

تعیین اثربخشی تزریق ویتامین C در پیشگیری از درد حاد پس از جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک: یک مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی شده

دکتر وحید ال یاسین^۱، دکتر عباسعلی دهقانی^{۲*}

چکیده:

زمینه و هدف: درد حاد پس از کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک همچنان یکی از چالش های مهم بالینی است که می تواند بر روند بهبودی و رضایت بیمار تأثیر منفی بگذارد. محدودیت ها و عوارض روش های رایج کنترل درد، توجه به رویکردهای کمکی ایمن تر را افزایش داده است. ویتامین C با خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی، گزینه ای بالقوه در این زمینه محسوب می شود. هدف این مطالعه، تعیین اثربخشی تزریق ویتامین C در پیشگیری از درد حاد پس از جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک است.

مواد و روش ها: این مطالعه به صورت کار آزمایی بالینی تصادفی شده و دوسوکور بر روی ۷۰ بیمار واجد شرایط داوطلب کاندید کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک انجام شد که به دو گروه (۳۵ نفر در هر گروه) ویتامین C و پلاسبو تقسیم گردیدند. مداخله شامل تزریق داخل وریدی ویتامین C بود. شدت درد به کمک مقیاس دیداری درد در طی ۲۴ ساعت اول پس از جراحی ارزیابی شد و داده ها با آزمون های تی مستقل، کای اسکور تحلیل گردیدند؛ پی ویو برای مقادیر کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته ها: تفاوت بین دو گروه بر اساس مقایسه های پس آزمون با تعدیل بونفرونی در زمان های ۶، ۱۲، ۱۸ و ۲۴ ساعت پس از عمل معنی دار بود که نشان دهنده پایداری اثر ویتامین C در کاهش درد حاد پس از جراحی است. نتایج تحلیل اندازه گیری های تکراری نشان داد که اثر زمان بر شدت درد معنی دار بود ($P < ۰/۰۰۱$ و $\text{Partial } \eta^2 = ۰/۴۱$)، به طوری که شدت درد در هر دو گروه در طول زمان کاهش یافت. همچنین اثر گروه نیز معنی دار بود ($P < ۰/۰۰۱$ و $\text{Partial } \eta^2 = ۰/۲۹$) و بیماران دریافت کننده ویتامین C در مجموع درد کمتری را تجربه کردند. علاوه بر این، برهم کنش زمان و گروه نیز معنی دار بود ($P < ۰/۰۰۱$ و $\text{Partial } \eta^2 = ۰/۱۸$) که نشان می دهد روند کاهش درد در گروه ویتامین C نسبت به گروه کنترل مطلوب تر بوده است.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان می دهد که تزریق ویتامین C یک مداخله مؤثر و عملی برای پیشگیری از درد حاد پس از جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک است و می تواند به بهبود پیامدهای بالینی و تجربه بیماران کمک کند.

واژه های کلیدی: ویتامین C، کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک، درد حاد، پیشگیری

نویسنده پاسخگو: دکتر عباسعلی دهقانی

تلفن: ۰۴۱-۳۳۳۵۳۶۳۹

E-mail: AAdehghani@gmail.com

^۱ دستیار تخصص جراحی قلب و قفسه سینه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان شهید رجایی

^۲ دانشیار بیهوشی، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بیمارستان امام رضا

تاریخ وصول: ۱۴۰۴/۱۲/۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۱۱

لطفاً این مقاله را به این صورت استناد کنید:

ال یاسین و، دهقانی ع. تعیین اثربخشی تزریق ویتامین C در پیشگیری از درد حاد پس از جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک: یک مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی شده. دوره

۳۴، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۵، ۳۰-۳۸ Doi: 10.22034/ij.s.2026.741825

زمینه و هدف

درد حاد پس از جراحی یکی از شایع‌ترین و چالش‌برانگیزترین عوارض پس از اعمال جراحی شکمی محسوب می‌شود که می‌تواند به‌طور مستقیم بر روند بهبودی، مدت بستری، رضایت بیمار و بروز عوارض ثانویه تأثیر بگذارد. کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک به‌عنوان روش استاندارد درمان بیماری‌های خوش‌خیم کیسه صفرا، اگرچه نسبت به جراحی باز با تهاجم کمتر و دوره نقاهت کوتاه‌تری همراه است، اما همچنان با بروز درد حاد پس از عمل، به‌ویژه در ساعات و روزهای ابتدایی پس از جراحی، همراه می‌باشد. این درد می‌تواند منشأ چندعاملی داشته باشد و شامل درد برش‌های پوستی، تحریک دیافراگم، درد احشایی و درد شانه ناشی از باقی‌ماندن گاز CO₂ در حفره شکمی باشد.^۱ با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در تکنیک‌های جراحی و بیهوشی، کنترل مؤثر درد پس از کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک همچنان یک اولویت بالینی محسوب می‌شود، زیرا درد ناکافی کنترل‌شده می‌تواند منجر به محدودیت تنفس عمیق، اختلال در تحرک زودهنگام و افزایش خطر عوارض ریوی گردد.^۲ از این رو، جست‌وجو برای روش‌های ایمن، مؤثر و کم‌عارضه در پیشگیری و کاهش درد حاد پس از این نوع جراحی همچنان مورد توجه پژوهشگران قرار دارد.^۳

