

بررسی وضعیت همودینامیک بیماران در بیهوشی عمومی با هالوتان - فنتانیل

(بدون استفاده از N₂O)

دکتر شکوفه بهداد^۱، دکتر ویدا آیت‌اللهی^۲، دکتر محمدحسین جراح‌زاده^۳، محمدحسین احمدیه^۴

چکیده

گاز اکسیدنیتر و (N₂O) از داروهای هوشبری است که به طور متداول در بیهوشی عمومی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو دارای عوارض متعددی است که می‌تواند هم به صورت حاد (در بیماران در طی بیهوشی عمومی و ریکاوری) و هم به صورت مزمن به علت تماس درازمدت پرسنل اتاق عمل با مقادیر اندک N₂O در اثر آلودگی هوای اتاق عمل با این گاز رخ دهد. به همین دلیل امروزه بسیاری از متخصصین بیهوشی بر این عقیده‌اند که بهتر است از استفاده آن صرف‌نظر گردد. به دلیل خواص آنالژیک N₂O و تأثیر آن بر روی گیرنده‌های اوپیوئیدها، شاید بتوان از فنتانیل به جای آن استفاده نمود. فنتانیل از مواد مخدر سنتتیک و کوتاه اثر است که قدرتی معادل یکصد برابر مرفین دارد. هدف این تحقیق بررسی امکان حذف N₂O و جایگزینی آن توسط فنتانیل است. در این مطالعه ۱۲۰ بیمار از کلاس ASA I که با بیهوشی عمومی تحت عمل جراحی قرار می‌گرفتند بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. عمل جراحی و بیهوشی در این بیماران بیشتر از یکساعت به طول می‌انجامید. شروع بیهوشی برای همه یکسان (تیوپنتال سدیم، فنتانیل و پاولون) بود. ادامه بیهوشی در گروه شاهد با اکسیژن + N₂O + هالوتان و در گروه آزمایش با هالوتان + اکسیژن + تزریق ۰/۵ میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل هر نیمساعت بود. فشار خون سیستولیک و تعداد ضربان قلب در تمام بیماران، قبل از شروع بیهوشی، در طی بیهوشی و در زمان ریکاوری اندازه‌گیری و ثبت می‌گردید. بر اساس نتایج بدست آمده و آنالیز آماری انجام شده، میانگین فشارخون و تعداد نبض در دو گروه مورد بررسی قبل از بیهوشی، طی بیهوشی عمومی و پس از آن در ریکاوری تفاوت معنی‌داری نداشت. بنابراین می‌توان به جای N₂O از تزریق ۰/۵ میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل هر نیم ساعت در طول بیهوشی عمومی استفاده نمود که در این صورت ثبات همودینامیک بیمار نیز حفظ خواهد شد. بررسی‌های بیشتر برای دوزهای پائین تر فنتانیل توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: N₂O، فنتانیل، بیهوشی عمومی، همودینامیک

مقدمه

در سالهای اخیر نسبت به خطرات احتمالی آلودگی هوای اتاق گازهای هوشبر توجه بیشتری معطوف شده است و یکی از این گازها N₂O (اکسیدنیتر و) می‌باشد. مطالعات حیوانی نشان داده است که استنشاق N₂O به طور مشخص باعث افزایش غلظت اوپیوئیدهای اندوژن در مایع CSF مربوط به بطن سوم

۲۰۱- استادیار گروه بیهوشی و مراقبتهای ویژه

۳- متخصص بیهوشی

۴- عضو هیأت علمی گروه آمار زیستی

و فتانیل (۲ میکروگرم بر کیلوگرم) و پاولون (۰/۱ میلی گرم بر کیلوگرم) انجام شد. ادامه بیهوشی در گروه آزمایش با اکسیژن ۱۰۰٪ (ونتیلاسیون کنترلرله) + هالوتان (MAC) و تزریق ۰/۵ میکروگرم بر کیلوگرم فتانیل هر نیمساعت و در گروه شاهد اکسیژن ۵۰٪ + N₂O ۵۰٪ و هالوتان (۱ MAC) بود. در هر دو گروه در طول بیهوشی عمومی پاولون (شل کننده عضلانی) به میزان ۰/۲۵ دوز اولیه در یک ساعت پس از شروع بیهوشی تکرار گردید. در انتهای عمل جراحی داروهای هوشبر استنشاقی قطع شد و پروستیگمین (۰/۰۴ میلی گرم بر کیلوگرم) و آتروپین (۰/۰۲ میلی گرم بر کیلوگرم) تزریق شد. در طول بیهوشی و ریکاوری میزان فشار خون سیستولیک (میلیمتر جیوه) و تعداد ضربان قلب هر ۱۵ دقیقه اندازه گیری و ثبت گردید. اطلاعات بدست آمده به همراه مشخصات بیمار در پرسشنامه مربوطه درج گردید. جهت تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار آماری SPSS و استفاده از آزمونهای مجذور کای، Z و t-test T گروههای مورد مطالعه از نظر وضعیت همودینامیک (تعداد ضربان قلب و میزان فشار خون سیستولیک) در زمان قبل، حین و بعد از بیهوشی با یکدیگر مقایسه گردیدند.

