

مقایسه تجویز ملاتونین و استامینوفن بر درد و تغییرات همودینامیک بیماران در بلوک رتروبولبار جراحی کاتاراکت

دکتر سودابه حدادی^۱

متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشیار گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات آنستزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکترشیده مرزبان

متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشیار گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات آنستزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر ریحانه شاهرخی راد

دستیار تخصصی بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، مرکز تحقیقات آنستزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر ملک‌معین انصار

مرکز تحقیقات آنستزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر میترا اکبری

متخصص چشم و فلوشیپ قرنیه، استادیار گروه چشم، مرکز تحقیقات آنستزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر آرمان پرویزی

متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، استادیار گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات آنستزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

Comparison of melatonin and acetaminophen on pain and hemodynamic changes associated with retrobulbar block in cataract surgery

Soudabeh Haddadi, MD

Shideh Marzban, MD

Reyhaneh Shahrokhi Rad, MD

Malek Moien Ansar, PhD

Mitra Akbari, MD

Arman Parvizi, MD

ABSTRACT

Introduction: Retrobulbar block is one of the chosen methods for local anesthesia in cataract surgery. However, this is a painful procedure and it is better to use analgesic and sedative drugs. Due to the limitation of existing drugs, it is necessary to evaluate new drugs with potential therapeutic application.

Aim: Comparison of melatonin and acetaminophen on pain and hemodynamic changes in retrobulbar block.

Patients and methods: In a double-blinded randomized trial, 180 patients undergoing cataract surgery with ASA (American Society of Anesthesiologists) status I-III were randomly divided into three groups: Melatonin group (received melatonin 6 mg), acetaminophen group (received acetaminophen 500 mg) and control group. Study drugs were administered orally 60 min before arrival to the operating room by nurses blinded to the drug administered. All patients received fentanyl 0.5ug/Kg before retrobulbar block intravenously. Hemodynamic variables include heart rate(HR), mean arterial pressures (MAP), O₂ saturation and pain score in each patient were evaluated on arrival in the

^۱ نویسنده مسؤول / So_haddadi@yahoo.com

operating room, during retrobulbar block (one min after block), during operation period (5 min after operation), 20 min after operation, at the end of operation and in recovery room. In case of pain score more than 3, additional 0.5 ug/kg fentanyl was given. All data were recorded in structured data sheets.

Results: Data analysis indicated no significant differences among the groups at baseline on any of the demographic variables. Both acetaminophen and melatonin reduced the pain score significantly compared with control one min after block ($P<0.05$ and $P<0.01$, respectively). No significant difference was observed in pain score during operation, at the end of operation and in recovery room among the three groups. Number of additional fentanyl requirements were significantly lower in melatonin group than control group ($P<0.05$). Hemodynamic changes include HR, MAP, O_2 saturation were not significantly different between all groups.

Conclusion: For the first time, as far as we've studied, the analgesic effect of acetaminophen on the retrobulbar block was shown. We also showed that melatonin can reduce pain during retrobulbar block. It could also reduce the amount of additional fentanyl during operation. It seems that both melatonin and acetaminophen may have a beneficial effect on pain control in retrobulbar block.

Keywords: pain-hemodynamic-retrobulbar block-cataract

چکیده

مقدمه: بلوک رتروبولبار یکی از روش‌های انتخابی برای بیهوشی موضعی در جراحی کاتاراکت است. با این حال این روش یک فرآیند دردناک به شمار می‌رود و لذا هنگام انجام بلوک بهتر است از داروهای مسکن و آرام‌بخش استفاده گردد. با توجه به محدودیت‌های هر یک از این داروها، ارزیابی داروهای جدیدی که به طور بالقوه در این زمینه ارزش کلینیکی دارند ضروری است.

هدف: مقایسه اثر ملاتونین و استامینوفن بر درد و تغییرات همودینامیک بیماران در بلوک رتروبولبار.

بیماران و روش‌ها: در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور، ۱۸۰ بیمار تحت عمل جراحی کاتاراکت با بلوک رتروبولبار که وضعیت فیزیکی کلاس یک تا سه داشتند وارد مطالعه شده و به سه گروه تقسیم شدند. گروه ملاتونین (دریافت ۶ میلی‌گرم قرص ملاتونین)، گروه استامینوفن (دریافت قرص استامینوفن ۵۰۰ میلی‌گرم) و گروه کنترل داروها ۶۰ دقیقه قبل از جراحی توسط پرستار بخش به بیمار داده شد و از نوع داروی مصرفی اطلاع نداشتند. همه بیماران فنتانیل ۵/۰ میکروگرم / کیلوگرم قبل از انجام بلوک رتروبولبار دریافت کردند. تغییرات همودینامیک شامل ضربان قلب (HR)، میانگین فشار شریانی (MAP)، میزان اشباع اکسیژن (O_2 Sat) و همچنین اسکور درد در بدو ورود به اتاق عمل، طی بلوک رتروبولبار (۱ دقیقه پس از بلوک)، طی عمل (۵ دقیقه بعد از شروع عمل)، ۲۰ دقیقه بعد از عمل، خاتمه عمل و در ریکاوری ثبت شد. در مواردی که اسکور درد در طی عمل از ۳ بیشتر بود، فنتانیل اضافی به بیماران تزریق شد. تمامی اطلاعات در پرسشنامه جمع‌آوری شد.

نتایج: آنالیز آماری نشان می‌دهد که ۳ گروه از نظر خصوصیات دموگرافیک همگن بودند. استامینوفن و ملاتونین توانستند میزان درد را در ۱ دقیقه بعد از بلوک به صورت معنی‌داری کاهش دهند (به ترتیب $P<0.05$).



P و $P < 0.01$ ، میزان درد طی عمل، خاتمه عمل و ریکاوری تفاوت معنی داری در گروه های مورد مطالعه نشان نداد. همچنین موارد و مقدار مصرف فنتانیل اضافی در گروه ملاتونین کاهش معنی داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد ($P < 0.05$). تغییرات همودینامیک شامل HR، MAP، O_2 Sat طی تمامی مراحل در ۳ گروه تفاوت معنی داری را نشان نمی دهد.

بحث و نتیجه گیری: در این مطالعه برای نخستین بار، تا آنجا که ما مطالعه کرده ایم، اثرات ضد دردی استامینوفن در بلوک رتروبولبار نشان داده شد. ملاتونین نیز توانست علاوه بر کاهش درد در طی بلوک رتروبولبار، میزان مصرف فنتانیل اضافی را کاهش دهد. به نظر می رسد که ملاتونین و استامینوفن بتوانند تأثیر مطلوبی بر کنترل درد در بلوک رتروبولبار داشته باشند.