روش‌های متعددی برای کنترل درد پس از کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک مورد استفاده قرار گرفته‌اند که شامل داروهای مخدر، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، بی‌حسی‌های موضعی، بلوک‌های عصبی و مداخلات دارویی کمکی می‌باشند. اگرچه مخدرها در کاهش شدت درد مؤثرند، اما مصرف آن‌ها با عوارضی نظیر تهوع، استفراغ، یبوست، احتباس ادراری و خطر وابستگی همراه است.^۴ از سوی دیگر، NSAIDها و استامینوفن به‌تنهایی ممکن است برای کنترل کامل درد کافی نباشند و در برخی بیماران محدودیت مصرف داشته باشند.^۵ در این میان، استفاده از داروهای کمکی با مکانیسم‌های متفاوت که بتوانند شدت درد را کاهش داده و نیاز به مصرف مخدرها را محدود کنند، به‌عنوان بخشی از رویکرد چندوجهی کنترل درد مورد توجه قرار گرفته است.^۶

ویتامین C یا اسید اسکوربیک یک ویتامین محلول در آب با خواص آنتی‌اکسیدانی قوی است که نقش مهمی در خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد، تنظیم پاسخ التهابی و تقویت سیستم ایمنی ایفا می‌کند.^۷ شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو و پاسخ التهابی ناشی از آسیب جراحی، نقش مهمی در ایجاد و تداوم درد حاد پس از عمل دارند.^۸ در این راستا، ویتامین C با کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی و مهار مسیرهای مرتبط با حساس‌سازی محیطی و مرکزی، می‌تواند در کاهش شدت درد پس از جراحی مؤثر باشد.^۹

مطالعات متعددی به بررسی نقش ویتامین C در کاهش درد حاد و مزمن در شرایط بالینی مختلف پرداخته‌اند. نتایج این مطالعات نشان داده‌اند که تجویز ویتامین C می‌تواند موجب کاهش شدت درد، بهبود عملکرد و کاهش نیاز به داروهای مسکن شود.^{۱۰} به‌ویژه، اثرات ضد درد ویتامین C در شرایطی مانند درد پس از جراحی‌های ارتوپدی، درد نوروپاتی و سندرم درد کمپلکس منطقه‌ای گزارش شده است.^{۱۱} مکانیسم‌های پیشنهادی شامل مهار آزادسازی گلوتامات، کاهش فعال‌سازی گیرنده‌های NMDA و کاهش التهاب عصبی می‌باشد که همگی در پاتوفیزیولوژی درد نقش کلیدی دارند.^{۱۲}

در زمینه جراحی‌های لاپاراسکوپیک، نقش ویتامین C به‌عنوان یک مداخله کمکی در کنترل درد پس از عمل کمتر مورد بررسی قرار گرفته است، اما شواهد موجود حاکی از پتانسیل قابل توجه این ویتامین در این حوزه می‌باشد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که تجویز وریدی ویتامین C در دوره پری‌وپراتیو می‌تواند منجر به کاهش شدت درد و مصرف مخدرها در ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از جراحی شود.^{۱۳} این یافته‌ها از این فرضیه حمایت می‌کنند که ویتامین C می‌تواند بخشی از استراتژی چندوجهی مدیریت درد پس از جراحی باشد.^{۱۴} با توجه به ایمنی بالا، هزینه پایین و دسترسی آسان ویتامین C، بررسی اثربخشی آن در اعمال جراحی شایع مانند کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک از اهمیت بالینی ویژه‌ای برخوردار است.^{۱۵}

خطای نوع اول ۵ درصد و احتمال ریزش نمونه‌ها، حجم نمونه ۳۵ بیمار برای هر گروه محاسبه شد؛ بنابراین در مجموع ۷۰ بیمار وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود و خروج

بیماران واجد شرایط شامل افراد بزرگسال در محدوده سنی ۱۸ تا ۶۵ سال بودند که جهت جراحی انتخابی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک بستری شده بودند، و در طبقه‌بندی ASA I یا II قرار داشتند. سایر معیارهای ورود شامل رضایت آگاهانه کتبی، تحمل بیهوشی عمومی، و عدم مصرف داروهای مؤثر بر سیستم درد یا آنتی‌اکسیدان قوی در هفته اخیر بود.

