

## بررسی تأثیر فشارهای کم و زیاد گاز CO<sub>2</sub> حین لاپاراسکوپیک کوله سیستکتومی روی آنزیم های کبدی و مقایسه آن با روش باز

سهراب صیادی<sup>۱</sup>

محمد تقی ابراهیمی<sup>۱</sup>

علی رضا خلیلیان<sup>۲</sup>

فرشاد نقشوار<sup>۳</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** سنگ کیسه صفرا یکی از مشکلات شایع دستگاه صفراوی است. در حال حاضر درمان استاندارد آن کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک می باشد. گاز CO<sub>2</sub> که در حین لاپاراسکوپیک و جهت ایجاد دید کافی به حفره شکم تزریق می گردد ممکن است موجب افزایش آنزیم های کبدی شود. هدف از انجام این مطالعه بررسی تأثیر تزریق گاز با فشارهای کم و زیاد (۱۶-۱۲ bar) روی آنزیم ها و عملکرد کبدی و مقایسه آن با روش open می باشد.

**مواد و روش ها:** مطالعه حاضریک مطالعه کار آزمایی بالینی می باشد که به صورت matching clinical trial انجام پذیرفت. در این مطالعه نمونه ها (۶۰ نفر) از بیمارستان امام خمینی (ره) ساری جمع آوری شدند، بیماران به صورت راندوم در ۳ گروه لاپاراسکوپیک با فشار پایین گاز در حد ۱۲ میلی متر جیوه (۲۰ نفر)، لاپاراسکوپیک با فشار بالا در حد ۱۶ میلی متر جیوه (۲۰ نفر) و open (۲۰ نفر) قرار گرفتند. تست های کبدی شامل Bil، ALP، ALT، AST و LDH در ۳ نوبت قبل عمل، ۲۴ و ۷۲ ساعت بعد عمل سنجیده شد. تجزیه و تحلیل اطلاعات با کمک نرم افزار SPSS 15 و آزمون های repeat mesurment و Anova صورت گرفت.

**یافته ها:** تغییرات تست های کبدی در بین گروه های اول و دوم در قبل و بعد از عمل معنی دار بوده اما این تغییرات گذر است و با گذشت زمان به سطح اولیه افت نمود. در مورد گروه سوم تنها تغییرات AST و ALT قبل و ۲۴ ساعت بعد از عمل معنی دار بود که با گذشت زمان 72h به سطح اولیه برگشت نمود در مقایسه بین گروه ها تنها تفاوت LDH در قبل و ۲۴ ساعت بعد از عمل مابین گروه های اول و دوم معنی دار بود.

**استنتاج:** تزریق گاز به داخل شکم موجب تغییرات گذرای آنزیم های کبدی می گردد که پس از گذشت زمان به سطح اولیه افت می یابد.

**واژه های کلیدی:** فشار گاز، لاپاراسکوپیک، کوله سیستکتومی

### مقدمه

برداشت کیسه صفرا به روش جراحی بوده که از سال ۱۸۸۲ متداول است (۱،۲). با وجود این در حال حاضر

سنگ کیسه صفرا یکی از مشکلات شایع دستگاه صفراوی می باشد که بهترین درمان آن به صورت سنتی

E-mail: mot.ebrahimi@gmail.com

**مؤلف مسئول:** محمد تقی ابراهیمی - ساری: بلوار امیرمازندرانی، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی

۱. گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۱۲/۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۰/۱۲/۱۳ تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۱۱/۷

که معمولاً از فشار گاز ۱۴ میلی‌متر جیوه استفاده می‌شود و این در حالی است که فشار سیستم پورت بین ۷ تا ۱۰ میلی‌متر جیوه می‌باشد (۱۰). لذا امکان فشار بر سیستم پورت و تغییرات همودینامیک کبدی وجود دارد. برای رفع این تناقضات و همچنین بررسی این پدیده روی جمعیت بومی کشور و همچنین مقایسه هم‌زمان با روش جراحی باز این مطالعه طرح ریزی شد. لذا این مطالعه با هدف مقایسه کوله سیستمومی باز و لاپاراسکوپیک و مقایسه تأثیر فشارهای کم و زیاد گاز CO<sub>2</sub> حین لاپاراسکوپیک بر روی عملکرد کبدی انجام پذیرفت.

## مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی می‌باشد که به صورت matching clinical trial در بیمارستان امام خمینی (ره) شهرستان ساری در سال ۹۰ انجام پذیرفت. کلیه بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) که کاندید کوله سیستمومی بودند وارد مطالعه شدند. بیمارانی که BMI<sup>۲</sup> بالای ۳۰ و زیر ۱۹، سن بین زیر ۱۷ و بالای ۷۰ سال، کبد چرب گرید ۳ و ۴ و >15<sup>mm</sup> قطر CBD را در سونوگرافی، اختلال آنزیم کبدی LFT<sup>۳</sup> قبل از عمل، افت فشارخون، بارداری، پانکراتیت و جراحی سنگین قبلی شکم داشتند، وارد مطالعه نشدند. سپس اطلاعات دموگرافیک بیماران از قبیل سن، جنس، قد و وزن، BMI، و زمان عمل تهیه گردید. و از آنجایی که هر دو روش باز و لاپاراسکوپیک جزو روش‌های مورد استفاده برای بیماران بوده و محدوده فشار گاز CO<sub>2</sub> مورد استفاده نیز در محدوده ذکر شده قرار داشت ضمن توضیحات کافی پیرامون انجام این طرح و نحوه و میزان مشارکت برای بیماران، رضایت نامه کتبی نیز از آنان دریافت گردید. بیماران به صورت تصادفی در ۳ گروه قرار گرفتند. گروه اول تحت لاپاراسکوپیک با فشار گاز ۱۲، گروه دوم لاپاراسکوپیک با فشار ۱۶ و گروه سوم

درمان استاندارد طلایی برای سنگ‌های صفراوی روش لاپاراسکوپیک کوله سیستمومی می‌باشد چندین عامل نظیر برش‌های محدود، اقامت کوتاه در بیمارستان، عوارض کمتر و از سرگیری سریع‌تر عملکرد پس از جراحی موجب گرایش جراحان و بیماران به این روش شده است (۳-۱). در برخی مطالعات گذشته گزارش شده که جراحی‌های شکم و کوله سیستمومی سبب تغییر در آنزیم‌های کبدی می‌شود که می‌تواند به خاطر تأثیر داروهای بیهوشی یا نقصان خون رسانی حین عمل باشد (۴،۳). طبق گزارشات عوارض کوله سیستمومی به روش باز ۵ تا ۱۷ درصد است (۵،۱). در حالی که عوارض کوله سیستمومی به روش لاپاراسکوپیک ۲ تا ۱۰ درصد می‌باشد (۲،۱). اما اطلاعات کافی در مورد تغییرات آنزیمی بعد از لاپاراسکوپیک وجود ندارد و افزایش فشار داخل شکم بخاطر تزریق CO<sub>2</sub> و یا جذب CO<sub>2</sub> می‌تواند موجب افزایش آنزیم‌های کبدی گردد (۶). فشار متوسط گاز حین لاپاراسکوپیک ۱۶-۱۲ (bar) می‌باشد و فشار وریدی سیستم پورت در حد 7-10<sup>mm</sup> می‌باشد. لذا امکان فشار بر سیستم وریدی پورت وجود دارد. در برخی مطالعات ثابت شد که Lap<sup>۱</sup> تأثیری روی آنزیم‌های کبدی ندارد (۷، ۸). در بعضی دیگر از پژوهش‌ها تغییرات وجود داشت منتهی گذرا بوده و به سطح اولیه برگشت (۹، ۱۰). در برخی از مطالعات هم نشان داده شد که افزایش آنزیم‌ها بعد از 72L از جراحی کماکان وجود دارد (۴، ۱۱).

