

بررسی تأثیر کتامین و دگزامتازون بر روی فراوانی و شدت سرفه‌ی ناشی از فتانیل

ریحانک طلاکوب^۱، آناهیتا هیرمن‌پور^۲، طاهره غلامزاده^۳، پریسا جلیلیان‌فر^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: تجویز وریدی فتانیل در طی القای بیهوشی عمومی اغلب باعث تحریک سرفه با فراوانی بین ۸۰-۱۸ درصد می‌شود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی و مقایسه‌ی اثرات کتامین و دگزامتازون بر روی کاهش سرفه در بیماران کاندیدای بیهوشی عمومی با استفاده از فتانیل انجام شد.

روش‌ها: در طی یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور، ۹۹ بیمار با درجه‌ی ASA American Society of Anesthesiologists I و II در سنین ۱۸-۶۴ سال کاندیدای بیهوشی عمومی با استفاده از فتانیل مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران به صورت تصادفی و مساوی به ۳ گروه دریافت کننده‌ی کتامین (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم)، گروه دگزامتازون (۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم) و گروه دارونما (۵ میلی‌لیتر نرمال‌سالین) تقسیم شدند. کلیه‌ی داروها یک دقیقه قبل از تجویز ۲/۵ میکروگرم/کیلوگرم فتانیل تجویز شد. علائم حیاتی، تعداد و شدت سرفه اندازه‌گیری و ثبت گردید. آنالیز آماری با استفاده از آزمون‌های One-way ANOVA و Kruskal-Wallis صورت گرفت.

یافته‌ها: فراوانی سرفه به طور معنی‌داری در گروه کتامین (۸۱/۸ درصد) در مقایسه با گروه‌های دگزامتازون (۹۰/۹ درصد) و دارونما (۹۳/۱ درصد) کمتر بود (P = ۰/۰۳). شدت سرفه، به طور معنی‌داری در گروه کتامین (ملازم ۱۸/۲ درصد، متوسط ۷۸/۸ درصد و شدید ۳۰/۰ درصد) در مقایسه با گروه دارونما (ملازم ۹/۱ درصد، متوسط ۲۲/۷ درصد و شدید ۱۸/۲ درصد) کمتر بود (P = ۰/۰۰۴). همچنین، تفاوت‌های معنی‌داری بین سه گروه در تغییرات فشار خون سیستول و دیاستول و ضربان قلب وجود داشت (P < ۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: تجویز دز کم کتامین، می‌تواند به طور مؤثری تعداد و شدت سرفه‌ی ناشی از فتانیل را در بیماران کاندیدای بیهوشی عمومی در حین القای بیهوشی کاهش دهد.

واژگان کلیدی: سرفه، بیهوشی، دگزامتازون، فتانیل، کتامین

ارجاع: طلاکوب ریحانک، هیرمن‌پور آناهیتا، غلامزاده طاهره، جلیلیان‌فر پریسا. بررسی تأثیر کتامین و دگزامتازون بر روی فراوانی و شدت سرفه‌ی

ناشی از فتانیل. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۶۸): ۱۱۰-۱۰۴

در یک مورد گزارش شده، سرفه‌ی ناشی از فتانیل در یک پسر بچه‌ی ۷ ساله، باعث Petechia اطراف اریبت شده است (۳).

در مطالعات مختلف، روش‌ها و داروهای گوناگونی جهت پیش‌گیری یا کاهش شدت سرفه در حین القای بیهوشی عمومی و یا حین خروج از بیهوشی بررسی شده است. استفاده از ماسک حلقی، خروج لوله در مراحل عمیق بیهوشی، تجویز آلفتانیل، رمی فتانیل و لیدوکائین موضعی یا داخل وریدی از این جمله هستند که هر کدام از این روش‌ها با درصدی از موفقیت همراه بوده است (۳). در اغلب موارد، این پدیده خود محدود شونده است، اما در مواردی هم

مقدمه

سرفه از عوارض ناخواسته‌ای است که حین القای بیهوشی عمومی و نیز بعد از خروج لوله در بیمارانی که جهت عمل جراحی لوله‌گذاری شده‌اند، روی می‌دهد (۱). این رفلکس می‌تواند احساس ناخوشایند شدیدی برای بیمار ایجاد کند. این عارضه، به طور معمول گذرا و خود محدود شونده می‌باشد؛ هر چند که می‌تواند باعث آثار نامطلوب در بعضی از بیماران با بیماری‌های زمینه‌ای (آریتمی، شکستگی دنده، سردرد، آمفیژم ریوی، باز شدن زخم‌های جراحی و افزایش فشار داخل جمجمه‌ای، داخل چشمی و یا داخل شکمی) شود (۲). حتی

