

بررسی اثر ترکیب نتوستیگمین و لیدوکائین در کاهش

درد پس از عمل جراحی اطفال در روش بیهوشی کودال

دکتر مریم افشار^۱، دکتر افسانه صادقی^۲، دکتر علی دباغ^۳

Title: **Evaluation of the post operative analgesic effect of lidocaine with neostigmine compared with lidocaine alone in pediatric caudal anesthesia**

Author(s): *M. Afshar, MD; A. Sadeghi, MD; A. Dabbagh, MD*

Abstract

Adjuvant drugs have been proposed to be accompanied with local anesthetic drugs to increase their analgesic efficacy. In this study, neostigmine has been added to lidocaine to assess its additive analgesic effects in caudal anesthesia.

In a double blind descriptive analytical clinical trial, 60 patients aged 2 to 8 years and in ASA class I were allocated randomly in the case and control groups. All the patients had lower abdominal operations and were anesthetized generally with 1µg/kg fentanyl, 5mg/kg sodium thiopental, 66% N₂O, 34% O₂ and 1 MAC halothane. The patients had spontaneous ventilation after completion of the surgery, the case group received a caudal block with 0.5% lidocaine (1cc/kg) plus neostigmine (20µg/kg) and a total volume of caudally administered drug of 1cc/kg. The control group received the same dose and volume of lidocaine without neostigmine. Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) was used as the pain assessment scale, in the 1st, 3th, 6th and 24th hours after the surgery. Student t-test and chi-square tests were used for data analysis. SPSS software (version 10) was used for data entry and analysis.

The two groups were similar regarding demographic variables. Pain scores were lower in the case group in the 3th, 6th and 24th hours after the surgery (a significant statistical difference); while the control group had lower pain scores at the first hour post-operatively. None of the patients in the 2 groups needed post-operative analgesics. Also, no post-operative complication was encountered.

This study suggests that neostigmine could be an effective adjuvant for lidocaine in caudal anesthesia for pediatric patients compared with lidocaine administered alone. Complementary studies are suggested to determine the best dosage of neostigmine.

Key words: Anesthesia, Acute post-operative pain, Caudal anesthesia, Neostigmine.

چکیده

کاربرد داروهای بیهوشی همراه با داروهای بی‌حس‌کننده موضعی در تکنیک‌های سد نورآگزپال^۱ به منظور کاهش عوارض بیهوشی و افزایش کیفیت بی‌دردی همواره مورد نظر بوده است. در این تحقیق، کاربرد یکی از داروهای همراه یعنی نتوستیگمین در بیهوشی کودال^۲ اطفال همراه با بیهوشی عمومی، جهت بررسی درد حاد پس از عمل مورد تحقیق قرار گرفته است.

در یک مطالعه توصیفی-تحلیلی از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور ۶۰ کودک^۳ ASA^۳ کلاس I بین ۲ تا ۸ سال، در دو گروه ۳۰ نفری به صورت تصادفی تقسیم شدند. در انجام بیهوشی تمام بیماران فنتانیل (۱ میکروگرم / کیلوگرم) نسدونال (۵ میلی‌گرم / کیلوگرم)، هالوتان (۱ مک)^۴ نیتروس اکساید (۶۶٪) و اکسیژن (۳۴٪) دریافت کردند. تنفس بیماران خودبه‌خودی بود. پس از اتمام جراحی گروه اول (یعنی گروه شاهد یا گروه کنترل) و گروه دوم (گروه مورد) به ترتیب با مواد زیر تحت بلوک کودال قرار گرفتند: لیدوکائین ۰/۵٪ با حجم کلی (۱ سی سی / کیلوگرم) و لیدوکائین ۰/۵٪ + نتوستیگمین (۲۰ میکروگرم / کیلوگرم) با حجم کلی (۱ سی سی / کیلوگرم). مدت زمان تمامی اعمال جراحی انجام شده کمتر از ۱ ساعت بود و همگی از نوع اعمال جراحی تحتانی شکم انتخاب شدند. از معیار سنجش درد و رفتار کودکان CHEOPS^۵ جهت بررسی درد در ساعت‌های ۱ و ۳ و ۶ و ۲۴ پس از عمل استفاده شد. از آزمون‌های تی-تست^۶ و مجذور کای^۷ برای بررسی و مقایسه نتایج استفاده گردید. p.value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد. نرم‌افزار آماری اس. پی. اس. ورسیون ۱۰^۸ جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

دو گروه از نظر متغیرهای دموگرافیک شامل سن، جنس و طول مدت عمل مساوی بودند. نمرات درد در گروه تحت بیهوشی کودال با «لیدوکائین + نتوستیگمین» در کلیه ساعت‌های ۱ و ۳ و ۶ و ۲۴ بررسی کمتر از گروه کنترل بود. تنها نمره درد در گروه کنترل در ساعت اول پس از عمل، مختصری کمتر از گروه لیدوکائین + نتوستیگمین بود. در هیچ‌یک از دو گروه نیاز به مصرف مسکن پس از عمل وجود نداشت. همچنین در هیچ‌یک از دو گروه عوارض پس از عمل شامل افت فشار خون، کاهش ضربان قلب، تهوع، استفراغ و ضعف عضلانی دیده نشد. یافته‌های این تحقیق، پیشنهاد می‌کند که تجویز نتوستیگمین کودال در کودکان می‌تواند اثرات بی‌دردی به‌صورت مؤثر و کارآمدی، همراه با کاهش استرس جراحی داشته باشد. همچنین این مطالعه پیشنهاد می‌کند که کارآیی تجویز نتوستیگمین + لیدوکائین می‌تواند بیشتر از لیدوکائین به تنهایی باشد. مطالعات تکمیلی جهت کاهش درد در ساعت اول پس از عمل در گروه لیدوکائین + نتوستیگمین نسبت به گروه کنترل پیشنهاد می‌شود تا بتوان بهترین دوز نتوستیگمین را به‌دست آورد.

