

بررسی تأثیر افزودن فوروزماید به سالی‌ن هایپرتونیک ۵ درصد بر تغییرات فشار داخل جمجمه در بیماران کاندیدای کرانیوتومی جهت رزکسیون تومورهای مغزی فوق چادرینه‌ای

مهرداد مسعودی فر^۱، شیرین شمس خرم‌آبادی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: افزایش فشار درون جمجمه، یک وضعیت تهدید کننده‌ی حیات حین اعمال جراحی کرانیوتومی است و سبب افزایش بروز عوارض و مرگ و میر در بیماران می‌شود. از این رو، یافتن راه درمان این عارضه، امری ضروری است. بنابراین، هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر افزودن فوروزماید به سالی‌ن هایپرتونیک ۵ درصد بر تغییرات فشار داخل جمجمه در بیماران کاندیدای کرانیوتومی جهت رزکسیون تومورهای مغزی فوق چادرینه‌ای بود.

روش‌ها: این مطالعه، بر روی ۶۵ بیمار کاندیدای کرانیوتومی شامل ۳۳ نفر در گروه مورد و ۳۲ نفر در گروه شاهد انجام گرفت. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند و در گروه مورد، ۵ میلی‌لیتر/کیلوگرم سالی‌ن هایپرتونیک ۵ درصد به اضافه‌ی ۰/۰۵ میلی‌لیتر/کیلوگرم فوروزماید و در گروه شاهد، سالی‌ن هایپرتونیک به اضافه‌ی ۰/۰۵ میلی‌لیتر/کیلوگرم آب مقطر تجویز شد و علائم حیاتی و فشار جمجمه در بیماران ثبت گردید.

یافته‌ها: حالت آرامش (Relaxation) بعد از باز کردن جمجمه در گروه مورد (۱/۶۶) به صورت معنی‌داری کمتر از گروه شاهد (۲/۳۷) بود ($P = ۰/۰۰۱$) و همچنین، حالت آرامش قبل از باز کردن دورا نیز در گروه مورد (۱/۳۳) به صورت معنی‌داری کمتر از گروه شاهد (۱/۸۱) بود ($P = ۰/۰۰۹$)، اما در خصوص پارامترهای همودینامیک و مدت اقامت در بیمارستان تفاوتی بین دو گروه دیده نشد ($P > ۰/۰۵۰$).

نتیجه‌گیری: افزودن فوروزماید به سالی‌ن هایپرتونیک ۵ درصد، سبب بهبود و کاهش فشار داخل جمجمه در بیماران کاندیدای کرانیوتومی جهت رزکسیون تومورهای مغزی فوق چادرینه‌ای می‌شود.

واژگان کلیدی: سالی‌ن هایپرتونیک، فوروزماید، فشار داخل جمجمه

ارجاع: مسعودی فر مهرداد، شمس خرم‌آبادی شیرین. بررسی تأثیر افزودن فوروزماید به سالی‌ن هایپرتونیک ۵ درصد بر تغییرات فشار داخل جمجمه در بیماران کاندیدای کرانیوتومی جهت رزکسیون تومورهای مغزی فوق چادرینه‌ای. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۸۳): ۶۳۶-۶۲۹

مقدمه

افزایش فشار درون جمجمه، یک عارضه‌ی شایع در بسیاری از بیماری‌های عصبی است. این افزایش فشار، می‌تواند به دلایل داخل جمجمه‌ای نظیر ایسکمی مغزی، خونریزی، تروما، تومورهای مغزی و ادم مغزی باشد و از دلایل خارج جمجمه‌ای آن، می‌توان به هیپوکسی، هایپریپیکسی، تشنج، داروها و متابولیسم آن‌ها اشاره کرد. افزایش فشار درون جمجمه، یک وضعیت تهدید کننده‌ی حیات است که میزان بروز بیماری و مرگ و میر بیماران عصبی حین اعمال جراحی کرانیوتومی را افزایش می‌دهد (۱-۲). بنابراین، کنترل و کاهش این فشار در بیهوشی بیماران کاندیدای

کرانیوتومی و باز کردن دورا به دلیل کاهش عوارض جراحی برای بیمار، رضایت جراح حین عمل و به دنبال آن موفقیت عمل جراحی، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۳). بر اساس مطالعات بسیاری که تاکنون انجام شده است، کنترل فشار درون جمجمه به زیر ۲۰ میلی‌متر جیوه حین کرانیوتومی، تأثیر چشم‌گیری بر پیش‌آگهی بیماری، مرگ و میر دو هفته بعد از عمل، طول مدت ریکاوری و طول مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (Intensive care unit) یا ICU داشته است (۴). بر همین اساس، روش‌های مختلفی جهت درمان افزایش فشار درون جمجمه تاکنون مورد مطالعه قرار گرفته و شناخته شده‌اند که از معمول‌ترین این روش‌ها، می‌توان به بالا بردن

