

## مقایسه‌ی تأثیر ترکیب سه داروی دگزامتازون، کتامین و فنتانیل با متوکلوپرامید، کتامین و فنتانیل بر درد بعد از عمل بیماران کاندید کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک

سید مرتضی حیدری<sup>۱</sup>، سید جلال هاشمی<sup>۱</sup>، فرشاد بابامیر<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** درد بعد از عمل کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، واکنش فیزیولوژیک پیچیده‌ای است که می‌تواند با عوارض شدید در ارگان‌های مختلف مرتبط باشد. از این رو، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، مقایسه‌ی اثرات ترکیب دگزامتازون، فنتانیل و کتامین با ترکیب متوکلوپرامید، فنتانیل و کتامین بر درد بعد از عمل در بیماران کاندید کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک بود.

**روش‌ها:** در این پژوهش کارآزمایی بالینی دو سوکور تصادفی، ۹۶ بیمار کاندید عمل کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک با طیف سنی ۱۸ تا ۸۰ سال، به طور تصادفی در سه گروه قرار گرفتند. گروه اول، ۰/۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم دگزامتازون، ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و ۰/۵ میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل، گروه دوم، ۱۰ میلی‌گرم متوکلوپرامید، ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و ۰/۵ میکروگرم فنتانیل و گروه سوم تنها داروهای القای بیهوشی دریافت کرد. میزان درد و تهوع با استفاده از معیار Visual analog scale (VAS) و همچنین، تعداد دفعات استفراغ و میزان ماده‌ی ضد تهوع و مخدر دریافتی در ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی اندازه‌گیری گردید.

**یافته‌ها:** میانگین امتیاز درد در ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از جراحی به طور معنی‌داری در گروه اول کمتر از سایر گروه‌ها بود ( $P < 0.05$ ). میزان مخدر مصرفی بعد از عمل ۲ و ۶ ساعت بعد از جراحی در گروه اول به طور معنی‌داری کمتر از سایر گروه‌ها بود ( $P < 0.05$ ). میانگین امتیاز تهوع و مصرف داروی ضد تهوع در گروه دوم به طور معنی‌داری کمتر از سایر گروه‌ها بود ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** ترکیب سه داروی دگزامتازون، کتامین و فنتانیل به طور معنی‌داری درد بعد از عمل را در بیماران کاندید عمل کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک کاهش می‌دهد. گرچه این تأثیر فقط به طور نسبی با ترکیب سه داروی متوکلوپرامید، کتامین و فنتانیل به دست آمد. هر دو ترکیب دارویی به طور معنی‌داری منجر به کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی می‌شود.

**واژگان کلیدی:** کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، درد بعد از عمل، دگزامتازون، متوکلوپرامید، فنتانیل، کتامین

**ارجاع:** حیدری سید مرتضی، هاشمی سید جلال، بابامیر فرشاد. مقایسه‌ی تأثیر ترکیب سه داروی دگزامتازون، کتامین و فنتانیل با متوکلوپرامید، کتامین و فنتانیل بر درد بعد از عمل بیماران کاندید کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۴): ۱۵۵۶-۱۵۵۰

درد بعد از عمل باعث بروز عوارض متعددی در ارگان‌های مختلف بدن می‌شود که از آن جمله می‌توان به آتلکتازی، هیپوکسی و هیپرکاپنی ناشی از تهویه‌ی ناکافی، افزایش فشار خون و ضربان قلب، ایسکمی میوکارد، دیس‌ریتمی قلبی، هیپرگلیسمی، احتباس آب و نمک، تضعیف سیستم ایمنی، افزایش چسبندگی پلاکت‌ها و انعقادپذیری، ایلئوس و احتباس ادراری اشاره نمود (۲). از این رو، شدت درد بعد از عمل و نحوه‌ی کنترل آن در پیشگیری و درمان این

### مقدمه

درد بعد از عمل، یک واکنش فیزیولوژیک پیچیده به دنبال آسیب و ادم ناشی از عمل جراحی است. بیماران اغلب درد بعد از عمل را به عنوان مهم‌ترین عامل ترس از عمل جراحی ذکر می‌کنند. دردهای کنترل نشده‌ی پس از عمل، سبب ایجاد عوارض جسمی و روحی در بیماران می‌شود و ضمن افزایش مرگ و میر و هزینه‌های درمانی، موجب کاهش رضایتمندی آنان از نظام درمانی می‌گردد (۱).

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

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

می‌گردد نیز می‌تواند با اثرات ضد درد همراه باشد (۱۰). از آن‌جایی که بروز درد ناشی از مکانیسم‌های متعددی می‌باشد، کنترل آن در اغلب موارد با چند دارو صورت می‌گیرد. با این حال، تاکنون تحقیقی به طور هم‌زمان تأثیر داروهای فنتانیل، کتامین، دگزامتازون و متوکلوپرامید را بر روی درد پس از عمل بیماران تحت عمل کوله‌سیستکتومی بررسی نکرده است. از این‌رو، پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر سه داروی کتامین، فنتانیل و دگزامتازون با کتامین، فنتانیل و متوکلوپرامید بر روی درد بعد از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد انجام شد.

