

# بررسی مقایسه‌ای تاثیر استفاده از داروهای ایندومتاسین و استامینوفن بر درد پس از عمل جراحی کلاژن کراس لینکینگ (CXL)

محسن گوهری<sup>۱</sup>، سید حمید میرحسینی<sup>۲</sup>، فائزه مزیدی شرف‌آبادی<sup>۳\*</sup>، حسین فلاح‌زاده<sup>۴</sup>

## مقاله پژوهشی

**مقدمه:** یکی از اعمال جراحی که لازم است درد بعد از آن مورد توجه قرار گیرد، CXL است. مطالعه حاضر با هدف تعیین مقایسه تاثیر استفاده از داروی خوراکی ایندومتاسین و استامینوفن قبل از عمل جراحی بر درد پس از آن در این بیماران طراحی شد. **روش بررسی:** پژوهش حاضر مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور است که بر روی بیماران که تحت عمل جراحی CXL قرار می‌گیرند، انجام شد. ۵۰ بیمار در دو گروه ۲۵ نفره دریافت کننده قرص استامینوفن ۵۰۰ میلی‌گرم و قرص ایندومتاسین ۷۵ میلی‌گرم قبل از عمل جراحی تقسیم شدند. جهت تعیین شدت درد از مقیاس VAS استفاده شد. داده‌ها از طریق پرسش‌نامه درد جمع‌آوری شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS version 16 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

**نتایج:** در گروه دریافت کننده استامینوفن ۶۰٪ زن و ۴۰٪ مرد و در گروه ایندومتاسین ۶۴٪ زن و ۳۶٪ مرد بودند که از نظر جنسیت دو گروه مشابه بودند، میانگین سن در گروه دریافت کننده استامینوفن  $24/28 \pm 5$  و در گروه ایندومتاسین  $24/04 \pm 4$  سال بود و دو گروه از نظر سنی مشابه بودند. شدت درد براساس VAS (Visual Analogue Scale) پس از عمل جراحی CXL در گروه دریافت کننده استامینوفن ۶/۲۹ و در گروه ایندومتاسین ۷/۶۱ بود که به‌طور معنی‌داری در گروه دریافت کننده استامینوفن پایین‌تر بود. هم‌چنین تفاوت معناداری بین میزان مصرف مسکن بعد از عمل در دو گروه وجود نداشت. **نتیجه‌گیری:** مطالعه حاضر نشان داد مصرف استامینوفن قبل از این عمل جراحی نسبت به مصرف ایندومتاسین به‌طور موثرتری سبب کاهش درد می‌شود و تفاوتی در تعداد مصرف مسکن بعد از عمل بین دو گروه وجود ندارد.

**واژه‌های کلیدی:** استامینوفن، ایندومتاسین، کراس لینکینگ قرنیه، درد، جراحی

IRCT20211215053417N1

**ارجاع:** گوهری محسن، میرحسینی سید حمید، مزیدی شرف‌آبادی فائزه، فلاح‌زاده حسین. بررسی مقایسه‌ای تاثیر استفاده از داروهای ایندومتاسین و استامینوفن بر درد پس از عمل جراحی کلاژن کراس لینکینگ (CXL). مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۱؛ ۳۰ (۹): ۲۴-۵۲۱۵.

- ۱- گروه چشم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
  - ۲- گروه اتاق عمل و هوشبری، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
  - ۳- دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
  - ۴- گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
- \* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۳۶۰۸۲۵۳۶، پست الکترونیکی: fa.maz2015@yahoo.com، صندوق پستی: ۸۹۱۵۱۱۳۷۵۷

## مقدمه

پیشگیری و درمان درد پس از عمل جراحی و عوارض ناشی از آن یکی از موضوعات اصلی در مراقبت های بعد از عمل می باشد و نقش مهمی در تسریع بهبود وضعیت عمومی بیماران دارد. در درمان و کنترل درد پس از عمل جراحی، ضد دردهای اپیوئیدی به عنوان اساس درمان مطرح می باشند. با این حال به دلیل عوارض جانبی شناخته شده این ترکیبات و وابستگی آنها تلاش های بسیاری صورت پذیرفته تا بتوان با یافتن ضد دردهای جدیدتر و کاهش شدت درد پس از عمل نیاز به ضد دردهای اپیوئیدی و میزان مصرف آنها را کاهش داد (۱). در سال های اخیر استفاده از انواع داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) و استامینوفن در کاهش درد حاد پس از اعمال جراحی مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات مختلف نشان داده اند که در واقع درد با جنس، سن وضعیت روحی - روانی و نژاد نیز ارتباط دارد (۲). مطالعه های اخیر گزارش نموده اند اگر NSAIDs قبل از شروع کار تجویز شوند، قبل از تولید پروستاگلاندین جذب بدن می شوند و پاسخ التهابی کاهش می یابد (۳). ایندومتاسین یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی است که دارای اثرات ضد درد، ضد تب و ضد التهاب است. این دارو در فواصل ۶-۸ ساعت تجویز می شود تا سطح سرمی آن برای حصول اثر درمانی در حد مطلوب نگه داشته شود. برای راحتی بیمار و کاهش فواصل تجویز دارو، تهیه شکل آهسته رهش مناسب به نظر می رسد. اثر ضد درد ایندومتاسین با متوقف ساختن پروستاگلاندین ها و احتمالاً سایر موادی که گیرنده های درد را به تحریکات شیمیایی و مکانیکی حساس می کنند، اعمال می شود (۴). مهار ساختن پروستاگلاندین ها در دستگاه عصبی مرکزی نیز ممکن است به اعمال این اثر ضد درد کمک کند به دلیل آن که NSAIDها می توانند زمان خون روی Bleeding time را افزایش دهند در مطالعات مختلف از ترکیب آنها با استامینوفن جهت کاهش بیش تر درد و نیز کاهش دوز NSAIDها استفاده می شود (۵). ثابت شده است که NSAIDهای از نظر درمانی و اثرات جانبی مفید هستند و به طور فزاینده ای در دستورالعمل های درمانی

