

به نام

پگانه زپیا



وزارت بهداشت , درمان و آموزش پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اراک

**دانشکده پزشکی**

**پایان نامه:**

**جهت دریافت دانشنامه تخصصی بیهوشی و مراقبتهای ویژه**

**عنوان:**

**بررسی تأثیر رمیفتانیل بر پارامترهای همودینامیک مادر و آپگار نوزاد**

**در سزارین انتخابی تحت بیهوشی عمومی**

*اساتید راهنما:*

دکتر محمد خلیلی                      استادیار بیهوشی و مراقبتهای ویژه

دکتر علیرضا کمالی                      استادیار بیهوشی و مراقبتهای ویژه

استاد مشاور:

دکتر مریم شکرپور                      استادیار زنان و مامایی

پژوهش و نگارش:

دکتر فهیمه حسینی

سال تحصیلی: 1391-92

تقدیم به

اسطوره فداکاری و انسانیت پدرم

و

سرچشمه عشق و محبت مادرم

حامیانی دلسوز که همواره با فداکاری خویش پیمودن  
راه را بر من هموار ساختند

و

روح امید و تلاش روزافزون را در من زنده کردند

تقدیم به

خواهران عزیزم

میثرا، مینا و فرزانه

که با عشق و مهر خالصانه

خود

همواره مشوق من بودند

با سپاس فراوان

از استاد بزرگوار و فرهیخته

**جناب آقای دکتر محمد خلیلی**

که صمیمانه با صرف وقت ارزشمندشان

همواره یاری و راهنمایی نموده اند.

مجریان این طرح

کمال سپاس و قدردانی خود را از

سرکار خانم ملوک رودبارانی،

سرکار خانم فاطمه مشایخی،

متخصصین بیهوشی و

پرسنل بیهوشی اتاق عمل

بیمارستان طالقانی اراک

ابراز میدارند

## چکیده

**مقدمه:** در جراحی سزارین تحت بیهوشی عمومی، تضعیف تنفسی ناشی از مواجهه جنین با مخدرهای تجویز شده، یک چالش مهم در برابر متخصص بیهوشی است. عدم تجویز مخدر نیز از سوپی، واجد اثرات نامطلوب و بالقوه خطرناک برای مادر است. ویژگی های فارماکوکینتیک رمیفنتانیل، این مخدر را به عنوان یکی از راه حل های احتمالی این چالش درمانی مطرح ساخته است.

**هدف:** این مطالعه با هدف بررسی تاثیرات این دارو بر تغییرات همودینامیک مادر و نمره آپگار نوزاد و میزان تهوع و استفراغ و اکسیژناسیون مادر طراحی و اجرا شده است.

مواد و روش کار: در این کارآزمایی بالینی دو سوکور، 84 زن حامله 15-45 ساله کانید سزارین انتخابی تحت بیهوشی عمومی، براساس معیارهای ورود به مطالعه و به صورت تصادفی در سه گروه جای گرفتند. بیماران گروه اول انفوزیون رمیفنتانیل ( $0/5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )، گروه دوم بولوس رمیفنتانیل ( $0/7 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) و گروه شاهد حجم برابری از نرمال سالین قبل از القاء دریافت نمودند. تغییرات پارامترهای همودینامیک مادر (شامل ضربان قلب و فشار خون شریانی) قبل و بعد از القای بیهوشی و آپگار دقیقه 1 و 5 نوزادان در سه گروه ثبت و مقایسه گردید. در ریکآوری تهوع و استفراغ و اکسیژناسیون مادر سنجیده شد.

**نتایج:** سه گروه از نظر فاکتورهای زمینه ای (سن و وزن) تفاوتی نداشتند (بترتیب  $P=0/336$  و  $P=0/252$ )

تفاوت میانگین تغییرات ضربان قلب مادر، قبل و بعد از لوله گذاری تراشه، در سه گروه معنی دار نبود ( $p=0/33$ ).

