

## اثر دوز پایین کتامین قبل از عمل بر روی درد بعد از عمل لاپاروسکوپی های تشخیصی زنان

دکتر سیمین آتش خویی: استادیار گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: siminatashkhooii@yahoo.com

دکتر سهراب نگارگر: استادیار گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۴/۸/۲ پذیرش: ۸۴/۱۲/۲۳

### چکیده

**زمینه و اهداف:** درد بعد از لاپاروسکوپی در اثر کشش حفره داخل شکمی، التهاب صفاق و تحریک عصب فرنیک در اثر باقیماندن CO<sub>2</sub> در حفره صفاقی است. بی دردی بعد از لاپاروسکوپی در تسهیل حرکت و ترخیص زودرس بیماران حایز اهمیت است. یکی از راه های حصول بی دردی، تجویز ضد درد های سیستمیک قبل از جراحی با استفاده از اثر بی دردی از قبل ایجاد شده ضد درد هاست. در این مطالعه، اثر بی دردی از قبل داده شده دوز پایین کتامین در کنترل درد بعد از عمل لاپاروسکوپی زنان بررسی شد.

**روش بررسی:** شصت زن نازا با کلاس I یا II درجه بندی انجمن متخصصین بیهوشی آمریکا در این کار آزمایی آینده نگر تصادفی دوسوکور کنترل قرار گرفتند. بعد از القاء بیهوشی عمومی، در ۳۰ بیمار قبل از برش جراحی ۰/۴ mg/kg کتامین I.V و در ۳۰ بیمار دیگر نرمال سالین تجویز شد. نمره درد، زمان اولین درخواست به ضد درد، مصرف ضد درد بعد از عمل، اثرات جانبی و زمان ترخیص از ریکاوری ثبت شد.

**یافته ها:** بیمارانی که کتامین قبل از عمل گرفتند، نمره درد پایین تر در ۶ ساعت اول بعد از عمل در مقایسه با پلاسبو داشتند ( $P < 0/001$ ). متوسط زمان اولین درخواست به بی دردی در گروه کتامین ( $108 \pm 20$  دقیقه) طولانی تر از گروه پلاسبو ( $37 \pm 10$  دقیقه) بود ( $P < 0/001$ ). میانگین مصرف ضد درد بعد از عمل در گروه کتامین ( $50 \pm 25$  میلی گرم) بطور معنی دار کمتر از گروه پلاسبو ( $125 \pm 25$  میلی گرم) بود ( $P < 0/001$ ). زمان ترخیص از ریکاوری در دو گروه مشابه بود. متغیرهای همودینامیک حین عمل و عوارض جانبی بعد از عمل بین دو گروه تفاوت معنی دار نداشت.

**نتیجه گیری:** تجویز دوز پایین کتامین قبل از عمل، روش سالم و بی خطری برای ایجاد بی دردی از قبل داده شده در بیماران تحت لاپاروسکوپی های تشخیصی زنان می باشد.

**کلید واژه ها:** کتامین، بی دردی از قبل داده شده، لاپاروسکوپی، بی دردی بعد از عمل

### مقدمه

Dahi و همکاران (۸) کاهش ۴۰٪ نیاز به مخدر بعد از عمل را با تجویز دوز کم کتامین داخل وریدی قبل از برش پوست محل جراحی گزارش کردند. همچنین Argiriadou و همکاران (۹) اثر کتامین (+) قبل از برش پوست را در بهبود حذف درد بعد از جراحی های بزرگ شکمی تحتانی نشان دادند. براساس کار آزمایی های بالینی انجام شده اثرات مفید دوزهای پایین کتامین داخل وریدی و اپیدورال قبل از عمل در بهبود درد بعد از جراحی های شکمی فوقانی و تحتانی، ارتوپدی یا جراحی های زنان و... (۱۰) و همچنین جراحی های سرپایی (۱۱ و ۴) نشان داده شده است.

هنوز در مورد مقدار کتامین مورد استفاده اختلاف نظر وجود دارد. در مطالعه Dahi و همکاران (۸)،  $0/15 \text{ mg/kg}$  کتامین وریدی

بی دردی قبل از عمل برای کاهش درد بعد از عمل استفاده می شود. هدف از بی دردی قبل از عمل بر اساس نظریه بی دردی از قبل ایجاد شده، جلوگیری از اینداکشن حساسیت زایی مرکزی بوسیله اعصاب ورودی درد است (۱). Hong و همکاران (۲) گزارش کردند که تجویز فنتانیل و کتامین قبل از برش پوست به طور معنی دار درد بعد از عمل و زمان هیپرالژزی محل زخم جراحی را کاهش می دهد. اطلاعات نشان می دهند که گیرنده های (NMDA) در قسمت پیش و پس سیناپسی انتهاهای فیبرهای درد در شاخ خلفی نخاع رل عمده ای را در حساسیت زایی مرکزی درد دارند (۳ و ۴). بنابراین کتامین تنها آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده های NMDA از حساسیت زایی مرکزی جلوگیری کرده و ممکن است حذف درد بعد از عمل را بهبود بخشد (۷-۵).