۱- دانشیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۱۰ میلی‌گرم دگزامتازون وریدی ۵ دقیقه قبل از تزریق فتانیل می‌تواند میزان بروز سرفه‌ی ناشی از فتانیل را کاهش دهد (۹). در مطالعه‌ی دیگری نیز نشان داده شد که تزریق ۱۰ میلی‌گرم دگزامتازون باعث کاهش میزان بروز و شدت سرفه‌ی ناشی از فتانیل می‌شود (۱۰). در مطالعه‌ای که بر روی تنفس آبروسل‌های کورتیکو استروئید بکلومتازون طی ۱۵ دقیقه قبل از ورود به اتاق عمل صورت گرفت، نشان داده شد که میزان سرفه‌ی ناشی از فتانیل به طور معنی‌داری کاهش یافت (۱۱).

تا زمان انجام مطالعه‌ی حاضر، تأثیر دگزامتازون در مقایسه با کتامین در کاهش سرفه‌های ناشی از فتانیل به صورت هم‌زمان مورد بررسی قرار نگرفته بود. از این رو، طی این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، تأثیر دگزامتازون و کتامین در کاهش سرفه‌ی ناشی از فتانیل هنگام القای بیهوشی عمومی در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان بررسی و مقایسه گردید.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور بر روی تعداد ۹۹ بیمار کاندیدای بیهوشی عمومی با هدف بررسی تأثیر دگزامتازون و کتامین در کاهش سرفه‌ی ناشی از فتانیل هنگام القای بیهوشی عمومی در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان صورت گرفت. قبل از شروع مطالعه، تمام مراحل پژوهش و عوارض احتمالی آن برای تمامی بیماران شرکت کننده در این مطالعه توضیح داده شد و رضایت آگاهانه‌ی کتبی از آن‌ها دریافت گردید. مطالعه‌ی حاضر در کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب شد. نمونه‌گیری برای این مطالعه به صورت بلوکی صورت گرفت و بیماران در سه گروه دریافت کننده‌ی کتامین، دگزامتازون و دارونما قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل درجه‌ی I و II (ASA) American Society of Anesthesiologists با محدودی سنی ۶۵-۱۸ سال و کاندیدای عمل جراحی انتخابی تحت بیهوشی عمومی با استفاده از فتانیل بودند. معیارهای عدم ورود شامل ابتلا به آسم، سرفه‌ی مزمن، سابقه‌ی عفونت دستگاه تنفسی فوقانی در کمتر از دو هفته‌ی اخیر، سابقه‌ی بیماری کبدی و کلیوی، درمان با داروهای مهار کننده‌ی آنزیم تبدیل کننده‌ی آنژیوتانسین طی دو هفته‌ی اخیر، درمان با برونکودیلاتور و استروئید، مصرف ضد افسردگی در دو هفته‌ی اخیر می‌باشد. معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم تکمیل اطلاعات تا پایان جراحی به هر دلیلی و تغییر در تکنیک عمل و بیهوشی می‌باشند.

در گروه کتامین، بیماران ۵ سی‌سی نرمال‌سالین، ۵ دقیقه قبل از

می‌تواند منجر به عوارض جدی همانند آسپیراسیون ریوی، ادم ریه، آریتمی و یا ایست قلبی شود (۴). بنابراین، پیش‌گیری از سرفه‌ی ناشی از فتانیل ضروری می‌باشد.

فتانیل، یک مخدر سنتتیک است که به طور گسترده به عنوان پیش‌دارو برای کم کردن اضطراب و کاهش درد ناشی از عمل جراحی طی القای بیهوشی عمومی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۵). فتانیل، به عنوان یک داروی مورد استفاده در بیهوشی دارای خصوصیتی نظیر اثر سریع، مدت اثر کوتاه، بی‌دردی شدید، پایداری قلبی-عروقی و آزادسازی اندک هیستامین می‌باشد. فتانیل، می‌تواند بدون سرکوب قلبی-عروقی و بدون ترشح هیستامین، سبب کاهش سریعی در پاسخ‌های بدن به استرس‌های القای بیهوشی عمومی گردد و همچنین، بی‌دردی مؤثری را در برش جراحی ایجاد کند. این ویژگی‌ها، موجب استفاده‌ی روزافزون از آن گردیده است. سرفه‌ی واکنشی، پس از تزریق بولوس وریدی فتانیل در مطالعات گوناگون با شیوعی بین ۸۰-۱۸ درصد گزارش شده است (۶).

