

اسکن شد

تاریخ: ۸۲/۱۱/۸

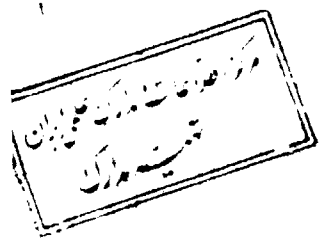
توسط: محمد علی

مرکز اسناد و کتابخانه ملی جمهوری اسلامی ایران
تاسیس ۱۳۵۷

بسم الله الرحمن الرحیم

۲۴۵۲۱

۱۳۷۸ / ۲ / ۲۰



دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت اخذ درجه تخصصی پزشکی (رشته بیهوشی)

موضوع

بررسی مقایسه‌ای تجویز دو داروی مپریدین و کلونیدین در درمان لرز بعد از

عمل جراحی

استاد راهنما

آقای دکتر مجتبی نیازی

استاد مشاور

آقای امیرحسین هاشمیان

نگارش

دکتر مهرناز امیری

آذر ۱۳۷۷

۲۴۵۲۱

۱۳۵۲۱۲

تقدیم به مادرم

مشعل فروزان عشق و ایثار

با سپاس فراوان از استاد بزرگووارم دکتر مجتبی نیازی و همه اساتیدی که در طول
سالهای تحصیلم صادقانه آموخته‌هایشان را در اختیارم قرار دادند.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده
۳	طرح تحقیق (مقدمه : بیان موضوع)
۴	اهداف مطالعه
۴	فرضیات
۴	سوالات پژوهش
۶	کلیات
۶	ترمورگولیشن
۱۰	شیورینگ بعد از عمل
۱۲	اثر مخدرها روی شیورینگ و ترمورگولیشن
۱۳	پتدین و فارماکولوژی آن
۱۴	کلونیدین و فارماکولوژی آن
۲۱	مروری بر مطالعات انجام شده
۲۳	روش تحقیق
۲۴	یافته های تحقیق
۳۱	نمودارها و جداول
۳۶	بحث و نتیجه گیری
۴۰	فهرست منابع

چکیده

Shivering یا لرزش یکی از واکنشهای بدن در مقابل سرماست که تولید گرما می‌کند. همچنین shivering بعد از اعمال جراحی طولانی مدت به خصوص اگر بیهوشی عمومی با هالوتان گرفته باشند نیز به همین دلیل اتفاق می‌افتد ولی غیر از اثر خوبش که تولید گرما و افزایش دمای بدن است آثار سوء هم دارد از قبیل: نیاز به افزایش O_2 (که تا ۴ برابر حالت عادی هم می‌رسد)، کشش بخیه‌های عمل و درد بعد از عمل، افزایش ICP، افزایش IOP که به همین دلیل بایستی جهت درمان آن اقدام شود.

تا به حال روشها و داروهای مختلفی برای برطرف کردن shivering بعد از عمل وجود داشته و بکار رفته که عبارتند از: گرم کردن بیمار، تجویز O_2 ، داروهایی از قبیل متیل فنیدیت، پتدین، کلونیدین (استخراج میلر چاپ چهارم ۱۳۷۱).

هدف از این مطالعه، مقایسه‌ای بین دو داروی پتدین که در حال حاضر بیشتر استفاده می‌شود و کلونیدین که کمتر موجود است، ولی در مقالات جدید و کتب جدید یک روش جدید ذکر شده است، می‌باشد. روش تحقیق ما بدین ترتیب بوده است که بعد از اعمال جراحی که G.A با استفاده از هالوتان گرفته‌اند و از لحاظ سن بیماران در محدوده سنی ۲۰-۴۰ سال قرار داشتند و از لحاظ سلامت در ASA I بوده‌اند در صورتی که بعد از عمل shivering داشتند یکی از دو داروی وریدی پتدین ۲۵ mg و کلونیدین ۷۵ mg را تزریق کرده و با توجه به میانگین زمان بهبودی شیورینگ و عوارض ایجاد شده متوجه شدیم که اختلاف چندانی بین دو گروه وجود ندارد، نکته قابل توجه این است که زمان بهبودی در گروه پتدین کمی کمتر بوده است.