□ مقدمه

در انجام بیهوشی با کمک روش‌های بلوک نورآگزپال^۱ و سایر اسه‌های و برعکس، همواره کاربرد داروهای توأم با داروهای اصلی^۲، به عنوان اقدامی جهت به‌دست آوردن نتایج بهتر و بی‌دردی بیشتر توأم با کاهش عوارض مورد نظر بوده است.^(۱، ۲، ۳) در طی سال‌های متمادی، تلاش شده که داروهایی که عمدتاً به‌صورت داروی افزوده شده به‌داروی اصلی بی‌دردی^۱ تجویز می‌شود، ضمن ایجاد بی‌دردی بیشتر (به‌خصوص در

- 1- Neuraxial block
- 2- Caudal
- 3- American Society of Anesthesiologists
- 4- Mean Alveolar Concentration
- 5- Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale
- 6- t-test Student
- 7- Chi square
- 8- SPSS Vresion 10
- 9- adjuvant
- 10- local anesthetic

مطالعه دیگر اثرات مطلوب و نامطلوب نتوستیگمین در گروه‌های مختلف بیماران از جمله در هیستریکتومی با روش‌های نخاعی و اپیدورال بررسی شد.^(۲-۵)

در یک مطالعه مولتی سنتر، نتوستیگمین اینتراتکال، برای بی‌دردی متعاقب هیستریکتومی واژینال مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه از نتوستیگمین با دوز ۷۵-۲۵ میکروگرم اینتراتکال در بیماران کانیدید هیستریکتومی استفاده و پیشنهاد شد که با تجویز دوز کمتر از ۵۰ میکروگرم نتوستیگمین، ضمن تقویت بی‌دردی بویو اکائین اینتراتکال اثری هم روی هیپوتانسیون ایجاد شده توسط بویو اکائین پدید نمی‌آورد.^(۶) در مطالعات متعدد دیگر، اثرات نتوستیگمین نورآگزپال با مخدر نورآگزپال مقایسه گردید و مشخص شد که نتوستیگمین در مقایسه با داروهای مخدر می‌تواند ضمن ایجاد بی‌دردی مناسب و قابل مقایسه با داروهای مخدر عوارض کمتر و رضایت‌مندی بهتری در گروه بیماران بزرگسال پدید آورد.^(۶-۱۰) همچنین در یک پژوهش دیگر مشخص شد که نتوستیگمین اینتراتکال ضد دردی وابسته به دوز ایجاد می‌کند و در دوزهای تحت مطالعه، عوارض جانبی همگام با افزایش دوز دارو افزایش می‌یابد.^(۱۱) مطالعات دیگر پیشنهاد می‌کند که نتوستیگمین برای تسکین درد امعایی از درد احشایی مؤثرتر است و همچنین، الگوی تجزیه آن، تابع مدل سه مرحله‌ای است.^(۱۱-۱۳)

دوره پس از عمل، عوارض کمتری داشته باشد.^(۳ و ۴) از جمله داروهای همراه با داروی اصلی، داروهای مخدر هستند که کاربرد بسیار گسترده‌ای دارند و البته گاه عوارض جانبی آنها نیز دیده می‌شود. یکی از ترکیباتی که مخدر نیست و اخیراً هم تحقیقات زیادی بر روی آن صورت گرفته، نتوستیگمین است. این دارو در مواردی که توأم با داروهای بی‌حس‌کننده موضعی در بی‌حسی کودال، اپیدورال و بی‌حسی نخاعی (در فضای اینتراتکال)^(۱) تجویز می‌شود، می‌تواند ضمن ایجاد بی‌دردی بیشتر، عوارض جانبی کمتری ایجاد کند و در عین حال، اثرات دارو هم پس از مدت لازم از بین می‌رود و برخلاف مخدرها، باعث ایجاد دپرسیون تنفسی^۲ هم نمی‌شود.^(۵-۸) این پژوهش، که یک کارآزمایی بالینی به حساب می‌آید، بدین منظور انجام شد تا اثرات داروی نتوستیگمین در بیماران گروه اطفال در تکنیک بی‌حسی کودال به عنوان داروی همراه^۳ مورد بررسی قرار گیرد، به این امید که ضمن ایجاد عوارض کمتر، کیفیت بی‌دردی بهتر شود و ضمن کاهش پاسخ‌های استرس‌زای متعاقب جراحی،^۴ سیر بهبود کوتاه‌مدت بیمار نیز مورد بررسی بیشتر قرار گیرد.