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

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

نویسنده‌ی مسؤو: شیرین شمس خرم‌آبادی

شاهدی با روش نمونه‌گیری تصادفی منظم است که در سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ در اتاق عمل بیمارستان‌های الزهرا (س) و آیت‌اله کاشانی شهر اصفهان اجرا شد. بیماران این تحقیق، شامل کلیه‌ی بیماران سنین ۶۰-۱۸ سال مبتلا به تومورهای مغزی فوق چادرینه‌ای و کاندیدای عمل جراحی کرانیوتومی بودند. حجم نمونه، با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی میانگین‌ها و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، انحراف معیار حالت آرامش (Relaxation) معادل ۰/۶۷ و حداقل تفاوت معنی‌دار بین دو گروه معادل ۰/۵، تعداد ۲۹ نفر در هر گروه برآورد شد. جهت کاهش خطای آزمون، تعداد ۳۲ نفر در هر گروه در نظر گرفته شد. نمونه‌گیری به صورت غیر احتمالی و از نوع اتفاقی (آسان) انجام شد. معیارهای ورود شامل بیماران ۶۰-۱۸ سال مبتلا به تومورهای مغزی فوق چادرینه‌ای، کاندیدای عمل جراحی کرانیوتومی در بیمارستان‌های الزهرا (س) و آیت‌اله کاشانی، با سدیم پلاسما خون ۱۴۵-۱۳۵ میلی‌اکی‌والان/لیتر در قبل از عمل و رضایت آنان جهت شرکت در مطالعه بودند. معیارهای عدم ورود به مطالعه، شامل بیماری‌هایی بود که در شرح حال آن‌ها، سابقه‌ی نارسایی قلبی و نارسایی کلیه وجود داشت. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل عدم همکاری فرد و فوت بیمار در حین عمل، تغییر دارو یا افزودن داروی دیگر به دلیل عدم کفایت داروهای مورد مطالعه در بهبود فشار درون جمجمه و بروز حساسیت به فوروزماید بودند.

بعد از انجام هماهنگی‌های لازم، با مراجعه‌ی پژوهشگر به این بیمارستان‌ها، بیماران کاندیدای عمل جراحی کرانیوتومی انتخاب شدند و پس از جلب رضایت ایشان جهت شرکت در مطالعه، اطلاعات دموگرافیک آن‌ها، سوابق بیماری‌های دیابت و فشار خون، اعتیاد به سیگار و مواد مخدر و الکل و سابقه‌ی مصرف داروهای روان‌پزشکی در پرسش‌نامه‌ای که تهیه شده بود، ثبت گردید و در فرم جمع‌آوری اطلاعات وارد شد.

پس از تأیید کمیته‌ی اخلاق پزشکی و اخذ رضایت از بیماران، ۷۰ بیمار بر اساس معیارهای ورود و با روش نمونه‌گیری آسان وارد مطالعه شدند و به شیوه‌ی تصادفی‌سازی منظم به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند.

گروه مورد تحت تزریق وریدی ۵ میلی‌لیتر/کیلوگرم سالیین هایپرتونیک به اضافه‌ی ۰/۰۵ میلی‌لیتر/کیلوگرم فوروزماید (معادل ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و گروه شاهد تحت تزریق وریدی ۵ میلی‌لیتر/کیلوگرم سالیین هایپرتونیک ۵ درصد به اضافه‌ی ۰/۰۵ میلی‌لیتر/کیلوگرم آب مقطر به صورت تزریق طی مدت ۲۰ دقیقه قرار گرفتند. درمان اسموتیک بلافاصله پس از القای بیهوشی آغاز شد.

سر بیمار، آرام‌بخشی، هایپرونتیلیسیون (با مکانیسم انقباض عروق مغزی)، هیپوترمی (در صورتی که شرایط جراحی اجازه بدهد) و هایپراسمولارترایی اشاره کرد. از معمول‌ترین داروهای مورد استفاده در اسموتیک‌تراپی، می‌توان به مانیتول، سالیین هایپرتونیک و فوروزماید اشاره کرد (۴).

در سال‌های اخیر، سالیین هایپرتونیک در غلظت‌های بین ۳-۲۳/۴ درصد مورد مصرف قرار گرفته است. سالیین هایپرتونیک، ویسکوزیته‌ی خون را کاهش می‌دهد و به دلیل خواص رئولوژیک، خون‌رسانی مغز و اکسیژن‌رسانی مغز را بهبود می‌بخشد. همچنین، موجب انقباض عروق مغزی می‌شود و بدین ترتیب، Intracranial pressure (ICP) را کاهش می‌دهد. نقش‌های دیگری شامل تنظیم کننده‌ی سیستم ایمنی و کاهش تولید Cerebrospinal fluid (CSF) برای سالیین هایپرتونیک شناخته شده است (۵-۸). تحقیقات متعددی به مقایسه‌ی اثر مانیتول و سالیین هایپرتونیک پرداخته‌اند که در برخی از این پژوهش‌ها، سالیین هایپرتونیک به عنوان یک جایگزین مناسب و مؤثر برای مانیتول معرفی شده است (۷).

از طرف دیگر، فوروزماید یک دیورتیک قوس هنله است که با کاهش محتوای آب مغز در بیماران عصبی، فشار درون جمجمه را کاهش می‌دهد. فوروزماید در سال ۱۹۶۰ برای اولین بار به عنوان یک کاهنده‌ی فشار درون جمجمه معرفی شد (۹). در پژوهشی دیده شد که اضافه کردن فوروزماید به مانیتول، عوارض مانیتول به تنهایی شامل عدم تعادل الکترولیت‌ها، هیپوکالمی، هیپوولمی و غیره را حذف می‌کند یا کاهش می‌دهد (۱۰).

