

تاثیر ان‌استیل‌سیستین بر درد پس از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی به روش لاپاروسکوپی: کارآزمایی بالینی تصادفی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۵/۱۰/۱۱ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۲/۲۰ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۲/۳۰ آنلاین: ۱۳۹۶/۰۲/۳۱

شهرام سیفی^{۱*}

علی زاهدیان^۲

فرشاد حسن‌زاده کیابی^۳

زمینه و هدف: از آن‌جا که بیشتر داروهای ضد درد از جمله مخدرها و ضد التهاب‌های غیر استروئیدی دارای عوارض جانبی مختلفی هستند استفاده از داروی با عوارض کمتر ارزشمند است. هدف این مطالعه بررسی اثر ان‌استیل‌سیستین در درمان درد پس از جراحی کوله‌سیستکتومی به روش لاپاروسکوپی بود.

روش بررسی: در این مطالعه کارآزمایی بالینی که از شهریور تا اسفند ۱۳۹۴ در دو بیمارستان‌های آموزشی شهرستان بابل انجام گرفت، ۳۸ بیمار کاندید عمل جراحی لاپاروسکوپی کوله‌سیستکتومی با سن ۵۰-۲۰ سال، با کلاس I انجمن بیهوشی امریکا انتخاب و به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. شب پیش از عمل به گروه مداخله ۱۲۰۰ mg ان‌استیل‌سیستین خوراکی داده شد و در صبح پیش از عمل نیز ۶۰۰ mg ان‌استیل‌سیستین وریدی تجویز شد. به گروه شاهد دو قرص ویتامین C جوشان (دارونما) شب پیش از عمل داده شد و صبح روز عمل ۳ ml آب مقطر به‌عنوان پلاسبو تزریق شد. نمره درد، میزان مصرف پتیدین و تغییرات همودینامیک، ۲۴ ساعت پس از عمل در دو گروه ثبت و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین کلی سن بیماران در دو گروه تفاوت معناداری نداشت ($P=0/23$). میانگین نمره درد در گروه پلاسبو برابر با $3/5 \pm 2/1$ و گروه ان‌استیل‌سیستین برابر با $2/7 \pm 0/58$ بود که این تفاوت از لحاظ آماری معنادار نبود ($P=0/06$). میانگین میزان پتیدین در طی ۲۴ ساعت در گروه پلاسبو، ۵۲ mg و گروه ان‌استیل‌سیستین، ۲۹ mg بود که تفاوت معناداری بین دو گروه وجود داشته است ($P=0/01$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد، که اگرچه مصرف ان‌استیل‌سیستین خوراکی در مقایسه با مصرف ویتامین C خوراکی پیش از عمل سبب کاهش معنادار شدت درد پس از لاپاروسکوپی کوله‌سیستکتومی نشده است، اما میزان مصرف پتیدین پس از عمل را به‌صورت معناداری کاهش می‌دهد.

کلمات کلیدی: کارآزمایی بالینی، ان‌استیل‌سیستین، ضد التهاب‌های غیراستروئیدی، کوله‌سیستکتومی، لاپاروسکوپی.

۱- گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان آیت‌الله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
۲- گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
۳- گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

* نویسنده مسئول: بابل، خیابان گنج افروز، بیمارستان آیت‌الله روحانی، واحد توسعه تحقیقات بالینی.

تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۳۸۲۴۸

E-mail: rohanresearch88@gmail.com

مقدمه

افزایش تون سمپاتیک سبب افزایش فشارخون شده و ایسکمی میوکارد ایجاد می‌گردد.^۱ هیپرگلیسمی ناشی از درد می‌تواند در اختلال ترمیم زخم نقش داشته باشد.^۲ مخدرها با عوارض وابسته به دوز مانند دپرسیون تنفسی، تهوع، استفراغ، احتباس ادراری، خارش، خواب‌آلودگی و یا ایلتوس همراه است.^۳ همچنین ترامادول باید در صرع یا فشار مغزی بالا و مصرف‌کنندگان مهارکننده‌های منو

اثرات نامطلوب درد پس از عمل، شامل عدم تخلیه ترشحات دستگاه تنفس، مشکلات تنفسی، ایلتوس و طولانی‌شدن زمان استراحت در بستر می‌باشد.^{۳-۱} درد سبب احتباس سدیم و آب و افزایش اسیدهای چرب آزاد و کتون بادی‌ها و لاکتات می‌گردد^۳ و با