معرفی نتوستیگمین: نتوستیگمین دارویی است که عمدتاً جهت بازگرداندن اثرات دارویی شل‌کننده‌های غیر دپلاریزان^۵ به کار می‌رود. اما علاوه بر آن، اثرات مختلفی نیز در سطح ملکولی و سلولی دارد که از جمله بر رسپتورهای استیل کولین و رسپتورهای پتاسیم تأثیر و بدین طریق اثرات ضد درد ایجاد می‌کند. در مطالعه‌ای که در مورد تأثیر نتوستیگمین اینتراتکال در بهبود درد بعد از ترمیم فتق مغبنی انجام شد، نتوستیگمین اینتراتکال اثرات مشخصی در کاهش درد انسان داشت.^(۱) این مطالعه نشان داد که نتوستیگمین به صورت اینتراتکال با دوز ۵۰ میکروگرم یا ۱۰۰ میکروگرم، شروع بی‌حسی تراکائین را تسریع می‌کند و اثرات ضد دردی را به مدت ۹-۶ ساعت پس از عمل فراهم خواهد کرد، گرچه باید در کنار آن احتمال ایجاد سد حرکتی طولانی و تهوع و استفراغ را در نظر داشت.^(۱) در چند

1- Intrathecal

2- Respiratory depression

3- adjuvant

4- stress response

5- Non - depolarizing

(۱ میکروگرم / کیلوگرم) و هالوتان + اکسیژن (۳۴٪) + نیتروس اکساید (۶۶٪) همراه با بلوک کودال با لیدوکائین ۵/۵٪ با حجم ۱ سی سی / کیلوگرم در انتهای عمل جراحی و در گروه دوم (یعنی گروه مورد) با همان روش بیهوشی عمومی در ابتدای عمل و بلوک کودال با لیدوکائین ۵/۵٪ + نتوستیگمین (۲۰ میکروگرم / کیلوگرم) با حجم کلی یک سی سی / کیلوگرم در انتهای عمل جراحی استفاده شد.

تمام اقدامات و پروتکل بیهوشی در دو گروه یکسان بود؛ به جز اینکه در گروه مورد از نتوستیگمین نیز استفاده شد. نتایج نهایی با در نظر گرفتن نمرات درد بیماران پس از عمل جراحی، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. لازم به ذکر است، در این روش دستیار بیهوشی کشیک بدون اطلاع از نوع داروی تزریق شده مطابق با الگوی یکسان‌سازی شده، میزان درد بیماران را امتیازبندی می‌کرد و این دستیار کشیک، در مورد کلیه بیماران یکسان بود؛ به عبارت دیگر، فقط یک نفر دستیار بیهوشی نمرات درد بیماران را بررسی می‌کرد تا تورش میان مشاهده گر^۳ یعنی تورش ناشی از اختلاف میان مشاهده‌گرها وجود نداشته باشد. روش انجام سد کودال در دو گروه یکسان بود. برای پیش‌داری بیماران در تمام بیماران از ۳/۰ میلی‌گرم / کیلوگرم میدازولام خوراکی همراه با ۲/۰ میلی‌گرم / کیلوگرم آتروپین خوراکی، نیم‌ساعت قبل از عمل استفاده گردید.

زمان مطالعه یک دوره ۳ ماهه بود که از ابتدای دی‌ماه ۱۳۸۰ تا اسفندماه ۱۳۸۰ در بیمارستان کودکان مفید در بخش اتاق عمل بیماران تحت بیهوشی قرار گرفتند و بررسی‌های بعدی بیماران در بخش جراحی اطفال همان بیمارستان انجام گردید. پس از انتخاب بیماران به صورت تصادفی از میان جامعه هدف و پس از انجام هر یک از دو روش بیهوشی در مورد آنها، بیماران از لحاظ میزان دردی که احساس می‌کردند - بر اساس مقیاس CHEOPS^(۱۷-۱۸) که یک

سرکوب دردهایی که با مکانیسم آلودینیا^۱ پدید می‌آید، بررسی و تأیید گردید.^(۱۵)

اما در یک مطالعه دیگر که بر روی گروه کودکان ۱۰-۲۰ ساله انجام شد، مشخص شد که نتوستیگمین کودال در دوز ۳۰ میکروگرم / کیلوگرم، بی‌دردی کافی برای مدت ۶ ساعت بدون عوارض خاص در جراحی‌های ادراری - تناسلی^۲ پدید می‌آورد^(۱۶).

هدف اصلی از انجام این مطالعه تعیین تأثیر مقایسه‌ای نتوستیگمین و لیدوکائین کودال با لیدوکائین کودال در کاهش درد پس از عمل جراحی اطفال بود تا بتوان با کمک آن مشخص کرد که آیا در این گروه از بیماران می‌توان با کمک گرفتن از خواص بی‌دردی نتوستیگمین اینترانکال همراه با لیدوکائین درد پس از عمل را کاهش داد و بدین ترتیب ضمن کاهش درد، شاید با کاهش دوز بی‌حس‌کننده موضعی بتوان عوارض داروی اصلی را هم کمتر کرد.

