

بررسی اثر داروی دکسمدتومیدین بر پارامترهای همودینامیک و میزان خونریزی حین عمل در بیماران تحت عمل جراحی الکتیو

شکستگی شفت فمور

دکتر علیرضا میرخشتی

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه شهید بهشتی

دکتر الهام معماری^۱

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه شهید بهشتی.

دکتر حامد شفیعی

دستیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه شهید بهشتی

دکتر مستانه داهی

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه شهید بهشتی

Effect of dexmedetomidine infusion on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level in patients with femoral shaft fractures under general anesthesia

Alireza Mirkheshti, MD

Elham Memary, MD

Hamed Shafiee, MD

Mastaneh Dahi, MD

ABSTRACT

Background: Control of hemodynamic parameters and decrease blood loss in major orthopedic procedures are of great anesthetic concerns which can reduce perioperative cardiovascular complications and moreover decrease the incidence of blood transfusion and consequently the related complications such as hemolysis, infection, non hemolytic reaction and pulmonary side effects. The aim of our study is to determine dexmedetomidine effects on hemodynamic parameters and blood loss in patients under femoral shaft fracture surgeries.

Objectives: We aimed to determine the effects of Dexmedetomidine on NT pro BNP levels and hemodynamic parameters of patients under femoral shaft fracture surgeries.

Materials and Methods: In a clinical trial study, 50 patients between 15 to 65 years, ASA class I, II undergoing general anesthesia for surgery of femoral shaft fracture were assessed. Protocol of general anesthesia and post-operative pain control for all patients was the same. In Dexmedetomidine group, 0.5 µg/kg/hr of Dexmedetomidine was infused during the time of operation and in control group, 0.9 sodium chloride by the same manner of case group was infused.

Results: Trend of the change in systolic and diastolic blood pressure was statistically significant different between two groups ($P < 0.001$). A significant decrease of pulse rate during the surgery was detected ($P < 0.001$)

^۱. نویسنده مسؤول: drmemory@gmail.com

but the trend of change in pulse rate was not statistically significant ($P=0.055$). Blood loss in Dexmedetomidine group was significantly less than control one ($p<0.001$).

Conclusions: systolic and diastolic blood pressures are better controlled during infusion of Dexmedetomidine and also it can decrease the amount of bleeding in femoral shaft fracture surgeries.

Keywords: dexmedetomidine, femoral shaft fractures, general anesthesia

چکیده

مقدمه: کنترل پارامترهای همودینامیک و ایجاد ثبات همودینامیک همراه کاهش میزان خونریزی حین جراحی‌های مازور ارتوپدی از ارکان مدیریت بیهوشی پیرامون عمل برای این بیماران است که می‌تواند علاوه بر کاهش عوارض قلبی عروقی پیرامون جراحی، احتمال تزریق خون و عوارض مرتبط با آن مانند همولیز، عفونت، واکنش‌های غیر همولیتیک و عوارض ریوی را کاهش دهد. ما در این مطالعه فرض کردیم که داروی دکسمدتومیدین که یک آگونیست انتخابی رسپتور α_2 است ممکن است میزان خونریزی و تغییرات همودینامیک حین عمل مانند فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و ضربان قلب را تحت تأثیر قرار دهد.

هدف: هدف ما از این مطالعه تعیین اثر داروی دکسمدتومیدین بر پارامترهای همودینامیک و میزان خونریزی در بیماران تحت عمل جراحی شکستگی شفت فمور است.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تعداد ۵۰ بیمار، کاندید عمل جراحی الکتیو شکستگی شفت فمور، بین ۱۸ تا ۵۵ سال و با ASA کلاس ۱ و ۲ به صورت کاملاً تصادفی و بر اساس جدول اعداد تصادفی وارد این مطالعه شدند. پروتکل بیهوشی عمومی و کنترل درد بعد از عمل در تمامی بیماران یکسان بود. در گروه دکسمدتومیدین به میزان ۰/۵ میکروگرم / کیلوگرم / ساعت از داروی دکسمدتومیدین در طول عمل و در گروه شاهد سدیم کلرید ۰/۹٪ به روش مشابه انفوزیون شد.

نتایج: روند تغییرات فشار خون سیستولیک و دیاستولیک از لحاظ آماری به طور معناداری بین دو گروه تفاوت داشت ($P< 0/001$). اما روند تغییرات میزان ضربان قلب از لحاظ آماری بین دو گروه معنادار نبود ($P=0/055$). میزان خونریزی بین عمل در گروه دکسمدتومیدین به طور معناداری کمتر از گروه دیگر بود.