### روش‌ها

در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سوکور شاهددار، ۹۶ بیمار با II کاندید جراحی الکتیو کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک مراجعه کننده به بیمارستان الزهرا (س) اصفهان به صورت تصادفی انتخاب شدند. معیارهای ورود شامل کاندید عمل جراحی الکتیو کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، سن بین ۱۸ تا ۸۰ سال و رضایت جهت ورود به مطالعه بود. نیاز به عمل جراحی اورژانسی، تغییر عمل جراحی لاپاراسکوپیک به جراحی باز، نیاز به تزریق فرآورده‌های خونی، عدم رضایت جهت ادامه‌ی مطالعه، سابقه‌ی بیماری‌های قلبی-عروقی، صرع، افزایش مایع مغزی-نخاعی، پرفشاری خون، تست‌های کبدی مختل، سکنه‌ی مغزی، سابقه‌ی حساسیت به داروهای مورد مطالعه، عدم امکان بررسی متغیرهای مورد بررسی تا پایان مطالعه، سابقه‌ی بیماری روانی و اعتیاد به مواد مخدر، حساسیت و یا عوارض شدید به هرکدام از داروهای استفاده شده در حین مطالعه و نیز بیمارانی که پس از انجام عمل جراحی تشخیص دیگری به غیر از کوله‌سیستیت داشتند، به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد. تمام مراحل مطالعه و همچنین، عوارض احتمالی آن برای بیماران توضیح داده شد و سپس رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه از تمامی آن‌ها کسب گردید. پروتکل مطالعه در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب شد.

۹۶ بیمار کاندید جراحی الکتیو کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک به صورت تصادفی ساده به سه گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول داروهای کتامین، فنتانیل و دگزامتازون و گروه دوم داروهای کتامین، فنتانیل و متوکلوپرامید را دریافت کردند و به عنوان گروه هدف در نظر گرفته شدند و گروه سوم بدون داروی اضافی دریافتی و به عنوان گروه شاهد بررسی شدند. القای بیهوشی با تزریق ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم تیوپنتال سدیم، ۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم آتراکوریوم و ۲ میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل انجام شد و ادامه‌ی بیهوشی با گاز

عوارض از اهمیت بسیار جدی برخوردار است. جراحی موجب صدمات موضعی به بافت و در نتیجه، رها شدن مواد دردزا شامل پروستاگلاندین‌ها، هیستامین، سروتونین، برادی‌کینین، استیل‌کولین، اسید لاکتیک، یون هیدروژن، پتاسیم و ماده‌ی P می‌گردد که منجر به تحریک و افزایش حساسیت گیرنده‌های درد می‌شود (۳).

به دنبال جراحی کوله‌سیستکتومی، ممکن است عوارض مختلفی ایجاد شود و یکی از مهم‌ترین آن‌ها، درد پس از عمل می‌باشد که در روش لاپاراسکوپیک به دلیل برش‌های کوچک‌تر، عدم قطع اعصاب بین دنده‌ای و عضلات جدار شکم، میزان درد کمتر از روش باز می‌باشد، اما هنوز هم در این بیماران درد پس از عمل جراحی (هرچند کمتر) به علل مختلفی وجود دارد (۴). درد این بیماران می‌تواند در محل عمل جراحی و یا به صورت انتشاری به شانه‌ی راست باشد که عوامل متعددی از جمله رخدادهای مکانیکی مانند تحت کشش قرار گرفتن ارگان‌های مختلف، تغییر دما، تغییرات شیمیایی در محیط اعصاب انتهایی و ایسکمی ارگان‌های مختلف، محرک درد شکم هستند (۵).

یکی از روش‌های تسکین درد که به‌تازگی در مورد آن تحقیقات بسیاری صورت گرفته است، بی‌دردی پیشگیرانه می‌باشد که در واقع، تجویز ضد درد قبل از ایجاد تحریک دردناک و آزاد شدن واسطه‌های درد است. در این روش از داروهای گوناگونی مانند مخدرها، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، کورتیکواستروئیدها، داروهای بیهوشی و... استفاده می‌شود که نتایج متناقضی را در مورد زمان تزریق این داروها به همراه داشته است (۶).