توصیه می شوند. از نظر فارماکوکینتیک تمامی داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی جذب کافی و سریع داشته و دارای متابولیسم کبدی می باشند. دفع این داروها از طریق کلیه صورت می گیرد بنابراین اکثر بیماران که تا اندازه های نقص کارکرد کلیوی دارند، آنها را به آسیب کلیوی ناشی از NSAIDها مستعد می سازد. شایع ترین عارضه داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی خونریزی گوارشی می باشد. این داروها اصلی ترین علت خونریزی های گوارشی فوقانی هستند و در افرادی که دارای مشکلات گوارشی و دارای سابقه خونریزی های گوارشی هستند نباید استفاده شود (۶). استامینوفن دارویی دیگری است که به صورت شایع مورد استفاده قرار می گیرد. استامینوفن به راحتی از دستگاه گوارش جذب می شود و حدود ۶۰-۳۰ دقیقه بعد از مصرف به بهترین غلظت پلاسمایی خود می رسد. این دارو عمدتاً در کبد متابولیزه می شود و از طریق کبد جذب می شود. در ضمن استامینوفن عوارضی چون خونریزی گوارشی را ندارد (۷). یک از اعمال جراحی که لازم است درد و ناراحتی بعد از آن مورد توجه قرار گیرد، کلاژن کراس لینکینگ قرنیه است که در درمان قوز قرنیه به کار برده می شود. قوز قرنیه یک بیماری غالباً غیر التهابی و پیشرونده می باشد. مداخلات درمانی در این بیماران طیفی از لنزهای تماسی سخت تا تعبیه رینگ های داخل قرنیه و پیوند قرنیه را شامل می شود. در این میان جراحی کراس لینکینگ قرنیه با هدف جلوگیری از پیشرفت بیماری طی دهه اخیر متداول شده است کلاژن کراس لینکینگ سبب اتصال محکم کلاژن های قرنیه و جلوگیری از پیشرفت قوز قرنیه می گردد (۸). کلاژن کراس لینکینگ قرنیه (CXL) در اواخر دهه ۱۹۹۰ معرفی شد. در کلاژن کراس لینکینگ از ریوفلاوین به عنوان یک حساس کننده نور استفاده می کند، که وقتی در معرض UV-A با طول موج طولانی تر قرار می گیرد، واکنش های شیمیایی را در استرومای قرنیه ایجاد می کند و در نهایت منجر به تشکیل پیوندهای کووالانسی بین مولکول های کلاژن می شود. این پیوند متقابل کلاژن استحکام کششی و سفتی قرنیه را افزایش می دهد و از نازک شدن بیشتر و اکتازی جلوگیری می کند (۹).

می‌باشد. درد بعد از جراحی کلاژن کراس لینکینگ به دلیل در معرض قرار گرفتن اعصاب قرنیه و آزاد شدن واسطه‌های التهابی، به ویژه پروستاگلاندین‌ها است (۱۱). در مطالعه‌ای با بررسی تاثیر قطره ایندومتاسین چشمی توام با استفاده از لنز تماسی در درمان زخم‌های مقاوم قرنیه پس از جراحی‌های ویتیره Vitreous و رتین Retin دریافتند که در بیماران دچار زخم‌های مقاوم قرنیه پس از اعمال جراحی ویتیره و رتین قطره ایندومتاسین تاثیر مثبتی در بهبودی ناراحتی‌های بیمار دارد (۱۲). یافته‌ها نشان می‌دهد درد پس جراحی کلاژن کراس لینکینگ حتی با استفاده از مسکن‌ها بعد عمل، همچنان زیاد می‌باشد. از آن جایی که به صورت روتین برای کنترل درد پس از جراحی فقط از مسکن‌ها بعد از جراحی استفاده می‌شود و بیمار قبل از این جراحی مسکنی استفاده نمی‌کند، بر آن شدیم که مسکن‌های سیستمیک قبل از عمل به بیمارانی که تحت این جراحی قرار می‌گیرند داده شود تا شدت درد بیمار و همچنین میزان مصرف مسکن بعد از عمل سنجیده شود و در صورت کاهش درد بیمار بعد از عمل و کاهش میزان مصرف مسکن، داروهای فوق را با توجه به شرایط بیمار برای کنترل درد ناشی از عمل کلاژن کراس لینکینگ قرنیه و کاهش مصرف مسکن متعاقب آن پیشنهاد شود همچنین ممکن است بیمار به دلایل عوارض ناشی از NSAIDها، نتواند ایندومتاسین مصرف کند، لذا استامینوفن در صورت موثر بودن می‌تواند جایگزین مناسبی باشد.