نتیجه‌گیری: انفوزیون داروی دکسمدتومیدین سبب کنترل بهتر فشار خون سیستولیک و دیاستولیک شده و نیز می‌تواند باعث کاهش خونریزی حین عمل جراحی شکستگی شفت فمور گردد.

کلواژگان: شکستگی شفت فمور، بیهوشی عمومی، انفوزیون

مقدمه

ثبات همودینامیک می‌گردد. همچنین اثرات مثبتی در تأمین اکسیژن میوکارد و تقاضای قلبی برای اکسیژن و در نتیجه حفاظت از میوکارد دارد. (۱ و ۲)

استفاده از آگونیست‌های گیرنده α_2 قبل از عمل به واسطه داشتن اثرات مطلوب متعدد از جمله اثرات ضد درد، مهار خروجی‌های سمپاتیک، خواص ضد اضطراب و کاهش سطوح نوراپی‌نفرین باعث بهبود و

دکسمدتومیدین دارویی با تمایل بالا به گیرنده α_2 است که تمایل دارو برای اتصال به گیرنده α_2 در برابر α_1 نسبت ۱۶۰۰ به ۱ است. (۳)

استفاده از دکسمدتومیدین قبل از بیهوشی در ثبات همودینامیک اثر مثبت دارد (۴) که با کاهش مورتالیتی بعد از عمل و کاهش انسیدانس مشکلات بعد از عمل همراه است. (۵)

اثرات حفاظتی دکسمدتومیدین در مورد آسیب‌های قلبی بعد از عمل تأیید شده است. (۶) همچنین کاهش مصرف مواد سداتیو و بی‌دردی بیشتر با دکسمدتومیدین گزارش شده است. (۷). هدف از این مطالعه بررسی اثرات دکسمدتومیدین روی پارامترهای همودینامیک (فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و ضربان قلب) و میزان خونریزی حین عمل در افراد با شکستگی شفت فمور بوده است که تحت بیهوشی عمومی قرار گرفته‌اند. از آنجا که مطالعه‌ای مبنی بر تأثیر انفوزیون داروی دکسمدتومیدین بر پارامترهای همودینامیک و میزان خونریزی حین عمل در بیماران تحت عمل جراحی الکتیو شکستگی شفت فمور موجود نیست انجام این مطالعه مورد نظر قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و با اخذ رضایت‌نامه کتبی از بیماران برای شرکت در این طرح تحقیقاتی که با ارائه توضیحات کامل در مورد نحوه انجام کار حاصل می‌شد، تمام جزئیات مطالعه برای بیماران توضیح داده شد. علاوه بر این هیچ‌گونه هزینه اضافی بر آنها تحمیل نشد و اطلاعات بیمار محرمانه و کدبندی شده ثبت و آنالیز شد.

حجم نمونه بر اساس میزان خونریزی در عمل جراحی شکستگی و بر اساس مطالعات قبلی محاسبه شد.

تعداد ۵۰ بیمار، کاندید عمل جراحی الکتیو شکستگی شفت فمور، بین ۱۸ تا ۵۵ سال و با ASA کلاس ۱ و ۲ به صورت کاملاً تصادفی و بر اساس جدول اعداد تصادفی وارد این مطالعه شدند.

تمامی بیماران با سابقه بیماری قلبی، مصرف داروهای ضد فشار خون، یا داروهای آگونیست و آنتاگونیست رسپتور آلفا، همچنین بیماران با بیماری کبدی و نیز سابقه مصرف مواد مخدر یا مواد روانگردان و نیز بیماران با ضربان قلب پایه کمتر از ۶۰/ دقیقه از این مطالعه حذف شدند. با توجه به اثر نامشخص دکسمدتومیدین در خانم‌های باردار، این گروه از بیماران نیز وارد مطالعه نشدند.

به هنگام ورود بیمار به اتاق عمل، پایش فشار خون (سیستولیک و دیاستولیک)، ضربان قلب، الکتروکاردیوگرام، اشباع اکسیژن خون شریانی (پالس اکسی متری) و دی‌اکسید کربن انتهای بازدمی انجام شد.