کل واژگان: درد، همودینامیک، بلوک رتروبولبار، کاتاراکت

مقدمه

کاتاراکت کدورت عدسی است که ممکن است قدرت دید، حساسیت افتراق و درک نور را مختل کند. شیوع آن با افزایش سن بیشتر می شود به صورتی که بروز آن تا حدود ۱۰۰٪ در افراد مسن تر از ۹۰ سال سن افزایش می یابد (۱، ۲). جراحی تنها درمان مؤثر بر اختلال بینایی ناشی از کاتاراکت است. تکنیک های میکروسکوپی آن شامل روش خارج کپسولی فاکومولیفیکاسیون است (۳). در کنار افزایش تعداد جراحی های کاتاراکت، تکنیک های با تهاجم کمتر در حال پیشرفت است. با توجه به اینکه اکثریت بیمارانی که جراحی کاتاراکت می شوند افراد مسنی هستند که ریسک فاکتور CAD یا IHD دارند سن بالا، آترواسکلروز، فشار خون بالا، دیابت قندی طی بیهوشی عمومی با وقایع ایسکمیک قلبی بیشتری همراه هستند. همچنین عدم ثبات همودینامیک، تغییرات ضربان قلب و گلوکز پلاسما در این بیماران مشاهده می شود. بیهوشی موضعی اغلب دارای مزایای زیادی نسبت به بیهوشی عمومی است و بی دردی بهتری بعد از عمل ایجاد می کند (۲۲).

جراحی های چشم اغلب احتیاج به بی دردی، بی حرکتی چشم و بی حسی مناسب در ناحیه جراحی دارند که با بلوک های رژیونال قابل انجام است. انواع مختلفی از تکنیک های موضعی وجود دارند که شامل تزریق رتروبولبار، پری بولبار و ساب تنون یا بی حس کننده های موضعی و نیز بی حسی توپیکال است (۷-۵). از بین روش های بی حسی موضعی، بلوک رتروبولبار و توپیکال در میان متخصصان بیهوشی و جراحان چشم به علت ایمن تر بودن، مقرون به صرفه بودن و عوارض کمتر، بیشتر ترجیح داده می شوند (۸ و ۹). بلوک رتروبولبار یک فرآیند دردناک به شمار می رود لذا هنگام انجام بلوک بهتر است از داروهای آنالژژیک و آرام بخش استفاده گردد. تجویز این داروها قبل از بلوک عمدتاً به منظور تأمین راحتی و ایمنی و بی دردی بیمار بوده به نحوی که بیمار حین انجام بلوک و جراحی کاملاً بی درد، آرام و بی حرکت باشد. معمولاً آرام بخشی در جراحی چشم نسبت به سایر اعمال جراحی باید سبک تر باشد زیرا در این نوع عمل جراحی هوشیاری بیمار جهت همکاری با جراح مورد نیاز است. در صورت

آرام‌بخشی بیش از حد نیاز، علاوه بر عدم همکاری بیمار ممکن است عوارض دیگر نظیر دپرسیون تنفسی حین عمل جراحی ایجاد شود. همچنین آرام‌بخشی ناکافی ممکن است به حرکت بیمار در حین انجام بلوک منجر شود. علاوه بر آن داروهای فوق نباید باعث افزایش فشار داخل چشم شوند و در عین حال امکان ترخیص هر چه سریع‌تر بیمار امکان پذیر باشد (۱۰-۱۲). نشان داده شده که اختلالات شناختی در بیمارانی که تحت جراحی کاتاراکت به روش لوکال آنستزی همراه با سدیشن قرار می‌گیرند باعث تأخیر در ترخیص بیماران می‌شود. داروهای متعددی به عنوان پیش‌دارو (پره مدیکاسیون) حین جراحی کاتاراکت به روش رتروبولبار به کار رفته‌اند (نظیر مخدرها، بنزودیازپین‌ها، پروپوفول و دکسمتومتیدین. با توجه به محدودیت‌هایی که هر یک از این داروها به طور اختصاصی داشته و بعضاً منجر به تغییرات همودینامیک می‌گردند، ارزیابی داروهای جدیدی که به طور بالقوه در این زمینه ارزش کلینیکی دارند ضروری است (۱۳).

ملاتونین یا N-استیل متوکسی تریپتامین یک نوروهومون است که توسط غده پینه‌آل تولید می‌شود. علاوه بر غده پینه‌آل به عنوان مکان اصلی تولید ملاتونین، در شبکه چشم به مقدار زیادی تولید می‌شود (۱۴). نقش عمده فیزیولوژیک ملاتونین تنظیم ریتم خواب و بیداری است (۱۲). مطالعات متعددی نشان داده‌اند که استفاده از ملاتونین در دوره پری‌اپراتیو به عنوان پیش‌دارو، اثرات سدیشن و کاهش اضطراب داشته که بدون اختلالات شناختی و اختلال حافظه است (۱۵). به علاوه اثرات بی‌دردی، آنتی اکسیداتیو و ضد التهابی

آن نیز نشان داده شده است. بنابراین با این خصوصیات و همچنین بی‌ضرر بودن آن، ملاتونین به عنوان یک مکمل بالقوه به همراه ضد دردها و آرام‌بخش‌های دیگر مد نظر قرار گرفته است (۱۲). استامینوفن جزو داروهایی است که به صورت وسیعی جهت تسکین دردهای خفیف تا متوسط به کار می‌رود. پس از سال‌ها استفاده، کارآئی و بی‌ضرر بودن آن به اثبات رسیده و آن را به عنوان یک ضد درد استاندارد معرفی کرده است (۱۶).

هدف از این مطالعه بررسی و مقایسه تجویز ملاتونین و استامینوفن بر درد و تغییرات همودینامیک بیماران در بلوک رتروبولبار بود که در بیماران تحت جراحی کاتاراکت و در مرکز فوق تخصصی، ارجاعی و آموزشی درمانی امیر المومنین (ع) انجام شد.

مواد و روش‌ها

یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور که به تأیید دانشگاه و کمیته اخلاق رسید و با کد اخلاق ۹۳۰۴۷۴۲۰۶ مورخ ۹۳/۱۰/۱۵ ثبت شد. مطالعه فوق از فروردین سال ۱۳۹۴ تا تاریخ آذر سال ۱۳۹۴ و در بیمارستان امیرالمومنین رشت انجام شد. به علاوه این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی (IRCT) با کد ثبت: IRCT2015012315963N4 ثبت گردید. توضیحات لازم در خصوص مطالعه به بیماران داده شد و بعد از اخذ رضایت‌نامه از بیماران، مراحل کار به صورت زیر انجام شد.