مکانیسم دقیق ایجاد سرفه‌ی ناشی از فتانیل به طور کامل شناخته نشده است، اما مکانیسم‌های متعددی نظیر مهار مرکزی سمپاتیک و به دنبال آن، غالب شدن واگ، فعال‌سازی C-fiber، تغییر شکل دیواره‌ی مجاری تنفسی که منجر به تحریک گیرنده‌ها و به دنبال آن انقباض رفلکسی برونش‌ها و ایجاد سرفه می‌شود، مطرح شده است (۶).

تاکنون مداخلات دارویی زیادی برای کاهش بروز سرفه‌ی ناشی از فتانیل صورت گرفته است که با توجه به شناخته شدن آمینو اسیدهای تحریکی و آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی N-متیل-D-آسپاراتات به عنوان تنظیم کننده‌های رفلکس سرفه در این مطالعات از دارویی‌هایی همچون آنتاگونیست گیرنده‌ی N-متیل-D-آسپاراتات، بنزودیازپین‌ها، پروپوفول، آلفا-۲ آگونیست، آتروپین، سالیوتامول، بتا-۲ آدرنرژیک، برونکودیلاتور، بکلومتازون و سدیم کروموجلکات استفاده شده است (۳).

کتامین وریدی نیز یک آنتاگونیست گیرنده‌ی N-متیل-D-آسپاراتات است که به واسطه‌ی اثرات ضد درد و برونکودیلاتاسیونی خود شناخته می‌شود (۷). همچنین، کتامین به واسطه‌ی اثراتی که بر روی سیستم سمپاتیک گشاد کننده‌ی تراشه دارد، به عنوان یک بیهوش کننده‌ی وریدی برای بیماران مبتلا به آسم که نیازمند ایستوبه شدن برای بهبود علایم آسم نظیر تنگی نفس و سرفه دارند، مورد استفاده قرار می‌گیرد (۸).

در این زمینه، کورتیکو استروئیدها نیز به علت مهار تحریک پذیری مجاری هوایی، کاهش ادم مخاطی و پاسخ‌های التهابی راه هوایی برای کاهش سرفه‌ی ناشی از بیهوشی توسط فتانیل مورد استفاده قرار می‌گیرند. Lin و همکاران، نشان داده‌اند که تزریق

استفاده گردید. توزیع و ارتباط بین متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون χ^2 مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌ها بر اساس میانگین \pm انحراف معیار و تعداد (درصد) بیان شد و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تعداد ۹۹ بیمار کاندیدای بیهوشی عمومی با فتانیل وارد مطالعه و به سه گروه تقسیم شدند. میانگین سنی گروه دریافت‌کننده‌ی کتابمین $12/80 \pm 43/21$ ، در گروه دریافت‌کننده‌ی دگزاتازون $12/74 \pm 40/27$ و در گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما $11/63 \pm 41/81$ سال می‌باشد. تفاوت معنی‌داری بین سه گروه از نظر سن وجود ندارد ($P = 0/63$). در گروه دریافت‌کننده‌ی کتابمین ۵۴/۵ درصد بیماران را مردان تشکیل می‌دهد و این میزان در گروه دریافت‌کننده‌ی دگزاتازون ۶۳/۶ درصد و در گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما ۶۰/۶ درصد می‌باشد که تفاوت معنی‌داری را از نظر جنسیت بین سه گروه نشان نمی‌دهد ($P = 0/61$). از آن جایی که بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه به خوبی از نظر سن و جنس همسان‌سازی شده بودند، تفاوت معنی‌داری بین آن‌ها از نظر متغیرهای دموگرافیک تأثیرگذار بر روی نتایج اصلی مطالعه وجود نداشت. سایر اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران شرکت‌کننده در هر سه گروه در جدول ۱ آمده است.