نتایج

در این تحقیق ۱۲۰ نفر (۶۰ نفر در گروه شاهد و ۶۰ نفر در گروه آزمایش) مورد بررسی قرار گرفتند. سن، جنس و میانگین فشار خون سیستولیک و تعداد ضربان قلب قبل از القای بیهوشی در دو گروه مورد بررسی تفاوت معنی داری نداشته است (P-value > ۰/۰۵) همچنین میانگین فشارخون سیستولیک و تعداد ضربان قلب حین بیهوشی بر حسب زمان در دو گروه مورد بررسی اختلاف معنی داری نداشته است (جدول ۱ و ۲).

میانگین میزان فشارخون سیستولیک حین بیهوشی در گروه فتانیل (آزمایش) در زمان های ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰ دقیقه پس از شروع بیهوشی به ترتیب ۱۰۸/۸۳، ۱۰۸/۸۱، ۱۱۰/۱۱۰، ۱۰۹/۳۲ میلیمتر جیوه بوده است. همچنین این مقادیر در گروه N₂O (شاهد) به ترتیب ۱۰۸/۷، ۱۰۷/۲، ۱۰۸/۵ و ۱۰۵/۹ میلیمتر جیوه بوده است.

می شود. نتایج این مطالعات احتمال واکنش انتخابی N₂O برگیرنده های اوپوئید را مطرح می سازد. کاهش در بازده قلبی، فشارخون شریانی و تعداد نبض و همچنین افزایش در مقاومت عروق ریوی و سیستمیک می تواند با استفاده از N₂O رخ دهد. از عوارض دیگر N₂O تهوع و استفراغ در زمان ریکاوری است (۱). هیپوکسی بخصوص به صورت هیپوکسی انتشاری و انتشار N₂O به درون حفرات بسته و حاوی هوا در بدن می تواند منجر به موربیدیتی و حتی مرگ بیمار گردد (۴،۳،۲). همچنین N₂O باعث غیرفعال ساختن و مهار آنزیم متیونین سنتتاز و در نتیجه عوارضی در سیستم های خونساز، عصبی، ایمنی و تولید مثل می شود. در مطالعات متعدد در این باره گزارش شده است (۵،۴). فتانیل از مواد مخدر سنتتیک کوتاه اثر است که قدرتی معادل یکصد برابر مرفین دارد و با توجه به خواص آنالوژیک N₂O شاید بتوان فتانیل را جایگزین آن نمود (۱). وضعیت همودینامیک بیماران (فشارخون و تعداد ضربان قلب) معیار مناسبی جهت سنجش و بررسی سطح بیهوشی می باشد. در تحقیق حاضر با بررسی و مقایسه پارامترهای ذکر شده در دو گروه از بیمارانی که جهت ادامه بیهوشی فتانیل و یا N₂O دریافت داشته اند، امکان حذف N₂O و جایگزینی آن توسط فتانیل ارزیابی شده است.

روش بررسی

این بررسی در سال ۱۳۷۹ و به روش Clinical trial انجام شد. تعداد ۱۲۰ بیمار در رده سنی ۱۸ تا ۶۵ سال از کلاس ASA I مورد مطالعه قرار گرفتند (بیماران مبتلا به بیماریهای زمینه ای مانند پرفشاری خون، دیابت، آسم و بیماریهای قلبی از تحقیق حذف شدند). بیماران به روش تصادفی ساده به دو گروه شاهد (۶۰ نفر) و آزمایش (۶۰ نفر) تقسیم شدند. جامعه مورد بررسی بیمارانی بودند که در بیمارستانهای دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد جهت عمل جراحی تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند. در تمام بیماران بیهوشی عمومی و جراحی بیشتر از یک ساعت به طول کشید. در دو گروه قبل از بیهوشی فشارخون و تعداد ضربان قلب اندازه گیری و ثبت شد و سپس برای همه بیماران القای بیهوشی با تیوپتال سدیم (۵ میلی گرم بر کیلوگرم)

بعد در دو گروه مورد بررسی اختلاف معنی داری نداشته است (جدول ۳).