همه بیماران قبل از عمل تحت ارزیابی قرار گرفتند و افراد با سن ۵۰ الی ۹۰ و وضعیت فیزیکی کلاس (ASA-PS) I, II, III ۱۸۰ نفر وارد مطالعه



چشم را مورد هدف قرار داده و تا جایی پیش می‌رود که بین عضلات خارج چشمی جای گیرد. سپس ۲ سی‌سی از محلول بی‌حسی تزریق شد. در حین جراحی، پایش الکتروکاردیوگرافی (لید II)، فشار خون، اشباع اکسیژن شریانی صورت گرفت و کانولای بینی با اکسیژن ۵ لیتر در دقیقه برای بیمار تعبیه شد.

تغییرات همودینامیک شامل ضربان قلب، میزان اشباع اکسیژن، فشار خون سیستولی، فشار خون دیاستولی ثبت و میانگین فشار شریانی محاسبه شد. اسکور درد در بدو ورود به اتاق عمل (T_1)، طی بلوک رتروبولبار (۱ دقیقه پس از بلوک) (T_2)، طی عمل (۵ دقیقه بعد از شروع عمل) (T_3)، ۲۰ دقیقه بعد از عمل (T_4)، خاتمه عمل (T_5) و ریکاوری (T_6) ثبت شد. اسکور درد به کمک "NRS" ارزیابی شد. در این روش بیمار عددی از ۰ تا ۱۰ را انتخاب می‌کند که انعکاسی از شدت درد است (۱۸). قبل از جراحی توضیحات لازم در این خصوص به بیمار داده شد. عوارض عمل طی بلوک، جراحی و ریکاوری شامل تهوع، استفراغ و افت اشباع اکسیژن درمان و گزارش شد. در صورت تهوع و استفراغ اندانسترون وریدی ۰/۰۸ میلی‌گرم / کیلوگرم و در صورت افت اشباع اکسیژن، افزایش فلوی اکسیژن یا ماسک‌گیری انجام شد. در صورتی که اسکور درد طی عمل از ۳ بیشتر باشد، فنتانیل ۰/۵ میکروگرم / کیلوگرم به بیماران تزریق شد.

آنالیز آماری: تست کولموگروف - اسمیرنوف برای ارزیابی نرمال بودن داده‌ها استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها و مقایسه مقدار درد و

شدند. اختلالات انعقادی، عدم قطع داروهای ضد انعقاد: آسپرین، پلاویکس، وارفارین، اختلالات شناختی، آلزایمر، سابقه آلرژی به داروهای بی‌حسی موضعی، خوف حضور در مکان‌های بسته یا کلاستروفوبی، سرفه مزمن خودبخودی، افراد معتاد به مواد مخدر و ضد دردهای مزمن، مصرف کننده سداتیوها به عنوان معیار عدم ورود در نظر گرفته شد. بیمارانی که وارد مطالعه شدند با روش تخصیص تصادفی به روش بلوک شده^۲ به سه گروه که هر یک شامل ۶۰ بیمار بود تقسیم شدند.

در گروه ملاتونین به بیماران ۶ میلی‌گرم قرص ملاتونین (ساخت شرکت Nature made - آمریکا) به صورت خوراکی با ۱۰ میلی‌لیتر آب، ۶۰ دقیقه قبل از ورود به اتاق عمل داده شد. در گروه استامینوفن به بیماران قرص استامینوفن ۵۰۰ میلی‌گرم (ساخت شرکت داروسازی آریا-ایران) به صورت خوراکی با ۱۰ میلی‌لیتر آب، ۶۰ دقیقه قبل از ورود به اتاق عمل داده شد. ۶۰ بیمار هم به عنوان کنترل انتخاب شدند. داروها توسط پرستار بخش به بیمار داده شد به طوری که از نوع داروی مصرفی اطلاع نداشتند. پس از ورود به اتاق عمل برای بیمار رگ محیطی برقرار شد و تحت پایش استاندارد قرار گرفت و به بیماران ۰/۵ میکروگرم / کیلوگرم فنتانیل داخل وریدی داده شد (۱۷). سپس توسط یک متخصص چشم که همکار این طرح هستند تحت بلوک رتروبولبار گرفت. این بلوک با ۲ سی‌سی لیدوکائین ۲٪ و هیالورونیداز ۱/۱۵۰۰۰ با سوزن 23G به طول ۳ سانتی‌متر انجام شد. سوزن در محل اتصال لبه تحتانی و خارجی دیواره چشم درست بالای لبه تحتانی

^۳. numeric rating scale

^۲. Random Fixed block

تغییرات همودینامیک از آزمون آنوای یک طرفه^۴ و یا کروسکال - والیس^۵ استفاده گردید. مقایسه^۶ دو به دوی گروه‌های مورد بررسی با استفاده از روش توکی^۶ انجام شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی از تست کای دو و از آزمون دقیق فیشر استفاده شد. $P < 0.05$ به عنوان تفاوت معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

چگونگی انتخاب بیماران شرکت کننده در مطالعه به صورت نمودار نشان داده شد (شکل ۱). از ۱۸۰ بیمار وارد مطالعه شده، ۵ نفر به دلیل آنکه طول جراحی آنها بیش از یک ساعت طول کشید و یا بلوک چشم آنها شکست خورد از مطالعه خارج شدند. مشخصات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس و طبقه‌بندی وضعیت فیزیکی (ASA-PS) در جدول ۱ نشان داده شده است. مشخصات فوق در میان گروه‌های مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. MAP، HR و O_2 Sat تفاوت معنی‌داری را چه در قبل جراحی، حین بلوک رتروبولبار، حین جراحی و بعد آن بین گروه کنترل با گروه‌های دریافت کننده ملاتونین و استامینوفن تفاوت نشان نداد.