فنتانیل، (۲ میکروگرم / کیلوگرم) و میدازولام (۰/۰۲ میلی گرم / کیلوگرم) به عنوان داروهای پره مدیکیشن به بیماران تجویز شد. برای القاء بیهوشی از داروی پروپوفول داخل وریدی به میزان ۱/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم به همراه آتراکوریوم ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم استفاده شد. حفظ آنستزی با انفوزیون داخل وریدی پروپوفول به میزان ۱۵۰ - ۱۰۰ میکروگرم / کیلوگرم / ساعت همراه اکسیژن و نایتروس اکساید به نسبت ۵۰: ۵۰ بود.

گروه دکسمدتومیدین: بیماران بودند که در آنها از Dexmedetomidine hydrochlority Precedex USA ۲۰۰ میکروگرم / ۲ سی‌سی به صورت انفوزیون به میزان ۰/۵ میکروگرم / کیلوگرم / ساعت استفاده می‌شد. دکسمدتومیدین در نرمال سالین رقیق شده و به حد ۴ میکروگرم / سی‌سی می‌رسد و با احتساب وزن هر بیمار انفوزیون به بیمار تجویز می‌شد.

گروه کنترل: بیماران بودند که در آنها از سالین ۰/۹٪ توسط پمپ انفوزیون و دقیقاً به همان روش و دوز گروه دکسمدتومیدین استفاده می‌شد.

لازم به ذکر است که دارو توسط یکی از دستیاران بیهوشی که نقشی در ارزیابی بیمار نداشت کشیده و به تکنیسین بیهوشی تحویل داده می‌شد و دستیار بیهوشی دیگر که از محتوای سرنگ کشیده شده اطلاعی نداشت با احتساب وزن بیمار و با این پیش‌فرض که هر ۱ میلی‌لیتر از محصول می‌تواند

ضربان قلب در دو گروه از آنالیز چندگانۀ خطی استفاده شد. همه داده‌ها به واسطه نرم‌افزار SPSS، (IBM SPSS، ویراست ۲۴، Armonk, NY: IBM Group) استفاده شد و pvalue کمتر از ۰/۰۵ حد معنادار آماری در نظر گرفته شد.

نتایج

سن، جنس، وزن، ضربان قلب در دو گروه تفاوت معناداری نداشت. اما میزان فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در گروه دکسمتومیدین نسبت به گروه کنترل به طور معناداری کمتر بود. (جدول ۱) میزان خونریزی در گروه دکسمتومیدین به طور معناداری از گروه کنترل کمتر بود. ($P < 0/001$ ، 620 ± 178 در برابر 440 ± 115) (جدول ۲)

در گروه دکسمتومیدین روند تغییرات فشار خون سیستولیک به طور معناداری از گروه کنترل متفاوت بود. (شکل ۱)

در گروه دکسمتومیدین روند تغییرات فشار خون دیاستولیک به طور معناداری از گروه کنترل متفاوت بود. (شکل ۲)

در گروه دکسمتومیدین ضربان قلب در طی عمل جراحی کاهش داشت ولی روند تغییرات آن از لحاظ آماری تفاوت معناداری با گروه کنترل نداشت (شکل ۳)

بحث

هدف از این مطالعه، تعیین اثر دکسمتومیدین بر میزان خونریزی حین عمل و پارامترهای همودینامیک (فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و میزان ضربان قلب) حین عمل در بیماران تحت جراحی شکستگی شفت فمور بود. بر اساس نتایج مطالعه حاضر انفوزیون دکسمتومیدین به طور معناداری موجب کاهش خونریزی نسبت به گروه کنترل شد. همچنین فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در گروه دکسمتومیدین نسبت به گروه کنترل کمتر بود. روند تغییرات ضربان قلب بین دو گروه معنادار نبود.

حاوی ۴ میکروگرم دکسمتومیدین باشد، میزان انفوزیون پمپ را مشخص کرده و تا زمان اتمام عمل جراحی و همزمان با قطع انفوزیون پروپوفول، انفوزیون سرنگ حاوی محلول مورد نظر نیز قطع می‌شد. میزان خونریزی از تفاوت وزن گازهای قبل و بعد از عمل در عدد ۱/۰۶ و نیز تعیین میزان خونریزی داخل ظرف ساکشن محاسبه گردید.

لازم به ذکر است که در تمامی بیماران پیش از القاء بیهوشی، انفوزیون مایع رینگر داخل وریدی آغاز شده و با احتساب فرمول محاسبه مایع و نیز محاسبه حجم خون از دست رفته، مایع لازم به بیمار تجویز می‌شد. در صورتی که طول مدت جراحی به بیش از ۴ ساعت می‌رسید و یا میزان خونریزی بیمار بیش از ۱ لیتر می‌بود، بیمار از مطالعه خارج می‌شدند.

