

Effect of Different Carbon Dioxide Pressure on Liver Enzyme in Laparoscopic Cholecystectomy and Open Cholecystectomy

Sohrab Sayadi¹,
Mohammad Taghi Ebrahimi¹,
Alireza Khalilian²,
Farshad Naghshvar³

¹ Department of Surgery, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Medicine, Psychiatry & Behavioral Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 21, 2012 ; Accepted January 26, 2012)

Abstract

Background and purpose: Gallstone is one of the most common problems of hepatobiliary system. Laparoscopic cholecystectomy is a gold standard treatment for this problem. Carbon dioxide (CO₂) insufflated in the abdomen for better exposure in laparoscopic cholecystectomy could increase the liver enzyme levels. The goal of this study was to assess the effect of different CO₂ pressure (12-16 mm Hg) on liver enzymes in laparoscopic cholecystectomy compared with open cholecystectomy.

Materials and methods: In this clinical trial 60 patients were randomly assigned into three groups. The first group had low pressure (12mm Hg) laparoscopic cholecystectomy. The second group had laparoscopic cholecystectomy with high pressure (16mm Hg) and the third group had an open cholecystectomy. To assess the liver enzyme levels we checked the AST, ALT, ALP, LDH, and Bil, before, 24h, and 72h after surgery. Data analysis was done in SPSS ver.15 using repeated measures ANOVA.

Results: The changes in liver function tests were significantly different before and 24h after the surgery in first and second group, however, these changes reduced to primary level after 72h. In the group with open cholecystectomy significant changes were seen in AST and ALT levels before and 24h after the surgery which decreased to primary level after 72h. The level of LDH was significantly different before and 24h after the surgery in group one and two.

Conclusion: Gas insufflation in to abdomen transiently changed the liver enzyme levels that reduced to primary level after 72h.

Keywords: Gas Pressure, laparoscopic, cholecystectomy

بررسی تأثیر فشارهای کم و زیاد گاز CO₂ حین لاپاراسکوپیک کوله سیستکتومی روی آنزیم های کبدی و مقایسه آن با روش باز

سهراب صیادی^۱
محمد تقی ابراهیمی^۱
علی رضا خلیلیان^۲
فرشاد نقشوار^۳

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 CO₂ 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 حاضر یک 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 Anova و repeat mesurment 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 گذرا بوده 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: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم

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 CO₂ 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 ۱۳۹۰ انجام پذیرفت. کلیه بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) که کاندید کوله سیستمومی بودند وارد مطالعه شدند. بیماران که دارای BMI^۲ بالای ۳۰ و کمتر از ۱۹، و محدوده سنی بین زیر ۱۷ و بالای ۷۰ سال، کبد چرب گرید ۳ و ۴ و >15 قطر CBD را در سونوگرافی، اختلال آنزیم کبدی LFT^۳ 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. واز آنجایی که هر دو روش باز و لاپاراسکوپیک جزو روش‌های مورد استفاده برای بیماران بوده و محدوده فشار گاز CO₂ مورد استفاده نیز در محدوده ذکر شده قرار داشت ضمن توضیحات کافی پیرامون انجام این طرح و نحوه و میزان مشارکت برای بیماران، رضایت‌نامه کتبی نیز از آنان دریافت گردید. بیماران به صورت تصادفی در ۳ گروه قرار گرفتند. گروه اول تحت لاپاراسکوپیک با فشار گاز ۱۲،

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 (۳،۴). طبق گزارشات عوارض کوله سیستمومی به روش باز ۵ تا ۱۷ درصد است (۱،۵). در حالی که عوارض کوله سیستمومی به روش لاپاراسکوپیک ۲ تا ۱۰ درصد می‌باشد (۱،۲). اما اطلاعات کافی در مورد تغییرات آنزیمی بعد از لاپاراسکوپیک وجود ندارد و افزایش فشار داخل شکم بخاطر تزریق CO₂ و یا جذب CO₂ می‌تواند موجب افزایش آنزیم‌های کبدی گردد (۶). فشار متوسط گاز حین لاپاراسکوپیک ۱۶-۱۲ (bar) می‌باشد و فشار وریدی سیستم پورت در حد ۱۰-۷^{mm} می‌باشد. لذا امکان فشار بر سیستم وریدی پورت وجود دارد. در برخی مطالعات ثابت شد که Lap^۱ 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 ۷۲L از جراحی کماکان وجود دارد (۴،۱۱).

وضعیت قرارگیری بیمار در حین لاپاراسکوپیک به صورت ترندلنبرگ و افزایش فشار داخل شکم به خاطر تجویز گاز CO₂ 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 پرپیوژن کبدی می‌گردد (۱۲،۱۳) چون فشار گاز CO₂ 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.