بررسی‌های صورت گرفته توسط پژوهشگران، تنها یک مطالعه که اثرات ضد دردی اناستیل سیستین بر روی درد حاد مورد بررسی قرار داده است، یافت گردید.^{۳۰}

از آنجا که ضد التهاب‌های غیر استروئیدی و ترکیبات کورتیکواستروئید از طریق اثرات ضد التهابی می‌توانند اثرات ضد دردی داشته باشند و اینکه در مقالاتی به اثرات ضد التهابی و ضد دردی اناستیل سیستین اشاره شده، از این‌رو در این مطالعه اثر اناستیل سیستین در درمان درد پس از عمل لاپاروسکوپی کوله سیستکتومی بررسی شد.

روش بررسی

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی که پس از کسب تاییدیه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل در سامانه مطالعات کارآزمایی بالینی ایران به شماره IRCT2014112120020N1 ثبت گردید. این مطالعه در بیمارستان‌های آموزشی شهید بهشتی و شهید یحیی نژاد شهرستان بابل انجام گرفته و از شهریور ۱۳۹۴ تا اسفند ۱۳۹۴ به طول انجامید.

در این مطالعه ۳۸ بیمار با شرایط ورود از جمله سن بین ۵۰-۲۰ سال، کاندید جراحی لاپاروسکوپی کوله سیستکتومی، کلاس I انجمن بیهوشی آمریکا (بیمار سالم بدون بیماری دیگر) پس از کسب رضایت آگاهانه، انتخاب و به صورت تصادفی (با استفاده از جدول اعداد تصادفی) به دو گروه (پلاسبو و اناستیل سیستین) تقسیم شدند. معیارهای خروج بیماران از مطالعه شامل جراحی داخل شکمی پیشین، حساسیت شناخته شده به اناستیل سیستین، طول عمل بیشتر از دو ساعت، بروز عارضه غیر معمول هنگام جراحی و انتوباسیون بیهوشی، دردهای مزمن پیش از عمل، بیماری اعصاب و روان، مصرف مواد مخدر، حاملگی، شیردهی و جراحی همزمان دیگر بود.

شب پیش از عمل برای گروه مداخله ۱۲۰۰ mg اناستیل سیستین خوراکی داده شد که به صورت دو قرص جوشان ۶۰۰ mg حل شده در ۱۰ ml آب بود.

در صبح پیش از عمل ۳ ml اناستیل سیستین وریدی به با غلظت ۲۰۰ mg/cc، معادل ۶۰۰ mg، را در ۱۰۰ ml نرمال سالین ریخته در عرض ۱۵ دقیقه تزریق شد. به گروه شاهد دو قرص ویتامین C

آمینواکسیداز با احتیاط مصرف گردد.^۸ کلونیدین نیز در بی‌دردی نورواگزیکال استفاده می‌شود و کتابین دارای خواص ضد درد است اما دارای عوارضی نیز می‌باشد.^۹

ضد التهاب‌های غیر استروئیدی غیرانتخابی سبب اختلالات گوارشی،^{۱۱} سبب اختلال عمل پلاکتی^{۱۱} و در افراد هیپولمیک باعث اختلال عملکرد کلیه می‌شوند.^{۱۲} آسپرین و ضد التهاب‌های غیر استروئیدی‌ها با مهار سیکلواکسیژناز سنتز پروستاگلاندین و ترومبوکسان‌ها را کاهش می‌دهند.^{۱۳}

مهارکننده‌های انتخابی سیکلواکسی ژناز نوع یک مانند R ofecoxib و Valdecoxib با خطر انفارکتوس قلبی و سکتة مغزی همراه است و در کودکان هنگام عفونت تنفسی، سندرم ری ایجاد می‌گردد.^{۱۴} گلوکوکورتیکوئیدها سبب سرکوب آدرنال، مهار رشد، دیابت، تحلیل عضلانی، پوکی استخوان، احتباس نمک و سایکوز می‌گردد.^{۱۵}

اناستیل سیستین برگرفته از اسید آمینه ال-سیستین است و سبب دفع رادیکال‌های آزاد اکسیژن از طریق افزایش گلووتاتیون داخل سلولی و مهار تولید فاکتور نکروز می‌گردد. اناستیل سیستین سبب مهار آزادی سایتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود.^{۱۶} به صورت قرص‌های جوشان ۶۰۰ mg، قرص‌های ۲۰۰ mg و ۲۰۰ mg/cc تزریقی وجود دارد.^{۱۶} عوارض اناستیل سیستین نادر بوده و شامل استوماتیت، سردرد، وزوز گوش، خونریزی و در موارد بسیار نادر واکنش‌های افزایش حساسیتی مثل خارش و کهیر و بثورات جلدی و تنگی نفس است.^{۱۶}