تغییرات میانگین فشارخون شریانی (MAP) در سه گروه اختلاف معنی داری داشتند ( $P=0/001$ ) میانگین تغییرات MAP در گروه شاهد بیشترین مقدار و در گروه بولوس کمترین مقدار را داشت. میانگین تغییرات MAP در دو گروه انفوزیون و شاهد اختلاف معنی داری نداشت ( $P=0/994$ ) ولی تفاوت میانگین تغییرات MAP در دو گروه انفوزیون و شاهد با گروه بولوس معنی دار بود (به ترتیب  $p=0/001$  و  $p=0/002$ ).

میانگین آپگار دقیقه اول نوزادان در سه گروه اختلاف معنی داری داشتند ( $p=0/006$ ). میانگین آپگار دقیقه اول در گروه انفوزیون و بولوس اختلاف معنی داری نداشت ( $p=0/603$ ) میانگین آپگار دقیقه اول در دو گروه انفوزیون ( $8/31$ ) و بولوس ( $8/46$ )، بطور معنی داری کمتر از گروه شاهد ( $8/93$ ) بود (به ترتیب  $p=0/002$  و  $p=0/005$ ). میانگین آپگار دقیقه پنجم در دو گروه دریافت کننده رمیفنتانیل، بالاتر از گروه شاهد بود ولی بلحاظ آماری تفاوت معنا داری نداشت ( $P=0/105$ ). نکته مهم آنکه هیچ نوزادی در دو گروه انفوزیون و بولوس نیاز به احیا پیدا نکرد. میزان بروز تهوع و استفراغ در گروه نرمال سالین بیش از گروه انفوزیون و بولوس رمی فنتانیل بود ولی این تفاوت معنی دار نبود ( $p>0/05$ ). میزان تجویز داروی

متوکلوپرامید به صورت معنی داری در گروه شاهد بیش از گروه انفوزیون و بولوس بود(به ترتیب  $p:0/023$  و  $p:0/005$ ). ولی میزان تجویز داروی متوکلوپرامید بین گروه انفوزیون و بولوس معنی دار نبود( $p:0/317$ )

توزیع متغیر اشباع اکسیژن خون شریانی ( $p:0/824$ ) نرمال بوده و در مقایسه بین سه گروه تفاوت معناداری وجود نداشت.

**بحث:** نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان می دهد تجویز رمیفنتانیل به روش بولوس ( در مقایسه با انفوزیون و گروه شاهد) باعث ثبات بیشتری در فشارخون مادر در هنگام سزارین میشود. همچنین کاهش آپگار نوزاد در دقیقه یکم در نتیجه تجویز رمیفنتانیل دیده میشود که اگرچه از نظر آماری معنا دار است ولی از نظر بالینی قابل توجه نیست (هیچیک از نوزادان به احیا نیاز پیدا نکردند).

**واژه های کلیدی:** سزارین، بیهوشی عمومی، رمیفنتانیل، آپگار



**فصل اول :مقدمه**

- 1-1: بیان مساله.....2
- 1-2: اهداف طرح.....5
- 1-2-1: هدف اصلی.....5
- 1-2-2: اهداف ویژه.....5
- 1-2-3: اهداف کاربردی.....6
- 1-3: فرضیات و سوالات.....7
- 1-3-1: سوالات.....7
- 1-3-2: فرضیه.....8
- 1-4: تعریف واژه ها.....9

**فصل دوم :بررسی متون**

- 2-1: مروری بر مطالعات انجام شده.....11

**فصل سوم: مواد و روش کار**

- 3-1: حجم نمونه و جامعه مورد آزمون.....19
- 3-2: حجم نمونه و روش نمونه گیری.....19
- 3-3: روش کار.....19
- 3-3-1: معیارهای ورود به مطالعه.....22