### روش بررسی

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسوکور بود که بر روی بیماران کاندید جراحی کراس لینکینگ قرنیه مراجعه‌کننده به بخش چشم پزشکی بیمارستان شهید صدوقی یزد انجام شد. بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد جهت عمل جراحی کراس لینکینگ با معیارهای ورود (بیماران زن و مرد بین ۱۶ تا ۳۵ سال، نمونه‌گیری متوالی غیر احتمال از کراتوکونوس قابل توجه با خواندن k بیشتر از D۴۷ و ضخامت مرکزی قرنیه بیش از ۴۰۰) و معیارهای خروج (افراد با سابقه

جراحی کلاژن کراس لینکینگ در شرایط کاملاً استریل و تحت بی‌حسی موضعی تتراکاین Tetracaine انجام می‌شود. ابتدا اپیتلیوم مرکزی قرنیه به قطر ۹ میلی‌متر برداشته شده و سپس قطره ریبولوین (B2) به مدت ۳۰ دقیقه، هر ۲ تا ۳ دقیقه قبل از شروع تابش اشعه به سطح قرنیه چکانده می‌شود. پس از اطمینان از ورود ریبولوین به داخل استرومای قرنیه تابش اشعه ماورابنفش با طول موج ۳۷۰ میکرومتر در فاصله ۵-۱۰ سانتی‌متری قرنیه به مدت ۸ الی ۱۰ دقیقه آغاز می‌شود. در فواصل این کار هر ۲-۳ دقیقه یک بار قطره ریبولوین داخل چشم چکانده می‌شود. سپس لنز تماسی بر روی چشم قرار می‌گیرد. تا ترمیم کامل اپیتلیوم روی قرنیه باقی می‌ماند (۶). لازم به ذکر است تمام افراد تحت عمل جراحی کلاژن کراس لینکینگ توسط یک جراح و با یک نوع روش جراحی و با استفاده ست و وسایل جراحی یکسان مورد جراحی قرار می‌گیرند. در مطالعه‌ای با بررسی تاثیر قطره ایندومتاسین چشمی توام با استفاده از لنز تماسی در درمان زخم‌های مقاوم قرنیه پس از جراحی‌های ویتیره و رتین دریافتند که در بیماران دچار زخم‌های مقاوم قرنیه پس از اعمال جراحی ویتیره و رتین، قطره ایندومتاسین تاثیر مثبتی در بهبودی ناراحتی‌های بیمار دارد (۵). یافته‌ها نشان می‌دهد درد پس جراحی کلاژن کراس لینکینگ حتی با استفاده از مسکن‌ها بعد عمل، همچنان زیاد می‌باشد. در مطالعه غانم و همکاران دریافتند که پس از جراحی کراس لینکینگ درد پس از عمل بسیار شدید است و شدت درد با سن بیمار در ارتباط است گزارش شده است (۱۰) که درد متوسط تا شدید تهدید قابل توجهی است، خصوصاً در ۲۴ ساعت بعد از عمل بعد از جراحی CXL این معمولاً به دلیل فرسایش اپیتلیوم سطح قرنیه و در نتیجه قرار گرفتن در معرض اعصاب بسیار حساس و در نتیجه التهاب است (۱۰). در واقع قرنیه یکی از حساس‌ترین بافت‌های بدن است و توسط شبکه عصبی که عمدتاً در لایه اپیتلیال واقع شده‌اند و توسط عصب‌های بلند مژگانی، که از تقسیم عصب سه قلو (عصب جمجمه‌ای V) حاصل می‌شود، عصبی‌دهی می‌شود. آسیب به سلول‌های اپیتلیال فردی برای تحریک درک درد کافی

