

بررسی تأثیر تجویز دو دز استازولامید به عنوان پیش‌دارو بر روی تسکین درد ارجاعی پس از عمل جراحی کوله سیستکتومی به روش لاپاروسکوپی با گاز دی‌اکسید کربن و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد

پروین ساجدی^۱، پیمان سلیمانی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: درد ارجاعی بعد از عمل جراحی لاپاروسکوپی کله سیستکتومی، یکی از عوارض شایع آن است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی و مقایسه‌ی دزهای مختلف استازولامید بر روی کاهش درد بعد از عمل در بیماران تحت عمل جراحی لاپاروسکوپی کله سیستکتومی با گاز دی‌اکسید کربن بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سوکور، تعداد ۹۰ بیمار که کاندیدای عمل جراحی کله سیستکتومی به واسطه‌ی لاپاروسکوپی بودند، وارد این مطالعه شدند. بیماران به صورت تصادفی در سه گروه موازی شامل گروه تحت درمان با داروی استازولامید استازولامید ۱۰ (تا حداکثر ۷۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، گروه تحت درمان با داروی استازولامید ۵ (تا حداکثر ۳۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و گروه تحت درمان با دارونما (کپسول خالی) یک ساعت قبل از عمل جراحی قرار گرفتند. سپس، متغیرهای مطالعه در سه گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: میزان درد ارجاعی بعد از عمل در ابتدا، ۱۲ و ۱۸ ساعت بعد از عمل به ترتیب در گروه‌های استازولامید ۱۰ (تا حداکثر ۷۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، استازولامید ۵ (تا حداکثر ۳۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و دارونما از کمتر به بیشتر بود ($P < 0/05$). همچنین، میزان نیاز به پتیدین در گروه استازولامید ۱۰ (تا حداکثر ۷۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت معنی‌داری کمتر از گروه‌های استازولامید ۵ (تا حداکثر ۳۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و دارونما بود ($P < 0/001$), اما میزان عوارض بعد از عمل در گروه استازولامید ۱۰ (تا حداکثر ۷۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم نسبت به سایر گروه‌ها به صورت معنی‌داری بیشتر بود ($P = 0/002$).

نتیجه‌گیری: استفاده از دز ۱۰-۷۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم استازولامید، باعث کاهش قابل توجه درد ارجاعی بعد از عمل و نیاز به داروهای اپیوئید در بیماران تحت عمل جراحی کله‌سیستکتومی لاپاروسکوپی با گاز دی‌اکسید کربن شد، اما میزان عوارض آن به نسبت بالاتر بود؛ هر چند این عوارض شدید نبود.

واژگان کلیدی: استازولامید، کله سیستکتومی، لاپاروسکوپی، درد بعد از عمل، پیش‌دارو

ارجاع: ساجدی پروین، سلیمانی پیمان. بررسی تأثیر تجویز دو دز استازولامید به عنوان پیش‌دارو بر روی تسکین درد ارجاعی پس از عمل جراحی کوله سیستکتومی به روش لاپاروسکوپی با گاز دی‌اکسید کربن و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛

۳۶ (۴۸۲): ۶۲۱-۶۲۸

H در سطح سروزای اعضای شکمی، pH کاهش می‌یابد و باعث درد می‌شود. pH سروزای داخل شکم به تعادل بین تولید یون H و برداشت یون H بستگی دارد که در نتیجه ی دمیدن گاز CO₂، این pH به زیر ۶/۲۴ (در مدل‌های حیوانی) می‌رسد (۴-۵). همچنین، یکی از انواع دردهای پس از عمل لاپاروسکوپی درد شانه می‌باشد که در نتیجه‌ی تحریک و التهاب دیافراگم ناشی از حضور گاز CO₂ در شکم، ایجاد می‌شود (۶). آنزیم کربنیک انیدراز، آنزیمی است که تولید یون H و HCO₃ را از CO₂ و H₂O کاتالیز

مقدمه

روش‌های جراحی لاپاروسکوپی (Laparoscopic) اغلب با دمیدن گاز دی‌اکسید کربن (CO₂ یا Carbon dioxide) به داخل پریتون انجام می‌شود؛ چرا که خطر عواقب ناشی از آمبولی داخل وریدی با گازهای محلول نظیر اکسید نیتروژن، هوا و هلیوم بیشتر است (۱). وجود باقی‌مانده‌ی گاز CO₂ پس از عمل جراحی، باعث درد شکمی و درد انتشاری ناشی از تحریک پریتون و دیافراگم در این بیماران می‌گردد (۲-۳). به علاوه، در طی دمیدن گاز CO₂ به دلیل تولید یون

۱- استاد، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

Email: payman.soleimani1992@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤو: پیمان سلیمانی

می‌کند. حدود ۹۰ درصد از CO₂ در بدن انسان با این واسطه و به صورت یون بیکربنات حمل می‌شود (۷، ۳-۲).