فنتانیل یک مخدر سنتتیک است که به طور گسترده به عنوان پیش‌دارو جهت کاهش اضطراب و کاهش درد ناشی از عمل جراحی طی القای بیهوشی عمومی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو به دلیل شروع اثر سریع، مدت اثر کوتاه، بی‌دردی شدید، پایداری قلبی-عروقی و آزادسازی اندک هیستامین، همواره مد نظر متخصصان بیهوشی بوده است و کاربرد گسترده و ویژه‌ای در این بخش دارد (۷). به طور مشابه، کتامین نیز یک داروی بیهوشی می‌باشد، اما گزارش‌های متعددی در مورد استفاده از دوز کم آن به عنوان مهار کننده‌ی گیرنده‌های ان متیل دآسپاراتات (N-methyl D-aspartate یا NMDA) و ممانعت از انتقال درد از طریق فیبرهای درد به سیستم اعصاب مرکزی و تسکین درد بیماران ارایه شده است (۸)؛ در حالی که داروهای کورتیکواستروئیدی مانند دگزامتازون نیز می‌تواند از طریق کاهش التهاب ایجاد شده حین عمل، باعث کاهش درد در این بیماران شود (۹).

از طرف دیگر، نتایج نشان داده است داروی متوکلوپرامید که به منظور کاهش تهوع در بیماران تحت عمل کوله‌سیستکتومی استفاده

ارتباط بین متغیرهای کمی از همبستگی Spearman و Pearson و جهت توزیع و ارتباط بین متغیرهای کیفی نیز از آزمون  $\chi^2$  استفاده گردید. داده‌ها بر اساس میانگین و انحراف معیار و تعداد و درصد بیان شد. در نهایت، داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.  $P < ۰/۰۵$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

۹۶ بیمار کاندید جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک وارد مطالعه شدند و در سه گروه قرار گرفتند. میانگین سنی گروه اول  $۱۰/۲۵ \pm ۴۰/۳۳$  سال، گروه دوم  $۱۲/۹۸ \pm ۴۰/۹۳$  سال و گروه سوم  $۱۱/۰۵ \pm ۴۱/۹۶$  سال بود. تفاوت معنی‌داری بین سه گروه از نظر سن وجود نداشت ( $P = ۰/۸۶۰$ ).  $۲۴/۲$  درصد بیماران گروه اول،  $۲۷/۳$  درصد بیماران گروه دوم و  $۲۱/۲$  درصد بیماران گروه سوم را مردان تشکیل دادند که تفاوت معنی‌داری را بین سه گروه از نظر جنسیت نشان نداد ( $P = ۰/۸۴۰$ ). میانگین میزان درد در زمان‌های ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی در گروه اول به طور معنی‌داری کمتر از دو گروه دیگر مشاهده شد ( $P < ۰/۰۵۰$ ). میانگین داروی مخدر دریافتی در زمان‌های ۲ و ۶ ساعت بعد از عمل جراحی در گروه اول کمتر از گروه دوم و در گروه دوم نیز کمتر از گروه سوم بود ( $P < ۰/۰۵۰$ ). با این وجود، تفاوت معنی‌داری بین سه گروه در زمان‌های ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی از نظر مقدار داروی مخدر دریافتی وجود نداشت ( $P > ۰/۰۵۰$ ). میزان تهوع در زمان‌های ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی در گروه دوم به طور معنی‌داری کمتر از دو گروه دیگر بود ( $P < ۰/۰۵۰$ ). میانگین داروی ضد تهوع استفاده شده در هر چهار زمان مورد بررسی در گروه دوم به طور معنی‌داری کمتر از میزان آن در دو گروه دیگر به دست آمد ( $P < ۰/۰۵۰$ ). با این وجود، تفاوت معنی‌داری بین سه گروه از نظر تعداد دفعات استفراغ در هر چهار زمان مورد بررسی یافت نشد ( $P > ۰/۰۵۰$ ) (جدول ۱).

مدت عمل جراحی گروه اول به طور معنی‌داری کمتر از دو گروه دیگر به طول انجامید ( $P = ۰/۰۴۰$ ). مدت زمان بین اتمام عمل جراحی تا اکستوباسیون بیماران در گروه اول کمتر از دو گروه دیگر و در گروه دوم نیز کمتر از گروه شاهد بود ( $P < ۰/۰۱۰$ ). همچنین، مدت زمان اقامت بیماران گروه اول در ریکاوری، کمتر از دو گروه دیگر به دست آمد ( $P = ۰/۰۲۰$ )؛ در حالی که تفاوت معنی‌داری بین سه گروه از نظر مدت زمان اتمام عمل جراحی تا زمان درخواست اولین دوز مخدر اضافی وجود نداشت ( $P = ۰/۰۹۰$ ) (جدول ۲).

استنشاقی ایزوفلوران در حد Minimum alveolar concentration (MAC) و مورفین وریدی با دوز  $۰/۱$  میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. سپس به گروه اول،  $۱۰$  میلی‌گرم متوکلوپرامید همراه با  $۰/۳$  میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و  $۰/۵$  میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل و به گروه دوم نیز  $۰/۱۵$  میلی‌گرم بر کیلوگرم دکزامتازون همراه با  $۰/۳$  میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و  $۰/۵$  میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل پنج دقیقه قبل از برش جراحی به صورت داخل وریدی تزریق گردید. این در حالی است که به گروه شاهد داروی اضافی غیر از داروهای بیهوشی تزریق نشد.