وضعیت قرارگیری بیمار در حین لاپاراسکوپیک به صورت ترندلبرگ و افزایش فشار داخل شکم به خاطر تجویز گاز CO<sub>2</sub> و جذب آن نیز می‌تواند بر روی کبد مؤثر باشد (۶) به طوری که در برخی مطالعات نشان داده شد که کوله سیستمومی لاپاراسکوپیک سبب کاهش پرفیوژن کبدی می‌گردد (۱۲، ۱۳) چون فشار گاز CO<sub>2</sub> استفاده شده در حین لاپاراسکوپیک بین ۱۲ تا ۲۰ می‌باشد

2. Body Mass Index  
3. Liver Function Test

1. laparoscopic

در بررسی‌های درون گروهی در گروه اول تغییرات آنزیم‌های کبدی قبل و ۲۴ ساعت بعد از عمل معنی‌دار بود که این تغییرات با گذشت ۷۲ ساعت به سطح اولیه برگشت کردند. در گروه دوم نیز تغییرات آنزیم‌های کبدی قبل و ۲۴ ساعت بعد از عمل معنی‌دار بود که با گذشت ۷۲ ساعت این تغییرات به سطح اولیه برگشت کرد و در مورد گروه سوم تنها تغییرات AST و ALT قبل و ۲۴ ساعت بعد از عمل معنی‌دار بود که این تغییرات با گذشت زمان ۷۲ ساعت به سطح اولیه برگشت کرد، ALP و LDH همچنان بالا باقی ماندند. فقط تغییرات LDH قبل و ۲۴ ساعت بعد از عمل در ما بین گروه‌های با فشار پایین و بالای گاز معنی‌دار بود. اما در سایر متغیرها بین روش باز و روش لاپاراسکوپی تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت ( $p > 0/05$ ).

## بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که فشار گاز لاپاراسکوپی موجب ایجاد تغییرات در تست‌های کبدی قبل و ۲۴ ساعت بعد از عمل می‌گردد که این تغییرات با گذشت زمان به سطح اولیه برگشت می‌کند. در مورد گروه سوم، جراحی موجب تغییرات گذرا در AST و ALT شد که احتمالاً به خاطر دست‌کاری‌های حین عمل می‌باشد.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ توسط oral و Guven در ترکیه انجام شد. سطح آنزیم‌های کبدی ۸۶ بیمار کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی و ۲۶ بیمار در روش کوله سیستکتومی باز قبل و ۲۴ ساعت بعد از عمل مورد بررسی قرار گرفت که سطح آنزیم‌های کبدی در هر دو روش افزایش داشته و تغییرات فرم لاپاراسکوپی نسبت به باز معنی‌دار بود (۱۲). اما در مطالعه حاضر چنین تغییری مشاهده نشد. در مقایسه ما بین گروه‌ها تنها تغییرات LDH ما بین گروه‌های اول و دوم در قبل و ۲۴ ساعت بعد از عمل تغییرات معنی‌داری داشت که در هیچ کدام از بررسی‌های قبلی مورد اشاره قرار نگرفت.

تحت جراحی open قرار گرفتند. نمونه خون بیماران قبل، ۲۴ و ۷۲ ساعت بعد از جراحی از نظر  $LDH^1$ ،  $ALP^2$ ،  $AST^3$  و  $ALT^4$  و بیلی‌روبین مورد بررسی قرار گرفت. جهت پروتکل بیهوشی از داروهای زیر استفاده گردید. این داکشن بیهوشی توسط میدازولام و تیوپنتال سدیم، آتراکوریوم، فتنایل برای maintenance از ایزوفلوران و  $N_2O$  ۵۰ درصد و آتراکوریوم با نصف دوز ایندکشن و برای Reverse از آتروپین، نئوستگمین و اندانسترون استفاده گردید. در بیمارانی که پس از ۷۲ ساعت کماکان آنزیم‌های کبدی بالا باقی ماند. برای رد آسیب مجاری ERCP<sup>5</sup> انجام گردید (۸). با محاسبه  $power=85$  و ضریب اطمینان ۹۵ درصد و حداقل اختلاف قابل قبول ۰/۵ درصد با استفاده از فرمول حجم نمونه، تعداد ۲۰ نفر در هر گروه که با احتساب ۳ گروه مجموعاً ۶۰ نفر محاسبه شد. تجزیه و تحلیل اطلاعات با کمک نرم‌افزار spss15 و آزمون‌های repeat mesurment و Anova صورت گرفت.