□ مواد و روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه مقطعی، توصیفی - تحلیلی، از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بود که هدف از انجام آن، بررسی وضعیت درد پس از عمل در میان دو گروه مورد مطالعه بود. برای انجام این پژوهش، کلیه بیماران کاندید انجام عمل جراحی انتخابی روی دستگاه ادراری تناسلی و اعمال جراحی قسمت تحتانی شکم، که اعمال جراحی آنها خارج از ناحیه مذکور نبود، به عنوان جامعه هدف در نظر گرفته شدند؛ افراد جامعه هدف در محدوده سنی ۲ تا ۸ سال قرار داشتند و طول مدت جراحی آنها کمتر از ۱ ساعت بود و در طبقه ASA یک بودند. از میان این جامعه هدف، جمعیت مورد مطالعه شامل ۶۰ بیمار انتخاب شدند و به صورت تصادفی در قالب دو گروه، هر گروه ۳۰ نفر قرار گرفتند. پس از مشخص کردن معیارهای ورود و خروج مطالعه (که در قسمت بعد بدان اشاره می‌شود)، در یک گروه (یعنی گروه شاهد) از روش بیهوشی عمومی در ابتدای جراحی با کاربرد سیلیم تسوپنتال (۵ میلی‌گرم / کیلوگرم) و فنتانیل

1- mechanical allodynia

2- genitourinary

3- bias interobserver

مقیاس استاندارد جهت بررسی نمرات درد اطفال است - بررسی شدند؛ یعنی مرحله جمع‌آوری اطلاعات^۱ تنظیم و محاسبه شدند، تبدیل گردید.

نتایج بررسی‌های بیماران تا ۲۴ ساعت پس از انجام تزریق ثبت شد که شامل ساعت‌های ۱ و ۳ و ۶ و ۲۴ پس از تزریق بود. همچنین پس از عمل جراحی علاوه بر میزان درد، میزان آرام‌بخشی^۲ و هرگونه عوارض جانبی دیگر نتوستیگمین از قبیل ضعف عضلانی، تهوع و استفراغ و افت ضربان قلب در ساعات مذکور بررسی و ثبت گردید.

در این تحقیق، جامعه مورد مطالعه عبارت بودند از کلیه کودکان ۲ تا ۸ ساله‌ای که قرار بود تحت عمل جراحی انتخابی سیستم اداری - تناسلی یا قسمت تحتانی شکم تحت بیهوشی عمومی همراه با سدکودال قرار گیرند. از این میان، ۲ گروه ۳۰ نفری (در مجموع ۶۰ نفر) به صورت تصادفی انتخاب شدند. از آنجا که این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی است لذا وجود ۳۰ نفر در هر یک از دو گروه باعث می‌شود جمعیت بیماران دارای ویژگی‌های توزیع نرمال باشد و سپس بتوان آزمون‌های آماری مربوطه را در این دو گروه انجام داد.

معیارهای ورود به مطالعه^۳ عبارت بودند از:

- ۱) سن بین ۲ تا ۸ سال،
- ۲) عدم سابقه جراحی انتخابی سیستم اداری - تناسلی و قسمت تحتانی شکم،^۴
- ۳) طبیعی بودن یافته‌های مربوط به بررسی‌های بالینی اولیه گروه تخصصی بیهوشی قبل از عمل،

۴) انجام عمل جراحی با بیهوشی عمومی همراه با سدکودال و

۵) طول عمل جراحی انتخابی کمتر از ۱ ساعت یا مساوی با آن.

معیارهای خروج از مطالعه^۵ عبارت بودند از:

- ۱) وجود هرگونه شواهد دال بر بیماری زمینه‌ای در یافته‌های بالینی که در بررسی‌های بیهوشی قبل از عمل

یافت می‌گردید،

www.SID.ir

۲) نارضایتی والدین بیمار از انجام سدکودال یا قرار گرفتن بیمار در طرح تحقیقاتی،

۳) وجود سابقه بیهوشی توأم با مخاطرات قلبی،

۴) وجود سابقه انجلام عمل‌های جراحی طولانی،

۵) وجود هرگونه اختلال در حین بیهوشی که با روند

معمول پروتکل استاندارد بیهوشی تداخل کند،

۶) وجود نقایص مادرزادی که مانع از انجام سدکودال

می‌گردید.

جهت تأمین اعتبار داخلی مطالعه^۶ این اقدامات انجام شد:

۱- تلاش شد با رعایت کلیه معیارهای ورود و خروج مطالعه، تمام بیماران در دو گروه، تا حد امکان یکسان‌سازی شوند و نیز تا حد امکان هم از لحاظ متغیرهای غیر از نوع ترکیب دارویی مورد استفاده در بی‌حسی کودال تفاوتی وجود نداشته باشد.

۲- در همه موارد مطالعه، فردی که خود بیهوشی داده بود به هیچ‌وجه در تکمیل پرسشنامه CHEOPS دخالتی نکرد تا تورش مشاهده‌گر پدید نیاید.

۳- در ضمن، این طراحی امکان دوسوکور بودن مطالعه را فراهم کرد.

۴- همچنین تمام بیماران دو گروه توسط یک نفر دستیار بیهوشی و زیر نظر استاد مورد نظر خود مورد بیهوشی قرار گرفتند.

