

Effects of Ketamine, Fentanyl and Paracetamol on Pain Intensity and Hemodynamic Parameters after Deep Vitrectomy

Shetabi HR, Moradi Farsani D*, Razani M

Department of anesthesia, school of medicine, Isfahan University of medical sciences, Isfahan, Iran.

* *Corresponding author.* Tel: +989133050830, Fax: +983143241452, E-mail: drdmoradi@gmail.com, dmoradi@med.mui.ac.ir

Received: Sep 10, 2021 Accepted: Feb 19, 2022

ABSTRACT

Background & objectives: The aim of this study was to evaluate the effects of preventive administration of ketamine, fentanyl and paracetamol on pain intensity and hemodynamic parameters after deep vitrectomy.

Methods: In this clinical trial, 80 candidates of deep vitrectomy surgery were randomly assigned into 4 groups (1-4) and received 0.5 mg / kg ketamine, 2 µg / kg fentanyl, 10 mg/kg of paracetamol and equivolume of normal saline respectively intravenous infusion during the last 15 minutes of surgery. Pain intensity and hemodynamic parameters were recorded and analyzed.

Results: Pain intensity was significantly higher in placebo group during the first 4 hours after operation ($p<0.01$), but no significant differences were observed between the study groups at 8 and 24 hours after operation in this regard. There were no significant differences between the three intervention groups in terms of pain intensity during the study. Also there were no significant differences between the 4 study groups regarding to hemodynamic parameters.

Conclusion: The use of each of the three intervention drugs significantly reduced the pain intensity compared to the control group without any hemodynamic derangement.

Keywords: Deep Vitrectomy; Fentanyl; Ketamine; Pain Intensity; Paracetamol

تأثیر کتامین، فنتانیل و پاراستامول بر شدت درد و پارامترهای همودینامیک پس از اعمال جراحی ویتراکتومی عمیق

حمیدرضا شتابی، داریوش مرادی فارسانی*، محمد رازانی

گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۱۳۳۰۵۰۸۳۰. فاکس: ۰۳۱۴۳۲۴۱۴۵۲. پست الکترونیک: drdmoradi@gmail.com و dmoradi@med.mui.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: هدف از انجام این مطالعه بررسی تأثیر تجویز پیشگیرانه کتامین، فنتانیل و پاراستامول بر پارامترهای همودینامیک و شدت درد پس از اعمال جراحی ویتراکتومی عمیق است.

روش کار: در این مطالعه کارآزمایی بالینی، ۸۰ بیمار کاندید عمل جراحی ویتراکتومی عمیق به طور تصادفی به ۴ گروه (۱ تا ۴) تقسیم شدند و ۱۵ دقیقه قبل از اتمام عمل به بیماران گروه اول ۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم کتامین، گروه دوم ۲ میکروگرم/کیلوگرم فنتانیل، بیماران گروه سوم ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم پاراستامول و به گروه پلاسبو نرمال سالین با حجم مشابه انفوزیون شد. شدت درد و متغیرهای همودینامیک مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها: شدت درد پس از عمل در همه زمان‌های اندازه گیری شده در ۴ ساعت اول بعد از عمل در گروه‌های مداخله از گروه شاهد به طور معنی‌داری کمتر بود ($p < 0/01$) ولی بعد از این زمان تا ۲۴ ساعت پس از عمل تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در این زمینه وجود نداشت. ضمناً در طی مطالعه تفاوت معنی‌داری بین سه گروه مداخله با یکدیگر در رابطه با شدت درد پس از عمل وجود نداشت. همچنین پارامترهای همودینامیک در طول مطالعه در بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: کاربرد داروهای مذکور در گروه‌های مداخله باعث کاهش معنی‌دار شدت درد بدون ایجاد تغییرات و عوارض همودینامیک بعد از عمل ویتراکتومی عمیق گردید.

واژه‌های کلیدی: کتامین، فنتانیل، پاراستامول، شدت درد، ویتراکتومی عمیق

دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۱۹ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۳۰

مقدمه

درد پس از عمل جراحی شایع می‌باشد و باعث افزایش خطر بروز عوارض جانبی و مدت بستری بیماران می‌گردد و پیشگیری و درمان آن یکی از موضوعات اصلی در مراقبت‌های بعد از عمل می‌باشد [۱، ۲]. همچنین حفظ شرایط پایدار همودینامیک حین و بعد از عمل باعث بهبودی

سریع‌تر و سرانجام بهتر در بیماران می‌شود. ضددردهای اپیوئیدی در خط اول کنترل درد پس از عمل جراحی قرار دارند ولی به علت اثرات جانبی و خطر وابستگی به آنها، تلاش‌های بسیاری صورت گرفته است تا از ترکیبات جایگزین استفاده شود و اخیراً استفاده از داروهای مانند استامینوفن (پاراستامول) و کتامین و داروهای ضد التهابی،

استفاده از داروهایی اپیوئیدی مانند فنتانیل را در کنترل درد محدودتر کرده است [۳].

کتامین از مشتقات فن سیکلیدین، آنتاگونیست گیرنده ان متیل دی آسپاراتات (NMDA) است که با جلوگیری از اثر انتقال دهنده عصبی تحرکی گلوتمات بر این گیرنده‌ها، اثر بی‌هوش‌کنندگی خود را اعمال می‌کند. کتامین بر گیرنده‌های اپیوئیدی نیز تاثیر می‌کند و موجب بلوک گیرنده‌های درد شده و بدون ایجاد دپرسیون تنفسی

موجب بی‌دردی می‌گردد [۷-۴]. می‌توان از این ترکیب به تنهایی یا همراه با سایر داروها برای ایجاد آرامبخشی و بی‌دردی ضمن اقدامات تشخیصی و درمانی استفاده نمود و در دوزهای کم (۰/۳ میلی گرم / کیلو گرم) با حداقل اثرات فیزیولوژیک، علائم روانشناختی خفیف و همچنین نیست‌آگموس و دوبینی همراه است. دوز ساب‌آنستیک ایده آل کتامین ۰/۱ تا ۰/۳ میلی گرم / کیلو گرم به صورت بولوس و ۰/۳-۰/۱ mg/kg/h به صورت انفوزیون است [۱۲-۸]. پاراستامول از دسته داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی است که در کنترل دردهای خفیف تا متوسط قابل استفاده است و علاوه بر خواص آنالژژیک می‌تواند عوارضی مثل تاکیکاردی و افزایش فشارخون و هیپاتوتوکسیسیته و نفروتوکسیسیته داشته باشد [۱۲، ۱۱، ۵].