از آن جایی که سالیین هایپرتونیک جایگزین مناسبی برای مانیتول است و با توجه به مطالعاتی که در زمینه‌ی اثر ترکیبی مانیتول-فوروزماید انجام شده است، به نظر می‌رسد ترکیب سالیین هایپرتونیک-فوروزماید نیز دارای اثری بهتر و بیشتری نسبت به سالیین هایپرتونیک به تنهایی است (۱۱-۱۲).

با نظر به نتایج مطالعاتی که در رابطه با اثر ترکیبی مانیتول و فوروزماید انجام شده است و با توجه به این نکته که سالیین هایپرتونیک جایگزین یا بر اساس بعضی مقالات مؤثرتر از مانیتول است؛ همین‌طور عدم انجام مطالعه بر ترکیب سالیین هایپرتونیک ۵ درصد و فوروزماید و بی‌سابقه بودن این پژوهش در ایران، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر ترکیبی سالیین هایپرتونیک ۵ درصد و فوروزماید بر تغییرات فشار درون جمجمه در کرانیوتومی بیماران مبتلا به تومورهای مغزی فوق چادرینه‌ای انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه، از نوع کارآزمایی بالینی آینده‌نگر و دو سو کور مورد-

دیاستول و متوسط شریانی هر ۳۰ دقیقه از زمان شروع عمل تا پایان آن، میزان رضایتمندی جراح از درمان اسموتیک در پایان عمل بود. شکل ۱ فلوجارت انجام مطالعه را نشان می‌دهد.

تکمیل مرحله سوم، پس از پایان یافتن عمل و شامل طول مدت عمل جراحی از اولین برش تا آخرین بخیه‌ی پوست، طول مدت اقامت بیمار در ریکاوری از زمان حضور در ریکاوری تا زمانی که بیمار قابلیت ترخیص از ریکاوری را داشته باشد، بود.

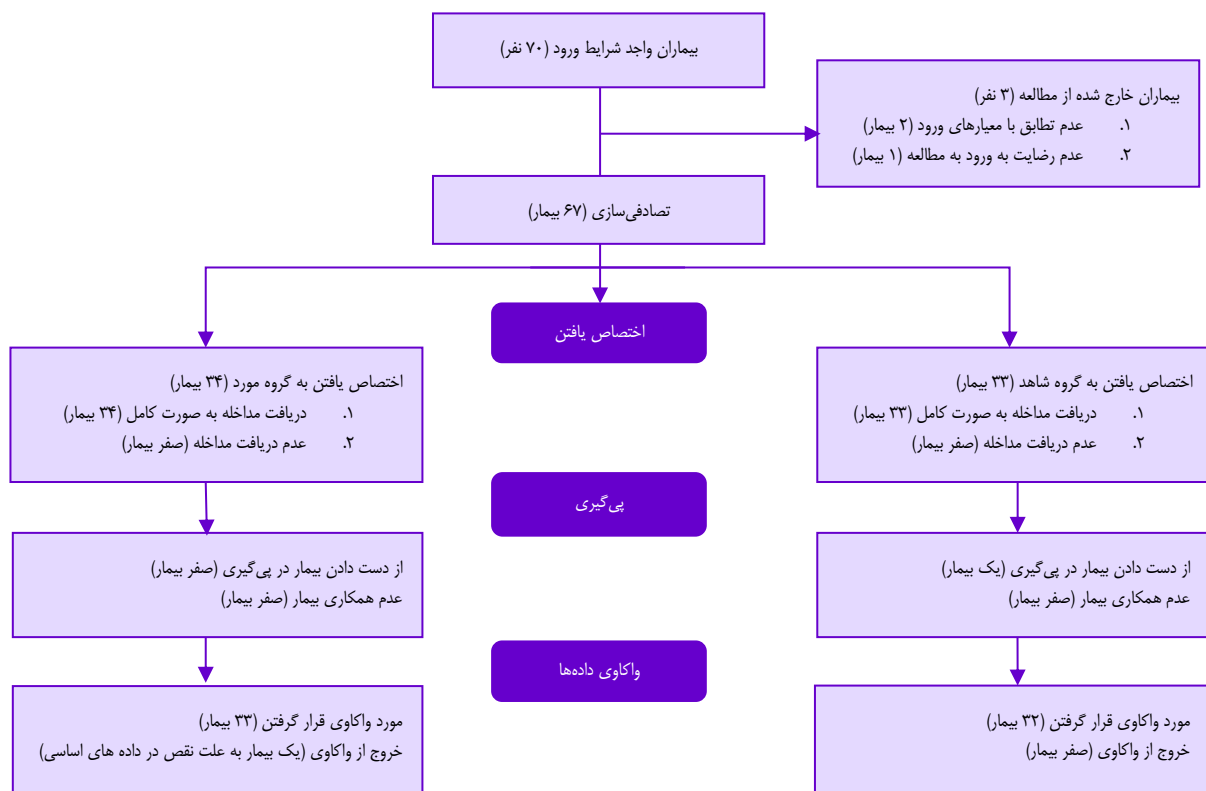
به منظور دو سو کور کردن مطالعه، از دو متخصص بیهوشی درخواست شد که یکی دارو را آماده و تزریق نماید و دیگری اطلاعات را طبقه‌بندی و تحلیل کند.

