

تأثیر اندانسترون بر تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی کوله سیستکتومی الکتیو در زنان بالای ۴۰ سال

دکتر منصور صفایی^۱، سارا صافی^۲

خلاصه

مقدمه: تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی عارضه‌ی شایعی است که باعث ناخوشی بیمار، افزایش زمان بستری و افزایش هزینه‌ها و در موارد شدید باعث دهیدراتاسیون، اختلال الکترولیتی، آسپیراسیون، پنومونی و حتی باز شدن بخیه‌ی محل جراحی می‌شود. با توجه به نتایج مثبت اندانسترون در کاهش این عارضه، در این مطالعه اثر پروفیلاکتیک آن را با دگزامتازون به عنوان یک داروی استاندارد طلایی، که به طور معمول استفاده می‌شود، مقایسه کردیم.

روش‌ها: این مطالعه یک مطالعه‌ی مداخله‌ای بود که در سال ۱۳۸۹ در مرکز آموزشی درمانی الزهراء (س) اصفهان انجام شد. افراد مورد مطالعه زنان کاندید عمل جراحی کوله سیستکتومی بیش از ۴۰ سال و وزن کمتر از ۹۰ کیلوگرم بودند. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه شاهد و مورد تقسیم شدند. گروه شاهد قبل از بیهوشی دگزامتازون و گروه مورد اندانسترون دریافت کردند و ۴، ۸، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل وضعیت تهوع و استفراغ بیماران بررسی و مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: فراوانی تهوع و استفراغ و رتبه‌ی تهوع ۴، ۸، ۱۲ ساعت بعد از عمل در گروه اندانسترون به طور معنی داری کمتر بود ولی در ۲۴ ساعت بعد از عمل تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. آزمون Repeated measure ANOVA نیز نشان داد روند بهبود تهوع تا ۲۴ ساعت بعد از عمل در گروه اندانسترون به طور معنی داری بهتر بود.

نتیجه‌گیری: طبق نتایج این مطالعه اندانسترون تأثیر مطلوبی در کنترل تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی کوله سیستکتومی الکتیو داشت و در صورتی که معنی برای مصرف آن وجود نداشته باشد می‌توان آن را به عنوان پروفیلاکسی تجویز نمود.

واژگان کلیدی: اندانسترون، دگزامتازون، تهوع و استفراغ بعد از عمل، کوله سیستکتومی.

مقدمه

شدت دستکاری حین عمل) و پس از عمل جراحی (ادامه‌ی درد، تغییر ناگهانی در وضعیت بیمار، شروع زود هنگام رژیم غذایی و استفاده از مسکن‌های مخدر) تقسیم می‌شوند (۱). تهوع و استفراغ پس از عمل جراحی در موارد شدید می‌تواند منجر به پنومونی آسپیراسیون، دهیدراتاسیون و باز شدن بخیه‌های جراحی، اختلالات متابولیک مانند آکالوز متابولیک، هیپوکالمی، هیپوکلرمی و هیپوناترمی شود. تاکنون تلاش‌های فراوانی در جهت کاهش این

تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی یک عارضه‌ی ناخوشایند می‌باشد که به طور کلی در ۸۰-۳۰ درصد بیماران بعد از عمل جراحی ایجاد می‌شود. عوامل خطر مؤثر برای بروز این حالت به سه گروه قبل از عمل (بالغین، زنان، سابقه‌ی ریفلاکس گاستروازوفاژیال، اختلال در تخلیه‌ی معده، سابقه‌ی مصرف سیگار و چاقی)، حین عمل (ایتوباسیون، داروهای بیهوشی، نوع و طول مدت عمل جراحی و

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای به شماره‌ی ۳۸۸۵۶۷ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ دانشیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

عمل جراحی کوله سیستکتومی الکتیو در مرکز آموزشی درمانی الزهرای (س) اصفهان در سال ۱۳۸۹ بود.