فنتانیل یک داروی اپیوئید کوتاه اثر است و اضافه کردن آن به داروهای بی‌حسی موضعی در بیهوشی نخاعی سبب افزایش مدت زمان بی‌دردی بعد از عمل جراحی می‌شود و دارای قدرت ضددردی ۷۵ تا ۱۲۵ برابر مورفین می‌باشد [۱۳]. استفاده از ترکیب فنتانیل و سایر داروهای آرامبخش در فرآورده‌های دردناک با بی‌دردی و بیدارشدن سریع بیماران همراه است و در مطالعات خطر دپرسیون تنفسی با ترکیب فنتانیل- پروپوفول گزارش شده است [۹].

مرادی و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی تاثیر متوکلوپرامید، کتامین و استامینوفن در درد بیماران بعد از جراحی کاتاراکت پرداختند و گزارش کردند که هر سه دارو در کاهش درد موثر بودند ولی تفاوتی بین گروه‌ها از نظر درد وجود نداشت [۵]. مطالعه دیگری به بررسی تاثیر پاراستامول و ترکیب آن با کتامین در کاهش درد پس از عمل تونسیلکتومی پرداخت و نتایج نشان داد که بیماران که داروی ترکیبی دریافت کرده بودند درد کمتری در مقایسه با پاراستامول داشتند [۱۴]. از آنجایی که بیماران کاندید عمل ویتراکتومی اکثراً دچار فشار خون و دیابت هستند و ریسک عوارض قلبی- عروقی و تغییرات شدید فشار خون در آنها زیاد است و این جراحی غالباً تحت بیهوشی عمومی انجام می‌شود، بهتر است روشی را برای بیهوشی انتخاب نماییم که قادر به ایجاد بی‌دردی مناسب در طی عمل جراحی، همراه با زمان ریکاوری کوتاه و حداقل تغییرات همودینامیک و عوارض جانبی باشد [۲]. از طرفی، استفاده از داروهای مخدر جهت کنترل درد بعد از عمل معمولاً با عوارض متعددی مانند سرکوب سیستم تنفسی همراه است، بنابراین جایگزینی دارویی موثر جهت کنترل درد بعد از عمل جراحی تقریباً ضروری به نظر می‌رسد، همچنین بر اساس بررسی‌های انجام شده، تاکنون تحقیق جامعی در رابطه با مقایسه تاثیر سه ترکیب دارویی فنتانیل، پاراستامول و کتامین بر پارامترهای همودینامیک و درد حاد پس از عمل جراحی ویتراکتومی عمیق انجام نشده بود، بنابراین این مطالعه با همین هدف طراحی و اجرا گردید.

روش کار

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسویه کور شاهددار (به منظور دوسویه کور بودن مطالعه از دو فرد متفاوت استفاده شد به طوری که متخصص بیهوشی داروها را تجویز کرد و فرد دیگری که از نوع داروی به کار برده شده اطلاعی نداشت به

جمع‌آوری داده‌ها و تجزیه و تحلیل اطلاعات پرداخت. همچنین بیمار نیز از نوع ترکیب دارویی بکاررفته اطلاعی نداشت) می‌باشد و حاصل پایان نامه دکتری پزشکی دارای کد اخلاق IR.MUI.MED.REC.1399.787 و کد ثبت در مرکز ثبت کارازمایی بالینی ایران IRCT20201213049697N1 در سال ۱۳۹۹-۱۳۹۸ در مرکز آموزشی-درمانی فیض اصفهان انجام گرفت.

تعداد ۸۰ بیمار کاندید عمل جراحی الکتیو و بترکتومی عمیق به روش بیهوشی عمومی در محدوده سنی ۸۰-۴۰ ساله و کلاس ۱ و ۲ ASA و عدم داربودن این شرایط: بارداری، سابقه اعتیاد به سیگار، مواد مخدر و الکل، عدم توانایی صحبت کردن، ملیت غیرایرانی، وزن بیش از ۱۰۰ کیلوگرم، درد مزمن بیش از ۶ ماه، حساسیت به مواد مخدر یا NSAID و داروهای مورد مطالعه، ابتلا به سایکوز، اضطراب واضح قبل از عمل و سابقه مصرف داروهای ضداضطراب وارد مطالعه شدند. در صورت بروز وقایعی مثل ایست قلبی بیمار حین عمل جراحی و بروز عوارض شدید بعد از جراحی مثل خونریزی یا انصراف بیمار از ادامه شرکت در طرح، بیمار از مطالعه خارج شد.

روش نمونه‌گیری به شیوه آسان انجام شد. حجم نمونه با استفاده از فرمول حجم نمونه جهت مقایسه نسبت‌ها و با سطح اطمینان ۹۵٪، توان آزمون ۸۰٪ و حداقل اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مداخله و شاهد که به میزان ۰/۲ در نظر گرفته شد، به تعداد ۲۰ نفر در هر گروه برآورد گردید.