۵- ارزیابی قبل از عمل هم در گروه توسط یک نفر دستیار بیهوشی انجام شد.

۶- در نهایت با یکسان‌سازی و در واقع حذف اثرات متغیرهای مداخله‌گر، از جمله طول مدت عمل جراحی و حذف بیماری‌های زمینه‌ای، دو گروه حتی‌الامکان یکسان شدند تا اعتبار داخلی بیشتری به دست آید.

1. data collection

2. sedation

3. Inclusion Criteria

4. Lower abdominal

5. Inclusion Criteria

6. Internal Validity

دقیقه بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشت. همچنین کمترین مدت زمان عمل در گروه لیدوکائین ۳۰ دقیقه و بیشترین زمان عمل ۶۰ دقیقه بود. کمترین و بیشترین زمان عمل در گروه «لیدوکائین + نتوستیگمین» به ترتیب ۴۰ و ۶۰ دقیقه بود (شکل ۱).

در مورد نمرات درد پس از عمل جراحی بر اساس معیار ۱۳ رتبه‌ای CHEOPS محاسبه شد. در گروه لیدوکائین، نمرات درد ساعت اول $5/30 \pm 0/47$ بود و در گروه «لیدوکائین + نتوستیگمین» نمرات درد در ساعت اول $5/57 \pm 0/44$ بود. این اختلاف نمرات از نظر آماری معنی‌دار بود $p \text{ value} = 0/004$.

نمرات درد در ساعت سوم پس از عمل در گروه «لیدوکائین» برابر $7/85 \pm 0/99$ بود، در حالی که در گروه «لیدوکائین + نتوستیگمین» در ساعت سوم پس از عمل $5/25 \pm 0/44$ بود. این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود: $p \text{ value} = 0/000$. نمرات درد در ساعت ششم پس از عمل در گروه «لیدوکائین» برابر با $6/40 \pm 0/99$ و در گروه «لیدوکائین + نتوستیگمین» برابر با $4/45 \pm 0/69$ بود که این اختلاف نیز معنی‌دار بود: $p \text{ value} = 0/000$. نمرات درد در ساعت ۲۴ پس از عمل در گروه «لیدوکائین» برابر با $4/80 \pm 0/52$ بود و در گروه «لیدوکائین + نتوستیگمین» برابر با $4/10 \pm 0/31$ بود که این اختلاف هم معنی‌دار بود: $p \text{ value} = 0/000$. همچنین در هیچ کدام از بیماران دو گروه در طی دوره پس از عمل جراحی نیازی به مصرف مسکن وجود نداشت. نتایج مربوط به نمرات درد در ساعت‌های ۱ و ۳ و ۶ و ۲۴ پس از عمل در دو گروه تحت مطالعه، به ترتیب در شکل‌های شماره ۲، ۳ و ۴ و ۵ نشان داده شده است.

در گروه لیدوکائین، در هیچ‌کدام از بیماران عوارض پس از عمل شامل افت فشار خون، برادیکاردی، ضعف عضلانی، تهوع و استفراغ دیده نشد. در گروه لیدوکائین +

جهت اعتبار خارجی^۱ تلاش شد جامعه مورد نظر تا حد امکان نماینده‌ای از جامعه بیمارانی باشد که در همین محدوده سنی قرار دارند. لذا تعمیم پژوهش به گروه بزرگ‌تری از بیماران با رعایت اصول تحقیق تا حد زیادی محتمل به نظر می‌رسد.

جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل داده‌ها^۲ با کمک برنامه آماری اس. پی. اس. اس (ورسیون ۱۰) انجام شد. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار و همچنین میزان‌های شیوع نشان داده شد. این نمایه‌ها جهت نمایش نتایج (CHEOPS) که یک مقیاس استاندارد جهت بررسی نمرات درد اطفال است مورد استفاده قرار گرفت^(۱۸-۱۷). سپس با کمک آزمون تی، نتایج تجزیه و تحلیل گردید.

مسائل اخلاقی: داروهای مورد استفاده تأییدیه‌های بین‌المللی را دارا بود و در عین حال، ضمن تطابق کلی با منابع علمی رشته تخصصی بیهوشی، ضرر یا آسیبی به بیمار نمی‌رساند. همچنین با والدین بیمار صحبت شد و از آنها رضایت‌نامه شفاهی اخذ گردید.

□ یافته‌ها

در هر یک از دو گروه ۳۰ بیمار وجود داشت. در مورد متغیر سن در گروه «لیدوکائین» میانگین سن بیماران $45/75 \pm 17/52$ ماه بود. در گروه «لیدوکائین + نتوستیگمین» میانگین سن بیماران $50/20 \pm 19/65$ ماه بود. این توزیع سنی در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود: $p \text{ value} = 0/45 (> 0/05)$.

در مورد متغیر جنس، در گروه «لیدوکائین» ۱۸ نفر پسر و ۱۲ نفر دختر بودند. در حالی که در گروه «لیدوکائین + نتوستیگمین» ۱۷ نفر پسر و ۱۳ نفر دختر بودند. نتایج آزمون مجذور کای^۳ هم در این مورد اختلاف آماری معنی‌داری نشان نداد.

