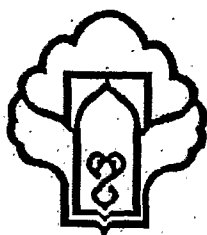


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

MRTsoft

۹۹۴۴۹



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی

شهید صدوقی یزد

دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترای تخصصی بیهوشی

موضوع

بررسی تأثیر پتدین و دو دوز کتامین در پیشگیری از لرز بعد از

عمل جراحی در مقایسه با گروه کنترل

استاد راهنما

دکتر ویدا آیت‌اللهی

استاد مشاور

دکتر شکوفه بهداد

مشاور آمار

دکتر حسین فلاح زاده

نگارش

دکتر محمد قلی پور

۱۳۸۷ / ۷ / ۲۸

۹۹۴۴۹

سال تمصیلی: ۸۷-۱۳۸۶

تقدیم به استاد گرامی

سرکار خانم دکتر ویدا آیت‌الهی

**تقدیم به :**

**تمام اساتیدی که چگونه اندیشیدن را آموزگارند**

**با تقدیر و تشکر فراوان از :**

**تمام کسانی که در به انجام رساندن این طرح از هیچ**

**کمکی دریغ نمودند**

## فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	خلاصه
<b>فصل اول - کلیات</b>	
۴	کلیات
۷	بیان مسئله و اهمیت موضوع
۷	تعریف لرز
۸	اتیولوژی
۹	پتدین
۱۰	کتامین
۱۱	مروری بر مطالعات مشابه
۱۷	اهداف و فرضیات
۱۷	سؤالات پژوهشی
<b>فصل دوم - روش کار</b>	
۲۰	جامعه مورد بررسی و خصوصیات افراد مورد مطالعه
۲۰	نوع و روش تحقیق
۲۰	روش نمونه‌گیری و تعیین حجم نمونه
۲۱	معیارهای خروج از مطالعه
۲۱	پرسشنامه و ابزار

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۲۲	داروها
۲۲	روش انجام کار
۲۴	مشکلات اجرایی
<b>فصل سوم - نتایج</b>	
۲۶	نتایج
۲۸	جداول
<b>فصل چهارم - بحث</b>	
۳۳	بحث
۳۷	نتیجه گیری و پیشنهادات
۳۸	خلاصه انگلیسی
۳۹	رفرنس

## خلاصه

لرز بعداز بیهوشی یکی از عوارض شایع بعداز بیهوشی است که در ۶۵-۵ درصد بیماران بعداز بیهوشی عمومی دیده می‌شود. مطالعات محدودی در مورد اثر کتامین برای جلوگیری از لرز بعد از عمل وجود دارد. ما تأثیر دو دوز مختلف کتامین و پتدین را در مقایسه با پلاسیبو در جلوگیری از لرز بعد از عمل بررسی کردیم.

این مطالعه آینده‌نگر، تصادفی و دوسوکور بر روی ۱۲۰ بیمار ASA ۱ و ۲ در سن ۵۰-۲۰ سال که تحت عمل جراحی تمپانوماستوئیدکتومی با بیهوشی عمومی قرار می‌گرفتند انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به ۴ گروه مساوی تقسیم شدند. به گروه P: ۰/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم پتدین، گروه K<sub>1</sub>: ۰/۳ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین و گروه K<sub>2</sub>: ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین و گروه N: ۲ سی‌سی نرمال سالین به صورت وریدی ۲۰ دقیقه قبل از اتمام عمل داده شد. پره‌مدیکاسیون، القاء و روش ادامه بیهوشی در هر ۴ گروه یکسان بود. درجه حرارت پرده تمپان، فشارخون، ضربان قلب قبل و بلافاصله بعداز شروع بیهوشی اندازه‌گیری شده بودند. بیماران به صورت تصادفی یکی از داروها را دریافت می‌کردند. یک نفر که از مطالعه و نوع دارو آگاهی نداشت با استفاده از معیار ۴ تایی درجه لرز را ثبت می‌کرد.



اختلاف میان گروههای پتدین و دو گروه کتامین قابل توجه نبود. تعداد

بیماران با درجه لرز ۳ و ۲ در گروه کنترل در مقایسه با سایر گروهها بیشتر بود.

استفاده از دوزهای پائین کتامین همانند پتدین در پیشگیری از لرز پس از عمل

جراحی می تواند مؤثر باشد.