بیماران قبل از اجرای مطالعه با استفاده از نرم افزار تخصیص تصادفی^۱ در چهار گروه (گروه ۱ دریافت‌کننده کتامین، گروه ۲ دریافت‌کننده فنتانیل و گروه ۳ دریافت‌کننده پاراستامول و گروه ۴ دریافت‌کننده پلاسبو) توزیع شدند. برای

تصادفی‌کردن نوع داروی بیماران، تعداد ۸۰ عدد پاکت آماده شده و در داخل هر ۲۰ پاکت نام یک روش دارویی مشخص شده و هنگام ورود بیمار به اتاق عمل یکی از پاکت‌ها به طور تصادفی برای بیمار انتخاب و روش دارویی مورد نظر برای بیمار به شرح زیر مورد استفاده قرار گرفت.

پانزده دقیقه قبل از اتمام عمل با هماهنگی جراح، تزریق داروهای مورد مطالعه کتامین (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم)، فنتانیل (۲ میکروگرم/کیلوگرم) و پاراستامول (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) انجام شد. حجم داروهای فوق توسط محلول استریل نرمال سالین به ۱۰۰ سی‌سی رسانده شد و داروها ظرف مدت ۱۵ دقیقه انفوزیون وریدی شد و به بیماران گروه شاهد ۱۰۰ سی‌سی سالین نرمال استریل به روش مشابه سایر گروه‌ها تزریق شد. در هر سه گروه، زمانی که عمل جراحی تمام شد و بیماران کرایتریای لازم را به دست آوردند اکستوبه و به ریکاوری و سپس به بخش چشم پزشکی منتقل شدند. بیهوشی در هر سه گروه توسط داروی هوشبر پروپوفول به میزان ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم و داروی شل‌کننده عضلانی آتراکوریوم به میزان ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و سوفنتانیل به میزان ۰/۱ میکروگرم بر کیلوگرم وریدی انجام شد و نگهداری بیهوشی توسط گاز ایزوفلوران ۱/۲ درصد و مخلوط O_2-N_2O با نسبت ۵۰٪ صورت گرفت.

پارامترهای همودینامیک شامل فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، فشار متوسط شریانی، تعداد ضربان قلب در دقیقه و درصد اشباع اکسیژن هموگلوبین خون شریانی (spO_2) بلافاصله قبل از شروع عمل، دقایق ۱۵، ۳۰ و ۶۰ حین عمل و سپس در بدو ورود به ریکاوری، دقایق ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه و در ساعات ۲، ۴، ۸ و ۲۴ بعد از ورود به ریکاوری سنجیده و ثبت شدند. شدت درد بر اساس مقیاس دیداری درد در بدو ورود به ریکاوری، دقایق ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه و در ساعات ۲، ۴، ۸ و ۲۴ بعد از ورود به ریکاوری سنجیده

^۱ Random Allocation Software

و ثبت شدند. در صورتی که میزان مقیاس دیداری درد بیمار بیش از ۳ بود پتیدین وریدی با دوز ۵/۰ میلی گرم/کیلوگرم تزریق شد. ضمناً در صورت کاهش فشارخون سیستولیک به میزان بیش از ۲۰ درصد مقادیر پایه قبل از القای بیهوشی و یا ضربان قلب کمتر از ۴۰ ضربه در دقیقه، ابتدا تجویز مایع داخل وریدی و در صورت عدم پاسخ به ترتیب از داروی افدرین یا اتروپین استفاده شد. کاهش داروی هوشبری فقط در موارد افت فشارخونی که به جایگزینی مایع یا درمان برادیکاردی پاسخ ندادند

در نظر گرفته شد. بعد از ۲۴ ساعت، نحوه رضایتمندی بیماران به صورت کیفی (کاملاً ناراضی، ناراضی، راضی و کاملاً راضی) جمع آوری شد. همچنین طول زمان عمل جراحی و ریکاوری بیماران نیز ثبت و بررسی شد.

یافته‌ها

همان طور که جدول ۱ نشان می‌دهد تفاوت معناداری بین گروه‌ها بر حسب سن، وزن، جنسیت و کلاس ASA مشاهده نشد.

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران براساس گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه پاراستامول	گروه کتامین	گروه فنتانیل	گروه شاهد	P-value
سن (سال)	۶۵/۶۵±۵/۶۴	۶۵/۸۰±۳/۹۲	۶۴/۶۵±۴/۶۹	۶۴/۳۵±۵/۹۰	۰/۷۲۱
وزن (کیلوگرم)	۷۹/۲۵±۷/۷۳	۸۲/۵۰±۷/۷۴	۸۱/۵۰±۸/۴۶	۷۷/۴۵±۷/۱۷	۰/۱۷۵
جنس	مرد	۱۰	۱۱	۱۰	۰/۸۶۵
	زن	۱۱	۹	۱۰	
کلاس ASA	ASA2	۱۸	۱۸	۱۸	۰/۷۷۴
	ASA1	۲	۲	۲	

آزمون تی مستقل (Student t-test)، کای-دو (Chi-square) مورد استفاده قرار گرفت. $p < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

همان گونه که در جدول ۲ مشخص می‌باشد بیشترین میزان رضایتمندی بیماران (گزینه کاملاً راضی) مربوط به داروی فنتانیل با فراوانی ۳ مورد می‌باشد. همچنین

کمترین میزان رضایتمندی مربوط به گروه شاهد است. جدول ۲ توزیع فراوانی رضایتمندی بیماران در گروه‌های مختلف دارویی را نشان می‌دهد.

