

بررسی اثر تجویز اینتراپرتونال کتامین ترکیب شده با بوپروکائین بر وضعیت درد پس از کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپی

پروین ضیائی^۱، سعید کارگر^۲، محمدحسین دهقان^۱، فرزانه مددی‌زاده^۲، حمیدرضا جمشیدی^{۳*}

مقاله پژوهشی

مقدمه: یکی از مهم‌ترین مشکلاتی که بیمار پس از جراحی لاپاراسکوپی با آن مواجه است درد می‌باشد که در شانه، پشت و شکم احساس می‌شود. این مطالعه جهت بررسی تاثیرات ترکیب بوپروکائین و کتامین و تزریق داخل صفاقی آن بر کاهش درد شانه پس از جراحی لاپاراسکوپی کوله‌سیستکتومی طراحی شد.

روش بررسی: این مطالعه کارآمایی‌بالینی تصادفی و دو سوکور بوده که شامل ۹۰ بیمار کاندید جراحی الکتیو کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپی در رده سنی ۶۵-۱۸ سال و از هر دو جنس می‌باشد. بعد از خارج‌سازی کیسه صفرا ۲۰ سی‌سی محلول در محل جراحی به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد. بیماران به صورت تصادفی به سه گروه اول دریافت‌کننده ۱۰ سی‌سی بوپروکائین ۵٪ + ۵ سی‌سی ۰ کتامین، گروه دوم دریافت‌کننده ۱۰ سی‌سی بوپروکائین ۵٪ و ۱۰ سی‌سی نورمال سالین، گروه سوم (گروه کنترل)، دریافت‌کننده ۲۰ سی‌سی نورمال سالین داخل صفاقی تقسیم شدند. یافته‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS version 16 و آزمون تحلیل واریانس اندازه‌گیری مکرر و آزمون مقایسه زوجی بونفرونی آنالیز شدند.

نتایج: آنالیز واریانس داده‌ها نشان داد که میانگین نمره‌های درد با گذشت زمان در هر گروه تفاوت معناداری دارد ($p < 0.001$). آزمون مقایسه زوجی بونفرونی نشان داد که کمترین میزان درد در گروه اول بوده است ($p < 0.05$). **نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج پژوهش حاضر، تزریق داخل صفاقی کتامین ترکیب شده با بوپروکائین به‌طور معنی‌دار ($p < 0.001$) درد را تا ۸ ساعت پس از جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپی کاهش می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپی، درد شانه، داخل صفاقی، کتامین، بوپروکائین

IRCT20200513047418N1

ارجاع: ضیائی پروین، کارگر سعید، دهقان محمدحسین، مددی‌زاده فرزانه، جمشیدی حمیدرضا. بررسی اثر تجویز اینتراپرتونال کتامین ترکیب شده با بوپروکائین بر وضعیت درد پس از کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۱؛ ۳۰ (۱۱): ۱۷-۶۱۰۷.

۱- گروه هوشبری، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

۲- بخش جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

۳- گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

۴- گروه داروشناسی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۹۱۲۶۰۱۴۹۷۵، پست الکترونیکی: hrz.jamshidi@gmail.com، صندوق پستی: ۸۹۱۵۱۷۳۱۴۹

مقدمه

امروزه جراحی به روش لاپاراسکوپی، انقلابی در علم پزشکی به وجود آورده است. جراحی کوله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی، استاندارد طلایی برای درمان بیماری‌های کیسه‌صفا می‌باشد که مزایای بسیاری نسبت به روش لاپاراتومی دارد برای مثال خونریزی کمتر، برش‌های کوچک‌تر و در نتیجه آن ایجاد اسکار کمتری خواهیم داشت هم‌چنین درد بیمار، پس از جراحی کاهش یافته و نیاز به داروهای مسکن هم کمتر شده و ترخیص بیمار از بیمارستان زودتر انجام می‌گیرد و به سبب آن هزینه‌های بیمارستانی نیز کاهش پیدا می‌کند (۱-۳). یکی از مهم‌ترین مشکلاتی که بیمار پس از جراحی لاپاراسکوپی با آن مواجه است درد می‌باشد. درد تجربه‌ای است که فرد آن را حس می‌کند و میزان آن در دو شخص یکسان نمی‌باشد. شدت درد پس از عمل با وسعت جراحی و آسیب بافتی رابطه مستقیم دارد (۳،۴). اکثر بیمارانی که تحت جراحی لاپاراسکوپی قرار می‌گیرند دردی را احساس می‌کنند که متفاوت از دردی است که پس از جراحی لاپاراتومی احساس می‌شود. در حقیقت درد پس از لاپاراتومی، سوماتیک می‌باشد در حالیکه درد پس از لاپاراسکوپی، درد احشایی است که در شانه، پشت و شکم احساس می‌شود و اوج آن در ساعات اولیه پس از جراحی می‌باشد. مطالعات، علت درد احشایی را کشیدگی و التهاب بافت صفاق (پریتون) ذکر کرده‌اند. هم‌چنین آزرده‌گی اعصاب فرنیک در پرده دیافراگمی به دلیل تماس با کربن دی‌اکسید در طی لاپاراسکوپی، از علل درد شانه پس از جراحی ذکر شده است (۳-۶). میزان شیوع درد شانه پس از لاپاراسکوپی ۱۲٪ تا ۸۰٪ گزارش شده است که این درد معمولاً از نوع حاد می‌باشد (۱،۷). کنترل درد در ساعات اولیه پس از جراحی بسیار مهم است زیرا عدم کنترل آن می‌تواند باعث عوارض فیزیولوژیک متعددی از جمله تهوع، استفراغ، مشکلات گوارشی و ضعف سیستم ایمنی گردد. هم‌چنین از آنجایی‌که انتقال حس درد از محیط به سیستم عصبی مرکزی باعث افزایش سرعت متابولیسم بدن و مصرف اکسیژن می‌شود یک وضعیت هایپرمتابولیک و کاتابولیک ایجاد