جدول ۲ توزیع بیماران بر اساس شدت درد را در مراحل مختلف جراحی در سه گروه مورد مطالعه نشان می‌دهد. تمامی بیماران قبل از ورود به اتاق عمل مورد ارزیابی درد قرار گرفتند و نمره درد آنها صفر و در نتیجه فاقد درد بودند. در طول مطالعه و در هر سه گروه هیچ بیماری در طبقه

درد شدید (۷-۸) و خیلی شدید (۹-۱۰) دیده نشد. آنالیز آماری نشان داد که در مرحله T2 تعداد افراد فاقد درد در هر دو گروه ملاتونین و استامینوفن به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داد ($P < 0.05$). در بقیه مراحل توزیع افراد فاقد درد در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نشان نداد. همچنین در نمودار ۱ مقدار نمره درد در مراحل مختلف جراحی در بین گروه‌های مورد مطالعه با هم مقایسه شد. همان‌طور که نشان داده شده، ملاتونین و استامینوفن در مقایسه با گروه کنترل توانستند میزان درد را در ۱ دقیقه بعد از بلوک به صورت معنی‌داری کاهش دهند (به ترتیب $P < 0.01$ و $P < 0.05$). میزان درد طی جراحی، خاتمه جراحی و ریکاوری تفاوت معنی‌داری در گروه‌های مورد مطالعه نشان نداد. مقدار مصرف فنتانیل اضافی حین جراحی در گروه کنترل $1/74 \pm 5/6$ میکروگرم، گروه استامینوفن $1/84 \pm 1/72$ میکروگرم و در گروه ملاتونین $1/72 \pm 0/72$ میکروگرم بود. مقدار مصرف فنتانیل اضافی در گروه ملاتونین کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد ($P < 0.05$). ولی در گروه استامینوفن علی‌رغم کاهش افراد دریافت کننده فنتانیل اضافی، مقدار آن از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را با گروه کنترل نداشت. نیاز به مصرف اپیوئید بعد از خاتمه جراحی تنها در یک بیمار آن هم در گروه کنترل وجود داشت و از نظر آماری تفاوتی در بین سه گروه از نظر مصرف مخدر وجود نداشت.

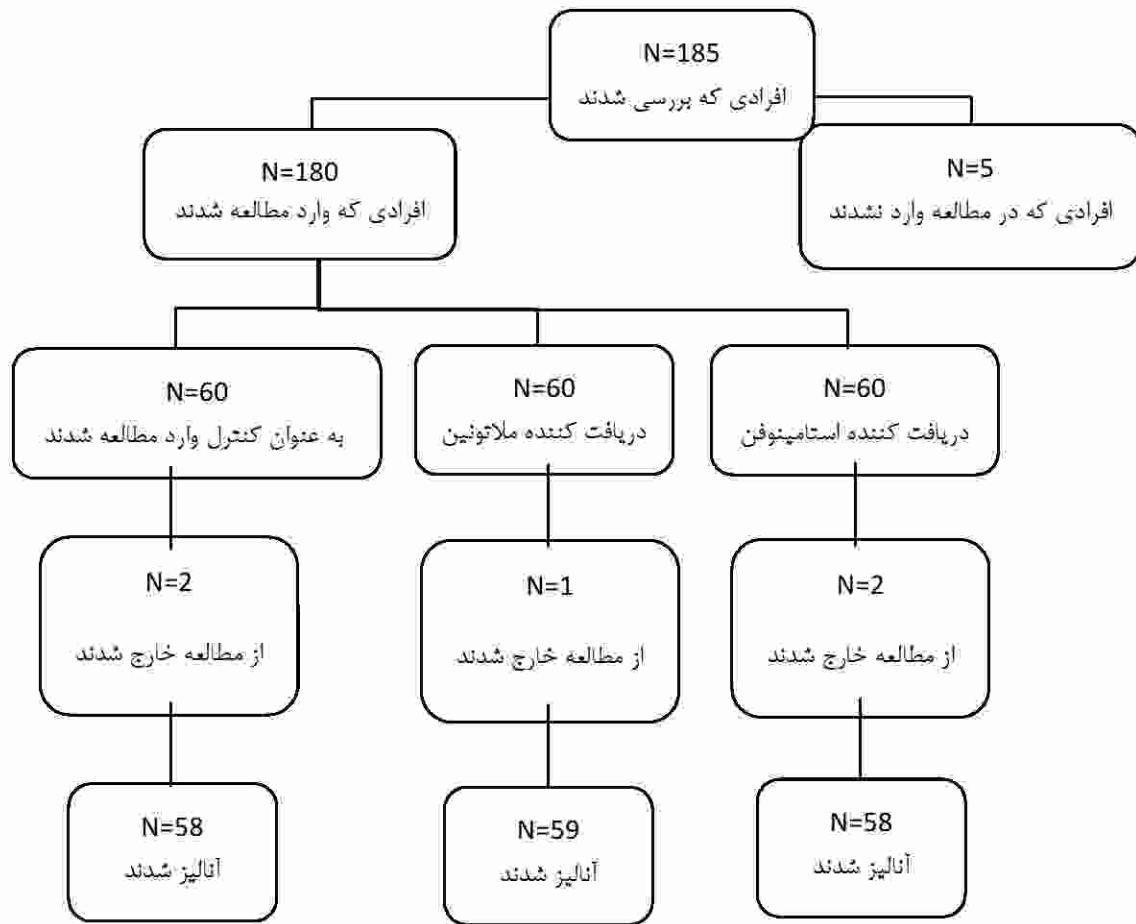
در مورد عوارض شامل استفراغ و تهوع تنها یک نفر در گروه ملاتونین عوارض فوق را نشان داد.

^۴ . one-way ANOVA

^۵ . Kruskal-Wallis

^۶ . Tukey

سایر بیماران در ۳ گروه مورد مطالعه هیچ عارضه‌ای را نشان ندادند.



شکل ۱. نمودار چگونگی انتخاب بیماران شرکت کننده در مطالعه

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس و طبقه‌بندی وضعیت فیزیکی (ASA-PS)

متغیر	گروه C	گروه A	گروه M
تعداد	۵۸	۵۸	۵۰
سن (سال)	۶۸,۳±۶۱,۶	۶۷,۹±۷۱,۳	۶۳,۵۹±۱,۳۸
مرد/زن	۲۹/۲۹	۳۱/۲۷	۳۳/۲۶
ASA(I/II/III)	۳/۳۷/۱۸	۴/۳۶/۱۸	۱۰/۳۵/۱۴