جدول ۲. توزیع فراوانی رضایتمندی بیماران در گروه‌های مورد مطالعه

میزان رضایت بیمار	فنتانیل	پاراستامول	کتامین	شاهد	P
کاملاً راضی	۳ (۱۵٪)	۱ (۵٪)	۲ (۱۰٪)	۰	۰/۰۲۷
راضی	۱۷ (۸۵٪)	۱۹ (۹۵٪)	۱۸ (۹۰٪)	۱۵ (۷۵٪)	۰/۶۵۰
ناراضی	۰	۰	۰	۳ (۱۵٪)	۰/۰۰۱
کاملاً ناراضی	۰	۰	۰	۲ (۱۰٪)	۰/۰۰۲
کل	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰	

تفاوت معناداری بین متغیرهای همودینامیک شامل فشار خون سیستولیک، دیاستولیک، فشار متوسط شریانی، تعداد ضربان قلب در دقیقه و درصد اشباع اکسیژن خون شریانی بین گروه‌های مطالعه در زمان‌های مختلف وجود نداشت (جدول ۳).

(آزمون‌های آنالیز واریانس یک طرفه^۱، کروسکال والیس^۲ و آنالیز واریانس با اندازه‌های مکرر^۳ مورد استفاده قرار گرفت. $p < ۰/۰۵$ معنادار در نظر گرفته شد.

^۱ One Way ANOVA

^۲ Kruskal-Wallis Rank-Sum

^۳ ANOVA with Repeated Samples Test

جدول ۳. متغیرهای همودینامیک در زمان‌های مطالعه بین گروه‌ها

P2	P1	۲۴ ساعت	۸ ساعت	۴ ساعت	۲ ساعت	۶۰ دقیقه	۳۰ دقیقه	۱۵ دقیقه	ورود به ریکاوری	۲ ساعت	۶۰ دقیقه	۳۰ دقیقه	۱۵ دقیقه	قبل از شروع عمل	قبل عمل				
۰,۴۶۰	<۰,۰۰۱	119.90	120.36	119.06	120.50	119.90	116.06	116.90	115.90	116.06	115.90	115.90	116	115.90	118.52	میانگین	فنتانیل (N=20)	فشار خون سیستولی	
		3.09	3.59	3.36	4.09	3.09	3.36	3.69	3.09	3.36	3.۶9	3.09	3.64	3.09	4.02	انحراف معیار			
	<۰,۰۰۱	121.52	121.36	120.90	120.55	120.36	121.90	117.36	116.36	115.90	116.06	116.36	115.60	116.90	117.38	میانگین	پاراستامول (N=20)		
		2.45	3.19	3.09	3.59	3.39	3.89	1.99	3.59	3.09	3.36	3.59	3.59	3.29	4.48	انحراف معیار			
	<۰,۰۰۱	120.36	119.90	121.36	119.36	119.90	120.57	116.36	116.90	115.36	116.36	115.90	116.06	115.10	119.25	میانگین	کتامین (N=20)		
		3.59	5.02	3.08	3.59	3.09	3.24	3.59	2.37	5.69	3.59	3.09	3.36	4.85	2.36	انحراف معیار			
	<۰,۰۰۱	119.90	118.36	121.36	119.90	121.36	120.36	116.90	115.36	116.85	117.90	115.36	116.36	115.80	120.19	میانگین	کنترل (N=20)		
		3.09	3.89	3.59	5.09	3.10	3.09	2.17	3.59	3.06	2.09	3.09	3.59	3.80	4.28	انحراف معیار			
			0.318	0.500	0.061	0.365	0.564	0.659	0.100	0.053	0.145	0.349	0.607	0.757	۰,۴۵۲	Pvalue 3		
	۰,۵۳۰	<۰,۰۰۱	85.20	81.28	81.24	81.52	82.36	81.20	81.04	75.20	73.15	80.5	79.25	78.25	73.20	72.85	میانگین		فنتانیل (N=20)
6.59			8.40	8.68	8.92	9.32	4.30	7.44	2.41	6.08	7.38	6.42	8.05	4.32	3.51	انحراف معیار			
<۰,۰۰۱		82.36	82.20	81.39	81.88	82.38	81.24	81.40	74.10	74.90	80.60	79.60	76.25	74.15	74.35	میانگین	پاراستامول (N=20)		
		6.35	10.07	6.37	10.85	5.36	2.32	8.29	3.93	3.59	5.87	6.59	10.45	5.41	4.15	انحراف معیار			
<۰,۰۰۱		81.99	85.12	85.20	85.20	84.48	84.05	81.40	74.55	74.55	80.60	76.69	79.60	75.65	74.35	میانگین	کتامین (N=20)		
		5.67	6.68	6.88	6.15	5.83	3.29	6.29	3.85	7.05	5.87	7.02	6.59	4.67	2.56	انحراف معیار			
<۰,۰۰۱		84.32	85.28	85.20	83.20	82.50	83.30	81.30	73.80	74.85	79.25	77.05	76.69	73.30	75.15	میانگین	کنترل (N=20)		
		6.02	5.63	6.88	4.25	5.31	7.36	7.99	4.43	3.40	9.34	7.35	7.02	3.23	2.71	انحراف معیار			
			0.325	0.318	0.500	0.081	0.365	0.564	0.659	0.100	0.053	0.145	0.349	0.607	0.757	۰,۲۳۶	Pvalue 3		

۰.۲۴۱	<۰,۰۰۱	89.32	86.35	94.12	89.44	84.68	87.20	96.48	87.48	85.80	82.20	84.68	84.64	85.52	85.36	میانگین	فنتانیل (N=20)	فشار خون متوسط شریانی
		7.99	8.33	8.54	9.30	8.74	1.84	1.78	6.83	11.03	10.07	9.17	8.12	9.57	9.95	انحراف معیار		
	<۰,۰۰۱	89.32	91.88	84.64	93.64	89.76	89.12	93.84	89.32	86.28	85.20	89.12	89.56	89.32	91.56	میانگین	پاراستامول (N=20)	
		7.25	6.74	8.98	8.07	9.15	6.68	2.72	7.49	8.15	6.88	9.26	9.60	10.49	10.12	انحراف معیار		
	<۰,۰۰۱	90.92	94.92	91.24	90.56	87.30	90.01	89.84	88.64	92.72	90.80	91.24	91.60	91.80	90.92	میانگین	کتامین (N=20)	
		4.23	4.47	4.56	4.50	17.99	8.67	5.11	8.98	3.86	5.03	4.21	4.45	4.73	5.13	انحراف معیار		
	<۰,۰۰۱	86.35	84.68	95.96	89.20	95.20	85.20	90.60	92.72	87.20	85.90	86.95	86.25	82.015	86.86	میانگین	کنترل (N=20)	
		8.24	9.17	6.98	6.07	6.88	9.30	7.15	3.86	2.30	2.25	2.72	2.57	3.66	2.42	انحراف معیار		
		0.256	0.103	0.520	0.169	0.091	0.203	0.228	0.085	0.121	0.425	0.064	0.646	0.061	0.081	Pvalue 3		