برای ریورس شلی عضلانی بیماران از نئوستگمین ۰/۰۵ میلی‌گرم / کیلوگرم، آتروپین ۰/۰۲ میلی‌گرم / کیلوگرم داخل وریدی استفاده شد و پس از کسب شرایط لازم برای خارج‌سازی لوله تراشه، وی را به ریکاوری انتقال می‌دادند. طی مدت عمل جراحی و بر اساس جدول طراحی شده، همودینامیک بیمار به صورت منظم پایش می‌شد. بر اساس وضعیت همودینامیک حین عمل، نیاز به داروهای آنستتیک، مخدر و شل‌کننده بیمار تنظیم شد. بعد از عمل جراحی درد بیمار توسط سرویس کنترل درد حاد طی مدت ۲۴ ساعت پس از عمل با کمک پمپ انفوزیون مورفین، کنترل شد.

لازم به ذکر است که پمپ‌های درد مصرفی دارای دکمه انفوزیون سریع با قفل روی زمان^۲، ۱۰ دقیقه بود و پایش درد بیماران توسط سرویس درد مرکز کنترل می‌شد.

تست کالموگروف - اسمیرنوف^۳ برای توزیع نرمال داده‌ها انتخاب شد. برای توصیف داده‌ها از میانگین \pm خطای استاندارد، میانه و دامنه‌ها، فراوانی و درصد استفاده شد. برای مقایسه بین داده‌ها از متغیرهای پایه از آنالیز کوواریانس استفاده شد. برای مقایسه تغییرات فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و

^۲. Lock out Time

^۳. Kolmogorov-Smirnov

جدول ۱: داده‌های دموگرافیک

Parameter		Total	Group		P
			Dexmedetomidine	Placebo	
Age (yrs)	Mean ± SD	۴۱ ± ۱۴	۴۳ ± ۱۳	۴۰ ± ۱۶	۰/۵۰۷†
	Median (IQR)	۴۰ (۵۱ تا ۳۱)	۴۸ (۵۵ تا ۳۱)	۳۵ (۴۹ تا ۳۱)	
Gender	M	۳۲ (۶۹/۵%)	۱۵ (۶۵/۳%)	۱۷ (73.9%)	۰/۴۶۴*
	F	۱۴ (۳۴/۵%)	۸ (۳۴/۸%)	۶ (26.1%)	
Weight	Mean ± SD	۶۹ ± ۱۰	۶۹ ± ۱۲	۶۹ ± ۷	۰/۸۷۴†
	Median (IQR)	۷۰ (۷۵ تا ۶۵)	۶۷ (۸۰ تا ۶۰)	۷۰ (۷۳ تا ۶۷)	
SBP0	Mean ± SD	۱۰۰ ± ۱۲	۱۰۱ ± 13	۹۹ ± ۱۰	۰/۵۷۰†
	Median (IQR)	۱۰۰ (۹۵ تا ۱۰۲)	۱۰۲ (۹۷ تا ۱۱۲)	۱۰۰ (۹۵ تا ۱۰۰)	
DBP0	Mean ± SD	۶۷ ± ۱۰	۶۷ ± ۱۱	۶۷ ± ۸	۰/۷۷۰†
	Median (IQR)	۶۸ (۷۴ تا ۶۲)	۶۷ (۷۸ تا ۵۸)	۷۰ (۷۰ تا ۶۵)	
PR0	Mean ± SD	۸۹ ± ۱۶	۸۵ ± ۱۲	۹۲ ± ۱۸	۰/۱۴۳†
	Median (IQR)	۸۵ (۱۰۰ تا ۷۵)	۸۵ (۹۵ تا ۷۵)	۱۰۰ تا ۸۰) ۹۰	

