



*Original Article*

## Perbandingan Efektivitas Ondansetron dan Tramadol Intravena dalam Mencegah Menggigil Pasca Anestesi Umum

Johan Arifin\*, Yosie Arif Sanjaya\*

\*Bagian/SMF Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

### Abstrak

**Latar belakang :** Menggigil pasca anestesi merupakan komplikasi yang cukup sering terjadi, menimbulkan keadaan yang tidak nyaman dan menimbulkan berbagai resiko. Selama ini obat yang digunakan untuk mencegah atau mengatasi menggigil mempunyai efek samping mual, muntah, sedasi dan depresi napas. Tujuan penelitian adalah membuktikan pemberian ondansetron 0,1 mg/kgBB intra vena sebelum induksi anestesi lebih efektif dibandingkan dengan pemberian tramadol 2 mg/kgBB intra vena sebelum induksi anestesi dalam mencegah menggigil pasca anestesi umum.

**Metode :** Penelitian eksperimental "randomized post test only controlled group" pada 72 pasien usia 16-40 tahun yang menjalani operasi selama 1-2 jam dengan anestesi umum. Tanda vital (tekanan darah, laju jantung, saturasi oksigen serta suhu tubuh aksila) diukur 5 menit sebelum induksi dilanjutkan randomisasi. Pasien dibagi menjadi 3 kelompok : Kelompok O mendapatkan ondansetron 0,1 mg/kgBB, kelompok T mendapatkan tramadol 2 mg/kgBB dan kelompok K mendapatkan NaCl 0,9%. Setelah perlakuan dilakukan induksi anestesi sesuai dengan standar. Tanda vital diukur segera setelah ekstubasi dan tiap lima menit selama 15 menit. Uji statistik dengan *One-way Anova* dan *Kruskal Wallis* dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$ .

**Hasil :** Kejadian menggigil pada kelompok tramadol terjadi pada 5 pasien (20,8%), pada kelompok ondansetron 4 pasien (16,7%), ( $p=0,482$ ). Sedangkan antara kelompok ondansetron dan tramadol dengan kelompok kontrol, menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Perbedaan suhu tubuh kelompok ondansetron dan tramadol tidak bermakna. Lima pasien (20,8%) pada kelompok tramadol mengalami mual muntah sedangkan kelompok ondansetron tidak didapatkan efek samping ( $p < 0,05$ ).

**Simpulan :** Ondansetron 0,1 mg/kgBB dan tramadol 2 mg/kgBB intra vena mempunyai efektivitas yang sama dalam mencegah menggigil pasca anestesi umum, tetapi ondansetron mempunyai efek samping yang lebih sedikit dibandingkan tramadol.

**Kata kunci:** menggigil pasca anestesi, ondansetron, tramadol.

### The effectiveness comparison of ondansetron and tramadol intravena in preventing post operative shivering

### Abstract

**Background :** Post anesthesia shivering is common complication. Shivering cause uncomfortable condition and cause many risk. The most commonly drug which used to prevent or treat shivering have adverse reaction such as nausea, vomiting, sedation and respiratory depression. Objective of the study was to prove that giving ondansetron 0,1 mg/kgBB intravenous before induction was more effective than giving tramadol 2 mg/kgBB intravenous before induction in preventing post anesthesia shivering.

**Methods :** This randomized *post test only controlled groups* study of 72 patients 16-40 years old who underwent 1-2 hours surgery in general anesthesia. Vital sign (blood pressure, MAP, heart rate, oxygen saturation and axillary temperature) was measured 5 minutes before induction continued with randomization. Patients were divided into three groups: Group O received ondansetron 0,1 mg/kgBB, Group T received tramadol 2mg/kgBB and group K received NaCl 0,9%. Induction was done according to standard. Vital sign was measured soon after extubation and every five minutes in 15 minutes. Statistical analysis was performed by *One-way ANOVAs* and *Kruskal Wallis* with  $p$ -value  $< 0,05$  was considered significant.

**Results :** Shivering was not significantly different between group T i.e. 5 patient (20,8%), and group O i.e 4 patients (16,7%),  $p=0,458$ . Meanwhile between group O and group T with control group K were significantly different ( $p < 0,05$ ). The body temperature of group O and group T were not differently significant ( $p > 0,05$ ). Nausea and vomits was occurred in group T (20,8%) meanwhile at group O had no side effect ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion :** Ondansetron 0,1 mg/kgBB and tramadol 2 mg/kgBB intravenous have similar effectivity in preventing post anesthesia shivering, but ondansetron has fewer side effects than tramadol.

