



اثر تیزانیدین خوراکی بر درد بعد از عمل جراحی هرنیورافی

چکیده

زمینه: هرنی یا فتق عبارت است از نقصی در لایه‌های عضلانی آپونوروتیک دیواره شکم که به اندازه‌ای بزرگ است که اجازه عبور ساختمان‌های داخل شکمی را به ساک فتق که یک دیورتیکولوم است می‌دهد. یکی از عوارض عمل هر نیورافی، درد بعد از عمل است. آگونیستر سپتورهای آلفا مانن دکلونیدینو تیزانیدین، خواص ضد درد و آرام‌بخشی دارند که می‌توانند به عنوان پیش دارو در بیهوشی عمومی و اسپینال مفید باشند. بیشتر مطالعاتی که در مورد آگونیستر سپتورهای آلفا صورت گرفته است مربوط به کلونیدین می‌باشد. لذا در این مطالعه اثرات تیزانیدین خوراکی بر درد پس از اعمال جراحی هرنی ورافی مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: افراد شرکت‌کننده در مطالعه شامل ۱۰۰ بیمار کاندید عمل جراحی هرنیورافی بودند. به بیماران، به صورت راندوم ۴ میلی‌گرم تیزانیدین خوراکی (۵۰ نفر) و نرمال سالین (۵۰ نفر) داده شد. فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، ضربان قلب و اشباع اکسیژن شریانی در دقایق ۵، ۱۰، ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ حین عمل و شدت درد در ساعت‌های صفر، ۱، ۶ و ۲۴ بعد از عمل، مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین شدت درد در تمام ساعات بعد از عمل در گروه دارونما بیش از گروه تیزانیدین بود ($P=0/00$). جنسیت و سن در تأثیرگذاری تیزانیدین بی‌اثر بود ($P>0/05$). از طرفی تیزانیدین بر روی فشارخون دیاستولیک و ضربان قلب اثر معناداری نداشته است ($P>0/05$); اما باعث افت اشباع اکسیژن شریانی گردید ($P<0/05$). فشارخون سیستولیک در دقایق ۱۰، ۱۵ و ۳۰ عمل به طور معناداری در گروه تیزانیدین از دارونما کمتر بود ($P<0/05$). همچنین میزان مپریدین دریافتی در بیماران گروه دارونما حدود دو برابر گروه تیزانیدین بود ($P=0/000$).

نتیجه‌گیری: تجویز تیزانیدین خوراکی قبل از عمل جراحی باعث کاهش درد و کاهش نیاز به مخدر بعد از عمل می‌شود و در بیماران که منعی برای تجویز تیزانیدین ندارند، این دارو را می‌توان به مثابه یک پیش درمانی خوراکی مؤثر ۹۰ دقیقه قبل از القا بیهوشی تجویز کرد.

واژگان کلیدی: تیزانیدین، شدت درد، هرنیورافی

دکتر جری‌نشین هاشم ۱
دکتر وطن‌خواه مجید ۲*
دکتر رشیدی دهستانی الهام ۳
دکتر ملک شعار مهرداد ۲

۱- دانشیار گروه بیهوشی، مراقبت‌های ویژه و کنترل درد، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان
۲- استادیار گروه بیهوشی، مراقبت‌های ویژه و کنترل درد، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان
۳- پزشک عمومی، پژوهشگر

* نشانی نویسنده مسؤل:
بندرعباس، بلوار جمهوری اسلامی، بیمارستان شهید محمدی، مرکز تحقیقات بیهوشی، مراقبت‌های ویژه و کنترل درد، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

تلفکس: ۰۷۶۳۳۳۴۵-۹

نشانی الکترونیکی:

hormozgan91@yahoo.com

مقدمه

هرنی یا فتق در لاتین به معنی پارگی یک بخش از یک ساختمان می‌باشد و عبارت است از نقصی در لایه‌های عضلانی آپونوروتیک دیواره شکم که به اندازه‌ای بزرگ است که اجازه عبور ساختمان‌های داخل شکمی را به ساک فتق که یک دیورتیکولوم است می‌دهد [۱]. فتق اینگوینال یکی از شایع‌ترین اعمال جراحی عمومی می‌باشد که شیوع آن در مردان نسبت به زنان ۷ به ۱ می‌باشد و با افزایش سن به خصوص بعد از ۴۰ سالگی میزان آن افزایش می‌یابد. شایع‌ترین فتق در مردان و زنان فتق اینگوینال غیرمستقیم می‌باشد. فتق اینگوینال را بعد از تشخیص باید ترمیم کرد. این توصیه شامل بیماران تمام گروه‌های سنی می‌شود و عوارضی همچون گیر افتادگی، انسداد و اختناق خطرات بیشتری نسبت به عوارض عمل جراحی دارند [۲].