۰.۲۵۸	<۰,۰۰۱	۹۷.۹۹	98.16	97.20	97.08	96.68	96.84	96.68	97.64	98.01	97.32	96.88	96.76	97.08	95.84	میانگین	فنتانیل (N=20)	درصد اشباع اکسیژن خون
		۱.۶۹	1.79	1.84	1.65	1.40	5.11	1.40	1.62	1.70	1.77	1.92	1.61	1.57	5.11	انحراف معیار		
	<۰,۰۰۱	۹۷.۳	97.64	97.56	97.44	95.48	97.16	97.08	98.01	97.16	96.96	96.84	96.52	96.32	95.52	میانگین	پاراستامول (N=20)	
		۱.۵۹	1.62	1.52	1.60	1.78	1.40	1.57	1.70	1.40	1.98	1.74	1.41	1.70	1.68	انحراف معیار		
	<۰,۰۰۱	۹۶.۹	97.16	96.88	96.32	98.16	96.32	96.92	97.84	97.56	96.36	96.60	96.24	97.92	95.48	میانگین	کتامین (N=20)	
		۱.۴۶	1.40	1.61	1.67	1.79	1.70	1.80	1.72	1.52	1.72	1.15	1.76	1.80	1.78	انحراف معیار		
	<۰,۰۰۱	۹۷.۳۰	97.64	95.48	96.52	97.08	96.68	97.20	98.01	96.88	96.32	96.68	97.12	98.01	94.92	میانگین	کنترل (N=20)	
		۱.۳۹	1.62	1.78	1.41	1.57	1.40	1.84	1.70	1.92	1.70	1.40	1.54	1.70	4.47	انحراف معیار		
		۰.۲۳۶	0.248	0.611	0.066	0.207	0.340	0.110	0.086	0.429	0.078	0.191	0.152	۰.۱۱	0.072	Pvalue 3		

۰.۶۵۰	<۰,۰۰۱	82.32	81.28	81.24	81.52	81.84	81.20	81.04	79.35	79.35	76.50	76.25	79.25	79.25	76.25	میانگین	فنتانیل (N=20)	تعداد ضربان قلب در دقیقه	
		9.38	10.40	10.68	10.92	10.96	12.30	11.44	5.70	4.71	7.33	10.45	6.75	9.34	5.83	انحراف معیار			
	<۰,۰۰۱	81.25	82.28	82.20	81.88	80.80	81.24	81.40	81.90	75.70	79.60	79.55	76.85	80.60	78.05	میانگین	پاراستامول (N=20)		
		8.35	9.96	10.07	10.85	11.03	12.32	12.29	6.12	8.05	6.59	6.42	7.25	5.87	4.63	انحراف معیار			
	<۰,۰۰۱	83.23	85.28	85.12	85.20	85.20	84.48	84.60	77.85	81.20	76.69	75.35	76.25	78.90	82.58	میانگین	کتامین (N=20)		
		8.99	5.63	6.68	6.88	6.15	5.83	6.01	6.45	5.42	7.02	7.60	6.71	8.31	4.80	انحراف معیار			
	<۰,۰۰۱	79.32	77.95	78.50	78.55	77.50	78.25	73.30	77.65	79.25	80.25	77.70	77.05	81.15	80.5	میانگین	کنترل (N=20)		
		9.2	6.85	7.24	7.08	5.31	8.05	17.99	6.30	6.42	7.95	8.50	7.35	6.51	7.38	انحراف معیار			
			0.256	0.318	0.5۸۶	0.141	0.365	0.564	0.659	0.100	0.053	0.145	0.349	0.607	0.757	0.127	Pvalue 3		

همان طور که جدول ۴ نشان می‌دهد تفاوت معناداری بین میزان شدت درد در گروه‌های دارویی در همه زمان‌ها بجز ۸ و ۲۴ ساعت پس از عمل وجود دارد و درد در همه گروه‌ها نسبت به گروه شاهد کمتر است.

جدول ۴. میانگین شدت درد در گروه‌های مطالعه و زمان‌های اندازه‌گیری مختلف

متغیر	گروه پاراستامول	گروه کتامین	گروه شاهد	گروه فنتانیل	P-value
بدو ورود به ریکاوری	2±1.07	2.15±1.53	6.95±1.53	2±1.29	<0.001
۱۵ دقیقه اول	2.2±1.36	2.15±1.53	6.5±1.90	1.85±1.22	<0.001
۳۰ دقیقه اول	2.3±1.38	2.15±1.53	6.2±1.70	1.45±1.19	<0.001
۶۰ دقیقه اول	2.65±1.30	2.45±1.05	5.8±1.6	2.5±1.14	<0.001
۲ ساعت اول	2.85±0.74	2.85±0.81	4.95±1.53	2.8±0.76	<0.001
۴ ساعت اول	2.85±0.75	3.15±0.67	4.2±0.41	2.9±0.64	<0.001
۸ ساعت اول	3.05±0.45	3.1±0.44	3.65±1.18	3±0.64	0.256
۲۴ ساعت اول	3.65±0.67	3.15±0.58	3.45±1.27	3.85±0.58	0.119
P-value	0.021	0.145	<0.001	0.016	

آزمون‌های آنالیز واریانس یک طرفه، کروسکال والیس و آنالیز واریانس با اندازه‌های مکرر مورد استفاده قرار گرفت. $p < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

همانگونه که جدول ۵ نشان می‌دهد مدت زمان اکستوباسیون در گروه پاراستامول کمتر از دو گروه مداخله دیگر بود. همچنین مدت زمان بیهوشی در گروه کتامین کمتر از سه گروه فنتانیل و پاراستامول و شاهد بود. مدت زمان عمل جراحی در گروه پاراستامول بیشتر از دو گروه مداخله دیگر و البته کمتر از گروه شاهد و مدت زمان اقامت در ریکاوری وجود نداشت.