قبلی جراحی چشم، هیدروپس حاد قرنیه، اکتازی قرنیه متراکم، تیرگی قرنیه، بیماران دارای Body Mass Index کمتر از ۱۸/۵ و بیشتر از ۳۰، عدم توانایی برای درک شدت درد، وجود هرگونه منعی برای تجویز داروهای فوق) به روش نمونه‌گیری آسان وارد مطالعه شدند. با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری ۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد و با توجه به مقدار انحراف معیار نمره درد مطالعه سامن و همکاران (۱۳) نمونه‌گیری به روش آسان می‌باشد که حجم نمونه تعداد ۲۲ نفر در هر گروه مورد نیاز بود و با احتساب ده درصد ریزش تعداد ۲۵ نفر در هر گروه تعیین شد، نمونه‌ها از بین بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد که واجد شرایط ورود به مطالعه هستند، انتخاب و با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور بود که پس از تایید طرح و دریافت کد اخلاق انجام شد. نحوه کورسازی به این صورت بود که دو دارو در شیشه‌هایی با برجسب داروی A و B توسط همکار پژوهشگر به بیمار قبل از جراحی داده شد و همکار پژوهشگر آگاه بود که داروی A و B شامل چه داروهایی است. همچنین قبل از جراحی به بیمار توضیح داده شد که داروی مورد استفاده برای این پژوهش تک دوز قرص ایندومتاسین هفتاد و پنج میلی‌گرم آهسته رهش یا تک دوز قرص استامینوفن پانصد میلی‌گرم می‌باشد. همچنین پژوهشگر هم که شدت درد را اندازه‌گیری می‌کند از نوع دارو آگاه نبود. لازم به ذکر است داروی ایندومتاسین ۷۵ میلی‌گرم از شرکت داروسازی آریا و داروی استامینوفن ۵۰۰ میلی‌گرم از شرکت داروسازی شفا انتخاب شد. لازم به ذکر است که این دو دارو از نظر شکلی شبیه هم هستند و بیمار قادر نبود از نظر شکل ظاهری این دو دارو را از هم تشخیص دهد. بیماران به دو گروه بیست و پنج تایی A (دریافت‌کننده تک دوز قرص ایندومتاسین هفتاد و پنج میلی‌گرم آهسته رهش) و B (دریافت‌کننده تک دوز قرص استامینوفن پانصد میلی‌گرم) تقسیم شدند. در این مطالعه گروه A یک ساعت قبل از عمل جراحی تک دوز قرص ایندومتاسین هفتاد و پنج میلی‌گرم آهسته رهش دریافت و در گروه B

بیماران یک ساعت قبل از عمل تک دوز قرص استامینوفن پانصد میلی‌گرم دریافت کردند. در ضمن جراحی کلاژن کراس لینکینگ توسط یک جراح واحد برای همه بیماران چشم انجام شد. میزان درد بیماران با استفاده از پرسش‌نامه و با استفاده از مقیاس دیداری اندازه‌گیری شدت درد که یک خط کش ده سانتی‌متری می‌باشد که در انتهای سمت چپ آن واژه بدون درد و در انتهای سمت راست آن واژه شدیدترین حالت درد نوشته شده است در چهار ساعت پس از جراحی که درد به اوج می‌رسد، اندازه‌گیری گردید. در ضمن برای درست بودن دیتاها در افرادی شدت درد سنجیده شد که در چهار ساعت اولیه پس از جراح مسکنی مصرف نکرده بودند. فرد با توجه به میزان درد خود در چهار ساعت پس از جراحی روی پیوستار علامت گذاشت. همچنین میزان مصرف مسکن در طول بیست و چهار ساعت پس از جراحی سنجیده شد. میزان درد توسط پژوهشگر با استفاده از مقیاس اندازه‌گیری دیداری - خطی درد (VAS) که برای سنجش درد استاندارد شده است، اندازه‌گیری گردید. اطلاعات بیماران شامل سن بیمار، قد، وزن، ثبت شد. همچنین میزان مصرف مسکن در بیست و چهار ساعت بعد از جراحی از بیمار پرسیده شد.

### تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها پس از جمع‌آوری با استفاده از آزمون‌های آماری T test و Mann-Whitney U test و با استفاده از نرم‌افزار SPSS 16 تحلیل شد. برای تعیین توزیع داده‌ها از تست Kolmogorov-Smirnov استفاده گردید و برای مقایسه داده‌های کیفی از آزمون کای دو استفاده شد.

### ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد تایید شده است (کد اخلاق IR.SSU.SPH.REC.1400.122) همچنین ملاحظات اخلاقی این مطالعه شامل موارد زیر بود: تمام اصول اخلاقی کمیته منطقه‌ای اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی در این پژوهش رعایت شد. پس از دریافت معرفی‌نامه از معاونت تحقیقات و فن‌آوری، از مسئولین بیمارستان و سرپرستار بخش

دو گروه مشابه بودن ( $p=0/771$ ). طول مدت عمل جراحی در گروه دریافت‌کننده استامینوفن  $46/76$  دقیقه و در گروه دریافت‌کننده ایندومتاسین  $45/92$  دقیقه بود و از این نظر نیز هر دو گروه مشابه بودند  $p=0/845$ . با توجه به اینکه شدت درد و مصرف مسکن در مطالعه ما نرمالیتی نداشته است جهت توصیف این داده از میانه و Interquartile Range استفاده شده است که همان‌طور که در جدول زیر گزارش شده است شدت درد براساس VAS پس از عمل در گروه دریافت‌کننده استامینوفن  $6/29$  و در گروه ایندومتاسین  $7/61$  بود که به طور معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده استامینوفن پایین‌تر بود بنابراین استامینوفن در کاهش درد بعد از عمل در بیماران تحت عمل جراحی CXL نسبت به ایندومتاسین موثرتر بوده است. در جدول زیر مقایسه بین تعداد مصرف مسکن بعد از عمل جراحی در دو گروه دریافت‌کننده استامینوفن و ایندومتاسین آورده شده اسن که با توجه به  $p=0/703$  نشان می‌دهد تفاوت معناداری بین میزان مصرف مسکن بعد از عمل در دو گروه وجود نداشته است.