روش کار

این مطالعه به عنوان کارآزمایی بالینی دوسویه کور براساس معاهده هلینسکی و در کمیته اخلاق دانشگاه مصوب و انجام شد. پس از توضیح اهداف پژوهشی، بیماران کاندید جراحی هرنیورافی، طبق معیارهای ورود و خروج انتخاب و با اخذ رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران با سن ۱۸ تا ۷۰ سال و در کلاس فیزیکی ASA یک و دو کاندید عمل جراحی هرنیورافی الکتیو و معیارهای خروج شامل بیماران با سابقه اعتیاد، مصرف الکل، درمان با داروهای ضد فشار خون، بتا بلوکر، دیگوکسین و طول عمل جراحی بیش از ۲ ساعت بود. بر این اساس ۱۰۰ بیمار کاندید عمل جراحی هرنیورافی که در سال ۹۴-۱۳۹۳ در بیمارستان شهید محمدی شهر بندرعباس تحت عمل جراحی قرار گرفتند، وارد مطالعه شدند. تصادفی سازی از طریق کامپیوتر و بدست آوردن ۱۰۰ عدد تصادفی صورت گرفت. سپس بیماران به طور تصادفی به ۲ گروه ۵۰ نفره تقسیم و از نظر سن، جنس، فشارخون، ضربان قلب، اشباع اکسیژن شریانی، شدت درد، میزان مخدر مصرفی بررسی شدند.

به بیماران روز قبل از عمل درباره معیار بصری سنجش درد (۰-۱۰) آموزش داده شد. این معیار، یک خط‌کش صد میلی‌متری است شامل ۱۰ امتیاز (از صفر تا ده)، که عبارت بدون درد در سمت راست، و عبارت بدترین و بیشترین درد قابل تصور در انتهای سمت

چپ نوشته شده است و بر اساس وضعیت بیمار متغیر است. قبل از تزریق دارو یا دارونما شدت درد موجود به وسیله VAS (Visual analogous scale) اندازه‌گیری شد. حدود یک ساعت قبل از جراحی، توسط پرستار بخش، به بیماران گروه تیزانیدین، یک قرص ۴ میلی‌گرمی تیزانیدین که در مقدار کمی آب (۵۰ سی‌سی) حل شده بود، داده شد و گروه دارونما، دارونما را در زمان مشابه دریافت کردند. بیماران پس از ورود به اتاق عمل در وضعیت دراز کشیده به پشت قرار گرفته و پایش استاندارد شامل اندازه‌گیری فشار خون، ضربان قلب و اشباع اکسیژن شریانی صورت گرفت. علائم حیاتی اولیه بیماران اندازه‌گیری و ثبت شد و ۵۰۰ میلی‌لیتر محلول نرمال سالین تزریق شد. سپس بیهوشی اسپینال در وضعیت نشسته و از فضای L۴-L۵، با نیدل سایز ۲۵ و تحت شرایط استریل انجام و پس از ورود به فضا و رؤیت CSF (Cerebrospinal fluid) میزان ۶۰ Mg داروی لیدوکائین ۵٪ تزریق گردید. سپس بیمار در وضعیت سوپاین قرار گرفته و پس از تثبیت بی‌حسی عمل جراحی شروع شد.

فشارخون سیستولیک و دیالستولیک، ضربان قلب و اشباع اکسیژن شریانی بیماران در طول جراحی تحت پایش قرار گرفت. افت فشار خون سیستولیک به میزان بیشتر از ۲۰ درصد پایه یا ضربان قلب کمتر از ۶۰ در دقیقه، با آفدرین یا آتروپین درمان شد. پس از عمل جراحی بیماران در ساعات ۰، ۱، ۶ و ۲۴ از لحاظ درد بعد از جراحی تحت پایش قرار گرفتند. تمام متغیرهای تحت مانیتورینگ، در پرسشنامه‌هایی که به همین منظور تهیه شده بود، ثبت گردید. میزان شدت درد، بر اساس معیار بصری سنجش درد بررسی و به بیمارانی که VAS بیشتر از ۳ داشتند ۲۵ میلی‌گرم مپریدین وریدی تزریق شد. به علاوه میزان مپریدین مصرفی در طی ۲۴ ساعت پس از جراحی در دو گروه اندازه‌گیری و با هم مقایسه شد. اطلاعات حین و پس از عمل جراحی توسط دستیار بیهوشی که از گروه‌بندی و تجویز داروها اطلاعی نداشت جمع‌آوری شد. پس از جمع‌آوری اطلاعات، داده‌ها وارد نرم افزار SPSS ورژن ۲۰ شد. جهت بررسی داده‌های کمی از آزمون من-ویتنی و برای داده‌های کیفی از آزمون کای اسکور استفاده شد و $P\text{-value} < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