در مورد زمان عمل جراحی، میانگین مدت عمل جراحی در گروه «لیدوکائین» برابر با $43/25 \pm 8/93$ دقیقه و در گروه «لیدوکائین + نتوستیگمین» برابر با $50/00 \pm 14/47$

1- External Validity

2- Data collection & analysis

3- Chi square

نتوستیگمین نیز در هیچ‌کدام از بیماران عوارض پس از عمل شامل موارد فوق مشاهده نگردید.

بحث

بررسی نتایج مربوط به متغیرهای سن، جنس و طول مدت عمل جراحی نشان می‌دهد که گروه لیدوکائین و گروه لیدوکائین + نتوستیگمین از نظر متغیرهای دموگرافیک و همچنین مدت زمان وارد شدن استرس جراحی به بیماران، یکسان‌سازی شده بودند. از سوی دیگر تمام اعمال جراحی در این بیماران در قسمت تحتانی شکم و سیستم تناسلی ادرازی بود. این انتخاب از نظر محل انجام عمل جراحی و طول مدت عمل جراحی و همچنین یکسان بودن جراح در مورد تمام بیماران باعث شد تا استرس جراحی وارد به دو گروه مطالعه تا حد امکان یکسان‌سازی شود و دو گروه از نظر هرگونه متغیر مخدوش‌کننده یا زمینه‌ای یکسان‌سازی گردند.

نتایج این مطالعه نشان داد که وقتی از ترکیب نتوستیگمین (۲۰ میکروگرم / کیلوگرم) همراه با لیدوکائین ۰/۵٪ با حجم کلی ۱ سی سی / کیلوگرم استفاده شود، در ساعت‌های سوم، ششم، و بیستم و چهارم پس از عمل جراحی ضمن آنکه هیچ‌گونه نیازی به مصرف مسکن در دوره پس از عمل وجود نداشت، درد پس از عمل هم کمتر از گروهی بود که فقط با لیدوکائین ۰/۵٪ با حجم ۱ سی سی / کیلوگرم تحت سد کودال قرار گرفته بودند، اما نتایج مربوط به درد پس از عمل در ساعت اول، نشان داد که درد بیماران در ساعت اول در گروه لیدوکائین کمتر است. ممکن است این تفاوت مربوط به روش انجام سد و یا مربوط به زمان شروع اثرات واقعی این ترکیب باشد. به طوری که انجام سد کودال ممکن است با سد داخلی نخاعی در ایجاد بی‌دردی تفاوت‌هایی داشته باشد.

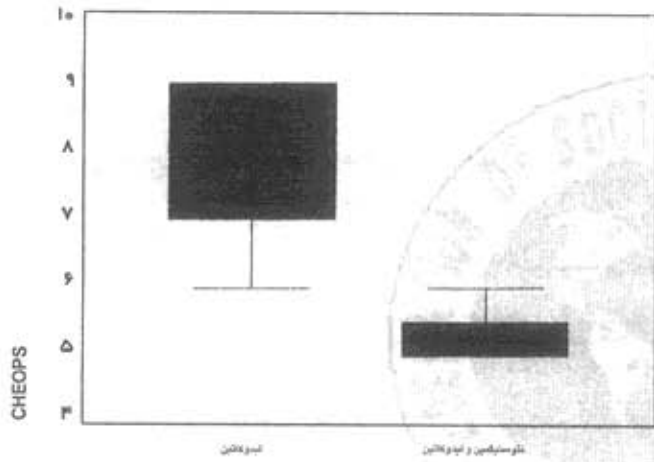
به هر حال توصیه می‌شود در مطالعات بعدی با طراحی مطالعه به صورتی که بیش از دو گروه در مطالعه حضور داشته باشند و در هر گروه ترکیب دوزهای مختلف

نتوستیگمین با لیدوکائین مورد بررسی قرار گیرد، تا بتوان بهترین و کارآمدترین مقدار داروی ترکیبی لیدوکائین و نتوستیگمین را در مقایسه با استفاده منفرد از لیدوکائین به دست آورد. در هر حال اختلاف مربوط به ساعت اول اگرچه معنی‌دار است ولی چندان زیاد نیست و نتایج هر دو ترکیب، تا حد زیادی مشابه هم هستند.