**Keywords :** post anesthesia shivering, ondansetron, tramadol.

## PENDAHULUAN

Penyulit yang terjadi pasca anestesi dapat ditimbulkan oleh berbagai faktor yaitu tindakan pembedahan, tindakan anestesi atau faktor penderita itu sendiri.<sup>1</sup> Salah satu penyulit yang cukup sering dijumpai selama pemulihan yaitu menggigil.<sup>1-6</sup> Angka kejadian menggigil selama pemulihan anestesi ini hingga 65%.<sup>3,4</sup>

Menggigil menimbulkan keadaan yang tidak nyaman bagi pasien, selain itu menggigil juga menimbulkan risiko.<sup>2</sup> Risiko utama yang terjadi pada pasien menggigil pasca anestesi ialah peningkatan proses metabolisme (dapat mencapai 400%) dan memperberat nyeri pasca operasi.<sup>7,8</sup> Aktivitas otot yang meningkat akan meningkatkan konsumsi oksigen dan peningkatan produksi karbondioksida.<sup>1,5,9,10</sup> Hal ini akan dapat berbahaya bagi pasien dengan kondisi fisik yang tidak optimal, pasien dengan penyakit paru obstruktif menahun yang berat, atau pasien dengan gangguan kerja pada jantung.<sup>1,3,5</sup> Asidosis laktat dan asidosis respiratorik dapat terjadi bila ventilasi dan kerja jantung tidak meningkat secara proporsional,<sup>3,11</sup> karena itu menggigil harus segera dicegah atau diatasi.

Cara yang dapat dilakukan untuk mencegah atau mengatasi menggigil pasca anestesi antara lain dengan menjaga suhu tubuh tetap normal selama tindakan pembedahan,<sup>10,11</sup> atau dengan memberikan obat-obatan.<sup>8,12</sup> Penggunaan obat-obatan merupakan cara yang sering dilakukan untuk mengatasi kejadian menggigil pasca anestesi.<sup>3</sup> Ada beberapa obat yang telah tervalidasi dalam uji klinis dalam mencegah dan mengatasi kejadian menggigil pasca anestesi antara lain adalah meperidin, klonidin, tramadol dan ondansetron.<sup>13</sup>

Tramadol hidroklorid (tramadol) adalah suatu obat analgesik opioid yang bekerja secara sentral. Tramadol menghambat pengambilan kembali (*re-uptake*) norepinefrin dan 5-hidroksitriptamin diujung serabut saraf, memfasilitasi pelepasan 5-hidroksitriptamin dan mengaktivasi reseptor opioid- $\mu$  dan sedikit mempengaruhi reseptor  $\delta$  atau  $\kappa$ .<sup>14-15</sup> Semua mekanisme ini akan mempengaruhi pusat pengaturan suhu. Dosis tramadol yang digunakan dalam mengobati dan mencegah menggigil pasca anestesi menurut beberapa penelitian antara lain dosis 1 mg/kgBB<sup>17</sup>, 2 mg/kgBB<sup>18</sup>, 3 mg/kgBB<sup>19</sup>, 0,5 mg/kgBB<sup>2</sup>, dan 0,25 mg/kgBB<sup>15</sup>. Dari semua penelitian tersebut disimpulkan bahwa tramadol efektif dan aman untuk mencegah terjadinya menggigil pasca anestesi.

Ondansetron adalah obat anti emetik merupakan antagonis 5-hidroksitriptamin tipe 3 (5-HT<sub>3</sub>) spesifik. Inhibisi 5-HT<sub>3</sub> mempunyai efek anti menggigil. Pengaruh penghambatan pada reseptor 5-HT<sub>3</sub> mengakibatkan penghambatan termoregulasi secara umum pada tingkatan hipotalamus yang merupakan pusat pengaturan suhu. Karena itu obat ini juga dapat dipakai untuk mencegah menggigil pasca anestesi.<sup>20</sup> Selama ini