روش‌ها

در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی در سال ۱۳۸۹ در مرکز آموزشی درمانی الزهرای (س) اصفهان ۶۴ بیمار کاندید عمل کوله سیستکتومی الکتیو انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران زن بالای ۴۰ سال با وزن کمتر از ۹۰ کیلوگرم بود. بیماران مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای نظیر دیابت، فشار خون، هایپرلیپیدمی، آسم، بیماری حرکت (Motion sickness)، اختلالات گوش داخلی، نقص ایمنی و مشکلات گوارشی مانند گاستریت، اولسر پپتیک و یا ریفلاکس واضح قبل از عمل داشتند، همچنین بیمارانی که ۲۴ ساعت قبل از عمل داروی Antiemetic یا داروی ایجاد کننده‌ی تهوع و استفراغ مصرف کرده بودند و نیز بیمارانی که با شرکت در مطالعه موافق نبودند، وارد مطالعه نشدند. بیمارانی که امکان پی‌گیری آن‌ها وجود نداشت، نسبت به دارو حساسیت نشان دادند، نیاز به NG tube پیدا نمودند و یا مدت عمل جراحی آن‌ها بیشتر از ۱ ساعت طول کشیده بود از مطالعه خارج شدند. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه شاهد (گروه A) و مورد (گروه B) تقسیم شدند. قبل از عمل به همه‌ی بیماران یک آمپول رانیتیدین تزریق شد. ۱۰ دقیقه قبل از بیهوشی به بیماران گروه A، ۸ میلی‌گرم دگزامتازون و به بیماران گروه B، ۴ میلی‌گرم اندانسترون تزریق گردید.

داروی بیهوشی برای همه‌ی بیماران به طور یکسان نستونال ۷ میلی‌گرم، آتراکوریوم ۶ میلی‌گرم، فنتانیل

عارضه انجام شده است. به طور مثال، مطالعات حاکی از آن است که استفاده از داروهای بیهوشی کوتاه اثر و دستکاری کمتر حین عمل جراحی باعث کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی می‌شود. با وجود تمام این تلاش‌ها این پدیده همچنان به شکل یک معضل برای پزشک و بیمار باقی مانده است (۲).

در حال حاضر برای بسیاری از بیمارانی که بعد از عمل جراحی تهوع و استفراغ دارند از داروهایی مثل دگزامتازون و متوکلوپروماید استفاده می‌شود. این داروها عوارض متعددی مانند عوارض اکستراپیرامیدال، خواب آلودگی، افت فشار خون و دیس فوریا ایجاد می‌کنند (۳).

اندانسترون یک آنتاگونیست رقابتی نوع ۳ گیرنده‌ی ۵ هیدروکسی تریپتامین (HT5) است. این دارو یک ضد استفراغ قوی است که به خصوص برای درمان تهوع و استفراغ ناشی از داروهای ضد سرطان از قبیل سیس‌پلاتین مصرف می‌شود. از مصارف دیگر آن برای کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی است. دوز مورد استفاده جهت کاهش تهوع و استفراغ ۰/۱ تا ۰/۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و حداکثر ۴ میلی‌گرم می‌باشد. این دارو به شکل تزریق وریدی ظرف مدت ۵ دقیقه به حداکثر دوز خود در سرم می‌رسد. نیمه عمر اندانسترون در افراد بالغ سالم بالای ۴۰ سال حدود ۴ ساعت می‌باشد. این دارو اغلب خوب تحمل می‌شود و نسبت به سایر داروهای ضد استفراغ دیگر، دارای عوارض جانبی کمتری است. شایع‌ترین عوارض مربوط به اندانسترون که تاکنون گزارش گردیده است شامل یبوست، سردرد و ناراحتی‌های گوارشی می‌باشد.

هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی اثر پروفیلاکتیک اندانسترون با دگزامتازون در کاهش تهوع و استفراغ بعد از

اطلاعات به دست آمده وارد رایانه شد و به وسیله نرم افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