می‌گردد به عبارتی تعادل منفی نیتروژن و کاتابولیسم پروتئین‌ها مانع بهبود بیمار می‌شود (۴،۵). اما در صورتی‌که درد پس از جراحی به‌طور موثر کنترل شود بیمار احساس راحتی کرده و راه رفتن و حرکت را آغاز می‌کند که این امر مانع ایجاد اختلالات ریوی، قلبی-عروقی و مشکلات ادراری و گوارشی می‌شود (۸). رایج‌ترین روش کنترل درد بعد از جراحی لاپاراسکوپی استفاده از داروهای مخدر به‌صورت وریدی است. استفاده از مخدرها می‌تواند عوارض مخربی مثل فلج معدی - روده‌ای، دپرسیون تنفسی و تهوع و استفراغ را به همراه داشته باشد. تکنیک جدیدی که جهت کنترل درد بعد از لاپاراسکوپی در مطالعات پیشنهاد شده است استفاده موضعی از داروهای بیهوشی و ضد درد به‌صورت اینتراپریتونال (داخل صفاقی) می‌باشد. جذب دارویی در پریتون به سرعت انجام می‌گیرد پس منطقی است که داروهای ضد درد را در منطقه‌ای استفاده کنیم که در اثر جراحی دچار آسیب شده است تا از انتقال حس درد به مغز جلوگیری شود (۴،۹). اکثر داروهایی که برای کنترل درد به‌صورت تزریق اینتراپریتونال مورد استفاده قرار گرفته‌اند از دسته دارویی مخدرها و ضدالتهاب استروئیدی و غیراستروئیدی (NSAIDs) می‌باشد. استفاده از NSAIDs در حوالی جراحی، با عوارض جانبی متعددی همراه است که شامل کاهش هموستاز، اختلال در عملکرد کلیوی و خونریزی‌های معدی - روده‌ای می‌باشد هم‌چنین در صورتی‌که در قسمتی از بدن داروهای استروئیدی مانند دگزامتازون به‌صورت موضعی تزریق شده باشد احتمال جذب سیستماتیک آن وجود دارد که برای افراد دیابتی و دچار عفونت، عوارضی را به همراه خواهد داشت (۵). احتمال ایجاد تهوع و استفراغ و دپرسیون تنفسی پس از تزریق اینتراپریتونال مخدرها، نیز گزارش شده است (۴،۱۰،۱۱). بنا براین ما برآن شدیم تا برای کنترل درد پس از جراحی لاپاراسکوپی، ترکیبی دارویی را برای تزریق اینتراپریتونال مورد آزمایش قرار دهیم که اثرگذاری سریع و طولانی‌مدت داشته و بتواند درد را به‌طور موثر و بدون عوارض جانبی کاهش دهد. بوپرواکائین (مارکائین) از دسته داروهای بی‌حسی موضعی (لوکال آنستتیک‌ها)، آمینوآمیدی و

نرم‌افزار کامپیوتری، توالی اعداد تصادفی ایجاد گردید و پنهان‌سازی تخصیص تصادفی توسط پاکت نامه انجام شد. قبل از جراحی به ترتیب یکی از نامه‌ها باز شد و بر اساس شماره کارت داخل پاکت نامه، بیماران در یکی از سه گروه دریافت‌کننده کتامین + بوپرواکائین (گروه ۱)، بوپرواکائین (گروه ۲) و نرمال‌سالین (گروه ۳) قرار گرفتند. به بیماران گفته شد که در یکی از این گروه‌ها قرار خواهند گرفت. بیمار و فرد ارزیابی‌کننده متغیرها از نوع دارو و گروه بیمار مطلع نبودند. قبل از جراحی و توسط ارزیاب که از نوع مطالعه آگاهی نداشت وزن و سن و جنس بیمار در پرسش‌نامه ثبت گردید. در بخش اتاق عمل داروها و روش بیهوشی مورد استفاده برای همه بیماران یکسان بوده و بیماران جهت انجام جراحی لاپاراسکوپی، تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند. مدت زمان جراحی پایش گردید که مدت بیهوشی تمامی بیماران، زیر ۲ ساعت بود. تمام بیماران توسط یک جراح و با تکنیک یکسان در پوزیشن ترندلنبرگ معکوس، جراحی شدند. از ۴ پورت لاپاراسکوپی استفاده شد. یک پورت ۱۰mm سوپرا‌امبلیکال جهت وارد کردن دوربین، یک پورت ۱۰mm ساب‌استرنال و یک پورت ۵mm زیر دنده‌ای در امتداد آگزیلاری قدامی و یک پورت ۵mm زیر دنده‌ای در امتداد آگزیلاری میانی، برای بیماران قرار گرفت هم‌چنین فشار CO₂ تزریق شده به درون پری‌توئن برای همه نمونه‌ها یکسان و حدود ۱۵mmHg بود. محلول‌هایی که در پری‌توئن تزریق شدند در سرنگ‌های مشابه به حجم ۲۰ cc با برچسب ۱،۲،۳ آماده شدند. سرنگ با برچسب ۱ شامل ۱۰ cc بوپرواکائین ۰/۵٪ + ۰/۵ mg/kg کتامین بوده که با نرمال سالین قابل تزریق، حجم محلول را به ۲۰ cc رساندیم. سرنگ با برچسب ۲، دارای ۱۰ cc بوپرواکائین ۰/۵٪ و ۱۰ cc نرمال سالین وریدی، مجموعاً ۲۰ cc محلول بود و سرنگ با برچسب ۳، شامل ۲۰ cc نرمال سالین قابل تزریق بود. سپس با توجه به اینکه بیمار تحت جراحی، در کدام گروه قرار دارد محلول مورد نظر، توسط سرنگ شماره‌گذاری شده، در گالی پات ریخته شد و فرد اسکراب دارو را با سرنگ ۲۰ cc استریل کشید. دارو در پایان جراحی و بعد