میانگین ضربان قلب در زمان بدو ورود به ریکاوری و ۱۰ دقیقه بعد در گروه فتانیل اندکی بیشتر از گروه N₂O بوده است که اگرچه از نظر آماری معنی دار بوده است ولی از نظر کلینیکی این اختلاف اهمیتی ندارد. نهایتاً در دقیقه ۲۰ ریکاوری، میانگین ضربان قلب در دو گروه تفاوت معنی دار نداشته است (جدول ۴).

میانگین تعداد ضربان قلب حین بیهوشی در گروه فتانیل (آزمایش) نیز در زمانهای ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه پس از شروع بیهوشی به ترتیب ۹۷×۱، ۸۸/۹۱، ۸۶/۴ و ۸۶/۴ ضربان در دقیقه بوده است. این مقادیر در گروه N₂O (شاهد) به ترتیب ۱۰۰/۶، ۹۱/۳ و ۹۱/۵ و ۹۰/۳ ضربان در دقیقه بوده است در ریکاوری میانگین فشارخون سیستولیک در زمانهای اندازه گیری شده (زمان ورود به ریکاوری، ۱۰ دقیقه و ۲۰ دقیقه

جدول ۱- پارامترهای فشارخون سیستولی حین بیهوشی در دو گروه مورد بررسی بر حسب مدت زمان از شروع بیهوشی (دقیقه)

*P-value	گروه N ₂ O			گروه فتانیل			زمان پس از شروع بیهوشی (دقیقه)
	SD	\bar{X}	تعداد	SD	\bar{X}	تعداد	
0.952	۱۸/۰۴	۱۰۸/۷	۶۰	۱۱/۶۹	۱۰۸/۸۳	۶۰	۱۵
0.320	۲۱/۰۹	۱۰۷/۲	۶۰	۹/۵۰	۱۱۰/۱۸	۶۰	۳۰
0.275	۱۴/۰۹	۱۰۸/۵	۶۰	۸/۱۱	۱۱۰/۸	۶۰	۴۵
0.135	۱۴/۳۳	۱۰۵/۹	۶۰	۹/۸۴	۱۰۹/۳۲	۶۰	۶۰

SD= Standard Deviation انحراف معیار

Mean \bar{X} = میانگین

T-Test - *آزمون

جدول ۲- پارامترهای ضربان قلب حین بیهوشی در دو گروه مورد بررسی بر حسب مدت زمان از شروع بیهوشی (دقیقه)

P-value	گروه N ₂ O			گروه فتانیل			زمان پس از شروع بیهوشی (دقیقه)
	SD	\bar{X}	تعداد	SD	\bar{X}	تعداد	
0.113	۱۱/۳۷	۱۰۰/۶	۶۰	۱۲/۵۰	۹۷/۱	۶۰	۱۵
0.871	۱۰/۱۰	۹۱/۳	۶۰	۹/۱۸	۹۱/۶	۶۰	۳۰
0.171	۹/۹۲	۹۱/۵	۶۰	۱۱/۲۷	۸۸/۸	۶۰	۴۵
0.20	۸/۳۸	۹۰/۳	۶۰	۹/۵۸	۸۶/۴	۶۰	۶۰

جدول ۳- پارامترهای فشارخون سیستولی در ریکاوری در دو گروه مورد بررسی بر حسب مدت زمان از شروع ریکاوری (دقیقه)

P-value	گروه N ₂ O			گروه فتانیل			زمان اندازه گیری فشارخون در ریکاوری (دقیقه)
	SD	\bar{X}	تعداد	SD	\bar{X}	تعداد	
0.809	۲۰/۱۰	۱۱۵/۸	۶۰	۱۱/۵۵	۱۱۶/۶	۶۰	بدو شروع
0.702	۱۶/۲۶	۱۱۵/۷	۶۰	۱۱/۹۶	۱۱۶/۷	۶۰	۱۰
0.791	۱۴/۱۰	۱۱۶/۳	۶۰	۱۵/۲۴	۱۱۵/۶	۶۰	۲۰

جدول ۴- پارامترهای ضربان قلب در ریکاوری در دو گروه مورد بررسی از شروع ریکاوری (بر حسب مدت دقیقه)

P-value	گروه N2O			گروه فتانیل			زمان ریکاوری (دقیقه)
	SD	\bar{X}	تعداد	SD	\bar{X}	تعداد	
0.030	۱۰/۹۶	۸۲/۳	۶۰	۶/۴۷	۸۵/۹	۶۰	بدو شروع
0.004	۹/۷۱	۸۲/۴	۶۰	۶/۳۳	۸۶/۸۰	۶۰	۱۰
0.067	۹/۲۴	۸۳/۸	۶۰	۷/۵۹	۸۶/۷	۶۰	۲۰