## یافته‌ها

مشخصات دموگرافیک سن، جنس، BMI در جدول شماره ۱ ارائه شده است که ارتباط معنی‌داری در هر کدام از متغیرها یافت نشد. - زمان متوسط عمل در گروه اول  $47 \pm 8/6$ ، در گروه دوم  $47 \pm 7/6$  و در گروه سوم  $49 \pm 9/8$  دقیقه بود که تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $p > 0/05$ ).

جدول شماره ۱: خصوصیات دموگرافیک آزمودنی‌ها

جنس	لاپاراسکوپی		
	Open	high	Low
زن: تعداد (درصد)	(۷۵) ۱۵	(۶) ۱۲	(۷۵) ۱۵
مرد: تعداد (درصد)	(۲۵) ۵	(۴) ۸	(۲۵) ۵
سن	$38.4 \pm 11/8$	$36.3 \pm 12/6$	$40.7 \pm 15/5$
BMI	$24.3 \pm 2/3$	$24.3 \pm 2/6$	$23.6 \pm 2/1$

1. Lactate Dehydrogenase
2. Alkaline Phosphatase
3. Aspartate Aminotrans ferase
4. Alanine Aminotrans ferase
5. Enclosopic retrigrade Cholangiopancreaticography

کبدی در موش‌هایی که دچار انسداد مجرای صفراوی بودند نمی‌گردد (۷).

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۳ انجام شده تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های لاپاراسکوپی و open مشاهده نشد که با یافته‌های مقاله اخیر همسویی دارد (۱۵). در مطالعه حاضر آنزیم‌های کبدی بین روش باز و روش لاپاراسکوپی کوله سیستکتومی تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند.

در مطالعه‌ای که توسط Hasukic و همکاران در سال ۲۰۰۵ در کشور بوسنی انجام شده بود گزارش گردید که لاپاراسکوپی کوله سیستکتومی باز سبب افزایش گذرای آنزیم‌های کبدی می‌شود (۱۴).

در مطالعه‌ای که توسط Ten و همکاران در سال ۲۰۰۳ در کشور چین انجام شده بود لاپاراسکوپی کوله سیستکتومی و کلوله سیستکتومی باز سبب افزایش آنزیم‌های کبدی شد اما اختلاف معنی‌داری بین دو روش در مورد افزایش آنزیم‌های کبدی وجود نداشت (۱۵).

در تحقیقی که در سال ۲۰۰۴ توسط meirhenrich و همکاران روی ۸۰ بیمار در دانشگاه UIm آلمان انجام شد کاهش در جریان خون احشایی ناشی از نوموپریتون گزارش نگردیده است (۱۶). به نظر می‌رسد با توجه به یافته‌های فوق تزریق گاز به داخل حفره شکم موجب تغییرات گذرا در آنزیم‌های کبدی می‌گردد. مسلماً مقایسه با روش لاپاراسکوپی بدون گاز (gasless) به مشخص شدن بیشتر ابعاد این تغییرات کمک خواهد کرد.

مطالعه Mujici و همکاران در سال ۲۰۰۶ در بوسنی نشان داد که اگر چه کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی در مقایسه با کوله سیستکتومی باز سبب افزایش بیشتری در سطح آنزیم‌های کبدی می‌شود ولی بعد از گذشت ۷۲ ساعت به سطح قبل از عمل بر می‌گردد (۱۰) در مطالعه‌ای که توسط Hasuki در سال ۲۰۰۵ در کشور بوسنی انجام شد ۵۰ بیمار به صورت تصادفی تحت کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی با فشار ۱۴ و ۷ میلی‌متر جیوه قرار گرفتند که بعد از گذشت ۲۴ ساعت سطح آنزیم‌های کبدی در لاپاراسکوپی با فشار بالا به طور معنی‌داری بیشتر از لاپاراسکوپی با فشار پایین CO2 بود و بعد از گذشت ۴۸ ساعت به سطح اولیه برگشت (۱۴).