واکاوی آماری: کلیه‌ی اطلاعات بیماران شامل عوامل دموگرافیک و علایم پیرابالینی در چک لیست ساخته شده توسط مجری ثبت گردید و وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) شد. واکاوی آماری در دو بخش توصیفی و تحلیلی ارائه گردید. در بخش توصیفی، فراوانی حالت آرامش مغز و میانگین و انحراف معیار متغیرهای همودینامیک به عنوان متغیر اصلی در گروه‌های مختلف ارائه گردید و کلیه‌ی خواص دموگرافیک و بالینی بیماران نیز بر اساس معیارهای توصیفی گزارش شد.

شرایط بیهوشی عمومی برای هر دو گروه یکسان و با استفاده از تزریق وریدی ۵-۴ میلی‌گرم/کیلوگرم تیوپتال سدیم، ۲ میکروگرم/کیلوگرم فنتانیل، ۱/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم لیدوکائین، ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم میدازولام و ۰/۶ میلی‌گرم/کیلوگرم آتراکوریوم انجام گرفت و تثبیت بیهوشی با تزریق ۱۵۰-۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم در دقیقه پروپوفول و دریافت اکسیژن ۷۰ درصد و Air انجام شد. مایع درمانی در طی عمل نیز بر اساس شیوه‌نامه و به صورت یکسان انجام گرفت. سپس، همه‌ی بیماران توسط یک جراح تحت کرانیوتومی قرار گرفتند.

داده‌ها از طریق پرسش‌نامه، در سه مرحله و توسط تکنسین بیهوشی جمع‌آوری و ثبت شد. مرحله‌ی اول، قبل از دریافت دارو و شامل اطلاعات دموگرافیک بیمار اعم از سن و جنس، شرح حال بیماری‌های قبلی، سابقه‌ی حساسیت دارویی، فشار خون سیستولی، دیاستولی و تعداد ضربان قلب به عنوان وضعیت همودینامیک پایه بود.

مرحله‌ی دوم، حین عمل تکمیل شد و شامل تعیین حالت آرامش مغزی توسط جراح مغز و اعصاب بلافاصله بعد از باز کردن جمجمه و دستیابی به دورا و قبل از باز کردن دورا از طریق جدول چهار امتیازی (شامل ۱: Perfectly relaxed، ۲: Satisfactorily، ۳: Firm brain و ۴: Bulging brain)، تعیین فشار خون سیستول،



شکل ۱. فلوجارت مطالعه (CONSORT format)

در بخش تحلیلی، بنا بر برقراری پیش فرض‌های آماری، از آزمون‌های متناسب پارامتری و غیر پارامتری استفاده شد. برای واکاوی یافته‌های کیفی، از آزمون χ^2 و برای مقایسه‌ی داده‌های کمی، از آزمون Independent t استفاده شد. $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی داری در کلیه‌ی آزمون‌ها در نظر گرفته شد.

در بخش تحلیلی، بنا بر برقراری پیش فرض‌های آماری، از آزمون‌های متناسب پارامتری و غیر پارامتری استفاده شد. برای واکاوی یافته‌های کیفی، از آزمون χ^2 و برای مقایسه‌ی داده‌های کمی، از آزمون Independent t استفاده شد. $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی داری در کلیه‌ی آزمون‌ها در نظر گرفته شد.

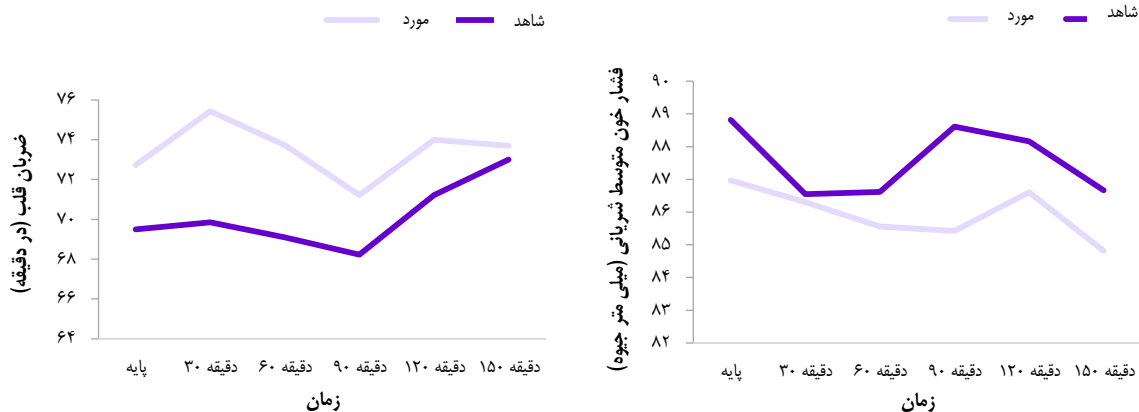
از میان ۶۵ بیماری که کاندیدای کرانیوتومی بودند (۳۳ نفر در گروه مورد و ۳۲ نفر در گروه شاهد) و وارد این مطالعه شدند، تعداد ۳۰ نفر (۴۶/۲ درصد) مرد و ۳۵ نفر (۵۳/۸ درصد) زن بودند. میانگین سن افراد مورد مطالعه، برابر با $8/01 \pm 50/47$ سال (با محدوده‌ی ۶۰-۲۸ سال) بود. در مطالعه‌ی حاضر، مشخص شد که سن ($P = 0/334$)، جنس ($P = 0/909$) و بیماری‌های زمینه‌ای ($P > 0/050$) تفاوتی در میان دو گروه مورد مطالعه نداشت (جدول ۱).