(بدون درد) ۰،۱۰ (بیشترین درد قابل تصور)

یافته‌ها

تعداد افراد شرکت‌کننده در این مطالعه ۱۰۰ نفر بیمار کاندید



هرنیورافی بود که از این تعداد ۷۲ نفر (۷۲٪) در کلاس ASA یک و ۲۸ نفر (۲۸٪) در کلاس دو بودند. میانگین سن و وزن افراد شرکت کننده در مطالعه به ترتیب ۱۸/۷۹ ± ۴۳ سال و ۶۰/۶۸ ± ۱۰/۴۳ کیلوگرم بود. از ۱۰۰ بیمار شرکت کننده در مطالعه ۸۷ بیمار (۸۷٪) مرد و ۱۳ بیمار (۱۳٪) زن بودند. میانگین مدت زمان ۱۰۰ جراحی انجام شده در این مطالعه ۵/۹۱ ± ۶۵/۳۴ دقیقه بود (جدول ۱ و ۲).

متغیر	گروه	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار
سن (سال)	تیزانیدین	۱۸	۷۰	۴۲/۸۸	۱۸/۳۳
	دارونما	۱۸	۷۰	۴۳/۹۰	۱۹/۳۱
وزن (کیلوگرم)	تیزانیدین	۳۴	۷۵	۶۰/۸۸	۹/۱۷
	دارونما	۳۵	۷۹	۶۰/۴۸	۱۱/۵۹
مدت زمان جراحی (دقیقه)	تیزانیدین	۵۵	۸۰	۶۴/۸۶	۱۰/۷۳
	دارونما	۵۰	۷۵	۶۴/۵۴	۶/۲۲

جنس	گروه	فراوانی	درصد فراوانی
مرد	تیزانیدین	۴۷	۴۷
	دارونما	۴۰	۴۰
زن	تیزانیدین	۳	۳
	دارونما	۱۰	۱۰

مشاهده می‌شود؛ میانگین شدت درد در تمام ساعات بعد از عمل در گروه دارونما بیش از گروه تیزانیدین است. شاخص‌های توصیفی مربوط به شدت درد (VAS) در ساعات مختلف بعد از عمل در جدول ۳ آورده شده است. همانطور که

مدت زمان بعد از عمل	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	P-value
بلافاصله بعد از عمل	تیزانیدین	۵۰	۰/۰۰	۰/۰۰	*./۰۰۰
	دارونما	۵۰	۰/۶۸	۰/۴۷	
۱ ساعت	تیزانیدین	۵۰	۴/۴۸	۰/۷۸	*./۰۰۰
	دارونما	۵۰	۷/۴۲	۱/۰۵	
۶ ساعت	تیزانیدین	۵۰	۲/۶۰	۲/۸۵	*./۰۰۰
	دارونما	۵۰	۵/۰۴	۰/۸۰	
۲۴ ساعت	تیزانیدین	۵۰	۰/۶۸	۰/۴۷	*./۰۰۰
	دارونما	۵۰	۲/۴۰	۰/۴۹	

چون متغیر میزان درد در این پژوهش گسسته در نظر گرفته شده است، لذا برای مقایسه دو گروه دارونما و تیزانیدین با استفاده از آزمون U-من ویتنی می‌پردازیم؛ که در آن فرض صفر عدم تفاوت معنادار دو گروه تیزانیدین

و دارونما معادل با عدم تأثیرگذاری تیزانیدین در کاهش
تیزانیدین معادل با اثربخشی معنادار تیزانیدین بر کاهش
درد و فرض مخالف تفاوت معنادار دو گروه دارونما و
درد می‌باشد.