از نظر تعداد سرفه در گروه دریافت‌کننده‌ی کتابمین ۱۸/۲ درصد بیماران بدون سرفه و ۵۱/۵ درصد بیماران سرفه‌ی ملایم و ۳۰/۳ درصد بیماران سرفه‌ی متوسط داشتند و در گروه دریافت‌کننده‌ی دگزاتازون، ۹/۱ درصد از بیماران بدون سرفه، ۶۶/۷ درصد بیماران سرفه‌ی ملایم و ۲۴/۲ درصد از بیماران سرفه‌ی متوسط داشتند و در گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما ۶/۱ درصد بیماران بدون سرفه، ۴۵/۵ درصد از بیماران سرفه‌ی ملایم، ۴۵/۵ درصد از بیماران سرفه‌ی متوسط و ۳/۰ درصد از بیماران سرفه‌ی شدید داشتند. تفاوت معنی‌داری از جهت تعداد سرفه بین سه گروه شرکت‌کننده در مطالعه مشاهده شد ($P = 0/03$). از نظر شدت سرفه در گروه دریافت‌کننده‌ی کتابمین ۱۸/۲ درصد از بیماران سرفه با درجه‌ی صفر، ۷۸/۸ درصد از بیماران سرفه با درجه‌ی ۱ و ۳/۰ درصد از بیماران سرفه با درجه‌ی ۲ و در گروه دریافت‌کننده‌ی دگزاتازون ۱۲/۱ درصد از بیماران سرفه با درجه‌ی صفر، ۷۸/۸ درصد از بیماران سرفه با درجه‌ی ۱ و ۹/۱ درصد از بیماران سرفه با درجه‌ی ۲ داشتند و در گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما ۹/۱ درصد از بیماران سرفه با درجه‌ی صفر، ۷۲/۷ درصد از بیماران سرفه با درجه‌ی ۱ و ۱۸/۲ درصد از بیماران سرفه با درجه‌ی ۲ داشتند. تفاوت معنی‌داری بین سه گروه از نظر شدت سرفه وجود داشت ($P = 0/04$).

تزریق فتانیل و ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم کتابمین در ۵ سی‌سی نرمال‌سالین یک دقیقه قبل از تزریق فتانیل دریافت کردند. در گروه دگزاتازون، بیماران ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم دگزاتازون در ۵ سی‌سی نرمال‌سالین، ۵ دقیقه قبل از تزریق فتانیل و ۵ سی‌سی نرمال‌سالین ۱ دقیقه قبل از تزریق فتانیل دریافت کردند. در گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما نیز بیماران ۵ سی‌سی نرمال‌سالین، ۵ دقیقه قبل از تزریق فتانیل و ۵ سی‌سی نرمال‌سالین ۱ دقیقه قبل از تزریق فتانیل دریافت کردند. در کلیه‌ی بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه، فتانیل با دز ۲/۵ میکروگرم/کیلوگرم به صورت وریدی، ۵ دقیقه بعد از تزریق نرمال‌سالین و در طول مدت بیش از ۲ ثانیه تزریق گردید. کلیه‌ی بیماران به صورت مداوم با الکتروکاردیوگرام، پالس‌اکسی‌متری و اندازه‌گیری فشار خون تحت مراقبت و پایش قرار گرفتند. پژوهشگری که از تزریق نوع داروهای بی‌اطلاع بود، تعداد و شدت سرفه‌ها را در تنها یک بار دو دقیقه بعد از تزریق فتانیل بر اساس طبقه‌بندی‌های زیر ثبت می‌نماید.

تعداد سرفه‌ها بر اساس بدون سرفه (۰)، ملایم (۱-۲)، متوسط (۳-۴) و شدید (۵) تقسیم‌بندی شد. شدت سرفه‌ها بر اساس درجه‌ی (Grade) صفر (بدون سرفه)، درجه‌ی ۱ (سرفه‌ی کمتر از ۳ ثانیه) و درجه‌ی ۲ (سرفه‌ی بیشتر از ۳ ثانیه) تقسیم‌بندی شد. ضربان قلب، فشار خون سیستول و دیاستول و درصد اشباع اکسیژن خون شریانی قبل از تزریق هر گونه دارو و دو دقیقه بعد از تزریق فتانیل، اندازه‌گیری و ثبت گردید. تمام بیماران در طول مطالعه، اکسیژن از طریق ماسک صورت دریافت کردند. همچنین، عوارض جانبی ناشی از تزریق فتانیل، کتابمین، دگزاتازون مانند آبنه، تهوع، استفراغ، رژیدیتی (Rigidity) عضلات قفسه‌ی صدری، افت فشار خون، دپرسیون (Depression) تنفسی، بی‌قراری، درد محل تزریق، برادری‌کاردی و تغییرات سطح هوشیاری قبل از القای بیهوشی عمومی ثبت گردید. بیماران به صورت تصادفی در گروه‌ها قرار گرفتند. بیماران و پژوهشگران از نوع مداخله‌ی دریافتی برای هر فرد آگاهی نداشتند و از این رو، مطالعه به صورت دو سو کور صورت گرفت.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) صورت گرفت. با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov، توزیع طبیعی داده‌ها بررسی شد و بر حسب آن، از آزمون‌های پارامتریک و یا غیر پارامتریک برای واکاوی داده‌های کمی استفاده می‌شود. به منظور مقایسه‌ی بین هر کدام از متغیرهای کمی بین سه گروه مورد مطالعه از آزمون‌های One-way ANOVA و Kruskal-Wallis استفاده گردید. به منظور مقایسه‌ی میانگین‌ها بین هر دو گروه شرکت‌کننده در این مطالعه، آزمون‌های Independent t و Mann-Whitney