طولانی‌اثر می‌باشد. این دارو خاصیت آنالژزیک (ضد درد)، بدون مهار عمیق فعالیت حرکتی دارد. تزریق موضعی این دارو در پری‌توئن، دوز کمتری را برای ایجاد بی‌دردی، می‌طلبد و تاثیر فوری بر کاهش درد دارد (۴). کتامین، آنتاگونیست رسپتور NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) که عامل هیپرآلژیا در پری‌توئن است. بی‌حسی منطقه‌ای با آنتاگونیست‌های این رسپتور می‌تواند ایجاد بی‌دردی در جراحی‌های شکمی و ارتوپدی کند (۷،۱۰). هدف از این مطالعه ترکیب کتامین با بوپرواکائین و تزریق آن در حفره پری‌توئن در انتهای جراحی لاپاراسکوپی بود تا اثر این ترکیب دارویی را بر درد شانه پس از جراحی لاپاراسکوپی ارزیابی کرده و آن را با اثرات تزریق بوپرواکائین به تنهایی در پری‌توئن مورد مقایسه قرار دهیم.

روش بررسی

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده دوسوکور در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران در سال ۱۳۹۸ بر روی ۹۰ مورد از بیماران کاندید جراحی الکتیو کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپی مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: گروه سنی بیماران در محدوده ۱۸ تا ۶۵ سال، الکتیو بودن جراحی، وزن در محدوده ۵۵ تا ۱۰۰ کیلوگرم، زمان جراحی کمتر از دو ساعت، عدم سابقه جراحی شکمی و اینکه بیماری‌های زمینه‌ای و سابقه حساسیت به کتامین و بوپرواکائین نداشته باشند. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل موارد زیر بود: مصرف هر نوع ماده مخدر، الکل، مسکن‌ها و داروهای ضدالتهاب استروئیدی و غیراستروئیدی توسط بیمار، داشتن دردهای مزمن غیر مرتبط با بیماری‌های کیسه صفرا، عدم رضایت بیمار جهت ادامه شرکت در مطالعه، نیاز به انجام جراحی لاپاراتومی حین لاپاراسکوپی، حاد بودن کله‌سیستیت و عدم توانایی درک مقیاس آنالوگ سنجش دیداری (VAS=Visual Analog Scale). ابتدا اطلاعاتی درباره تحقیق به صورت شفاهی و کتبی به بیماران داده شد و در صورت تمایل داشتن برای شرکت در مطالعه، رضایت‌نامه کتبی از آن‌ها گرفته شد. برای تصادفی‌سازی مطالعه، با استفاده از

وزن و مدت زمان جراحی، بین گروه‌های مورد مطالعه اختلاف معناداری آماری مشاهده نشد ($p > 0.05$). با توجه به جدول ۳، میانگین نمره‌های درد در گروه‌های مورد مطالعه با گذشت زمان در هر گروه، به‌طور معناداری تغییر کرده است ($p < 0.01$). تغییرات درد در چهار زمان بعد از عمل حداقل در یک جفت تفاوت معناداری دارد ($F = 182/78, P < 0.001$). همچنین نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهد که بین سه گروه مورد مطالعه حداقل در یک جفت میانگین آن‌ها تفاوت معنادار وجود دارد ($F = 661/49, P < 0.001$). نتایج مقایسه زوجی در جدول ۴ نشان می‌دهد که میانگین میزان درد در زمان‌های مختلف به صورت معناداری متفاوت از هم می‌باشد ($P < 0.01$). همچنین نتایج به‌دست آمده از مقایسه زوجی نشان می‌دهد که گروه کتامین-بوپرواکائین و گروه بوپرواکائین به ترتیب بیشترین کاهش درد را نسبت به گروه کنترل داشتند ($p < 0.05$). میانگین مصرف مسکن در گروه‌های مورد مطالعه با گذشت زمان در هر گروه، به‌طور معناداری تغییر کرده است ($p < 0.01$). تغییرات درد در چهار زمان بعد از عمل حداقل در یک جفت تفاوت معناداری دارد ($F = 696/99, P < 0.001$). همچنین بین سه گروه مورد مطالعه حداقل در یک جفت میانگین آن‌ها تفاوت معنادار وجود دارد ($F = 953/86, P < 0.001$) که طبق جدول ۵ گروه مصرف‌کننده داروی ترکیبی کتامین و بوپرواکائین، بیشترین کاهش مصرف داروی مخدر را نسبت به گروه بوپرواکائین و کنترل داشته است ($P < 0.01$). همچنین تفاوتی در گروه‌های مورد مطالعه از نظر تهوع ($P\text{-value}: 0.09$)، $\text{Chi-Square}: 2/71$ و استفراغ ($P\text{-value}: 0.15$) وجود ندارد. میانگین اولین زمان نیاز به داروهای مسکن در گروه کتامین و بوپرواکائین $288/36 \pm 56/06$ ، در گروه بوپرواکائین $42/26 \pm 229/16$ و در گروه کنترل $92/16 \pm 17/68$ بود. گروه کتامین و بوپرواکائین، بوپرواکائین و کنترل از نظر اولین زمان نیاز به داروهای مسکن تفاوت معناداری با هم دارند ($p < 0.05$) طولانی‌ترین آن متعلق به گروه کتامین-بوپرواکائین است.