اناستیل سیستین با دارا بودن اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی موجب افزایش بقای سلول، کاهش اختلال آندوتلیال و بقای پیوند،^{۱۷} بهبود کانسر از طریق مهار پرولیفراسیون و آسیب سلولی^{۱۸،۱۹} شده و همچنین موجب پیشگیری از نفروپاتی از طریق اتساع عروق و بهبود جریان خون مدولاری می‌گردد.^{۲۰،۲۱} همچنین در درمان ایدز، مسمومیت فلزات و استامینوفن و جلوگیری از مقاومت به انسولین در دیابت نقش داشته و از طریق تقویت اکسیژناسیون و فاگوسیتوز نوتروفیلی اثرات مفید بر عملکرد ریه دارد در ضمن می‌تواند از فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل پیشگیری کند.^{۲۲-۲۶}

اگرچه مطالعات معدودی اثرات اناستیل سیستین بر کاهش دردهای مزمن مورد بررسی قرار گرفته است،^{۲۷-۲۹} اما با توجه به

square test و همچنین One-way ANOVA استفاده شد. نرمال بودن توزیع داده‌ها به وسیله آزمون Kolmogorov-Smirnov مورد ارزیابی قرار گرفت و سطح معناداری در این مطالعه $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر در مجموع ۴۴ نفر بیمار از نظر داشتن معیارهای ورود به مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند که از این میان دو بیمار به دلیل عدم تمایل به شرکت در مطالعه و چهار بیمار نیز به دلیل نداشتن معیارهای ورود از مطالعه خارج شدند. در طول دوره مطالعه هیچ بیماری از مطالعه خارج نشد. از ۳۸ بیمار مورد مطالعه تعداد سه نفر (۷/۹٪) مرد و ۳۵ نفر (۹۲/۱٪) زن بوده‌اند. از نظر سن هیچ تفاوت آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/23$). میانگین نمره درد در گروه پلاسبو برابر با $3/5 \pm 2/1$ و گروه اناستیل‌سیستین برابر با $2/7 \pm 0/58$ بود که تفاوت بین دو گروه وجود داشت، اما معنادار نبود ($P=0/06$).

نسبت میزان مصرف پتدین در ساعت‌های ۱، ۲، ۴، ۸، ۱۲ و ۲۴ در دو گروه پلاسبو و اناستیل‌سیستین و مقایسه این دو گروه نشان داد که تفاوت معناداری بین دو گروه بر حسب ساعت‌های مختلف وجود دارد ($P=0/01$) (نمودار ۱). از نظر عارضه تهوع و استفراغ بیماران، در گروه پلاسبو هشت بیمار (۲۰٪) و در گروه اناستیل‌سیستین شش بیمار (۳۱/۶٪) بوده که نشان می‌دهد در بین دو گروه عارضه تهوع و استفراغ مشاهده شده است، اما هیچ رابطه معناداری بین دو گروه وجود نداشت ($P > 0/63$).

نسبت تغییرات فشارخون سیستول در ساعت‌های ۱، ۲، ۴، ۸، ۱۲ و ۲۴ در دو گروه پلاسبو و اناستیل‌سیستین و مقایسه این دو گروه نشان داد که بین میانگین‌های فشارخون در دو گروه بر حسب ساعت‌های مختلف تفاوت وجود داشت، اما معنادار نبود.

نسبت تغییرات فشارخون دیاستول در ساعت‌های ۱، ۲، ۴، ۸، ۱۲ و ۲۴ در دو گروه پلاسبو و اناستیل‌سیستین و مقایسه این دو گروه نشان داد که تفاوت بین میانگین‌های فشارخون در دو گروه بر حسب ساعت‌های مختلف وجود داشت اما معنادار نبود ($P > 0/47$) (نمودارهای ۲ و ۳).