جدول ۵. زمان دریافت پتیدین، دوز مصرف پتیدین و تعداد دفعات مصرف پتیدین در در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه فنتانیل	گروه پاراستامول	گروه کتامین	گروه شاهد	P-value
اکستوبیشن	22.80±12.36	21.28±15.49	23.06±14.20	22.09±14.25	0.256
مدت زمان (دقیقه)	112±12.81	112±15.42	111±16.18	110.25±16	0.586
عمل	98±14.25	100.50±10.99	98±14.36	101±10.45	0.979
ریکاوری	120±7.38	120±9.73	121.50±4.5	118.5±6.70	0.858
تهوع و استفراغ	8	6	7	5	0.125
عوارض (تعداد بیمار)	7	8	9	7	0.256
کرامپ شکمی	3	4	3	2	0.325
فلاشینگ و گرگرفتگی	3	2	2	2	0.562
دیس ریتمی قلب					
زمان دریافت اولین دوز (دقیقه)	210.33±226.52	190.25±195.72	192.20±181.72	45.98±15.25	0.012
پتیدین	8.75±14.56	7.50±14.28	7.30±11.7	41.35±12.25	0.009
مجموع دوز دریافتی	1.16±0.42	1.20±0.44	1.12±0.20	2.15±0.65	0.015
تعداد دفعات تزریق					

آزمون‌های آنالیز واریانس یک طرفه، کروسکال والیس و آنالیز واریانس با اندازه‌های مکرر مورد استفاده قرار گرفت. $p < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

تهوع و استفراغ در گروه فنتانیل، کرامپ شکمی در گروه کتامین، فلاشینگ و گرگرفتگی در گروه پاراستامول و دیس ریتمی قلب در گروه فنتانیل بیشتر بود. ولی از نظر عوارض بین گروه‌های مختلف تفاوت محسوسی رویت نشد.

زمان دریافت اولین دوز، مجموع دوز دریافتی و تعداد دفعات تزریق در گروه فنتانیل بیشتر از دو گروه مداخله دیگر بود و البته زمان دریافت اولین تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌های حاصل از مطالعه وارد نرم افزار SPSS-19 شدند و با تست مجذور کای مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

بحث

میانگین شدت درد بر اساس مقیاس VAS بعد از عمل جراحی و پترکتومی عمیق نشان داد که تفاوت معناداری بین میانگین میزان شدت درد گروه‌های دارویی مختلف در زمان‌های قبل از ۸ ساعت پس از اتمام عمل مشاهده شد. در مطالعه‌ای که فارسانی و همکاران به مقایسه اثر پیشگیرانه کتامین، پاراستامول و متوکلوپرامید بر شدت درد پس از عمل جراحی کاتاراکت تحت بیهوشی عمومی پرداختند گزارش کردند که استفاده پیشگیرانه از متوکلوپرامید، کتامین و پاراستامول تاثیر مفیدی بر روی کاهش درد بعد از عمل جراحی کاتاراکت تحت بیهوشی عمومی دارد بطوری که درد بعد از عمل تا ساعت‌های بعد از عمل تسکین یافته و به دنبال آن میزان نیاز به داروی ضد درد کاهش یافت. اما تفاوت معناداری در میزان کاهش درد (بعد از عمل جراحی) بین این سه دسته دارویی مشاهده نشد [۵]. ایمانی و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی تاثیر ضد دردی کتامین و فنتانیل در جراحی شکمی پرداختند و بیماران را تحت تاثیر دو گروه دارویی (کتامین و فنتانیل + استامینوفن) قرار دادند و گزارش کردند که تفاوتی بین میزان درد دو

دوز در گروه شاهد کمتر از سایر گروه‌ها بود و مجموع و تعداد دوز دریافتی پتیدین در گروه شاهد از گروه‌های مداخله بیشتر بود، ولی از نظر مجموع دوز دریافتی پتیدین، تعداد دفعات تزریق و همچنین اولین زمان دریافت پتیدین وریدی بین گروه‌های مختلف تفاوت محسوسی وجود داشت ($p < 0.01$) به نحوی که گروه شاهد به تعداد دفعات بیشتر تزریق پتیدین و همچنین دوز بیشتری از پتیدین نیاز داشت.

گروه بعد از ۴۸ ساعت وجود نداشت [۱۵]. حیدری و همکاران به مقایسه تاثیر تجویز دو ترکیب دارویی کتامین و متوکلوپرامید با کتامین و پاراستامول بر روی درد پس از عمل جراحی پرداختند و گزارش کردند که بعد از ۱۲ و ۲۴ ساعت، شدت درد در گروه‌های دریافت کننده دارو نسبت به پلاسبو کمتر بود ولی تفاوتی بین این گروه‌ها مشاهده نشد [۹]. بنابراین به نظر می‌رسد که تفاوتی بین شدت درد بیماران (در طولانی مدت) در گروه‌های دارویی مختلف وجود ندارد.