گروه دوم لاپاراسکوپی با فشار ۱۶ و گروه سوم تحت جراحی open قرار گرفتند. نمونه خون بیماران قبل، ۲۴ و ۷۲ ساعت بعد از جراحی از نظر LDH¹، ALP²، AST³ و ALT⁴ 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 N₂O ۵۰ درصد و آتراکوریوم با نصف دوز اینداکشن 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 ERCP⁵ انجام گردید (۸). با محاسبه $\text{power} = 85$ 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 spss۱۵ 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

سطح معنی‌داری	لاپاراسکوپی			جنس
	Open	high	Low	
	(۷۵) ۱۵	(۶) ۱۲	(۷۵) ۱۵	زن: تعداد (درصد)
۱/۲	(۲۵) ۵	(۴) ۸	(۲۵) ۵	مرد: تعداد (درصد)
۰/۰۹	38.4 ± 11.8	36.3 ± 12.6	40.7 ± 15.5	سن
۰/۰۷	24.3 ± 2.3	24.3 ± 2.6	23.6 ± 2.1	BMI

1. Lactate Dehydrogenase
2. Alkaline Phosphatase
3. Aspartate Aminotransferase
4. Alanine Aminotransferase
5. Endoscopic retrograde Cholangiopancreatography

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 روش جراحی مشاهده باز 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

with open cholecystectomy in a single center. Am J Surg 1993; 165(4): 459-465.

- Hauskic SK, Kosuta D, Muminhodzic K. Comparison of postoperative hepatic function between laparoscopic and open cholecystectomy. Med Princ Pract 2005; 14(3): 147-150.

References

- Barkun JS, Barkun AN, Meakins JL. Laparoscopic versus open cholecystectomy: the Canadian experience. The McGill Gallstone Treatment Group. Am J Surg 2009; 1993; 165(4): 455-458.
- Williams LF Jr, Chapman WC, Bonau RA, McGee EC Jr, Boyd RW, Jacobs JK. Comparison of Laparoscopic cholecystectomy

4. Lujan JA, Parrilla P, Robles R, Marin P, Torralba JA, Garcia-Ayllon J. Laparoscopic cholecystectomy vs open cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis: a prospective study. *Arch Surg* 1998; 133(2): 173-175.
5. Saber AA, Laraja RD, Nalbandian HI, Pablos-Mendez A, Hanna K. Changes in liver function tests after laparoscopic cholecystectomy: not so rare, not always ominous. *Am J Surg* 2000; 66(7): 699-702.
6. Kotake Y, Takeda J, Matsumoto M, Tagawa M, Kikuchi H. Subclinical hepatic dysfunction in laparoscopic cholecystectomy and laparoscopic colectomy. *Br J Anaesth* 2001; 87(5): 774-777.
7. Bostanci EB, Yol S, Teke Z, Kayaalp C, Sakaogullari Z, Ozel Turkcü U, et al. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on hepatic function in obstructive jaundice: an experimental study in a rat model. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395(6): 667-676.
8. Halevy A, Gold-Deutch R, Negri M, Lin G, Shlamkovich N, Evans S, et al. Are Elevated liver enzymes and Bilirubin levels Significant after laparoscopic cholecystectomy in the Absence of Bile duct injury? *Ann Surg* 1994; 219 (4): 362-364.
9. Giraudo G, Brachet Contul R, Caccetta M, Morino M. Gasless Laparoscopy could avoid alterations in hepatic function. *Surg Endosc* 2001; 15(7): 741-746.
10. Mujčić E, Durić A, Radovanović J. Influence of CO₂ pneumoperitoneum on liver function. *Med Arh* 2006; 60(2): 87-89.
11. Atila K, Terzi C, Ozkardesler S, Unek T, Guler S, Ergor G, et al. What is the role of abdominal perfusion pressure for subclinical hepatic dysfunction in laparoscopic cholecystectomy? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009; 19(1): 39-44.
12. Guven HE, Oral S. Liver enzyme alterations after laparoscopic cholecystectomy. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16(4): 391-394.
13. Jakimowicz J, Stultiēns G, Smulders F. Laparoscopic insufflation of the abdomen reduces portal venous flow. *Surg Endosc* 1998; 12(2): 129-132.
14. Hasukić S. Postoperative changes in liver function tests: randomized comparison of low and high-pressure laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2005; 19(11): 1451-1455.
15. Tan M, Xu FF, Peng JS, Li DM, Chen LH, Lv BJ, et al. Changes in the level of Serum liver enzymes after laparoscopic surgery. *World J Gastroenterol* 2003; 9(2): 364-367.
16. Meierhenrich R, Gauss A, Vandenesch P, Georgieff M, Poch B, Schütz W. The effects of intraabdominally insufflated carbon dioxide on hepatic blood flow during laparoscopic surgery assessed by transesophageal echocardiography. *Anesth Analg* 2005; 100(2): 340-347.