**فصل اول :**

**کلیات**

## کلیات

در یک فرد نرمال سیستم تنظیم درجه حرارت (thermoregulatory system) باعث حفظ درجه حرارت مرکزی بدن (core body temperature) در محدوده  $37 \pm 0.2$  درجه سانتیگراد می شود. به این محدوده interthreshold range گفته می شود که در این محدوده طبیعی افزایش یا کاهش درجه حرارت مرکزی باعث تحریک و فعال شدن مرکز تنظیم درجه حرارت و یا پاسخ های تنظیم کننده درجه حرارت نمی شود.

مرکز تنظیم درجه حرارت عمدتاً در هیپوتالاموس می باشد اما طناب نخاعی و سایر قسمت های سیستم اعصاب مرکزی هم در آن نقش دارند.<sup>(۱)</sup>

پاسخ دفاعی بدن به هیپوترمی شامل مکانیسمهای رفتاری (پوشاندن خود، دوری از سرما و...) و سپس پاسخهای اتونوم مثل انقباض عروق محیطی و بعد لرز می باشد. بدنبال هیپرترمی پاسخهای اتونوم به صورت گشادی عروق محیطی و سپس تعریق فعال می شوند. فاکتورهای مختلفی می توانند این پاسخهای دفاعی و آستانه های تحریک آنها را تحت تأثیر قرار دهند که شامل: ورزش، عفونت، هیپو و هیپرتیروئیدی، داروهای مثل الکل و نیکوتین، داروهای بیهوشی و... می باشند.<sup>(۱)</sup>

در بیهوشی عمومی و نوراکسیال (اسپینال و اپیدورال) به دلایل زیر بیمار

مستعد هیپوترمی بوده و هیپوترم می شود.<sup>(۲۱)</sup>

۱) اتساع عروق محیطی ناشی از بیهوشی عمومی و بیهوشی نوراکسیال باعث

انتشار درجه حرارت از مرکز بدن به محیط می شود (redistribution). در بیهوشی

عمومی و نوراکیال در اولین ساعت حدود ۱/۵-۰/۵ درجه سانتیگراد درجه حرارت مرکزی بدن افت می کند. (۵ا)

۲) همه داروهای بیهوشی عمومی (به جز میدازولام) باعث اختلال در کار سیستم *normal autonomic thermoregulatory control* می شوند. (۵ا) آستانه و حساسیت مرکز تنظیم درجه حرارت با بیهوشی تغییر می کند و *interthreshold range* از ۰/۲ درجه سانتیگراد در فرد نرمال به ۲-۴ درجه سانتیگراد زیر بیهوشی می رسد. این اختلال در سیستم تنظیم درجه حرارت به این صورت است که آستانه پاسخ به گرما کمی افزایش می یابد اما آستانه پاسخ به سرما شدیداً کاهش می یابد (یعنی در بیهوشی بدنال گرما بدن کمی دیر پاسخ می دهد اما بدنال سرما خیلی دیرتر پاسخ می دهد و باید هیپوترمی شدیدتر باشد تا بدن فرد شروع به جبران کند).

۳) تماس بیمار با هوای سرد اتاق عمل

۴) عدم پوشش مناسب بیمار

۵) استفاده از مایعات سرد جهت انفوزیون وریدی یا شستشو

۶) دفع زیاد حرارت از طریق محل عمل بخصوص در اعمال جراحی با

انسزیون بزرگ یا لاپاراتومی

می توان گفت با توجه به افزایش *interthreshold range* ( $37 \pm 2$ ) ← ( $37 \pm 2 - 4$ ) بیهوشی عمومی

یا بیهوشی نوراکیال

بیماران در بیهوشی در این محدوده خون سرد (Poikilothermic) هستند و به حمایت های

حرارتی نیاز دارند. این حمایت‌ها شامل: پوشاندن بیمار، حفظ درجه حرارت اتاق عمل در حداقل ۲۵-۲۱ درجه سانتیگراد، استفاده از تشک یا پتوی برقی، هوای فشرده گرم، سیستمهای گرم‌کننده با آب و استفاده از خون و مایعات گرم می‌باشد. (۱ و ۲ و ۳)

## بیان مسئله و اهمیت موضوع

### لرز

همانطور که گفته شد یکی از مکانیسمهای دفاعی بدن در مقابل هیپوترمی لرز می باشد. در حین بیهوشی عمومی به علت کاهش آستانه لرز معمولاً در حین عمل و هنگام بیهوشی لرز صورت نمی گیرد و بعد در ریکاوری دیده می شود. اما در حین عمل جراحی با بیهوشی نوراکسیال لرز دیده می شود. (۴۱)