در بعضی مطالعات، نشان داده شده است که تزریق ساب دیافراگمی نرمال سالین (۳۰-۳۰ میلی لیتر/کیلوگرم) در پایان کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی و اسپیراسیون بعدی آن، باعث کاهش درد ناحیه‌ی ران و شانه در دوره‌ی پس از عمل می‌شود. این اثر مفید تزریق سالین، ممکن است به دلیل رقیق کردن اسید کربنیک و جابه جایی CO₂ باقی مانده باشد (۹-۸).

همان طور که شناخته شده است، تشکیل آنزیم کربنیک از CO₂ و H₂O توسط آنزیم کربنیک آیدراز تسریع می‌شود. بنابراین، استازولامید، یک مهار کننده‌ی قوی کربنیک آیدراز است که برای کاهش درد ارجاع شده پس از کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی استفاده می‌شود (۹). در مطالعات اخیر، مشاهده شده است که استفاده از استازولامید وریدی، باعث کاهش درد انتشاری پس از عمل لاپاروسکوپی در گروه استفاده کننده از این دارو نسبت به گروه استفاده کننده از دارونما شده و این کاهش، حدود ۳۳ درصد بوده است (۱۰).

تا کنون تعداد بسیار محدودی مطالعه بر روی تأثیر دز ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم استازولامید خوراکی بر روی دردهای پس از عمل لاپاروسکوپی انجام شده است. از آن جایی که مطالعات بسیار محدودی در این زمینه انجام شده است و می‌توان با انجام این مطالعه و دست آوردن آن گام بلندی در جهت برطرف کردن دردهای پس از عمل و فراهم کردن آرامش بیماران برداشت، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی تجویز دو دز استازولامید بر تسکین درد پس از عمل جراحی کوله سیستکتومی به روش لاپاروسکوپی با گاز دی‌اکسید کربن انجام شد.

روش‌ها

بیماران: در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور که به عنوان پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسید، تعداد ۹۰ بیمار از ۱۳۴ بیمار که کاندیدای عمل جراحی کله سیستکتومی لاپاروسکوپی به وسیله‌ی گاز دی‌اکسید کربن بودند و طی سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ به مرکز آموزشی-درمانی الزهراء (س) اصفهان مراجعه کرده بودند، با نمونه‌گیری آسان وارد مطالعه شدند.

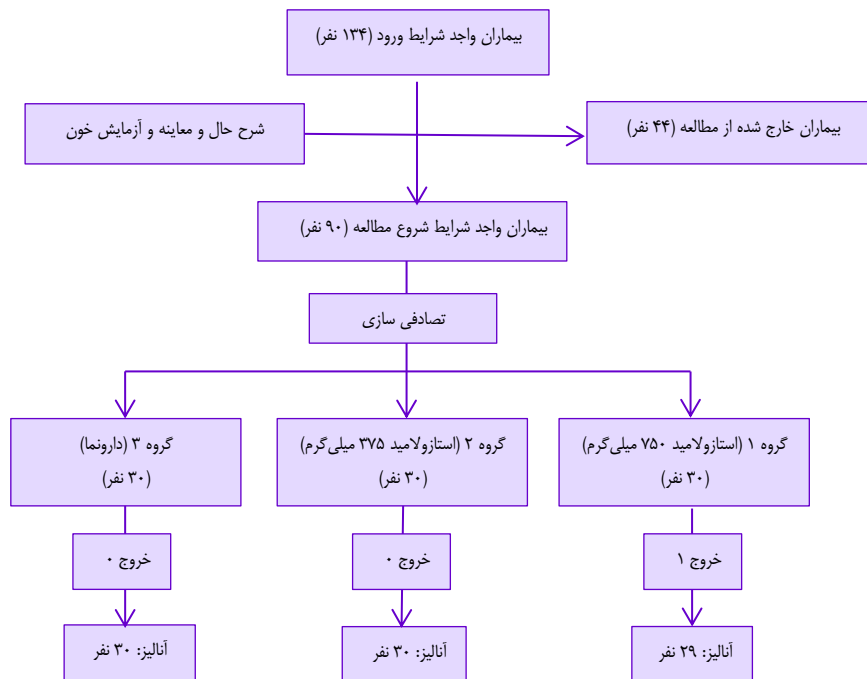
معیارهای ورود به مطالعه، شامل تمامی بیمارانی بود که کاندیدای عمل کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی به وسیله‌ی گاز دی‌اکسید کربن بودند، سن بین ۶۵-۱۸ سال، درجه‌ی بیهوشی ۱ یا ۲ بر اساس معیارهای (ASA) American Society of Anesthesiologists و