جدول ۴- آزمون من ویتنی برای بررسی اثرگذاری تیزانیدین بر شدت درد در ساعات مختلف بعد از عمل				آماره
ساعت بعد از عمل				
۲۴ ساعت	۶ ساعت	۱ ساعت	صفر	
۰/۰۰	۶۴/۰۰	۵۵/۵۰	۴۰/۰۰	من ویتنی
-۸/۹۷۶	-۸/۳۹۶	-۸/۳۸۳	-۷/۱۴۱	Z
۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	p-value

با توجه به نتایج به دست آمده از جدول ۴، میزان P-value در
معناداری بین دو گروه دارونما و تیزانیدین از نظر شدت درد وجود دارد.
ساعات مختلف بعد از عمل، عددی کمتر از ۰/۰۵ است. بنابراین تفاوت
یافته‌های جدول ۴ نیز مؤید این مطلب می‌باشد (P=۰/۰۰).

جدول ۵- آزمون من ویتنی برای بررسی اثر جنسیت بر اثرگذاری تیزانیدین بر کاهش درد						
P-value	من ویتنی	انحراف معیار	میانگین	تعداد	گروه	مدت زمان بعد از عمل
۰/۱۹۹	۴۸۶/۵۰	۰/۴۶	۰/۳۲	۸۷	مرد	بلافاصله بعد از عمل
		۰/۵۱	۰/۴۶	۱۳	زن	
۰/۷۳۲	۳۷۵/۰۰	۱/۷۰	۵/۸۱	۸۷	مرد	۱ ساعت
		۱/۷۷	۶/۸۴	۱۳	زن	
۰/۵۴۵	۴۱۳/۰۰	۲/۵۲	۳/۷۴	۸۷	مرد	۶ ساعت
		۱/۴۹	۴/۳۰	۱۳	زن	
۰/۱۶۱	۳۴۱/۵۰	۰/۹۸	۱/۴۴	۸۷	مرد	۲۴ ساعت
		۰/۸۰	۲/۱۵	۱۳	زن	

با توجه به نتایج به دست آمده از جدول ۵، میزان P-Value
می‌توان گفت جنسیت در تأثیر تیزانیدین بر کاهش درد بی‌تأثیر
در ساعات مختلف بعد از عمل عددی بیش از ۰/۰۵ است. است.

جدول ۶- آزمون اسپیرمن برای بررسی اثر سن بر اثرگذاری تیزانیدین بر کاهش درد		
۰/۰۸۰	ضریب همبستگی اسپیرمن	بلافاصله بعد از عمل
۰/۴۳۰	P-Value	
۱۰۰	تعداد	
۰/۰۸۸	ضریب همبستگی اسپیرمن	۱ ساعت
۰/۳۸۶	P-Value	
۱۰۰	تعداد	
۰/۰۹۴	ضریب همبستگی اسپیرمن	۶ ساعت
۰/۳۵۴	P-Value	
۱۰۰	تعداد	
۰/۰۳۲	ضریب همبستگی اسپیرمن	۲۴ ساعت
۰/۷۵۳	P-Value	
۱۰۰	تعداد	



با توجه به اینکه میزان درد در این پژوهش گسسته (و رتبه‌ای) و سن پیوسته در نظر گرفته شده است، برای این بررسی از آزمون همبستگی اسپیرمن استفاده می‌کنیم؛ که در آن فرض صفر عدم ارتباط معنادار سن با میزان درد در گروه تیزانیدین معادل با عدم تأثیرگذاری سن در اثر بخشی تیزانیدین برای کاهش درد و فرض مخالف ارتباط معنادار سن با میزان درد در گروه تیزانیدین معادل با اثرگذاری سن بر تأثیر تیزانیدین در کاهش درد می‌باشد. با توجه به داده‌های جدول ۶ سن در تأثیرگذاری تیزانیدین بی‌اثر بوده است.

جدول ۷- آزمون من ویتنی برای بررسی اثر تیزانیدین بر فشار خون سیستولیک (برحسب میلی‌متر جیوه)

P-value	آزمون من ویتنی	گروه				زمان
		دارونما		تیزانیدین		
		انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
۰/۱۰۸	۱۰۳۲/۰۰	۷/۵۱	۱۰۸/۹۰	۱۲/۳۶	۱۱۳/۳۶	دقیقه ۵
*۰/۰۰	۷۴۰/۰۰	۷/۳۵	۱۱۴/۸۰	۸/۵۷	۱۰۸/۹۰	دقیقه ۱۰
*۰/۰۰۸	۸۸۱/۰۰	۸/۱۱	۱۲۱/۲۰	۹/۷۵	۱۱۶/۵۰	دقیقه ۱۵
*۰/۰۰۷	۸۸۶/۰۰	۷/۴۱	۱۲۵/۴۰	۸/۵۳	۱۲۱/۸۴	دقیقه ۳۰
۰/۱۲۶	۱۰۳۶/۰۰	۷/۲۲	۱۲۷/۱۰	۹/۷۲	۱۲۴/۴۰	دقیقه ۴۵
۰/۳۳۵	۱۱۱۴/۰۰	۱۲/۶۲	۱۲۷/۳۰	۱۵/۵۳	۱۲۵/۳۰	دقیقه ۶۰