معیارهای خروج عبارت بودند از: بی‌میلی به ادامه مشارکت یا انصراف در هر مرحله، بروز واکنش آلرژیک یا عدم تحمل دارو، مصرف مزمن داروهای اویپوئید یا بنزودیازپین، سابقه بیماری‌های مهم مانند بیماری‌های عصبی یا روان‌پزشکی، بیماری شدید قلبی - ریوی، نارسایی کلیوی یا کبدی، دیابت کنترل‌نشده، سابقه دشواری راه هوایی یا لوله‌گذاری تراشه، و حساسیت شناخته‌شده به لیدوکائین یا ویتامین C. همچنین بیمارانی که مدت جراحی‌شان بیش از سه ساعت بود یا عوارض شدیدی بروز دادند که مانع از پیگیری کامل مطالعه شد، از تحقیق خارج گردیدند. تمام معیارها در مرحله قبل از عمل به دقت توسط متخصص بیهوشی و پژوهشگر اصلی بررسی شدند.

تصادفی‌سازی

فرآیند تصادفی‌سازی با استفاده از جدول اعداد تصادفی رایانه‌ای انجام شد. ابتدا فهرستی شامل کد عددی ۱ تا ۷۰ برای بیماران تهیه شد، سپس با استفاده از نرم‌افزار اکسل، عددهای تصادفی در دو ستون مجزا تولید گردید. بیماران بر اساس ترتیب ورود و تطابق با اعداد جدول، به‌صورت بلوک‌های چهارتایی به دو گروه تقسیم شدند. در هر بلوک دو بیمار به گروه مداخله (ویتامین C) و دو بیمار به گروه کنترل (پلاسبو) اختصاص یافتند تا توزیع مساوی تضمین گردد. کد گروه بیماران در پاکت‌های مات و مهر و موم‌شده نگهداری شد و تا پایان تحلیل، محتوا برای تیم درمان و تحلیل‌گر آماری ناشناخته باقی ماند. از آنجا که تعداد کل شرکت‌کنندگان ۷۰ نفر بود، استفاده از بلوک‌های چهارتایی ثابت به‌تنهایی تمام بیماران را پوشش نمی‌داد. بنابراین توالی

با وجود شواهد امیدوارکننده، هنوز داده‌های محدودی در مورد اثربخشی دقیق تزریق وریدی ویتامین C در پیشگیری از درد حاد پس از کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک وجود دارد و نتایج مطالعات انجام‌شده نیز بعضاً ناهمگون بوده‌اند.^{۱۶} تفاوت در دوز مصرفی، زمان‌بندی تجویز، مسیر مصرف و شاخص‌های ارزیابی درد از جمله عواملی هستند که می‌توانند بر نتایج مطالعات تأثیرگذار باشند.^{۱۷} از این رو، انجام مطالعات بالینی با طراحی مناسب و کنترل متغیرهای مداخله‌گر برای دستیابی به شواهد معتبرتر ضروری به نظر می‌رسد. با توجه به شیوع بالای کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، اهمیت کنترل مؤثر درد حاد پس از آن، و نقش بالقوه ویتامین C در تعدیل پاسخ‌های التهابی و درد، انجام این مطالعه با هدف تعیین اثربخشی تزریق وریدی ویتامین C در پیشگیری از درد حاد پس از جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک انجام شده است.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده و دوسوکور بوده که با هدف ارزیابی اثربخشی تزریق داخل‌وریدی ویتامین C در پیشگیری از درد حاد پس از کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک انجام شد. پژوهش در دانشگاه علوم پزشکی تبریز و در بیمارستان امام رضا (ع) در سال ۱۴۰۳ اجرا گردید. در مجموع ۷۰ بیمار کاندید جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، به روش نمونه‌گیری در دسترس افراد واجد شرایط داوطلب وارد مطالعه شدند و به دو گروه ویتامین C و پلاسبو تقسیم گردیدند. تمام بیماران توسط تیم واحد جراحی و بیهوشی جراحی شدند تا یکپارچگی مداخلات حفظ شود.

نمونه‌گیری

حجم نمونه با استفاده از فرمول Pocock برای مقایسه میانگین دو گروه مستقل محاسبه شد:

در این فرمول، (n) تعداد نمونه مورد نیاز در هر گروه، $(1-\alpha)/2=1.96$ متناظر با سطح اطمینان ۹۵ درصد، $(1-\beta=0.84)$ متناظر با توان آزمون ۸۰ درصد، و انحراف معیار متغیر اصلی مطالعه در دو گروه و حداقل اختلاف مورد انتظار بین میانگین‌های دو گروه بودند. با استفاده از نتایج مطالعه Alpoys^۴ و با در نظر گرفتن توان آزمون ۸۰ درصد،

قلب، اشباع اکسیژن و نرخ تنفس در طول اقامت در ریکاوری هر ۴۰ دقیقه (یک نوبت) و سپس در ۲، ۴، ۶، ۱۲ و ۱۸ و ۲۴ ساعت پس از ترخیص از ریکاوری اندازه‌گیری شدند (در مجموع ۷ بار اندازه‌گیری‌ها انجام شد).