لرز یکی از عوارض ناخوشایند بیهوشی است که در صورت عدم پیشگیری یا درمان می تواند دقایق یا ساعت های متمادی پس از عمل ادامه یابد. در تحقیقات مختلف میزان شیوع لرز پس از بیهوشی متفاوت و در محدوده وسیعی گزارش شده است. مطالعات مختلف شیوع ۵-۶۵٪ بعد از بیهوشی عمومی و ۳۳-۶۶٪ بعد از بیهوشی نوراکسیال را گزارش کرده اند. (۲ و ۴ و ۵ و ۶ الی ۱۶)

### تعریف لرز

لرز، پیدایش ترمور یا حرکات و انقباضات عضلانی خودبخودی و غیرارادی در صورت، فک، سر، تنه و اندامها و یا به صورت ژنرالیزه در سراسر بدن می باشد که به سادگی قابل مشاهده بوده و حداقل ۱۰ ثانیه طول بکشد و بیمار هم نتواند آن را کنترل کند. (۲ و ۳ و ۱۵)

### اهمیت لرز

لرز بعد از بیهوشی برای بیمار آزار دهنده بوده و یک استرس فیزیولوژیک

محسوب می‌گردد. خیلی از بیماران از آن به عنوان بدترین خاطره بعد از عمل جراحی و حتی ناراحت‌کننده‌تر از درد بعد از عمل یاد می‌کنند.<sup>(۵)</sup> علاوه بر آن لرز می‌تواند باعث ایجاد عوارض ناخوشایندی مانند: افزایش مصرف اکسیژن تا ۵ برابر، افزایش تولید دی‌اکسید کربن، افزایش برون‌ده قلبی، بالا رفتن متابولیسم بدن و ایجاد اسیدوز لاکتیک، افزایش فشار داخل مغز و چشم، اختلال در مانیترینگ‌های ECG و فشارخون و به علت کشش زخم ناشی از عمل باعث تشدید درد بعد از عمل و... شود.<sup>(۱۰۴ و ۱۰۵)</sup>

### اتیولوژی

با وجود سالها مطالعه لرز بعد از بیهوشی به عوامل متعددی نسبت داده شده و هنوز اتیولوژی آن ناشناخته می‌باشد. این عوامل شامل: مهارنشدن رفلکس‌های نخاعی، درد، کاهش فعالیت سمپاتیک، آزاد شدن موارد پیروژن، مهار آدرنال، آکالوز تنفسی، سیتوکین‌های آزاد شده ناشی از جراحی و پاسخ طبیعی بدن به افت درجه حرارت مرکزی و مهار سیستم کنترل کننده درجه حرارت توسط بیهوشی می‌باشد که دو مورد آخر احتمال قوی‌تری نسبت به بقیه دارند.<sup>(۱۰۲ و ۱۰۳ و ۱۰۴ و ۱۰۵ و ۱۰۶)</sup>

با توجه به عوامل و احتمالات فوق داروهای مختلفی مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته‌اند. با در نظر گرفتن اهمیت زیاد پیشگیری و درمان لرز بعد از عمل که حتی می‌توان آن را معادل درد بعد از عمل دانست هنوز هم روی این موضوع مطالعه می‌شود.

در حال حاضر پتدین مؤثرترین داروی شناخته شده جهت درمان و پیشگیری از لرزمی باشد. اما داروهای دیگری نظیر کتانسین، سوفتانیل، آلفتانیل، ترامادول، فیزوستیگمین، دکسمتومیدین، گرانسترون، دوکسپیرام، نالوفین، کتامین و آمی تریپتیلین و... در مطالعات مختلف و متعدد مورد تحقیق قرار گرفته‌اند. (۱-۱۶)

مکانیسم عملکرد هیچ کدام از داروها حتی پتدین به خوبی شناخته نشده است. اما در مورد هر کدام حدس‌ها و فرضیه‌هایی مطرح است. شاید تأثیر این داروها، ناشی از عملکرد آن‌ها روی مرکز تنظیم درجه حرارت (عمدتاً هیپوتالاموس و در درجه بعد نخاع و سایر قسمت‌های مغز) باشد. در مورد مخدرها احتمال تأثیر روی گیرنده‌های مخدری هم مطرح است. (۱ و ۳ و ۵ و...)