با توجه به نتایج جدول ۷، فشار خون سیستولیک در دقیقه ۱۰، ۱۵ و ۳۰ عمل، به طور معناداری در گروه تیزانیدین از گروه دارونما کمتر بوده است ($P < 0.05$) اما در دقیقه ۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ عمل، تفاوت معناداری دیده نشد ($P > 0.05$).

جدول ۸- آزمون من ویتنی برای بررسی اثر تیزانیدین بر فشار خون دیاستولیک (برحسب میلی‌متر جیوه)

P-value	آزمون من ویتنی	گروه				زمان
		دارونما		تیزانیدین		
		انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
۰/۳۷	۱۱۳۱/۰۰	۱۲/۱۷	۶۶/۱۰	۱۰/۴۳	۶۵/۱۴	دقیقه ۵
۰/۳۱۰	۱۱۱۲/۰۰	۶/۳۹	۶۸/۲۲	۸/۰۷	۶۷/۲۴	دقیقه ۱۰
۰/۱۳۷	۱۰۴۲/۵۰	۸/۹۴	۷۰/۸۰	۷/۲۹	۷۲/۸۰	دقیقه ۱۵
۰/۱۱۲	۱۰۳۰/۵۰	۷/۵۵	۷۵/۲۰	۷/۱۲	۷۶/۹۸	دقیقه ۳۰
۰/۸۷۵	۱۲۲۸/۵۰	۸/۶۸	۷۸/۰۰	۷/۴۳	۷۸/۷۶	دقیقه ۴۵
۰/۴۵۵	۱۱۴۵/۵۰	۹/۱۷	۸۱/۰۰	۶/۸۲	۸۰/۵۸	دقیقه ۶۰

با توجه به نتایج جدول ۸، فشارخون دیاستولیک در زمان‌های مختلف عمل در دو گروه تفاوت قابل توجهی نداشته است ($P > 0.05$).

جدول ۹- آزمون من ویتنی برای بررسی اثر تیزانیدین بر ضربان قلب (برحسب تعداد در دقیقه)

P-value	آزمون من ویتنی	گروه				زمان
		دارونما		تیزانیدین		
		انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
۰/۲۲۴	۱۰۷۴/۵۰	۹/۸۴	۷۵/۹۶	۱۰/۷۶	۷۸/۳۶	دقیقه ۵
۰/۴۰۵	۱۱۳۰/۰۰	۱۰/۹۲	۷۷/۶۴	۱۰/۲۵	۷۹/۶۴	دقیقه ۱۰
۰/۴۸۲	۱۱۴۹/۰۰	۱۰/۹۴	۷۸/۱۲	۱۰/۲۲	۷۹/۰۶	دقیقه ۱۵
۰/۷۹۴	۱۲۱۲/۵۰	۱۰/۴۹	۷۸/۷۰	۱۰/۷۶	۷۸/۹۸	دقیقه ۳۰
۰/۸۰۸	۱۲۱۵/۰۰	۸/۶۸	۹۳/۳۴	۱۰/۸۹	۷۸/۶۴	دقیقه ۴۵
۰/۶۴۲	۱۱۸۳/۰۰	۱۰/۳۲	۹۳/۱۰	۱۱/۴۵	۷۹/۹۴	دقیقه ۶۰

با توجه به نتایج آزمون من ویتنی، اختلاف معناداری بین ضربان قلب گروه تیزانیدین و دارونما در دقایق مختلف عمل وجود ندارد ($P > 0.05$).