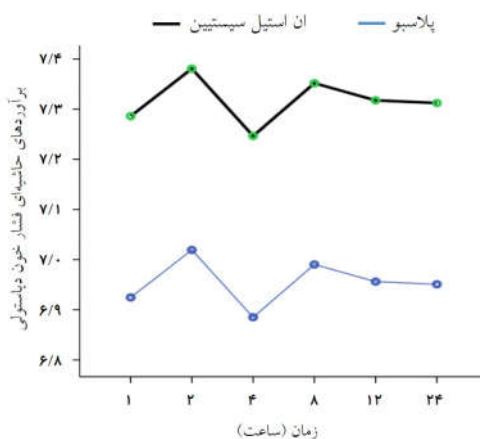
جوشان (دارونما) حل شده در ۱۰ ml آب شب پیش از عمل داده شد و صبح روز عمل ۳ ml آب مقطر را در ۱۰۰ ml نرمال سالین ریخته در عرض ۱۵ دقیقه به‌عنوان پلاسبو تزریق گردید. حجم مایع کلیه سرنگ‌ها در گروه مداخله و کنترل راه، جهت دو سو کور بودن مطالعه و جلوگیری از خطای مشاهده، به ۳ ml رسانده و با اعداد ۱ و ۲ مشخص شده که فقط همکار طرح از آن مطلع بود.

روش بیهوشی در همه یکسان بود و شامل پیش دارو (۱ mg) میدازولام و $100 \mu\text{g}$ فنتانیل) و اینداکشن بیهوشی بیماران با نسدونال $4-6 \text{ mg/kg}$ و آتراکوریوم $0/5$ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود و پس از آن بیماران تحت بیهوشی جنرال با اکسیژن و ایزوفلوران با غلظت یک درصد قرار گرفتند و حین عمل مورفین با دوز $0/1$ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم داده شد. آتراکوریوم در موارد لزوم تکرار شد. تهویه مکانیکی به‌صورت حجم دمی ($6-8 \text{ cc/kg}$ وزن بدن) و تعداد تنفس (۱۴-۱۶ در دقیقه) تنظیم گردید.

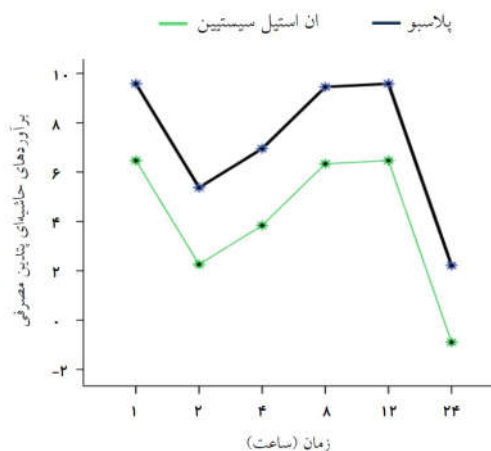
پس از ریکاوری و بیداری کامل بیمار، شدت درد بیماران با استفاده از معیار آنالوگ دیداری (Visual analogue scale, VAS) اندازه‌گیری گردید. مقیاس آنالوگ دیداری شامل یک خط افقی ۱۰ cm بود که از صفر تا ۱۰ درجه‌بندی شده بود.

عدد صفر نشان‌دهنده فقدان درد و عدد ۱۰ به معنای بیشینه شدت درد بود. VAS ابزاری بسیار معتبر و دارای حساسیت و ویژگی مناسبی جهت ارزیابی شدت درد پس از جراحی است و در پژوهش‌های زیادی نیز از این ابزار برای سنجش درد پس از عمل بیماران استفاده شده است.^{۲۸،۲۷} میزان وقوع تهوع و استفراغ و تغییرات فشارخون و ضربان قلب (تغییر ۲۰٪ نسبت به میزان پایه)، پس از جراحی و به فواصل زمانی ۱، ۲، ۴، ۸ و ۱۲ ساعت پس از جراحی و میزان نیاز کلی به پتدین طی ۲۴ ساعت پس از عمل در واحد مراقبت اطاق عمل و بخش در دو گروه ارزیابی و مقایسه شد. تزریق پتدین 30 mg هر چهار تا شش ساعت، بر اساس نمره درد بالای ۵ انجام شد.

داده‌های این پژوهش در مجموع از نوع کمی (گسسته-پیوسته) و کیفی (اسمی-رتبه‌ای) بودند که برای تجزیه و تحلیل آن‌ها از SPSS software, version 16 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) استفاده گردید. به‌طور کلی برای بررسی متغیرهای اصلی در دو گروه در پیش و پس از مداخله، از آزمون‌های Chi-Independent samples t-test.



