

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه آزاد اسلامی  
واحد پزشکی تهران

پایان نامه :

جهت دریافت دکترای پزشکی

موضوع :

بررسی اثر متوکلوپرامید روی کاهش PONV در بیماران لاپاروسکوپیک کله

سیستکتومی در بیمارستان میلاد تهران از آذرماه ۱۳۸۶ تا آذرماه ۱۳۸۷

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر رامین خطیب

نگارش:

۱۳۸۹/۶/۲

دکتر مجتبی به طلب

شماره پایان نامه : ۴۳۲۹

سال تحصیلی : ۱۳۸۸

دفتر اطلاعات مرکز علمی پژوهشی  
تهران

۱۴۰۹۲۰

تقدیم به پدر بزرگوارم؛

فانوس دار دالان تاریک نداشته هایم، تکیه گاه نهال کودکیم

و مأمَن صاعقه های آسمان زندگیم.

تقدیم به مادر مهربانم؛

او که آغوش پرمهرش گهواره ای برای خشکی هایم، نگاه

صبورش نسیم گره گشای صبحگاهی و صدای گیرایش آرامش بخش

ترین آهنگ زندگیم است.

تقدیم به برادر عزیزم مصطفی و خواهر خوبم لیلا؛

آن دو که قلبشان آنقدر بزرگ است که می توان تمام شاپرک

های امید را در آن جای داد.

با تشکر از جناب آقای دکتر خطیب؛

که با راهنماییها و نظرات روشنگرانه و دلسوزانه خود مرا

در طی این مسیر همراهی کردند.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده فارسی
۲	مقدمه و بررسی متون
۴۲	روش مطالعه
۴۶	یافته ها
۶۰	بحث و نتیجه گیری
۶۴	فهرست منابع
۶۷	چکیده انگلیسی

## فهرست جداول

صفحه	عنوان
۴۷	جدول ۱- توزیع فراوانی سن و BMI در دو گروه مورد مطالعه
۴۸	جدول ۲- توزیع فراوانی جنسیت در دو گروه مورد مطالعه
۴۹	جدول ۳- توزیع فراوانی PONV در دو گروه مورد مطالعه
۵۰	جدول ۴- توزیع فراوانی درد در دو گروه مورد مطالعه
۵۱	جدول ۵- توزیع فراوانی مدت بستری در دو گروه مورد مطالعه
۵۲	جدول ۶- توزیع فراوانی مدت زمان NPO بودن در دو گروه مورد مطالعه

## فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
۵۳	نمودار ۱- توزیع فراوانی سنی بیماران در دو گروه مورد مطالعه
۵۴	نمودار ۲- توزیع فراوانی BMI بیماران در دو گروه مورد مطالعه
۵۵	نمودار ۳- توزیع فراوانی جنسیت بیماران در دو گروه مورد مطالعه
۵۶	نمودار ۴- توزیع فراوانی PONV در دو گروه مورد مطالعه
۵۷	نمودار ۵- توزیع فراوانی درد در دو گروه مورد مطالعه
۵۸	نمودار ۶- توزیع فراوانی مدت بستری بیماران در دو گروه مورد مطالعه
۵۹	نمودار ۷- توزیع فراوانی مدت NPO بودن بیماران در دو گروه مورد مطالعه

## بررسی اثر متوکلوپرامید روی کاهش PONV در بیماران لاپاروسکوپیک کله

سیستکتومی در بیمارستان میلاد تهران از آذرماه ۱۳۸۶ تا آذرماه ۱۳۸۷

دانشجو: مجتبی به طلب      استاد راهنما: جناب آقای دکتر خطیب

تاریخ دفاع: شماره پایان نامه: ۴۳۲۹      کد شناسایی پایان نامه: ۱۳۶۱۰۱۰۱۸۶۱۰۲۰

هدف: این مطالعه با هدف بررسی اثر متوکلوپرامید روی کاهش PONV در بیماران لاپاروسکوپیک کله سیستکتومی در بیمارستان میلاد تهران از آذرماه ۱۳۸۶ تا آذرماه ۱۳۸۷ انجام شده است.

روش مطالعه: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی است. جمعیت مورد مطالعه را ۶۰ بیمار تحت عمل کله سیستکتومی لاپاراسکوپیک تشکیل می دادند که پس از عمل به طور تصادفی ساده یا متوکلوپرامید با سه دوز وریدی ۱۰ میلیگرمی به فواصل ۸ ساعت دریافت می کردند و یا پلاسبو با شکل دارویی مشابه به آنها داده شد.