ین ۳۵-۴۵ mmHg حفظ گردید. در پایان عمل بعد از قطع داروها، برگشت اثر شل کننده عضلانی انجام و ماسک حنجره ای خارج شد. زمان بیهوشی از شروع اینداکشن تا بیداری بیمار و مدت جراحی از زمان برش پوست تا آخرین بخیه محل عمل تعریف شد.

بعد از جراحی، تمام بیماران در واحد مراقبتهای بعد از بیهوشی پایش شده و بعد از کسب نمره  $\geq 9$  Aldrete به بخش منتقل شدند. شدت درد با استفاده از نمره بصری درد،  $0-100$  mm (۰ = بدون درد، ۱۰۰ = درد غیر قابل تحمل) در اولین ساعت و سپس در ۲، ۴، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل اندازه گیری شد. سطح آرام بخشی با نمره بندی عددی ۰-۳ (۰ = بیمار کاملاً بیدار، ۱ = بیمار خواب آلود بوده و به دستورات شفاهی پاسخ می دهد، ۲ = بیمار خواب آلود بوده و به تحریک لمسی پاسخ می دهد و ۳ = بیمار خواب بوده و به تحریکات دردناک پاسخ نمی دهد)، بلافاصله بعد از عمل و هر ۱۵ دقیقه ثبت شد. عوارض جانبی شامل تهوع - استفراغ، خواب آلودگی و هذیان ثبت شد. زمان اولین درخواست برای بی دردی و میزان مصرف داروی ضد درد ثبت شد. زمان ترخیص از واحد مراقبت های پس از جراحی با استفاده از سیستم نمره بندی Aldrete (۱) بلافاصله و هر ۱۵ دقیقه تعیین شد. تجزیه و تحلیل آماری نتایج با نرم افزار آماری SPSS و با استفاده از آزمون های آماری t مستقل و مجذور کای انجام و  $p < 0.05$  معنی دار تلقی شد.

### یافته ها

تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه از نظر یافته های جمعیت شناختی و مدت جراحی و بیهوشی وجود نداشت (جدول ۱). شدت درد اندازه گیری شده با VAS<sup>۱</sup> بین ۲۲-۵۳ mm بود. طی ۶ ساعت اول بعد از عمل، نمره های درد به طور معنی دار در بیماران گروه کتامین ( $30 \pm 12$  mm) پایین تر از گروه پلاسبو ( $42 \pm 13$  mm) بود ( $p < 0.001$ ). نمره های درد بعد از ۶ ساعت در هر دو گروه پایین بوده و بین دو گروه تفاوت معنی دار وجود نداشت (جدول ۲).

برای کاهش درد بعد از لاپاروسکوپی و در مطالعه Kakinohana و همکاران (۱۲) ۱ mg/kg کتامین وریدی در مقایسه با ۰/۵ آن در کاهش درد بعد از آپاندیسکتومی موثر بوده است. ما در این کار آزمایشی بالینی آینده نگر، تصادفی، دو سوکور و پلاسبو کنترل، اثر بی دردی قبل از عمل کتامین ۰/۴ mg/kg داخل وریدی را در کنترل درد بعد از عمل لاپاروسکوپی های تشخیصی زنان در مقایسه با پلاسبو بررسی کردیم.