از خارج‌سازی کیسه صفرا و شست و شوی محل جراحی، از طریق پورت‌های زیر دنده‌ای، توسط جراح تزریق شد. در آخر، بیمار به مدت ۵ دقیقه در حالت ترندلنبرگ قرار گرفت. پس از اتمام جراحی و انتقال بیمار به ریکاوری، هر ۲ ساعت تا ۸ ساعت بعد از جراحی، متغیرها توسط پرستار که از نوع مطالعه بی‌خبر بود ارزیابی شد بدین صورت که از بیمار خواسته شد با خودکار میزان درد خود را از صفر تا ۱۰ سانتی‌متر با قرار دادن ضربدری روی خط (VAS) بیان کند. انتخاب عدد صفر توسط بیمار نشان این است که او دردی حس نمی‌کند و عدد ۱۰ نشانه احساس بیشترین درد ممکن توسط بیمار است. برای بیمارانی که شدت درد آن‌ها بر اساس مقیاس VAS از عدد ۴ تا ۷ بود پتدین 1mg/kg تجویز گردید و در صورتی که درد بیشتر از این مقدار بوده دوز پتدین تکرار شد. همچنین میزان مصرف مسکن (پتدین) در ۸ ساعت پس از جراحی به صورت mg اندازه‌گیری شد. وجود تهوع و استفراغ با معیار دو شماره‌ای اندازه‌گیری شد عدد ۱ برای حالت ندارد و عدد ۲ برای حالت دارد در پرسش‌نامه ثبت گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

یافته‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS version 16 وارد رایانه شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها از طریق آمار توصیفی و تحلیلی و آزمون تحلیل واریانس اندازه‌گیری مکرر و آزمون مقایسه زوجی بونفرونی صورت گرفت. سطح معنی‌داری در این مطالعه کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، تایید شده است (کد اخلاق IR.SSU.SPH.REC.1398.046)

نتایج

۹۰ بیمار کاندید جراحی الکتیو کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپی، به‌صورت تصادفی در سه گروه ۳۰ نفره BK (دریافت‌کننده بوپرواکائین و کتامین)، B (دریافت‌کننده بوپرواکائین)، C (گروه کنترل، دریافت‌کننده نرمال‌سالین)، قرار گرفتند. با توجه به جدول ۱ و ۲ از نظر میانگین سنی و جنسیت،

جدول ۱: توزیع فراوانی و درصد فراوانی جنسیت در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه	کنامین و بوپرواکائین فراوانی (درصد فراوانی)	بوپرواکائین فراوانی (درصد فراوانی)	کنترل فراوانی (درصد فراوانی)
جنسیت	مرد	۵ (۱۶/۶۶)	۱۰ (۳۳/۳۳)	۷ (۲۳/۳۳)
	زن	۲۵ (۸۳/۳۴)	۲۰ (۶۶/۶۷)	۲۳ (۷۶/۶۷)

جدول ۲: میانگین و انحراف استاندارد در سن، وزن، و مدت زمان عمل در گروه‌های مورد مطالعه

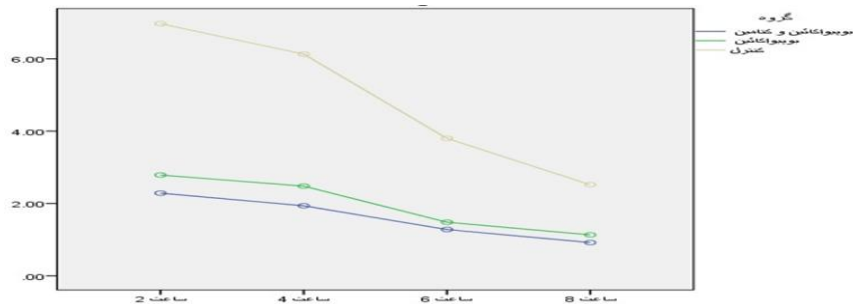
گروه	کنامین و بوپرواکائین		بوپرواکائین		کنترل		P*
	انحراف استاندارد	میانگین	انحراف استاندارد	میانگین	انحراف استاندارد	میانگین	
سن	۹/۸۳	۳۵/۰۳	۹/۹۷	۳۴/۷۳	۱۰/۰۰	۳۳/۴۳	۰/۸۰۳
وزن	۱۰/۰۳	۷۲/۹۰	۹/۹۳	۷۳/۱۷	۱۱/۱۷	۷/۹۰	۰/۸۸۴
مدت زمان عمل	۸/۲۵	۷۱/۳۷	۸/۸۷	۷۳/۲۷	۹/۴۵	۷۲/۲۳	۰/۷۰۶

جدول ۳: نتایج آزمون تحلیل واریانس اندازه‌گیری مکرر برای اثرات درون گروهی و بین گروهی درد در گروه‌ها