22.....3-2-3 معیارهای خروج از مطالعه

23.....3-4 جدول متغیرها

24.....3-5 ملاحظات اخلاقی

#### **فصل چهارم: یافته ها**

25.....4-1 یافته ها

#### **فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری**

30.....5-1 بحث و نتیجه گیری

36.....منابع

**عنوان جدول..... صفحه**

**جدول 1:** مقایسه بین میانگین ها سن و وزن مادران

26..... در سه گروه مورد مطالعه

**جدول 2:** میانگین تغییرات فشارخون شریانی (MAP) فشار خون سیستولیک

و دیاستولیک و ضربان قلب مادران قبل و بعد از القاء بیهوشی در سه گروه

28..... انفوزیون، بولوس و شاهد

**جدول 3 :** مقایسه آپگار دقیقه اول و پنجم نوزادان

29..... در سه گروه انفوزیون، بولوس و شاهد

**جدول 4 :** میزان بروز تهوع و استفراغ

30..... در سه گروه انفوزیون، بولوس و شاهد

**جدول 5 :** مقایسه میزان بروز تهوع و استفراغ

30..... در سه گروه انفوزیون، بولوس و شاهد

**جدول 6 :** مقایسه میزان تجویز داروی پلازیل

31..... در سه گروه انفوزیون، بولوس و شاهد

**جدول 7 :** میزان اکسیژناسیون شریانی

31..... در سه گروه انفوزیون، بولوس و شاهد

**جدول 8 :** مقایسه میزان اکسیژناسیون شریانی

32..... در سه گروه انفوزیون، بولوس و شاهد

# فصل اول :

## مقدمه

## 1-1: بیان مساله:

در جامعه جوان کنونی ما، مادران و کودکان تعداد زیادی از افراد جامعه را تشکیل می دهند. توجه به مشکلات بهداشتی و درمانی این قشر جامعه بسیار مهم و حائز اهمیت است. تأمین سلامت مادر و کودک در واقع بیانگر سطح بهداشت و سلامت جامعه است؛ در این میان اداره صحیح بارداری و زایمان و تولد نوزاد سالم یکی از مهمترین نگرانی های متولیان سلامت جامعه است(1).

کنترل نامطلوب و غیر صحیح پروسه زایمان سبب ناراحتی های جسمی و روحی در مادر و گاهی صدمات جبران ناپذیر در نوزاد می شود. یکی از چالش های مهم در عمل سزارین برای متخصصان بیهوشی مواجهه جنین با داروهای بیهوشی از جمله مخدرها است که با عبور از جفت منجر به تضعیف سیستم اعصاب مرکزی و اختلال تنفسی نوزاد می شود. با توجه به این عارضه، در هنگام القای بیهوشی سعی می شود تا از مخدرها استفاده نگردد ولی عدم تجویز این داروها ممکن است عوارضی برای مادر به همراه داشته باشد که از آن جمله می توان به عدم کنترل مناسب درد و سبک بودن سطح بیهوشی، برنکو اسپاسم، افزایش شدید فشار خون و ضربان قلب مادر، بروز دیس ریتمی های قلبی و به یادآوری خاطرات حین بیهوشی (recall) اشاره کرد. این تغییرات قلبی- عروقی در بیمارانی که بیماری زمینه ای همچون فشار خون اولیه، پره اکلامپسی یا بیماری های دریچه ای قلب دارند ممکن است موجب مشکلاتی گردد.

در این میان مخدرهای جدید مثل رمی فنتانیل با نیمه عمر بسیار کوتاه (1/3 دقیقه) و کلیرانس سریع پلاسمائی، اثر مضرى بر جنین نداشته و بر اساس نتایج برخی مطالعات نسبت سطح خونى این دارو در وریدهای نافى به شریان مادری 0/88 می باشد که نشاندهنده حداقل مواجهه جنین با دارو است(2).

رمى فنتانیل یک مشتق پیریدین با ظاهر و فرمولی طبیعی است اما بدلیل اتصالات استری، متابولیسم آن توسط استرازهای غیر اختصاصی در خون و عضلات صورت می گیرد. این متابولیسم سریع سبب فارماکوکینیک و فارماکودینامیک منحصر به فرد این دارو در مقایسه با سایر اپیوئیدها می باشد(3).