جدول ۲: حجم خونریزی در طول جراحی

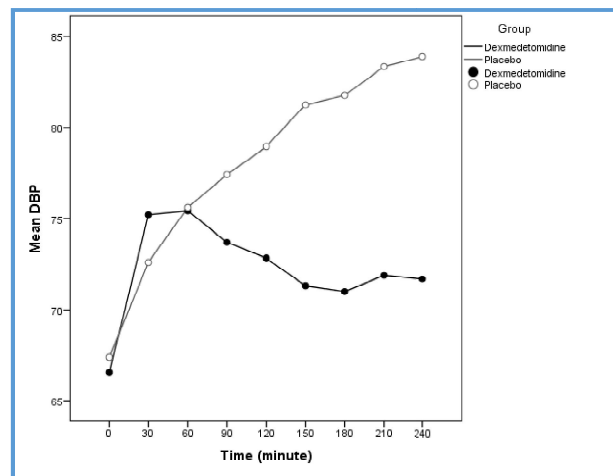
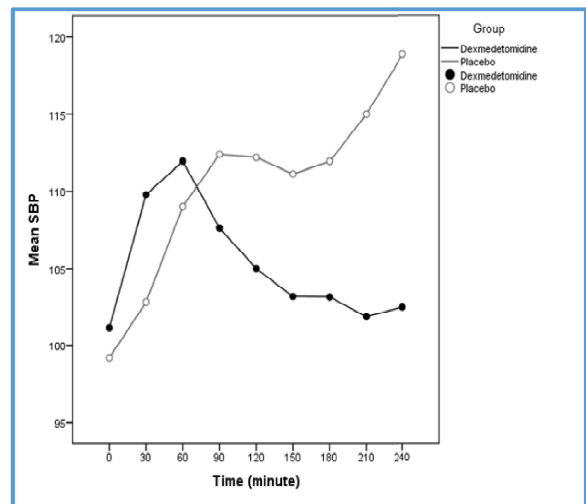
پارامتر		گروه		تفاوت	۹۵% CI		P
		دکسدومتومیدین	دارونما		پایین	بالا	
خونریزی	Mean ± SD	۴۴۰ ± ۱۱۵	۶۲۰ ± ۱۷۸	-۱۷۹/۱	-۲۶۷/۶	-۹۰/۷	<0.001†
	Median (IQR)	۴۴۰ (۵۰۰ تا ۳۵۰)	۶۰۰ (۷۲۵ تا ۴۶۵)				

در مطالعه میزراک^۴ و همکاران افزایش خونریزی به دنبال استفاده از دکسمدتومیدین در کودکان تحت جراحی لوزه خونریزی مشاهده شد^(۸). نتایج مطالعه ما در این قسمت با نتایج گزارش میزراک مخالف است.

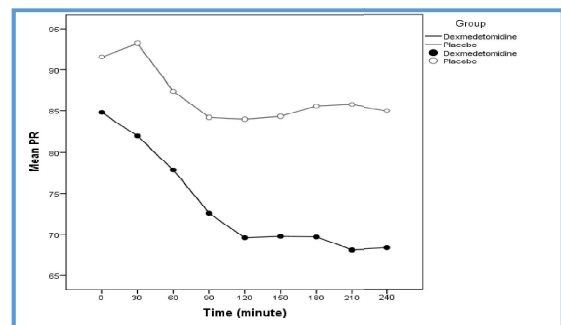
قابل توجه است که در مطالعه میزراک استفاده از دکسمدتومیدین قبل از جراحی و به صورت بولوس بوده و در مطالعه ما دکسمدتومیدین در هنگام عمل و به صورت انفوزیون تزریق می‌شد. در مورد اثر دکسمدتومیدین بر خونریزی مطالعه ما در توافق با مطالعه ابراهیم^۵ در بیماران تحت عمل جراحی اسکلیوز است. (۹) نقش دکسمدتومیدین در تثبیت فشار خون بر اساس نتایج مطالعه حاضر در توافق با ماتریپان^۶ و همکاران است. در مطالعه آنها که بر روی جراحی ستون فقرات بررسی شده بود نیز نشان داده شد که دکسمدتومیدین در کنترل پاسخ همودینامیک و کاهش از دست دادن خون در عمل جراحی ستون فقرات مؤثر است.^(۱۰)

باخمیس^۷ و همکاران در بیماران چاق دارای عمل بای پس معده به‌طور لاپاراسکپی از دکسمدتومیدین استفاده کردند. آنها ثبات همودینامیک، کاهش مصرف سداتیو و بی‌دردی بیشتری را در گروه دکسمدتومیدین نسبت به گروه کنترل گزارش دادند.^(۱۱)