در مطالعه حاضر، تفاوت معناداری بین فشار خون سیستولیک (SBP) در تمام زمان‌ها بعد از بیهوشی در گروه‌های دارویی مختلف مشاهده نشد. همچنین تفاوت معناداری بین فشار خون دیاستولیک (DBP) در تمام زمان‌ها در گروه‌های دارویی مختلف وجود نداشت. اوونگوا و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی تاثیر دوز پائین کتامین (۵/۰ میلی گرم/کیلوگرم) و فنتانیل (۱ میکروگرم/کیلوگرم) در بیمارانی که تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند پرداختند و گزارش کردند که تفاوت آماری معناداری بین SBP DBP دو گروه وجود نداشت [۱۳]. حیدری و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی مقایسه تاثیر آرامبخشی پروپوفول- کتامین با پروپوفول- فنتانیل در جراحی کاتاراکت پرداختند و گزارش کردند که شاخص فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در هیچ یک از زمان‌ها

بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت [۹]. یافته‌های این دو مطالعه با مطالعه حاضر هم راستا بود.

همچنین تفاوت معناداری در تعداد ضربان قلب در دقیقه حین بیهوشی در گروه‌های مختلف در زمان ۰، ۱۵ دقیقه، ۳۰ دقیقه، ۱ ساعت و ۲ ساعت مشاهده نشد. علاوه بر این، تفاوت معناداری بین تعداد ضربان قلب در دقیقه در گروه‌های مختلف بعد از بیهوشی مشاهده نشد. صنعتکار و همکاران در مطالعه‌ای به مقایسه اثر بخشی و عوارض دو ترکیب دارویی میدازولام- کتامین و میدازولام- فنتانیل جهت انجام سدیشن در عمل جراحی کاتاراکت در بزرگسالان پرداختند و گزارش کردند که تفاوتی بین تعداد ضربان قلب دو گروه مشاهده نشد (۱۰). اونگووا و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی تأثیر دوز پائین کتامین (۵/۰ میلی گرم/کیلوگرم) و فنتانیل (۱ میکروگرم/کیلوگرم) در بیمارانی که تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند پرداختند و گزارش کردند که تفاوت آماری معناداری بین تعداد ضربان قلب بیماران دو گروه وجود نداشت [۱۳]. بنابراین طبق نتایج مطالعه حاضر و مطالعه اونگووا به نظر می‌رسد که تعداد ضربان قلب / دقیقه حین و بعد از بیهوشی تحت تأثیر داروهای بیهوشی قرار نمی‌گیرد.

همچنین ارزیابی میانگین فشار خون شریانی حین استفاده از داروهای بیهوشی نشان داد که تفاوتی بین میانگین فشار خون شریانی در گروه‌های مختلف وجود نداشت. حیدری و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی مقایسه تأثیر آرامبخشی پروپوفول- کتامین با پروپوفول- فنتانیل در جراحی کاتاراکت پرداختند و گزارش کردند که میانگین فشار خون شریانی در هیچ‌یک از زمان‌ها بین دو گروه تفاوتی نداشت [۹] که با مطالعه حاضر همسو بود.

در مطالعه حاضر، میانگین مدت اقامت در ریکاوری بر اساس معیار جدول Modified Alderit Score بعد از عمل ویتراکتومی عمیق در هر گروه نشان داد که تفاوتی بین مدت زمان ریکاوری بین گروه‌های دارویی

مختلف وجود نداشت. حیدری و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی مقایسه تأثیر آرامبخشی کتامین با فنتانیل در جراحی کاتاراکت پرداختند و گزارش کردند که مدت زمان ریکاوری بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت [۹]. تارکیلا و همکاران در مطالعه‌ای که به بررسی ۷۵ کودک پرداختند گزارش کردند که مدت زمان ریکاوری در کودکانی که کتامین دریافت کردند. نسبت به کودکانی که فنتانیل دریافت کردند. تفاوت معناداری نداشت [۱۶]. در مطالعه‌ای که فارسانی و همکاران به بررسی مقایسه اثر پیشگیرانه کتامین، پاراستامول و متوکلوپرامید بر شدت درد پس از عمل جراحی کاتاراکت تحت بیهوشی عمومی پرداختند گزارش کردند که مدت زمان ریکاوری در گروه پاراستامول، پلازیل، کتامین و پلاسبو به ترتیب ۳۳/۳۳، ۳۱/۶، ۳۳/۳ و ۳۱/۷۵ بود و تفاوت آماری معناداری بین گروه‌ها مشاهده نشد [۱۵]. طبق یافته‌های مطالعه حاضر و مطالعات دیگر به نظر می‌رسد که نوع داروی دریافتی تأثیری بر مدت زمان ریکاوری ندارد.

فراوانی رضایتمندی بیماران در پایان ۲۴ ساعت اول بعد از عمل ویتراکتومی عمیق در هر گروه نشان داد که بیشترین مورد در تمام گروه‌های دارویی مربوط به گزینه موافق بود و اختلاف معناداری بین گروه‌ها بر حسب میزان رضایت مشاهده شد. در مطالعه‌ای که فارسانی و همکاران به بررسی مقایسه اثر پیشگیرانه کتامین، پاراستامول و متوکلوپرامید بر شدت درد پس از عمل جراحی کاتاراکت تحت بیهوشی عمومی پرداختند، گزارش کردند که اختلاف معناداری بین گروه‌های دارویی بر حسب میزان رضایت مشاهده نشد [۵]. حیدری و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی مقایسه تأثیر آرامبخشی کتامین با فنتانیل در جراحی کاتاراکت پرداختند و گزارش کردند که اختلاف معناداری بین دو گروه از نظر میزان رضایتمندی بیماران مشاهده نشد [۹]. با این حال به نظر می‌رسد که نحوه رضایتمندی بیماران در مطالعه ما هماهنگ با

عدم وجود اختلاف معنی‌دار بین سه گروه مداخله (کتامین، پاراستامول و فنتانیل در رابطه با شدت درد بعد از عمل باشد و از طرفی به نظر می‌رسد کل شرایط حاکم بر مطالعه میزان رضایتمندی بیماران در کل خوب بوده است. و از طرف دیگر به نظر می‌رسد تفاوت مطالعات مختلف مربوط به تفاوت محدوده سنی بیماران، کلاس ۱ و ۲ ASA و نوع داروی تجویزی می‌باشد.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به حجم نمونه کم، عدم بررسی بیماران دارای کلاس ASA بالاتر از ۲ و معیارهای عدم ورود نسبتاً زیاد اشاره نمود و توصیه می‌گردد مطالعات بیشتر با حجم نمونه بیشتر و معیارهای ورود بیشتر انجام گیرد.