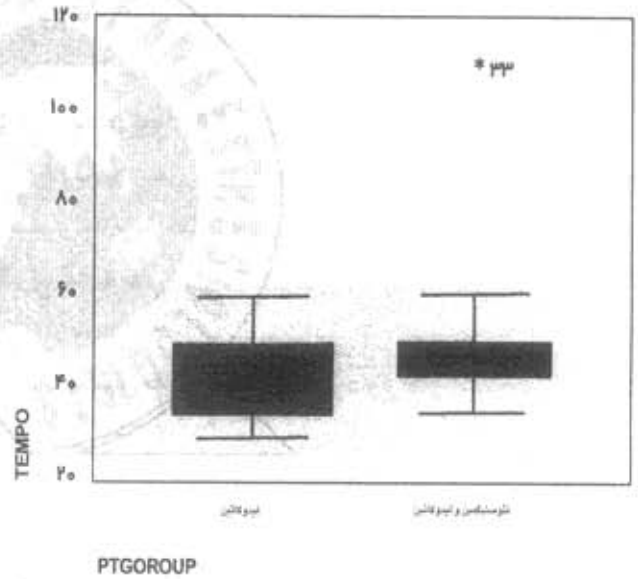
از سوی دیگر نتایج مربوط به مصرف مسکن در طول دوره پس از عمل در همه بیماران یکسان بود و در واقع هیچ بیماری به مصرف مسکن در طی دوره پس از عمل نیازمند نبود. لذا به نظر می‌رسد هر دو روش در کاهش درد بیماران پس از عمل واقعاً مؤثر بوده‌اند، اما نتایج حاصل از نمرات درد بر مبنای مقیاس سنجش درد و رفتار استرس کودکان (معیار CHEOPS) چنین پیشنهاد می‌کند که افزودن نتوستیگمین به محلول لیدوکائین با غلظتی که در این مطالعه به کار رفته است، باعث کاهش طولانی مدت پاسخ‌های استرس‌زا و دردناک کودکان می‌شود.

از آنجا که پاسخ استرس در طی دوره پس از عمل با ماهیت کاتابولیک^۱ خود می‌تواند پیامدهای نامطلوبی برای بیمار در طی فاز حاد پس از جراحی داشته باشد^(۱ و ۲ و ۵)، افزودن نتوستیگمین به عنوان یک داروی مکمل (همراه) به داروهای بی‌حس‌کننده موضعی در تکنیک کودال، می‌تواند نقش کاهش‌دهنده استرس جراحی در طی دوره بعد از عمل داشته باشد و روند بهبود بیمار را تسریع بخشد، ضمن آنکه عوارض ناشی از سایر داروهای همراه با داروی بی‌حس‌کننده موضعی اصلی مثل مخدرها را به دنبال نخواهد داشت. از این‌رو کاربرد آن در کاهش درد در بیهوشی سرپایی و سایر موارد بیهوشی اطفال، امیدوارکننده به نظر می‌رسد.

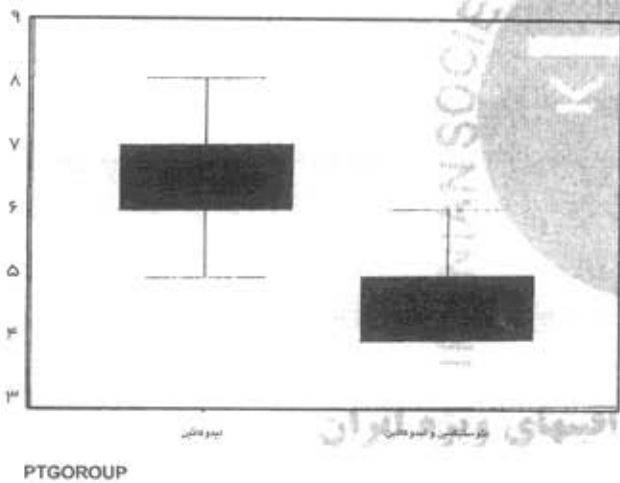
لازم به ذکر است که در این مطالعه، عوارض ناشی از نتوستیگمین از قبیل افت فشار خون، افت ضربان قلب، تهوع، استفراغ، ضعف عضلانی پس از عمل مشاهده نشد.



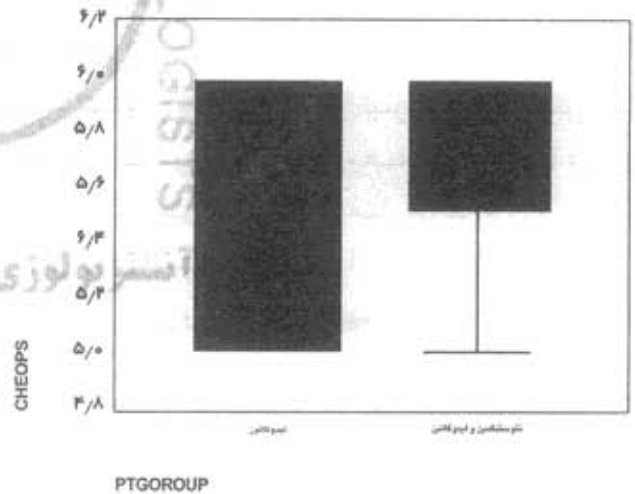
شکل ۳: مقایسه نمرات CHEOPS در دو گروه در ساعت سوم پس از عمل