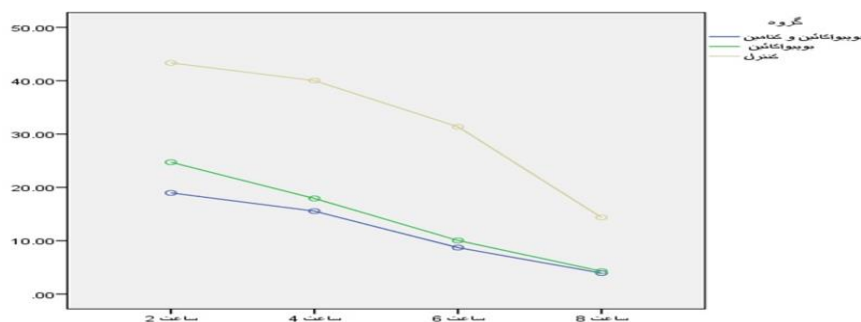
اثر	منبع تغییرات	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	P
درون گروهی	درد	۳۸۴/۳۰	۱	۳۸۴/۳۰	۱۸۲/۷۸	<۰/۰۰۱
	تعامل درد با گروه	۱۰۷/۶۵	۲	۵۳/۸۲	۲۶/۱۲	<۰/۰۰۱
	خطا	۱۳/۶۸	۸۷	۰/۱۵		
بین گروهی	گروه	۷۶۰/۳۴	۲	۳۸۰/۱۷	۶۶۱/۴۹	<۰/۰۰۱
	خطا	۵۰/۰۰	۸۷	۰/۵۷		

جدول ۴: مقایسه زوجی نمرات درد

گروه مینا	گروه ثانویه	تفاوت میانگین‌ها	P
	۴ ساعت بعد	۰/۴۹	<۰/۰۰۱
	۶ ساعت بعد	۱/۸۲	<۰/۰۰۱
	۸ ساعت بعد	۲/۴۹	<۰/۰۰۱
درد	۴ ساعت بعد	۱/۳۲	<۰/۰۰۱
	۸ ساعت بعد	۱/۹۹	<۰/۰۰۱
	۶ ساعت بعد	۰/۶۶	<۰/۰۰۱
	بوپرواکائین و کتامین	-۰/۳۶	<۰/۰۰۲
	بوپرواکائین کنترل	-۳/۲۴	<۰/۰۰۱
	بوپرواکائین کنترل	-۲/۸۸	<۰/۰۰۱



نمودار ۱: مقایسه میانگین میزان درد هر دو ساعت تا ۸ ساعت پس از جراحی در هر سه گروه



نمودار ۲: مقایسه میانگین مصرف مسکن در هر ۲ ساعت تا ۸ ساعت پس از جراحی در هر سه گروه

جدول ۵: مقایسه زوجی نمرات مصرف داروی مخدر

مقدار P	تفاوت میانگین‌ها	گروه ثانویه	گروه مبنا	داروی مخدر
<0/001	۴/۵۰	۴ ساعت بعد		
<0/001	۱۲/۲۹	۶ ساعت بعد	۲ ساعت بعد	
<0/001	۲۱/۴۷	۸ ساعت بعد	۲ ساعت بعد	
<0/001	۷/۷۸	۶ ساعت بعد	۴ ساعت بعد	
<0/001	۱۶/۹۷	۸ ساعت بعد	۴ ساعت بعد	
<0/001	۹/۱۸	۸ ساعت بعد	۶ ساعت بعد	
<0/001	-۲/۴۵	بوپروکائین	کتامین و بوپروکائین	
<0/001	-۲۰/۴۷	کنترل	کتامین و بوپروکائین	
<0/001	-۱۸/۰۲	کنترل	بوپروکائین	

که در به وجود آمدن آن چندین فاکتور دخیل باشند از جمله: آسیب دیواره شکمی، آسیب دیافراگم در تماس با کربن‌دی‌اکسید، نوع و دمای گاز پنوموپریتون، PH داخل شکمی، میزان کربن دی‌اکسید باقی مانده در شکم و آسیب‌های حاصل از جراحی، برای کنترل درد بهتر است از تکنیک‌هایی استفاده شود که تاثیرگذار بر چندین فاکتور درد زا باشند (۱۲). یکی از این تکنیک‌ها، ترکیب داروهای ضد درد با هم و استفاده

بحث

امروزه استفاده پیشگیرانه از ضد دردها طرفداران بسیاری پیدا کرده و تاثیر آن در مطالعات بسیاری مورد بررسی قرار گرفته است. منظور از استفاده پیشگیرانه از ضد دردها، کاربرد آن‌ها قبل از شروع محرک دردزا، می‌باشد. از آن جایی که علت اصلی درد پس از لاپاراسکوپي مشخص نیست و به نظر می‌رسد