جدول ۱۰- آزمون من ویتنی برای بررسی اثر تیزانیدین بر اشباع اکسیژن شریانی (برحسب درصد)						
P-value	آزمون من ویتنی	گروه				زمان
		دارونما		تیزانیدین		
		انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
۰/۱۴۱	۱۰۵۷/۵۰	۰/۵۷	۹۹/۵۴	۰/۶۴	۹۹/۳۲	دقیقه ۵
۰/۱۸۱	۱۰۷۴/۵۰	۰/۶۷	۹۹/۴۸	۰/۸۰	۹۹/۲۶	دقیقه ۱۰
*۰/۰۴۶	۹۸۶/۵۰	۰/۷۳	۹۹/۴۸	۰/۸۸	۹۹/۱۴	دقیقه ۱۵
*۰/۰۴۹	۹۹۱/۵۰	۰/۶۷	۹۹/۵۰	۰/۸۴	۹۹/۱۸	دقیقه ۳۰
*۰/۰۱۵	۹۲۷/۵۰	۰/۶۷	۹۹/۵۰	۰/۷۸	۹۷/۱۶	دقیقه ۴۵
*۰/۰۲۲	۹۴۵/۰۰	۰/۶۷	۹۹/۵۰	۰/۸۰	۹۹/۱۴	دقیقه ۶۰

با توجه به سطح عددی P-value تفاوت معنی داری بین دو گروه در دقایق ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ وجود دارد ($P < 0.05$).

با توجه به داده های جدول ۱۰، میزان اشباع اکسیژن شریانی در گروه تیزانیدین با گذشت زمان، تقریباً کاهش یافته است. از طرفی

جدول ۱۱- مقایسه میزان مپریدین مصرفی در گروه تیزانیدین و دارونما (برحسب میلی گرم)					
P-value	من ویتنی	انحراف معیار	میانگین	تعداد	گروه
*۰/۰۰	۱۷۶/۰۰	۹/۳۲	۲۳/۵۰	۵۰	تیزانیدین
		۱۰/۳۶	۵۲/۵۰	۵۰	دارونما

قبیل ایجاد آرامش، کاهش اضطراب و تسکین درد مشابه کلونیدین دارد ولی عوارض جانبی مثل افت فشارخون شریانی و برادیکاردی با این دارو نسبت به کلونیدین کمتر است. محل اصلی تأثیر تیزانیدین، طناب نخاعی است (۵) و به واسطه تحریک گیرنده های α_2 پره سیناپتیک از آزاد شدن اسیدهای آمینه تحریکی (اسیدهای آسپارتیک و گلوتامیک) پیشگیری می کند (۵).

ما در این مطالعه از قرص ۴ میلی گرمی تیزانیدین یک ساعت قبل از عمل استفاده کردیم که باعث کاهش درد بعد از عمل شد. Kazuyuki و همکارانش (۵) به بیمارانی که تحت بی حسی اپیدورال قرار می گرفتند ۳ میلی گرم تیزانیدین خوراکی به عنوان پیش دارو، ۶۰ دقیقه قبل از ورود به اتاق عمل تجویز کردند. بعد از گذاشتن کاتتر اپیدورال درد ناشی از انفیلتراسیون بی حسی موضعی و شدت آن در گروه تیزانیدین به میزان قابل توجهی پایین تر از گروه کنترل بود. در پژوهش Wajima Zen و همکاران (۱۳)، تجویز ۴ میلی گرم تیزانیدین خوراکی در بزرگسالان ۹۰ دقیقه قبل از انسزیون جراحی به طور موفقیت آمیزی باعث کاهش ۱۸٪ در MAC سووفلوران شد. در تحقیق دیگری که توسط Takenaka و همکاران (۱۶)

با توجه به داده های جدول ۱۱، مشاهده می شود که میزان مپریدین دریافتی در گروه دارونما حدود ۲ برابر گروه تیزانیدین است. با توجه به سطح $P=0.00$ می توان دریافت که این تفاوت معنادار بوده است.

بحث و نتیجه گیری

کنترل درد به طور مؤثری برای مراقبت ایده آل از بیماران جراحی یک امر اساسی است (۱۴) و مطالعات بالینی نشان داده اند که شدت درد حاد بعد از عمل پیشگویی کننده مهمی از بروز درد مزمن بعد از عمل است (۱۵). درد حین و بعد از عمل باعث ورود سیلی از پیام های عصبی به طناب نخاعی و آزاد شدن آمینواسیدهای تحریکی (آسپارتیک و گلوتامات) و نوروپپتیدها از رشته های نازک آوران C شده و با تحریک رسپتورهای NMDA باعث ایجاد وضعیت افزایش تحریک پذیری در نورون های شاخ خلفی طناب نخاعی می شود که منجر به درد طولانی بعد از عمل می گردد. تیزانیدین یک آگونیست α_2 آدرنورسپتور بوده و اساساً به عنوان یک شل کننده عضلانی با اثر مرکزی در بیماران دچار اسپاسم های دردناک عضلانی استفاده می شود (۵). این دارو اثراتی از