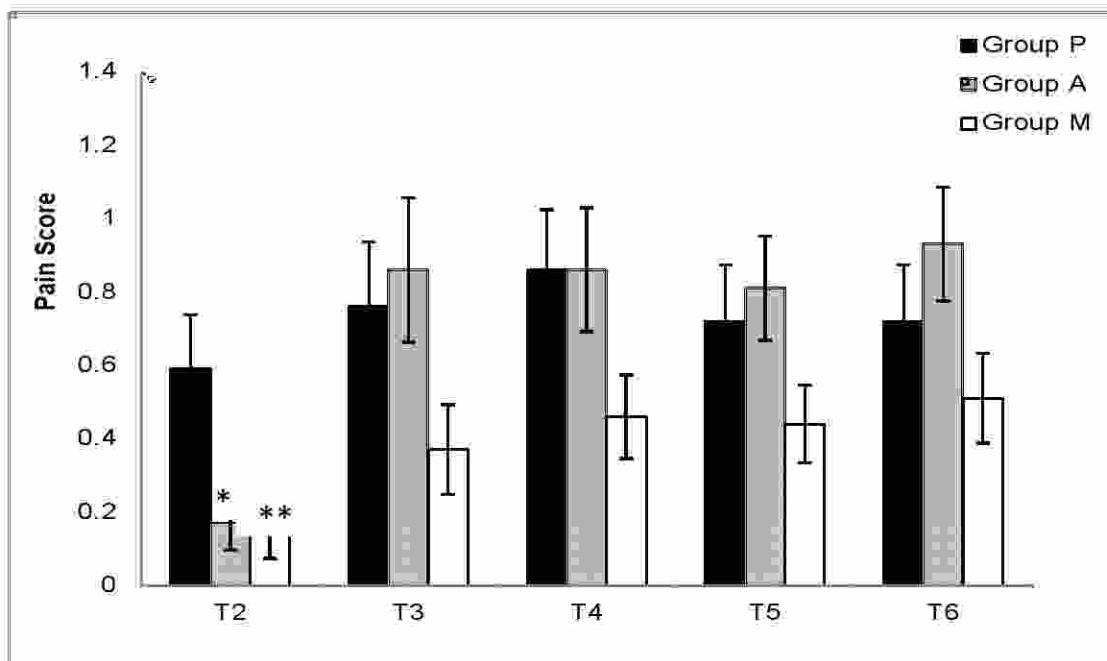
C: کنترل، A: استامینوفن، M: مالتونین

جدول ۲. توزیع بیماران براساس شدت درد در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر		تعداد بیماران				
		T2	T3	T4	T5	T6
کنترل (تعداد=۵۸)	بدون درد (۰)	۴۴	۴۲	۳۷	۴۰	۴۰
	درد خفیف (۱-۲)	۱۱	۱۰	۱۷	۱۵	۱۵
	درد متوسط (۳-۴)	۳	۰	۰	۰	۰
	درد شدید (۵-۶)	۰	۰	۴	۳	۳
استامینوفن (تعداد=۵۸)	بدون درد (۰)	۵۳	۴۱	۳۸	۳۶	۳۴
	درد خفیف (۱-۲)	۵	۱۹	۱۴	۲۰	۲۰
	درد متوسط (۳-۴)	۰	۶	۲	۱	۲
	درد شدید (۵-۶)	۰	۱	۴	۱	۲
مالاتونین (تعداد=۵۹)	بدون درد (۰)	۵۵	۵۰	۴۶	۴۵	۴۴
	درد خفیف (۱-۲)	۴	۷	۱۳	۱۴	۱۴
	درد متوسط (۳-۴)	۰	۲	۱	۰	۰
	درد شدید (۵-۶)	۰	۰	۰	۰	۱

C: کنترل، A: استامینوفن، M: ملاتونین؛ هیچ بیماری در طبقه شدید (۷-۸) و خیلی شدید (۹-۱۰) دیده نشد.

شکل ۲. نمره درد در مراحل مختلف حین و بعد از جراحی در گروه‌های مورد مطالعه



T₂: ۱ دقیقه پس از بلوک، T₃: ۵ دقیقه بعد از شروع عمل، T₄: ۲۰ دقیقه بعد از عمل، T₅: خاتمه عمل، T₆: ریکاوری

* $P < 0.01$ ** $P < 0.05$ در مقابل کنترل

بحث

یافته‌های ما نشان داد که تجویز استامینوفن و ملاتونین توانسته درد را در مرحله بلوک رتروبولبار کاهش دهد ولی سایر مراحل شامل حین عمل و بعد از عمل تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نشان ندادند. به علاوه ملاتونین توانسته نیاز به داروی آنالژزیک اضافی را در طی عمل کاهش دهد.

در مطالعه حاضر، ملاتونین توانست میزان نمره درد را در زمان بلوک رتروبولبار کاهش دهد اما حین جراحی و همچنین بررسی‌های اولیه بعد از جراحی تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نشان نداد. اثرگذاری ملاتونین بر درد در چندین مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است (۱۹-۲۴). اسماعیلی و همکاران نشان دادند که ملاتونین توانسته در بیمارانی که تحت عمل جراحی کاتارکت به کمک بی‌حس‌کننده‌های موضعی قرار گرفتند، درد حین عمل را کاهش دهد (۱۹). در مطالعه‌ای دیگر و در بیمارانی که تحت عمل هیستریکتومی شکمی قرار گرفتند، ملاتونین توانست میزان درد پس از عمل را در بیمارانی که اضطراب زیاد و یا متوسط داشتند کاهش دهد هرچند که در بیماران با اضطراب کم بر درد تأثیری نداشت. به علاوه ملاتونین توانسته موجب کاهش مصرف مورفین در این بیماران گردد (۲۰). در بیماران سرپایی که بی‌حس‌کننده موضعی به صورت داخل وریدی و به کمک تورنیکت دریافت کردند، تجویز ملاتونین توانسته درد ناشی از تورنیکت را کاهش داده و میزان تحمل بیماران را به آن افزایش دهد (۲۱). در مقابل نقیب و همکاران در مطالعه‌ای که بر درد پس از لاپاراسکوپی انجام شد نشان دادند که ملاتونین هیچ تأثیری بر درد فوق ندارد (۲۲). در

تنها مطالعه‌ای که بر بلوک رتروبولبار انجام شد، ملاتونین هیچ تأثیری بر درد در زمان بلوک، حین عمل و پس از آن نشان نداد (۲۳). یوسف و همکاران در یک آنالیز سیستماتیک بر تأثیرات ضد دردی ملاتونین در مراحل مختلف روند جراحی پیشنهاد کردند که این تأثیرات محدود است و نتایج متناقضی وجود دارد و این تناقض می‌تواند بر اثر عواملی نظیر دوز مصرفی، جنسیت، میزان اضطراب و همچنین عواملی نظیر حجم نمونه کم به کار رفته در مطالعات مختلف باشد. با این حال شواهد حاصله از کارآزمایی‌های بالینی موجود پیشنهاد می‌کند که ملاتونین به عنوان یک داروی ضد اضطراب و ضد درد می‌تواند یک کاندیدای جایگزین مناسب برای داروهایی باشد که قبل عمل تجویز می‌شوند (۲۴). ظاهراً اثرات ملاتونین مشابه با سایر داروهای آنالژزیک از طریق تنظیم رستپورهای $GABA_A$ (گاما آمینوبوتیریک اسید) در مغز انجام می‌شود. (۱۸).