در مطالعه Atila و همکاران در سال ۲۰۰۹ در ترکیه، از ۴۴ بیماری که تحت کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی قرار گرفتند ۲۴ ساعت بعد عمل یکی از آنزیم‌های کبدی در ۳۷/۵ درصد بیماران حداقل ۱۰۰ درصد افزایش داشت (۱۱).

در بررسی Halevey و همکاران در دانشگاه سان دیه گو کالیفرنیا که روی ۶۷ بیمار تحت کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی انجام شد افزایش معنی‌داری در نتایج بررسی‌ها گزارش نشد (۸).

در بررسی که در سال ۲۰۰۹ توسط Birol و همکاران در دپارتمان گاستروانترولوژی در دانشگاه Yuksek ترکیه روی ۴۴ عدد Rat انجام شد مشخص گردید که نوموپریتون باعث افزایش میزان آنزیم‌های

## References

1. Barkun JS, Barkun AN, Meakin JL. Laparoscopic versus open cholecystectomy. Am J Surg 2009; 16; 455.
2. Williams JR, Chapman M, Bonav RA, Megee E JR, Russel W, Comparison of Laparoscopic cholecystectomy with open cholecystectomy in a single center. Am J Surg 2003; 165; 459.
3. Hauskic SK, Kostoa D, mobidzic K. Comparison of postoperative hepatic function between laparoscopic and open cholecystectomy. Med princ pract 2005; 14; 147- 50.
4. Lujan PP, Robles R. laparoscopic cholecystectomy vs open cholecystectomy in

- treatment of cholecystitis, Arch Surg 1999; 133 (2); 173-5.
5. Saber AA, Laraja RD, nalbandian HA Changes in liver function test after laparoscopic cholecystectomy. Am J surg 2008; 66; 699-702.
  6. Kotake Y, Takeda J. Subclinical hepatic dysfunction in laparoscopic cholecystectomy & laparoscopic colectomy. Br J Anesthesia 2001; 87(5)-774-6.
  7. Birol E, Bostanci- sinan yol. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on hepatic function in obstructive jaundice. 2009. Am J .surgery 2009 156 352-357.
  8. Halevy A –Gold Deutch R – Are Elevated liver enzymes & Bil level Significat after laparoscope chole cystectomy in the Absence of Bile duct injury?Annal os Surgery 2010 Vol 219 No4 362-364.
  9. G .Giraud. R.Brachet Contul. Gasless Laparoscopy could.avoid altreration in hepatic function 2011 .EUR J Surg. 585 4- 11.
  10. Mujici E. Duri A.Influence of CO2 pneumoperitoneom on liver function. Med art. 2009; 60(2); 87-9.
  11. Atila K, Terzi CUnek T. What is the role of abdominal perfusion pressure for subclinical hepatic dysfunction in laparoscopic cholecystectomy? J, Laparaendoscopic Adv Surg Tech A 2009; 19(1); 39-44.
  12. Guven HE, Oral S. Liver enzyme alteration after laparoscopic cholecystectomy. J Gastrointestin Liver disease. 2007; 16(4); 391-4.
  13. Jakimovikz J, Stultis. laparoscopic insufflations of the abdomen reduces the portal blood flow.Surg endosc 2008; 12;129-132.
  14. Hauski S.Postoperative change in liver function tests: randomized comparison of Low & High pressure laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc. 2008; 19(11): 1451-5.
  15. Tan M, Xu FF, Li DM, Changes in the level of Serum liver enzyme after laparoscopic surgery. World J gastrointestinal 2009; 9(2) 364-7.
  16. Rainer Meierhenrich, Albert G insuf blood flow During laparoscopic Surgery. Ann of surgery 2009 215 No6 280-285.