چیراگ رامانلال پاتل^۸ و همکاران در مطالعه خود تأثیر انفوزیون دکسمدتومیدین را بر پاسخ‌های استرسی حین لوله گذاری و نیز طول جراحی بررسی کردند. دکسمدتومیدین سبب کاهش پاسخ‌های استرسی در هنگام لوله گذاری همراه افزایش کمتر ضربان قلب، فشار خون سیستولیک، دیاستولیک در گروه کنترل می‌شود. در حین جراحی نیز کاهش بیشتر فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در گروه دکسمدتومیدین مشاهده شد.^(۱۲)



شکل ۲: میانگین تغییرات فشار خون دیاستولیک



شکل ۳: میانگین تغییرات ضربان قلب

4. Mizrak
 5. OA Ibrahim
 6. Matriappan
 7. Bakhamees
 8. Chirag Ramanlal Patel

نتایج مطالعه ما هم‌راستا با اکثر مطالعات بالا است و اثرات دکسمدتومیدین را در ثبات همودینامیک در جراحی ارتوپدی تأیید می‌کند. بر اساس نتایج مطالعه حاضر و مقایسه با مطالعه‌های قبلی به نظر می‌رسد که دکسمدتومیدین می‌تواند در مورد همودینامیک حین عمل نقش محافظتی مثبتی اعمال نموده و بدین طریق در کاهش میزان خونریزی حین اعمال جراحی ارتوپدی مآزور مؤثر باشد.

REFERENCES

1. Muzi M, Goff DR, Kampine JP, Roerig DL, Ebert TJ. **Clonidine reduces sympathetic activity but maintains baroreflex responses in normotensive humans.** *Anesthesiology*. 1992; 77:864–871.
2. Ellis JE, Drijvers G, Pedlow S, Laff SP, Sorrentino MJ, Foss JF, Shah M, Busse JR, Mantha S, McKinsey J. **Premedication with oral and transdermal clonidine provides safe and efficacious postoperative sympatholysis.** *Anesth Analg*. 1994; 79:1133–1140.
3. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. **Alpha-2 and imidazoline receptor agonists: their pharmacology and therapeutic role.** *Anaesthesia*. 1999; 54:146–165.
4. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, Lipsitz SR, Breizat AH, Dellinger EP et al. **A surgical safety check list to reduce morbidity and mortality in a global population.** *N Engl J Med* 2009; 360:491–499.
5. Fuhai Ji, Zhongmin Li, Hung Nguyen, Nilas Young, Pengcai Shi, Neal Fleming, Hong Liu. **Perioperative Dexmedetomidine Improves Outcomes of Cardiac Surgery.** *Circulation*. 2013; 127: 1576-1584.
6. Jianjun Ren, Hijijun Zhang, Lining Huang, Yue Liu, Fengqin Liu and Zhenming Dong. **Protective effect of dexmedetomidine in coronary artery bypass grafting surgery.** *Exp Ther Med*. 2013; 6: 497-502.
7. Bakhamees HS, El-Halafawy YM, El-Kerdawy HM, Gouda NM, Altemyatt S. **Effects of dexmedetomidine in morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass.** *Middle East J Anesthesiol*. 2007; 19:537–51.
8. Mizrak A, Karatas E, Saruhan R, Kara F, Oner U, Saricicek V, Baysal E. **Does dexmedetomidine affect intraoperative blood loss and clotting tests in pediatric adenotonsillectomy patients?** *J Surg Res*. 2013 Jan; 179(1):94-8.
9. Osama albraheIm, alsIddlky abdulmOnem, Jumana baaJ, Tariq alZahranI and VIncent Arlet. **Esmolol versus Dexmedetomidine in scoliosis surgery: Study on intraoperative blood loss and hemodynamic changes.** *M.E.J. Anesth*. 2013;22 (1).
10. Mariappan R, Ashokkumar H, Kuppaswamy B. **Comparing the effects of oral clonidine from premedication with intraoperative dexmedetomidine infusion on anesthetic requirement and recovery anesthesia in patients undergoing major spine surgery.** *J Neurosurg Anesthesiol*. 2014 Jul; 26(3):192-7.
11. Bakhamees HS, El-Halafawy YM, El-Kerdawy HM, Gouda NM, Altemyatt S. **Effects of dexmedetomidine in morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass.** *Middle East J Anesthesiol*. 2007; 19:537–51.
12. Chirag Ramanlal Patel, Smita R Engineer, Bharat J Shah, and S Madhu. **Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine on perioperative haemodynamic changes and postoperative recovery.** A study with entropy analysis. *Indian J Anaesth*. 2012 Nov-Dec; 56(6): 542–546