فشار خون سیستولیک و دیاستولیک همه‌ی بیماران قبل از القای بیهوشی اندازه‌گیری و به عنوان فشار خون پایه ثبت گردید و علاوه بر این، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و ضربان قلب همه‌ی بیماران تا انتهای جراحی هر  $۱۵$  دقیقه ثبت شد. مانیتورینگ مورد استفاده حین بیهوشی شامل پالس‌اکسیمتری، کاپنوگراف، Electrocardiography (ECG) و اندازه‌گیری فشار خون شریانی به طریق غیر تهاجمی بود. پس از اتمام جراحی، گاز استنشاقی بسته شد و پس از برگشت تنفس خود به خودی بیمار، شلی باقی‌مانده ناشی از مصرف آتراکوریوم با تزریق  $۰/۴$  میلی‌گرم بر کیلوگرم نئوستیگمین و  $۰/۰۲$  میلی‌گرم بر کیلوگرم آتروپین وریدی برطرف شد. همچنین، پس از بیداری کامل بیمار و برگشت کافی تنفس، لوله‌ی تراشه خارج شد و بیماران به ریکاوری انتقال یافتند. طول مدت زمان اقامت بیماران در ریکاوری با استفاده از معیار درد و تهوع نیز با استفاده از معیار Modified aldrete score (MAS) ارزیابی و ثبت گردید. وجود درد و تهوع نیز با استفاده از معیار Visual analog scale (VAS) در سه گروه و در زمان‌های مختلف (۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی) اندازه‌گیری و ثبت شد و در صورت وجود درد با VAS مساوی یا بیشتر از ۳ در ریکاوری و بخش، ضد درد (۲۵ میلی‌گرم مورفین) مورد استفاده قرار گرفت. اولین زمان درخواست مسکن و زمان اکستوباسیون در سه گروه ثبت گردید. همچنین، در صورت وجود استفراغ یا تهوع و VAS بیشتر از ۳، به بیمار  $۱۰$  میلی‌گرم بر کیلوگرم متوکلوپرامید وریدی تزریق شد. تعداد دفعات استفراغ در سه گروه نیز ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی ارزیابی و ثبت شد. بیماران به صورت تصادفی در گروه‌ها قرار گرفتند و آن‌ها و پژوهشگران از نوع مداخله دریافتی برای هر فرد آگاهی نداشتند. از این‌رو، مطالعه به صورت دو سوکور انجام گرفت.

آزمون Kolmogorov-Smirnov جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها، مورد استفاده قرار گرفت و بر اساس نتایج آن، از آزمون‌های پارامتریک و غیر پارامتریک برای تحلیل داده‌های کمی استفاده شد. بدین ترتیب، جهت مقایسه‌ی میانگین متغیرهای کمی بین سه گروه مورد مطالعه از آزمون‌های One way ANOVA و Kruskal-Wallis. برای بررسی