جهت شروع به کار کسب اجازه انجام گردید. به تمامی شرکت‌کنندگان در رابطه با فرایند پژوهش توضیحات لازم داده شد. به شرکت‌کنندگان اطمینان داده شد که اطلاعات آن‌ها در طول مطالعه محرمانه حفظ می‌شود واصل رازداری در تمامی مراحل تحقیق رعایت می‌شود. جهت ثبت اطلاعات از کد شناسایی به جای نام و نام خانوادگی استفاده شد. شرکت‌کننده هر زمان که بخواهد می‌تواند از مطالعه خارج شود. نتایج حاصل از پژوهش بعد از داوری و تایید داوران منتشر شد. از تمامی شرکت‌کنندگان پس از توضیح کامل، رضایت آگاهانه گرفته شد.

### نتایج

در مجموع شدت درد بعد از عمل CXL در دو گروه بیست و پنج نفره دریافت‌کننده قرص استامینوفن پانصد میلی‌گرم و قرص ایندومتاسین هفتاد و پنج میلی‌گرم با یکدیگر مقایسه شدند. میانگین سن در گروه دریافت‌کننده استامینوفن  $24/28 \pm 5$  و در گروه ایندومتاسین  $24/04 \pm 4$  سال بود و دو گروه از نظر سنی مشابه بودند ( $P=0/863$ ) چنین در گروه دریافت‌کننده استامینوفن  $60\%$  زن و  $40\%$  مرد و در گروه ایندومتاسین  $64\%$  زن و  $36\%$  مرد بودند که از نظر جنسیت نیز

جدول ۱: میانگین سن و مدت زمان عمل جراحی در دو گروه مصرف‌کننده استامینوفن و ایندومتاسین

P	ایندومتاسین	استامینوفن	سن سال (Mean±SD)
0/863	$24/04 \pm 4/55$	$24/28 \pm 5/17$	
0/845	$45/92 \pm 2/27$	$46/76 \pm 1/98$	مدت زمان عمل جراحی کلان‌قرنیه

جدول ۲: فراوانی جنسیت در دو گروه استفاده‌کننده استامینوفن و ایندومتاسین

P	ایندومتاسین	استامینوفن	جنس
0/771	$(/64)16$	$(/60)15$	زن
	$(/36)9$	$(/40)10$	مرد

جدول ۳: مقایسه شدت درد براساس VAS در دو گروه مصرف‌کننده استامینوفن و ایندومتاسین

P	Interquartile Range	میانه	میانگین	شدت درد
0/003	2	7	6/29	گروه دریافت‌کننده استامینوفن 500 میلی‌گرم
	2	7	7/61	گروه دریافت‌کننده ایندومتاسین 75 میلی‌گرم

جدول ۴: مقایسه میزان مصرف مسکن در ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی در دو گروه مصرف کننده استامینوفن و ایندومتاسین

P	Interquartile Range	میانگین	میانگین	تعداد مصرف مسکن بعد از عمل
۰/۷۰۳	۱	۲	۱/۶۵	گروه دریافت کننده استامینوفن ۵۰۰ میلی گرم
	۱	۲	۱/۷۲	گروه دریافت کننده ایندومتاسین ۷۵ میلی گرم

داده‌ها پس از جمع آوری با استفاده از آزمون‌های آماری T test، و Mann-Whitney U test و با استفاده از نرم‌افزار SPSS version 16 تحلیل خواهد شد. برای تعیین توزیع داده‌ها از تست Kolmogorov-Smirnov استفاده خواهد شد. برای مقایسه داده‌های کیفی از آزمون کای دو استفاده می‌شود.