کاهش میزان درد در زمان بلوک رتروبولبار توسط ملاتونین در این مطالعه خلاف یافته‌های خزری و همکاران است. دلیل این تناقض شاید در تفاوت کیفیت ملاتونین به کار رفته و همچنین طریقه مصرف آن باشد. اگرچه تجویز زیر زبانی باعث جذب بالای آن می‌شود به طوریکه با تزریق وریدی آن قابل مقایسه است، ولی این سرعت اولیه بالای متابولیسمی در مقایسه با تجویز دهانی می‌تواند منجر به تغییر زیست‌دسترس‌پذیری^۷ آن شود (۲۵).

در این مطالعه مصرف فنتانیل اضافی در گروه ملاتونین نیز از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را با

⁷ bioavailability

گروه کنترل نشان داد. یک مطالعه مروری در سال ۲۰۱۰ نشان داد که تنها در پنج مقاله این مطلب بررسی شده است. در سه مقاله مقدار مورد نیاز به فنتانیل اضافی در حین عمل نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌دار نشان داد و در دو مقاله نیز تفاوت معنی‌داری بین مقدار فنتانیل اضافی در گروه ملاتونین و میدازولام با گروه کنترل نشان نداد (۲۵). به علاوه در تنها مطالعه‌ای که بر بلوک رتروبولبار توسط خزری و همکاران انجام شده، تفاوت معنی‌داری بین گروه ملاتونین، گامپنتین و کنترل در مصرف فنتانیل اضافی وجود نداشت. مطالعه فوق تنها براساس تعداد آنالیز شده و مقدار مصرف فنتانیل در سه گروه مشخص نیست (۲۳). نیاز به مصرف آپیوئید بعد از خاتمه جراحی در گروه دریافت کننده ملاتونین با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نشان نداد. تنها در پنج مقاله این موضوع مورد بررسی قرار گرفته که در سه مقاله میزان نیاز به آپیوئید تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشت و دو مقاله نیز این تفاوت را معنی‌دار اعلام نکردند (۲۵). مطالعه خزری و همکاران بر بلوک رتروبولبار درباره میزان نیاز به آپیوئید و بررسی مقایسه‌ای آن در گروه‌های مورد مطالعه مطلبی ذکر ننموده است (۲۳).

بررسی همودینامیک بیماران شامل فشار متوسط شریانی، تعداد ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن خون شریانی در گروه ملاتونین و در تمامی مراحل جراحی و بعد از آن تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نشان نداد. تنها در سه مطالعه همودینامیک بیماران مورد ارزیابی قرار گرفته است (۱۹، ۲۱ و ۲۳). دو مطالعه توسط

اسمائیل^۸ و همکاران (۱۹) و مووفی^۹ و همکاران (۲۱)، فشار متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب را بررسی کردند و نشان دادند که تفاوت معنی‌داری بین گروه ملاتونین و کنترل وجود ندارد. خزری و همکاران نیز میزان فشار خون سیستولی، فشار خون دیاستولی و ضربان قلب را بررسی و تفاوت معنی‌داری را در کلیه مراحل جراحی میان گروه‌های ملاتونین، گامپنتین و کنترل مشاهده نکردند (۲۳). در هیچ‌کدام از مطالعات انجام شده، میزان درصد اشباع اکسیژن خون شریانی مورد ارزیابی قرار نگرفته است.

برای بررسی اثر استامینوفن بر درد، در مطالعه حاضر از دوز ۵۰۰ میلی‌گرم استامینوفن استفاده شد و به صورت تک دوز و یک ساعت قبل از عمل تجویز گردید. مقایسه تجویز دهانی و تزریق داخل وریدی استامینوفن در یک مطالعه بر درد بعد از جراحی دندان عقل نشان داد که تزریق وریدی آن توانسته کاهش معنی‌دار درد را در زمان کوتاه‌تری انجام دهد. همچنین تزریق وریدی استامینوفن توانست حداکثر کاهش درد را نسبت به تجویز دهانی در مدت زمان کوتاه‌تری نشان دهد. بعد از ۴۵ دقیقه، میزان تسکین درد در هر دو نوع درمان یکسان بود و بعد از ۲ ساعت تسکین درد در تجویز دهانی بیشتر از تزریق وریدی بود (۲۶). دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر اساس مقاله سینر^{۱۰} و همکاران انتخاب شد که براساس جستجو در Pubmed وبا توجه به کارآئی و تحمل پذیری آن انتخاب گردید (۲۷). زمان تجویز نیز بر اساس مقاله سینر و همکاران، همسان‌سازی زمان

^۸. Ismail

^۹. Mowafi

^{۱۰}. Sener



جراحی با هم مقایسه شد. نشان داده شد که NSAIDs به طور آشکاری کارآئی بالاتری در بهبود درد بعد از جراحی دندان داشت، ولی در جراحی‌های بزرگ و ارتوپدی به نظر تفاوتی در کارآئی NSAIDs و پاراستامول وجود نداشت و هر دو به یک نسبت موجب کاهش درد می‌شوند (۳۰). در مطالعه‌ای دیگر که به صورت دو سو کور و با استفاده از گروه دارونما انجام شد، کارآئی ضد دردی پاراستامول و دیکلوفناک در اولین روز بعد ارتروپلاستی کامل هیپ مقایسه و نشان داده شد که تسکین درد در هر دو گروه بسیار بالاتر از گروه دارونما بود (۳۱).