تحلیل آماری

تمام داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵ (IBM Corp., Armonk, NY, USA) تجزیه و تحلیل شدند. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون Kolmogorov-Smirnov بررسی شد. متغیرهای کمی به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد) گزارش شدند. برای مقایسه متغیرهای پایه بین دو گروه از آزمون تی مستقل و برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای اسکور استفاده شد. به منظور بررسی تغییرات شدت درد در طول زمان و ارزیابی اثر مداخله، از تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر (Repeated Measures ANOVA) استفاده شد و اثرات اصلی زمان، گروه و برهم‌کنش زمان $\times$ گروه (اثر متقابل زمان و گروه) مورد ارزیابی قرار گرفت. در صورت مشاهده اثر معنی‌دار، مقایسات پس‌آزمون با اصلاح بونفرونی انجام شد. سطح معنی‌داری آماری در تمامی آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل مطالعه مطابق با اصول اعلامیه هلسینکی ۱۹۷۵ (بازنگری ۲۰۱۳) اجرا شد و پیش از آغاز جمع‌آوری داده‌ها توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز تأیید گردید (کد اخلاق: IR.TBZMED.REC.1404.405). این کارآزمایی همچنین در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت شده است (شماره ثبت: IRCT2019325043107N73). تمام بیماران پیش از ورود به مطالعه، فرم رضایت‌نامه آگاهانه کتبی را پس از توضیح اهداف، منافع و خطرات احتمالی امضا کردند و اطمینان حاصل شد که اطلاعات آنان محرمانه باقی می‌ماند.

یافته‌ها

مقایسه مشخصات پایه و دموگرافیک بیماران نشان داد که دو گروه ویتامین C و کنترل از نظر تمامی متغیرهای بررسی‌شده اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند. میانگین سن در دو گروه مشابه بود ($P=0/712$) و توزیع

تخصیص به صورت تصادفی با استفاده از بلوک‌های چهارتایی تولید شد و پس از تخصیص ۶۸ بیمار در ۱۷ بلوک کامل، دو بیمار باقی‌مانده با روش تصادفی ساده به گروه‌های مطالعه اختصاص یافتند تا توازن نهایی ۳۵ نفر در هر گروه حفظ شود.

کورسازی

مطالعه به صورت دوسوکور انجام شد؛ بدین معنا که هم بیماران و هم پژوهشگر جمع‌آورنده داده، از گروه تخصیص‌یافته اطلاع نداشتند. آماده‌سازی سرم‌ها توسط پرستار مسئول بخش انجام شد که در روند جمع‌آوری داده‌ها و ارزیابی نتایج دخیل نبود. بطری‌های حاوی ویتامین C (۵۰۰ میلی‌گرم در ۵۰ میلی‌لیتر نرمال سالین ایزوتونیک) و پلاسبو (نرمال سالین خالص) از نظر رنگ و قوام کاملاً مشابه بودند و تنها تفاوت در برچسب رمزنویسی شده بود؛ لذا کورسازی بیماران و پژوهشگران به صورت کامل حفظ شد.

روش اجرای مطالعه

در گروه ویتامین C، بیماران ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C را در ۵۰ میلی‌لیتر نرمال سالین ایزوتونیک به صورت انفوزیون داخل‌وریدی طی ۱۰ دقیقه، دو بار در روز، از روز جراحی تا دو روز پس از عمل دریافت کردند. تزریق‌ها هر روز ساعت ۷ صبح و ۸ عصر توسط پرستار بخش انجام شد. گروه کنترل نیز به طور مشابه پلاسبو شامل نرمال سالین را طبق همان برنامه دریافت نمودند.

بیهوشی عمومی با القای پروپوفول (دو میلی گرم به ازای یک کیلوگرم از وزن) و لیدوکائین (یک میلی گرم به ازای یک کیلوگرم از وزن) انجام شد؛ لوله‌گذاری تراشه با آتراکوریوم (نیم میلی گرم به ازای یک کیلوگرم از وزن) صورت گرفت. نگهداشت بیهوشی با مخلوط ایزوفلوران (۱-۲٪) در ترکیب اکسیژن - هوا (۵۰٪) و ایزوفلوران انجام شد. در پایان عمل، ۲۰ میکروگرم فنتانیل و ۳۰ میلی گرم کتورولاک جهت کنترل درد اولیه تزریق شد و اثرات داروهای شل‌کننده با نئوستگمین و آتروپین رفع گردید.