انجام شد، بیمارانی که ۹۰ دقیقه قبل از القا بیهوشی از قرص ۴ میلی گرمی تیزانیدین استفاده کرده بودند شدت درد کمتری داشتند. در تحقیق دیگری که توسط Timo و همکارانش (۱۷) انجام شد اثرات آرام بخشی و سمپاتولیتیک ۱۲ میلی گرم تیزانیدین خوراکی با ۱۵۰ میکروگرم کلونیدین قابل قیاس بوده است. در مطالعه نوروزی و همکاران (۱) ۹۰ دقیقه قبل از القا بیهوشی یک قرص ۴ میلی گرمی تیزانیدین تجویز شد. که شدت درد گروه تیزانیدین به طور معناداری کمتر از گروه دارونما بود. مطالعه Imanaga Kazuyuki (۵) و همکاران نیز اثر آنتینوسیسپتو تیزانیدین در حیوانات را نشان داد است. بنابراین تیزانیدین خوراکی یک جایگزین مناسب برای کلونیدین در زمان پیرامون عمل معرفی شده است (۱۹). که یافته های همه این مطالعات هم راستا با یافته های مطالعه ما می باشد. تنها ما از دوز ۴ میلی گرمی تیزانیدین در یک ساعت قبل از عمل استفاده کردیم، در حالی که در اکثر مطالعات در فاصله زمانی ۹۰ دقیقه استفاده شده است. و با توجه به پیک پلاسمایی ایجاد شده بین ۲-۱ ساعت؛ هر دو این فاصله زمانی قابل قبول می باشد. از طرفی در مطالعه میرخستی و همکاران (۲) در بررسی مقایسه ای میزان VAS بعد از عمل بین گروه گاباپنتین و تیزانیدین تنها در ساعت ۱۲ با یکدیگر از لحاظ آماری متفاوت بود و در سایر ساعت های مطالعه تفاوت قابل ملاحظه ای وجود نداشت. این عدم تفاوت را می توان به این علت دانست که به محض احساس درد و در صورت سنجش عدد VAS در حد ۴ و بالاتر، بیمار ۲ میلی گرم مورفین داخل وریدی هر ۱۵ دقیقه تا کنترل و رسیدن عدد VAS به ۳ و کمتر دریافت می کرد و نتیجتاً انتظار آن که تفاوت VAS میان دو گروه معنادار باشد نمی رود. بلکه تفاوت در درد پس از عمل را در بین دو گروه با دوز کلی مورفین مصرفی پس از عمل ارزیابی نمود که در گروه گاباپنتین به نسبت تیزانیدین به صورت معناداری کمتر بود که در نهایت آن ها نتیجه گرفتند که تجویز گاباپنتین خوراکی پیش از عمل به نسبت تیزانیدین خوراکی قبل از عمل سبب کاهش درد و کاهش نیاز به مخدر بیشتری در حین و پس از عمل جراحی می شود.

در مطالعه حاضر، تیزانیدین میزان نیاز به مپریدین را به طور معناداری کاهش داد. در مطالعه نوروزی و همکاران (۱) نیز میزان مپریدین مصرفی در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل جراحی در گروه تیزانیدین $20/6 \pm 17/8$ و دارونما $90/6 \pm 18/5$ میلی گرم بود که به طور معناداری کمتر بود. در مطالعه روپانی و همکاران (۳) نیز میزان نیاز به مپریدین در گروه تیزانیدین به طور بارزی کمتر بود که در تطابق با یافته این تحقیق است.

اگرچه کلونیدین در چندین مطالعه باعث کاهش شدید فشارخون در جراحی های توراسیک و غیر توراسیک شده است، اما در مطالعه پیش رو، فشارخون دیاستولیک حین عمل در هیچ یک از زمان های مورد بررسی و در ارتباط با فشارخون سیستولیک حین عمل در اغلب زمان های مورد بررسی تفاوت معناداری میان دو گروه دیده نشد. این یافته با نتایج مطالعات طبری و همکاران (۴) که تغییرات فشارخون در گروه تیزانیدین را کمتر از ۲۰ درصد از سطح پایه عنوان کردند، همخوانی دارد. در صورتی که در مطالعه Fassoulaki و همکاران (۱۸) تیزانیدین ۱/۵ ساعت قبل از عمل نسبت به گروه کنترل سبب جلوگیری قابل توجهی از افزایش میانگین فشار خون شده است. در مطالعه نوروزی و همکاران (۱) عوارض جانبی از قبیل هیپوتانسیون و برادیکاردی در بین گروه های تیزانیدین و دارونما تفاوت معنی داری نداشت که با نتایج مطالعه Takenaka و همکاران (۱۶) که افزایش میانگین فشارخون شریانی در گروه تیزانیدین را کمتر عنوان کرده بود متضاد است. Timo و همکاران (۱۷) میزان افت فشارخون دیاستولی در کلونیدین را بیشتر از گروه تیزانیدین گزارش نمود. می توان تفاوت در نتایج را به تفاوت دوز مصرفی این داروها و زمان تجویز آن نیز نسبت داد.