رضایت جهت شرکت در مطالعه داشتند. معیارهای عدم ورود به مطالعه، شامل سابقه‌ی بیماری‌های خونی، حاملگی، سابقه‌ی اسیدوز متابولیک مزمن، بیماری‌های انسدادی ریه و یا نارسایی تنفسی، نارسایی کلیه یا غلظت کراتینین سرم بالای ۲ میلی گرم/دسی لیتر، پیوند کلیه، اختلالات الکترولیت (پتاسیم زیر ۳/۵ میلی اکی والان/لیتر و سدیم زیر ۱۳۵ میلی اکی والان/لیتر، آلرژیک به سولفانامیدها، بیماران تحت درمان با لیتیم، درمان با انواع دیورتیک‌ها، بیماری کبدی و یا بیماری سیستم عصبی مرکزی بود. همچنین، هر گونه تغییر در روش بیهوشی، روش جراحی، ایست قلبی و حساسیت شدید به خون و داروها، به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

گروه‌های مورد مطالعه: بعد از ورود بیماران به مطالعه، با استفاده از نرم‌افزار Random allocation، بیماران به سه گروه موازی و مساوی (۳۰ نفره) شامل گروه استازولامید خوراکی با دز ۱۰ (تا حداکثر ۷۵۰) میلی گرم/کیلوگرم، گروه استازولامید خوراکی با دز ۵ (تا حداکثر ۳۷۵) میلی گرم/کیلوگرم و گروه دارونما (کپسول‌های خالی) تقسیم شدند. هر سه گروه، کپسول دارو را همراه با ۳۰ سی سی آب یک ساعت قبل از عمل به عنوان پیش‌دارو دریافت کردند.

روش کورسازی در این مطالعه، توسط مجری طرح به این صورت انجام گرفت که برای هر سه گروه، سه کپسول داده شد و بیماران از محتوای درون کپسول آگاه نبودند و با توجه به این که قرص استازولامید به صورت ۲۵۰ میلی گرم در ایران موجود است، در این مطالعه با در نظر گرفتن معیار وزن ۷۵ کیلوگرم به یک گروه ۷۵۰ میلی گرم (۳ قرص) که هر کدام داخل ۳ کپسول یعنی هر قرص ۲۵۰ داخل یک کپسول بود، به گروه دیگر ۳۷۵ میلی گرم (۳ نصف قرص) که هر کدام داخل ۳ کپسول یعنی هر قرص ۱۲۵ داخل یک کپسول بود) و به گروه دارونما، سه کپسول خالی داده شد. برای بیماران یک چک لیست تعبیه شد که شامل اطلاعات دموگرافیک و اطلاعات مورد نیاز این مطالعه بود. دیاگرام تقسیم بیماران در هر مرحله از مطالعه در شکل ۱ آمده است.

تکنیک بیهوشی در قبل، طول مدت و بعد از عمل: قبل از عمل جراحی، علائم حیاتی هر سه گروه شامل فشار خون سیستول، فشار خون دیاستول و ضربان قلب و تعداد تنفس اندازه‌گیری و ثبت گردید. همه‌ی بیماران تحت بیهوشی عمومی بودند و در هر سه گروه، القای بیهوشی با پروپوفول ۱ میلی گرم/کیلوگرم و فنتانیل ۲ میکروگرم/کیلوگرم و آترکوریوم ۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم انجام گرفت. ادامه‌ی بیهوشی با مرفین، ایزوفلوران ۱/۳ حداقل غلظت آلوئولی (Minimum alveolar concentration یا MAC) و اکسیژن انجام شد. طی عمل جراحی، CO₂ انتهای بازدمی پایش شد و هر ۱۵ دقیقه، مقادیر آن ثبت گردید.



شکل ۱. دیاگرام تقسیم بیماران در هر مرحله از مطالعه

درصد و ضریب اطمینان ۹۵ درصد و بر اساس انحراف معیار نمره‌ی درد (۱/۵۵) بر اساس مطالعات قبلی و اختلاف بین میانگین‌های نمره‌ی درد (۱/۱) (۱۰)، مقدار ۳۰ بیمار در هر گروه برآورد شد. قابل ذکر است فرد آنالیز کننده و جمع کننده‌ی اطلاعات توسط مجری طرح کورسازی (از نوع گروه‌ها نامطلع بودند) شده بودند. تمام داده‌ها وارد نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و آزمون‌های مورد استفاده در این مطالعه برای مقایسه‌ی سه گروه برای داده‌های کیفی نرم‌افزار χ^2 و برای مقایسه‌ی داده‌های کمی از آزمون ANOVA استفاده شد. همچنین، از آزمون Repeated measures ANOVA برای مقایسه‌ی تغییرات نمره‌ی VAS در سه گروه استفاده شد. قابل ذکر است داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت تعداد (درصد) نشان داده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۳۰ بیمار در گروه ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم استازولامید (۲۲ زن و ۸ مرد)، ۳۰ بیمار در گروه ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم استازولامید (۱۹ زن و ۱۱ مرد) و ۳۰ بیمار در گروه دارونما (۲۳ زن و ۷ مرد) بودند. قابل ذکر است بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری بر اساس سن ($P = ۰/۷۹۰$)، جنس ($P = ۰/۴۹۰$)، شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) ($P = ۰/۲۹۰$)، ASA ($P = ۰/۶۷۰$) وجود نداشت (جدول ۱).