تمام جراحی‌ها با تکنیک لاپاراسکوپی مولتی‌پورت انجام شد و در پایان عمل، تخلیه گاز CO2 به روش استاندارد صورت گرفت. شدت درد به کمک مقیاس دیداری (VAS) در طی ۲۴ ساعت اول که نشان دهنده درد حاد است برای هر بیمار ثبت شد. پارامترهای حیاتی شامل فشار خون، ضربان

گرین‌هاوس - گایزر برای تعدیل درجات آزادی اعمال شد ($\epsilon=0/84$).

نتایج تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های تکراری نشان داد که اثر زمان بر شدت درد پس از عمل معنی‌دار بود ($SS=128/64$ ، $df=4/20$ ، $MS=30/63$ ، $F=45/72$ و $P < 0/001$) که نشان می‌دهد شدت درد در طول زمان در هر دو گروه به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است. همچنین اثر اصلی گروه معنی‌دار بود ($SS=36/18$ ، $df=1/00$ ، $MS=36/18$ ، $F=18/95$ و $P < 0/001$) و $P < 0/001$ و $Partial \eta^2=0/22$ به‌طوری‌که بیماران دریافت‌کننده ویتامین C در مجموع شدت درد کمتری نسبت به گروه کنترل تجربه کردند.

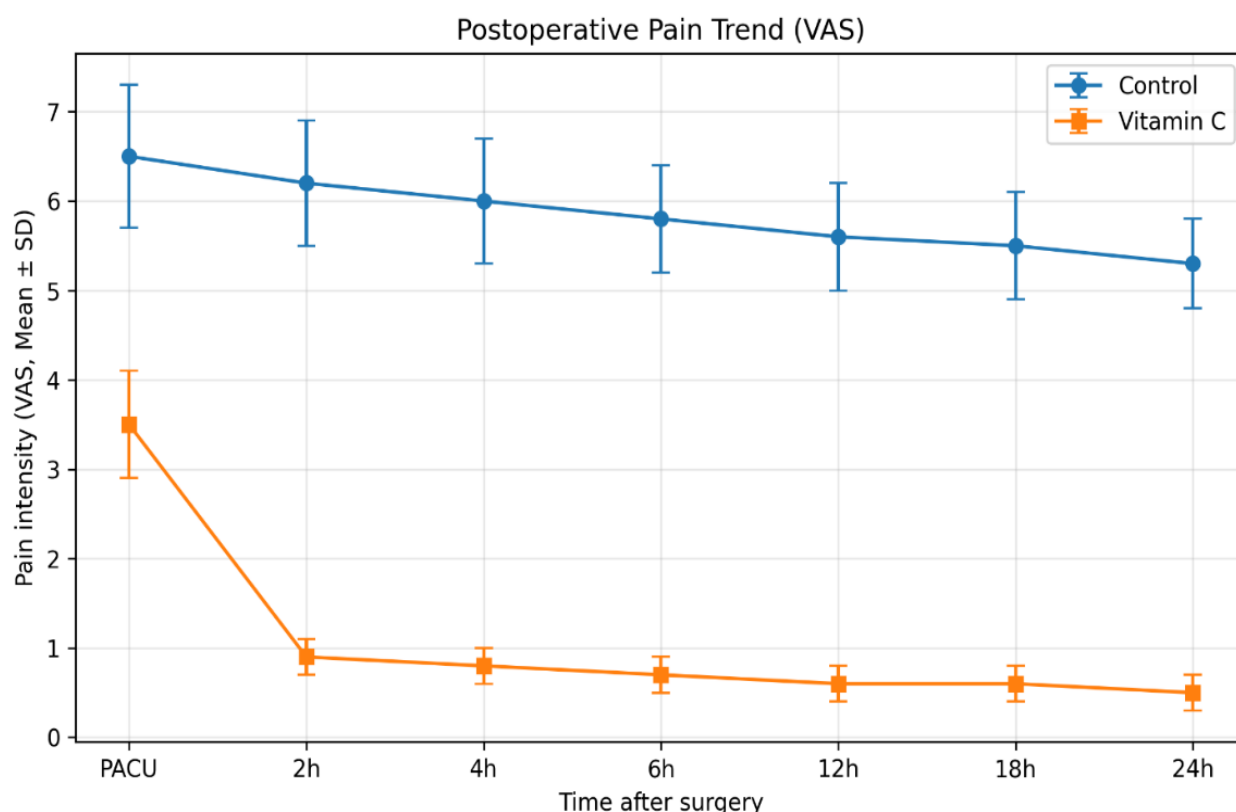
جنسیتی تفاوت معنی‌داری نداشت ($P=0/628$). همچنین وزن ($P=0/801$)، قد ($P=0/814$)، شاخص توده بدنی ($P=0/652$)، طبقه‌بندی ASA ($P=0/812$)، مدت جراحی ($P=0/651$) و مدت بیهوشی ($P=0/674$) بین دو گروه قابل مقایسه بودند (جدول ۱).