تا آنجا که ما مطالعه کرده‌ایم اثر استامینوفن بر درد در بلوک رتروبولبار تاکنون مطالعه نشده و مطالعه حاضر، برای نخستین بار، اثرات ضد دردی استامینوفن در بلوک رتروبولبار را نشان می‌دهد. علی‌رغم کاهش افراد دریافت کننده فنتانیل اضافی در گروه دریافت کننده استامینوفن، مقدار آن از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را با گروه کنترل نداشت. نتایج حاصل از تأثیر استامینوفن در کاهش درد پس از جراحی و همچنین نیاز به مصرف داروهای کاهش دهنده درد در مطالعات مختلف، متفاوت و حتی متضاد است. بعضی از مطالعات به نقش کاهش دهنده‌گی درد اشاره و نشان داده‌اند که میزان مصرف ایبوپروفاک کاهش یافته‌اند (۳۲ و ۳۳). در یک مطالعه مروری سیستماتیک بر هفت کارآزمایی بالینی آینده‌نگر نشان داده شد که استامینوفن تأثیری بر عوارض جانبی وابسته به مورفین و همچنین در افزایش رضایت‌مندی بیماران ندارد اما توانست باعث کاهش ۲۰ درصدی مصرف مورفین طی ۲۴ ساعت بعد از جراحی

تجویز داروها با گروه‌های دیگر مورد مطالعه و با توجه به اینکه حداکثر غلظت آن تقریباً ۴۵ تا ۶۰ دقیقه بعد از تجویز دهانی است (۲۸)، یک ساعت پیش از جراحی انتخاب شد.

استامینوفن به مانند ملاتونین توانست میزان نمره درد را در زمان بلوک رتروبولبار کاهش دهد اما در حین جراحی و همچنین بررسی‌های اولیه بعد از جراحی تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نشان نداد. اثرات ضد دردی استامینوفن در طول جراحی در چندین مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است (۲۶، ۲۷، ۳۱-۲۹). مطالعه اسیواوئی^{۱۱} و همکاران در بیمارانی که مورد جراحی ENT قرار گرفتند هیچ تأثیر معنی‌داری در کاهش درد توسط تجویز دوز بالای استامینوفن نداشت (۲۹). در یک مطالعه بر درد بعد از جراحی دندان عقل، تزریق وریدی استامینوفن توانست حداکثر کاهش درد را نسبت به تجویز دهانی آن در مدت زمان کوتاه‌تری نشان دهد اما بعد از ۲ ساعت تسکین درد در تجویز دهانی بیشتر از تزریق وریدی بود (۲۶). در مطالعه دیگر بر جراحی دندان افرادی که نیاز به درمان درد بعد از جراحی داشتند اثرات ضد درد و پیشگیری از مصرف اپیوئید در بعد از جراحی توسط استامینوفن با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم و همچنین ۴ داروی دیگر یک ساعت قبل جراحی مورد مقایسه قرار گرفت. نمره درد در همه گروه‌ها و از جمله گروه دریافت کننده استامینوفن کاهش نشان داد هرچند که مصرف استامینوفن تأثیری بر میزان مصرف اپیوئید در بعد از جراحی نداشت (۲۷). در یک مطالعه مروری اثرات مصرف پاراستامول و NSAIDs در درمان درد بعد از

¹¹ Issiemi

شود (۳۲). در متآنالیز ۵۲ کارآزمایی بالینی نشان داده شد که مصرف استامینوفن، داروهای NSAID و مهار کننده‌های اختصاصی سیکلواکسیژناز ۲ توانست میزان نیاز به مرفین را در بعد از عمل نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش دهد. با این حال شدت میزان درد در ۲۴ ساعت بعد از عمل نسبت به گروه کنترل که فقط مرفین دریافت کردند تفاوت معنی‌داری نشان نداد (۳۳).

در متآنالیز دیگری که بر ۲۲ مقاله و در مجموع ۲۳۰۷ بیمار انجام شد نشان داده شد که استامینوفن توانست اثرات جانبی مرفین را به صورت معنی‌داری کاهش دهد (۳۴). در مقابل بعضی از مطالعات نشان دادند که مصرف استامینوفن تأثیری بر میزان مصرف اپیوئیدها در پس از جراحی ندارد (۲۷ و ۳۰ و ۳۵). تناقض موجود در یافته‌های مطالعات مختلف ممکن است بر اثر نوع استامینوفن تجویز شده و همچنین دوز استفاده شده باشد. استفاده از دوزهای بالاتر در مطالعات بعدی شاید بتواند کاهش معنی‌داری در میزان دریافت فنتانیل اضافی داشته باشد.

بررسی فاکتورهای همودینامیک بیماران در گروه استامینوفن شامل: فشار متوسط شریانی، تعداد ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن خون شریانی با گروه دارونما در تمامی مراحل جراحی و بعد آن تفاوت معنی‌داری نشان نداد. مطالعات زیادی در خصوص تأثیر تک دوز استامینوفن بر همودینامیک بیماران گزارش نشده است. مطالعه کرد و لَشَابَاد^{۱۲} و همکاران بر بیمارانی که تحت لارنگوسکپی قرار گرفتند نشان داد که تزریق وریدی پاراستامول یک ساعت قبل از لوه‌گذاری

می‌تواند میزان ضربان قلب را کاهش دهد ولی نمی‌توان داز تغییرات حاد فشار خون ممانعت کند (۳۶). در مطالعه دیگری تجویز خوراکی استامینوفن در بیمارانی که تحت جراحی پا قرار گرفتند با سلکوکسیب مقایسه شد. هر دو دارو اثر منفی بر پارامترهای همودینامیک بیماران نگذاشته و پیشنهاد کردند که استامینوفن و سلکوکسیب از این جهت داروهای بی‌خطری هستند (۳۲). نتایج ما نتیجه مقاله فوق را تأیید می‌کند و به نظر می‌رسد که تجویز خوراکی استامینوفن تغییری در پارامترهای همودینامیک نمی‌گذارد. از محدودیت‌های این مطالعه تفاوت در آستانه تحمل درد در افراد مختلف است که در واقع قضاوت در خصوص احساس واقعی درد بیمار را مشکل می‌کند. VAS و NRS دو ابزار ارزیابی درد هستند که کمترین مشکل را دارند و در بیشتر مطالعات استفاده می‌شوند (۳۷). تفاوت فردی جراحان و متخصصان بیهوشی نیز می‌تواند موجب بیاس شود. در این مطالعه تمامی جراحی‌ها توسط یک متخصص بیهوشی و یک جراح انجام شده است.

در این مطالعه برای نخستین بار، اثرات ضد دردی استامینوفن در بلوک رتروبولبار نشان داده شد. ملاتونین توانست علاوه بر کاهش درد طی بلوک رتروبولبار، میزان مصرف فنتانیل اضافی را نیز کاهش دهد. با توجه به دوزهای به کار رفته در این مطالعه و بی‌خطر بودن آنها در دوزهای بالاتر، به نظر می‌رسد که تجویز ملاتونین و استامینوفن بتواند تأثیر مطلوبی بر کنترل درد در بلوک رتروبولبار داشته باشد.