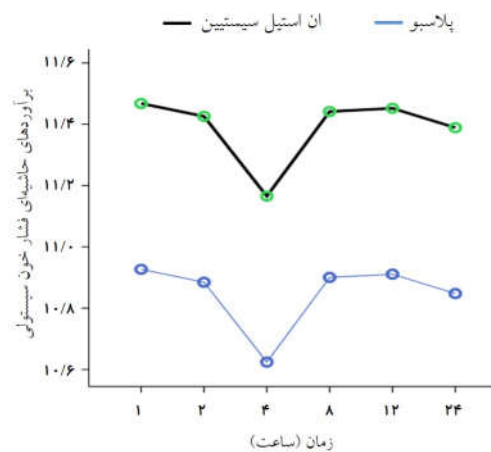
نمودار ۳: مقایسه تغییرات فشارخون دیاستولیک (mmHg) در زمان‌های مختلف مورد بررسی در دو گروه پلاسیبو و اناستیل سیستین



نمودار ۱: مقایسه مصرف پتدین (mg) در ساعات‌های مختلف در دو گروه پلاسیبو و اناستیل سیستین

تفاوت معناداری بین دو گروه وجود داشت. در مطالعه ما میانگین نمره درد در گروه پلاسیبو کمتر از گروه مورد مطالعه بود که این تفاوت بین دو گروه آشکار بود اما معنادار نبود. اناستیل سیستین با مکانیسم اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی می‌تواند موجب کاهش درد شود.^{۳۱،۲۸}

در مطالعه‌ای که توسط Ehsani و همکاران و با هدف ارزیابی نقش پروفیلاکتیک ایبوپروفن و اناستیل سیستین بر شدت درد و سطح سایتوکین‌های التهابی در بیماران با ضایعات مزمن اپیکال انجام شد، بیماران به صورت تصادفی به چهار گروه دریافت‌کننده قرص ایبوپروفن (۴۰۰ mg)، اناستیل سیستین (۴۰۰ mg)، ترکیب ایبوپروفن (۲۰۰ mg) و اناستیل سیستین (۴۰۰ mg) و پلاسیبو قرار گرفتند و این مداخلات را ۹۰ دقیقه پیش از نمونه‌گیری دریافت نمودند. یافته‌های مطالعه نشان داد که تفاوت آماری معناداری در سطح ایتروکین-۱۷ بین دو گروه دریافت‌کننده ترکیب ایبوپروفن و اناستیل سیستین و پلاسیبو وجود داشت. هشت ساعت پس از درمان نمره شدت درد بیماران در گروه دریافت‌کننده اناستیل سیستین به صورت معناداری پایین‌تر از گروه پلاسیبو بود و پس از ۱۲ ساعت نیز تفاوت آماری معناداری بین این دو گروه از نظر شدت درد وجود داشت. در نهایت



نمودار ۲: مقایسه تغییرات فشارخون سیستولیک (mmHg) در زمان‌های مختلف مورد بررسی در دو گروه پلاسیبو و اناستیل سیستین

بحث

در این مطالعه میانگین نمره درد در گروه پلاسیبو و گروه اناستیل سیستین تفاوت معنادار نداشت. میانگین میزان پتدین در طی ۲۴ ساعت در گروه پلاسیبو، بیشتر از گروه اناستیل سیستین بود که

در این مطالعه تغییرات فشارخون بیماران به صورت افزایش فشار سیستول و دیاستول در گروه شاهد مشاهده شده است، اما این اختلاف معناداری نبود. به علت افزایش نمره درد در گروه شاهد افزایش فشارخون و افزایش ضربان قلب مشاهده شد.

در مطالعه ما عارضه تهوع و استفراغ بیماران، در دو گروه مشاهده شده است که در گروه شاهد به علت درد بالاتر بیشتر بود، اما هیچ رابطه معناداری وجود نداشت.