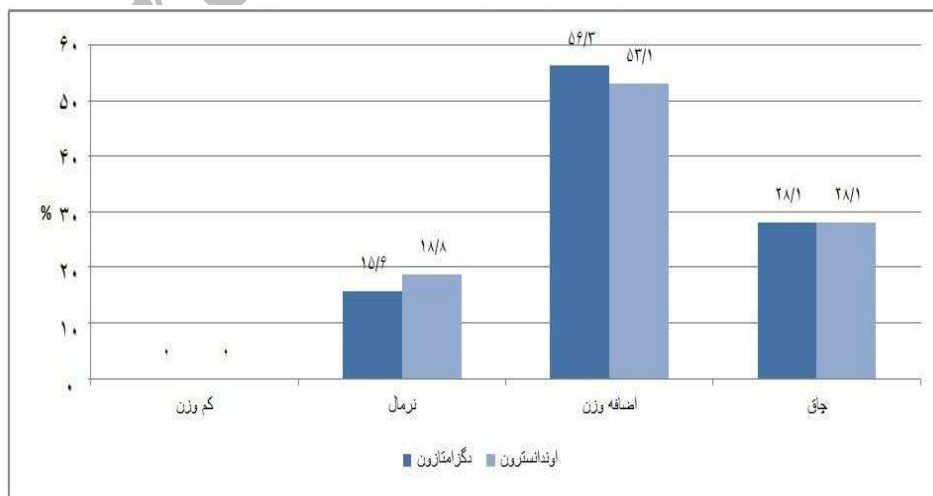
میانگین سن بیماران گروه دگزامتازون و اندانسترون به ترتیب $14/1 \pm 57/16$ و $13/6 \pm 57/1$ سال بود و طبق آزمون Student-t میانگین سن دو گروه تفاوت معنی دار نداشت ($P = 0/38$). میانگین شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) در دو گروه مذکور به ترتیب $3/1 \pm 27/41$ و $3/4 \pm 27/8$ کیلوگرم بر متر مربع بود و طبق آزمون Student-t میانگین BMI نیز در بین دو گروه متفاوت نبود ($P = 0/65$). نتایج در نمودار ۱ نشان داده شده است.

فراوانی تهوع متوسط و شدید در ۴، ۸ و ۱۲ ساعت بعد از عمل در گروه اندانسترون به طور معنی داری کمتر بود ($P < 0/05$)، ولی در ۲۴ ساعت بعد از عمل تفاوت معنی داری وجود نداشت. انجام آزمون آماری Mann-Whitney بر روی داده‌های مذکور نشان داد رتبه‌ی تهوع در ۴ ساعت بعد از عمل

۱/۵ میلی‌گرم و داروی نگهدارنده ایزوفلوران به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به همراه اکسیژن بود. داروی مخدر ضد درد بعد از عمل برای همه‌ی بیماران به طور یکسان پتیدین بود.

۴، ۸، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل وضعیت تهوع و استفراغ بیماران بررسی و در چک لیست ویژه‌ای ثبت شد. با توجه به این که تهوع یک شکایت (Symptom) است و توسط خود بیمار بیان می‌شود، برای اندازه‌گیری و بررسی آن از روش Visual analog scale (VAS) استفاده شد. یک خط‌کش که از صفر تا ده مدرج شده بود (به صورت کمی گسسته) در اختیار بیمار گذاشته شد. صفر معادل بدون تهوع و ده معادل بیشترین شدت تهوع بود. از بیمار خواسته شد که شدت تهوع خود را بین صفر تا ده مشخص کند [صفر: بدون تهوع، ۱ تا ۳: تهوع خفیف (Mild)، ۴ تا ۷: تهوع متوسط (Moderate) و ۸ تا ۱۰: تهوع شدید (Sever)].

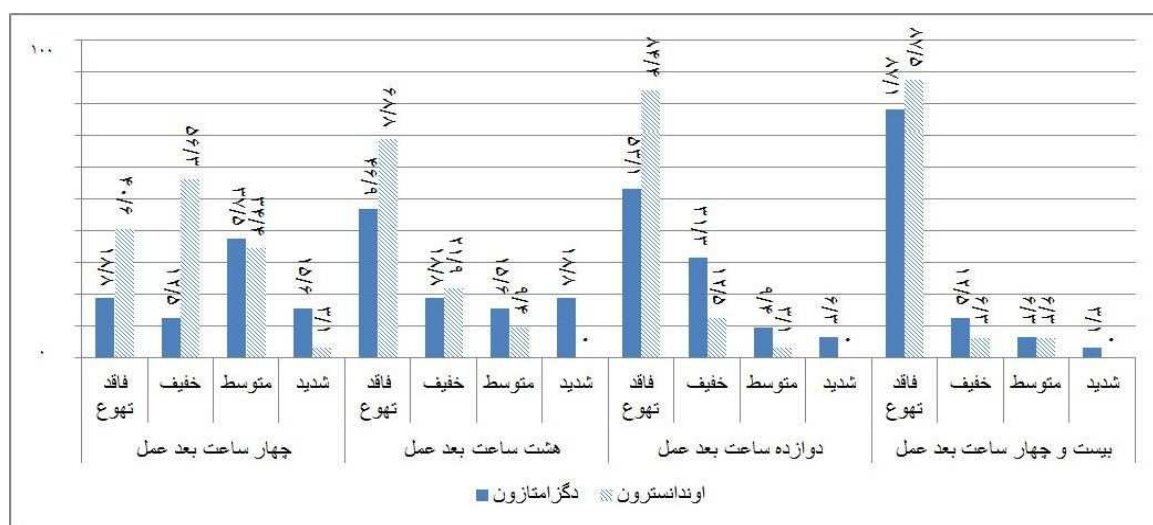
اطلاعات مورد نیاز شامل اطلاعات مربوط به وضعیت تهوع و استفراغ بعد از عمل و اطلاعات دموگرافیک بیماران در چک لیست ویژه‌ای که به همین منظور طراحی شده بود، ثبت گردید. در نهایت،