masih belum ada penelitian yang membandingkan efektifitas ondansetron 0,1 mg/kgBB dan tramadol 2 mg/kgBB dalam mencegah menggigil pasca anestesi umum.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas ondansetron 0,1 mg/kgBB intra vena dibandingkan dengan tramadol 2 mg/kgBB intra vena dalam mencegah menggigil pasca anestesi umum. Sebagai hipotesis, ondansetron 0,1 mg/kgBB intravena lebih efektif dibanding tramadol 2 mg/kgBB intravena dalam mencegah menggigil pasca anestesi umum.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain penelitian "*randomized post test only controlled group design*". Kelompok penelitian dibagi menjadi tiga kelompok. Satu kelompok kontrol (Kelompok K) dan dua kelompok perlakuan (kelompok O dan kelompok T), yaitu sebagai berikut: Kelompok O: mendapat ondansetron 0,1 mg/kgBB IV sebelum induksi anestesi. Kelompok T : mendapat tramadol 2 mg/kgBB IV sebelum induksi anestesi. Kelompok K : mendapat larutan NaCl 0,9% IV sebelum induksi anestesi.

Tempat penelitian adalah di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang, penelitian dilakukan selama 16 minggu. Kriteria inklusi adalah penderita berusia antara 16 - 40 tahun, status fisik berdasarkan *American Society of Anesthesiologist* I - II (ASA I : penderita normal dan sehat, ASA II : penderita dengan penyakit sistemik ringan), menjalani operasi dengan anestesi umum, lama operasi 1-2 jam, tidak ada riwayat epilepsi, riwayat hipertensi, dan riwayat kelainan psikiatri, dan berat badan normal (BMI 18.5 - 22.9 kg/m<sup>2</sup>). Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien yang memerlukan obat vasokonstriktor selama pembedahan, dan nafas spontan yang tidak adekuat dan refleks laringeal tidak muncul lebih dari 3jam.

Pemilihan sampel dilakukan dengan *consecutive random sampling*, jadi jumlah sampel yang diperlukan untuk penelitian ini seluruhnya adalah 72 sampel, yang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu Kelompok O (Ondansetron), Kelompok T (Tramadol) dan Kelompok K (Kontrol), dimana masing-masing kelompok berjumlah 24 sampel.

Menggigil adalah kontraksi yang halus dan cepat dari otot-otot tubuh, tetapi tidak akan berkembang menjadi kejang. Temperatur tubuh diukur dari temperatur aksila dengan menggunakan monitor. Temperatur diukur selama tindakan pembedahan secara terus-menerus, dan dicatat temperatur penderita 5 menit sebelum intubasi, pada saat operasi selesai dan 15 menit setelah ekstubasi.

Setelah diberi *informed consent*, semua penderita dipuasakan 6 jam sebelum operasi, dan kebutuhan cairan

selama puasa dipenuhi sebelum operasi dengan menggunakan Ringer Laktat. Pada saat masuk ke kamar operasi, tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD), tekanan arteri rerata (TAR), laju jantung (LJ), saturasi oksigen (SpO<sub>2</sub>) dan suhu tubuh aksila diukur 5 menit sebelum dilakukan induksi anestesi. Selanjutnya 2 menit sebelum induksi dilakukan randomisasi dimana penderita dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok O, T dan K. Kelompok O mendapatkan ondansetron dosis 0,1 mg/kgBB intra vena, kelompok T mendapatkan tramadol 2 mg/kgBB intra vena dan kelompok K mendapatkan NaCl 0,9% intra vena. Setelah itu semua penderita akan diberikan premedikasi midazolam 0,07 mg/kgBB dan fentanil 1,5 kg/kgBB intra vena.

Induksi dilakukan dengan menggunakan thiopental 5 mg/kgBB. Setelah refleks bulu mata hilang, diberikan atrakurium besilat 0,5 mg/kgBB, kemudian dilakukan intubasi endotrakea. Rumatan anestesi dengan menggunakan isofluran 0,5 - 1 vol%, N<sub>2</sub>O 50% dan O<sub>2</sub> 50%. Pemberian analgetik Ketorolak 30 mg. Jika diperlukan, diberikan atrakurium intermiten dengan dosis 0,2 mg/kgBB.