در یک مطالعه که توسط Spapen و همکاران روی بیماران با تشخیص شوک سپتیک انجام شد، اناستیل سیستین (۱۵۰ mg/kg) بولوس، ۵۰ mg/kg، انفوزیون طی چهار ساعت جویز شد مشاهده شد در گروه اناستیل سیستین اکسیژناسیون و کمپلانس ریوی استاتیک در ۲۴ ساعت بهبود یافت و به ونتیلاتور به مدت کوتاه تری نیاز بود. اگرچه مورتالیتی در دو گروه مشابه بود. علت اثرات سودمند اناستیل سیستین در نتیجه کاهش حاد سطوح می باشد که IL-8 یک مدیاتور قوی آسیب ریوی در موارد سپتیک است.^{۳۷}

در یک مطالعه Zuin و همکاران با کاربرد اناستیل سیستین در بیماران بیماری مزمن انسدادی ریه اثرات سودمند بر عملکرد ریه (سمع ریه و شدت سرفه) نسبت به گروه پلاسبو دیده شد.^{۳۸} نتایج مطالعه نشان داد که اگرچه مصرف اناستیل سیستین خوراکی در مقایسه با مصرف ویتامین C خوراکی پیش از عمل سبب کاهش معنادار شدت درد پس از عمل بیماران نشده است، اما میزان مصرف پتیدین پس از عمل را به صورت معناداری کاهش می دهد.

سپاسگزاری: این مقاله بخشی از پایان نامه مقطع دستیاری تحت عنوان "بررسی اثر اناستیل سیستین جهت درمان درد پس از جراحی لاپاروسکوپی کوله سیستکتومی در مرکز آموزشی درمانی آیت الله روحانی" است که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی بابل و همکاری واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان روحانی بابل انجام شده است.

نتیجه گیری گردید که مصرف اناستیل سیستین می تواند جایگزین مناسبی برای ایبوپروفن در کنترل درد پس از درمان ریشه دندان باشد. در واقع اناستیل سیستین می تواند با اثر مهار بر سایتوکین ها و اینترلوکین ها موجب کاهش درد گردد.^{۱۵}

در مطالعه دیگری اناستیل سیستین و متادون برای درد مزمن مورد مقایسه گرفتند و مشاهده شد که عوارض بی دردی متادون را راحت تر تحمل کردند. کاهش درد و کاهش داروی ضد درد هنگامی که اناستیل سیستین به متادون اضافه شد دیده شد.^{۳۳} در مطالعات انجام شده اناستیل سیستین با مکانیسم های گوناگون مانند کاهش آنتی اکسیدان های سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون احیا شده، مهار عملکرد لیوپروتئین ها، مهار یا برداشت پراکسیداکسیژن، اثر بر گیرنده های گلوتامات موجب کاهش درد نوروپاتیک و التهابی، درد آندومتريوز و درد شکمی شد.^{۲۸،۳۰-۳۳}

در مطالعه حاضر میانگین میزان پتیدین در طی ۲۴ ساعت در گروه پلاسبو بیشتر از گروه اناستیل سیستین بوده است که تفاوت آماری معناداری بین دو گروه وجود داشته است. مصرف بالای ضد درد مخدر در گروه پلاسبو به دلیل نمره درد بالاتر بوده است. در مطالعه ای Orban و همکاران اثر اناستیل سیستین بر عملکرد عضلانی و درد پس از عمل ارتوپدی با استفاده از تورنیکه پنوماتیک انجام شد، استفاده از تورنیکه به علت ایجاد پدیده ایسکمی ریپرفیوژن (اثرات سیستمیک ناشی از ایسکمی) سبب آسیب عصبی عضلانی می گردد در این مطالعه دیده شد که اناستیل سیستین وسعت رابدومیولیز ناشی از تورنیکه را کاهش نداد، اما میزان مصرف مورفین طی اولین ۸ ساعت در گروه درمان پایین تر بود ($P < 0/50$).^{۳۰}

در مطالعات دیگر با افزودن اناستیل سیستین به کتامین و متادون مشاهده شد اناستیل سیستین موجب کاهش درد و در نتیجه کاهش دوز داروهای ضد درد شد.^{۳۰،۳۱}

References

- Hasanzadeh Kiabi F, Soleimani A, Habibi MR, Emami Zeydi A. Can vitamin C be used as an adjuvant for managing postoperative pain? A short literature review. *Korean J Pain* 2013;26(2):209-10.
- Wu CL, Fleisher LA. Outcomes research in regional anesthesia and analgesia. *Anesth Analg* 2000;91(5):1232-42.
- Kehlet H. Modification of responses to surgery by neural blockade: clinical implications. In: Cousins MJ, Bridenbaugh, editors. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1998. P. 129-71.
- Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999;353(9169):2051-8.
- Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000;93(4):1123-33.
- Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008;101(1):77-86.