گزارش های متعددی وجود دارد که مقادیر زیادی از مخدرها به تنهایی به عنوان داروی بیهوشی یا هوشبر اصلی باعث ثبات همودینامیک در طول جراحی شده و انتخاب آنها به عنوان پیش دارو (premedication) می تواند همودینامیک حول عمل را تحت تأثیر قرار دهد(4). تجویز آگونیست های گیرنده مو ( $\mu$ ) در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) حیوانات در بسیاری موارد باعث کاهش فشار خون و تعداد ضربان قلب (HR,BP) می شود(5).

رمى فنتانیل یک آگونیست کوتاه اثر و قوی رسپتور  $\mu$  است که از 1996 در امریکا استفاده کلینیکی از آن گسترش یافته است(6). تجویز دارو به صورت انفوزیون با دوز  $0/1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  قبل یا بلافاصله پس از تجویز دوز بولوس اولیه، اطمینان از پایداری کافی از تأثیر مخدر را میسر می سازد. رمی فنتانیل به طور موثر و قابل اعتمادی پاسخ های سوماتیک، همودینامیک و اتونوم به تحریکات دردناک را مهار می کند و اجازه بیداری بدون دردسر، سریع و قابل پیش بینی بیمار را از بیهوشی فراهم می آورد. بیداری از رمی فنتانیل در عرض 5-15 دقیقه و بدون تضعیف تنفسی رخ می دهد. تجویز مقادیر کم رمی فنتانیل به صورت انفوزیون نیز در برطرف کردن درد پس از عمل موثر است (7).

به طور کلی گزارشات نشان داده است که مخدرهای گران و کوتاه اثری مانند رمی فنتانیل امکان خروج سریع لوله تراشه (extubation) را فراهم نموده ولی مدت اقامت و هزینه ای برابر با فنتانیل در اعمال جراحی قلب دارد(8).

به علت توزیع مجدد دارو، متابولیسم سریع و اتصال بالا به پروتئین های پلاسما (70%) میزان مواجهه جنینی (fetal exposure) این دارو بسیار کم است(9). این مشخصات رمی فنتانیل را به عنوان یک آلترناتیو مطلوب به عنوان ضد درد سیستمیک در مادران بارداری که روش های رژیونال در آنها کنترال ایندیکه است معرفی می کند. اطلاعاتی که از کارآزمایی های بالینی و معرفی موارد بدست آمده است، قویا از استفاده از رمی فنتانیل جهت بیهوشی در پروسه های زنان و مامائی حمایت می کند(10).

یکی دیگر از عوارض بیهوشی تهوع و استفراغ بعد از عمل است که تحمل آن برای مادر بسیار سخت و عذاب آور است. مطالعات گوناگونی به مقایسه میزان بروز تهوع و استفراغ بعد از عمل داروی رمی فنتانیل با سایر داروهای مورد استفاده در بیهوشی پرداخته اند(11 و 12). برخی کارآزمایی های بالینی نشان داده اند که میزان بروز تهوع و استفراغ بعد از رمی فنتانیل نسبت به فنتانیل به صورت معنی دارای کمتر است(11) و برخی تفاوتی بین این دو گزارش نکرده اند(13).

با وجود تمام مطالعاتی که در رابطه با رمی فنتانیل انجام شده است اثرات ضد درد کافی این دارو و کنترل مناسب به پاسخ پرسور در عین عدم وجود اثرات دپرسیان روی جنین و میزان بروز تهوع و استفراغ بعد از جراحی آن همچنان به عنوان یک سوال باقی است و انجام مطالعات وسیعتر برای ارزیابی فواید و مقدار و تکنیک های مطلوب استفاده از رمی فنتانیل لازم به نظر می رسد.