Setelah operasi selesai, suhu tubuh aksila diukur. Setelah nafas spontan adekuat dan refleks laringal sudah ada dilakukan ekstubasi. TDS, TDD, TAR, LJ, SaO<sub>2</sub> diukur dan dicatat segera setelah dilakukan ekstubasi. TDS, TDD, TAR, LJ dan SaO<sub>2</sub> diukur terus menerus setiap lima menit selama 15 menit, dan untuk suhu tubuh diukur 15 menit setelah ekstubasi. Pasca ekstubasi, penderita diberikan oksigen 6 L/menit dengan menggunakan sungkup muka.

Berat ringannya menggigil dicatat. Derajat berat ringannya menggigil secara klinis dapat dinilai dalam skala 0-4 yaitu:

- 0 : Tidak ada menggigil.
- 1 : Tremor intermiten dan ringan pada rahang dan otot-otot leher.
- 2 : Tremor yang nyata pada otot-otot dada.

3 : Tremor intermiten seluruh tubuh.

4 : Aktifitas otot-otot seluruh tubuh sangat kuat dan tenis menerus.

Pasien yang menggigil diterapi dengan penghangatan menggunakan air warmer dan diberikan meperidin dosis 25 mg intravena, dan dapat diulang dengan interval 5 menit sampai menggigil teratasi. Apabila terdapat efek samping obat, maka dicatat dan diberikan penatalaksanaan yang sesuai.

Data yang terkumpul dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu satu kelompok kontrol (Kelompok K) dan dua kelompok perlakuan, yaitu Kelompok O (Ondansetron) dan Kelompok T (Tramadol). Data-data tersebut meliputi data demografi dasar, status fisik, tekanan darah, laju jantung, tekanan arteri rerata, saturasi oksigen, suhu tubuh dan skor menggigil. Data diolah dengan komputer menggunakan program SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) *Windows version 12.0* dan dinyatakan dalam ; rerata  $\pm$  simpang baku (*mean  $\pm$  SD*) disertai kisaran (*range*). Uji statistik dilakukan dengan menggunakan *One-way ANOVA* untuk data jenis numerik dan *Kruskal Wallis* untuk data jenis interval, dengan derajat kemaknaan yaitu  $p < 0,05$ .

## HASIL

Telah dilakukan penelitian perbandingan efektivitas antara ondansetron dan tramadol untuk pencegahan menggigil pasca anestesi umum pada 72 orang penderita dengan status fisik ASA I dan II yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi tertentu.

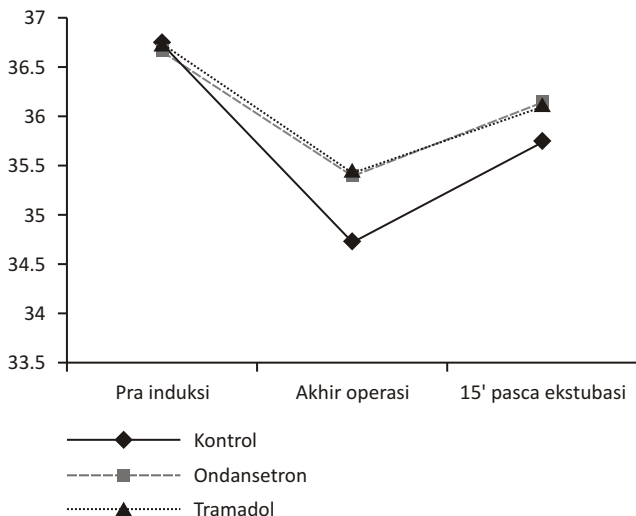
Dari tabel 1 dapat kita lihat bahwa dari uji statistik yang dilakukan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) untuk semua variabel yaitu umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan dan lama operasi.

Pada gambar 1 didapatkan perbedaan suhu tubuh yang bermakna pada kelompok ondansetron dibandingkan dengan kelompok kontrol pada akhir

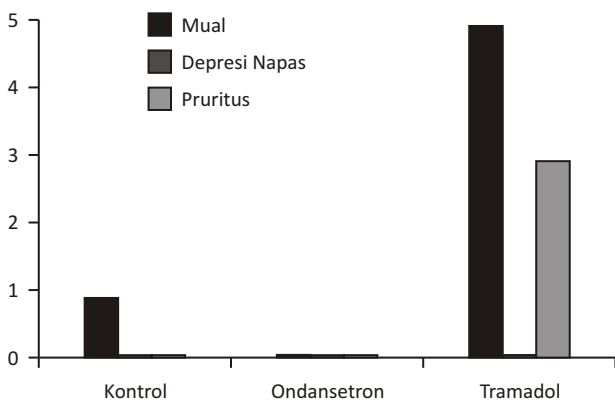
**TABEL 1**  
**Karakteristik ketiga kelompok perlakuan**