یافته‌های ما بدین ترتیب بوده است که در گروه ۷۰ نفری که پتدین دریافت کردند، میانگین

زمان بهبودی از shivering ۲/۴ دقیقه بود و در گروهی که کلونیدین دریافت کردند ۴/۴ دقیقه بود، در

ضمن در بین یافته‌هایمان به اختلافات HR و Bp برخورداریم که در گروهی که پتدین دریافت می‌کردند اغلب hR و stable Bp بود و در گروهی که کلونیدین دریافت می‌کردند گاه‌آفت HR و Bp وجود داشت، با توجه به فرمولهای آماری اختلاف معنی‌داری از این لحاظ بین دو گروه وجود نداشت. پیشنهاد ما به همکاران با توجه به یافته‌ها این است که از هر دو دارو می‌توان استفاده کرد ولی آنچه مهمتر است مراقبت لحظه به لحظه از بیمار است.

مقدمه

شیورینگ یا لرزش بعد از عمل جراحی یکی از عوارضی است که بعد از بیهوشی عمومی بویژه اگر از هالوتان استفاده شده باشد دیده می‌شود و از این لحاظ اهمیت دارد که علاوه بر اثر خوبش که افزایش تولید گرما می‌باشد ولی یکسری عوارض دارد که از آن جمله‌اند افزایش نیاز به اکسیژن که می‌تواند تا چهار برابر نیاز عادی باشد که این افزایش نیاز اکسیژن خود می‌تواند باعث افزایش احتمال MI (بخصوص در یک بیمار پیر) شود و همچنین عوارض دیگری از قبیل افزایش IOP (فشار داخل چشم)، ICP (فشار داخل جمجمه)، افزایش کشش بخیه‌های جراحی و افزایش درد بعد از عمل (رفرانس کتاب میلر) را نیز به همراه دارد. سابقاً جهت درمان شیورینگ از گرم کردن بیمار و تجویز اکسیژن استفاده می‌شد در حال حاضر طبق کتب مرجع بیهوشی از جمله میلر از داروهایی نظیر پتدین، متیل فنددیت و کلونیدین استفاده می‌شود، در کشور ما غیر از گرم کردن و تجویز اکسیژن آنچه بیشتر انجام می‌شود مخدرها بویژه پتدین است.

در این طرح تحقیقاتی ما آمده‌ایم اثرات ضدشیورینگی دو داروی پتدین و کلونیدین را با هم مقایسه کرده‌ایم و خواسته‌ایم ببینیم کدامیک سریعتر اثر می‌کند، در ضمن خواسته‌ایم آشنایی بیشتری با عملکرد کلونیدین که تقریباً داروی جدیدی در ایران است (بخصوص نوع تزریقی آن) پیدا کنیم.

سابقه تحقیق این موضوع به این شکل تا به حال در کشور ما وجود نداشته ولی یکسری تحقیقات مشابه در چند کشور دیگر انجام شده که اکثر مقالات کلونیدین را داروی مؤثری برای لرزش بعد از عمل می‌دانند.

همانطور که گنتم هدف اصلی موضوع مورد تحقیق ما، مقایسه اثرات ضدشیورینگ دو داروی وزیدی پتدین و کلونیدین بوده که اینکار را با مقایسه زمان بهبودی شیورینگ بعد از تزریق داروهایمان انجام دادیم.

در طی تحقیق انجام شده یکسری محدودیت داشتیم، از جمله اینکه نوع اعمال جراحی دقیقاً

یکسان نبود، دوماً اینکه Pulse oximetr در تمام اطاق عملها وجود نداشت تا متوجه شویم این افزایش نیاز O_2 بدنبال شیورینگ تا چه حد می تواند هیپوکسی ایجاد کند، سوماً تهیه کلونیدین وریدی مشکل است و به سادگی در هر بیمارستان یا داروخانه ای تهیه نمی شود.

اهداف مطالعه

هدف اصلی از این مطالعه همانطور که قبلاً هم گفتیم مقایسه دو داروی وریدی پتدین و کلونیدین در بهبود shivering بعد از عمل است.

هدف فرعی این مطالعه مقایسه میانگین زمان بهبودی در دو گروه فوق است.

همانطور که قبلاً هم ذکر شد shivering می تواند سبب نیاز به O_2 (بدلیل افزایش تون عضلانی، حرکت، تاکی کاردی و ...) و در نتیجه هیپوکسی شود.

همچنین می تواند سبب افزایش ICP و IOP و ... شود به همین دلیل یک روش درمانی که سریع اثر کند و عوارض کمی هم داشته باشد خیلی مفید است.

فرضیات

(۱) فرض بر این است که سرعت بهبودی shivering بعد از تزریق وریدی پتدین و کلونیدین به یک اندازه است.