جدول ۱. تأثیر کتامین، دگزامتازون و دارونما بر روی عوامل همودینامیک و بالینی بیماران شرکت کننده در مطالعه ($n = 33$ در هر سه گروه).

مقدار P	گروه دارونما	گروه دگزامتازون	گروه کتامین	متغیرهای همودینامیک و بیهوشی
۰/۶۳	۴۱/۸۱ ± ۱۱/۶۳	۴۰/۲۷ ± ۱۲/۷۴	۴۳/۱۲ ± ۱۲/۸۰	سن (سال) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۶۱	۲۰ (۶۰/۶)	۲۱ (۶۳/۶)	۱۸ (۵۴/۵)	جنس [تعداد (درصد)]
۰/۱۵	۱۳ (۳۹/۴)	۱۲ (۳۶/۴)	۱۵ (۴۵/۵)	مؤنث
۰/۷۱	۱۷۳/۱۸ ± ۷/۳۴	۱۷۱/۳۳ ± ۷/۸۵	۱۶۹/۶۰ ± ۷/۰۵	قد (سانتی‌متر) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۳۲	۷۴/۴۲ ± ۱۱/۳۸	۷۳/۳۹ ± ۹/۱۱	۷۲/۴۸ ± ۸/۲۲	وزن (کیلوگرم) (میانگین ± انحراف معیار)
	۱۷/۱۶	۱۴/۱۹	۱۳/۲۰	ASA (درجات ۱ و ۲)
۰/۰۳	۲ (۶/۱)	۳ (۹/۱)	۶ (۱۸/۲)	تعداد سرفه [تعداد (درصد)]
	۱۵ (۴۵/۵)	۲۲ (۶۶/۷)	۱۷ (۵۱/۵)	بدون سرفه
	۱۵ (۴۵/۵)	۸ (۲۴/۲)	۱۰ (۳۰/۳)	ملایم
	۱ (۳/۰)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	متوسط
۰/۰۴	۳ (۹/۱)	۴ (۱۲/۱)	۶ (۱۸/۲)	شدت سرفه [تعداد (درصد)]
	۲۴ (۷۲/۷)	۲۶ (۷۸/۸)	۲۶ (۷۸/۸)	درجه‌ی ۱
	۶ (۱۸/۲)	۳ (۹/۱)	۱ (۳/۰)	درجه‌ی ۲
< ۰/۰۱	-۴/۱۲ ± ۹/۵۰	-۷/۲۱ ± ۶/۶۶	۴/۰۳ ± ۷/۶۴	تغییرات فشار خون سیستول (میلی‌متر جیوه)
				(میانگین ± انحراف معیار)
< ۰/۰۱	-۳/۸۷ ± ۷/۸۹	-۴/۸۷ ± ۸/۵۳	۲/۷۵ ± ۵/۴۳	تغییرات فشار خون دیاستول (میلی‌متر جیوه)
				(میانگین ± انحراف معیار)
۰/۱۷	-۰/۴۵ ± ۵/۴۵	۰/۶۹ ± ۲/۶۹	-۲/۱۸ ± ۱۶/۹۱	تغییرات درصد اشباع اکسیژن (درصد)
				(میانگین ± انحراف معیار)
< ۰/۰۱	-۴/۸۴ ± ۶/۶۹	-۹/۷۵ ± ۱۴/۷۳	۰/۱۵ ± ۴/۶۹	تغییرات تعداد ضربان قلب (bpm)
				(میانگین ± انحراف معیار)