Variabel	Kelompok K (n=24)	Kelompok O (n=24)	Kelompok T (n=24)	p
Umur (tahun)	33,21 $\pm$ 9,27	32,42 $\pm$ 7,83	30,67 $\pm$ 9,67	0,487**
Jenis kelamin				
Perempuan	10	12	13	0,681**
Laki-laki	14	12	11	
Berat badan (kg)	54,75 $\pm$ 10,74	53,04 $\pm$ 5,25	52,92 $\pm$ 5,35	0,646*
Tinggi badan (cm)	156,83 $\pm$ 8,25	156,00 $\pm$ 6,67	156,17 $\pm$ 6,30	0,989*
Lama Operasi (mnt)	108,75 $\pm$ 10,76	108,75 $\pm$ 13,29	111,88 $\pm$ 10,82	0,617**

Keterangan : Uji statistik : \* Uji One-way Anova : berbeda tidak bermakna, \*\* Uji Kruskal Wallis : berbeda tidak bermakna.



Gambar 1. Suhu tubuh ketiga kelompok

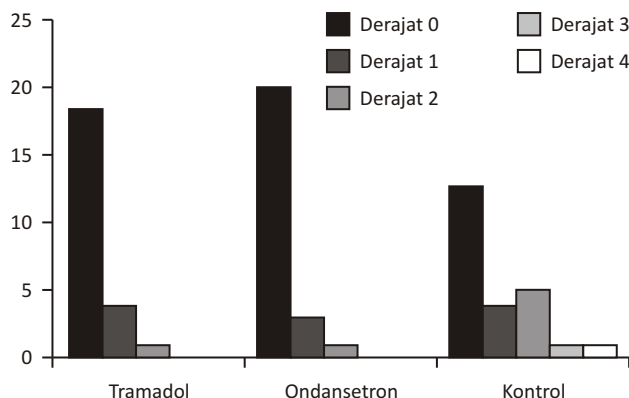


Gambar 3. Efek samping obat pada ketiga kelompok

operasi dan 15 menit pasca ekstubasi ( $p < 0,05$ ). Sedangkan pada kelompok tramadol dibandingkan dengan kelompok kontrol didapatkan perbedaan yang bermakna hanya pada suhu akhir operasi ( $p < 0,05$ ).

Kejadian menggigil dan derajat menggigil pada kelompok Tramadol dan Ondansetron menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna. Dari 24 pasien, terdapat 5 pasien (20,8%) dari kelompok tramadol yang mengalami kejadian menggigil setelah dilakukan tindakan anestesi umum dan 4 pasien (16,7%) dari kelompok ondansetron yang mengalami kejadian menggigil pasca tindakan anestesi umum. Sedangkan apabila kelompok ondansetron dan tramadol dibandingkan dengan kelompok kontrol menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) (gambar 2). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian obat-obatan seperti ondansetron atau tramadol cukup efektif dalam mengurangi kejadian menggigil pasca anestesi umum.

Pada penelitian ini didapatkan efek samping obat yang ditimbulkan akibat pemberian tramadol lebih tinggi dibanding pemberian ondansetron. Pada kelompok tramadol didapatkan 5 pasien (20,8%)



Gambar 2. Perbandingan kejadian dan derajat menggigil dari ketiga kelompok.

mengalami kejadian mual muntah dan pada kelompok kontrol didapatkan 1 pasien (4,2%) mengalami kejadian mual muntah. Sedangkan pada kelompok ondansetron tidak didapatkan kejadian mual muntah. Sehingga terdapat perbedaan yang bermakna pada efek samping obat yang timbul pada kelompok ondansetron dibandingkan tramadol ( $p < 0,05$ ). Sedangkan pada kelompok yang lain menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).