بحث و نتیجه گیری

شده است (۸،۷،۶). میزان ۱۰۰ PPM، مقدار مجازی است که توسط کمیته COSH (United Kingdom Committee For Occupational Safety and Health) توصیه شده است (۸). در یک مطالعه نشان داده شده است که آلودگی هوای اتاق عمل با گازهای هوشبر استنشاقی بیشتر به دلیل نشت گاز از ماسک بیهوشی و یا الوهای بازدمی می باشد. در این مطالعه توصیه شده است تا روزانه هوای اتاق عمل از نظر میزان آلودگی با گازهای هوشبر کنترل شده و دستگاههای بیهوشی نیز از نظر نشت گاز بررسی گردد و هوای بازدمی بیمار نیز به صورت فعال از اتاق عمل خارج شود. (۷) (که متأسفانه در اتاق عمل های ما این موارد رعایت نمی گردد). اکثر متخصصین بیهوشی بر این عقیده اند که به دلیل عوارض و خطرات بالقوه N₂O از استفاده روتین آن در بیهوشی عمومی صرف نظر شده و داروی دیگری جایگزین گردد. البته در این مورد اختلاف نظر است چون داروی هوشبری استنشاقی مناسبی جایگزین آن در دسترس نیست (۲).

به دلیل خواص آنالژزیک N₂O (۱) شاید بتوان از فتانیل که ماده ای مخدر سنتتیک کوتاه اثر است به عنوان جایگزین N₂O در طول بیهوشی عمومی استفاده نمود. مطالعه حاضر در حقیقت بررسی این امکان می باشد. در این مطالعه از تزریق های متناوب فتانیل (نیم میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن هر نیم ساعت) در طول بیهوشی عمومی به جای N₂O استفاده شده است و وضعیت همودینامیک (میزان فشارخون و تعداد نبض بیماران در طول بیهوشی عمومی و در زمان ریکاوری) بیماران به

اکسید نیترو از هوشبرهای استنشاقی است که به طور رایج در بیهوشی عمومی استفاده می گردد. اکنون به خوبی معلوم شده که استفاده نادرست از آن می تواند منجر به عوارض نامطلوبی گردد. هیپوکسی بخصوص به صورت هیپوکسی انتشاری به دلیل تجویز ناکافی اکسیژن در طی بیهوشی عمومی جابجایی آن با نیتروژن بسته به قابلیت اتساع پذیری دیواره این حفرات، فشار و یا حجم این حفرات افزایش می یابد (۲). به همین علت بایستی از استفاده N₂O در مواردی مانند انسداد روده، پنوموتوراکس و بیماریهای گوش میانی و سینوسها پرهیز نمود (۴،۲). افزایش فشار داخل چشمی نیز ممکن است به علت تجویز N₂O پس از تزریق داخل ویتره سولفورهرگرافلوراید رخ دهد (۳). N₂O همچنین می تواند باعث اتساع کاف لوله های تراشه و یا کاتترهای سوان گاز و عوارض مربوط به آن شود، اگر آنها با هوا پر شده باشند. این عوارض می تواند منجر به موربیدیته و یا حتی مرگ بیمار شود (۲).

یک خصوصیت منحصر به فرد N₂O توانایی اکسیداسیون و غیرفعال ساختن ترکیبات ویتامین B₁₂ در آنزیم های مانند متیونین سنتتاز می باشد. این آنزیم جهت تولید DNA نرمال اساسی است و اختلاف عمل آن سیستم های ایمنی، خون ساز، عصبی و تولیدمثل را دچار عارضه می سازد. این عوارض هم به صورت حاد در بیماران و هم به صورت مزمن (شغلی) ایجاد می شود (۵) آلودگی هوای اتاق عمل با N₂O و تماس دراز مدت پرسنل با آن موردی است که در مطالعات متعددی به آن اشاره

فشارخون ثانویه به آزاد شدن کاتکول آمینها و هورمونهای استرس در نتیجه تحریک جراحی) جلوگیری کرد و به یک عمق مطلوب بیهوشی دست یافت. خوشبختانه در مطالعه حاضر هیچگونه عارضه سویی از فنتانیل در بیماران مشاهده نگردید.