با توجه به این واقعیت ها و استناد به مطالعات و تحقیقاتی که در گذشته انجام شده است، بر آن شدیم که به بررسی اثر رمی فنتانیل بر همودینامیک مادر و آپگار نوزاد در القا

بیهوشی (induction) مادران باردار هنگام سزارین انتخابی (cesarean elective) بپردازیم. همچنین میزان اکسیژناسیون خون مادر و میزان بروز تهوع و استفراغ و نیاز به تجویز متوکلوپرامید در ریکاوری بررسی شد.

## **1-2:اهداف طرح:**

### **1-2-1:هدف اصلی:**

- مقایسه اثر افزودن رمی فنتانیل در هنگام القاء بیهوشی در سزارین الکتیو بر همودینامیک مادر و آپگار نوزادان آنها.

### **1-2-2: اهداف ویژه :**

- تعیین تغییرات فشارخون در طی جراحی در گروه انفوزیون رمی فنتانیل .
- تعیین تغییرات فشارخون در طی جراحی در گروه بولوس رمی فنتانیل.
- تعیین تغییرات فشارخون در طی جراحی در گروه نرمال سالین.
- مقایسه تغییرات فشارخون سه گروه طی جراحی.
- تعیین تغییرات تعداد ضربان قلب در طی جراحی در گروه انفوزیون رمی فنتانیل.
- تعیین تغییرات تعداد ضربان قلب در طی جراحی در گروه بولوس رمی فنتانیل.
- تعیین تغییرات تعداد ضربان قلب در طی جراحی در گروه نرمال سالین.
- مقایسه تغییرات تعداد ضربان قلب در طی جراحی در سه گروه.



- تعیین آپگار دقیقه 1 نوزاد پس از تولد در گروه انفوزیون رمی فنتانیل.
- تعیین آپگار دقیقه 1 نوزاد پس از تولد در گروه بولوس رمی فنتانیل.
- تعیین آپگار دقیقه 1 نوزاد پس از تولد در گروه نرمال سالین.
- مقایسه آپگار دقیقه 1 نوزاد پس از تولد در سه گروه.
- تعیین آپگار دقیقه 5 پس از تولد در گروه انفوزیون رمی فنتانیل.
- تعیین آپگار دقیقه 5 پس از تولد در گروه بولوس رمی فنتانیل.
- تعیین آپگار دقیقه 5 پس از تولد در گروه نرمال سالین.
- مقایسه آپگار دقیقه 5 پس از تولد در سه گروه.
- تعیین درصد اشباع اکسیژن خون شریانی مادر در گروه انفوزیون رمی فنتانیل.
- تعیین درصد اشباع اکسیژن خون شریانی مادر در گروه بولوس رمی فنتانیل.
- تعیین درصد اشباع اکسیژن خون شریانی مادر در گروه نرمال سالین.
- مقایسه درصد اشباع اکسیژن خون شریانی مادر در سه گروه.
- تعیین میزان بروز تهوع و استفراغ در گروه انفوزیون رمی فنتانیل.
- تعیین میزان بروز تهوع و استفراغ در گروه بولوس رمی فنتانیل.
- تعیین میزان بروز تهوع و استفراغ و در گروه نرمال سالین.
- مقایسه میزان بروز تهوع و استفراغ و در سه گروه.
- تعیین میزان نیاز به تجویز متوکلوپرامید در گروه انفوزیون رمی فنتانیل.

- تعیین میزان نیاز به تجویز متوکلوپرامید در گروه بولوس رمی فنتانیل.
- تعیین میزان نیاز به تجویز متوکلوپرامید در گروه نرمال سالین.
- مقایسه میزان نیاز به تجویز متوکلوپرامید در سه گروه.

### 1-2-3: اهداف کاربردی:

با توجه به نتایج این مطالعه می توان دید بهتری نسبت به اثرات استفاده از رمی فنتانیل در القای بیهوشی زنان باردار در سزارین انتخابی داشته و برای استفاده از این دارو تصمیم گرفت.