جدول ۱. میانگین متغیرهای مورد بررسی در چهار زمان متفاوت در سه گروه مورد بررسی

مقدار P	گروه سوم (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	گروه دوم (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	گروه اول (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	زمان	متغیرها
۰/۰۱۰	۷/۳۹ $\pm$ ۲/۳۷	۵/۶۹ $\pm$ ۲/۹۴	۴/۶۶ $\pm$ ۳/۴۷	۲ ساعت پس از جراحی	درد (VAS)
< ۰/۰۱۰	۶/۶۰ $\pm$ ۲/۲۴	۴/۵۷ $\pm$ ۲/۲۶	۲/۸۱ $\pm$ ۲/۷۵	۶ ساعت پس از جراحی	
۰/۰۱۰	۴/۹۳ $\pm$ ۲/۳۱	۳/۵۴ $\pm$ ۲/۰۰	۲/۷۳ $\pm$ ۲/۷۲	۱۲ ساعت پس از جراحی	
۰/۰۳۰	۲/۳۶ $\pm$ ۲/۳۳	۱/۵۲ $\pm$ ۱/۴۸	۰/۹۹ $\pm$ ۰/۶۰	۲۴ ساعت پس از جراحی	
۰/۰۲۰	۱۴/۷۲ $\pm$ ۱۲/۳۶	۱۲/۱۸ $\pm$ ۸/۷۸	۹/۵۸ $\pm$ ۴/۳۹	۲ ساعت پس از جراحی	مقدار مخدر دریافتی (میلی گرم)
۰/۰۳۰	۱۹/۵۷ $\pm$ ۱۴/۹۱	۱۴/۶۹ $\pm$ ۱۳/۶۸	۱۴/۴۵ $\pm$ ۱۱/۶۶	۶ ساعت پس از جراحی	
۰/۷۹۰	۱۲/۶۷ $\pm$ ۱۰/۶۰	۱۳/۶۰ $\pm$ ۱۰/۱۵	۱۳/۹۲ $\pm$ ۹/۲۴	۱۲ ساعت پس از جراحی	
۰/۱۴۰	۱۱/۵۳ $\pm$ ۷/۴۲	۱۸/۵۸ $\pm$ ۷/۸۷	۱۰/۳۷ $\pm$ ۳/۰۳	۲۴ ساعت پس از جراحی	
۰/۰۲۰	۵/۷۵ $\pm$ ۴/۰۴	۳/۳۷ $\pm$ ۲/۴۲	۳/۹۰ $\pm$ ۳/۶۰	۲ ساعت پس از جراحی	تهوع (VAS)
۰/۰۴۰	۴/۸۴ $\pm$ ۳/۲۹	۲/۸۴ $\pm$ ۱/۹۶	۳/۳۹ $\pm$ ۳/۶۹	۶ ساعت پس از جراحی	
۰/۰۳۰	۳/۲۱ $\pm$ ۲/۸۵	۲/۲۸ $\pm$ ۱/۲۱	۳/۰۰ $\pm$ ۱/۹۶	۱۲ ساعت پس از جراحی	
۰/۰۴۰	۱/۶۳ $\pm$ ۱/۱۸	۱/۲۴ $\pm$ ۰/۳۳	۱/۵۲ $\pm$ ۰/۷۵	۲۴ ساعت پس از جراحی	
< ۰/۰۱۰	۴/۰۰ $\pm$ ۳/۶۹	۲/۵۵ $\pm$ ۰/۸۴	۲/۴۱ $\pm$ ۱/۴۵	۲ ساعت پس از جراحی	مقدار ضد تهوع دریافتی (میلی گرم)
۰/۰۲۰	۳/۴۲ $\pm$ ۳/۱۵	۱/۳۴ $\pm$ ۰/۵۴	۲/۵۱ $\pm$ ۱/۴۵	۶ ساعت پس از جراحی	
۰/۰۴۰	۲/۳۶ $\pm$ ۱/۸۱	۱/۵۶ $\pm$ ۰/۴۲	۱/۸۸ $\pm$ ۱/۴۵	۱۲ ساعت پس از جراحی	
۰/۰۳۰	۱/۹۳ $\pm$ ۱/۱۵	۱/۹۳ $\pm$ ۰/۴۸	۲/۶۵ $\pm$ ۰/۹۶	۲۴ ساعت پس از جراحی	
۰/۱۵۰	۱/۱۸ $\pm$ ۰/۷۸	۱/۰۷ $\pm$ ۰/۴۶	۰/۸۳ $\pm$ ۰/۴۲	۲ ساعت پس از جراحی	تعداد استفراغ
۰/۶۲۰	۰/۹۶ $\pm$ ۰/۶۸	۱/۶۴ $\pm$ ۰/۸۴	۰/۹۶ $\pm$ ۰/۵۷	۶ ساعت پس از جراحی	
۰/۲۲۰	۰/۶۰ $\pm$ ۰/۳۴	۱/۵۰ $\pm$ ۰/۷۵	۱/۱۶ $\pm$ ۰/۳۶	۱۲ ساعت پس از جراحی	
۰/۵۶۰	۰/۸۰ $\pm$ ۰/۲۵	۰/۲۴ $\pm$ ۰/۰۶	۰/۶۱ $\pm$ ۰/۱۵	۲۴ ساعت پس از جراحی	

VAS: Visual analog scale

در مرکز پزشکی الزهرا (س) اصفهان انجام گرفت. نتایج نشان داد که میزان درد پس از عمل جراحی در گروه دریافت کننده دگزامتازون در مقایسه با گروه دریافت کننده متوکلوپرامید و گروه شاهد کمتر می‌باشد. همچنین، میزان ماده‌ی مخدر اضافی که پس از عمل جراحی در گروه اول مورد استفاده قرار گرفت، کمتر از دو گروه دیگر بود. از طرف دیگر، در گروه دوم که علاوه بر فنتانیل و کتامین، دریافت کننده‌ی متوکلوپرامید بود، میزان تهوع کمتری در مقایسه با دو گروه دیگر مشاهده شد. همچنین، میزان داروی ضد تهوع مورد استفاده در گروه دوم کمتر از دو گروه دیگر بود.

متغیرهای همودینامیک، میزان فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک و تعداد ضربان قلب در زمان‌های قبل از بیهوشی و ۱۵ دقیقه اول تا پنجم بعد از عمل جراحی تفاوت معنی‌داری را بین سه گروه نشان نداد ( $P > 0/050$ ).