در مطالعه حاضر داروها به صورت سیستمیک استفاده شده است. مطالعه‌ای کاملاً مشابه با مطالعه حاضر جهت مقایسه نتایج انجام نشده است در حالیکه تأثیر این دو دارو در کنترل دردهای بعد از دیگر اعمال جراحی مورد بررسی قرار گرفتند. برای مثال مطالعه صدرالساداتی (۱۶) نشان داد تزریق استامینوفن قبل از عمل جراحی ویتراکتومی سبب کاهش موثری در درد پس از عمل و کاهش مصرف مسکن شده است. در تبیین شباهت این مطالعه با مطالعه حاضر می‌توان به این نکته اشاره کرد که ممکن است این شباهت مرتبط با یکسان بودن شدت درد در این دو نوع جراحی باشد. در مطالعه‌ای دیگر نیز گزارش شد تزریق استامینوفن به میزان یک گرم قبل از عمل جراحی کله‌سیستکتومی به‌طور معنی‌داری نمره درد و نیاز به مخدر را بعد از عمل در مقایسه با گروه کنترل کاهش داده است (۱۷). در این مطالعه با اینکه نوع جراحی با نوع جراحی مطالعه حاضر متفاوت است اما نتایج مشابه حاصل شده است. این شباهت می‌تواند به دلیل اثر تجمیعی مسکنی باشد که در عمل کوله‌سیستکتومی استفاده شده است. هم‌چنین در مطالعه اخوان و همکاران (۱۸) گزارش شد استفاده از شیاف ایندومتاسین نسبت به مصرف استامینوفن در بیماران بعد از عمل جراحی سزارین در کاهش درد موثرتر بوده است این در حالی است که در مطالعه حاضر از قرص ایندومتاسین با دز هفتاد و پنج میلی‌گرم استفاده شده است که نسبت به شیاف اثرات ضد دردی کمتری داشته است که این اختلاف احتمالاً به دلیل این است که سرعت و جذب شیاف بیشتر از شکل خوراکی می‌باشد. هم‌چنین در مطالعه اخوان اکبری و همکاران (۱۹) نیز در بررسی تأثیر ضدردردی سه داروی شیاف ایندومتاسین قرص استامینوفن و شیاف دیکلوفناک در کنترل درد بعد از سزارین هر سه دارو نسبت به گروه کنترل Score

## بحث

مطالعه حاضر نشان داد مصرف استامینوفن پانصد میلی‌گرم به‌صورت خوراکی قبل از عمل جراحی کلان کراس لینکینگ درمقایسه با ایندومتاسین هفتاد و پنج میلی‌گرم در کاهش درد پس از عمل موثرتر می‌باشد در حالیکه تعداد مصرف مسکن بعد از عمل در این دو گروه تفاوتی را نشان نداد. مطالعات محدودی در مورد مدیریت درمان درد پس از جراحی کراس لینکینگ قرنیه انجام شده است که در این مطالعات از پیش داروهای متفاوت با مطالعه حاضر استفاده شده است. در این راستا، مطالعه‌ای اثر کپسول گاباپنتین و قرص کتورولاک بر درد بعد از عمل جراحی CXL بررسی شده است که گزارش شد هر دو دارو در کنترل درد بعد از عمل موثر بودند و تفاوتی بین آن‌ها دیده نشده است (۱۴). در این مطالعه همانند مطالعه حاضر از یک داروی NSAID و یک داروی غیر NSAID استفاده شده است که بر خلاف مطالعه حاضر داروی NSAID نیز در کاهش درد پس از جراحی موثر بوده است که این اختلاف احتمالاً به دلیل متفاوت بودن نوع NSAID هست که در این مطالعه استفاده شده است. و هم‌چنین در این مطالعه همانند مطالعه حاضر جنسیت بر شدت درد تأثیری نداشت. مطالعه دیگر توسط Saluja (۱۵) نشان داد ریبوفلاوین سرد چهار درجه به‌طور موثری در کاهش درد بعد از عمل نقش داشته است. در مطالعه Sameen و همکاران (۱۳) نیز در بررسی اثر ضد دردی دیکلوفناک ۰/۱٪ و کتورولاک ۰/۵٪ موضعی در کاهش درد پس از عمل جراحی CXL نشان داد دیکلوفناک موضعی ۰/۱٪ در کاهش درد موثرتر بوده است. در این مطالعه بر خلاف مطالعه حاضر از دو دارو از گروه NSIAD استفاده شده است. دلیل تفاوت در نتایج ممکن است به این دلیل باشد که در این مطالعه داروها به‌صورت موضعی استفاده شده است در حالیکه

جهت افزایش دقت مطالعه در مطالعات بعدی از گروه کنترل نیز استفاده شود. شدت درد در زمان ریکاوری و سپس در ساعت‌ها و یا روزهای متوالی بعد از عمل نیز سنجیده و مقایسه گردد. در مطالعات بعدی عوارض جانبی احتمالی‌ها داروی مورد مداخله در مطالعه نیز بررسی شود. سایر داروهای مسکنی که به صورت رایج به بیماران قبل از عمل جراحی داده می‌شود نیز جهت انتخاب داروی مناسب کاهنده درد پس از عمل و مصرف مسکن بعد از عمل نیز بررسی شود. همچنین پیشنهاد می‌گردد تاثیر مسکن‌های موضعی چشمی بررسی شود.

### نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد مصرف خوراکی استامینوفن پانصد میلی‌گرم قبل از عمل جراحی کراس لینیکینگ قرنیه نسبت به مصرف ایندومتاسین هفتاد و پنج میلی‌گرم به‌طور موثرتری سبب کاهش درد بعد از جراحی می‌شود در حالی‌که تفاوتی در تعداد مصرف مسکن بعد از عمل بین دو گروه وجود ندارد.