### 1-3: سوالات و فرضیات:

#### 1-3-1: سوالات طرح:

- تغییرات فشارخون در طی عمل جراحی در گروه انفوزیون رمی فنتانیل چگونه است؟
- تغییرات فشارخون در طی عمل جراحی در گروه بولوس رمی فنتانیل چگونه است؟
- تغییرات فشارخون در طی عمل جراحی در گروه نرمال سالین چگونه است؟
- تغییرات تعداد ضربان قلب در طی جراحی در گروه انفوزیون رمی فنتانیل چگونه است؟
- تغییرات تعداد ضربان قلب در طی جراحی در گروه بولوس رمی فنتانیل چگونه است؟
- تغییرات تعداد ضربان قلب در طی جراحی در گروه نرمال سالین چگونه است؟

- آپگار دقیقه 1 نوزاد پس از تولد در گروه انفوزیون رمی فنتانیل چند است؟
- آپگار دقیقه 1 نوزاد پس از تولد در گروه بولوس رمی فنتانیل چند است؟
- آپگار دقیقه 1 نوزاد پس از تولد در گروه نرمال سالین چند است؟
- آپگار دقیقه 5 پس از تولد در گروه انفوزیون رمی فنتانیل چند است؟
- آپگار دقیقه 5 پس از تولد در گروه بولوس رمی فنتانیل چند است؟
- آپگار دقیقه 5 پس از تولد در گروه نرمال سالین چند است؟
- درصد اشباع اکسیژن خون شریانی مادر در گروه انفوزیون رمی فنتانیل چقدر است؟
- پا درصد اشباع اکسیژن خون شریانی مادر در گروه بولوس رمی فنتانیل چقدر است؟
- درصد اشباع اکسیژن خون شریانی مادر در گروه نرمال سالین چقدر است؟
- میزان بروز تهوع و استفراغ در گروه انفوزیون رمی فنتانیل چقدر است؟
- میزان بروز تهوع و استفراغ در گروه بولوس رمی فنتانیل چقدر است؟
- میزان بروز تهوع و استفراغ در گروه نرمال سالین چقدر است؟
- میزان نیاز به تجویز متوکلوپرامید در گروه انفوزیون رمی فنتانیل چقدر است؟
- میزان نیاز به تجویز متوکلوپرامید در گروه بولوس رمی فنتانیل چقدر است؟
- میزان نیاز به تجویز متوکلوپرامید در گروه نرمال سالین چقدر است؟

## 2-3-1: فرضیات طرح:

- تغییرات فشارخون در طی عمل جراحی بین سه گروه تفاوتی ندارد.

- تغییرات تعداد ضربان قلب در طی عمل جراحی بین سه گروه تفاوتی ندارد.
- آپگار دقیقه 1 نوزاد پس از تولد در بین سه گروه تفاوتی ندارد.
- آپگار دقیقه 5 نوزاد پس از تولد در بین سه گروه تفاوتی ندارد.
- درصد اشباع اکسیژن خون شریانی بین سه گروه تفاوتی ندارد.
- میزان بروز تهوع و استفراغ و نیاز به تجویز متوکلوپرامید بین سه گروه تفاوتی ندارد.

#### **1-4: تعریف واژه ها:**

- رمی فنتانیل: دارویی از گروه مخدر که یک مشتق پیریدین ودر واقع آگونیست کوتاه اثر و قوی رسپتور  $\mu$  با کلیرانس سریع پلاسمائی میباشد
- APGAR :جمع نمرات ارزیابی نوزاد بر اساس رنگ پوست، تنفس، تعداد ضربان قلب، حرکات اندام، رفلکس نوزادی به تحریک براساس نمرات 0-2 را نمره آپگار گویند.
- PONV : Post Operative Neusea & Vomiting : تهوع و استفراغ بعد از عمل که با معیارهای objective و subjective قابل ارزیابی است