## بحث

مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر سه داروی کتامین، فنتانیل و دگزامتازون با کتامین، فنتانیل و متوکلوپرامید بر درد بعد از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد

جدول ۲. میانگین مدت زمان جراحی، اتمام جراحی تا اولین دوز مخدر اضافی و اکستوباسیون و مدت اقامت در ریکاوری در سه گروه مورد بررسی

مقدار P	گروه سوم (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	گروه دوم (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	گروه اول (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	متغیرها
۰/۰۱۰	۸۷/۵۹ $\pm$ ۱۵/۶۶	۸۱/۰۶ $\pm$ ۱۰/۵۱	۷۶/۰۶ $\pm$ ۸/۰۷	طول مدت جراحی (دقیقه)
۰/۰۹۰	۴/۴۹ $\pm$ ۴/۱۹	۱۲/۲۰ $\pm$ ۵/۴۵	۵/۹۰ $\pm$ ۴/۲۳	زمان بین اتمام جراحی تا اولین مخدر اضافی (ساعت)
< ۰/۰۱۰	۱۱۹/۳۵ $\pm$ ۲۲/۷۹	۱۱۰/۹۰ $\pm$ ۲۲/۸۶	۱۰۰/۴۵ $\pm$ ۱۰/۷۰	زمان بین اتمام جراحی تا اکستوباسیون (دقیقه)
۰/۰۲۰	۷۰/۳۲ $\pm$ ۱۰/۸۷	۶۶/۵۱ $\pm$ ۶/۳۱	۶۲/۱۲ $\pm$ ۵/۸۶	زمان ماندن در ریکاوری (دقیقه)

دگزامتازون به طور دقیق مشخص نشده است، اما به نظر می‌رسد که دگزامتازون از طریق کاهش تولید سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز و مهار فسفولیپاز محیطی، باعث کاهش درد می‌شود. از طرف دیگر، نتایج برخی تحقیقات نشان داده است که مصرف کورتیکواستروئیدها می‌تواند با عوارضی همچون عفونت زخم، تأخیر بهبود زخم، سرکوب آدرنال و عدم تحمل گلوکز در ارتباط باشد (۹).

شواهد بسیار اندکی در زمینه تأثیر داروی متوکلوپرامید بر میزان درد پس از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک در بیماران وجود دارد. در مطالعه‌ی Antonetti و همکاران، بیماران کاندید عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک به دو گروه دریافت‌کننده‌ی دگزامتازون و متوکلوپرامید به صورت هم‌زمان و گروه شاهد که دریافت‌کننده‌ی دارونما بود، تقسیم شدند. آن‌ها نتیجه‌گیری کردند که میزان درد و تهوع و استفراغ در گروه دریافت‌کننده‌ی متوکلوپرامید و دگزامتازون کمتر از گروه شاهد بود. از نقایص پژوهش آنان می‌توان به تجویز هم‌زمان دگزامتازون و متوکلوپرامید در یک گروه از مطالعه اشاره کرد که بر اساس آن نمی‌توان یافته‌های به دست آمده در خصوص کاهش میزان درد، تهوع و استفراغ را به طور اختصاصی به یکی از داروها نسبت داد (۱۴). در مطالعه‌ی دیگری که بر روی بیماران کاندید عمل جراحی اپیزوتومی صورت گرفت، بیماران به دو گروه دریافت‌کننده‌ی لیدوکائین به عنوان شاهد و دریافت‌کننده‌ی لیدوکائین و متوکلوپرامید به عنوان گروه مداخله تقسیم شدند. نتایج نشان داد که میزان درد در گروه دریافت‌کننده‌ی متوکلوپرامید در زمان‌های ۱، ۲، ۴، ۶ و ۱۲ ساعت پس از عمل جراحی به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد می‌باشد (۱۰). با این وجود، تاکنون پژوهشی به طور هم‌زمان به مقایسه‌ی تأثیر داروی متوکلوپرامید و دگزامتازون بر روی میزان درد بیماران کاندید عمل جراحی کوله‌سیستکتومی نپرداخته است.

از جمله محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌توان به حجم کم نمونه‌ی مورد بررسی، عدم مقایسه‌ی تجویز هم‌زمان ترکیب داروهای متوکلوپرامید و دگزامتازون با تجویز هر کدام به طور جداگانه و نیز عدم بررسی تأثیر این داروها بر روی مدت بستری بیماران اشاره کرد.

بنابراین، به نظر می‌رسد با وجود تحقیقات فراوانی که در رابطه با تأثیر عوامل مختلف دارویی (۱۶-۱۵) و غیر دارویی (۱۸-۱۷) بر میزان درد حین و بعد از اعمال جراحی مختلف صورت گرفته است، هنوز مطالعات در این زمینه کافی نمی‌باشد و می‌توان با رفع محدودیت‌های موجود در پژوهش‌های گوناگون و افزایش حجم نمونه تا حد امکان، به نتایج کامل‌تری دست یافت. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که ترکیب سه داروی