نتایج: PONV در گروه متوکلوپرامید در ۱۲ بیمار (۴۰ درصد) و در گروه پلاسبو در ۲۰ بیمار (۶۶/۷ درصد) دیده شد که اختلاف آماری معناداری داشت ( $P=0.038$ ).

نتیجه گیری: در انتها بر اساس نتایج حاصله می توان چنین نتیجه گرفت که داروی متوکلوپرامید دارای اثرات ضد تهوع و استفراغ خوبی در فاز بعد از عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک است.

واژه های کلیدی: تهوع، استفراغ، کوله سیستکتومی، متوکلوپرامید





## بیان مسئله:

تهوع و استفراغ بعد از عمل (PONV) به عنوان یکی از شایعترین مشکلات در فاز Postoperative، می تواند موجب کاهش قابل ملاحظه ای در کیفیت اعمال جراحی و میزان رضایتمندی بیماران از نتایج اعمال جراحی گردد چرا که هزینه ها افزایش یافته و نیز زمان بستری بیمار طولانی می شود. لذا پیشگیری از عارضه مذکور از اهمیت بسزایی برخوردار است به ویژه آن که این عارضه عمدتاً همراه با سایر مشکلات مانند درد، هیپوتانسیون و لرز می باشد. یکی از اعمال جراحی که میزان شیوع تهوع و استفراغ در آن بالا گزارش شده است، نیز عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک است که در این عمل جراحی میزان شیوع PONV در حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد گزارش گردیده است.

برای درمان PONV از روش های درمانی مختلفی استفاده می گردد که عمدتاً شامل متوکلوپرامید، دکزامتازون و اندانسترون می باشد. درمانی که بطور رایجتر استفاده می گردد متوکلوپرامید است که معمولاً در فاز پس از عمل استفاده می شود. از آنجایی که این دارو معمولاً اثربخشی خوبی داشته و عوارض کمی نیز دارد و قیمت آن نیز مناسب است، به عنوان یکی از شیوه های درمانی مورد استفاده قرار می گیرد. البته کارآیی آن در اکثر اعمال جراحی در ایران مورد ارزیابی و تأیید قرار گرفته است؛ اما در مورد اثر آن بر روی PONV در بیماران تحت عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک تاکنون مطالعه ای انجام نشده است. بر همین اساس در این مطالعه به بررسی اثر متوکلوپرامید روی کاهش PONV در

بیماران لاپاروسکوپییک کله سیستکتومی در بیمارستان میلاد تهران از آذرماه ۱۳۸۶ تا آذرماه

۱۳۸۷ پرداختیم.

## بررسی متون (منابع ۱ تا ۳):

### تاریخچه و سیر تحولی

مردم عهد باستان برای ایجاد بیهوشی از عوامل مخدر از منابع مختلف گیاهی نظیر آکالوئیدهای خشخاش یا بلادون و یا روشهای فیزیکی مثل خفه کردن، فشار و ضربه زدن به مغز استفاده می‌کردند. عوامل بیهوش کننده جدید از قرن ۱۹ مطرح شده‌اند. نیتروز اکساید که برای اولین بار در سال ۱۷۷۶ توسط پرسینلی تهیه شد، در سال ۱۷۹۹ توسط دیوی برای عمل جراحی بکار رفت.

اثر در سال ۱۵۴۳ توسط کوردوس سنتز شد و در سال ۱۸۴۲ توسط گرافورد لانگ برای برداشت یک کیست بکار رفت. کلروفرم در سال ۱۸۳۱ تهیه شد، ولی امروزه مصرف آن به خاطر سرطان‌زایی کنار گذاشته شده و ترکیبات جدیدتری مثل فلورکسن، متوکسی فلوران و کتامین و ... جای آن را گرفته است.

### طبقه‌بندی بیهوش کننده‌های عمومی

#### بیهوش کننده‌های استنشاقی

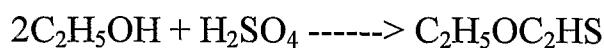
این ترکیبات که بیهوش کننده‌های فرار نیز نامیده می‌شوند، به صورت گاز یا مایعات فرار تولید می‌شوند. به علت حذف سریع آنها ضعف تنفسی بعد از جراحی وجود ندارد. گازهای بیهوش کننده اصلی عبارتند از: سیکلوپروپان، اتیلن و نیتروز اکساید. مایعات فرار عبارتند

از: اترها ، هیدروکربن‌های هالوژنه (از اکسیژن به عنوان رقیق‌کننده این مایعات استفاده می‌شود).