### پتدین

پتدین با فعال کردن گیرنده‌های  $\mu$  در سطح هیپوتالاموس و گیرنده‌ها کاپا در سطح نخاع از هردو راه خواص ضد لرز خود را اعمال می‌کند و به نظر می‌رسد خواص ویژه ضد لرز پتدین بیشتر مربوط به فعالیت این دارو روی گیرنده کاپا است و شاید به همین علت سایر داروهای مخدر که فقط آگونیست اختصاصی گیرنده  $\mu$  هستند اثر کمتری روی لرز دارند. (۱۶ و ۱۰ و ۵ و ۱۶)

این دارو آگونیست آلفا ۲ و بتا ۱ در نورسپتور است و آثار آنتی‌کولینرژیک هم دارد و همه این خواص فارماکولوژیکی مختلف باعث اثر منحصر به فرد ضد لرز پتدین می‌شود. (۱۵ و ۲)

علی‌رغم تأثیر خوب پتدین در درمان و پیشگیری از لرز محققان همیشه بدنبال



یک داروی قابل جایگزین با پتدین می‌گردند تا در مواردی که پتدین منع یا محدودیت مصرف دارد از آن استفاده شود. پتدین یک مخدر بوده و علاوه بر داشتن سایر عوارض مخدرها، دپرسیون تنفسی و تهوع استفراغ ناشی از آن در ریکاروری ناخوشایند است. همچنین در بعضی بیماران مثل مصرف‌کننده‌های داروهای MAO Inhibitor مصرف پتدین ممنوع است.

### کتامین

کتامین دارویی است که به علت تحریک سمپاتیک، در موارد افت فشارخون انتخاب مناسبی جهت بیهوشی است. این دارو ارزان و در دسترس بوده، دپرسیون تنفسی با آن نادر می‌باشد. این موضوع بخصوص در ریکاروری و بعداز بیهوشی اهمیت زیادی دارد. احتمال داده می‌شود که آنتاگونیست‌های رسپتورهای N-methyl-D-aspartate (NMDA) بتوانند باعث تنظیم درجه حرارت در سطوح متعدد شوند. کتامین یک آنتاگونیست رسپتور NMDA می‌باشد و در چند مطالعه اثر آن روی لرز بررسی شده است.<sup>(۳۰۴ و ۵۰۶)</sup> و در همگی اثربخشی آن در درمان یا پیشگیری از لرز بعداز بیهوشی عمومی یا رژیونال مطرح و با پتدین مقایسه شده است. از عوارض عمده و مهم وابسته به دوز کتامین Emergence reactions (واکنشهای بیدار شدن شامل: هالوسیناسیون، دلیریوم و تحریک کاذب هرکدام از حواس پنج‌گانه) می‌باشد که باعث محدودیت مصرف آن می‌شود.<sup>(۱ الی ۶)</sup>

## مروری بر مطالعات مشابه

آقای P. Alfonsi عنوان کرد که جهت پیشگیری از لرز می‌توان از بروز هیپوترمی با پوشاندن و گرم کردن بیمار جلوگیری کرد. اما اثر این کار کمتر از تجویز داروهایی مثل پتدین، nefopam یا ترامادول که باعث پائین آوردن آستانه لرز می‌شوند می‌باشد.<sup>(۲)</sup>

Kose EA و همکاران در تحقیقی که سال ۲۰۰۸ منتشر شد دیدند که از بین ۴۸۹ بیمار بعد از بیهوشی عمومی ۹۰ نفر لرز درجه ۳ و ۴ داشتند. آنها این ۹۰ نفر را به سه گروه تقسیم کردند. گروه ۱ را با ۲۵ میلی‌گرم پتدین، گروه ۲ را با ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین و گروه ۳ را با ۷۵٪ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین درمان کردند. پس از ۴ دقیقه درجه لرز با هردو گروه کتامین بهتر از گروه پتدین به درمان پاسخ داد، اما نیستاگموس و احساس راه رفتن در فضا در هردو گروه ۲ و ۳ دیده شد. آنها به این نتیجه رسیدند که هردو دوز کتامین سریعتر از پتدین لرز بعد از عمل را کاهش می‌دهد اما عوارض جانبی همراه با آنها می‌تواند باعث محدودیت مصرف کتامین شود.<sup>(۳)</sup>