7. Firouzian A, Alipour A, Rashidian Dezfouli H, Zamani Kiasari A, Gholipour Baradari A, Emami Zeydi A, et al. Does lidocaine as an adjuvant to morphine improve pain relief in patients presenting to the ED with acute renal colic? A double-blind, randomized controlled trial. *Am J Emerg Med* 2016;34(3):443-8.
8. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(2):121-30.
9. Sethna NF, Liu M, Gracely R, Bennett GJ, Max MB. Analgesic and cognitive effects of intravenous ketamine-alfentanil combinations versus either drug alone after intradermal capsaicin in normal subjects. *Anesth Analg* 1998;86(6):1250-6.
10. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. Basic and Clinical Pharmacology. 9th ed. New York, NY: Lange Medical Books/McGraw Hill; 2012.
11. FitzGerald GA. Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations. *Am J Cardiol* 2002;89(6A):26D-32D.
12. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999;106(5B):13S-24S.
13. Sinatra R. Role of COX-2 inhibitors in the evolution of acute pain management. *J Pain Symptom Manage* 2002;24(1 Suppl):S18-27.
14. Bimbach DJ, Browne IM. Anesthesia for obstetrics. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. P. 1144-77.
15. Ehsani M, Moghadamnia AA, Zahedpasha S, Maliji G, Haghaniifar S, Mir SMA, Kani N. M. The role of prophylactic ibuprofen and N-acetylcysteine on the level of cytokines in periapical exudates and the post-treatment pain. *Daru* 2012;20(1):30.
16. Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther* 2014;141(2):150-9.
17. Amaral EP, Conceição EL, Costa DL, Rocha MS, Marinho JM, Cordeiro-Santos M, et al. N-acetyl-cysteine exhibits potent antimicrobial activity in addition to its known anti-oxidative functions. *BMC Microbiol* 2016;16(1):251.
18. Seril DN, Liao J, Ho KL, Yang CS, Yang GY. Inhibition of chronic ulcerative colitis-associated colorectal adenocarcinoma development in a murine model by N-acetylcysteine. *Carcinogenesis* 2002;23(6):993-1001.
19. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Mura L, Gramignano G, Lusso MR, et al. Antioxidant agents are effective in inducing lymphocyte progression through cell cycle in advanced cancer patients: assessment of the most important laboratory indexes of cachexia and oxidative stress. *J Mol Med (Berl)* 2003;81(10):664-73.
20. Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(2):251-60.
21. Odetti P, Pesce C, Traverso N, Menini S, Maineri EP, Cosso L, et al. Comparative trial of N-acetyl-cysteine, taurine, and oxerutin on skin and kidney damage in long-term experimental diabetes. *Diabetes* 2003;52(2):499-505.
22. Calvillo L, Masson S, Salio M, Pollicino L, De Angelis N, Fiordaliso F, et al. In vivo cardioprotection by N-acetylcysteine and isosorbide 5-mononitrate in a rat model of ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17(3):199-208.
23. Haber CA, Lam TK, Yu Z, Gupta N, Goh T, Bogdanovic E, et al. N-acetylcysteine and taurine prevent hyperglycemia-induced insulin resistance in vivo: possible role of oxidative stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(4):E744-53.
24. Zingg U, Hofer CK, Seifert B, Metzger U, Zollinger A. High dose N-acetylcysteine to prevent pulmonary complications in partial or total transthoracic esophagectomy: results of a prospective observational study. *Dis Esophagus* 2007;20(5):399-405.
25. Bishop JP. The Anticipatory Corpse: Medicine, Power, and the Care of the Dying. Notre Dame, Indiana: University of Notre Dame Press; 2011.
26. Ozaydin M, Peker O, Erdogan D, Kapan S, Turker Y, Varol E, et al. N-acetylcysteine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Eur Heart J* 2008;29(5):625-31.
27. Li J, Xu L, Deng X, Jiang C, Pan C, Chen L, et al. N-acetylcysteine attenuates neuropathic pain by suppressing matrix metalloproteinases. *Pain* 2016;157(8):1711-23.
28. Bernabucci M, Notartomaso S, Zappulla C, Fazio F, Cannella M, Motolese M, et al. N-Acetyl-cysteine causes analgesia by reinforcing the endogenous activation of type-2 metabotropic glutamate receptors. *Mol Pain* 2012;8:77.
29. Truini A, Piroso S2, Pasquale E3, Notartomaso S4, Di Stefano G5, Lattanzi R6, et al. N-acetyl-cysteine, a drug that enhances the endogenous activation of group-II metabotropic glutamate receptors, inhibits nociceptive transmission in humans. *Mol Pain* 2015;11:14.
30. Orban JC, Levraut J, Gindre S, Deroche D, Schlatterer B, Ichai C, et al. Effects of acetylcysteine and ischaemic preconditioning on muscular function and postoperative pain after orthopaedic surgery using a pneumatic tourniquet. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23(12):1025-30.
31. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci* 2003;60(1):6-20.
32. Friedman R. Composition for treatment of pain specification. United States patent US 20080096872 A1. 2004 Dec 22.
33. Gracey M, Burke V, Anderson CM. Treatment of abdominal pain in cystic fibrosis by oral administration of n-acetyl cysteine. *Arch Dis Child* 1969;44(235):404-5.
34. Ray K, Fahrman J, Mitchell B, Paul D, King H, Crain C, et al. Oxidation-sensitive nociception involved in endometriosis-associated pain. *Pain* 2015;156(3):528-39.
35. Viggiano A, Monda M, Viggiano A, Viggiano D, Viggiano E, Chieffari M, et al. Trigeminal pain transmission requires reactive oxygen species production. *Brain Res* 2005;1050(1):72-8.
36. Rokytka R, Holecek V, Pekárkova I, Krejcová J, Racek J, Trefil L, et al. Free radicals after painful stimulation are influenced by antioxidants and analgesics. *Neuro Endocrinol Lett* 2003;24(5):304-9.
37. Spapen H, Zhang H, Demanet C, Vleminckx W, Vincent JL, Huyghens L. Does N-acetyl-L-cysteine influence cytokine response during early human septic shock? *Chest* 1998;113(6):1616-24.
38. Zuin R, Palamidese A, Negrin R, Catozzo L, Scarda A, Balbinot M. High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Investig* 2005;25(6):401-8.