ابتدا پیش‌فرض‌های لازم برای استفاده از تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های تکراری بررسی شد. نتایج آزمون شاپیرو-ویلک نشان داد که توزیع شدت درد در زمان‌های مختلف از نرمالیت قابل قبولی برخوردار است ($P < 0/05$). همچنین آزمون کرویت موچلی برای بررسی فرض کرویت انجام شد که نشان داد فرض کرویت نقض شده است ($Mauchly's W=0/71$ ، $P=0/032$) بنابراین اصلاح

جدول ۱- مقایسه مشخصات پایه و دموگرافیک بیماران در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه کنترل ($n=35$)	گروه ویتامین C ($n=35$)	مقدار احتمال
سن (سال)	$46/11 \pm 10/12$	$45/26 \pm 9/84$	$0/712^*$
جنسیت (مرد/زن)	۱۶/۱۹	۱۴/۲۱	$0/628^{**}$
وزن (کیلوگرم)	$72/40 \pm 9/15$	$71/85 \pm 8/92$	$0/801^*$
قد (سانتی‌متر)	$166/90 \pm 7/65$	$167/32 \pm 7/48$	$0/814^*$
شاخص توده بدنی ($BMI, kg/m^2$)	$26/01 \pm 3/22$	$25/68 \pm 3/14$	$0/652^*$
ASA I / II	۲۱/۱۴	۲۲/۱۳	$0/812^{**}$
مدت جراحی (دقیقه)	$70/12 \pm 13/05$	$68/45 \pm 12/30$	$0/561^*$
مدت بیهوشی (دقیقه)	$84/20 \pm 15/01$	$82/74 \pm 14/18$	$0/674^*$

*: آزمون تی مستقل، **: آزمون کای اسکوتر



نمودار ۱- مقایسه شدت درد حاد پس از جراحی در زمان‌های مختلف بین دو گروه

بحث

هدف این مطالعه تعیین اثربخشی تزریق ویتامین C در پیشگیری از درد حاد پس از جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک بود؛ نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز ویتامین C در بیماران تحت جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک با کاهش واضح شدت درد حاد پس از عمل همراه بوده است. این کاهش درد از ساعات اولیه پس از جراحی آغاز شد و در طول دوره پیگیری تا ۲۴ ساعت پس از عمل تداوم داشت، به گونه‌ای که بیماران دریافت‌کننده ویتامین C به طور یکنواخت درد خفیف‌تری را نسبت به گروه کنترل گزارش کردند. پایداری این اثر نشان‌دهنده نقش مؤثر ویتامین C در پیشگیری و کنترل درد حاد پس از جراحی و قابلیت استفاده آن در پروتکل‌های چندوجهی مدیریت درد پس از عمل است.^{۱۵}

علاوه بر این، برهم‌کنش زمان و گروه نیز معنی‌دار بود ($P < 0.001$ و $F=16/84$, $MS=12/49$, $df=4/20$, $SS=52/47$) و $\text{Partial } \eta^2=0/28$ که نشان می‌دهد الگوی تغییرات درد در طول زمان بین دو گروه متفاوت بوده و کاهش درد در گروه ویتامین C سریع‌تر و پایدارتر از گروه کنترل رخ داده است. بر اساس مقایسه‌های پس‌آزمون با تعدیل بونفرونی، شدت درد در گروه دریافت‌کننده ویتامین C در زمان ورود به ریکاوری و همچنین در زمان‌های ۲ ($P=0/011$)، ۴ ($P=0/015$)، ۶ ($P=0/019$)، ۱۲ ($P=0/021$)، ۱۸ ($P=0/029$) و ۲۴ ($P=0/042$) ساعت پس از عمل به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود. به طور کلی، شدت درد در هر دو گروه در طول زمان روند کاهشی داشت، اما میزان کاهش در گروه ویتامین C بیشتر بود که نشان‌دهنده اثربخشی این مداخله در کاهش درد حاد پس از کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک طی ۲۴ ساعت پس از عمل است (نمودار ۱).