همچنین، نمونه‌ی خون از بیماران حین عمل با روش استاندارد خون‌گیری و با رضایت بیماران (قبل از عمل)، توسط متخصص بیهوشی به منظور اندازه‌گیری سطح سرمی پتاسیم و بیکربنات از Venous blood gas (VBG) گرفته و در ریکاوری، علائم حیاتی هر ۳۰ دقیقه کنترل و ثبت شد.

در صورت بیداری کامل در ابتدا، درد بیمار بر اساس معیار Visual analogue scale (VAS) یا مقدار ۱۰-۰ در ابتدا ثبت گردید. ترخیص بیماران از ریکاوری در صورتی بود که مقدار نمره‌ی Modified Aldrete score حداقل ۹ از ۱۰ باشد. فاصله‌ی زمانی ترخیص از ریکاوری نسبت به زمان ورود به ریکاوری، ثبت گردید. همچنین، درد بیمار پس از ترخیص از ریکاوری و سپس، هر ۶ ساعت تا ۲۴ ساعت بر اساس معیار VAS ثبت شد. در صورت درخواست بیمار برای مخدر در طی ۲۴ ساعت اول، نخست بیمار کنترل و پس از ثبت آن در صورت $VAS > ۵$ ، پتیدین ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم تزریق گردید. قابل ذکر است میزان VAS بر اساس نمره‌ای که بیماران بین ۱۰-۰ به درد بعد از عمل می‌دادند، بررسی شد که شامل درد ارجاعی مانند درد شانه (به خاطر گاز CO_2) بود. عوارض مصرف استازولامید شامل تب، گزگز انتهاها و خواب‌آلودگی نیز بررسی و در پرسش‌نامه ثبت گردید.

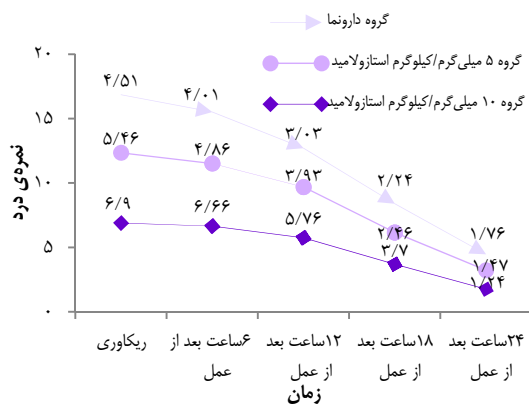
آنالیز آماری: حجم نمونه‌ی این مطالعه بر اساس فرمول محاسبه‌ی حجم نمونه با در نظر گرفتن توان مورد انتظار آزمون ۸۰

جدول ۱. متغیرهای دموگرافیک بیماران در سه گروه تحت مطالعه

متغیر	گروه ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم استازولامید	گروه ۵ میلی گرم/کیلوگرم استازولامید	گروه دارونما	مقدار P
تعداد	۳۰	۳۰	۳۰	-
سن (سال) (میانگین ± انحراف معیار)	۴۰/۳۶ ± ۱۲/۲۶	۴۲/۶۶ ± ۱۱/۳۳	۴۱/۵۳ ± ۱۲/۸۵	۰/۷۹۰
جنس	زن	زن	زن	۰/۴۹۰
	۲۲ (۷۳/۳)	۱۹ (۶۳/۳)	۲۳ (۷۶/۷)	
	مرد	مرد	مرد	۰/۲۹۰
	۸ (۲۶/۷)	۱۱ (۳۶/۷)	۷ (۲۳/۳)	
BMI (کیلوگرم/مترمربع) (میانگین ± انحراف معیار)	۲۴/۸۰ ± ۳/۴۴	۲۳/۵۱ ± ۲/۶۴	۲۳/۹۵ ± ۳/۴۶	۰/۶۷۰
ASA (میانگین ± انحراف معیار)	۱/۵۰ ± ۰/۵۰	۱/۴۰ ± ۰/۴۹	۱/۴۰ ± ۰/۴۹	

*ANOVA test; ** χ^2

BMI: Body mass index; ASA: American Society of Anesthesiologists



شکل ۲. تغییرات نمره‌ی درد ارجاعی بعد از عمل بر اساس معیار

Visual analog scale (VAS) در سه گروه مورد مطالعه

میانگین CO₂ انتهایی بازدمی در گروه ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم نسبت به گروه ۵ میلی گرم/کیلوگرم و دارونما بیشتر بود و در گروه ۵ میلی گرم/کیلوگرم نسبت به گروه دارونما بیشتر بود که این رابطه معنی دار بود ($P < ۰/۰۰۱$). همچنین، بین سه گروه اختلاف معنی داری بر اساس مدت زمان ریکاوری وجود نداشت ($P = ۰/۳۶۰$). قابل ذکر است یک بیمار در گروه ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم استازولامید به خاطر سن و BMI بالا در حین عمل جراحی لاپاروسکوپی نیاز به Open شدن پیدا کرد که از مطالعه خارج شد.