### معرفی چند بیهوش‌کننده استنشاقی

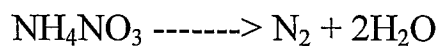
• اتر : نام تجاری، نام ژنریک و نام شیمیایی 1 : و ۱- اکسی بیس اتان

سنتز : آبگیری از اتانول



• نیتروز اکساید : نام تجاری، نام ژنریک و نام شیمیایی : نیتروژن اکساید

سنتز : تجزیه حرارتی نیترات آمونیوم



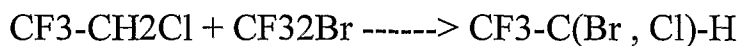
• هالوتان : نام تجاری : فلئوتان نام شیمیایی 2 : برم ۳\_ کلرو ، ۱ ، ۱ ، ۱\_ تری

فلئورو اتان

سنتز : از واکنش ۱\_ کلرو ، ۲ ، ۲ ، ۲- تری فلئورو اتان با برم یا ۱\_ برم ، ۲ ، ۲ ، ۲\_

تری فلئورو اتان با کلر در دمای بالا هالوتان ایجاد می‌شود. (واکنش در حضور  $Br_2$  و

$Cl_2$  صورت می‌گیرد).



## بیهوش کننده‌های داخل وریدی

بیهوش کننده‌های داخل وریدی جامدات غیر قابل انفجاری هستند. این ترکیبات سبب از بین رفتن سریع هوشیاری می‌شوند، اما بیهوشی ایجاد شده کافی نیست و به ندرت، به تنهایی استفاده می‌شوند.

## طبقه‌بندی بیهوش کننده‌های داخل وریدی

- بابتوراتها : تیوپنتال سدیم
- بنز دویازپین‌ها : دیازپام
- استروئیدها : استات آلفادون
- مشتقات سیلکوهگزان : هیدروکلراید کتاسین
- عوامل متفرقه

## بیهوش کننده های وریدی

- تیوپنتال سدیم

نام تجاری : پنتونال نام شیمیایی : نمک یک سدیمی  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  اتیل دی هیدرو  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  (۱) \_

متیل بوتیل (۲) \_ تیکسو ۶,۴ -  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  پیریمیدین دی اول

سنتز : از طریق ترکیب  $n$  پروپیل کتون با اتیل سیانو استات و انجام واکنش اتیله

کردن روی فراورده حاصل و ترکیب با تیو اوره ، تیوپنتال سدیم سنتز می‌شود.

. کتامین هیدرو کلراید

نام تجاری : کتاجکت ، کتالار نام شیمیایی ( 2 \_ 2 : کلروفنیل \_ ۲ \_ متیل آمینو )

سیلکوهگزانون هیدروکلراید.

سنتز : افزودن سیلکوپنتیل منیزیم بروماید به ارتو کلروبنزو نیتریل و انجام واکنشهای

هیدرولیز - برم دار کردن و تجزیه حرارتی فراورده‌ها ، تولید کتون کتامین می‌کند. از

طریق تلخ کردن این ترکیبات با HCl کتامین هیدروکلراید تولید می‌شود .

### چگونگی عمل بیهوش کننده های عمومی

نظریات متعددی برای بیان نحوه عملکرد بیهوش کننده های عمومی ارائه شده است

چرا که عملکرد آنها را نمی‌توان با یک نظریه واحد توضیح داد. در واقع این نظریات تنها آثار

ایجاد شده با این بیهوش کننده ها را توصیف می‌کنند، بدون شرح اینکه چگونه این آثار ایجاد

می‌گردند. به سبب اینکه ساختمان شیمیایی، خواص فیزیکی شیمیایی و آثار فارماکولوژیک این

ترکیبات بسیار متفاوت است، پذیرفته شده است که آنها به طور غیر انتخابی سیستم اعصاب

مرکزی را از طریق یک مکانیسم فیزیکی شیمیایی تضعیف می‌نمایند. یعنی اثر این مواد مدیون

خواص شیمیایی بوده و با یک گیرنده فارماکولوژیک، تشکیل کمپلکس نمی‌دهند. به عبارت دیگر بیهوش کننده های عمومی داروهائی فاقد ویژگی ساختمانی هستند.

### مواد بیهوش کننده

مواد بیهوش کننده داروهائی هستند که سبب ایجاد بی‌دردی، از بین رفتن هوشیاری، شل شدن عضلات و فعالیت رفلکسی شده و این عمل را با تضعیف سیستم اعصاب مرکزی به طور غیر انتخابی و برگشت پذیر انجام می‌دهند. بیهوش کننده های عمومی به دو دسته بیهوش کننده های استنشاقی و داخل وریدی تقسیم میشوند معمولا این داروها را همراه با داروهای الحاقی تجویز می‌کنند.