این مسیرها منجر به افزایش آستانه تحمل درد و کاهش ادراک درد پس از جراحی می‌شود.^{۲۰}

یکی دیگر از مکانیسم‌های مطرح شده برای اثرات ضد درد ویتامین C، تعامل آن با سیستم اندوژن اوپیوئیدی بدن است. شواهد نشان می‌دهد که ویتامین C می‌تواند با افزایش آزادسازی اندورفین‌ها یا افزایش حساسیت گیرنده‌های اوپیوئیدی، پاسخ طبیعی بدن به درد را تقویت کند. این مکانیسم می‌تواند به کاهش شدت درد بدون نیاز به افزایش مصرف مسکن‌های اوپیوئیدی کمک کند.^{۲۱}

ویتامین C همچنین نقش اساسی در ترمیم بافت و بهبود زخم دارد. این ویتامین برای سنتز کلاژن ضروری است و حضور کافی آن باعث تسریع فرآیند ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده می‌شود. ترمیم مؤثرتر بافت‌ها موجب کاهش تحریک مداوم گیرنده‌های درد در ناحیه جراحی و در نتیجه کاهش شدت و تداوم درد پس از عمل می‌شود.^{۲۲}

مجموع این مکانیسم‌ها نشان می‌دهد که ویتامین C از طریق مسیرهای متعدد و هم‌افزا شامل اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، نورومدولاتوری و ترمیمی موجب کاهش درد حاد پس از جراحی می‌شود. همخوانی نتایج مطالعه حاضر با یافته‌های پیشین در سایر اعمال جراحی، پشتوانه علمی استفاده از این مداخله را تقویت می‌کند.^{۲۳}

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به روش تصادفی‌سازی اشاره کرد. اگرچه تخصیص بیماران عمدتاً با استفاده از بلوک‌های چهارتایی انجام شد، به دلیل آن‌که حجم نمونه نهایی (۷۰ نفر) به‌طور کامل با این اندازه بلوک قابل تقسیم نبود، برای دو شرکت‌کننده پایانی از روش تصادفی ساده استفاده شد. این موضوع سبب شد که استراتژی تصادفی‌سازی در تمام نمونه‌ها به‌صورت یکنواخت اجرا نشود. هرچند تلاش شد با حفظ تعداد برابر شرکت‌کنندگان در دو گروه این مسئله کنترل شود، اما طراحی اولیه مطالعه می‌توانست با انتخاب اندازه بلوک متفاوت (مانند بلوک‌های دوتایی یا ترکیبی از اندازه‌های مختلف بلوک) از بروز این مسئله جلوگیری کند. بنابراین پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، اندازه بلوک‌های تصادفی‌سازی متناسب با حجم نمونه از ابتدا در نظر گرفته شود تا یکنواختی کامل در فرایند تخصیص شرکت‌کنندگان حفظ گردد.

درد حاد پس از جراحی حاصل برهم‌کنش پیچیده‌ای از آسیب بافتی، فعال‌سازی مسیرهای التهابی و تحریک سیستم عصبی محیطی و مرکزی است. در جراحی لاپاراسکوپیک، علی‌رغم ماهیت کم‌تهاجمی آن، عواملی مانند پنوموپریتونئوم، کشش صفاق و دستکاری احشایی منجر به آزادسازی واسطه‌های التهابی و فعال شدن گیرنده‌های درد می‌شوند. این فرآیندها زمینه‌ساز بروز التهاب و حساس‌سازی گیرنده‌های درد بوده و شدت درد پس از عمل را تعیین می‌کنند.^{۱۶}

یکی از عناصر کلیدی در تشدید درد پس از جراحی، افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از تولید گونه‌های فعال اکسیژن در پاسخ به آسیب جراحی است. این رادیکال‌ها با تشدید التهاب و آسیب سلولی، موجب تحریک پایانه‌های عصبی درد و افزایش انتقال پیام‌های درد می‌شوند. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که شدت استرس اکسیداتیو پس از عمل با میزان درد گزارش‌شده بیماران ارتباط مستقیم دارد.^{۱۷}

ویتامین C به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی محلول در آب، نقش مؤثری در خنثی‌سازی گونه‌های فعال اکسیژن و کاهش آسیب اکسیداتیو ایفا می‌کند. مهار استرس اکسیداتیو منجر به کاهش التهاب موضعی و سیستمیک شده و در نتیجه تحریک گیرنده‌های درد محیطی کاهش می‌یابد. این مکانیسم می‌تواند توجه‌کننده کاهش زود هنگام شدت درد مشاهده شده در بیماران دریافت‌کننده ویتامین C باشد.^{۱۸}

علاوه بر اثرات آنتی‌اکسیدانی، ویتامین C دارای خواص ضدالتهابی قابل توجهی است. این ویتامین با مهار تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و تعدیل پاسخ التهابی ناشی از جراحی، می‌تواند شدت التهاب پس از عمل را کاهش دهد. کاهش التهاب موجب محدود شدن حساس‌سازی محیطی و کاهش انتقال پیام‌های درد به سیستم عصبی مرکزی می‌شود.^{۱۹}