شکل ۱: مقایسه مدت زمان عمل جراحی در دو گروه

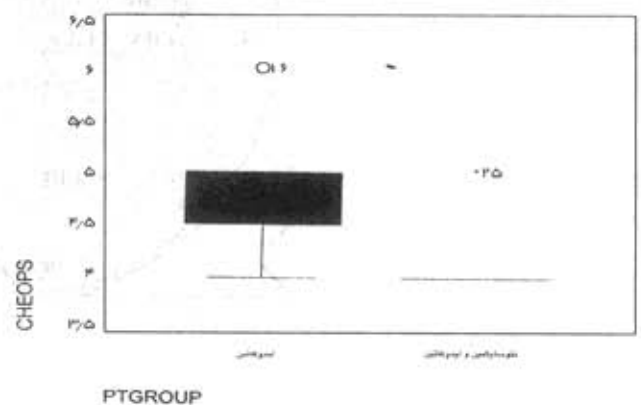


شکل ۴: مقایسه نمرات CHEOPS در دو گروه در ساعت ششم پس از عمل



شکل ۲: مقایسه نمرات CHEOPS در دو گروه در ساعت اول

پس با دوز فعلی نتوستیگمین یعنی ۲۰ میکروگرم / کیلوگرم به نظر می‌رسد بر اثر کاربرد توأم نتوستیگمین همراه لیدوکائین عوارضی ایجاد نشود و یا حداقل اینکه عوارض این گروه بیش از استفاده از لیدوکائین به تنهایی، نباشد. در نهایت، با استفاده از این مطالعه ضمن توصیه به کاربرد نتوستیگمین توأم با لیدوکائین در سد کودال در کودکان جهت کاهش درد پس از عمل (البته با رعایت ضوابط استاندارد جهت انجام سد کودال)، پیشنهاد می‌گردد در مطالعه گسترده‌تری که در آن چند گروه از بیماران تحت سد کودال با لیدوکائین همراه با دوزهای متفاوت نتوستیگمین قرار گیرند، کارآمدترین و مؤثرترین دوز لیدوکائین مورد بررسی قرار گیرد.



شکل ۵: مقایسه نمرات CHEOPS در دو گروه در ساعت بیست و چهارم پس از عمل

References

1. Tan PH., Kuo JH., Liu K., et al.: Efficacy of intrathecal neostigmine for the relief of postinguinal herniorrhaphy pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000; 44(4): 1058-60.
2. Klamt JG., Stullitel A., Garcia IV., Prado WA.: Postoperative analgesic effect of intrathecal neostigmine and its influence on spinal anaesthesia. *Anaesthesia.* 1997; 52(6): 547-551.
3. Lauretti GR., Mattos AL., Gomes JM., Pereira NL.: Postoperative analgesia and antiemetic efficacy after intrathecal neostigmine in patients undergoing hysterectomy. *Reg Anesth.* 1997; 22(6): 527-533.
4. Clarke PM.: Intrathecal neostigmine. *Anaesthesia.* 1997; 52(10): 1018.
5. Pan PM., Huang CT., Wei TT., Mok MS.: Enhancement of analgesic effects of intrathecal neostigmine and clonidine on bupivacaine spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 1998; 23(1): 46-50.
6. Lauretti GR., Hood DD., Eiseneach SC., Pfeifer BL.: A multicenter study of intrathecal neostigmine for analgesia following vaginal hysterectomy. *Anesthesiology.* 1998; 89(4): 413-18.
7. Chung CJ., Kim JS., Park HS.: The efficacy of intrathecal neostigmine, intrathecal morphine and their

- combination for post-cesarean section analgesia. *Anesth Analg*. 1998; 87(2): 341-6.
8. Tan PH., Chia YY., Loy, et al.: Intrathecal bupivacaine with morphine or neostigmine for postoperative analgesia. *Can J. Anaesth*. 2001; 48(6): 551-556.
9. Bouaziz H., Pagueron X., Bur ML., et al.: No enhancement of sensory and motor Blockage by neostigmine added to mepivacaine auxilliary plexus block. *Anesthesiology*. 1994; 41(1): 78-83.
10. Krukowski JA., Hood DD., Eisenach JC., et al.: Intrathecal neostigmine for post-cesarean section analgesia. *Anesth Analg*. 1997; 84(6): 1264-1275.
11. Lauretti GR., Mattos AL., REis MP., Prado WA.: Intrathecal neostigmine for post-operative analgesia after orthopedic surgery. *J Clin Anesth*. 1997; 9(6): 473-7.
12. Shafer SL., Eisenach JC., Hood DD., Tong C.: Cerebrospinal fluid pharmacokinetics and pharmacodynamics of intrathecal neostigmine methyl sulfate in humans. *Anesthesiology*. 1998; 89(5): 1074-88.
13. Lauretti GR., Lima LC.: The effectives of intrathecal neostigmine on somatic and viseral pain. *Anesth Analg*. 1996; 82(3):617-20.
14. Lauretti GR., Reis MP.: Postoperative analgesia and antiemetic efficacy after subarachnoid neostigmine in orthopedic surgery. *Reg Anesth*. 1997; 22(4): 337-42.
15. Hwang JH., Hwang KS., Choi Y., et al.: An analysis of drug interaction between morphine and neostigmine in rats with nerve-ligation injury. *Anesth Analg*. 1990; 60:12.
16. Turan A., Memis D., Basaran UN., Karamaniag LUB.: Caudal bupivacaine and neostigmine in pediatric surgery. *Anesthesiology* 2003; March, 98(3): 719-22.
17. McGrath PJ., Johnston G., Goodman JT., et al.: CHEOPS: a behavioral scale for rating postoperative pain in children; In: Fields HL., ed. *Advances in Pain Research and Therapy*. New York Raven Press. 1985; 395-402.
18. Tyler DC., TU A., Douhit J., Chapman CR.: Toward validation of pain measurement tools for children: a pilot study. *Pain*. 1993; 52(3): 301-9.