بررسی سایر متغیرهای بعد از عمل جراحی حاکی از آن است که گروه اول در مقایسه با دو گروه دیگر، طول مدت عمل جراحی کمتر، فاصله‌ی زمانی کمتر بین اتمام عمل جراحی و اکستوباسیون و مدت اقامت کمتری را در ریکاوری نسبت به دو گروه دیگر داشتند. از آنجایی که داروهای فنتانیل و کتامین در هر سه گروه به میزان مساوی مورد استفاده قرار گرفت، به احتمال زیاد تفاوت در نتایج سه گروه منعکس‌کننده‌ی تأثیر دو داروی دگزامتازون و متوکلوپرامید می‌باشد. نتایج تحقیق Karaman و همکاران که بر روی ۸۰ بیمار کاندید عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک صورت گرفت، نشان داد که دریافت دگزامتازون باعث کاهش معنی‌داری در میزان درد بیماران بعد از عمل جراحی می‌گردد (۱۱) که با یافته‌های بررسی حاضر همخوانی داشت. همچنین، آن‌ها میزان سطح پروتئین واکنشی فاز حاد را اندازه‌گیری کردند که به طور معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده‌ی دگزامتازون پایین‌تر از سایر گروه‌های مورد مطالعه بود (۱۱). از این رو، شاید بتوان گفت دگزامتازون از طریق مکانیسم‌های مرتبط با کاهش فاکتورهای التهابی، باعث کاهش میزان درد در این بیماران می‌گردد. در پژوهش دیگری که بر روی ۱۲۲ بیمار کاندید عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک انجام شد، بیماران به دو گروه شاهد که دریافت‌کننده‌ی یک دوز دگزامتازون بودند و گروه شاهد که دریافت‌کننده‌ی نرمال سالین بودند، تقسیم شدند. نتایج نشان داد که شدت درد در گروه دریافت‌کننده‌ی دگزامتازون در ۲، ۶ و ۱۲ ساعت بعد از عمل جراحی کمتر از گروه شاهد می‌باشد (۱۲) که با یافته‌های بررسی حاضر مبنی بر عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین دو گروه در میزان درد ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی، مطابقت نداشت. همچنین، میزان مصرف ماده‌ی مخدر اضافی در گروه دریافت‌کننده‌ی دگزامتازون کمتر از گروه شاهد بود (۱۲) که از این نظر با تحقیق حاضر همسو می‌باشد. مطالعه‌ی Elhakim و همکاران بر روی ۱۸۰ بیمار کاندید عمل جراحی کوله‌سیستکتومی صورت گرفت و به این نتیجه دست یافت که اگرچه تجویز دگزامتازون باعث کاهش میزان تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی می‌شود، اما تأثیری بر میزان درد، میزان داروی مسکن دریافتی، طول مدت بستری در بیمارستان و عوارض مشاهده شده در بیماران ندارد (۱۳).

درد بعد از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک می‌تواند به وسیله‌ی برش‌های پوست، درد احشایی و درد شانه به دلیل تحریک دیافراگم القا شود. بنابراین، تفاوت‌های مشاهده شده در میزان درد در مطالعات گوناگون ممکن است به دلیل تفاوت در شاخص‌های متعددی همچون مشخصات فردی، خصوصیات بیماری‌های زمینه‌ای، فاکتورهای جراحی و نوع و میزان گاز مورد استفاده و نیز میزان فشار القا شده داخل شکمی باشد. اگرچه مکانیسم دقیق اثر ضد درد

## تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری حرفه‌ای با شماره‌ی ۳۹۵۶۰۵ می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. بدین وسیله نویسندگان از جناب آقای دکتر مهرداد فرخی به جهت همکاری در تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها، تشکر و قدردانی به عمل می‌آورند.

دگزامتازون، فنتانیل و کتامین تأثیر بیشتری در کاهش میزان درد در مقایسه با ترکیب سه داروی متوکلوپرامید، فنتانیل و کتامین و نیز ترکیب دو داروی فنتانیل و کتامین دارد. همچنین، اضافه کردن متوکلوپرامید به دو داروی فنتانیل و کتامین، علاوه بر اثرات ضد درد بیشتر نسبت به ترکیب دو داروی فنتانیل و کتامین، دارای اثرات ضد تهوع و استفراغ بیشتری نیز می‌باشد.