### مواد و روش ها

تعداد ۶۰ زن نازا با کلاس I یا II درجه بندی متخصصین بیهوشی آمریکا، در سنین بین ۲۰-۳۵ سال جهت لاپاروسکوپی تشخیصی نازایی در این مطالعه قرار گرفتند. بیماران با سابقه بیماری روانی، سندرم های درد مزمن یا عادات دارویی و نیز بیمارانی که در ۲۴ ساعت قبل از جراحی داروهای ضد درد مصرف می کردند، از مطالعه حذف شدند. هیچ دارویی قبل از بیهوشی داده نشد و تمام بیماران از نصف شب قبل از عمل ناشتا بودند. در اتاق عمل، پایش معمول علائم حیاتی انجام گرفت. بیماران بصورت تصادفی با استفاده از کامپیوتر در یکی از دو گروه زیر قرار گرفتند:

گروه کتامین یا مطالعه این که بیمارانی که کتامین ۰/۴ mg/kg قبل از برش پوست گرفتند. و گروه پلاسبو: بیمارانی بودند که سالن نرمال قبل از برش پوست گرفتند. در گروه مطالعه، کتامین با ۱۰ ml سالن نرمال رقیق شده و دوز لازم بر اساس وزن بیمار تزریق شد. در گروه پلاسبو، سالن با حجم برابر با کتامین تزریق گردید. تزریقات توسط متخصص بیهوشی نا آگاه به مطالعه تهیه و در عرض ۳۰ ثانیه بصورت داخل وریدی تزریق شد. فشار خون و ضربان قلب بیماران بلافاصله قبل از تجویز دارو و هر دو دقیقه بمدت ۱۰ دقیقه بعد از شروع تجویز دارو ثبت شد.

بیهوشی با پروپوفول ۲ mg/kg و فتانیل ۲ μg/kg وریدی القا شد. راه هوایی با ماسک حنجره ای برقرار و سپس با انفوزیون پروپوفول ۲-۴ mg/kg/h و تزریق آتراکوریوم ۰/۲-۰/۳ mg/kg جهت شلی عضلات شکمی و اکسیژن ۱۰۰٪ نگهداری شد. تهویه کنترل برقرار و فشار  $CO_2$  انتهای بازدمی

جدول ۱. مقایسه مشخصات جمعیت شناسی و مدت جراحی و بیهوشی در دو گروه مطالعه

متغیر	گروه کتامین (میانگین ± انحراف معیار)	گروه پلاسبو (میانگین ± انحراف معیار)	P
سن (سال)	۳۳/۳ ± ۴/۴	۳۴/۲ ± ۵/۰	۰/۴۵
وزن (کیلوگرم)	۶۴/۷ ± ۶/۶	۶۶/۱ ± ۵/۹	۰/۶۳
قد (سانتیمتر)	۱۶۵/۴ ± ۵/۳	۱۶۶/۶ ± ۶/۲	۰/۷۲
مدت عمل (دقیقه)	۲۷/۲ ± ۴/۰	۲۸/۲ ± ۴/۶	۰/۸۱
مدت بیهوشی (دقیقه)	۴۲/۲ ± ۴/۲	۴۳/۲ ± ۵/۶	۰/۵۳

جدول ۲. نتایج بعد از عمل در دو گروه مطالعه

متغیر	گروه کتامین	گروه پلاسبو	P <sub>v</sub>
نمره آرامبخشی (۰/۱/۲) (تعداد)	۰/۲۵/۵	۰/۲۶/۴	۰/۳۴
بلافاصله بعد از عمل	۲۶/۴/۰	۲۶/۴/۰	۰/۷۵
۱۵ دقیقه بعد از عمل	۳۰/۰/۰	۳۰/۰/۰	۰/۸۰
۳۰ دقیقه بعد از عمل			
*نمره Aldrete $\geq 9$	۳۰	۳۰	۰/۶۸
۱۵ دقیقه بعد	۳۰	۳۰	۰/۶۹
۳۰ دقیقه بعد			
**نمره درد VAS (میلی متر) (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۳۰ $\pm$ ۱۲	۴۲ $\pm$ ۱۳	p < ۰/۰۰۱
ساعت ۰-۶	۲۵ $\pm$ ۱۰	۳۲ $\pm$ ۱۲	۰/۵۳
ساعت ۶-۱۲	۲۱ $\pm$ ۱۰	۲۳ $\pm$ ۱۰	۰/۲۰
ساعت ۱۲-۲۴	۱۰۸ $\pm$ ۲۰	۳۲ $\pm$ ۱۰	p < ۰/۰۰۱
زمان اولین درخواست برای ضد درد (دقیقه)	۱۲ (۴۰)	۲۸ (۹۳/۳۳)	p < ۰/۰۰۱
تعداد بیمارانی که بعد از عمل از درد شکایت داشتند (%)	۱۰ (۳۳)	۲۵ (۸۳/۳۳)	p < ۰/۰۰۱
تعداد بیمارانی که نیاز به ضد درد داشتند (%)	۵۰ $\pm$ ۲۵	۱۲۵ $\pm$ ۲۵	p < ۰/۰۰۱
متوسط دوز کلی ترامادول طی ۶ ساعت بعد از عمل (میلی گرم)			