قبل از عمل، فشار خون سیستول و دیاستول، تعداد ضربان قلب و تعداد تنفس بیماران ثبت شد. میزان فشار خون سیستول و دیاستول بلافاصله قبل از عمل (پس از دریافت دارو) به ترتیب کمتر به بیشتر در گروه‌های ۱۰ و ۵ میلی گرم/کیلوگرم استازولامید و گروه دارونما بود که این رابطه، معنی دار بود ($P = ۰/۰۱۰$) برای فشار خون سیستول و ($P = ۰/۰۰۳$) برای فشار خون دیاستول). همچنین، بین سه گروه اختلاف معنی داری بر اساس تعداد ضربان قلب ($P = ۰/۶۶۰$) و تعداد تنفس ($P = ۰/۶۷۰$) وجود نداشت (جدول ۲ و ۳).

درد ارجاعی بعد از عمل یا VAS در سه گروه در بدو ورود به ریکاوری، ۶، ۱۲، ۱۸ و ۲۴ ساعت بعد از عمل بررسی شد. قابل ذکر است، VAS در ابتدا، ۶، ۱۲ و ۱۸ ساعت بعد از عمل به ترتیب در گروه ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم استازولامید به طور معنی داری کمتر از دو گروه دیگر و در گروه ۵ میلی گرم/کیلوگرم استازولامید به صورت معنی داری کمتر از دارونما بود ($P > ۰/۰۰۱$ برای هر ۴ مورد). همچنین، بین سه گروه اختلاف معنی داری بر اساس VAS در ۲۴ ساعت بعد از وجود داشت ($P = ۰/۱۲۰$). سایر اطلاعات در جدول ۴ آمده است.

همچنین، طبق آزمون Repeated measures ANOVA، تغییرات نمره‌ی VAS در مقاطع مختلف زمانی در سه گروه مورد مطالعه معنی دار بود ($P > ۰/۰۰۱$ ، برای ۳ گروه) (شکل ۲). مقدار CO₂ انتهایی بازدمی مراقبت حین عمل بررسی شد.

جدول ۲. متغیرهای بالینی (فشار و ضربان قلب) بیماران در سه گروه تحت مطالعه

متغیر	گروه ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم استازولامید	گروه ۵ میلی گرم/کیلوگرم استازولامید	گروه دارونما	مقدار P
فشار خون سیستول (mmHg) (میانگین ± انحراف معیار)	۱۲۳/۲۶ ± ۹/۸۰	۱۲۸/۳۶ ± ۱۳/۱۷	۱۳۱/۹۶ ± ۱۱/۳۶	۰/۰۱۰
فشار خون دیاستول (mmHg) (میانگین ± انحراف معیار)	۷۷/۵۰ ± ۸/۳۴	۷۸/۷۳ ± ۹/۷۵	۸۴/۶۶ ± ۶/۴۶	۰/۰۰۳
تعداد ضربان قلب (میانگین ± انحراف معیار)	۷۸/۱۳ ± ۱۱/۰۱	۸۰/۴۳ ± ۹/۹۹	۷۹/۹۶ ± ۱۰/۰۴	۰/۶۶۰

*ANOVA test

جدول ۳. درد ارجاعی بعد از عمل یا (VAS) Visual analog scale در مقاطع زمانی مختلف بعد از عمل در گروه‌های مورد مطالعه

مقدار *P	گروه دارونما	گروه ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم استازولامید	گروه ۵ میلی گرم/کیلوگرم استازولامید	VAS (میانگین ± انحراف معیار)
< ۰/۰۰۱	۶/۹۰ ± ۱/۳۷	۵/۴۶ ± ۱/۵۲	۴/۵۱ ± ۱/۳۵	در ابتدا
< ۰/۰۰۱	۶/۶۶ ± ۱/۳۲	۴/۸۶ ± ۱/۳۸	۴/۰۱ ± ۱/۱۰	۶ ساعت بعد
< ۰/۰۰۱	۵/۷۶ ± ۱/۲۲	۳/۹۳ ± ۱/۲۵	۳/۰۳ ± ۰/۹۴	۱۲ ساعت بعد
< ۰/۰۰۱	۳/۷۰ ± ۰/۸۷	۲/۴۶ ± ۰/۸۹	۲/۲۴ ± ۰/۷۳	۱۸ ساعت بعد
۰/۱۲۰	۱/۷۶ ± ۰/۶۲	۱/۴۳ ± ۱/۰۱	۱/۳۴ ± ۰/۸۱	۲۴ ساعت بعد

*ANOVA test

VAS: Visual analogue scale

در گروه استازولامید ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به نسبت پایین‌تر از گروه دارونما بود. علاوه بر این، به خاطر کمتر بودن میزان درد بعد از عمل در گروه استازولامید ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، نیاز به داروی پتیدین به نسبت در این گروه کمتر بود، اما میزان عوارض بعد از عمل در گروه استازولامید ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بیشتر از دو گروه دیگر بود؛ هر چند این عوارض مثل گزگز انتهاها یا خواب‌آلودگی، بسیار جزئی بودند و عوارض جدی به حساب نمی‌آمدند.

