savage M, Pozos RS. Shivering following cardiac surgery: predictive factors, consequences, and characteristics. *American Journal of Critical Care* 1994; 3(5):356-67.
33. Horn EP, Standl T, Sessler DI, von Knobelsdorff G, Buchs C, Schulte am Esch J. Physostigmine prevents postanesthetic shivering as does meperidine or clonidine. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 1998; 88(1):108-13.
34. Sessler DI, Rubinstein EH, Moayeri A. Physiologic responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. *Anesthesiology* 1991; 75(4):594-610.
35. Ismaiel MA, El Safty OM, El-Agamy AE, Mohamed OM, Ali MM. A comparative study between dexmedetomidine and dexamethasone as an intrathecal adjuvant for prevention of perioperative shivering in cesarean section. *Ain-Shams Journal of Anesthesiology* 2020; 12(1):1-9.
36. Jabalameli M. Comparing the efficacy of prophylactic intravenous dexamethasone and pethidine on postoperative shivering in elective cesarean section under spinal anaesthesia. *J Isfahan Med Sch* 2014; 32(285): 678-89.
37. Nematshahi M, Sahebanmaleki M, Moodi Z, Enayati H, Asade A. A Comparison of Prophylactic Effect of Ondansetron and Meperidine in Reducing Shivering Prevalence Following Elective c/s by Spinal Anesthesia Method. *The Horizon of Medical Sciences* 2011; 17(3):15-20.
38. Habib AS, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Canadian Journal of Anesthesia* 2004; 51(4):326-41.
39. Kranke P, Eberhart LH, Apfel CC, Broscheit J, Geldner G, Roewer N. Tropisetron for prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Der Anaesthesist* 2002; 51(10):805-14.
40. Powell RM, Buggy DJ. Ondansetron given before induction of anesthesia reduces shivering after general anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 2000; 90(6):1423-7.
41. Nallam SR, Cherukuru K, Sateesh G. Efficacy of intravenous ondansetron for prevention of postspinal shivering during lower segment cesarean section: A double-blinded randomized trial. *Anesthesia, essays and researches* 2017; 11(2):508-13.
42. 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. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2011; 16(10):1340-6.
43. Leighton BL, DeSimone CA, Norris MC, Ben-David B. Intrathecal narcotics for labor revisited: the combination of fentanyl and morphine intrathecally provides rapid onset of profound, prolonged analgesia. *Anesthesia & Analgesia* 1989; 69(1):122-5.
44. Reuben SS, Dunn SM, Duprat KM, O'Sullivan P. An intrathecal fentanyl dose-response study in lower extremity revascularization procedures. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 1994; 81(6):1371-5.
45. Obara M, Sawamura S, Satoh Y, Chinzei M, Sekiyama H, Tamai H, et al. The effect of intrathecal fentanyl added to hyperbaric bupivacaine for caesarean section. *Masui. The Japanese journal of anesthesiology* 2003; 52(4):378-82.
46. Belzarena SD. Clinical effects of intrathecally administered fentanyl in patients undergoing cesarean section. *Anesth Analg* 1992; 74(5):653-57.
47. Dahlgren G, Hultstrand C, Jakobsson J, Norman M, Eriksson EW, Martin H. Intrathecal sufentanil, fentanyl, or placebo added to bupivacaine for cesarean section. *Anesthesia & Analgesia* 1997; 85(6):1288-93.
48. Subramani Y, Nagappa M, Kumar K, Fochesato LA, Chohan MB, Zhu YF, et al. Effect of intrathecal lipophilic opioids on the incidence of shivering in women undergoing cesarean delivery after spinal anesthesia: a systematic review and bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC anesthesiology* 2020; 20(1):1-3.
49. Techanivate A, Urusopone P, Kiatgungwanglia P, Kosawiboonpol R. Intrathecal fentanyl in spinal anesthesia for appendectomy. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmai het thangphaet* 2004; 87(5):525-30.
50. Sadegh A, Tazeh-Kand NF, Eslami B. Intrathecal fentanyl for prevention of shivering in spinal anesthesia in cesarean section. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran* 2012; 26(2):85-9.

51. Golmohammadi M, Karami N, Tahmasebi R. Incidence of Shivering During Cesarean Section in Patients Under Spinal Anesthesia With or Without Fentanyl. *Studies in Medical Sciences* 2020; 31(6):423-32.
52. Witte JD, Deloof T, Veylder JD, Housmans PR. Tramadol in the treatment of postanesthetic shivering. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 1997; 41(4):506-10.
53. Shahrokhi N, Pazuki S, Kamali A, Talebi H, Jamilian M, Rezvani HH, Golestani EM. Comparison between intrathecal midazolam and tramadol with conventional method for postoperative pain and shivering control after elective cesarean section. *Journal of Anesthesiology and Pain* 2013; 3(2):67-73.
54. Mohammadian Erdi A, Manocherian N. A comparative Study on the effectiveness of Tramadol and Meperidine in treatment of perioperative patient with shivering undergoing cesarean section with spinal anesthesia. *J Ardabil Univ Med Sci* 2007; 7(2):184-9.
55. Javaherforoshzadeh F, Akhondzadeh R, Aeen K, Avalipour A, Samimi M. The effect of tramadol on shivering after spinal anesthesia for elective cesarean section. *JSMJ* 2008; 7(1): 79-84.
56. Crossley AW. Peri-operative shivering. *Anesthesia* 1992; 47(3):193-5.
57. Arti H, Mehdinasab SA. The comparison effects of intra-articular injection of different opioids on postoperative pain relieve after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: A randomized clinical trial study. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2011; 16(9):1176-82.