### PEMBAHASAN

Tramadol dosis 1 mg/kgBB dan 2 mg/kgBB yang diberikan pada saat mulai penutupan luka operasi pada pasien yang dilakukan anestesi umum efektif dan aman untuk mencegah terjadinya menggigil pasca anestesi.<sup>18</sup> Hal yang sama juga ditunjukkan oleh hasil penelitian lain yang menggunakan dosis 3 mg/kgBB<sup>19</sup>. Tramadol dosis 0,5 mg/kgBB intravena mempunyai efektifitas yang sama dengan meperidin dengan dosis 0,5 mg/kgBB intravena dalam mencegah menggigil pasca anestesi epidural.<sup>2</sup>

Meperidin 0,4 mg/kgBB dibandingkan dengan ondansetron 8 mg intravena dalam mencegah menggigil setelah anestesi spinal, didapatkan hasil yang sama efektifnya diantara keduanya.<sup>13,21</sup> Dalam penelitian lain digunakan ondansetron 8 mg untuk mencegah menggigil pasca anestesi epidural dan 0,1 mg/kgBB untuk mencegah menggigil pasca anestesi spinal.<sup>22,23</sup>

Penelitian yang membandingkan ondansetron 4 mg dan 8 mg, didapatkan hasil ondansetron 8 mg lebih efektif mencegah menggigil pasca anestesi umum dibandingkan dengan ondansetron 4 mg.<sup>20</sup>

Ondansetron adalah obat golongan antagonis 5-Hidroksitriptamin tipe 3 (5-HT<sub>3</sub>) ini juga mempunyai pengaruh terhadap termoregulasi perioperatif dan mencegah menggigil pasca anestesi.<sup>14,20,29</sup>

Tramadol pada sistem gastrointestinal dapat menyebabkan mual, muntah dan konstipasi.<sup>16</sup> Sedangkan ondansetron ialah suatu antagonis 5-

Hidroksitriptamin tipe 3 (5-HT<sub>3</sub>) yang sangat selektif yang dapat menekan mual dan muntah. Mekanisme kerjanya diduga dilangsungkan dengan mengantagonisasi reseptor 5-HT yang terdapat pada kemoreseptor trigger zone di area postrema otak dan mungkin juga pada aferen vagal saluran cerna.<sup>27</sup> Ondansetron juga dapat digunakan untuk mencegah postoperative nausea and vomiting (PONV) dan digunakan untuk terapi PONV jika belum mendapatkan ondansetron sebagai profilaksis.<sup>28</sup> Efek samping lain yang biasa timbul pada pemberian obat pada penelitian ini, terutama pada pemberian obat golongan opioid misalkan depresi napas atau pruritus, tidak didapatkan pada penelitian ini. Dengan demikian ondansetron dapat digunakan untuk mencegah menggigil pasca anestesi umum sama efektifnya dengan tramadol dengan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan tramadol.

### SIMPULAN

Ondansetron dan Tramadol mempunyai efektifitas yang sama dalam mencegah terjadinya menggigil pasca anestesi umum. Ondansetron mempunyai efek samping obat yang lebih sedikit dibandingkan dengan tramadol, bahkan dapat sekaligus mencegah mual muntah pasca anestesi umum.