ASA: American Society of Anesthesiologists

صورت گرفت. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که استفاده از کتامین در مقایسه با دگزامتازون و دارونما تأثیر بیشتری در کاهش تعداد و شدت سرفه‌ها پس از القای بیهوشی توسط فتانیل دارد. همچنین، میزان تغییرات فشار خون سیستول و دیاستول و تعداد ضربان قلب در گروه دریافت کننده‌ی کتامین بیش از گروه دریافت کننده‌ی دگزامتازون و گروه دریافت کننده‌ی دارونما بود. مکانیسم‌های سرفه‌ی ناشی از فتانیل به خوبی شناخته نشده است، اما نظریه‌های متعددی در این زمینه مطرح شده‌اند، از جمله این که فتانیل با مهار سمپاتیک موجب بروز اثرات واگ و به دنبال آن تنگ شدن برونش‌ها و سرفه می‌شود. کاهش سرفه‌ی ناشی از فتانیل پس از تجویز داروهای برونکودیلاتور از این نظریه که فتانیل از طریق تنگ کردن برونش‌ها موجب سرفه می‌شود، حمایت می‌کند (۵). به علاوه، آزاد شدن مواد شبه هیستامینی و نوروپپتیدهای ناشی از تجویز وریدی فتانیل و رژییدی عضلانی که منجر به بسته شدن ناگهانی تارهای صوتی یا انسداد سوپراگلوتیک می‌شود نیز نظریه‌های احتمالی در بروز سرفه‌ی ناشی از فتانیل هستند (۱۲).

در مطالعه‌ی Yeh و همکاران، تعداد ۳۶۰ بیمار کاندیدای بیهوشی عمومی به کمک فتانیل مورد بررسی قرار گرفتند (۱۳). در این مطالعه، بیماران به صورت تصادفی به دو گروه دریافت کننده‌ی

تغییرات فشار خون سیستول، فشار خون دیاستول و ضربان قلب به طور معنی‌داری در گروه دگزامتازون بیشتر از دو گروه دیگر و در گروه کتامین بیشتر از گروه دارونما بود ($P < 0/01$). با این وجود، تفاوت معنی‌داری بین سه گروه از نظر میانگین تغییرات درصد اشباع اکسیژن بین سه گروه یافت نشد ($P = 0/17$).

در خصوص عوارض مشاهده شده حین استفاده از داروهای مورد مطالعه، فراوانی عوارض افت سطح هوشیاری، درد پس از تزریق، برادری‌کاردی و رژییدی عضلات تنفسی تفاوت معنی‌داری بین سه گروه یافت شد ($P < 0/05$). رژییدی عضلات تنفسی، افت سطح هوشیاری و برادری‌کاردی در گروه دریافت کننده‌ی دگزامتازون بیش از دو گروه دیگر بود و عارضه‌ی درد تزریق در گروه دریافت کننده‌ی کتامین بیش از دو گروه دیگر بود ($P < 0/05$). با این وجود، تفاوت معنی‌داری بین سه گروه از نظر فراوانی دپرسیون تنفسی، بی‌قراری، کاهش سطح فشار خون، تهوع و استفراغ یافت نشد ($P > 0/05$).

بحث

مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی تأثیر دگزامتازون و کتامین در کاهش سرفه‌ی ناشی از فتانیل هنگام القای بیهوشی عمومی بر روی ۹۹ بیمار

تحریکی اطراف آن و در نهایت، باعث رفلکس سرفه از طریق راه‌های اوران واگ می‌گردد، به نظر می‌رسد کورتیکو استروئیدهایی نظیر دگزامتازون با مکانیسم کاهش تحریک پذیری برونکیال و ادم مخاطی، باعث کاهش بروز سرفه شوند (۱۰). همچنین، نتایج مطالعه نشان می‌دهد که عوارضی همچون درد پس از تزریق، ریژیدیتی عضلات تنفسی، افت سطح هوشیاری و برادی‌کاردی در گروه دریافت‌کننده‌ی کتامین به طور معنی‌داری بیشتر از دو گروه دیگر بود.