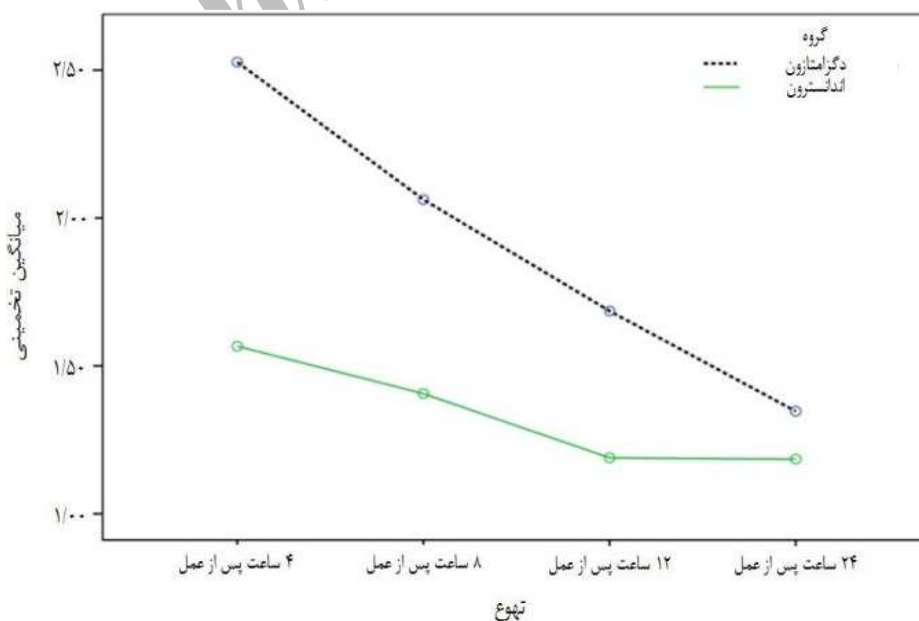
نمودار ۱. فراوانی افراد با وزن کم، وزن طبیعی، اضافه وزن و چاقی در دو گروه مورد مطالعه

همچنین انجام آزمون Repeated measure ANOVA بر روی داده‌ها نشان داد که روند بهبود تهوع تا ۲۴ ساعت بعد از عمل در گروه انداسترون به طور معنی‌داری بهتر بود ($P < 0/001$). در نمودار ۳، روند تغییرات شدت تهوع در دو گروه مورد بررسی نشان داده شده است.

($P < 0/001$)، ۸ ساعت بعد از عمل ($P < 0/023$) و ۱۲ ساعت بعد از عمل ($P < 0/006$) در دو گروه تفاوت معنی‌دار داشت، ولی در ۲۴ ساعت بعد از عمل تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/33$). در نمودار ۲ نتایج فوق را مشاهده می‌کنید.



نمودار ۲. درصد فراوانی شدت تهوع ۴، ۸، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل در دو گروه



نمودار ۳. روند تغییرات شدت تهوع در دو گروه

نداشت. فراوانی تهوع و استفراغ در ۴، ۸ و ۱۲ ساعت بعد از عمل در گروه اندانسترون به طور معنی‌داری کمتر بود، ولی در ۲۴ ساعت بعد از عمل تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. همچنین نتایج به دست آمده نشان داد که شدت تهوع تا ۲۴ ساعت بعد از عمل در گروهی که تحت درمان پروپیلاکسی با اندانسترون قرار گرفته بودند، کمتر بوده است.