همین گروه از محققین در سال ۲۰۰۷ تحقیقی منتشر کردند که در آن به ۱۶۰ بیمار تحت بیهوشی رژیونال جهت پیشگیری از لرز بعد از عمل در ۴ گروه مساوی پلاسبو (P)، کتامین ۰/۵ mg/kg (K)، گرانسترون ۳ mg/kg (G) و کتامین ۰/۲۵mg/kg + ۱/۵ mg/kg گرانسترون (KG) دادند. بعد از ۱۵ دقیقه تعداد لرز در

گروه P=۲۲ ، گروه K=۰ ، گروه G = ۶ و گروه KG = ۷ نفر بود. آنها دیدند که تعداد بیماران با درجه لرز ۳ در گروه پلاسبو بیش از بقیه بوده و نتیجه گرفتند که مصرف ۰/۵mg/kg کتامین جهت جلوگیری از لرز در طی بیهوشی رژیونال مؤثر است.<sup>(۴)</sup>

D.Dal و همکاران در سال ۲۰۰۵ با هدف مقایسه اثربخشی کتامین با دوز کم و پتدین و پلاسبو در پیشگیری از لرز بعد از عمل روی ۹۰ بیمار تحت بیهوشی عمومی تحقیق کردند. گروه S= نرمال سالین ، P = ۲۰ mg پتدین و K = ۰/۵mg/kg کتامین وریدی ۲۰ دقیقه قبل از اتمام عمل دریافت کردند. آنها بروز لرز و درجه آن (از ۰ تا ۳) و میزان درد با استفاده از (VAS) Visual Analogue Scale (از ۰ تا ۱۰) را در ریکاوری بررسی کردند. تعداد بیمارانی که در ریکاوری ۱۰ و ۲۰ دقیقه بعد از عمل لرز داشتند در گروه P و K به طور قابل توجهی کمتر از گروه S بود. زمان نیاز به اولین دوز ضد درد هم در گروه S کوتاه تر از گروه P و K بود. اما هیچ اختلافی بین سه گروه از نظر شدت درد براساس VAS وجود نداشت. آنها به این نتیجه رسیدند که دوز کم کتامین ۰/۵ mg/kg می تواند نقش مؤثر پروفیلاکتیک در لرز بعد از عمل داشته باشد.<sup>(۵)</sup>

Sharma Dr و همکاران در سال ۱۹۹۰ در مطالعه ای بدون داشتن گروه کنترل فقط از ۰/۵ mg/kg کتامین جهت درمان لرز بعد از عمل استفاده کردند و مؤثر بودن آن را گزارش نمودند.<sup>(۶)</sup>

در مورد کتامین و لرز فقط ۴ مقاله فوق موجود می‌باشد. اما در مورد نقش داروهای دیگر در درمان و پیشگیری از لرز مقاله فراوان است که به اختصار چند تا از آنها ذکر می‌شود:

Heid F و همکاران در سال ۲۰۰۸ در یک مطالعه دوسوکور اثر ترامادول وریدی حین عمل روی لرز و درد بعد از عمل در بیهوشی عمومی با ایزوفلوران و رمی‌فتانیل را گزارش کردند. آنها نیم ساعت قبل از اتمام عمل به یک گروه ۳۰ نفره ۲mg/kg ترامادول انفوزیون کردند و به گروه ۳۰ نفره دیگر نرمال سالین. آنها نتیجه گرفتند که در عمل جراحی دیسک کمبری تحت بیهوشی عمومی با ایزوفلوران و رمی‌فتانیل، ترامادول شدت و انسیدانس لرز را کاهش داد اما روی درد بعد از عمل اثری نداشت.<sup>(۷)</sup>

Elvan EG و همکاران انفوزیون دکسمدتومیدین با پلاسبو (نرمال سالین) را بر روی زنان تحت عمل جراحی هیستریکتومی شکمی بررسی کردند و دریافتند که انفویون دکسمدتومیدین توانست از لرز بعد از عمل بطور مؤثر پیشگیری کند.<sup>(۸)</sup>

Anupama Uodhwa و همکاران در سال ۲۰۰۵ تحقیقی را منتشر کردند که نتیجه آن این بود: سولفات منیزیوم بطور قابل توجهی باعث کاهش آستانه لرز می‌شود. اما آنها این یافته را از نظر کلینیکی برای بیمارانی که تحت هیپوترمی درمانی قرار می‌گیرند را مهم ندانسته‌اند. در مطالعه آنها منیزیوم بولوس نتوانسته بود باعث ایجاد سدیشن شود یا کشش عضلانی را کاهش دهد.<sup>(۹)</sup>