(۲) فرض بر این است که اثرات همودینامیک متعاقب تزریق وریدی پتدین و کلونیدین به یک اندازه است.

سؤالات پژوهش

سؤالانی که در این مطالعه مطرح شده است:

(۱) سرعت اثر پتدین وریدی در درمان شیورینگ بعد از عمل چقدر است؟

۲) سرعت اثر کلونیدین وریدی در درمان شیورینگ بعد از عمل چقدر است؟

۳) شدت اثر در کدام مورد بیشتر است؟

محدودیت پژوهش

با توجه به اینکه تعداد افراد مورد مطالعه در این تحقیق محدود می باشد و نوع و وسعت عمل جراحی و زمان عمل متفاوت است و هر یک از عوامل فوق می تواند بر نتایج حاصله اثر گذارد، این محدودیتها را می توان با افزایش تعداد افراد مورد مطالعه و سعی در انتخاب افراد از نظر یکسان بودن نوع عمل و زمان عمل کاهش داد.

کلیات

تنظیم دمای بدن thermoregulation

مثل سایر سیستمهای کنترل فیزیولوژیک بدن تنظیم دمای بدن یعنی ترمورگولیشن هم از طریق

فیدبکهای منفی و مثبت توسط مغز انجام می شود.^(۱)

از سال ۱۹۱۲ نقش هیپوتالاموس در تنظیم دمای بدن شناخته شده است بطوریکه بعد از

خارج کردن هیپوتالاموس از بدن حیوانات آزمایشگاهی متوجه شدند که تنظیم دمای بدن حیوان به

هم خورده است.

از سال ۱۹۵۰ نقش پیامهای پوستی هم شناخته شد بطوری که در آزمایش روی موشها متوجه

شدند وقتی که موشها را در محیط سرد قرار می دهند shivering ایجاد می شود بدون اینکه تغییری

در دمای هیپوتالاموس ایجاد شده باشد.

از سال ۱۹۶۰ به بعد فیزیولوژیستها معتقدند که در active thermoregulation پاسخهای

مجزا به warming و cooling وجود دارد که نه تنها در سطح پوست و هیپوتالاموس است بلکه در

سایر نواحی مغز به غیر از هیپوتالاموس، در بافتهای عمقی شکم و در spinal cord هم وجود دارد.

بنابراین thermoregulation یک واکنش multiple است که سیگنالهای خود را از بافتهای

مختلف می گیرد و در سه فاز صورت می گیرد:

efferent response, central regulation, afferent thermal sensing

Afferent Input

اطلاعات مرجع به دم توسط سنوئهای حساس به دما از همه جای بدن ثبت می شود.

سنوئهای حساس به سرما از سنوئهای حساس به گرما بطور فیزیولوژیکی جدا هستند اطلاعات

فرستاده شده از سنوئهای حساس به گرما وقتی که در معرض گرمای بیشتری قرار می گیرد با سرعت

بیشتری فرستاده می شوند و اطلاعات فرستاده شده از سلولهای حساس به سرما برعکس وقتی در

معرض سرما قرار می‌گیرند بیشتر فرستاده می‌شود.

رسیتورهای warm سطح پوست در دمای معمول بندرت پیامی می‌فرستند و بیشتر در Heat

stress اهمیت دارند.

پنج ناحیه وجود دارد که هر کدام تقریباً ۲۰٪ از اطلاعات thermal را به سیستم central

regulatory می‌فرستند که عبارتند از: هیپوتالاموس، سایر نقاط مغز، spinal cord، بافتهای عمقی

توراکس و شکم و بالاخره سطح پوست.

signalهای سرما از طریق فیبرهای A5 و سیگنالهای گرما از طریق فیبرهای C (بدون میلین)

منتقل می‌شوند در این بین مقداری overlap نیز وجود دارد بطوری که مثلاً فیبرهای عصبی C در

انتقال pain هم مؤثرند و به همین دلیل تماس با یک شیء خیلی گرم می‌تواند درد sharp ایجاد کند.

بیشتر راههای ascending مربوط به اطلاعات دما از قسمتهای قدامی spinal cord رو از

طریق spinothalamic tract به مرکز دما می‌روند و گرچه پاسخهایی در سطح spinal هم داریم ولی

این پاسخها در قسمتهای قدامی نیست بلکه بیشتر در قسمتهای داخلی ant. cord است.