همچنین، در بررسی تغییرات فشار خون سیستول، دیاستول و متوسط

یافته‌ها

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار و فراوانی متغیرهای مورد مطالعه قبل، حین و پس از جراحی در دو گروه

متغیر	گروه	مورد (n = ۳۳)	شاهد (n = ۳۲)	مقدار P
سن (سال)		۵۲/۳ ± ۸/۸۵	۵۰/۱۲ ± ۹/۱۸	۰/۳۳۴
جنس (مرد)		۱۵ (۴۵/۵)	۱۵ (۴۶/۹)	۰/۹۰۹
سابقه‌ی بیماری	دیابت	۵ (۱۵/۲)	۴ (۱۲/۵)	۰/۷۵۷
	فشار خون	۶ (۱۸/۲)	۷ (۲۱/۹)	۰/۷۱
	مشکلات قلبی	۰ (۰)	۱ (۳/۱)	۰/۴۹۲
فشار خون متوسط شریانی (میلی متر جیوه)	پایه	۸۶/۹۶ ± ۵/۳۹	۸۸/۸۲ ± ۶/۰۱	۰/۱۹۶
	دقیقه‌ی ۳۰	۸۶/۳ ± ۵/۸۲	۸۶/۵۵ ± ۳/۷۴	۰/۸۳۹
	دقیقه‌ی ۶۰	۸۵/۵۵ ± ۹/۲۳	۸۶/۶۱ ± ۴/۷۷	۰/۵۷۱
	دقیقه‌ی ۹۰	۸۵/۴۲ ± ۶/۵	۸۸/۶۱ ± ۶/۵۲	۰/۰۵۳
	دقیقه‌ی ۱۲۰	۸۶/۶ ± ۴/۶۲	۸۸/۱۶ ± ۵/۷۴	۰/۲۶۲
	دقیقه‌ی ۱۵۰	۸۴/۸۱ ± ۳/۳۷	۸۶/۶۶ ± ۴/۲۷	۰/۲۹۱
ضریان قلب (در دقیقه)	پایه	۷۲/۷۲ ± ۱۲/۸۵	۶۹/۵ ± ۱۲/۴۱	۰/۳۰۷
	دقیقه‌ی ۳۰	۷۵/۴۲ ± ۱۴/۳۲	۶۹/۸۴ ± ۱۱/۶۰	۰/۰۹۰
	دقیقه‌ی ۶۰	۷۳/۷۲ ± ۱۱/۵۵	۶۹/۰۹ ± ۱۱/۰۱	۰/۷۰۸
	دقیقه‌ی ۹۰	۷۱/۲۱ ± ۱۱/۰۸	۶۸/۲۱ ± ۱۱/۷۲	۰/۲۹۴
	دقیقه‌ی ۱۲۰	۷۴/۰۰ ± ۱۲/۴۴	۷۱/۲۲ ± ۱۱/۱۱	۰/۳۷۷
	دقیقه‌ی ۱۵۰	۷۳/۶۹ ± ۱۲/۲۹	۷۳/۰۰ ± ۷/۵۶	۰/۸۸۲
مدت زمان جراحی (دقیقه)		۱۳۸/۷۲ ± ۲۰/۶۶	۱۴۴/۹۳ ± ۲۰/۱۰	۰/۱۲۶
مدت زمان ریکاوری (دقیقه)		۵۸/۵۲ ± ۹/۹۵	۵۹/۰۳ ± ۱۰/۴۱	۰/۸۵۷
آرامش مغز بعد از باز کردن جمجمه		۱/۶۶ ± ۰/۷۳	۲/۳۷ ± ۰/۹۰	۰/۰۰۱
آرامش مغز قبل از باز کردن دورا		۱/۳۳ ± ۰/۵۴	۱/۸۱ ± ۰/۸۵	۰/۰۰۹
رضایت جراح		۳/۵۲ ± ۰/۵۷	۳/۰۰ ± ۱/۱۳	۰/۰۰۵



شکل ۲. فشار خون و ضربان قلب در بیماران دو گروه مورد مطالعه

کمتر از حد آزار دهنده برای بیمار) و اسمولاریته‌ی پلاسما نیز به حدود ۳۱۰ میلی‌اسمول/کیلوگرم افزایش می‌یابد. نتیجه‌ی نهایی مطالعه بدین صورت بود که تزریق مداوم ترکیب سالین هایپرتونیک ۳ درصد به همراه فوروزماید جهت نگهداری فشار درون جمجمه در محدوده‌ی هدف، مؤثر، عملی و بی‌خطر است و به عنوان یک درمان اسموتیک امیدوار کننده از این ترکیب یاد می‌کنند. با این وجود، جهت تعیین عوارض جانبی کامل این ترکیب قبل از این که به صورت وسیع‌الطیف مورد استفاده قرار گیرد، انجام مطالعات بیشتر را پیشنهاد می‌کنند (۴).

نتایج مطالعه‌ی پیش‌گفته (۴)، همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌باشد. هر چند در مطالعه‌ی حاضر، سالین هایپرتونیک با درصدی متفاوت تجویز شد، اما مشابه با مطالعه‌ی حاضر، مشخص شد که فشار داخل جمجمه در بیماران دریافت‌کننده‌ی سالین هایپرتونیک به همراه فوروزماید کاهش معنی‌داری داشت.