قابل ملاحظه‌ای کاهش دهد اما تاثیری بر درد شانه ندارد که علت آن را می‌توان عدم تماس بستر کیسه صفرا با بویپواکائین عنوان کرد. مطالعات، پوزیشن بیمار را حین تزریق داروی بی‌حسی موضعی در پریتونن مهم دانسته و پوزیشن سوپاین بیمار در حین تزریق ضد دردها را مانع رسیدن دارو به عصب فرنیک می‌دانند (۱۶). در مطالعه حاضر، وضعیت بیمار حین و بعد از تزریق داخل صفاقی، جهت تماس بستر کیسه صفرا و دیافراگم با داروی ضد درد، در حالت پا بالاتر از سر (ترندلنبرگ) قرار گرفت. مطالعات نشان می‌دهند که تزریق داخل صفاقی ترکیب بویپواکائین با دیگر داروهای ضد درد، نسبت به تزریق بویپواکائین به تنهایی، در کاهش درد پس از جراحی، بهتر عمل می‌کند. مطالعه سروسستانی و همکاران (۱۱) اثر ترکیب بویپواکائین و دگزامتازون را بردرد پس از لاپاراسکوپی مورد بررسی قرار داد که نتایج آن تاییدی بر این ادعاست. هم‌چنین مطالعه خورانا (Khurana) و همکاران (۱۷) نشان داد که افزودن بوپرونرفین (buprenorphine) به بویپواکائین، کاهش درد بیشتری را نسبت به تزریق بویپواکائین به تنهایی، به همراه دارد. در مطالعه اخیر نیز کاربرد ترکیبی بویپواکائین با کتامین کاهش درد قابل ملاحظه‌ای نسبت به کاربرد بویپواکائین تنها به همراه داشت. اثرگذاری تزریق داخل صفاقی را می‌توان با بلاک شدن سیگنال‌های آوران از بافت‌های احشایی توضیح داد که باعث بی‌دردی و کاهش نیاز به مواد ضد درد پس از جراحی می‌شود (۱۸). تحریک رسپتور NMDA یکی از مکانیسم‌های ایجاد درد بعد از جراحی‌های شکمی است بنابراین با بلاک این رسپتور می‌توان درد احشایی را تسکین داد. کتامین، آنتاگونیست رسپتور N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) می‌باشد به این ترتیب استفاده از دوز کم کتامین یعنی دوز ۰/۵ - ۰/۱ mg/kg در ساعت می‌تواند بی‌دردی موضعی ایجاد کند و می‌تواند تسکین دهنده مناسبی برای درد حاد باشد. مطالعات (۱۸، ۶) نشان داد، تزریق داخل صفاقی کتامین، درد و دوز مصرف مسکن را در ساعات اولیه پس از جراحی به‌صورت قابل‌ملاحظه‌ای کاهش داده است. مطالعه حاضر از یک جهت با مطالعات یاد شده تفاوت دارد. در

از آن‌ها می‌باشد (۱۳). بنابراین در این مطالعه، تاثیر استفاده پیشگیرانه از ترکیب دو داروی بویپواکائین و کتامین بر میزان درد شانه پس از جراحی لاپاراسکوپی مورد بررسی قرار گرفت. ۹۰ بیمار کاندید جراحی لاپاراسکوپی کوله سیستکتومی به سه گروه ۳۰ نفره طبق: گروه BK (گروه دریافت‌کننده کتامین و بویپواکائین داخل صفاقی)، گروه B (دریافت‌کننده بویپواکائین داخل صفاقی) و گروه C (گروه کنترل، دریافت‌کننده نرمال سالین داخل صفاقی) تقسیم شدند. هر سه گروه از نظر متغیرهای سن، وزن، مدت زمان عمل و جنسیت همگن بوده و تفاوت معناداری باهم نداشتند پس با خنثی شدن اثر متغیرهای مخدوش‌کننده، می‌توان گفت که نتایج، مربوط به مداخله هستند. نتایج مطالعه ما نشان داد که تغییرات شدت درد شانه و میزان مصرف ضد دردها پس از جراحی در هر سه گروه، به صورت نزولی بوده است و با گذشت زمان، شدت درد، کاهش بیشتری داشته است. میزان VAS و دوز مصرف مسکن به طور معناداری در گروه BK و گروه B، به ترتیب نسبت به گروه C یا همان گروه کنترل، کاهش بیشتری را نشان داده است بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که افزودن کتامین به بویپواکائین داخل صفاقی به‌طور قابل ملاحظه‌ای باعث کاهش درد و مصرف ضد دردها پس از جراحی می‌گردد. در مطالعات بسیاری اثرگذاری بویپواکائین و ضد دردهای موضعی داخل صفاقی، بر کاهش درد احشایی پس از جراحی لاپاراسکوپی اثبات شده است. مطالعاتی نیز وجود دارند که نتایج متناقضی را ارائه می‌دهند. در مطالعه تهنیت (Tehniyat) و همکاران، تفاوت قابل ملاحظه‌ای در میزان شدت درد بین دو گروه دریافت‌کننده بویپواکائین صفاقی و گروه کنترل مشاهده نشد که علت آن می‌تواند تفاوت در میزان باقی مانده کربن دی‌اکسید در پریتونن، میزان آسیب‌های بافتی طی جراحی و یا ماهیت بیماری و زمان و محل تزریق دارو در پریتونن باشد (۱۴). مطالعه گوپتا (Gupta) و همکاران (۱۵) بر روی بیماران کاندید جراحی لاپاراسکوپی کوله‌سیستکتومی، نشان داد که استفاده از روش تزریق همزمان بویپواکائین در محل زخم جراحی و داخل پریتونن، می‌تواند درد شکمی را پس از جراحی، به‌طور