### سپاس‌گزاری

این مقاله ماحصل پایان‌نامه فائزه مزیدی شرف‌آبادی می‌باشد.

**حامی مالی:** دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد.

**تعارض در منافع:** وجود ندارد.

درد پایین‌تری داشتند و در مقایسه سه دارو با یکدیگر استامینوفن نمره درد بالاتری داشت همچنین فاصله زمانی دریافت اپیوئید در گروه ایندومتاسین و دیکلوفناک به‌طور معنی‌داری بیشتر از استامینوفن بود که در مطالعه ما تفاوتی در تعداد مسکن‌های مصرف شده بعد از عمل جراحی در دو گروه دیده نشد. در مطالعه‌ای دیگر در تاثیر مقایسه استامینوفن تزریقی یک گرم و شیافت دیکلوفناک صد میلی‌گرم در جراحی سپتورینوپلاستی تفاوتی بین این دو گروه در کاهش درد و مصرف مخدر بعد از عمل دیده نشد (۲۰). در یک مطالعه مروری در سال ۲۰۰۲ گزارش شد NSAIDها به‌وضوح در کاهش درد پس جراحی‌های دندان موثرتر بودند، در حالی‌که اثربخشی NSAIDها و پاراستامول در جراحی‌های اصلی و ارتوپدی تفاوت اساسی نداشت. به‌نظر می‌رسید، افزودن یک NSAID به پاراستامول ممکن است اثر ضد درد بیشتری را در مقایسه با پاراستامول به تنهایی ایجاد کند، و داده‌های محدود موجود نیز نشان می‌دهد که پاراستامول ممکن است در مقایسه با NSAIDها به تنهایی باعث افزایش بی‌دردی شود (۲۱). از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به خود گزارش‌دهی درد بر اساس مقیاس دیداری شدت درد بود. همچنین ممکن است به دلیل تاثیر عوامل مختلف بر کیفیت و شدت درد، نتایج این مطالعه به سایر جوامع قابل تعمیم نباشد. پیشنهاد می‌شود

## References:

- 1-Kehlet H, Dahl JB. *Anaesthesia, Surgery, and Challenges in Postoperative Recovery*. Lancet 2003; 362: 1921-28.
- 2-Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. *Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen with Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis*. JAMA 2018; 319(12): 1221-38.
- 3-Rafanan Jr BS, Valdecañas BF, Lim BP, Malairungsakul A, Tassanawipas W, Shiyi C, et al. *Consensus Recommendations for Managing Osteoarthritic Pain with Topical Nsaids in Asia-Pacific*. Pain Management 2018; 8(2): 115-28.
- 4-Serna-Ojeda JC, Santana-Cruz O, Quiroz-Casian N, González-Mendoza E, Mercado-Orozco JL, Navas A, et al. *Pain Management in Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus: A Comparative Case Series*. J Ocul Pharmacol Ther 2019; 35(6): 325-30.
- 5-Schwartz KA, Schwartz DE, Pittsley RA, Mantz SL, Ens G, Sami A, Davis JM. *A New Method for Measuring Inhibition of Platelet Function by Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*. J Lab Clin Med 2002; 139(4): 227-33.
- 6-Fjederholt KT, Okholm C, Svendsen LB, Achiam MP, Kirkegård J, Mortensen FV. *Ketorolac and other Nsaids Increase the Risk of Anastomotic Leakage after Surgery for GEJ Cancers: A Cohort Study of 557 Patients*. J Gastrointest Surg 2018; 22(4): 587-94.
- 7-Summ O, Andreou AP, Akerman S, Holland PR, Hoffmann J, Goadsby PJ. *Differential Actions of Indomethacin: Clinical Relevance in Headache*. Pain 2021; 162(2): 591-99.
- 8-Wollensak G, Spörl E, Seiler T. *Treatment of Keratoconus by Collagen Cross Linking*. Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 2003; 100(1): 44-9.
- 9-Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. *Riboflavin/Ultraviolet T-A-Induced Collagen Crosslinking for the Treatment of Keratoconus*. Am J Ophthalmol 2003; 135(5): 620-7. [Pubmed]
- 10- Ghanem VC, Ghanem RC, De Oliveira R. *Postoperative Pain after Corneal Collagen Cross-Linking*. Cornea 2013; 32(1): 20-4.
- 11- Shiasi F, Yousefi MR. *The Study of Pain Types, Its Inhibitory Methods and Tens Effect on Pain*. J Intelligent Procedures in Electrical Technology 2021; 12(45): 17-33.
- 12- Sorkin N, Varssano D. *Corneal Collagen Crosslinking: A Systematic Review*. Ophthalmologica 2014; 232: 10-27.
- 13- Sameen M, Khan MS, Habib A, Yaqub MA, Ishaq M. *Comparison of Analgesic Effect of Preoperative Topical Diclofenac Versus Ketorolac on Postoperative Pain after Corneal Collagen Cross Linkage*. Pak J Med Sci 2017; 33(5): 1101-5.
- 14- Serna-Ojeda JC, Santana-Cruz O, Quiroz-Casian N, González-Mendoza E, Mercado-Orozco JL, Navas A, et al. *Pain Management in Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus: A Comparative Case Series*. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 2019; 35(6): 325-30.

