

## بررسی اثر مقایسه‌ای دوز کم پروپوفول، کتامین و ترکیب این دو در پیشگیری از سرفه و لارنگو اسپاسم بعد از اکستوباسیون

دکتر عظیم هنرمند<sup>۱</sup>، مهدی خزایی<sup>۲</sup>، دکتر محمدرضا صفوی همای<sup>۱</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** یکی از شایع‌ترین عوارض بیمارانی که در حال خروج از بیهوشی عمومی هستند، سرفه‌ی بعد از اکستوباسیون می‌باشد. لارنگو اسپاسم نیز طی این مرحله به عنوان یک عارضه می‌تواند نتایج خطرناکی به دنبال داشته باشد. این مطالعه جهت بررسی اثر دوز کم پروپوفول، کتامین و ترکیب این دو در پیشگیری از سرفه و لارنگو اسپاسم بعد از اکستوباسیون در بیمارانی که در حال برخاستن از بیهوشی عمومی هستند، طراحی و انجام شد.

**روش‌ها:** بیمارانی که جهت عمل جراحی تحت بیهوشی عمومی برنامه‌ریزی شده بودند وارد این مطالعه شدند. بیهوشی عمومی طبق فرایند معمول انجام شد و بیماران در ۴ گروه، هر گروه ۴۰ نفر قرار گرفتند. بیماران در گروه پروپوفول ۰/۲۵ mg/kg، پروپوفول، در گروه کتامین ۰/۲۵ mg/kg، کتامین و در گروه ترکیبی پروپوفول و کتامین، مجموع این دوزها را دریافت کردند. در گروه شاهد نیز بیماران ۰/۱ mg/kg نرمال سالین دریافت کردند. داروها قبل از اکستوباسیون تزریق شدند و سرفه و لارنگو اسپاسم در زمان از پیش تعیین شده طی مرحله‌ی Emergence مشاهده و ثبت می‌شد.

**یافته‌ها:** میزان بروز سرفه در گروه‌های مختلف به شرح زیر بود: گروه پروپوفول ۲۳ مورد (۵۷/۵ درصد)، کتامین ۲۸ مورد (۷۰/۰ درصد)، گروه ترکیبی ۱۱ (۲۷/۵ درصد) و شاهد ۳۳ مورد (۸۲/۵ درصد) بود. اختلاف بین گروه ترکیبی و سایر گروه‌ها و نیز اختلاف بین گروه پروپوفول و کتامین از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < ۰/۰۵۰$ ). تفاوتی بین گروه‌های پروپوفول و کتامین و نیز بین کتامین و گروه شاهد مشاهده نشد (به ترتیب  $P = ۰/۳۵۶$ ،  $P = ۰/۱۲۱$ ). زمانی که بروز موارد شدید سرفه (درجه‌ی ۳) در گروه‌های مختلف با همدیگر مقایسه شد، تفاوت بین گروه ترکیبی (بدون مورد شدید) و پروپوفول (۴ مورد)، همچنین بین گروه ترکیبی و نیز گروه شاهد (۷ مورد) معنی‌دار بود (به ترتیب  $P = ۰/۰۰۶$ ،  $P = ۰/۰۴۰$ ). هیچ تفاوت معنی‌داری از نظر بروز لارنگو اسپاسم بین گروه‌ها مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** ترکیب دوز کم پروپوفول و کتامین می‌تواند بروز و شدت سرفه‌ی بعد از اکستوباسیون را کاهش دهد. پروپوفول به تنهایی هم می‌تواند میزان بروز سرفه را کاهش دهد (اگرچه کمتر از ترکیب دو دارو).

**واژگان کلیدی:** لارنگو اسپاسم، سرفه، بیهوشی عمومی، اینتوباسیون، اکستوباسیون

**ارجاع:** هنرمند عظیم، خزایی مهدی، صفوی همای محمدرضا. بررسی اثر مقایسه‌ای دوز کم پروپوفول، کتامین و ترکیب این دو در

پیشگیری از سرفه و لارنگو اسپاسم بعد از اکستوباسیون. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۹۷): ??

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای به شماره‌ی ۳۹۰۵۲۳ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- دانشیار، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: mankhazaie@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: مهدی خزایی

## مقدمه

سرفه و لارنگو اسپاسم از عواقب ناخواسته‌ای هستند که بعد از خروج لوله در بیمارانی که جهت عمل جراحی ایتنوبه شده‌اند، روی می‌دهد. سرفه یک عکس‌العمل دفاعی است که به علت تحریک راه‌های هوایی در بیمار ایتنوبه اتفاق می‌افتد (۱). این رفلکس می‌تواند احساس ناخوشایند شدیدی برای بیمار ایجاد کند. علاوه بر این، می‌تواند عوارض جدی‌تری همانند افت فشار خون، آریتمی، فتق‌های مختلف، شکستگی دنده، سردرد، آمفیزم ریوی، باز شدن زخم‌های جراحی و افزایش فشار داخل جمجمه‌ای یا داخل چشمی را به دنبال داشته باشد (۲). در مطالعات مختلف روش‌ها و داروهای گوناگونی جهت پیشگیری یا کاهش شدت سرفه در حین خروج از بیهوشی عمومی بررسی شده است. استفاده از ماسک حلقی (Laryngeal mask) (۳)، خروج لوله در مراحل عمیق بیهوشی (۴)، تجویز آلفنتانیل و رمی فنتانیل (۵) و لیدوکائین موضعی یا داخل وریدی (۶-۷) از این جمله‌اند که هر کدام از این روش‌ها با درصدی از موفقیت همراه بوده است.

تحریک راه‌های هوایی همچنین می‌تواند لارنگو اسپاسم ایجاد کند. در اغلب موارد، این پدیده خود محدود شونده است؛ اما در مواردی هم می‌تواند منجر به عوارض جدی همانند آسپیراسیون ریوی، ادم ریه، آریتمی و یا ایست قلبی شود (۸-۹). در مورد کاربرد روش اکستوباسیون در ناهشیاری بیمار و نیز کاربرد آنتی‌کلینرژیک‌ها به عنوان پیش‌دارو جهت پیشگیری از لارنگو اسپاسم اختلاف نظر وجود دارد (۱۰، ۸). بنزودیازپین‌های خوراکی (۱۱)، لیدوکائین وریدی (۱۲)، منیزیوم (۱۳) و دی‌اکسید کربن ۵ درصد (در

یک مطالعه‌ی حیوانی) (۱۴) جهت پیشگیری از این پدیده، مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند و فوایدی نیز برای آن‌ها گزارش شده است.

پروپوفول، دارویی معمول در بیهوشی عمومی می‌باشد و در دوزهای بیهوشی به عنوان یک سرکوب کننده‌ی قوی رفلکس‌های راه‌های هوایی شناخته می‌شود (۱۵). نقش جلوگیری کننده‌ی دوزهای بالای کتامین در مورد انقباض راه‌های هوایی در مطالعاتی گزارش شده است (۱۶). مطالعات مختلفی اثربخش بودن پروپوفول و کتامین در پیشگیری از سرفه‌ی ناشی از فنتانیل / رمی فنتانیل را نشان داده‌اند (۲۰-۱۷). در یک مطالعه نشان داده شد که استفاده از دوز کم پروپوفول (۰/۵ mg/kg) می‌تواند موجب کاهش میزان بروز لارنگو اسپاسم بعد از اکستوباسیون گردد (۲۱). Pak و همکاران اثر دوزهای کم پروپوفول و کتامین بر روی سرفه و لارنگو اسپاسم را در اطفال بعد از اکستوباسیون مورد ارزیابی قرار دادند. این دو دارو روی شدت سرفه، اثر قابل توجهی داشتند و پروپوفول روی بروز سرفه نیز اثر قابل توجهی داشت (۱).

در جدیدترین مطالعه‌ی انجام شده در این زمینه، Jung و همکاران نشان دادند که دوز ۰/۳ mg/kg پروپوفول تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر کاهش میزان بروز و شدت سرفه در مرحله‌ی Emergence بیماران بیهوش شده با سوپلوران و رمی فنتانیل دارد (۲۲).

چنان که اشاره شد، سرفه و لارنگو اسپاسم از عوارض مهم بعد از اکستوباسیون هستند و هنوز روشی ایده‌آل برای کنترل این عوارض در دست نیست. در مطالعات معدود قبلی، تأثیراتی برای پروپوفول و کتامین روی این عوارض شناخته شده است. در مطالعات قبلی، ترکیب این دو دارو در

شاهد قرار گرفتند. تصادفی سازی با استفاده از Computer-generated sequence انجام شد. در اتاق عمل، بیهوشی با استفاده از ۲ mg/kg پروپوفول و ۱ µg/kg فتانیل آغاز می شد. آتراکوریوم داخل وریدی برای شلی عصبی - عضلانی جهت ایتوبه کردن استفاده می شد. زمان ایتوباسیون به صورت زمان بین ورود لارنگوسکوپ و زمان باد کردن کاف لوله تعریف و اندازه گیری می شد. بیهوشی با ترکیبی از ایزوفلوران ۱/۲ درصد و نیتروس اکساید ۶۶ درصد حفظ می شد.

در پایان عمل، باقی مانده ی بلوک عصبی - عضلانی با استفاده از نئوستیگمین ۰/۰۴ mg/kg علاوه بر آتروپین (جهت پیشگیری از برادی کاردی) بازگردانده می شد. بعد از آن، ایزوفلوران و نیتروس اکساید قطع می شد و اکسیژن ۱۰۰ درصد به صورت دستی برای بیمار تجویز می شد. سپس بیماران در یکی از ۴ گروه یاد شده قرار می گرفتند. در گروه شاهد ۰/۱ cc/kg نرمال سالین به صورت وریدی تجویز می شد. در گروه پروپوفول ۰/۲۵ mg/kg پروپوفول (Claris Lifescience Ltd, India, ۱ درصد Provive) و در گروه کتامین همین مقدار کتامین (Rotexmedica, Trittau, Germany) به صورت داخل وریدی تجویز می شد.

در گروه ترکیبی نیز ترکیب پروپوفول و کتامین با دوزهای یاد شده تجویز می شد. زمان تجویز داروها در مرحله ی Emergence و در زمان پیشنهادی مطالعه ی Batra و همکاران بود (۲۱). این زمان هنگامی بود که تنفس بیمار به حالت عادی برگشته باشد یا زمانی که بیمار چشم هایش را باز کرده باشد و اعمال هدفمند همانند تلاش در جهت اکستوباسیون

پیشگیری از سرفه و لارنگو اسپاسم استفاده نشده بود و داروها به صورت تک تک به کار رفته بودند و نیز مطالعه ی مشابه روی اطفال (و نه بزرگسالان) انجام شده بود. از این رو، این مطالعه با هدف بررسی مقایسه ای اثر دوز کم پروپوفول، کتامین و ترکیب این دو، در پیشگیری از سرفه و لارنگو اسپاسم بعد از اکستوباسیون در بالغین انجام شد.

### روش ها

این کارآزمایی بالینی دو سو کور، بین آبان ماه سال ۱۳۹۰ تا شهریور ۱۳۹۱ در مرکز آموزشی درمانی آیت اله کاشانی شهرستان اصفهان انجام شد. بعد از دریافت مجوز از کمیته ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، بیمارانی که قرار بود تحت عمل جراحی با بیهوشی عمومی قرار بگیرند، برای ورود به این مطالعه ارزیابی شدند. تمامی شرکت کنندگان فرم رضایت آگاهانه را مطالعه و امضا کردند.

شرکت کنندگان دارای معیار انجمن بیهوشی آمریکا (ASA یا American Society of Anesthesiologists) کلاس ۱ و ۲، دامنه ی سنی ۷۵-۱۷ سال و از هر دو جنس بودند. بیمارانی که سابقه ی آپنه ی انسدادی خواب، اختلالات تکاملی، ناهنجاری های صورتی و راه هوایی، آسم برونکیال و بیماری های آلرژیک داشتند و همچنین بیمارانی که به اندازه ی کافی همکاری نداشتند، وارد مطالعه نمی شدند. بیمارانی که در حین فرایند مطالعه واکنش آلرژیک نشان می دادند، یا به هر دلیلی نیاز به تغییر تکنیک بیهوشی داشتند، از مطالعه خارج می شدند.

بیماران به طور تصادفی در یکی از گروه های پروپوفول، کتامین، ترکیب پروپوفول و کتامین و گروه

تغییرات ریتم قلبی تحت نظر گرفته می‌شد و در صورت بروز عوارض یاد شده، ثبت و گزارش می‌گردید. زمان بیهوشی از زمان تزریق اولین داروی بیهوشی تا قطع داروی بیهوشی و زمان عمل جراحی به صورت زمان بین اولین برش جراحی و آخرین بخیه تعریف و ثبت می‌شد.

داده‌ها پس از جمع‌آوری و تخلیص وارد رایانه شدند و با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد آنالیز قرار گرفتند. جهت مقایسه‌ی داده‌های کیفی بین دو گروه با استفاده از آزمون  $\chi^2$  و داده‌های کمی با استفاده از آزمون One-way ANOVA (One-way analysis of variance) انجام گرفت.  $P < 0/05$  از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

۱۶۰ بیمار (۴۰ بیمار در هر گروه) با میانگین سنی  $15/5 \pm 3/3$  سال در این مطالعه شرکت داشتند. هیچ بیماری از آنالیز نهایی خارج نشد. هیچ اختلاف معنی‌داری در سن، وزن، قد، جنس، کلاس ASA، نوع عمل جراحی، زمان ایتوباسیون و اکستوباسیون، طول مدت بیهوشی و عمل جراحی بین گروه‌ها مشاهده نشد (جداول ۱ و ۲). بروز کلی و نیز توزیع فراوانی درجات مختلف شدت لارنگو اسپاسم در هر گروه در شکل‌های ۱ و ۲ آمده است.

میزان بروز سرفه در گروه پروپوفول ۲۳ مورد (۵۷/۵ درصد)، گروه کتامین ۲۸ (۷۰/۰ درصد)، گروه ترکیبی ۱۱ مورد (۲۷/۵ درصد) و گروه شاهد ۳۳ مورد (۸۲/۵ درصد) بود. این بروز در گروه ترکیبی به طور معنی‌داری کمتر از گروه‌های پروپوفول و شاهد بود (به

خود انجام دهد. یک دقیقه بعد از تجویز داروها پس از ساکشن اندوتراکئال، بیمار اکستوبه می‌شد. زمان اکستوباسیون به صورت زمان بین قطع داروهای بیهوشی تا زمان خروج لوله تعریف شده و ثبت می‌شد. بعد از اکستوباسیون، بیمار به بخش مراقبت بعد از عمل انتقال می‌یافت و بروز و شدت سرفه و لارنگو اسپاسم تا ۲ دقیقه بعد از اکستوباسیون توسط شخصی که از نوع داروی تجویزی آگاهی نداشت، ثبت می‌شد.

درجه‌بندی لارنگو اسپاسم شامل درجه‌ی صفر (بی‌علامت)، درجه‌ی ۱ (استریدور)، درجه‌ی ۲ (بسته شدن کامل راه هوایی یا تلاش تنفسی بدون حرکت هوا) و درجه‌ی ۳ (سیانوز همراه با شواهد بسته شدن راه‌های هوایی) بود (۲۳).

درجه‌بندی شدت سرفه شامل درجه‌ی صفر (بدون سرفه)، درجه‌ی ۱ (فقط یک سرفه)، درجه‌ی ۲ (دو سرفه یا سرفه‌ای ملایم) و درجه‌ی ۳ (سرفه‌های شدید یا مکرر) بود (۶).

برای بیمارانی که لارنگو اسپاسم در آن‌ها روی می‌داد، ونتیلاسیون با فشار مثبت با اکسیژن ۱۰۰ درصد از طریق ماسک صورت انجام می‌گرفت. اگر اسپاسم بر طرف نمی‌شد و درصد اشباع اکسیژن تا  $0/8 \text{ mg/kg}$  درصد افت می‌کرد، میزان پروپوفول همراه با ونتیلاسیون با فشار مثبت مداوم تجویز می‌شد. در صورت ادامه‌ی اسپاسم، ساکسینیل کولین تجویز می‌شد و بیمار اینتوبه می‌شد و تحت ونتیلاسیون با اکسیژن ۱۰۰ درصد قرار می‌گرفت.

در زمان اکستوباسیون و در طی دوره‌ی ریکاوری، بیمار از نظر بروز عوارض دارویی از جمله آپنه و دپرسیون تنفسی، بروز تهوع، استفراغ و

پروپوفول و کتامین و همچنین بین گروه‌های کتامین و شاهد اختلاف معنی‌داری نشان نداد (به ترتیب  $P = 0/121$  و  $P = 0/356$ ).

ترتیب  $P < 0/001$ ،  $P < 0/001$  و  $P = 0/007$  و در گروه پروپوفول به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ( $P = 0/015$ )؛ اما میزان بروز بین گروه‌های

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک، زمان ایتوباسیون و اکستوباسیون بیماران در گروه‌های مختلف

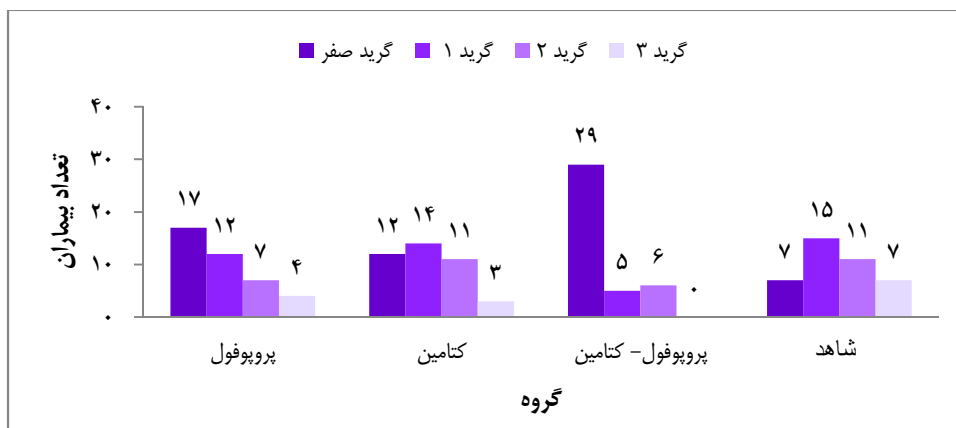
متغیر	شاهد	پروپوفول - کتامین	کتامین	پروپوفول	مقدار P
سن (سال)	17/8 ± 15/0	40/5 ± 18/7	38/3 ± 11/9	33/7 ± 16/9	0/217
وزن (kg)	69/2 ± 8/5	68/6 ± 12/4	69/7 ± 10/7	67/7 ± 13/1	0/873
جنس (مرد به زن)	32/80	30/10	31/90	28/12	**0/756
قد (cm)	168/1 ± 6/2	166/2 ± 9/5	167/0 ± 14/2	165/7 ± 7/7	0/721
معیار انجمن بیهوشی امریکا (درجه‌ی 1/ درجه‌ی 2)	29/11	30/10	33/70	31/90	**0/746
زمان ایتوباسیون (ثانیه)	16/6 ± 3/0	17/2 ± 3/9	16/3 ± 2/9	15/7 ± 4/2	0/318
زمان اکستوباسیون (دقیقه)	29/6 ± 2/0	27/8 ± 6/1	28/5 ± 4/4	26/6 ± 7/0	0/083
مدت زمان بیهوشی (دقیقه)	87/3 ± 37/9	90/2 ± 34/9	81/0 ± 27/5	100/1 ± 49/4	0/164
طول عمل جراحی (دقیقه)	73/5 ± 37/8	74/6 ± 32/4	66/0 ± 27/5	83/2 ± 50/5	0/259

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند؛ \* آزمون One-way analysis of variance؛ \*\* آزمون  $\chi^2$

جدول ۲. توزیع فراوانی انواع مختلف عمل جراحی در گروه‌های مختلف شرکت کننده‌ی در مطالعه

نوع عمل	فتق مهره‌ی کمبری	جراحی اعصاب	ارتوپدی - اندام تحتانی	ارتوپدی - اندام فوقانی
پروپوفول	12	14	8	*10
کتامین	10	10	11	8
پروپوفول - کتامین	14	19	13	14
شاهد	4	7	8	12

داده‌ها به صورت تعداد بیمار گزارش شده‌اند؛ \*  $P = 0/833$  در آزمون  $\chi^2$  جهت مقایسه‌ی توزیع فراوانی



شکل ۱. فراوانی درجات مختلف سرفه در گروه‌های مورد مطالعه

بروز و شدت عوارض مربوط به راه‌های هوایی از جمله سرفه و لارنگو اسپاسم بعد از اکستوباسیون به کار رفته‌اند. در مطالعه‌ی حاضر، به بررسی اثر دوز پایین پروپوفول، کتامین و ترکیب این دو پرداخته شد. این مطالعه نشان داد که ترکیب پروپوفول و کتامین می‌تواند در بیماران تحت اینتوباسیون، از بروز و شدت سرفه بکاهد. همچنین این ترکیب از تجویز هر کدام از داروها به تنهایی مؤثرتر بود. البته پروپوفول هم جهت کاهش میزان بروز سرفه مؤثر بود.

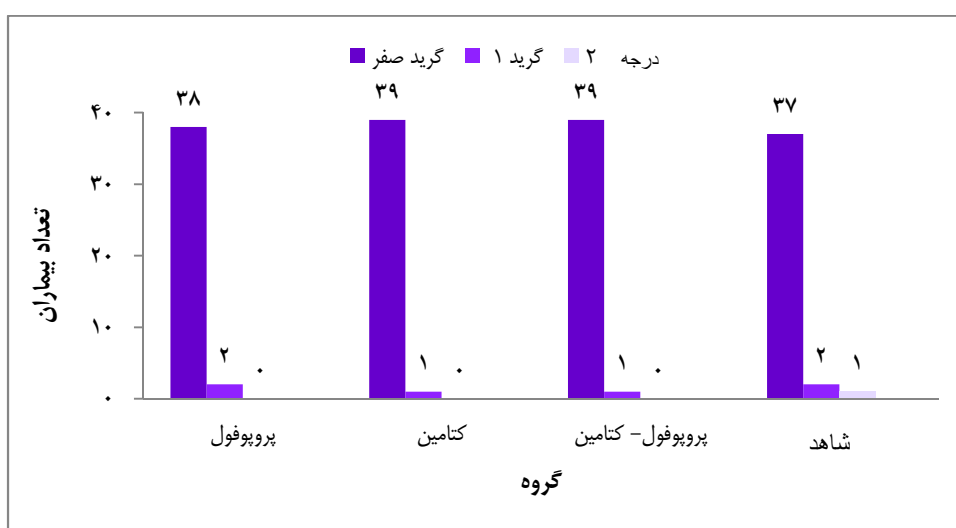
بروز سرفه در هنگام Emergence از بیهوشی عمومی به شدت بالا می‌باشد (بین ۹۶-۷۶ درصد در مطالعات مختلف) (۲۵-۲۴). مکانیسم‌های مختلفی از جمله آزار داخل راه هوایی با لوله‌ی داخل تراشه، اثر گازهای بیهوشی و نیز تجمع ترشحات خارج نشده برای سرفه در این مورد شناخته شده است (۲۵). سرفه می‌تواند توسط تحریک گیرنده‌های موجود در حلق یا راه‌های هوایی و یا RARs (Rapidly adapting receptors) درخت تراکتوبرونکیال ایجاد گردد (۲۶).

در مورد شدت سرفه، موارد سرفه‌ی شدید (به علت اهمیت بالینی آن) بین گروه‌ها با همدیگر مقایسه شدند. ۴ مورد سرفه‌ی شدید (درجه‌ی ۳) در گروه پروپوفول، ۳ مورد در گروه کتامین و ۷ مورد در گروه شاهد وجود داشت. هیچ مورد سرفه‌ی شدیدی در گروه ترکیبی مشاهده نشد. تفاوت‌ها بین گروه‌های ترکیبی و شاهد و همچنین بین گروه‌های ترکیبی و کنترل معنی‌دار بود (به ترتیب  $P = 0/040$  و  $P = 0/006$ ).

هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف از نظر بروز لارنگو اسپاسم مشاهده نشد ( $P > 0/050$ ). یک مورد لارنگو اسپاسم درجه‌ی ۲ در گروه شاهد اتفاق افتاد و هیچ موردی از لارنگو اسپاسم شدید (درجه‌ی ۳) وجود نداشت. همچنین عارضه‌ی دارویی در طول زمان کوتاه مدت (طول ریکاوری) توسط ناظر مشاهده و گزارش نشد.

### بحث

در مطالعات گذشته ترکیبات مختلفی جهت کاهش



شکل ۲. فراوانی درجات مختلف لارنگو اسپاسم در گروه‌های مورد مطالعه

می شود که اثرات برونکو دیلاتوری آن در مطالعاتی گزارش شده است (۱۶). دوز پایین کتامین وریدی به عنوان پیش دارو جهت کاهش سرفه‌ی ناشی از فنتانیل و بهبود برونکو اسپاسم در آسم حاد به کار رفته است (۲۰، ۳۲).

Pak و همکاران (۱) میزان  $0/25 \text{ mg/kg}$  پروپوفول و نیز همین مقدار کتامین را جهت پیشگیری از سرفه و لارنگو اسپاسم در گروه‌های مختلف (اطفال) به کار بردند. آن‌ها گزارش دادند که بروز و همچنین تعداد موارد شدید سرفه در گروه دریافت کننده‌ی پروپوفول، کمتر از گروه‌های دریافت کننده‌ی کتامین و شاهد بود؛ در حالی که بروز موارد شدید سرفه در گروه شاهد به طور معنی داری بالاتر از گروه‌های پروپوفول و کتامین بود. از نظر اثر پروپوفول، نتایج مطالعه‌ی حاضر با مطالعه‌ی یاد شده همخوانی دارد. در این مطالعه، دوز مشابهی از پروپوفول استفاده شد و تأثیر آن از کتامین و دارونما در کاهش بروز سرفه بیشتر بود؛ اما تفاوت و در واقع نوآوری مطالعه‌ی حاضر، استفاده از گروه ترکیبی (ترکیب دوز کم پروپوفول و کتامین) بود که نتیجه‌ی بهتری از کاربرد هر کدام از داروها به تنهایی به دنبال داشت.

در مطالعه‌ی انجام شده توسط Jung و همکاران، اثر ضد سرفه  $0/3 \text{ mg/kg}$  پروپوفول وریدی در بیماران تحت بیهوشی عمومی با سووفلوران و رمی فنتانیل مورد ارزیابی قرار گرفت و با اثر  $0/03 \text{ ml/kg}$  نرمال سالین (به عنوان دارونما) مقایسه شد. در این مطالعه، مشابه مطالعه‌ی حاضر میزان بروز سرفه در گروه پروپوفول در مقایسه با گروه شاهد (۶۰ درصد در مقابل ۸۷ درصد) به صورت چشمگیری کمتر بود. از طرفی، بروز کلی سرفه در

لارنگو اسپاسم پدیده‌ای است که از نظر بروز کمتر اتفاق می افتد، اما خطرناک تر است و می تواند مشکلات جدی تری برای بیمار به دنبال داشته باشد. این رفلکس به دنبال تحریک رشته های آوران عصب حلقی فوقانی اتفاق می افتد. لارنگو اسپاسم ممکن است ثانویه به از دست رفتن مهار رفلکس بسته شدن حنجره به دنبال تحریک غیر طبیعی اتفاق بیفتد (۲۷). پروپوفول در دوزهایی که در بیهوشی به کار می رود، به عنوان یک سرکوب کننده‌ی رفلکس‌های راه‌های هوایی شناخته شده است و اثر آن روی سرفه، بعد از اکستوباسیون و نیز لارنگو اسپاسم شناخته شده است (۲۸-۲۹). در دوزهای کمتر از دوز بیهوشی نیز در مطالعات مختلف اثرات ضد لارنگو اسپاسم برای آن گزارش شده است (۳۰-۳۱).

در مطالعه‌ای افشان و همکاران از دوزهای کم پروپوفول ( $0/8 \text{ mg/kg}$ ) برای مدیریت لارنگو اسپاسم بعد از خروج ماسک حنجره‌ای استفاده و گزارش کردند که این روش در پیشگیری از این عارضه تا حدود ۷۷ درصد مؤثر بوده است (۳۰). Batra و همکاران نشان دادند که تجویز داخل وریدی  $0/5 \text{ mg/kg}$  پروپوفول حین Emergence از بیهوشی عمومی، می تواند احتمال لارنگو اسپاسم بعد از اکستوباسیون را کاهش دهد (۲۱). در این مطالعه،  $0/25 \text{ mg/kg}$  پروپوفول در همان زمان مشابه مطالعه‌ی Batra و همکاران (۲۱) استفاده شد، اما اثر قابل توجهی روی بروز و شدت لارنگو اسپاسم مشاهده نگردید. البته با توجه به مطالعه‌ی اشاره شده، دوزهای بالاتر ممکن است مؤثر باشند و اختلاف در نتایج مطالعات را حداقل تا حدودی توجیه کنند. کتامین به عنوان یک داروی القای بیهوشی شناخته

کتامین و پروپوفول از طریق مسیرهای گفته شده روی رفلکس‌های راه‌های هوایی مؤثر هستند و ترکیب این دو می‌تواند مؤثرتر باشد.

محدودیت‌هایی نیز برای این مطالعه وجود داشت. اول این که زمان ریکاوری اندازه‌گیری و مقایسه نشد. دوم این که از دوز ۰/۲۵ mg/kg بر اساس مطالعات قبلی استفاده شد، در حالی که دوزهای دیگر (در حالی که هنوز دوز کم هستند) ممکن است نتایج بهتری به دنبال داشته باشند.

نتیجه‌ی نهایی این که بر اساس مطالعه‌ی حاضر، ترکیب پروپوفول و کتامین با دوز کم، می‌تواند موجب کاهش بروز سرفه بعد از اکستوباسیون و نیز شدت آن در بیمارانی شود که در حال برخاستن از بیهوشی عمومی هستند. پروپوفول به تنهایی نیز در کاهش بروز سرفه مؤثر است. بنابراین، این عوامل می‌توانند جهت پیشگیری از سرفه، بعد از اکستوباسیون به عنوان گزینه‌هایی مطرح باشند.

### تشکر و قدردانی

از پرسنل محترم اتاق‌های عمل بیمارستان کاشانی و نیز دکتر محمدرضا لشکری نیا که در این مطالعه ما را یاری کردند، تشکر و سپاسگزاری می‌گردد.

این مطالعه در گروه‌های مختلف، به میزان مشاهده شده در مطالعه‌ی حاضر (۵۷ و ۸۲ درصد) نزدیک بود (۲۲).

مکانیسم اثر پروپوفول به طور کامل مشخص نیست؛ اما به نظر می‌رسد که می‌تواند رفلکس‌های حنجره‌ای را سرکوب کند (۲۹). سیگنال‌های آوران از تارهای صوتی و حنجره، گیرنده‌های NMDA (N-Methyl-D-aspartic acid) را در ساقه‌ی مغز و به دنبال آن رشته‌های وابران واگ را تحریک می‌نمایند که به بسته شدن تارهای صوتی منجر می‌گردد (۲۱). پیشنهاد شده است که پروپوفول می‌تواند به صورت قابل ملاحظه‌ای گیرنده‌های NMDA موجود در ساقه‌ی مغز و به دنبال آن تحریک واگ را سرکوب کند. همچنین پروپوفول، عضلات صاف دیواره‌ی راه‌های هوایی را به طور مستقیم و یا از طریق مسیر واگ شل (ریلکس) می‌کند (۳۳).

اثر مشابهی روی گیرنده‌های NMDA برای کتامین نشان داده شده است (۳۴). علاوه بر این، کتامین می‌تواند انقباض راه هوایی (برونکوکانستریکشن) را کاهش دهد و عضلات راه‌های هوایی را شل کند. اگر چه اثر اصلی از طریق سرکوب عصبی است، اما اثر موضعی مختصری نیز گزارش شده است (۱۶). در نهایت به نظر می‌رسد که

### References

1. Pak HJ, Lee WH, Ji SM, Choi YH. Effect of a small dose of propofol or ketamine to prevent coughing and laryngospasm in children awakening from general anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2011; 60(1): 25-9.
2. Irwin RS. Complications of cough : ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(Suppl 1): 54S-8S.
3. Koga K, Asai T, Vaughan RS, Latto IP. Respiratory complications associated with tracheal extubation. Timing of tracheal extubation and use of the laryngeal mask during emergence from anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; 53(6): 540-4.
4. Neelakanta G, Miller J. Minimum alveolar concentration of isoflurane for tracheal extubation in deeply anesthetized children. *Anesthesiology* 1994; 80(4): 811-3.



5. Lee MG, Chang YJ, Park JM, Park HY. The clinical effective dose of alfentanil for suppressing cough during emergence from desflurane anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2011; 61(4): 292-6.
6. Minogue SC, Ralph J, Lampa MJ. Laryngotracheal topicalization with lidocaine before intubation decreases the incidence of coughing on emergence from general anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 99(4): 1253-7, table.
7. Saghaei M, Reisinejad A, Soltani H. Prophylactic versus therapeutic administration of intravenous lidocaine for suppression of post-extubation cough following cataract surgery: a randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2005; 43(4): 205-9.
8. Alalami AA, Ayoub CM, Baraka AS. Laryngospasm: review of different prevention and treatment modalities. *Paediatr Anaesth* 2008; 18(4): 281-8.
9. Visvanathan T, Kluger MT, Webb RK, Westhorpe RN. Crisis management during anaesthesia: laryngospasm. *Qual Saf Health Care* 2005; 14(3): e3.
10. Roy WL, Lerman J. Laryngospasm in paediatric anaesthesia. *Can J Anaesth* 1988; 35(1): 93-8.
11. Murphy PJ, Langton JA, Barker P, Smith G. Effect of oral diazepam on the sensitivity of upper airway reflexes. *Br J Anaesth* 1993; 70(2): 131-4.
12. Sanikop C, Bhat S. Efficacy of intravenous lidocaine in prevention of post extubation laryngospasm in children undergoing cleft palate surgeries. *Indian J Anaesth* 2010; 54(2): 132-6.
13. Gulhas N, Durmus M, Demirbilek S, Tugal T, Ozturk E, Ersoy MO. The use of magnesium to prevent laryngospasm after tonsillectomy and adenoidectomy: a preliminary study. *Paediatr Anaesth* 2003; 13(1): 43-7.
14. Nishino T, Yonezawa T, Honda Y. Modification of laryngospasm in response to changes in PaCO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> in the cat. *Anesthesiology* 1981; 55(3): 286-91.
15. Sundman E, Witt H, Sandin R, Kuylenstierna R, Boden K, Ekberg O, et al. Pharyngeal function and airway protection during subhypnotic concentrations of propofol, isoflurane, and sevoflurane: volunteers examined by pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry. *Anesthesiology* 2001; 95(5): 1125-32.
16. Brown RH, Wagner EM. Mechanisms of bronchoprotection by anesthetic induction agents: propofol versus ketamine. *Anesthesiology* 1999; 90(3): 822-8.
17. Guler G, Aksu R, Bicer C, Tosun Z, Boyaci A. Comparison of the effects of ketamine or lidocaine on fentanyl-induced cough in patients undergoing surgery: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2010; 71(5): 289-97.
18. Kim JY, Lee SY, Kim DH, Park SK, Min SK. Effect-site concentration of propofol for reduction of remifentanyl-induced cough. *Anaesthesia* 2010; 65(7): 697-703.
19. Sedighinejad A, Naderi NB, Haghghi M, Imantalab V, Hadadi S, Erfani SR, et al. Propofol is Effective to Depress Fentanyl-Induced Cough during Induction of Anesthesia. *Anesth Pain Med* 2013; 2(4): 170-3.
20. Yeh CC, Wu CT, Huh BK, Lee MS, Lin SL, Sheen J, et al. Premedication with intravenous low-dose ketamine suppresses fentanyl-induced cough. *J Clin Anesth* 2007; 19(1): 53-6.
21. Batra YK, Ivanova M, Ali SS, Shamsah M, Al Qattan AR, Belani KG. The efficacy of a subhypnotic dose of propofol in preventing laryngospasm following tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Paediatr Anaesth* 2005; 15(12): 1094-7.
22. Jung SY, Park HB, Kim JD. The effect of a subhypnotic dose of propofol for the prevention of coughing in adults during emergence from anesthesia with sevoflurane and remifentanyl. *Korean J Anesthesiol* 2014; 66(2): 120-6.
23. Leicht P, Wisborg T, Chraemmer-Jorgensen B. Does intravenous lidocaine prevent laryngospasm after extubation in children? *Anesth Analg* 1985; 64(12): 1193-6.
24. Estebe JP, Dollo G, Le CP, Le NA, Chevanne F, Le VR, et al. Alkalinization of intracuff lidocaine improves endotracheal tube-induced emergence phenomena. *Anesth Analg* 2002; 94(1): 227-30, table.
25. Kim ES, Bishop MJ. Cough during emergence from isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87(5): 1170-4.
26. Widdicombe JG. Afferent receptors in the airways and cough. *Respir Physiol* 1998; 114(1): 5-15.
27. FINK BR. The etiology and treatment of laryngeal spasm. *Anesthesiology* 1956; 17(4): 569-77.
28. Hans P, Marechal H, Bonhomme V. Effect of propofol and sevoflurane on coughing in smokers and non-smokers awakening from general anaesthesia at the end of a cervical spine surgery. *Br J Anaesth* 2008; 101(5): 731-7.
29. McKeating K, Bali IM, Dundee JW. The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. *Anaesthesia* 1988; 43(8): 638-40.
30. Afshan G, Chohan U, Qamar-Ul-Hoda M,

- Kamal RS. Is there a role of a small dose of propofol in the treatment of laryngeal spasm? *Paediatr Anaesth* 2002; 12(7): 625-8.
31. Fodale V, Pratico C, Leto G, Caminiti V, Mazzeo AT, Lucanto T. Propofol relieves post-extubation laryngospasm in obstetric anesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2004; 13(3): 196-7.
32. Jat KR, Chawla D. Ketamine for management of acute exacerbations of asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD009293.
33. Kabara S, Hirota K, Hashiba E, Yoshioka H, Kudo T, Sato T, et al. Comparison of relaxant effects of propofol on methacholine-induced bronchoconstriction in dogs with and without vagotomy. *Br J Anaesth* 2001; 86(2): 249-53.
34. Church J, Jones MG, Davies SN, Lodge D. Antitussive agents as N-methylaspartate antagonists: further studies. *Can J Physiol Pharmacol* 1989; 67(6): 561-7.

## Comparison of the Effects of Low Doses of Propofol, Ketamine and Combination of Propofol-Ketamine in Prevention of Post Extubation Coughing and Laryngospasm

Azim Honarmand MD<sup>1</sup>, Mehdi Khazaei<sup>2</sup>, Mohammadreza Safavi Homami MD<sup>1</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** One of the most common complications in patients awakening from general anesthesia is post extubation coughing. Laryngospasm, as a complication too, can result in severe outcomes. This study was conducted to compare the effect of small doses of propofol, ketamine and their combination on incidence and severity of post extubation coughing and laryngospasm.

**Methods:** Patients, who were scheduled to undergo operations under general anesthesia, were included. Routine anesthesia was performed. Patient was set at 4 groups randomly, 40 in each group. Patients in propofol group received 0.25 mg/kg propofol, in ketamine group patients received 0.25 mg/kg ketamine, in propofol- ketamine combination group patients received 0.25 mg/kg propofol, and 0.25 mg/kg ketamine and in control group received 0.1 ml/kg normal saline, drugs were administered before extubation. Coughing and laryngospasm was recorded and graded at previously defined times during emergence from anesthesia.

**Findings:** The incidence of coughing in different groups were as follows: propofol 23 cases (57.5%), ketamin 28(70%), combination group 11(27.5%) and control group 33(82.5%). The difference between combination group and other 3 groups and between propofol and control group was significant ( $P<0.05$ ). But no differences were noted between propofol and ketamine group and between ketamine and control group ( $P=0.356$  and  $P=0.121$  respectively). When the incidence of sever coughing (grade 3) was compared the difference between combination group (no patients) and propofol group (4 patients) was significant, also between combination group and control (7 patients) ( $P=0.040$  and  $P=0.006$  respectively). No significant difference was noted between groups in frequency of laryngospasm ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** It could be concluded that the combination of low dose propofol and ketamine could decrease the incidence and the severity of post extubation coughing. Propofol could decrease this incidence too (although less than combination).

**Keywords:** Cough, Ketamine, Propofol, General anesthesia, Laryngospasm

**Citation:** Honarmand A, Khazaei M, Safavi Homami M. Comparison of the Effects of Low Doses of Propofol, Ketamine and Combination of Propofol-Ketamine in Prevention of Post Extubation Coughing and Laryngospasm. J Isfahan Med Sch 2014; 32(297): ??.

\* This paper is derived from a medical doctorate thesis No. 390523 in Isfahan University of Medical Sciences.  
1- Associate Professor, Department of Anesthesiology and Critical Care, School of Medicine AND Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
2- Student of Medicine, Anesthesiology and Critical Care Research Center AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mehdi Khazaei, Email: mankhazaei@yahoo.com