هیچ‌کدام از مطالعات فوق ترکیب کتامین و بوپیواکائین به‌صورت داخل صفاقی استفاده نشده و معمولاً کتامین به تنهایی جهت تزریق داخل صفاقی مورد استفاده قرار گرفته است و ترکیب کتامین با داروهای بی‌حسی موضعی در قسمت‌های دیگری از بدن و به صورت خارج صفاقی مورد مطالعه قرار گرفته است به عنوان مثال در مطالعه هنگ (Hong) و همکاران، تزریق روپیواکائین داخل زخم جراحی، تاثیر بر درد احشایی ندارد اما تزریق کتامین به صورت وریدی به همراه تزریق روپیواکائین داخل زخم جراحی می‌تواند درد احشایی پس از جراحی لاپاراسکوپی را کاهش دهد. بنابراین مطالعه، کتامین باعث کاهش درد احشایی می‌شود (۱۹). مطالعه عمر (Omar) و همکاران، نتایج متفاوتی را ارائه کرد بدین صورت که ترکیب دو داروی کتامین 0.5 mg/kg و بوپیواکائین 0.5 درصد، جهت بلوک پاراورتبرال، در جراحی ماستکتومی مورد استفاده قرار گرفت در گروه دوم، فقط بوپیواکائین و در گروه سوم، ترکیب بوپیواکائین و ترامادول جهت بلوک پاراورتبرال تزریق شد که نتایج مطالعه تفاوت معناداری بین سه گروه از نظر میزان کاهش درد و مصرف داروهای ضد درد پس از جراحی نشان نداد که شاید علت آن تاثیرگذاری کتامین در مواقع وجود التهاب باشد که در این مطالعه، در ناحیه جراحی التهاب وجود نداشته است و دومین دلیلی که می‌توان ذکر کرد این است که وجود عروق فراوان در محل جراحی باعث شده است که کتامین سریعاً توسط عروق جذب شود و کاهش درد تنها به علت تاثیر داروی بوپیواکائین بر محل جراحی بوده باشد (۲۰). معمولاً داروی رایجی که به‌عنوان ضد درد پس از جراحی به‌کار می‌رود داروهای مخدر

هستند که یکی از عوارض شایع آن‌ها ایجاد تهوع و استفراغ می‌باشد (۴). در این مطالعه براساس مقایسه گروه‌های مداخله با گروه کنترل و عدم وجود تفاوت آماری بین سه گروه از نظر میزان تهوع و استفراغ، می‌توان گفت که تزریق کتامین و بوپیواکائین تاثیری بر افزایش بروز تهوع و استفراغ پس از جراحی نداشته است و علت بروز تهوع و استفراغ را می‌توان مرتبط با مصرف مخدر پس از جراحی دانست. زمان اولین دریافت مخدر نیز در گروه BK و B به ترتیب و به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که افزودن کتامین به بوپیواکائین داخل صفاقی، به‌طور معناداری طول مدت بی‌دردی را افزایش می‌دهد.

نتیجه‌گیری

در مجموع نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ترکیب دوز کم کتامین 0.5 mg/kg با بوپیواکائین 0.5 در صد و تزریق داخل صفاقی آن، به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای موجب کاهش درد شانه و نیاز به مسکن پس از جراحی الکتیو کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپی در مقایسه با تزریق داخل صفاقی بوپیواکائین 0.5 درصد به تنهایی می‌شود.

سپاس‌گزاری

بدین‌وسیله از کارکنان واحد اتاق عمل بیمارستان بیمارستان شهید صدوقی یزد که در انجام این پایان‌نامه همکاری کردند سپاس‌گزاری می‌گردد.

حامی مالی: دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

- 1- Alkhamesi N, Peck D, Lomax D, Darzi A. *Intraperitoneal Aerosolization of Bupivacaine Reduces Postoperative Pain in Laparoscopic Surgery: A Randomized Prospective Controlled Double-Blinded Clinical Trial.* Surg Endosc 2007; 21(4): 602-6.
- 2- Asgari Z, Mozafar-Jalali S, Faridi-tazehkand N, Sabet S. *Intraperitoneal Dexamethasone as a New Method for Relieving Postoperative Shoulder Pain after Gynecologic Laparoscopy.* Int J fertil steril 2012; 6(1): 59-64.
- 3- Butala BP, Shah VR, Nived K. *Randomized Double Blind Trial of Intraperitoneal Instillation of Bupivacaine and Morphine for Pain Relief after Laparoscopic Gynecological Surgeries.* Saudi J Anaesth 2013; 7(1): 18-23.
- 4- Hosseini Valami M, Hosseini Jahromi A, Mahmoodi T, Barikani A. *Comparing the Effects of Intraperitoneal Injection of Bupivacaine, Morphine, and Dexamethasone on Pain after Elective Caesarean Section Under General Anesthesia.* J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 27(147): 139-49.
- 5- Khalili G, Sadeghfard M, Attari MA. *Evaluation of the Effect of Intravenous and Intraperitoneal Lidocaine on Pain Intensity in Comparison to Control Group in Laparoscopic Cholecystectomy.* J Isfahan Med Sch 2017; 44(35): 927-33.
- 6- Shawky AM, Essa A, Emam A. *Effect of intraperitoneal ketamine as postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy.* The Egyptian Journal of Hospital Medicine 2018; 72(3): 4224-9.
- 7- Goma H, Elhamid B. *Intra Peritoneal S Ketamine reduces Postoperative Analgesic Requirements in Morbidly Obese Patients A Controlled Study.* Enliven: J Anesthesiol Crit Care Med 2015; 2(5): 1-4.
- 8- Beqiri AI, Domi RQ, Sula HH, Zaimi EQ, Petrela EY. *The Combination of Infiltrative Bupivacaine with Low-Pressure Laparoscopy Reduces Postcholecystectomy Pain.* Saudi Med J 2012; 33(2): 134-8.
- 9- Al Kizwini GAM. *Intra-peritoneal Xylocaine Spraying for Postoperative Pain Control in Laparoscopic Cholecystectomy: A prospective study at Al-Yarmouk Teaching Hospital.* Mustansiriya Med J 2017; 16(3): 83-90.
- 10- Khezri MB, Ghasemi J, Mohammadi N. *Evaluation of the Analgesic Effect of Ketamine as an Additive to Intrathecal Bupivacaine in Patients Undergoing Cesarean Section.* Acta Anaesthesiol Taiwan 2013; 51(4): 155-60.
- 11- Sarvestani AS, Amini S, Kalhor M, Roshanravan R, Mohammadi M, Lebaschi AH. *Hydrocortisone for Pain Relief After Laparoscopic Cholecystectomy.* Saudi J Anaesth 2013; 7(1): 14-7.
- 12- Kankotiya AR, Patel D. *Intraperitoneal Hydrocortisone Plus Bupivacaine Administration for Pain Relief after Laparoscopic Cholecystectomy, A Comparison with Bupivacaine Alone.* J Surg Trauma 2016; 4(9): 6-11.
- 13- Memedov C, Menteş Ö, Şimşek A, Can K, Yağcı G, Harlak A. *Comparison of Analgesic Effects of Intraperitoneal Lornoxicam and Ropivacaine*