عنوان شاخصی از عمق بیهوشی در دو گروه مورد و شاهد بررسی شده است. نتایج حاصله نشان داده است که فنتانیل می تواند ثبات همودینامیک بیماران را در طی بیهوشی عمومی حفظ کند، به بیان دیگر وضعیت همودینامیک بیماران (میزان فشارخون و ضربان قلب) در دو گروه فنتانیل و N_2O در طول بیهوشی عمومی و ریکاوری تفاوت معنی داری نداشته است. در یک مطالعه نیز ترکیب پروپوفول + رمی فنتانیل با دس فلوران + N_2O در عمل جراحی برداشتن دیسک بین مهره‌ای به صورت میکروسرجری مقایسه گردیده است و نشان داده شده است که بیماران در ترکیب اول، ثبات همودینامیک بیشتری نسبت به گروه دوم داشته‌اند و جالب توجه آنکه حتی زمان ریکاوری در گروه اول کوتاهتر بوده است (۹).

در مطالعه دیگری بیهوشی با فنتانیل + اکسیژن در اعمال جراحی قلب اطفال با ترکیب فنتانیل + اکسیژن + N_2O مقایسه گردیده است که در این بیماران نیز وضعیت همودینامیک بیماران در دو گروه یکسان بوده است بجز در زمان استرنوتومی که در گروه بدون N_2O افزایش فشارخون و تعداد ضربان قلب دیده شده است (۱۰). تفاوت مطالعه فوق با مطالعه حاضر یکی در نوع

جراحی است که در اعمال جراحی مورد مطالعه ما تحریک جراحی استرنوتومی وجود نداشته است و دیگری دوز فنتانیل در این مطالعه 0.3 mcg/kg/min بوده است که با مطالعه ما متفاوت است. البته مطالعه کاملاً مشابه بدست نیامد ولی در مطالعه‌ای که توسط Mulroy و همکاران در سال ۱۹۹۲ انجام شده ثبات همودینامیک بیماران در بیهوشی با هالوتان و انفوزیون آلفنتانیل گزارش شده است. در این مطالعه N_2O به بیماران داده نشده است و بجای آن از انفوزیون آلفنتانیل به همراه هالوتان استفاده شده است (۱۱).

در مطالعه حاضر نیز به جای N_2O از تزریق‌های متناوب فنتانیل استفاده شده و ثبات همودینامیک بیماران با ترکیب هالوتان - فنتانیل نشان داده شده است که می‌توان با استفاده از فنتانیل به میزان $0/5 \text{ mcg/kg}$ هر نیمساعت در طول عمل جراحی از تغییرات نامطلوب همودینامیک (افزایش تعداد ضربان قلب و

References

- 1- Donald.D.Koblin:*Inhaled Anesthetics*, Ronald D. Miller,ANESTHESIA, Churchill Livingstone, 2000, P: 57-58,273-376
- 2- Brodsky JB, Cohen EN, *Adverse effects of N₂O*, *Med Toxicol*, 1986, 1 (5): 362-74.
- 3- Wolf.G.L, Capupano.C, Hartung.J : *Nitrous Oxide increases intraocular Pressure*, *Anesthesiology* , 1983, 59: 547 .
- 4- Thomsen KA, Terkildsen K, Arnfred J: *Middle air Pressure during anesthesia*, *Arch Otolaryngol*, 1985, 82:609 .
- 5- Louis-Ferdinand RT: *Myelotoxic, neurotoxic and reproductive adverse effects of N₂O*, *Adverse Drug React Toxicol Rev*,1994, 13(4):193-206.
- 6- Jenstrup M, Fruergard Ko : *Poullution with N₂O Using mask*, *Anaesthesiol Scand*, 1999, 43 (6) : 63-6.
- 7- Aasmoe L, Olsen OH : *Exposure to anesthetic gases*, *Tidsskr Nor Laegeforen* 1995, 10:115(21): 2652-5
- 8- Hoerauf K, Funk, W : *Occupational exposure to nitrous oxide*, *Anesthesia*, 1997, 52(3): 215-9
- 9- Grundman.U,Rich.A,et al. *Remifentanil-Propofol anesthesia in Vertebral disc operation versus inhalational anesthesia*, *Anesthesiol*, 1998, 47(2): 102-10 .
- 10- Crean-P, Koren-G, Goresky-G, et al : *Fentanyl- oxygen versus Fentanyl- N₂O/oxygen anesthesia in children undergoing cardiac surgery*, *Can Anesth-soc-J*, 1986, 33(1): 36-40 .
- 11- Mulroy.J.J Jr, Davis. P.Y, Rymer .D.B, chaitoff .K.A : *Safety and efficacy of Alfentanil and Halothane in Surgical Patients.*, *Can J Anaesth* , 1992 Jan 36(1) :97