در مطالعه‌ی Wang و همکاران، به منظور بررسی تأثیر تجویز فوروزماید به همراه مانیتول و سالین هایپرتونیک در درمان فشار داخل جمجمه‌ی موش، میانگین محتوای آب بافت مغز در طی آزمایش در گروه مانیتول ۷۸/۰ درصد، در گروه نرمال سالین ۷۹/۳ درصد و در گروه سالین هایپرتونیک برابر با ۷۸/۸ درصد بود. در حالی که در گروه سالین هایپرتونیک به همراه فوروزماید، برابر با ۷۸ درصد به دست آمد. بعد از ۱ ساعت، مقدار آب مغز در دو گروه مانیتول و سالین هایپرتونیک به یک میزان افزایش یافت. در پایان، نتیجه بر آن شد که در مقایسه با مقادیر هم‌حجم، استفاده از سالین هایپرتونیک و مانیتول، باعث کاهش میزان آب مغز در طول دوره‌ی آزمایش ۵ ساعته شد. هنگامی که فوروزماید به سالین هایپرتونیک اضافه شد، اثر مغزی Dehydrating را نمی‌توان از مانیتول مشخص کرد (۱۳). هر چند نوع طراحی، حجم نمونه و نوع نمونه‌ی این

با گروه‌بندی بیماران بر اساس نمره‌دهی، بیان شده است که در خصوص حالت آرامش مغز بعد از باز کردن جمجمه، در گروه شاهد ۴ مورد (۱۲/۵ درصد) دارای نمره‌ی ۴ (Bulging brain) بودند، اما موردی از نمره‌ی ۴ در گروه مورد یافت نشد. در خصوص حالت آرامش مغز قبل از باز کردن دورا نیز ۲ بیمار (۶/۲ درصد) در گروه شاهد نمره‌ی ۴ داشتند، اما در گروه مورد، هیچ بیماری با نمره‌ی ۴ نبود. در خصوص رضایت جراح از درمان اسموتیک در پایان جراحی نیز مشخص شد که رضایت از گروه مورد (۳/۷۲) به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد (۳) بود ($P = 0/005$). به عبارت دیگر، میزان عدم رضایت جراحان در گروه مورد برابر یا صفر و در گروه شاهد برابر با ۴ (۱۲/۵ درصد) بود (جدول ۱).

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که افزودن فوروزماید به سالین هایپرتونیک ۵ درصد، سبب بهبود و کاهش فشار داخل جمجمه در بیماران کاندیدای کرانیوتومی جهت رزکسیون تومورهای مغزی فوق چادرینه‌ای در مقایسه با سالین هایپرتونیک ۵ درصد به تنهایی شد و از طرفی، تغییرات شدید همودینامیک نیز در این گروه از بیماران دیده نشد. همچنین، در هیچ یک از زمان‌های مورد مطالعه در طول جراحی، فشار خون و ضربان قلب تفاوت معنی‌داری میان دو گروه مورد و شاهد نداشتند.

در پژوهش An و همکاران در خصوص اثر ترکیبی سالین هایپرتونیک ۳ درصد و فوروزماید، نتایج نشان داد که در استفاده از ترکیب سالین هایپرتونیک و فوروزماید، فشار درون جمجمه‌ی بیماران به زیر ۲۰ میلی‌متر جیوه کاهش می‌یابد و فشار پرفیوژن مغزی تا حدود ۷۵ میلی‌متر جیوه افزایش می‌یابد که نشان دهنده‌ی بهبود خون‌رسانی به مغز است. سدیم پلاسما، تا کمتر از ۱۵۵ میلی‌مول/لیتر

۱۸۰ میلی‌مول/لیتر گزارش شده است که منجر به عوارض عصبی و نارسایی کلیه شد (۲۱-۲۰). این در حالی است که تزریق فوروزماید به طور مداوم، منجر به کاهش قابل توجهی از جذب سدیم از قسمت ضخیم قوس هنله‌ی کلیه می‌شود که عدم بروز هایپرناترمی را در مطالعه‌ی حاضر به دنبال داشت.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه، ریزش بالای بیماران به علت گسترده بودن معیارهای خروج و یا عدم ورود به مطالعه بود. از این رو، حجم نمونه بالاتر انتخاب شد تا در صورت ریزش، خللی در نتایج مطالعه به وجود نیاید. از دیگر محدودیت‌های این مطالعه، عدم امکان استفاده از دزهای متفاوت داروهای مورد مطالعه و سالیین هایپرتونیک با غلظت‌های مختلف و استفاده از دیورتیک‌های دیگر در قیاس با فوروزماید در بیماران مورد مطالعه بود که این امر، ناشی از کمبود حجم نمونه در فاصله‌ی زمانی مطالعه بود. بنابراین، با توجه به مؤثر بودن تجویز هم‌زمان فوروزماید و سالیین هایپرتونیک در کاهش فشار داخل جمجمه، مطالعه‌ی دیگری با حجم نمونه‌ی بالاتر و با دزهای متفاوت و داروهای متفاوت مورد نیاز است که از این طریق، بتوان تأثیر این دارو را بهتر شناخت و به دز بی‌خطر با بیشترین کارایی رسید.