\* Aldrete Scoring system, Aldrete ; \*\* Verbal Analogue Scale, VAS

اکنون مشخص است که اعصاب ورودی درد ناشی از جراحی و التهاب بعد از عمل می تواند شروع کننده حساسیت زایی محیطی و هیپرالژزی اولیه باشد و پاسخ دهی عصبی نخاع به درد و تحریک را افزایش دهد. درد شدید، شاخ خلفی نخاع را به سایر اعصاب ورودی درد حساس تر کرده و حساسیت زایی مرکزی را سبب می شود. بلوک این مکانیسم ها قبل از تثبیت حساسیت زایی مرکزی می تواند از واکنش های غیر طبیعی اعصاب محیطی جلوگیری کند (۲۰).

بعضی مدارک نشان می دهند که گیرنده های NMDA در گسترش حساسیت زایی مرکزی دخیل هستند. آشکار است که آنتاگونیست های NMDA می توانند اغلب این پاسخ دهی ها را تضعیف نمایند. کتامین تنها آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده های NMDA، می تواند این گیرنده ها را مهار کرده و فعالیت نورونهای شاخ خلفی نخاع را کاهش دهد. کتامین در دوزهای بالا با اثر در گیرنده های مخدر، مونو آمینژیک و موسکارینی و در دوزهای کوچک بعثت بلوک کانالهای NMDA اثر بی دردی دارد (۷-۲).

مطالعات نشان داده اند که تزریق اپیدورال و ایتراتکال کتامین قبل از عمل نیز منجر به بی دردی موثر بعد از عمل می شود. چنانکه هونگ و همکاران (۲) گزارش کردند که تزریق اپیدورال مرفین باضافه کتامین ۰/۵mg قبل از برش پوست نسبت به تزریق بعد از برش محل جراحی، بی دردی بعد از عمل را بهبود می بخشد. وک و همکاران (۵) تجویز کتامین ۰/۱۵ mg/kg قبل از برش محل جراحی در کاهش درد بعد از عمل لاپاروسکوپی های زنان و آدام و لی بییر (۳) تجویز کتامین ۰/۵ mg/kg را در کاهش درد بمدت ۴۸ ساعت بعد از عمل را نشان دادند. در بیماران بستری در واحد مراقبت های ویژه نیز تجویز دوزهای کوچک کتامین قبل

همانطور که در جدول ۲ مشاهده می شود، میانگین زمان اولین درخواست برای ضد درد (ترامادول) در بیماران گروه کتامین (۱۰۸  $\pm$  ۲۰ دقیقه) طولانی تر از گروه پلاسبو (۳۲  $\pm$  ۱۰ دقیقه) بود (p < ۰/۰۰۱). بطور مشابه، میانگین مصرف ترامادول در گروه کتامین (۵۰  $\pm$  ۲۵mg) به طور معنی دار کمتر از گروه پلاسبو (۱۲۵  $\pm$  ۲۵ mg) بود (p < ۰/۰۰۱). بیماران گروه کتامین در مدت ۲۴ ساعت بعد از عمل ضد درد خوراکی (ایبوپروفن) کمتری نسبت به گروه پلاسبو دریافت کردند، اما از نظر آماری تفاوت معنی دار نبود. تعداد بیمارانی که بعد از عمل از درد شکایت داشتند در گروه کتامین (۴۰٪) کمتر از گروه پلاسبو (۹۳/۳۳٪) بود (p < ۰/۰۰۱). به طور مشابه تعداد بیمارانی که بعد از عمل نیاز به ضد درد داشتند در گروه کتامین (۳۳٪) کمتر از گروه پلاسبو (۸۳/۳۳٪) بود (p < ۰/۰۰۱). زمان ترخیص از PACU نیز در بیماران دو گروه مشابه بود.

طی مدت بعد از عمل هیچ اثر جانبی از قبیل تهوع - استفراغ و هذیان در دو گروه بروز نکرد. بعد از تزریق کتامین، فشار خون و تعداد ضربان قلب تغییر نیافت. نمره های آرام بخشی در بیماران دو گروه مشابه بود و هیچ بیماری نمره آرام بخشی بیش از ۲ نداشت. هیچ عارضه جراحی نیز وجود نداشت.

## بحث

نتایج این مطالعه نشان می دهد که تجویز دوز کم کتامین قبل از برش پوست محل جراحی، سبب کاهش درد به مدت ۶ ساعت بعد از عمل شده، مصرف ضد درد بعد از عمل را کاهش داده و زمان درخواست بیمار به بی دردی را به تأخیر می اندازد. این یافته ها اثر بی دردی از قبل داده شده کتامین را تأیید می کند.