نتایج مطالعات انجام شده در دنیا بیانگر این مطلب است که اندانسترون به صورت پروپیلاکسی تأثیر قابل ملاحظه‌ای در کنترل تهوع و استفراغ بعد از عمل دارد. Candioti و همکاران (۴) و همچنین Kim و همکاران (۵) نشان دادند که اندانسترون و سایر آنتاگونیست‌های سرتونین مثل گرانیسترون در کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی مؤثرند. Hammad و Rehan نیز تأثیر مثبت اندانسترون در کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی را در اعمال جراحی گوش میانی مشاهده کردند (۶).

مطالعات متعددی نیز در زمینه‌ی بررسی تأثیر اندانسترون در کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی کوله سیستکتومی انجام شده‌اند. از جمله در تحقیقات Gupta و همکاران مشخص شد که تجویز ضد تهوع‌ها مانند اندانسترون، گرانیسترون و متوکلوپروماید در کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک بسیار مؤثر بوده است (۷). بررسی‌های انجام شده توسط So و همکاران (۸) و همچنین Sandhu و همکاران (۹)، نشان دهنده‌ی تأثیر مثبت اندانسترون در کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی کوله سیستکتومی و اثر بهتر آن در مقایسه با متوکلوپروماید بود. اندانسترون در مقایسه با سایر داروها مثل متوکلوپروماید، دگزامتازون، دروپیدرول و گرانیسترون در کاهش تهوع و استفراغ

۴ ساعت بعد از عمل در گروه دگزامتازون ۱۲ نفر و در گروه اندانسترون ۳ نفر دچار استفراغ شده بودند (۳۷/۵ درصد در مقابل ۹/۴ درصد) و طبق آزمون χ^2 تفاوت دو گروه معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۸$). تعداد افرادی که ۸ ساعت بعد از عمل دچار استفراغ شده بودند در گروه دگزامتازون ۱۱ نفر (۳۴/۴ درصد) و در گروه اندانسترون ۳ نفر (۹/۴ درصد) بودند ($P < ۰/۰۱۶$). تعداد افرادی که ۱۲ ساعت بعد از عمل دچار استفراغ شدند در دو گروه دگزامتازون و اندانسترون به ترتیب ۴ (۱۲/۹ درصد) و ۳ نفر (۹/۴ درصد) بود، ولی طبق آزمون دقیق فیشر، تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود ($P = ۰/۷۱$). ۲۴ ساعت بعد از عمل در گروه دگزامتازون ۲ نفر (۶/۳ درصد) و در گروه اندانسترون ۱ نفر (۳/۱ درصد) دچار استفراغ شده بودند و طبق آزمون دقیق فیشر، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P = ۰/۹۹$). همچنین قابل ذکر است طبق آزمون Repeated measure ANOVA، هیچ گونه اثر متقابل بین سن و دارو و همچنین BMI و دارو مشاهده نشد (مقدار P به ترتیب ۰/۶۵ و ۰/۴۹ بود).

بحث

هدف اصلی از انجام این مطالعه، تعیین تأثیر اندانسترون بر تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی کوله سیستکتومی الکتیو بود. میانگین سن بیماران و BMI در دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت. سن و BMI از جمله عواملی است که احتمال می‌رود در بروز تهوع و استفراغ بعد از عمل تأثیرگذار باشد و با توجه به عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین دو گروه به نظر می‌رسد که اثر مخدوش‌کنندگی این دو عامل در این مطالعه وجود

است. لذا با توجه به کم عارضه بودن، در دسترس بودن و مقرون به صرفه بودن این دارو توصیه می‌شود برای کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی از این دارو به صورت پروفیلاکسی استفاده شود.

این مقاله حاصل انجام پایان نامه‌ی دوره‌ی دکترای پزشکی است که با شماره‌ی ۳۸۸۵۶۷ توسط معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت این معاونت انجام شد.

بعد از عمل دارای اثر بهتر و عوارض جانبی کمتر بوده است و برای بیماران بیشتر قابل تحمل می‌باشد (۹، ۴).