Central Control

دما توسط ساختمان مرکزی بویژه هیپوتالاموس در مقابل پیامهای thermal که از سطح

پوست و neuroaxis و deep tissue می‌آید توسط یک آستانه دمایی تنظیم می‌شود.

hypothalamus

other parts of brain

hypothalamus

warm

skin surface

iner

Response

spinal cord

35.5 °C

threshold

37.5 °C

cold

Deep central tissue

Range

Response

اگرچه هیپوتالاموس نقش عمده دارد ولی spinal cord و سایر نقاط CNS نیز مهم هستند

حتی بعضی پاسخهای thermoregulation تنها توسط spinal cord انجام می شود برای مثال در حیوانات و انسانهایی که قطع نخاع در نواحی بالای spinal cord شده اند تنظیم دما مختل می شود. اینکه بدن چطور دمای خود را در یک محدوده حفظ می کند هنوز شناخته نشده است اما معتقدند که NE، دوپامین، سروتونین، استیل کولین، PGE1 و نوروپپتیدها در این مکانیسم دخیل هستند.

در طی روز یک تغییر دمای جزئی داریم که circadian rhythm گویند و در خانمها در طول ماه هم یک تغییر جزئی 0.5°C داریم.

ورزش، غذا خوردن، هیپووهیپرتیروئیدی، داروهای بیهوشی و سایر داروها مثل الکل، سداتیوها، نیکوتین، عادات دمای مثل عادت به سرما یا گرما آستانه دما را تغییر می دهند. کنترل غیر ارادی پاسخها ۸۰٪ توسط پیامهای دمایی از ساختمان داخلی core صورت می گیرد، در عوض مقادیر زیادی از آنچه تحت تأثیر عادت و تمرین می باشد از طریق پوست صورت می گیرد.

یک interthreshold rage برای دما وجود دارد یعنی در محدوده آن بدن اختلاف دما را حس نمی کند و پاسخی ندارد که در شخص بیدار حدود 0.2°C می باشد پاسخهای ترمورگولیشن مرکزی حتی در یک نوزاد نارس هم وجود دارد و مثل شخص بالغ است ولی برعکس در پیران مختل است.

Effect Response

بدن به اختلافات دمایی از طریق مکانیسمهایی که تولید یا دفع گرما به محیط را تغییر می دهند جواب می دهد.

هر thermoregulatory effector آستانه مربوط به خودش را دارد مثلاً آستانه مربوط به vasoconstriction با آستانه مربوط به shivering فرق می کند در هر حال هر وقت یک مکانیسم

دفاعی توسط دارو یا مسأله دیگر ساپرس شده باشد محدوده تحمل کاهش می یابد مثلاً استفاده از شل کننده که shivering را مهار می کند. محدوده قابل تحمل اختلاف دمای محیط و بدن را کاهش می دهد. همچنین استفاده از داروهای آنتی کلینرژیکی که sweating را مهار می کنند میزان حداکثر دمای قابل تحمل را کاهش می دهد.

از مکانیسمهای دیگر که در تعادل دمای بدن مؤثر است vasoconstriction است.

گرمای متابولیک اول از همه از طریق convention و Radiation از سطح پوست از دست می رود و vasoconstriction از دست رفته از این طریق را کاهش می دهد.

sweating (تعریق) یکی دیگر از مکانیسمهایی است که بدن در تعادل دما بکار می برد، تعریق توسط اعصاب کلینرژیک postganglionic انتقال می یابد بنابراین توسط بلوک عصبی و تجویز آتروپین مهار می شود.

شخص بالغ غیر ورزشکار می تواند تا 1 lit/h تعریق داشته باشد و شخص ورزشکار تا 2 lit/h هم می تواند تعریق داشته باشد. وازودیلاتاسیون فعال توسط فاکتورهای ناشناخته ای که از غدد عرق آزاد می شوند انجام می گیرد. واسطه این عمل احتمالاً نوعی پروتئین است چرا که توسط داروهای استاندارد بلوک نمی شود.

به دلیل اینکه vasodilation فعال احتیاج به سلامت غدد عرق دارد توسط بلوک عصبی مهار می شود.

تنظیم دم همین بیهوشی عمومی در G.A معمولاً بیمار شل کننده دریافت کرده است، در ضمن کنترل autonomic تنظیم دما مختل شده است یعنی آستانه پاسخهای warm بالا رفته و آستانه پاسخهای cold هم پایین آمده است. در نتیجه Interthreshold Range که در حالت بیداری 0.2°C است در حین بیهوشی به 4°C می رسد و شخص بیشتر تحت تأثیر محیط قرار دارد.