The effect of N-acetylcysteine on postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy: a randomized clinical trial

Shahram Seyfi M.D.^{1*}
Ali Zahedian M.D.²
Farshad Hasanzadeh Kiabi
M.D.³

1- Department of Anesthesiology and Critical Medicine, Clinical Research Development Unite of Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

2- Department of Surgery, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

3- Department of Anesthesiology and Critical Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

*Corresponding author: Clinical Research Development Unite of Rouhani Hospital, Ganjafrooz Ave., Babol, Iran.
Tel: +98- 11- 32238248
E-mail: rohanresearch88@gmail.com

Abstract

Received: 31 Dec. 2016 Revised: 10 May 2017 Accepted: 20 May 2017 Available online: 21 May 2017

Background: Postoperative pain is one of the most common complications following laparoscopic cholecystectomy. Because the majority of the analgesic drugs including opioids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs have many side effects, using drugs with lesser side effects is beneficial. The aim of this study was to evaluate the effect of N-acetylcysteine on the pain after laparoscopic cholecystectomy.

Methods: In a randomized clinical trial, in two university-affiliated teaching hospitals in Babol City (Shahid Beheshti and Shahid Yahyanezhad Hospitals), Iran, from August 2015 to March 2015, a total number of 38 patients with age of 20-50 years, who were candidates for laparoscopic cholecystectomy with American Society of Anesthesiologists Class-I were chosen and randomly assigned into two groups. The night before operation, 1200 mg oral N-acetylcysteine is given to intervention group. Also, they received 600 mg IV N-acetylcysteine in the morning before operation. In the control group, two vitamin C effervescent tablets as placebo were given at night before operation and 3 ml sterile water as placebo was injected in the morning of operation. Amount of pethidine consumption and the changes in hemodynamic in two groups was recorded and analyzed at 24 hours after operation.

Results: The average of patients age was not significant different between two groups ($P=0.23$). Average of pain score in placebo group was 3.5 and in N-acetylcysteine group was 2.7 that it was not significant difference between two groups ($P=0.06$). Average of pethidine consumption in placebo group was 52 mg and in N-acetylcysteine group was 29 mg in 24 hours, that the difference was statistically significant between two groups ($P=0.01$)

Conclusion: As the results of the study, it can be concluded that the anti-inflammatory effects N- acetylcysteine can inhibit the function of lipoproteins and prostaglandins, reduced glutathione peroxidase and dismutase has been restored and can be used to treat pain or analgesic dose reduction. In this study the N-acetylcysteine has reduced pain after laparoscopy and analgesic dose of mepridine.

Keywords: cholecystectomy, laparoscopy, N-acetylcysteine, non-steroidal anti-inflammatory agents, randomized controlled trial.