نتیجه‌گیری

مطالعات انجام گرفته در دنیا و مطالعه‌ی اخیر بر روی اندانسترون نشان داد که یک نوبت استفاده از این دارو از راه دهان یا تزریق وریدی قبل از عمل جراحی در جلوگیری از بروز تهوع و استفراغ بعد از عمل مؤثر

References

1. Yoo HK, Chung YT, Park DH, Wan SK. The observation of complications after general anesthesia. *The Journal of the Korean Society of Anesthesiologists* 2003; 2(4): 386-90.
2. Szarvas S, Chellapuri RS, Harmon DC, Owens J, Murphy D, Shorten GD. A comparison of dexamethasone, ondansetron, and dexamethasone plus ondansetron as prophylactic antiemetic and antipruritic therapy in patients receiving intrathecal morphine for major orthopedic surgery. *Anesth Analg* 2003; 97(1): 259-63.
3. Krobbuaban B, Pitakpol S, Diregpoke S. Ondansetron vs. metoclopramide for the prevention of nausea and vomiting after gynecologic surgery. *J Med Assoc Thai* 2008; 91(5): 669-74.
4. Candiotti KA, Nhuch F, Kamat A, Deepika K, Arheart KL, Birnbach DJ, et al. Granisetron versus ondansetron treatment for breakthrough postoperative nausea and vomiting after prophylactic ondansetron failure: a pilot study. *Anesth Analg* 2007; 104(6): 1370-3.
5. Kim EJ, Ko JS, Kim CS, Lee SM, Choi DH. Combination of antiemetics for the prevention of postoperative nausea and vomiting in high-risk patients. *J Korean Med Sci* 2007; 22(5): 878-82.
6. Hammad U, Rehan Q. Ondansetron and dexamethasone in middle ear procedures. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2003; 55(2): 97-9.
7. Gupta V, Wakhloo R, Mehta A, Dev Gupta S. Prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, granisetron and metoclopramide in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy under GA. *JK Science* 2008; 10(2): 74-7.
8. So JB, Cheong KF, Sng C, Cheah WK, Goh P. Ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *Surg Endosc* 2002; 16(2): 286-8.
9. Sandhu T, Tanvatharaphan P, Cheunjongkolkul V. Ondansetron versus metoclopramide in prophylaxis of nausea and vomiting for laparoscopic cholecystectomy: a prospective double-blind randomized study. *Asian J Surg* 2008; 31(2): 50-4..

Evaluation of Effect of Ondansetron on Nausea and Vomiting after Elective Cholecystectomy Surgery in Women Older than 40 Years

Mansour Safae MD¹, Sara Safi²

Abstract

Background: Postoperative nausea and vomiting is a common complication that cause patient's illness, increase of hospitalization duration and costs, and in severe cases lead to dehydration, electrolyte imbalance, aspiration and pneumonia and even opening of surgical site sutures. Giving attention to positive effect of Ondansetron in decreasing this complication we decided to evaluate its effect as prophylaxis and compare it with Dexamethasone as a gold standard and routine agent.

Methods: This project is an interventional study that has done in year 2010 in Alzahra hospital of Isfahan, Iran. In this study 64 women older than 40 years whose candidate for an elective cholecystectomy surgery were studied in 2 groups. Patients were divided randomly to 2 groups: case and control. Control group received Dexamethasone and case group received Ondansetron before surgery. 4, 8, 12 and 24 hours after surgery the incidence of nausea and vomiting in patients were compared between 2 groups.

Findings: The frequency of nausea and vomiting in 4, 8 and 12 hours after surgery was significantly lower in Ondansetron group but in 24 hours after surgery there was no difference between two groups. Repeated measure ANOVA test also demonstrated that the trend of improvement of nausea and vomiting in 24 hours after surgery was significantly better in Ondansetron group.

Conclusion: According to results of this study, Ondansetron has optimal effect in control of nausea and vomiting after elective cholecystectomy surgery and if there is no contraindication, we can prescribe it as prophylaxis.

Keywords: Ondansetron, Dexamethasone, Postoperative Nausea and vomiting, Cholecystectomy.

* This paper is derived from a medical doctorate thesis No. 388567 in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Associate Professor, Department of Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Student of Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Sara Safi, Email: dr.s_safi@yahoo.com