## References

- Boric K, Dosenovic S, Jelacic KA, Batinic M, Cavar M, Urlic M, et al. Interventions for postoperative pain in children: An overview of systematic reviews. *Paediatr Anaesth* 2017; 27(9): 893-904.
- Kolettas A, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, Kioumis I, et al. Postoperative pain management. *J Thorac Dis* 2015; 7(Suppl 1): S62-S72.
- Correll D. Chronic postoperative pain: Recent findings in understanding and management. *F1000Res* 2017; 6: 1054.
- Longo MA, Cavalheiro BT, de Oliveira Filho GR. Laparoscopic cholecystectomy under neuraxial anesthesia compared with general anesthesia: Systematic review and meta-analyses. *J Clin Anesth* 2017; 41: 48-54.
- Zhang Y, Wang Y, Zhang X. Effect of pre-emptive pregabalin on pain management in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2017; 44: 122-7.
- Lamvu G, Feranec J, Blanton E. Perioperative pain management: an update for obstetrician-gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2017. [Epub ahead of print].
- Schug SA, Ting S. Fentanyl formulations in the management of pain: An update. *Drugs* 2017; 77(7): 747-63.
- Pourmand A, Mazer-Amirshahi M, Royall C, Alhawas R, Shesser R. Low dose ketamine use in the emergency department, a new direction in pain management. *Am J Emerg Med* 2017; 35(6): 918-21.
- Meng J, Li L. The efficiency and safety of dexamethasone for pain control in total joint arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(24): e7126.
- Shabani S, Kalbasi S, Shabani G, Khoram B, Ganji F. The effect of metoclopramide addition to lidocaine on pain of patients with grades II and III post-episiotomy repair. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(4): QC11-QC14.
- Karaman K, Bostanci EB, Aksoy E, Ulas M, Yigit T, Erdemli MO, et al. Effects of dexamethasone and pheniramine hydrogen maleate on stress response in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 2013; 205(2): 213-9.
- Mohtadi A, Nesioonpour S, Salari A, Akhondzadeh R, Masood RB, Aslani SM. The effect of single-dose administration of dexamethasone on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Pain Med* 2014; 4(3): e17872.
- Elhakim M, Nafie M, Mahmoud K, Atef A. Dexamethasone 8 mg in combination with ondansetron 4 mg appears to be the optimal dose for the prevention of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 2002; 49(9): 922-6.
- Antonetti M, Kirton O, Bui P, Ademi A, Staff I, Hudson-Civetta JA, et al. The effects of preoperative rofecoxib, metoclopramide, dexamethasone, and ondansetron on postoperative pain and nausea in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2007; 21(10): 1855-61.
- Nazemroaya B, Mohammadi AH, Najafian J, Moradi-Farsani D. Effect of preemptive midazolam on post-electroconvulsive-therapy (ECT) headache, myalgia, and nausea and vomiting. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(417): 26-31. [In Persian].
- Naghbi K, Moradi-Farsani D, Hirmandpour A, Forutan A. Comparison of the effect of dexamethasone, acetaminophen, and normal saline on the prevention of headache in patients under elective cesarean section. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(424): 345-50. [In Persian].
- Moradi-Farsani D, Naghibi K, Taheri S, Ali-Kiaii B, Rahimi-Varposhti M. Effects of age and gender on acute postoperative pain after cataract surgery under topical anesthesia and sedation. *J Isfahan Med Sch* 2017; 34(414): 1627-33. [In Persian]
- Moradi-Farsani D, Akrami F, Naghibi K, Alikiaii B, Nazemroaya B. The effect of age and sex on postoperative pain after deep vitrectomy. *J Isfahan Med Sch* 2017; 34(415): 1660-5. [In Persian].

## Comparison of the Effect of Combination of Dexamethasone, Ketamine, and Fentanyl with Combination of Metoclopramide, Ketamine, and Fentanyl on Postoperative Pain in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy

Seyed Morteza Heidari<sup>1</sup>, Seyed Jalal Hashemi<sup>1</sup>, Farshad Babamir<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Pain after laparoscopic cholecystectomy is a complex physiologic reaction which can be associated with severe complications in various organs. In this study, we aimed to compare the effects of combination of dexamethasone, fentanyl, and ketamine with combination of metoclopramide, fentanyl, and ketamine on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

**Methods:** In this randomized, double-blind clinical trial study, 96 patients undergoing laparoscopic cholecystectomy aged 18-80 years were randomly allocated to three groups. Group 1 received dexamethasone (0.15 mg/kg), ketamine (0.3 mg/kg), and fentanyl (0.5 µg/kg); group 2 received metoclopramide (10 mg), ketamine (0.3 mg/kg), and fentanyl (0.5 µg/kg); and group 3 received only anesthetic induction drugs. The amount of pain and nausea were measured using the visual analog scale (VAS), as well as the frequency of vomiting and the amount of anti-nausea and drug administered at 2, 6, 12, and 24 hours after surgery.

**Findings:** Mean pain score at 2, 6, 12, and 24 hours after surgery was significantly lower in group 1 than other groups ( $P < 0.05$ ). Postoperative consumption of opioid at 2 and 6 hours after surgery was significantly lower in group 1 than other groups ( $P < 0.05$ ). The mean score of nausea and anti-emetic consumption were significantly lower in group 2 than other groups ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The combination of three drugs, dexamethasone, ketamine, and fentanyl significantly reduced postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, whereas this effect was only partially attained with the combination of three drugs, metoclopramide, ketamine, and fentanyl. Both combinations of the drugs significantly reduced postoperative nausea and vomiting.

**Keywords:** Laparoscopic cholecystectomy, Postoperative pain, Dexamethasone, Metoclopramide, Fentanyl, Ketamine

**Citation:** Heidari SM, Hashemi SJ, Babamir F. Comparison of the Effect of Combination of Dexamethasone, Ketamine, and Fentanyl with Combination of Metoclopramide, Ketamine, and Fentanyl on Postoperative Pain in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. J Isfahan Med Sch 2018; 35(454): 1550-6.

1- 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:** Farshad Babamir, Email: farshadbmm@gmail.com