- 15- Saluja G, Maharana PK. *Cool Cross-Linking: Riboflavin at 4° C for Pain Management after Cross-Linking for Keratoconus Patients, a Randomized Clinical Trial*. Cornea 2021; 40(10): E19.
- 16- Sadrolsadat SH, Yousefshahi F, Ostadalipour A, Mohammadi FZ, Makarem J. *Effect of Intravenous Acetaminophen on Postoperative Pain in Vitrectomy: A Randomized, Double-Blind, Clinical Trial*. Anesth Pain Med 2017; 7(3): e13639.
- 17- Salihoglu Z, Yildirim M, Demiroglu S, Kaya G, Karatas A, Ertem M, Aytac E. *Evaluation of Intravenous Paracetamol Administration on Postoperative Pain and Recovery Characteristics in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy*. Surg Laparosc Endoscopy & Percutan Tech 2009; 19(4): 321-3.
- 18- Akhavanakbari G, Entezariasl M, Isazadehfar K, Kahnamoyiagdam F. *The Effects of Indomethacin, Diclofenac, and Acetaminophen Suppository on Pain and Opioids Consumption after Cesarean Section*. Perspect Clin Res 2013; 4(2): 136-41.
- 19- Akhavanakbari G, Entezariasl M, Isazadehfar K, Kahnamoyiagdam F. *The Effects of Indomethacin, Diclofenac, and Acetaminophen Suppository on Pain and Opioids Consumption after Cesarean Section*. Perspect Clin Res 2013; 4(2): 136-41.
- 20- Dabir SH, Parsa T, Abbasinazari M, Parviz Y. *Effectiveness of a Single Dose Intravenous Paracetamol and Rectal Indomethacin on Pain after Open Septorhinoplasty*. Prensa Medica Argentina 2016; 102(1): 1-5.
- 21- Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. *Comparative Effect of Paracetamol, Nsaids or their Combination In Postoperative Pain Management: A Qualitative Review*. Br J Anaesth 2002; 88(2): 199-214.

## Comparative Study of the Effect of Indomethacin and Acetaminophen on Pain after Collagen Cross-Linking Surgery

Mohsen Gohari<sup>1</sup>, Seyed Hamid Mirhosseini<sup>2</sup>, Faezeh Mazidi Sharaf Abadi<sup>\*3</sup>, Hossein Fallahzadeh<sup>4</sup>

### Original Article

**Introduction:** One of the surgeries that needs to be considered after pain and discomfort is corneal cross-linking of the cornea. The aim of this study was to compare the effect of indomethacin and acetaminophen oral surgery before surgery on postoperative pain in the patients undergoing collagen cross-linking surgery.

**Methods:** The present study was a double-blind clinical trial study that was performed on all the patients undergoing collagen cross-linking surgery. Fifty patients were divided into two groups of 25 patients receiving acetaminophen 500 mg and indomethacin 75 mg before surgery. VAS scale was used to determine the severity of pain. Data were collected through a pain questionnaire and statistically analyzed using SPSS16 software.

**Results:** In the acetaminophen group, 60% were female and 40% male, and in the indomethacin group, 64% were female and 36% male, which were similar in terms of gender. The mean age in the acetaminophen group was  $24.28 \pm 5$  and in the indomethacin group was  $24.04 \pm 4$ . The two groups were similar in the case of age. Based on Visual Analogue Scale (VAS) after collagen cross-linking surgery, the pain intensity was 6.29 in the acetaminophen group and 7.61 in the indomethacin group, respectively, which was significantly lower in the acetaminophen group. Moreover, there was no significant difference between the amounts of postoperative pain in the two groups.

**Conclusion:** Oral administration of acetaminophen before corneal cross-linking surgery was more effective in reducing postoperative pain than indomethacin, while there was no difference in the number of postoperative analgesics between the two groups during 24 hours postoperation.

**Keywords:** Acetaminophen, Indomethacin, Corneal cross linking, Pain, surgery

**Citation:** Gohari M, Mirhosseini M, Mazidi SHaraf Abadi F, Fallahzadeh H. **Comparative Study of the Effect of Indomethacin and Acetaminophen on Pain after Collagen Cross-Linking Surgery.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2022; 30(9): 5215-24.

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

<sup>2</sup>Department of Operating Room and Anesthesiology, School of Paramedical Sciences, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

<sup>3</sup>School of Paramedical Sciences, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

<sup>4</sup>Department of Statistics and Epidemiology, School of Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

\*Corresponding author: Tel: 09136082536, email: fa.maz2015@yahoo.com