¹² . Kord Valeshabad



REFERENCES

1. Ryu JH, Kim M, Bahk JH, Do SH, Cheong IY, Kim YC. A comparison of retrobulbar block, sub-Tenon block, and topical anesthesia during cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 2009;19: 240-246.
2. Lens and Cataract. Vol. 11, Basic and Clinical Science Course. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2011-2012. p 1-275.
3. Nema HV, Nema N. Textbook of ophthalmology .6th edition, Jaypee brothers publishers, 2012; 253-290.
4. Feldman MA. Anesthesia for eye, in: Miler's Anesthesia, 18th edition, Philadelphia, Saunders, 2015; 2512-2522.
5. Gilbert J, Holt JE, Johnston J, Sabo BA, Weaver JS. Intravenous sedation for cataract surgery. *Anaesthesia* 1987, 42, 1063-1069.
6. MHamp KF, Marsch SC, Erb T, Drewe J, Schneider MC. Intravenous sedation for retrobulbar injection and eye surgery. diazepam and/or propofol? *Acta anaesthesiol Scand* 1996; 40. 535-8.
7. McHardy FE, Fortier J, Chung F, Krishnathas A, Marshall SI. A comparison of midazolam, alfentanil and propofol for sedation in outpatient intraocular surgery. *Can J Anaesth* 2000; 47. 211-214.
8. Allen D, Vasavada A. Cataract and surgery for cataract. *BMJ* 2006;333: 128 -132.
9. Navaleza JS, Pendse SJ, Blecher MH. Choosing anesthesia for cataract surgery. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19: 233-237.
10. Sauder G, Jonas JB. Topical versus peribulbar anaesthesia for cataract surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81. 596-599.
11. Nielsen PJ, Allerod CW. Evaluation of local anesthesia techniques for small incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1998;24. 1136-1144.
12. Khezri MB, Merate H. The effects of melatonin on anxiety and pain scores of patients, intraocular pressure, and operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. *Indian J Ophthalmol* 2013; 61. 319-24.
13. Frey K, Sukhani R, Pawlowski J, Pappas AL, Mikat-Stevens M, Slogoff S. Propofol Versus Propofol-Ketamine Sedation for Retrobulbar Nerve Block: Comparison of Sedation Quality, Intraocular Pressure Changes, and Recovery Profiles. *Anesth Analg* 1999, 89:317-321.
14. Melatonin Monograph. *Alternative Medicine Review* 2005, 10, 4. 326-336.
15. Andersen LPH, Werner MU, Rosenberg J, Gögenur I. Melatonin in Surgery and Critical Care Medicine. *J Anesth Clin Res* 2014; 5. 407.
16. Macleod AG, Ashford B, Voltz M, Williams B, Cramond T, Gorta L, et al. Paracetamol versus paracetamol-codeine in the treatment of post-operative dental pain: A randomized, double-blind, prospective trial. *Aust Dent J* 2002;47 (2): 147-151.
17. Linebarger EJ, Hardten DR, Shah GK, Lindstrom RL. Phacoemulsification and modern cataract surgery. *Surv Ophthalmol* 1999;44(2):123-147.
18. Naguib M, Gottumukkala V, Goldstein PA. Melatonin and Anesthesia: a clinical perspective. *J Pineal Res* 2007; 42: 12-21.
19. Ismail SA, Mowafi HA. Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. *Anesth Analg* 2009; 108:1146-1151.
20. Caumo W, Levandovski R, Hidalgo M. Preoperative Anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pain* 2009;10(1): 100-108.
21. Mowafi HA, Ismail SA. Melatonin improves tourniquet tolerance and enhances postoperative analgesia in patients receiving intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 2008;107(4): 1422-1426.
22. Naguib M, Samarkandi AH. The comparative dose-response effect of melatonin and midazolam for premedication of adult's patients: A double-blinded placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2000; 91:473-479.
23. Khezri MB, Oladi MR, Atlasbaf A. Effect of melatonin and gabapentin on anxiety and pain associated with retrobulbar eye block for cataract surgery: A randomized double-blind study. *Indian J Pharmacol* 2013;45(6): 581-586.
24. Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, Abrishami A, Chung F. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period. *Anesthesiology* 2010; 113:9.
25. Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Möller AM. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 4, Art. No. CD009861. DOI: 10.1002/14651858 CD009861 pub2.
26. Möller P, Sindet-Pedersen S, Petersen CT, Juhl GL, Dillenschneider A, Skoglund LA. Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *Bri J Anaesth* 2005; 94. 642-648.

27. Sener M, Ozgur Pektas Z, Yilmaz I, Turkoz A, Uckan S, Donmez A, et al. Comparison of preemptive analgesic effects of a single dose of non opioid analgesics for pain management after ambulatory surgery: A prospective, randomized, single-blind study in Turkish patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 2005;66(6): 541-551.
28. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Rev* 2006; 12(3-4): 250-275.
29. Issioui T, Klein KW, White PF, Watcha MF, Coloma M, Skrivaneck GD, et al. The efficacy of premedication with celecoxib and acetaminophen in preventing pain after otolaryngologic surgery. *Anesth Analg* 2002;94(5): 1188-1193.
30. Kesimci E, Gümtüş T, İzdeş S, Sen P, Kanbak O. Comparison of efficacy of dexketoprofen versus paracetamol on postoperative pain and morphine consumption in laminectomy patients. *Agri* 2011;23(4): 53-59.
31. Hynes D, Mc Carroll M, Hiesse-Provost O. Analgesic efficacy of parenteral paracetamol (propacetamol) and diclofenac in post-operative orthopaedic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 374-381.
32. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesthesia* 2005; 94: 505-513.
33. Elia N, Lysakowski C, Tramér MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, non steroidal anti inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005 ;103(6): 1296-1304.
34. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of non steroidal anti-inflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects. *Anaesthesiology* 2005; 102:1249 – 1260.
35. Karvonen S, Salomäki T, Olkkola KT. Efficacy of oral paracetamol and ketoprofen for pain management after major orthopedic surgery. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008;30(9): 703-706.
36. Kord Valeshabad A, Nabavian O, Nourijelyani K, Kord H, Vafainejad H, Kord Valeshabad R, et al. Attenuation of Hemodynamic Responses to Laryngoscopy and Tracheal Intubation: Propacetamol versus Lidocaine-A Randomized Clinical Trial. *Anesthesiol Res Pract* 2014, Article ID 170247, 6 pages, doi: 0.1155/2014/170247.
37. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Breivik Hals EK, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth* 2008;101 (1): 17-24.