در مطالعه‌ی موثقی و همکاران، استفاده از استازولامید ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۱ ساعت قبل از عمل به عنوان پروفیلاکسی کنترل درد انتشاری و بهبود کیفیت درد، نشان داد که تجویز یک دز استازولامید هیچ تأثیر آماری معنی‌داری بر کیفیت خواب نداشت. علاوه بر این، تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها در مورد تهوع و استفراغ وجود نداشت، اما این تک دز استازولامید با کاهش آماری قابل توجه در درد شانه، بلافاصله پس از لاپاروسکوپی (ساعات اولیه بعد از عمل) ارتباط داشت. هر چند که در ساعات ۲، ۴، ۶، ۱۲ و ۲۴ بعد از عمل، این تفاوت معنی‌دار نبود. همین‌طور، استفاده از استازولامید در میزان مصرف داروهای ضد درد در ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۰، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از لاپاروسکوپی اثر معنی‌داری نگذاشت (۱۱).

نیاز به پتیدین بعد از عمل به خاطر درد ارجاعی در گروه ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم استازولامید ۱۷/۲ درصد، در گروه ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم استازولامید ۴۶/۷ درصد و در گروه دارونما ۷۳/۳ درصد بود و بین سه گروه بر اساس نیاز به پتیدین بعد از عمل رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت ($P > ۰/۰۰۱$). همچنین، عوارض بعد از عمل در گروه ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم استازولامید شامل ۲۴/۱ درصد گزگز انتهاها و ۳۱/۰ درصد خواب‌آلودگی؛ در گروه ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم استازولامید شامل ۱۳/۳ درصد گزگز انتهاها و ۱۶/۷ درصد خواب‌آلودگی و در گروه دارونما شامل ۳/۳ درصد تب و ۳/۳ درصد خواب‌آلودگی بود. بنابراین، بین سه گروه اختلاف معنی‌داری بر اساس عوارض بعد از عمل وجود داشت (جدول ۴).

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، هیچ یک از بیماران دچار افت فشار خون به دلیل مصرف استازولامید نشد. در نتایج، مشاهده گردید که میزان درد ارجاعی بعد از عمل در دز بالای استازولامید (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به نسبت پایین‌تر از دو گروه دیگر (استازولامید ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و دارونما) در لحظه‌ی اولیه، ۶، ۱۲، ۱۸ و ۲۴ ساعت بعد از عمل بود. همچنین، میزان این درد بعد از عمل

جدول ۴. متغیرهای سه گروه در حین و بعد از عمل

متغیر	گروه ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم استازولامید	گروه ۵ میلی گرم/کیلوگرم استازولامید	گروه دارونما	مقدار *P
تعداد تنفس (میانگین ± انحراف معیار)	۲۳/۵۰ ± ۴/۳۵	۲۲/۶۳ ± ۴/۰۷	۲۳/۳۰ ± ۳/۴۳	۰/۶۷۰
CO ₂ توتال در حین عمل (میانگین ± انحراف معیار)	۳۴/۱۰ ± ۵/۵۴	۳۰/۳۰ ± ۳/۷۲	۲۶/۱۶ ± ۵/۳۹	< ۰/۰۰۱
مدت زمان ریکاوری (دقیقه) (میانگین ± انحراف معیار)	۷۰/۲۴ ± ۱۳/۲۶	۷۳/۰۳ ± ۱۲/۸۸	۷۴/۹۳ ± ۸/۹۸	۰/۳۶۰
نیاز به پتیدین در بعد از عمل	۵ (۱۷/۲)	۱۴ (۴۶/۷)	۲۲ (۷۳/۳)	<< ۰/۰۰۱
ندارد	۲۴ (۲۸/۸)	۱۶ (۵۳/۳)	۸ (۲۶/۷)	
تب	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۳/۳)	
عوارض بعد از عمل	۷ (۲۴/۱)	۴ (۱۳/۳)	۰ (۰)	<< ۰/۰۰۲
خواب‌آلودگی	۹ (۳۱/۰)	۵ (۱۶/۷)	۱ (۳/۳)	

*ANOVA test; ** χ^2

گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (۱۵).

در مطالعه‌ی Bala و همکاران که به بررسی و مقایسه‌ی تأثیر داروی استازولامید در مقایسه با شستشوی (آبیاری) داخل شکمی نرمال‌سالین بر کاهش درد بعد از عمل پرداخته بودند، مشاهده شد که شستشوی داخل شکمی نرمال‌سالین، تأثیر بیشتری نسبت به استازولامید بر روی کاهش درد ویسرال و نیاز به داروهای اپیوئید دارد؛ با این حال، تأثیر آن بر روی کاهش درد شانه مشابه استازولامید بود (۹).