- Administration in Laparoscopic Cholecystectomy*. Trakya Univ Tip Fak Derg 2010; 27(2): 142-9.
- 14- Rahimzadeh P, Faiz SHR, Hoseini M, Mousavie SH, Imani F, Negah AR. *Comparison of Intraperitoneal Bupivacaine, Acetazolamide, and Placebo on Pain Relief after Laparoscopic Cholecystectomy Surgery: A Clinical Trial*. Med J Islam Repub Iran 2018; 32: 112.
- 15- Tehniyat W. *Effect of Injection Bupivacaine Instillation in Gall Bladder Fossa on Post-Op Pain Relief after Laparoscopic Cholecystectomy*. J Rawalpindi Med College 2014; 18(2): 230-3.
- 16- Gupta R, Rai A, Vasuniya V, Choudhary D. *Comparative Evaluation of Subcutaneous Infiltration (Port Site) Vs Intraperitoneal Infiltration of Bupivacaine on Post Laparoscopic Cholecystectomy Pain*. International Surgery Journal 2018; 5(2): 500-6.
- 17- Mostafa RH, Mekki YMH. *Comparative Evaluation of Intraperitoneal Bupivacaine and Bupivacaine Ketamine Combined with Lung Recruitment For Reducing Postoperative Shoulder Pain in Laparoscopic Cholecystectomy*. Egypt J Anaesthesia 2018; 34(4): 159-64.
- 18- Khurana S, Garg K, Grewal A, Kaul TK, Bose A. *A Comparative Study on Postoperative Pain Relief in Laparoscopic Cholecystectomy: Intraperitoneal Bupivacaine Versus Combination of Bupivacaine and Buprenorphine*. Anesth Essays Res 2016; 10(1): 23-8.
- 19- Moharari RS, Hadavi M, Pourfakhr P, Najafi A, Etezadi F, Khajavi MR. *Evaluation of the Postoperative Analgesic Efficacy of Intraperitoneal Ketamine Compared with Bupivacaine in Laparoscopic Cholecystectomy*. Archives of Anesthesiology and Critical Care 2016; 2(1): 146-9.
- 20- Lin Hq, Jia Dl. *Effect of Preemptive Ketamine Administration on Postoperative Visceral Pain after Gynecological Laparoscopic Surgery*. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2016; 36(4): 584-7.

Clinical Trial of Intraperitoneal Administration of Ketamine Combined with Bupivacaine on Pain Status after Laparoscopic Cholecystectomy

Parvin Ziaei¹, Saeed Kargar², Mohammad Hossein Dehghan¹,
Farzan Madadzadeh³, Hamid Reza Jamshidi^{*4}

Original Article

Introduction: One of the most important problems that the patient faces after laparoscopic surgery is pain that is felt in the shoulders, back and abdomen. This study was designed to evaluate the effects of the combination of bupivacaine and ketamine and its intraperitoneal injection on reducing shoulder pain after laparoscopic cholecystectomy.

Methods: This was a double-blind randomized study that included 90 patients undergoing elective surgery for laparoscopic cholecystectomy in the age group of 18-65 years and of both sexes. After removal of the gallbladder, 20 cc of solution was injected intraperitoneally at the surgical site. Patients were randomly assigned to three groups receiving 10 cc 0.5% bupivacaine + 0.5cc ketamine, the second group received 10 cc of %0.5 bupivacaine and 10 cc normal saline, the third group (control) received 20 cc of normal saline intraperitoneally. The findings were analyzed using SPSS version 16 software and repeated measurement analysis of variance and Bonferroni's pairwise comparison test.

Results: Analysis of variance showed that the mean pain scores were significantly different over time in each group ($P < 0.001$). Bonferroni paired comparison test showed that the lowest amount of pain was in the first group ($p < 0.05$).

Conclusion: According to the results of the present study, intraperitoneal injection of ketamine combined with bupivacaine significantly ($p < 0.001$) reduces pain up to 8 hours after laparoscopic cholecystectomy.

Keywords: Laparoscopic cholecystectomy, Shoulder pain, Intraperitoneal, Ketamine, Bupivacaine.

Citation: Ziaei P, Kargar S, Dehghan M.H, Madadzadeh F, Jamshidi H.R. **Clinical Trial of Intraperitoneal Administration of Ketamine Combined with Bupivacaine on Pain Status after Laparoscopic Cholecystectomy.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2023; 30(11): 6107-17.

¹Department of Anesthesia, Faculty of Paramedicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

²Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

³Department of Statistics and Epidemiology, School of Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

⁴Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

Corresponding author: Tel: 03536732033, email: hrz.jamshidi@gmail.com