از جمله محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، می‌توان به حجم پایین نمونه‌ی مورد بررسی در هر گروه، عدم بررسی تأثیر هم‌زمان استفاده از دگزامتازون و کتامین تحت گروه جداگانه‌ای از مطالعه، عدم بررسی سطح خونی لازم و نیز زمان و سرعت مناسب تزریق کتامین جهت رسیدن به بیشترین میزان کارایی جهت مطالعه‌ی کاهش سرفه در بیماران تحت بیهوشی عمومی با استفاده از فتانیل اشاره کرد. از این رو، مطالعات دیگری با حجم نمونه‌ی بیشتر و بررسی دزهای متفاوت در تزریق کتامین و مقایسه‌ی آن با سایر داروهای مؤثر در این زمینه پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه‌گیری نهایی این که استفاده از کتامین در مقایسه با دگزامتازون و دارونما باعث کاهش چشم‌گیر در تعداد و شدت سرفه و همچنین، بهبود همودینامیک ناشی از فتانیل حین بیهوشی عمومی می‌گردد. کتامین در مقایسه با دگزامتازون و دارونما باعث کاهش معنی‌داری در تعداد و شدت سرفه‌ی ناشی از فتانیل حین بیهوشی عمومی می‌گردد. با این وجود، استفاده از کتامین با تغییرات همودینامیک و نیز عوارض بسیاری در مقایسه با گروه دریافت‌کننده‌ی دگزامتازون و دارونما همراه می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی با کد ۳۹۵۶۰۷ می‌باشد. منابع مالی طرح حاضر توسط دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین گردید. همچنین، محققین بر خود لازم می‌دانند که از همکاری‌های ارزشمند جناب آقای دکتر مهرداد فرخی در تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها تشکر و قدردانی نمایند.

کتامین و دارونما تقسیم شدند. اگر چه در این مطالعه، تأثیر کتامین با دگزامتازون مورد مقایسه قرار نگرفت، اما مشابه مطالعه‌ی حاضر، یافته‌های مطالعه‌ی آن‌ها نشان می‌دهد که میزان بروز و شدت سرفه در گروه دریافت‌کننده‌ی کتامین (۷/۲ درصد) بیشتر از گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما می‌باشد. تفاوت قابل ملاحظه بین میزان بروز سرفه در گروه کتامین در این مطالعه (۷/۲ درصد) و مطالعه‌ی حاضر (۸۱/۸ درصد) می‌تواند به علت تفاوت در حجم نمونه‌ها، دز فتانیل و یا سرعت تزریق فتانیل باشد.

در مطالعه‌ی مشابه دیگری که توسط Guler و همکاران صورت گرفت، تعداد ۳۶۸ بیمار کاندیدای عمل جراحی انتخابی تحت بیهوشی عمومی توسط فتانیل به سه گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما، گروه دریافت‌کننده‌ی کتامین و گروه دریافت‌کننده‌ی لیدوکائین تقسیم شدند (۱۴). نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که کتامین، به طور مؤثری باعث کاهش تعداد و شدت سرفه نسبت به گروه دارونما می‌شود. همچنین، نتایج مطالعه‌ی آن‌ها نشان می‌دهد که این اثرات ضد سرفه در گروه دریافت‌کننده‌ی کتامین از گروه دریافت‌کننده‌ی لیدوکائین نیز به طور معنی‌داری بیشتر می‌باشد.

در مطالعه‌ی Saleh و همکاران بر روی ۴۰۰ بیمار کاندیدای بیهوشی عمومی، بیماران به چهار گروه دریافت‌کننده‌ی کتامین، گروه دکسمتومیدین، گروه کتامین + دکسمتومیدین و گروه دارونما تقسیم شدند (۱۵). نتایج این مطالعه نیز مشابه با مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که کتامین می‌تواند به طور مؤثری باعث کاهش میزان بروز و شدت سرفه‌ی ناشی از فتانیل در بیماران کاندیدای بیهوشی عمومی شود. همچنین، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تأثیر کتامین به همراه دکسمتومیدین به طور هم‌زمان اثرات ضد سرفه‌ی بیشتری نسبت به استفاده‌ی هر کدام به تنهایی دارد. این در حالی است که در مطالعه‌ی حاضر، نتایج استفاده‌ی هم‌زمان کتامین و دگزامتازون مورد بررسی قرار نگرفت که ممکن بود نتایج مشابه را نشان دهد. از آن جایی که فتانیل باعث انقباض عضلات صاف تراکتال و در نتیجه تغییر شکل دیواره‌ی تراکتوبرونکیال و به دنبال آن تحریک گیرنده‌ی