با توجه به نتایج مطالعات قبلی و مطالعه‌ی حاضر، به نظر می‌رسد داروی استازولامید داروی مفیدی در جهت درد بعد از عمل باشد؛ به طوری که در مطالعه‌ی حاضر، مشاهده شده که استازولامید ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، تأثیر زیادی در کاهش درد ارجاعی بعد از عمل جراحی لاپاروسکوپی (کله سیستکتومی) و نیاز به داروهای اپیوئید نسبت به دز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و دارونما دارد و از طرفی، عوارض این دز به نسبت بالا بود؛ هر چند این عوارض شدید نبود.

بنابراین، از جمله محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، می‌توان به عدم توانایی بررسی pH موضعی در شکم اشاره کرد. احتمال می‌رود که تغییر pH و تغییر غلظت HCO_3 داخل حفره‌ی شکم ناشی از لاپاروسکوپی بیش از آن چیزی باشد که توسط نمونه‌ی Arterial-blood gas (ABG) ثبت شده است؛ چرا که نمونه‌ی ABG نماینده‌ی pH و HCO_3 خون سیستمیک می‌باشد. از دیگر محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، می‌توان به این نکته اشاره کرد که کارایی استازولامید با دزهای استاندارد داروهای مخدر یا داروهای ضد التهاب مقایسه نشد. در پایان، به نظر می‌رسد به مطالعات بیشتر در حجم نمونه‌ی بالاتر برای بررسی دقیق‌تر نقش این دارو نیاز باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه، به عنوان پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی با شماره‌ی ۳۹۵۱۴۲ در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده است. بدین وسیله از پرسنل اتاق عمل بیمارستان الزهرای (س) اصفهان که در اجرای این پژوهش همکاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

یکی از عللی که این مطالعه نتایج متفاوتی با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر دارد، این است که آن‌ها از استازولامید به صورت تک دز و با ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم استفاده کردند. همچنین در مطالعه‌ی پیش‌گفته، فشار CO_2 حین عمل اندازه‌گیری نشد.

مطالعات Woehlick و همکاران (۱۰) و Hanly و همکاران (۱۲) نشان داده است که تزریق استازولامید می‌تواند درد ارجاعی را کاهش دهد، اما درد محل عمل را کاهش نمی‌دهد. همچنین، در این دو مطالعه، اختلاف معنی‌داری در مورد کاهش درد ارجاعی بین گروه مورد و شاهد وجود نداشت. بر اساس مطالعه‌ی Singh و همکاران، اضافه کردن استازولامید به یک رژیم چند دارویی، توانست درد در بیماران تحت عمل جراحی نفرکتومی لاپاروسکوپی را بهبود بخشد (۱۳). در مطالعه‌ی مؤذنی بیستگانی و همکاران که به بررسی تأثیر استازولامید بر روی میزان درد بعد از عمل جراحی کوله سیستکتومی به روش لاپاروسکوپی بر روی ۸۸ بیمار با سنگ کیسه‌ی صفرا پرداخته بودند، گروه مورد تحت درمان با استازولامید ۲۵۰ میلی‌گرم از ۲۴ ساعت قبل از عمل و تا ۲۴ ساعت بعد از عمل (هر ۸ ساعت) قرار گرفته بودند. ابزار جمع‌آوری اطلاعات در این مطالعه، پرسش‌نامه‌ی درد McGill بود که از قبل از مداخله تا بعد از جراحی برای بیماران تکمیل شد. نکته‌ی این مطالعه، این بود که بر خلاف انتظار، میزان درد بعد از عمل در گروه مورد ۲۴ ساعت بعد از عمل به صورت معنی‌داری بالاتر از دارونما بود و در زمان‌های دیگر، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه بر اساس میزان درد بعد از عمل وجود نداشت. در نتیجه‌گیری این مطالعه، بیان شد که علت این افزایش درد در گروه استازولامید به خاطر افزایش اسیدیته (یکی از عوارض دارو) به دنبال مصرف دارو بوده است (۱۴).

در یک مطالعه‌ی گذشته نگر توسط Pournalian و همکاران که به بررسی تأثیر استازولامید (۲۵۰ میلی‌گرم) بر روی کاهش درد بعد از عمل جراحی لاپاروسکوپی فتق اینگوئینال (۶۶ بیمار) پرداختند، میانگین درد بعد از عمل در گروهی که استازولامید مصرف کرده بودند، به صورت معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد بود. همچنین، نیاز به داروی مورفین بعد از عمل در گروه استفاده کننده از داروی استازولامید به طور معنی‌داری کمتر بود. علاوه بر این، در میزان عوارض بعد از عمل بین دو

References

- Demco L. Effect of heating and humidifying gas on patients undergoing awake laparoscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2001; 8(2): 247-51.
- Minoli G, Terruzzi V, Spinzi GC, Benvenuti C, Rossini A. The influence of carbon dioxide and nitrous oxide on pain during laparoscopy: a double-blind, controlled trial. Gastrointest Endosc 1982; 28(3): 173-5.
- Corona R, Binda MM, Mailova K, Verguts J, Koninckx PR. Addition of nitrous oxide to the carbon dioxide pneumoperitoneum strongly decreases adhesion formation and the dose-dependent adhesiogenic effect of blood in a laparoscopic mouse model. Fertil Steril 2013; 100(6): 1777-83.