Cold Response

هالوتان و انفلوران آستانه vasoconstriction را که در حالت طبیعی 37°C است $2-4^{\circ}\text{C}$ را می دهند. همچنین ایزوفلوران، ترکیب $\text{N}_2\text{O} + \text{fentanyl}$ ، ترکیب پروپوفول $\text{N}_2\text{O} +$ هم آستانه ترکیب را کاهش می دهند.

در اشخاص پیر کاهش آستانه vasoconstriction بیشتر از افراد بالغ و حتی نوزادان است یعنی vasoconstriction زودتر مختل می شود.

تحریکات دردناک حین بیهوشی یک مقدار آستانه vasoconstriction را بالا می برد در نوزادان vasoconstriction بهتر از بزرگسالان است و اینکه مستعد هیپوترمی هستند به خاطر نازک بودن سطح پوست و بیشتر بودن evaporation است.

warm Response

آستانه تعریق در بیهوشی با ایزوفلوران تقریباً 10°C بالا می رود. در موارد انفلوران نیز همینطور است ولی رابطه خطر با MAC فقط در مورد ایزوفلوران وجود دارد.

Post Anesthetic shivering

بروز shivering بعد از عمل تقریباً ۴۰٪ گزارش شده است ولی در حال حاضر با مخدرهای اختصاصی کمتر از سابق دیده می شود به خصوص که اغلب مخدرهای اختصاصی با دوز بالا استفاده می شود^{۱۱}

شیورینگ یک عارضه بالقوه خطرناک است که می تواند نیاز به O_2 را حدود ۶۰۰-۱۰۰۰٪ افزایش دهد که این افزایش نیاز به O_2 در یک شخص پیر که Reserve قلبی خوبی ندارد می تواند خطرناک باشد از دیگر آثار سوء شیورینگ افزایش IOP، افزایش ICP، کشش بخیه های عمل و افزایش درد بعد از عمل متعاقب آن می باشد.

بعد از آنکه پاترنهای مختلف ترمور شناخته شد بعضی طبیعی و بعضی غیرطبیعی در نظر گرفته شد. شیورینگ ساده و طبیعی یک حرکت غیرارادی مواج در عضلات است که در حین ریکاوری از بیهوشی دیده می شود و اگر خصوصیات زیر را داشته باشد شیورینگ نرمال در نظر گرفته می شود:

(۱) mean body temp زیر آستانه shivering باشد.

(۲) ترمور متقدم بر vasoconstriction پوست باشد.

(۳) پاترن ترمور با central shivering جور باشد.

شایعترین فرم shivering پاترن tonic دارد که ۴-۸ cycle/min است و مومی waking و

waning (روبه کاهش می باشد).

ندرتاً ممکن است یک clonic pattern در خاتمه بیهوشی با گازها هم دیده شود، از آنجا که علت واقعی این نوع ترمور شناخته نشده است ممکن است علت مهار غیرطبیعی راههای نزولی کنترلی رفلکسهای نخاعی در اثر گازهای بیهوشی باشد. حفظ نرموترم حین عمل ممکن است از shivering بعد از عمل در اغلب بیماران پیشگیری کند همچنین شیورینگ بعد از عمل از طریق گرم کردن سطح پوست هم می تواند درمان شود. به خاطر اینکه اگر سطح پوست گرم باشد سیستمهای تنظیم دما، دمای core پایین تر را بیشتر تحمل می کنند و کمتر در صدد جبران آن از طریق shivering بر می آیند. اینکه گرم کردن پوست چقدر می تواند مفید باشد در اشخاص مختلف فرق می کند ولی اغلب وقتی منبذ است که core temperature بیشتر از 35°C باشد زیرا اگر کمتر باشد مکانیسمهای Regulatory در صدد جبران و دفاع بر می آیند و ترمور حتماً ایجاد می شود حتی اگر سطح پوست گرم باشد.

شیورینگ بعد از عمل همچنین می تواند توسط یکسری از داروها مثل پتدین 25 mg IV

کلونیدین $0.75\text{ }\mu\text{gIV}$ ، 10 mg IV ketanserin درمان شود. همچنین اغلب مخدرهای اختصاصی

می توانند در درمان shivering مؤثر باشند. در یک مطالعه دوزهای کم نالوکسان $0.5\text{ }\mu\text{g/kg/min}$ اثر