References

- Shuying L, Ping L, Juan N, Dong L. Different interventions in preventing opioid-induced cough: A meta-analysis. *J Clin Anesth* 2016; 34: 440-7.
- Wang K, Milojevic N, Sheinman B, Usmani OS. Cough management in primary, secondary and tertiary settings. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 47: 93-8.
- Kim JE, Min SK, Chae YJ, Lee YJ, Moon BK, Kim JY. Pharmacological and nonpharmacological prevention of fentanyl-induced cough: A meta-analysis. *J Anesth* 2014; 28(2): 257-66.
- Song WJ, Morice AH. Cough hypersensitivity syndrome: A few more steps forward. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9(5): 394-402.
- El Baissari MC, Taha SK, Siddik-Sayyid SM. Fentanyl-induced cough--pathophysiology and prevention. *Middle East J Anaesthesiol* 2014; 22(5): 449-56.
- Du BX, Cao L, Zhao WL, Xu ZH, Song J, Shi XY. Pre-emptive small dose of fentanyl suppresses fentanyl-induced cough: a meta-analysis of

- randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(4): 826-36.
7. Rajan S, Malayil GJ, Varghese R, Kumar L. Comparison of usefulness of ketamine and magnesium sulfate nebulizations for attenuating postoperative sore throat, hoarseness of voice, and cough. *Anesth Essays Res* 2017; 11(2): 287-93.
 8. Hendaus MA, Jomha FA, Alhammadi AH. Is ketamine a lifesaving agent in childhood acute severe asthma? *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 273-9.
 9. Lin JA, Chen FC, Lee MS, Horng HC, Cherng CH, Yeh CC, et al. Intravenous dexamethasone pretreatment reduces fentanyl-induced cough. *J Formos Med Assoc* 2007; 106(8): 649-55.
 10. Yu MS, Kim JY, Kim HY. Intravenous dexamethasone pretreatment reduces remifentanyl induced cough. *Korean J Anesthesiol* 2011; 60(6): 403-7.
 11. Agarwal A, Azim A, Ambesh S, Bose N, Dhiraj S, Sahu D, et al. Salbutamol, beclomethasone or sodium chromoglycate suppress coughing induced by iv fentanyl. *Can J Anaesth* 2003; 50(3): 297-300.
 12. Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain* 2014; 15(12): 1215-26.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Saleh AJ, Zhang L, Hadi SM, Ouyang W. A priming dose of intravenous ketamine-dexmedetomidine suppresses fentanyl-induced coughing: a double-blind, randomized, controlled study. *Ups J Med Sci* 2014; 119(4): 333-7.

The Effect of Ketamine and Dexamethasone on Frequency and Intensity of Fentanyl-Induced Cough

Reihanak Talakoub¹, Anahita Hirmanpour², Tahereh Gholamzadeh³, Parisa Jalilianfar³

Original Article

Abstract

Background: Intravenous (IV) administration of fentanyl during induction of general anesthesia often elicits cough, with frequency of 18% to 80%. Therefore, in this study, we aimed to compare the effects of ketamine and dexamethasone on decreasing cough in patients undergoing general anesthesia with fentanyl.

Methods: During a double-blind randomized clinical trial study, 99 patients aged 18-64 years with class I and II based on the scale of American Society of Anesthesiologists (ASA) who were undergoing general anesthesia with fentanyl were investigated. Patients were randomly divided equally into 3 groups receiving ketamine (0.5 mg/kg), dexamethasone (0.1 mg/kg), and placebo (5 ml normal saline). All drugs were administered 1 minute before administration of 2.5 µg/kg fentanyl. Vital signs, and frequency and intensity of cough were measured and recorded. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA and Kruskal-Wallis tests.

Findings: The frequency of cough was significantly lower in the ketamine group (81.8%) compared with dexamethasone (90.9%) and placebo (93.1%) groups ($P = 0.03$). The intensity of cough was significantly lower in the ketamine group (mild: 18.2%; moderate: 78.8%; severe: 3.0%) compared with placebo group (mild: 9.1%, moderate: 72.7%; severe: 18.2%) ($P = 0.04$). Furthermore, there were significant differences between the three groups in variations of systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and heart rate ($P < 0.05$ for all).

Conclusion: Administration of low-dose ketamine can effectively reduce frequency and intensity of fentanyl-induced cough during anesthesia in patients undergoing general anesthesia.

Keywords: Cough, Anesthesia, Dexamethasone, Fentanyl, Ketamine

Citation: Talakoub R, Hirmanpour A, Gholamzadeh T, Jalilianfar P. **The Effect of Ketamine and Dexamethasone on Frequency and Intensity of Fentanyl-Induced Cough.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(468): 104-10.

1- Associate Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Tahereh Gholamzadeh, Email: ensieh.gholamzadeh@gmail.com