4. Korell M, Schmaus F, Strowitzki T, Schneeweiss SG, Hepp H. Pain intensity following laparoscopy. *Surg Laparosc Endosc* 1996; 6(5): 375-9.
5. Ren H, Tong Y, Ding XB, Wang X, Jin SQ, Niu XY, et al. Abdominal wall-lifting versus CO2 pneumoperitoneum in laparoscopy: A review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(6): 1558-68.
6. Rettenmaier MA, Micha JP, Lopez KL, Wilcox AM, Goldstein BH. A prospective, observational trial assessing the efficacy of abdominal compression in reducing laparoscopic-induced shoulder pain. *Surg Innov* 2017; 24(6): 552-6.
7. Koninckx PR, Corona R, Timmerman D, Verguts J, Adamyan L. Peritoneal full-conditioning reduces postoperative adhesions and pain: a randomised controlled trial in deep endometriosis surgery. *J Ovarian Res* 2013; 6(1): 90.
8. Tsimoyiannis EC, Glantzounis G, Lekkas ET, Siakas P, Jabarin M, Tzourou H. Intraperitoneal normal saline and bupivacaine infusion for reduction of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1998; 8(6): 416-20.
9. Bala I, Bhatia N, Mishra P, Verma GR, Kaman L. Comparison of preoperative oral acetazolamide and intraperitoneal normal saline irrigation for reduction of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2015; 25(4): 285-90.
10. Woehlck HJ, Otterson M, Yun H, Connolly LA, Eastwood D, Colpaert K. Acetazolamide reduces referred postoperative pain after laparoscopic surgery with carbon dioxide insufflation. *Anesthesiology* 2003; 99(4): 924-8.
11. Movassaghi R, Peirovifar A, Aghamohammadi D, Mohammadipour AH, Golzari SE, Kourehpaz Z. Premedication with single dose of acetazolamide for the control of referral shoulder pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Pain Med* 2015; 5(6): e29366.
12. Hanly EJ, Mendoza-Sagaon M, Murata K, Hardacre JM, De Maio A, Talamini MA. CO2 Pneumoperitoneum modifies the inflammatory response to sepsis. *Ann Surg* 2003; 237(3): 343-50.
13. Singh R, Sen I, Wig J, Minz M, Sharma A, Bala I. An acetazolamide based multimodal analgesic approach versus conventional pain management in patients undergoing laparoscopic living donor nephrectomy. *Indian J Anaesth* 2009; 53(4): 434-41.
14. Moazeni-Bistgani M, Mohammad Ali-Beigi F, Shahrjerdi S. Assessment of oral acetazolamide on postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2010; 12(2): 21-6. [In Persian].
15. Poursadian I, Lois AW, Frelich MJ, Woehlck HJ, Weber M, Kastenmeier AS, et al. Acetazolamide reduces postoperative pain following laparoscopic inguinal herniorrhaphy. *Surg Endosc* 2016; 30(7): 2685-9.

Investigating the Effect of Two Doses of Acetazolamide, as a Precursor for Relief of Referral Pain, after Laparoscopic Cholecystectomy with Carbon Dioxide Gas, and Comparing it with Control Group

Parvin Sajedi¹, Payman Soleimani²

Original Article

Abstract

Background: Referral pain is one of the most common complications after laparoscopic cholecystectomy. The aim of this study was to evaluate and compare the effect of different doses of acetazolamide on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy with carbon dioxide gas.

Methods: In this double-blind clinical trial study, 90 patients who were candidates for laparoscopic cholecystectomy were enrolled and randomly divided into three groups. The first group was treated with acetazolamide (10 mg/kg up to 750 mg), the second group was treated with acetazolamide (5 mg/kg up to 375 mg), and the third group was treated with placebo (empty capsule) one hour before the operation. Then, the study variables were compared between three groups.

Findings: At the baseline, and 6, 12, and 18 hours after the operation, referral pain was significantly less to more in first, second, and third groups, respectively ($P < 0.050$). Moreover, the need to analgesia (pethidine) in the first group was significantly lower than second and third groups ($P < 0.001$). However, the postoperative complications in the first group was significantly higher than others ($P = 0.002$).

Conclusion: The usage of 10 mg/kg up to 750 mg of acetazolamide significantly reduced postoperative referral pain, and need to analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy with carbon dioxide gas; but the complications of this dose were relatively higher, although were not severe.

Keywords: Acetazolamide, Cholecystectomy, Laparoscopy, Postoperative pain, Drug precursors

Citation: Sajedi P, Soleimani P. Investigating the Effect of Two Doses of Acetazolamide, as a Precursor for Relief of Referral Pain, after Laparoscopic Cholecystectomy with Carbon Dioxide Gas, and Comparing it with Control Group. J Isfahan Med Sch 2018; 36(482): 621-8.

1- Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center, 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: Payman Soleimani, Email: payman.soleimani1992@gmail.com