نتیجه گیری

تفاوت معنی‌داری بین میزان شدت درد در گروه‌های دارویی در مدت ۴ ساعت پس از عمل مشاهده شد و

در همه گروه‌های دارویی نسبت به گروه شاهد کمتر بود. پس از ۸ ساعت تفاوت معناداری بین درد در تمام گروه‌ها مشاهده نشد. تفاوت معنی‌داری بین شاخص‌های همودینامیک حین و بعد از بیهوشی در گروه‌های دارویی رویت نشد. استفاده از هر کدام از سه دارو میزان مصرف مخدر را نسبت به گروه شاهد به طور چشمگیری کاهش داد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه، با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفت. نویسندگان از زحمات پرسنل محترم بیهوشی اتاق عمل بیمارستان فیض اصفهان تشکر و قدردانی می‌نمایند.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله تعارض در منافع ندارند.

References

1. Rahimi Varposhti M, Moradi Farsani D, Ali Kiaei B, Nazem Roaya B, Moosavi H. Effects of preemptive eye drops ketorolac plus Tetracaine on pain intensity and hemodynamic changes in cataract surgery. Arak Med Univ J. 2017 Spring; 20(3):68-79. [Full text in Persian]
2. Homaei M, Mehrbanian M, Hasani V, Mirdehghan M. Evaluation of pain after vitrectomy in patients receiving rectal diclofenac as Pre-emptive analgesia. J Iran Univ Med Sci. 2010 Winter; 16(69):63-69. [Full text in Persian]
3. Parish M. The effect of infusion intravenous paracetamol on the hemodynamic variables of pain on post anesthesia care unit after major surgery. Anesthesia J. 2017 Winter; 39(4):2-9. [Full text in Persian]
4. Nejati A, Moharari RS, Ashraf H, Labaf A, Golshani K. The ketamine/propofol combination provides adequate sedation and analgesia for painful. Acad Emerg Med. 2011 Aug;18(8):800-6.
5. Moradi Farsani D, Safari M, Heidari S.M, Shafa a. Comparative study of preemptive effects of ketamine, paracetamol, and metoclopramide on the postoperative pain of the patients following cataract surgery with general anesthesia. Scientific J Kurdistan Univ Med Sci. Aug-Sep 2019;24(3):134-142. [Full text in Persian]
6. Javdani M, Rahimi R, Barzegar Bafrouei A. Ketamine; Use, Abuse: Damages caused by its arbitrary use; A review article. Sabzavar J Univ Med. 2019 Spring-Summer;26 (2):263-271. [Full text in Persian]
7. Rahimzadeh P, Imani F, Alimian M, Behzadi B, Faiz S. Comparison between ketamine and acetaminophen administered at the end of anesthesia for pain management after hysterectomy. J Anesthesiology Pain Official J. 2013 Fall; 4(1):15-24. [Full text in Persian]
8. Arbabi S, Hemati Khatami A, Hossein Khan Z. The effect of preinduction low dose of intravenous Ketamine on homodynamic stability of parturient scheduled for elective cesarean section. J Guilan Univ Med Sci. 2007 Spring;16(61):30-39. [Full text in Persian]

9. Heidari S M, Shetabi H R, TarashiKashani S. Comparison between the effects of propofol-ketamine and propofol-fentanyl for sedation in cataract surgery. *Scientific J Kurdistan Univ Med Sci*. 2019 Spring-Summer; 24(2):30-40. [Full text in Persian]
10. Sanatkar M, Goudarzi M. The comparison of efficacy and complications of two premedication agents, midazolam-ketamine and midazolam-fentanyl in adult patients who underwent cataract surgery. *Tehran Univ Med J*. 2019 Spring; 77(3):172-178.[Full text in Persian]
11. Roberts E, Nunes VD, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75:552-9.
12. Shimia M, Parish M, Abedini N. The effect of intravenous paracetamol on postoperative pain after lumbar discectomy. *Asian Spine J*. 2014 Aug;8(4):400-4.
13. Ongewe A, Mung'ayi V, Bal R. Effect of low-dose ketamine versus fentanyl on attenuating the haemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation in patients undergoing general anaesthesia: a prospective, double-blinded, randomised controlled trial. *Afr Health Sci*. 2019 Sep; 19(3): 2752–63.
14. Khajavi MR, Sabouri M, Shariat Moharari R , Pourfakhr P, Najafi A, Etezadi F, et al . Multimodal analgesia with ketamine or tramadol in combination with intravenous paracetamol after renal surgery. *Nephrourol Mon*. 2016 Jul; 8(4):1-9.
15. Imani F, Faiz H R, Sedaghat M , Hajiashrafi M. Effects of adding Ketamine to Fentanyl plus Acetaminophen on postoperative pain by patient controlled analgesia in abdominal surgery. *Anesth Pain Med*. 2014 Feb;4(1):1-5.
16. Tarkkila P, Viitanen H, Mennander S, Annala P. Comparison of remifentanyl versus ketamine for paediatric day care adenoidectomy. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2003 Feb; 54(3):217-22.