دردی قابل اعتمادتر و طولانی‌تر با اثرات جانبی کمتر استفاده نمودیم. چنانکه در مطالعه سوزوکی و همکاران (۱۱) از  $100 \mu\text{g}/\text{kg}$  -۵۰ کتامین، وریدی در جراحی‌های سرپایی و در مطالعه کاکي نو هانا و همکاران (۱۲) تجویز قبل از عمل کتامین  $1 \text{ mg}/\text{kg}$  نسبت به  $0.5 \text{ mg}/\text{kg}$  آن سبب حذف بهتر درد به مدت ۱۰ ساعت بعد از آپاندیسکتومی شده است.

در گزارش حاضر ما بیماران تحت لاپاروسکوپی‌های تشخیصی زنان را انتخاب کردیم چون آسیب بافتی کم بوده و به زمان حین عمل محدود می‌شود و لذا دوز کم کتامین نیز قادر به بلوک حساسیت‌زایی مرکزی می‌باشد.

در این مطالعه کتامین با دوز  $0.4 \text{ mg}/\text{kg}$  در متغیرهای همودینامیک و تنفسی تغییر معنی‌دار ایجاد نکرد. بیماران بعد از عمل در حالت آرام بخشی نبوده و اختلاف معنی‌داری در تهوع و استفراغ بعد از عمل بین دو گروه نبود.

### نتیجه گیری

به طور خلاصه، دوز کم کتامین  $0.4 \text{ mg}/\text{kg}$  داخل وریدی قبل از برش پوست محل جراحی سبب بی‌دردی از قبل داده شده در بیماران تحت لاپاروسکوپی تشخیصی زنان می‌شود. و نیز در این مقادیر اثرات جانبی همودینامیک یا روانی بروز نکرد.

## References

1. Miller RD. Acute post operative pain, Anesthesia, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2005; PP: 2731-2.
2. Hong X, Xin W, Gang L, Guilin W. Analgesic effects and pharmacokinetics of a low dose of ketamine preoperatively administered epidurally or intravenously. *Clin J Pain* 2003; **19**(5): 317-22.
3. Adam F, Libier M, Oszustowicz T, Lefebvre D, Beal J, Meynadier J. Preoperative small - dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy. *Anesth Analg* 1999; **89**(2): 444-7.
4. White PF. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002; **94**(3): 577-85.
5. Kwok RFK, Lim J, Chan MTV, Gin T, Chiu WKY. Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2004; **98**(4): 1044-98.
6. Gaillou N, Tanguy M, Seguin P, Braneger B, Champion J.P, Malledant Y. The effects of small - dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003; **97**(3): 843-7.
7. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler D.I, Dupont X, Chauvin M. Intraoperative small-dose

ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg* 2001; **93**(3): 606-12.

8. Dahi V, Ernoe P.E, Steen T, Raeder J White P.F. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg* 2000; **90**(6): 1419-22.

9. Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou P, Georgiou M, Kanakoudis F, Giala M, and et al. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous s(+)-ketamine. *Anesth Analg* 2004; **98**(5): 1413-8.

10. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: A quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004; **99**(2): 482-95.

11. Suzuki M, Tsueda K, Lansing P.S, Merritt M, Tolani MD, Thomas M, and et al. Small - dose ketamine enhances morphine - induced analgesia. *Anesth Analg* 1999; **89**(1): 98-103.

12. Kakinohana M, Hasegawa A, Taira Y, Okuda Y. Pre - emptive analgesia with intravenous ketamine reduces postoperative pain in young patients after appendectomy: a randomized control study, *Masui*. 2000; **49** (70): 1092-6.

در مطالعات قبلی دوز کتامین استفاده شده،  $0.15 \text{ mg}/\text{kg}$  بوده و برای ایجاد اثرات بی‌دردی از قبل داده شده در بعضی مطالعات کافی نبوده است (۸-۱۰). استفاده از دوزهای بزرگتر یا مساوی ۲ میلی گرم بر کیلو گرم نیز با اثرات احتمالی روانی (هذیان) همراه است. اثرات جانبی با دوزهای کمتر در محدوده  $0.5-0.15 \text{ mg}/\text{kg}$  نادر است (۸-۱۰). لذا، از دوز  $0.4 \text{ mg}/\text{kg}$  برای ایجاد اثرات بی