58. Alfonsi P, Hongnat JM, Lebrault C, Chauvin M. The effects of pethidine, fentanyl and lignocaine on postanaesthetic shivering. *Anaesthesia* 1995; 50(3):214-7.
59. Pazoki S, Noroozi A, Shadman AH. Comparison effect of different doses of Ketamine with Pethidine in reducing postoperative shivering after cesarean section. *Journal of Arak University of Medical Sciences* 2009; 12(2):9-16.
60. Javaherforoosh F, Pipelzadeh M, Bagherybarma F. Comparison of clonidine, pethidine and fentanyl for post-spinal anesthesia shivering in elective caesarian sections. *Armaghane danesh* 2006; 11(3):59-67.
61. Redig PT, Larson AA, Duke GE. Response of great horned owls given the optical isomers of ketamine. *American journal of veterinary research* 1984; 45(1):125-7.
62. Muir 3rd WW, Hubbell JA. Cardiopulmonary and anesthetic effects of ketamine and its enantiomers in dogs. *American journal of veterinary research* 1988; 49(4):530-4.
63. Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 1997; 86(4):903-17.
64. Mody I, MacDonald JF. NMDA receptor-dependent excitotoxicity: the role of intracellular Ca²⁺ release. *Trends in pharmacological sciences* 1995; 16(10):356-9.
65. Bahattaharya PK, Bhatlacharya L, Jain RK, Agarwal RC. Post anaesthesia shivering. *Indian J of Anaesthesia* 2003; 47(2):88-93.
66. Miller RD. *Anesthesia*. 5th ed. Edinburg: Churchill – Livingstone; 2000. p. 1373-412.
67. Sagir O, Gulhas NU, Toprak HÜ, Yucel AY, Begec ZE, Ersoy O. Control of shivering during regional anaesthesia: prophylactic ketamine and granisetron. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 2007; 51(1):44-9.
68. 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 journal of anaesthesia* 2012; 56(4):370-75.
69. Gangopadhyay S, Gupta K, Acharjee S, Nayak SK, Dawn S, Piplai G. Ketamine, tramadol and pethidine in prophylaxis of shivering during spinal anaesthesia. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 2010; 26(1):59-63.
70. Jabalameli M, Sadeghi A, Hirmanpour A. Prevention of shivering during regional anesthesia in cesarean section: Comparison of the two different doses of ketamine and placebo. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(401): 1168-73.
71. Kaiialha H, Karbord A, Rastak SH, Mehdipor H, Yaaghobi S, Kheshti AR. The effect of ketamine on shivering in patients undergoing spinal anesthesia. *Journal of Inflammatory Disease* 2018; 21(6):14-21.
72. Miller RD. *Anesthesia*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p.1582-83.
73. Tryba M, Gehling M. Clonidine-a potent analgesic adjuvant. *Current Opinion in Anesthesiology* 2002; 15(5):511-7.
74. Jamadarkhana S, Gopal S. Clonidine in adults as a sedative agent in the intensive care unit. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology* 2010; 26(4):439-45.
75. Khajavi MR, Shariat-Moharari R, Imani F, Etezadi F. Evaluation of oral clonidine effects on prevention of post-anesthesia shivering. *Anesthesiology and Pain* 2012; 3(1):96-101.
76. De Vos H, Bricca G, De Keyser J, De Backer JP, Bousquet P, Vauquelin G. Imidazoline receptors, non-adrenergic idazoxan binding sites and α 2-adrenoceptors in the human central nervous system. *Neuroscience* 1994; 59(3):589-98.
77. Hamilton CA. The role of imidazoline receptors in blood pressure regulation. *Pharmacology & therapeutics* 1992; 54(3):231-48.
78. Guyenet PG, Cabot JB. Inhibition of sympathetic preganglionic neurons by catecholamines and clonidine: mediation by an alpha-adrenergic receptor. *Journal of Neuroscience* 1981; 1(8):908-17.
79. Reddy VS, Chiruvella S. Clonidine versus tramadol for post spinal shivering during caesarean section: A randomized double blind clinical study. *Journal of obstetric anaesthesia and critical care* 2011; 1(1):26-29.
80. Mangkung TW, Parami P, Budiarta IG, Senapathi TG. Clonidine 0.5 μ g/kg intravenous as prevention of shivering after spinal anesthesia in cesarean section. *Bali Journal of Anesthesiology* 2020; 4(3):136-9.

81. Haghghi M, Naderi B, Marzban S. The effect of intrathecal midazolam on cesarean pain control. Journal of Guilan University of Medical Sciences 2003; 11(44):54-9.
82. Kuriyama K, Yoneda Y. Morphine induced alterations of gamma-aminobutyric acid and taurine contents and L-glutamate decarboxylase activity in rat spinal cord and thalamus: possible correlates with analgesic action of morphine. Brain research 1978; 148(1):163-79.
83. Tucker AP, Mezzatesta J, Nadeson R, Goodchild CS. Intrathecal midazolam II: combination with intrathecal fentanyl for labor pain. Anesthesia & Analgesia 2004; 98(6):1521-7.
84. Pazuki S, Kamali A, Shahrokhi N, Jamilian M. Comparison of the effects of intrathecal midazolam and tramadol with the conventional method of postoperative pain and shivering control after elective cesarean section. Biomedical and Pharmacology Journal 2016; 9(3):995-1003.