### عملکرد مواد بیهوش کننده

نظریات موجود درباره عملکرد بیهوش کننده ها را می‌توان به نظریات فیزیکی و نظریات بیوشیمیایی طبقه‌بندی نمود. نظریات فیزیکی عمدتاً بر اساس دو خاصیت فیزیکوشیمیایی مولکول ماده بیهوش کننده یعنی قابلیت قطبی شدن و حجم مولکول بنا نهاده شده است. نظریات بیوشیمیایی بر پایه آثاری است که بیهوش کننده‌های عمومی در سیستم های بیوشیمیایی ایجاد می‌نمایند. ولیکن، هیچ یک از این نظریات با شواهد تجربی بدون شبهه حمایت نشده است. چند تن از محققین پیشنهاد کرده اند که اثر اصلی که توسط بیهوش کننده های عمومی ایجاد می‌شود از تداخلات فیزیکی مانند تداخلاتی که سبب تغییرات هم‌آرایی در ماکرومولکولها می‌گردد ناشی می‌شود و نقش دوم را تغییرات بیوشیمیایی داراست.



## نظریات فیزیکی

نظریات چربی: این نظریه توسط میر در سال ۱۸۹۹ و اورتون در سال ۱۹۰۱ پیشنهاد شده است. در این نظریه چنین فرض شده است که اثر بیهوش کننده ها مستقیماً به ضریب توزیع عامل بیهوش کننده بین روغن زیتون و آب بستگی دارد، به این ترتیب که، هر چه این ضریب بزرگتر باشد فعالیت بیهوش کنندگی دارو نیز بیشتر است. این نظریه صرفاً بیانگر یک مسیر موازی بین حلالیت در چربی و اثر بیهوش کنندگی می‌باشد و در هر حال، نحوه اثر بیهوش کننده ها را توضیح نداد. تعمیمی در نظریه اورتون-میر توسط ولینز در سال ۱۹۵۴ پیشنهاد شده است. طبق نظر او قدرت یک داروی بیهوشی نه فقط به غلظت آن در غشا بلکه به فضای که اشغال می‌کند بستگی دارد. بیهوشی هنگامی رخ می‌دهد که در نتیجه جذب در یک ناحیه آب‌گریزی، بخشی از داروی بیهوشی که حجم آن دارای اهمیت است به درون فاز غشائی برسد. متعاقباً غشا با جذب مایع یا ایجاد ناهنجاری، منبسط شده و غشای دو لایه فسفولیپیدی سبب می‌شود که یا مستقیماً هدایت یونی مهار شود و یا از تغییرات ضروری در هم‌آرائی پروتئین های غشا که برای هدایت یونی لازم است جلوگیری می‌کند. شواهدی مبنی بر اینکه محل اثر بیهوش کننده‌های عمومی غشاست وجود دارد. تداخل این داروها با چربی‌ها سبب آثار غیر اختصاصی بیهوشی عمومی می‌شود، در حالی که تداخل با پروتئین غشا دلیلی برای اثر انتخابی و ویژگی می‌باشد.

## نظریات محیط مائی

طبق نظر میر در سال ۱۹۶۱ و پاولینگ در سال ۱۹۶۱، محیطی که در سیستم اعصاب مرکزی برای بیهوشی مهم است، محیط چربی نبوده بلکه محیط مائی است. با در نظر گرفتن بعضی مواد مانند کلروفروم و گزنون که در محیط خارج از بدن بلورهای ریز هیدراته تشکیل می‌دهند، پاولینگ تاکید کرد که بلورهای مشابهی توسط مولکول های آب در مایع مغزی تشکیل می‌شود که "کلاتریت" نامیده می‌شود. این بلورها در اثر تشکیل پیوند مواد بیهوش کننده با زنجیره های جانبی پروتئین ها و دیگر مواد حل شده از طریق نیروهای واندروالس پایدار می‌شوند. این بلورهای ریز هیدراته هدایت پیامهای الکتریکی را که برای نگهداری هوشیاری لازم است تغییر می‌دهند. متعاقب این عمل تخدیر یا بیهوشی رخ می‌دهد. میلر به طور مستقل پیشنهاد نمود که داروهای بیهوش کننده از طریق پایدار کردن غشای بافتیهای تحریک شده با نظم دادن به مولکولهای آب در کوه یخ که بلورهای ریز کوچکتر از بلورهای ریز هیدراتها پاولینگ هستند، بیهوشی ایجاد می‌نمایند. حقایق متعددی این نظریات را رد می‌کند و هیچ شاهد تجربی مبنی بر تشکیل هیدراتها در بیهوشی وجود ندارد. بسیاری از داروهای بیهوش کننده نمی‌توانند هیدرات تشکیل دهند. در دمای بدن هیدراتها پایدار نیستند. رابطه تشکیل هیدرات با قدرت داروی بیهوشی خیلی ضعیف تر از رابطه حلالیت در چربی و قدرت آن می‌باشد.