### DAFTAR PUSTAKA

- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Post anesthesia care. In : Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. *Clinical Anesthesiology*. 3<sup>rd</sup> ed. New York : Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Edition, 2002:169-72.
- Tsai YC, Chu KS. A comparison of tramadol, amitriptyline, and meperidine for postepidural anesthetic shivering in parturients. *Anesth Analg* 2001;93:1288-92.
- Schwarzkoft KR, Hoft H, Hartman M, Fritz HG. A comparison between meperidine, clonidine and urapidil in the treatment of postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 2001;95:257-60.
- Piper Sn, Maleck WH, Bolt J, Suttner SW, Schmidt CC, Reich DGP. A comparison of urapidil, clonidine, meperidine, and placebo in preventing postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 2000;90:954-7.
- Bigatella L. The post anesthesia care unit. In : Davidson JK, Eckhart WT, Perese DA, eds. *Cinical anesthesia procedures of the massachusetts general hospital*, 4<sup>th</sup> ed. Boston : Little Broun and Co, 1993 :527 - 43.
- Horn EP. Physostigmin prevents post anesthetic shivering as does meperidine or clonidine. *Anesthesiology*, 1998;88 :108-13.
- Wang JJ, Ho ST, Lu SC, Liu YC. A comparison among nalbuphine, meperidine and placebo for treating postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 1999;88:686-9.
- Sessler DI. Temperature monitoring. In : Miller ed. *Anesthesia*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1993 :1227-41.
- Collins VJ. Temperature regulation and heat problems. In : Collins VJ (ed). *Physiologic and pharmacologic bases of anesthesia*. Baltimore : William «fe Wilkins, 1996: 316-39.
- Behringer EC. Postanesthesia care. In : Longnecker DE., Murphy FL (eds). *Introduction to anesthesia*. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1997 :438.
- Rosa G, Pinto G, Orsi P. Control of post anesthetic shivering with nefopam hydrochloride in midly hypothermi patients a $\text{a}$ er neurosurgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavia* 1995; 39 (1):90-5.
- Horn EP, Warner C, Sessler DI., et al. Late intraoperative clonidine administration prevents post anesthetic shivering after total intravenous and volatile anesthesia. *Anesth Analg* 1997 ;84:613-7.
- English W. Update In *Anesthesia : Letters to the Editors*. World Anaesthesia Issue 15 (2002) Article3. Available URL. [http://www.nda.ox.ac.uk/wfsa/html/ul5/ul503\\_01.htm](http://www.nda.ox.ac.uk/wfsa/html/ul5/ul503_01.htm)
- De Witte J., Sessler. D. Perioperative shivering: Physiology and Pharmacology. *American Society of Anesthesiologists* 2002; 96:467-84.
- Chan AMH, Ng KFJ, Tong EWN, Jan GSK. Control of shivering under regional anesthesia in obstetric patiens with tramadol. *Can J Anesth* 1999;46: 253-8.
- Duthie DJR. Remifentanil and tramadol, recent advances in opioid pharmacology. *Br. J. Anaesth*. 1998;81:51-7.
- Bhatnagar S., Saxena A., Kannan TR., Punj J., Panigrahi M., Mishra S. Tramadol for post operative shivering : a double blind comparison with pethidine. *Anaesthesia and Intensive Care* 2001;29 :149-54.
- Mathews S., Al Mulia A., Varghese PK, Radim K, Mumtaz S. Postanesthetic shivering - a new look at tramadol. *Anaesthesia* 2000,57 :387-403.
- De Witte J, Deloof T, De Veylder J, Housmans PR. Tramadol in the Treatment of Postanesthetic Shivering. *Acta Anaesthesiologica Scandinavia* 1997; 41 :506-10.
- Powell RM, Buggy DJ. Ondansetron Given Before Induction of Anesthesia Reduces Shivering After General Anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 90 :1423 -27. Available URL. <http://www.anesthesia-analgesia.Org/cgi/content/full/90/6/142>
- Kelsaka E, Baris S, Karakaya D, Sarihasan B. Comparison Of Ondansetron And Meperidine For Prevention Of Shivering In Patients Undergoing Spinal Anesthesia. Department of Anesthesiology, Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Samsun, Turkey. 2006-01 : Reg Anesth Pain Med., 31 (1): 40-5. Available: URL. [http://www.druglib.com/abstract/ke/kelsaka-e\\_reg-anesth-pain~med\\_20060100.htm](http://www.druglib.com/abstract/ke/kelsaka-e_reg-anesth-pain~med_20060100.htm)
- Douglas J. Newsletter Canadian Anesthesiologists Society Obstetric Section. April 2006. Available URL. [http://www.obanaesthesia.org/newltrs/2006\\_04%20osnsltr.rtf](http://www.obanaesthesia.org/newltrs/2006_04%20osnsltr.rtf)
- Tamdee D, Kyokong O, Charuluxananan S. Comparison of Efficacy between Nalbuphin, Tramadol and Ondansetron in Treatment of post anesthetic Shivering after Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Chula Med J* 2006 Dec ; 50 (12) : 851 - 62. Available URL. <http://thailis-db. car. chula. ac. th/CU DO Journal/JournalDec2006/dec4.pdf>
- Dewoto HR, Louisa M. *Farmakologi dan Terapi : Serotonin, Obat Serotonergik dan Obat Antiserotonergik*. Ed 5. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta: 2007: 288-97.
- Lexi. Ondansetron. The Merck Manuals Medical Library. March 2008. Available URL. <http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/ondansetron.html>
- Thompson AJ, Lummis SCR. The 5-HT<sub>3</sub> receptor as a therapeutic target. University of Cambridge, Department of Biochemistry, Tennis Court Road, Cambridge , CB2 1QW, UK. *Expert Opin Ther Targets*. 2007 April; 11(4): 527-40. Available URL. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi>