

## اثر هالوتان بر زمان سیلان خون

دکتر فرساد ایمانی\*، دکتر اتابک نجفی\*، دکتر سیدحسین صدرالسادات\*، دکتر محمدرضا خواجوی\*

### چکیده:

زمینه و هدف: هوشبر تبخیری هالوتان شایعترین داروی بیهوشی است که در ایران و بسیاری کشورها مصرف دارد و جهت القاء و حفظ بیهوشی عمومی بیماران استفاده می‌شود. به دلیل اهمیت هموستاز خون در جراحی‌ها و اثرات احتمالی هالوتان بر عملکرد پلاکت‌ها مطالعه حاضر انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: تقسیم‌بندی به صورت اتفاقی به دو گروه ۳۰ نفری از بیماران که تحت عمل جراحی الکتیو قرار گرفتند انجام شد. بیماران در سنین ۲۰-۶۰ بوده و بجز بیماری مرتبط با عمل جراحی بیماری دیگری نداشتند. بیماران خصوصاً هیچ بیماری مرتبط با اختلالات خونی نداشته و نیز داروهای مختل کننده عملکرد پلاکتی مصرف نمی‌کردند. القاء بیهوشی عمومی در هر دو گروه مشابه بود ولی ادامه بیهوشی در یک گروه به روش بیهوشی کامل وریدی با میدازولام و آلفانتیل و در گروه دیگر از هالوتان استفاده گردید. در هر گروه زمان سیلان خون قبل از بیهوشی و ۱۵ دقیقه بعد از شروع بیهوشی قبل از آنکه جراحی شروع گردد مجدداً اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: بیماران دو گروه، از نظر سن، جنس و تعداد با یکدیگر همانند بودند. در گروه هالوتان یا هرگونه هوشبر استنشاقی) زمان سیلان خون بعد از شروع بیهوشی تغییرات بسیار کمی داشت ( $P=0.008$ ) ولی در گروه هالوتان زمان سیلان بطور واضح در حد میانگین ۱-۲ دقیقه، افزایش نشان می‌داد. بدین صورت که مقدار افزایش زمان سیلان بطور متوسط ۲۲٪ بود ( $P=0.8$ ). این مقدار افزایش، در زن و مرد یکسان بود.

نتیجه‌گیری: هالتون در غلظت‌های بالینی مورد استفاده در بیهوشی موجب افزایش زمان سیلان خون بیماران بدون توجه به سن و جنس آنها می‌شود. بنابراین در بیمارانی که کاهش عملکرد پلاکتی دارند بهتر است از هالوتان استفاده نشود.

واژه‌های کلیدی: بیهوشی عمومی، زمان سیلان خون، عملکرد پلاکتی، هالوتان

### زمینه و هدف

ایران حین بیهوشی عمومی بطور شایع استفاده می‌شود. با توجه به اینکه خونریزی از محل عمل برای جراحی به لحاظ موربیدیتی و مورتالیتی اهمیت فراوان دارد، بر آن شدیم تا اثر هالوتان و دخالت آن بر میزان خونریزی از محل عمل را بررسی نمائیم و مشخص کنیم آیا هالوتان بر مدت زمان آزمایش "سیلان خون" تأثیر دارد؟ و اگر چنین است آیا

هوشبرهای استنشاقی از جمله هالوتان بر عملکرد پلاکت‌های انسان و حیوانات آزمایشگاهی تأثیر می‌گذارند لکن در تأثیر آنان با یکدیگر تفاوت‌هایی دیده می‌شود.<sup>۱-۱۲</sup> البته مقالاتی هم وجود دارد که عدم تأثیر هالوتان بر تجمع پلاکت‌ها<sup>۱۳</sup> یا زمان سیلان<sup>۱۴</sup> یا میزان خونریزی<sup>۱۵</sup> را گزارش کرده‌اند. هالوتان یکی از هوشبرهای استنشاقی می‌باشد که در

نویسندهٔ پاسخگو: دکتر فرساد ایمانی

تلفن: ۹-۶۶۷۰۱۰۴۱

Email: imanifar@sina.tums.ac.ir

\* استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا

تاریخ وصول: ۱۳۸۴/۰۷/۱۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۴/۱۰/۲۰

فوق انجام و محاسبه شد. جهت شلی عضلانی بعد از خاتمه اثر ساکسینیل کولین از آتراکوریوم به مقدار  $0.3-0.2 \text{ mg/kg/min}$  استفاده شد. عمل جراحی بعد از اتمام اندازه گیری زمان سیلان در بیماران شروع می شد.

مطالعه به صورت **Single – Blind** انجام شد (اندازه گیری متغیرها - معاینات بیماران و تجویز داروها توسط دو فرد به طور جداگانه انجام گرفت و خود بیماران هم از نوع داروی به کار رفته اطلاعی نداشتند).

اطلاعات مورد نیاز برای محاسبه حجم نمونه و فرمول مورد استفاده به صورت زیر می باشد.

جایگزینی در گروه ها به صورت تصادفی انجام شد بدین ترتیب که بیمارانی که شماره سمت راست شناسنامه آنها فرد بود در گروه اول (هالوتان) و آنهایی که زوج بود در گروه دوم قرار گرفتند. طبق مطالعات قبلی برای هر گروه ۳۰ نفر حجم نمونه طبق فرمول زیر محاسبه شد. از فرمول زیر با توان ۹۰ درصد و ضریب اطمینان ۹۵ درصد حجم نمونه به دست آمد:

$$N = \frac{[(Z_1 - \alpha/2) + (z_1 - \beta)]^2 (S_1^2 + S_2^2)}{M_1 - M_2}$$

### ملاحظات اخلاقی

قبل از اقدام به انجام طرح، توضیحات لازم در مورد طرح و فواید آن برای بیماران داده شد و رضایت نامه قبل از عمل از آنها گرفته شد.

### یافته ها

توزیع بیماران بر حسب جنس در دو گروه بدین صورت بود که در گروه هدف تعداد ۱۴ بیمار زن (۴۶/۷٪) و ۱۶ بیمار مرد (۵۳/۳٪) بودند. یافته های حاصل از تحقیق تمامی این ۳۰ مورد در مطالعه وارد شد.

در گروه شاهد ۱۵ بیمار زن و ۱۵ بیمار مرد داشتیم. در این گروه هم هیچ موردی حذف نشد. در کل از ۶۰ بیمار مورد تحقیق، ۲۹ بیمار زن و ۳۱ بیمار مرد بودند. در گروه هدف سن بیماران بین ۲۱ تا ۵۹ سال با میانگین ۳۸/۱ سال، و در گروه شاهد محدوده سنی بین ۶۰ - ۲۱ سال با میانگین ۴۰/۴ بود.

زمان سیلان خون در گروه هدف (هالوتان) قبل از شروع بیهوشی حداقل ۳/۴۵ و حداکثر ۸ دقیقه با میانگین ۵/۵۶ دقیقه بود. در همین گروه بعد از شروع بیهوشی و تجویز هالوتان زمان سیلان بین ۴/۱۵ الی ۹ دقیقه با میانگین ۷/۱۴

مقدار آن قابل توجه است و آیا می توان به عنوان یکی از تشخیص های افتراقی افزایش خونریزی از محل عمل مطرح باشد؟ آیا از مصرف هالوتان در بیماری های هائی که اختلال عملکرد پلاکتی دارند باید اجتناب کرد؟

### مواد و روش ها

این مطالعه بصورت کارآزمائی بالینی از نوع **Randomized Clinical Trial** می باشد.

از بین بیمارانی که جهت عمل جراحی طبق برنامه به اتاق عمل آورده شده بودند، پس از بررسی پرونده پزشکی و اخذ رضایت بیمار برای انجام مطالعه، بیماران بطور تصادفی (افرادیکه شماره شناسنامه آنان فرد بود در گروه هالوتان و افراد با شماره شناسنامه زوج در گروه دوم) در دو گروه هالوتان و بیهوشی کامل وریدی قرار گرفتند. ابتدا طبق روش استاندارد<sup>۱۶</sup> زمان سیلان بیماران به شرح زیر اندازه گیری شد:

ابتدا کاف فشارسنج بدور بازوی بیمار بسته و تا ۴۰ میلی متر جیوه پر می شد. سپس سطح قدامی بیمار را در محلی که عروق خونی سطحی وجود ندارد را با الکل ۷۰ درجه تمیز کرده سپس توسط لانتست دو سوراخ به فاصله ۵ سانتیمتر و به عمق ۲/۵ میلی متر و عرض ۱ میلی متر بر روی پوست ایجاد کردیم. بعد با یک کاغذ فیلتر استاندارد هر ۱۵ ثانیه بر روی محل به نرمی و بدون هیچ فشاری تماس دادیم و برداشتیم. سپس زمان خونریزی ثبت گردید (هر بریدگی که زمان طولانی تری داشت به عنوان زمان سیلان ثبت گردید). روش القاء بیهوشی در هر دو گروه یکسان بود: ابتدا ۱ میکروگرم به ازاء هر کیلو فنتانیل تجویز شد. سپس تیوپنتال سدیم به مقدار ۵ میلی گرم به ازاء هر کیلو و ساکسینیل کولین ۱/۵ میلی گرم به ازاء هر کیلو تجویز شده و لوله گذاری تراشه انجام شد.

در گروه شاهد بعد از القای بیهوشی و انتوباسیون تراشه گاز هالوتان به مقدار  $1-1/5 \text{ MAC}$  به همراه اکسیژن به بیماران داده شد. بعد از ۱۰ دقیقه زمانی که غلظت انتهای بازدمی هالوتان به مقدار  $1-1/5 \text{ MAC}$  رسید و فشار متوسط شریانی به ۸۰ تا ۱۲۰ درصد فشار متوسط شریانی قبل از القا بیهوشی رسید زمان سیلان مجدداً اندازه گیری شده، در فرم مخصوص بیمار ثبت گردید.

در گروه دوم بعد از القای بیهوشی به روش فوق و لوله گذاری تراشه، ادامه بیهوشی به روش بیهوشی کامل وریدی با مخلوط میدازولام  $1 \mu\text{g/kg/min}$ ، آلفنتانیل  $1 \mu\text{g/kg/min}$  و اکسیژن ادامه یافت. بعد از ۱۰ دقیقه زمان سیلان به روش

همچنین مقاله دیگری حاکی از عدم تأثیر هالوتان بر زمان سیلان وجود دارد.<sup>۱۴</sup> با توجه به نتایج به دست آمده از این تحقیق هالوتان به طور مشخص مقدار B.T. را به مقدار ۲۲٪ افزایش می‌دهد ( $p < 0.008$ ) سن و جنس در مقدار B.T. طبیعی و مقدار افزایش آن بعد از هالوتان ندارد.

مقدار افزایش B.T. در گروه هالوتان حدود ۱-۰/۵ دقیقه می‌باشد که در محدوده طبیعی یعنی ۱۰ دقیقه می‌باشد. با وجود افزایش B.T. در بیمارانی که مشکل انعقادی نداشته و عملکرد پلاکتی آنان قبل از شروع بیهوشی در حد طبیعی بوده این مقدار افزایش در هموستاز حین عمل جراحی مشکل خاصی ایجاد نمی‌کند.

پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی از روش‌های دیگر ارزیابی عملکرد پلاکتی مانند، Impedance Aggregometry and Platelet Aggregation Induced by (ADP) and Epinephrine در هنگام تجویز هوشبرهای استنشاقی هم استفاده گردد.

دقیقه شد. مقدار زمان افزایش زمان سیلان ۲۲٪ می‌باشد که در مقایسه با مقاله قبلی که ۳۳٪ بوده است اندکی تفاوت دارد.<sup>۱۲</sup> زمان سیلان خون در گروه شاهد (بیهوشی کامل وریدی) قبل از القای بیهوشی ۴ الی ۸ دقیقه با میانگین ۶/۴۰ دقیقه و بعد از القای بیهوشی و ادامه بیهوشی کامل وریدی بین ۴/۱۵ الی ۸/۱۵ دقیقه با میانگین ۶/۴۰ دقیقه بود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱ - مقایسه میانگین BT در دو گروه قبل و بعد از شروع بیهوشی

P Value	زمان اندازه‌گیری نوع	
	قبل از شروع بیهوشی	بعد از شروع بیهوشی
۰/۰۰۸	۷/۱۴ دقیقه	۵/۵۶ دقیقه
۰/۸	۶/۴۰ دقیقه	۶/۴۰ دقیقه

### بحث و نتیجه‌گیری

اکثر مطالعات قبلی مؤید تأثیر هوشبرهای استنشاقی بر عملکرد پلاکتی می‌باشند.<sup>۱۲-۱</sup> ولی مقالاتی با نظر مخالف نیز وجود دارد: در مقاله که Ates منتشر کرده است هر چند B.T. در اثر بیهوشی با هالوتان افزایش یافته است لکن اندازه‌گیری تجمع پلاکتی به روش (Impedance Aggregometry (In Vivo) در اثر هالوتان و ایزوفلوران تغییری نکرده بود.<sup>۱۳</sup>

**Abstract:**

## **Effect of Halothane on Bleeding Time**

*Imani F. MD<sup>\*</sup>, Najafi A. MD<sup>\*</sup>, Sadrosadat H. MD<sup>\*</sup>, Khajavi M.R. MD<sup>\*</sup>*

**Introduction & Objective:** Halothane is the most common inhaled anesthetic agent that is used for general anesthesia in Iran and some other countries. It is utilized for induction and maintenance of anesthesia.

**Materials & Methods:** We evaluated the probable effect of Halothane on platelet function by Bleeding time method. Sixty patients undergoing elective surgery were randomly assigned to total intravenous anesthesia (TIVA) or Halothane for maintenance of anesthesia. The patients did not have any baseline diseases. Their age ranged from 20 to 60 years. They did not consume any drug that impaired Platelet function. The technique for inductions of anesthesia was similar in both groups. The groups were selected randomly in 2 groups. In group "A" maintenance of anesthesia was done by Halothane and in group "B" by TIVA method, consisting Midazolam and Alfenta for maintenance of anesthesia. We measured Bleeding time in the groups before anesthesia and 15 minutes after induction of anesthesia.

**Results:** Age, sex and number of patients were similar in the groups. In the control group (B) BT encountered very little differences ( $P=0.8$ ) but in group "A" there was significant increase. ( $P=0.008$ ). The bleeding time was prolonged by 22% in group A (Halothane) but no changes were seen in group B.

**Conclusions:** The results showed Halothane can increase Bleeding time in clinical dosage.

***Key Words: Bleeding Time, General Anesthesia, Halothane, Platelet Function***

*\* Assistant Professor of Anesthesia, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Sina Hospital, Tehran, Iran*

## References:

1. Nomura K., Harioka T., Itoh T. Anesthetic management of a patient with Bernard-Soulier syndrome. *JPN-J-ANESTHESIOLOGICAL. Japanese-Journal-of Anesthesiology.* 1993; 42(10): 1521-1523.
2. Gibbs N. The effect of anesthetic agents on platelet function. *Anesthetic Intensive Care.* 1996; 20(2): 252-4.
3. Hirakata H., Nakamura K., Sai S. Platelet aggregation is impaired during anesthesia with sevoflurane but not with isoflurane. *Can-J-Anaesth.* 1997 Nov; 44(11): 1157-61.
4. Corbin F. Differential effect of halothane and forskolin on platelet cytosolic Ca<sup>2+</sup> mobilization and aggregation. *Can J Anaesth* 1998; 89(2): 401-10.
5. Mizobe T. Haematological effects of anaesthetics and anaesthesia. *Current Opinion-in-Anesthesiology.* 1999; 12(4): 437-441.
6. Yokubol B., Hirakata H., Nakamura K. Anesthesia with sevoflurane, but not isoflurane, prolongs bleeding time in humans. *Journal-of-Anesthesia.* 1999; 13(4): 193-196.
7. Dalsgaard NJ., Risbo A., Simmelkjaer P., Gormsen I. Impaired platelet aggregation and increased bleeding time during general anaesthesia with halothane. *Br-J-Anaesth.* 1981 Oct; 53(10): 1039-42.
8. Hirakata H., Ushikubi F., Toda H. Sevoflurane inhibits human platelet aggregation and thromboxane A-2 formation, possibly by suppression of cyclooxygenase activity. *Anesthesiology.* 1996; 85(6): 1447-1453.
9. Roussi I., Andre P., Samama M. Platelet functions and haemostasis parameters in pigs: Absence of side effects of a procedure of general anesthesia. *Thrombosis Research.* 1996; 81(3): 297-305.
10. Lee MK., Shin JS. Effect of halothane on platelet function. *Korea-University Medical-Journal.* 1988; 25(3): 749-755.
11. Padmasuta-K., Sangarlangkarn S., Bunyaratvej A. Evaluation of halothane effect on blood coagulation and bleeding time: A study of 129 cases with elective operations. *Journal-of-the-Medical-Association-of-Thailand.* 1987; 70(5): 261-264.
12. Fyman PN., Triner L., Schranz H. Effect of volatile anaesthetics and nitrous oxide-fentanyl anaesthesia on bleeding time. *Br-J-Anaesth.* 1984 Nov; 56(11): 1197-200.
13. Ates Y., Kecik Y., Yavuzer S. The effects of total intravenous anaesthesia and inhalation anaesthesia on platelet functions in vivo. *Turk-Anesteziyoloji-ve-Reanimasyon.* 1999; 27(1): 10-14.
14. Dalsgaard-Nielsen J., Risbo A., Simmelkjaer P., Gormsen I. Impaired platelet aggregation and increased bleeding time during general anesthesia with halothane. *BrJ Anaesth.* 1981 Oct; 53(10): 1039-42.
15. Hoffman HT., Davidson TM., Ward CF. Anesthesia in septorhinoplasty. Effects of halothane vs nitrous oxide narcotic on bleeding. *Arch Otolaryngol.* 1982 Feb; 108(2): 83-6.
16. Beutler E. et al. *Williams Hematology.* 6th ed. New York: McGraw Hill; 2001: 1474-5.