## نظریات بیوشیمیایی

مهمترین کوشش در زمینه بیوشیمی که برای توضیح بیهوشی عمومی انجام گرفته است نظریه مهار اکسایش است. کو استل "Quastel" در سال 1963 بیان کرد که داروهای بیهوشی برداشت مغزی اکسیژن را در آزمایشهای خارج بدنی مهار می‌کنند. برای مثال این مواد از اکسید شدن کوآنزیم NADH (به NAD<sup>+</sup>) یا نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید که سابقاً دی فسفوپیریدین نوکلئوتید DPN نامیده می‌شد) جلوگیری می‌نمایند. همچنین بیهوش‌کننده‌های عمومی عملکرد چرخه اسید سیتریک را تضعیف می‌کنند زیرا NAD<sup>+</sup> در دکربوکسیله کردن اکسایشی در چرخه اسید تری کربوکسیلیک (کربس) ضروری است. از آنجا که اکسید شدن NADH توسط فسفریله شدن ADP به ATP کنترل می‌شود، می‌توان نتیجه گرفت که بیهوش‌کننده‌های عمومی باعث مهار فسفریله شدن اکسایشی نیز می‌شوند. بنابراین، این پدیده‌ها، عامل ایجاد بیهوشی نبوده و تنها متعاقب آن ایجاد می‌شوند. بسیار محتمل است که کاهش برداشت مغزی اکسیژن، ناشی از کاهش فعالیت سیستم اعصاب مرکزی که در اثر بیهوشی ایجاد می‌گردد، باشد.

## عوارض بیهوشی

نداشتن احساس درد هنگام جراحی یا موقع تشخیص بیماری‌های دردناک است که معمولاً به وسیله داروهای مختلف ایجاد می‌شود. بیهوشی عمومی برای جراحیهای بزرگ به کار می‌رود. معمولاً قبل از شروع آن به بیمار پیش‌دارو داده می‌شود تا آرام بگیرد و به خواب

رود. در اتاق عمل ، پزشك متخصص بیهوشی از روش داخل وریدی یا استنشاقی برای بیهوش نمودن بیمار استفاده می کند . در این روش ، نخست داروهای بیهوشی از راه لوله باریکی به نام "انژیوکت" که در سیاهرگی در بازو یا دست قرار داده شده است، به جریان خون تزریق می شود . در شیوه استنشاقی ، بیمار گاز بیهوش کننده را از طریق ماسک صورت تنفس می کند و ریه ها گاز بیهوشی را به جریان خون منتقل می کنند . پس از القای بیهوشی ، برقراری تنفس معمولاً به وسیله لوله ای که به آرامی از راه دهان به نای وارد می شود صورت می پذیرد . در لحظات ابتدایی دریافت دارو یا گاز بیهوشی ، صداها بلندتر شنیده می شود و به تدریج با افزایش مقدار داروی بیهوشی در مغز ، سرگیجه ، خواب آلودگی و بلافاصله بیهوشی کامل حادث می شود. در مدت جراحی ، متخصص بیهوشی ممکن است داروها را تجدید کند یا داروهای دیگری برای ادامه بیهوشی و بی دردی به بیمار بدهد . در حین بیهوشی فعالیت های بدن کُند می شود و تنفس در دستگاه بیهوشی برقرار می شود. بجز عمق بیهوشی ، ضربان قلب، دمای بدن و فشارخون که علائم حیاتی هستند توسط متخصص بیهوشی به طور مداوم ، تا وقتی که جراحی به اتمام برسد ، بررسی می شود . در بی حسی موضعی ، متخصص بیهوشی ، داروی بی حسی را به موضع مناسب تزریق می نماید . البته این داروها به صورت پماد، کرم ، قطره یا اسپری نیز وجود دارند که در موارد لازم استفاده می شوند . در بی حسی منطقه ای داروی بی حس کننده ، یا در اطراف مایع نخاع کمتری تزریق می شود که در این حالت بسته به وضعیت بیمار تمام نیمه ی پایین بدن یا فقط يك