از منظر نوروفیزیولوژیک، ویتامین C در تنظیم عملکرد سیستم عصبی مرکزی و تعدیل انتقال پیام‌های درد نقش دارد. این ویتامین در سنتز و تنظیم نوروترانسمیترهایی مانند نوراپی‌نفرین و سروتونین مشارکت داشته و می‌تواند مسیرهای نزولی مهارکننده درد را تقویت کند. فعال‌سازی

نتیجه‌گیری

با توجه به ایمنی بالا، هزینه کم و دسترسی آسان ویتامین C، استفاده از آن می‌تواند به عنوان بخشی از رویکردهای چندوجهی کنترل درد پس از جراحی مدنظر قرار

گیرد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق ویتامین C یک مداخله مؤثر و عملی برای پیشگیری از درد حاد پس از جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک است و می‌تواند به بهبود پیامدهای بالینی و تجربه بیماران کمک کند.

References:

1. Bisgaard T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence. *Anesthesiology*. 2006; 104:835–846.
2. Chung F, Tong D, Miceli PC, et al. Controlled-release codeine is equivalent to acetaminophen plus codeine for post-cholecystectomy analgesia. *Can J Anesth*. 2004;51: 216–221.
3. Rebec GV, Pierce RC. A vitamin as neuromodulator: ascorbate release into the extracellular fluid of the brain regulates dopaminergic and glutamatergic transmission. *Prog Neurobiol*. 1994;43:537–565.
4. Alpsoy L, Yildirim A, Agar G. The antioxidant effects of vitamin A, C, and E on aflatoxin B1-induced oxidative stress in human lymphocytes. *Toxicol Ind Health*. 2009;25:121–127.
5. Kim HK, Park SK, Zhou JL, et al. Reactive oxygen species play an important role in a rat model of neuropathic pain. *Pain*. 2004;111:116–124.
6. Majewska MD, Bell JA. Ascorbic acid protects neurons from injury induced by glutamate and NMDA. *Neuroreport*. 1990;1:194–196.
7. Majewska MD, Bell JA, London ED. Regulation of the NMDA receptor by redox phenomena: inhibitory role of ascorbate. *Brain Res*. 1990;537:328–332.
8. Jensen NH. Reduced pain from osteoarthritis in hip or knee joint during treatment with calcium ascorbate: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Ugeskr Laeger*. 2003;165:2563–2566.
9. Besse JL, Gadeyne S, Galand-Desme S, Lerat JL, Moyen B. Effect of vitamin C on prevention of complex regional pain syndrome type I in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg*. 2009; 15:179–182.
10. Chen JY, Chang CY, Feng PH, Chu CC, So EC, Hu ML. Plasma vitamin C is lower in postherpetic neuralgia patients and administration of vitamin C reduces spontaneous pain but not brush-evoked pain. *Clin J Pain*. 2009;25:562–569.
11. Kirk G, White J, McKie L, et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:499–503.
12. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
13. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care*. 1989;27:S178–S189.
14. Grant Knap R, Miller MC. *Clinical Epidemiology and Biostatistics*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1992:419.
15. Rokyta R, Holecek V, Pekarkova I, et al. Free radicals after painful stimulation are influenced by antioxidants and analgesics. *Neuro Endocrinol Lett*. 2003;24:304–309.
16. Grunewald RA. Ascorbic acid in the brain. *Brain Res Brain Res Rev*. 1993;18:123–133.
17. Rosa KA, Gadotti VM, Rosa AO, Rodrigues AL, Calixto JB, Santos AR. Evidence for the involvement of glutamatergic system in the antinociceptive effect of ascorbic acid. *Neurosci Lett*. 2005;381:185–190.
18. Jones RB, Satterlee DG, Cadd GG. Timidity in Japanese quail: effects of vitamin C and divergent selection for adrenocortical response. *Physiol Behav*. 1999;67:117–120.
19. Harrison FE, Yu SS, Van Den Bossche KL, Li L, May JM, McDonald MP. Elevated oxidative stress and sensorimotor deficits but normal cognition in mice that cannot synthesize ascorbic acid. *J Neurochem*. 2008;106:1198–1208.
20. Rice ME. Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain. *Trends Neurosci*. 2000;23:209–216.
21. Kuo CH, Yonehara N, Hata F, Yoshida H. Subcellular distribution of ascorbic acid in rat brain. *Jpn J Pharmacol*. 1978;28:789–791.
22. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol*. 1997;14:2–31.
23. Melethil S, Mason WD, Chian-Jo C. Dose-dependent absorption and excretion of vitamin C in humans. *Int J Pharm*. 1986;31:83–89.
24. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med*. 2004;140: 533–537.
25. Connolly DA, Lauzon C, Agnew J, Dunn M, Reed B. The effects of vitamin C supplementation on symptoms of delayed onset muscle soreness. *J Sports Med Phys Fitness*. 2006;46: 462–467.