نتیجه‌گیری نهایی این که افزودن فوروزماید به سالیین هایپرتونیک ۵ درصد، سبب بهبود و کاهش فشار داخل جمجمه در بیماران کاندیدای کرانیوتومی جهت رزکسیون تومورهای مغزی فوق چادرینه‌ای در مقایسه با سالیین هایپرتونیک ۵ درصد به تنهایی شد و از طرفی، تغییرات شدید همودینامیک نیز در این گروه از بیماران دیده نشد و در هیچ یک از زمان‌های مورد مطالعه در طول جراحی فشار خون و ضربان قلب تفاوت معنی‌داری میان دو گروه مورد و شاهد وجود نداشت. از این رو، با توجه به بروز بالای فشار جمجمه و ایجاد اختلال در طی جراحی‌های مغز و اعصاب و بالا رفتن عوارض در بیماران، پیشنهاد می‌شود فوروزماید به سالیین هایپرتونیک ۵ درصد در تمام بیماران پرخطر تجویز شود تا سبب کاهش فشار جمجمه در بیماران گردد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی است که با حمایت‌های معنوی و مادی حوزه‌ی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. بدین وسیله، از زحمات این عزیزان تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

مطالعه مشابه با مطالعه‌ی حاضر نمی‌باشد، اما نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی پیش‌گفته، تأیید کننده‌ی یافته‌های مطالعه‌ی حاضر است.

به تازگی، Muizelaar و Shahlaie گزارش کردند که در بیماران مبتلا به سکتی هموراژیک شدید، ضربه‌ی مغزی و خون‌ریزی ساب‌آراکنوئید که با تزریق مداوم سالیین هایپرتونیک درمان شده بودند، هیچ عوارض جانبی عمده‌ای مشاهده نشد (۱۴). در این مطالعه، مشاهده شد که پمپ مداوم سالیین هایپرتونیک ۵ درصد به همراه فوروزماید، به طور مؤثر ICP را کاهش می‌دهد. شواهد تجربی و بالینی نشان داده است که سالیین هایپرتونیک باعث کاهش ICP می‌شود و Cerebral perfusion pressure (CPP) را بهبود می‌بخشد (۱۵) و جایگزین مناسبی برای مانیتول است.

مطابق با این مطالعات، در مطالعه‌ی حاضر نیز نشان داده شد که تزریق سالیین هایپرتونیک ۵ درصد به همراه فوروزماید، باعث کاهش ICP و بهبود CPP بدون هایپرناترمی شدید شد. مکانیزم کاهش ICP ممکن است با گرادیان غلظت اسموتیک Na بین بافت مغزی و خون همراه باشد. تزریق سالیین هایپرتونیک، سبب افزایش پرفیوژن بدن می‌شود؛ در حالی که سالیین هایپرتونیک، خود اثر دیورتیک ندارد و این امر، ممکن است اثرات کاهش ICP را کاهش دهد. ترکیب با فوروزماید باعث افزایش اسمولاریتی داخل عروقی می‌شود و باعث انتقال مایع از بافت مغزی به داخل عروق در امتداد گرانش اسمز می‌گردد (۱۸-۱۶) و منجر به کاهش مقدار مایع بدون ایجاد اضافه بار حجمی می‌شود که ممکن است عوارض جانبی مختلف سیستمیک را به همراه داشته باشد (۱۹). این در حالی است که در مطالعه‌ی حاضر، هیچ گونه عوارض جدی در گروه مورد دیده نشد. با این حال، تعداد مطالعاتی که اثرات تزریق سالیین هایپرتونیک ۵ درصد به همراه فوروزماید را بررسی کنند، محدود می‌باشد (۴).

عوارض جانبی بالقوه‌ی تزریق سالیین هایپرتونیک ۵ درصد به همراه فوروزماید، عبارت از میلینولیز پونتین مرکزی، فلیبیت، هایپرناترمی، هایپراسمولاریسم، هیپوکالمی، ادم ریوی، نارسایی قلبی، نارسایی کلیه و کوآگولوپاتی می‌باشند (۱۶، ۸)، اما در مطالعه‌ی حاضر، هیچ گونه عارضه‌ی شایعی در هیچ بیماری دیده نشد. به طور خاص، هیچ یک از بیماران در طی دوره‌ی تزریق، دچار هایپرناترمی شدید نشدند. با توجه به مطالعات قلبی، تزریق مداوم سالیین هایپرتونیک ۵ درصد در افراد مبتلا به آسیب مغزی، ICP را کاهش می‌دهد، اما باعث ایجاد هایپرناترمی شدید می‌شود که به میزان

References

1. El Ahmadieh TY, Adel JG, El Tecele NE, Daou MR, Aoun SG, Nanney AD 3rd, et al. Surgical treatment of

elevated intracranial pressure: decompressive craniectomy and intracranial pressure monitoring.

- Neurosurg Clin N Am 2013; 24(3): 375-91.
- Rasmussen M, Bundgaard H, Cold GE. Craniotomy for supratentorial brain tumors: Risk factors for brain swelling after opening the dura mater. *J Neurosurg* 2004; 101(4): 621-6.
 - Giles K. Mannitol vs. hypertonic saline for brain relaxation in patients undergoing craniotomy. *Am J Nurs* 2015; 115(1): 70.
 - Li Y, Li Z, Li M, Yang Y, Wang B, Gao L, et al. Efficacy and safety of continuous micro-pump infusion of 3% hypertonic saline combined with furosemide to control elevated intracranial pressure. *Med Sci Monit* 2015; 21: 1752-8.
 - Strandvik GF. Hypertonic saline in critical care: A review of the literature and guidelines for use in hypotensive states and raised intracranial pressure. *Anaesthesia* 2009; 64(9): 990-1003.
 - Kerwin AJ, Schinco MA, Tepas JJ 3rd, Renfro WH, Vitarbo EA, Muehlberger M. The use of 23.4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study. *J Trauma* 2009; 67(2): 277-82.
 - Infanti JL. Challenging the gold standard: should mannitol remain our first-line defense against intracranial hypertension? *J Neurosci Nurs* 2008; 40(6): 362-8.
 - Ware ML, Nemani VM, Meeker M, Lee C, Morabito DJ, Manley GT. Effects of 23.4% sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: A preliminary study. *Neurosurgery* 2005; 57(4): 727-36.
 - Grande PO, Romner B. Osmotherapy in brain edema: A questionable therapy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2012; 24(4): 407-12.
 - Bilotta F, Giovannini F, Aghilone F, Stazi E, Titi L, Zeppa IO, et al. Potassium sparing diuretics as adjunct to mannitol therapy in neurocritical care patients with cerebral edema: Effects on potassium homeostasis and cardiac arrhythmias. *Neurocrit Care* 2012; 16(2): 280-5.
 - Mayzler O, Leon A, Eilig I, Fuxman Y, Benifla M, Freixo PC, et al. The effect of hypertonic (3%) saline with and without furosemide on plasma osmolality, sodium concentration, and brain water content after closed head trauma in rats. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006; 18(1): 24-31.
 - Wilkinson HA, Rosenfeld SR. Furosemide and mannitol in the treatment of acute experimental intracranial hypertension. *Neurosurgery* 1983; 12(4): 405-10.
 - Wang LC, Papangelou A, Lin C, Mirski MA, Gottschalk A, Toung TJ. Comparison of equivolume, equiosmolar solutions of mannitol and hypertonic saline with or without furosemide on brain water content in normal rats. *Anesthesiology* 2013; 118(4): 903-13.
 - Muizelaar JP, Shahlaie K. Hypertonic saline in neurocritical care: Is continuous infusion appropriate? *Crit Care Med* 2009; 37(4): 1521-3.
 - Walsh JC, Zhuang J, Shackford SR. A comparison of hypertonic to isotonic fluid in the resuscitation of brain injury and hemorrhagic shock. *J Surg Res* 1991; 50(3): 284-92.
 - Qureshi AI, Suarez JI. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med* 2000; 28(9): 3301-13.
 - White H, Cook D, Venkatesh B. The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2006; 102(6): 1836-46.
 - Tyagi R, Donaldson K, Loftus CM, Jallo J. Hypertonic saline: a clinical review. *Neurosurg Rev* 2007; 30(4): 277-89.
 - Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A, Mirski M, Schnitzer MS, Hanley DF, et al. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: Effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med* 1998; 26(3): 440-6.
 - Khanna S, Davis D, Peterson B, Fisher B, Tung H, O'Quigley J, et al. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2000; 28(4): 1144-51.
 - Froelich M, Ni Q, Wess C, Ougorets I, Hartl R. Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients. *Crit Care Med* 2009; 37(4): 1433-41.

Evaluating the Effect of Adding Furosemide to Hypertonic Saline 5% on the Intracranial Pressure in Candidates of Craniotomy for Resection of Supratentorial Brain Tumors

Mehrdad Masoudifar¹, Shirin Shams-Khoramabadi²

Original Article

Abstract

Background: Increasing in intracranial pressure is a life-threatening condition during craniotomy surgery, which increases the incidence of complications and mortality in patients. Therefore, it is necessary to find a way to cure this complication. The purpose of this study was to evaluate the effect of adding furosemide to hypertonic saline 5% on intracranial pressure changes in patients with craniotomy surgery for resection of supratentorial tumors.

Methods: This study was performed on 65 candidate for craniotomy surgery (33 patients in the intervention group and 32 in the control group). Patients were randomly divided into two groups; the intervention group received 5 ml/kg saline hypertonic 5% plus 0.05 cc/kg furosemide, and the control group received 5 ml/kg saline hypertonic 5% plus 0.05 cc/kg distilled water. Vital signs and intracranial pressure were recorded in patients.

Findings: The relaxation after cranial openings in the intervention group was significantly lower (1.66 versus 2.37) ($P = 0.001$), and also relaxation before the opening of the dura (1.33 versus 1.81) ($P = 0.009$). However, there was no difference in the hemodynamic parameters and the length of stay in the hospital ($P > 0.050$ for all).

Conclusion: Adding furosemide to hypertonic saline 5% improves and decreases intracranial pressure in patients with craniotomy surgery for resection of supratentorial tumors.

Keywords: Hypertonic saline solution, Furosemide, Intracranial pressure

Citation: Masoudifar M, Shams-Khoramabadi S. **Evaluating the Effect of Adding Furosemide to Hypertonic Saline 5% on the Intracranial Pressure in Candidates of Craniotomy for Resection of Supratentorial Brain Tumors.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(483): 629-36.

1- Associate Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Shirin Shams-Khoramabadi, Email: shirinshms1370@gmail.com