در مطالعه ما مانند آنچه میرخستی و همکاران (۲) گزارش کردند، ضربان قلب میان دو گروه در هیچ زمانی نسبت به یکدیگر تفاوتی را نشان ندادند. این یافته با نتایج مطالعه طبری و همکاران (۴) مبنی بر عدم تغییر بیش از ۲۰ درصد ضربان قلب، همخوان است. البته میزان تغییرات ضربان قلب در گروه کنترل بیشتر بود که می تواند به دلیل استرس قبل از عمل باشد.

براساس یافته های این پژوهش مشخص گردید که مصرف خوراکی تیزانیدین قبل از عمل جراحی باعث کاهش شدت درد بعد از عمل می گردد. ارتباط معناداری از نظر سن و جنسیت در اثرگذاری تیزانیدین مشاهده نشد. همچنین تیزانیدین بر روی فشار خون دیاستولیک، ضربان قلب و فشار خون سیستولیک دقیق ۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ عمل اثر قابل توجهی نداشته است، اما فشارخون سیستولیک دقیق ۱۰، ۱۵ و ۳۰ و نیز اشباع اکسیژن شریانی را کاهش داد. از طرفی تیزانیدین میزان نیاز به مخدر را به طور معنادار کاهش داد. از مطالعه حاضر می توان نتیجه گرفت که تجویز تیزانیدین خوراکی قبل از عمل جراحی باعث کاهش درد و کاهش نیاز به مخدر بعد از عمل بیمار می شود و در بیمارانی که منعی برای تجویز تیزانیدین ندارند، این دارو را می توان به مثابه یک پیش درمانی خوراکی مؤثر ۶۰ دقیقه قبل از القا بیهوشی تجویز کرد.

مراجع

- 1- Nourozi et al. Oral Tizanidine effects on postoperative pain. *Anesthesiology and critical care*. 2010; 31: 33-67 (Persian)
- 2- Mirkheshti et al. The comparison of Tizanidine with Gabapantane on intra-operative hemodynamic changes and postoperative pain in patients with Tibial fracture. *IRIMC* 2012; 1: 21-28 (Persian)
- 3- Rupani M, Alijanpour E, Banihashem N, Alipour A, Shirkhani Z, Solimanian S. Effect of Oral Tizanidine on Postoperative Pain after Perianal Surgery. *JBUMS*. 2013; 15 (4) :7-11
- 4- Tabari M, Alipour M, Esalati H. Evaluation of Oral Tiazinidine Effects on [intraoperative] Hemodynamic Responses During Direct Laryngoscopy Under General Anesthesia. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2013; 15(7):541 -546.
- 5- Imanaga K, Wajima Zi, Inoue T, Ogawa R. Effect of oral tizanidine on local-anesthetic infiltration pain during epidural catheterization. *Journal of Nippon Medical School*. 2004; 71(2):105-10.
- 6- Fromm GH, Aumentado D, Terrence CF. A clinical and experimental investigation of the effects of tizanidine in trigeminal neuralgia. *Pain*. 1993; 53(3):265-71.
- 7- Nesioonpour S, Mokmeli S, Vojdani S, Mohtadi A, Akhondzadeh R, Behaen K. The Effect of Low-Level Laser on Postoperative Pain After Tibial Fracture Surgery: A Double-Blind Controlled Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology and pain medicine* 2014; 4 (3):1-4
- 8- Rahimzadeh P, Imani F Faiz S ,Mohsenpour A, Nasiri A. The effect of premedication with oral meprobamate on pain control after orthopedic surgery. *Anesthesiology and Pain* 2013;3(4): 216-222
- 9- Saryazdi H, Abbasi S, Yousefi M. The Effects of Two Different Oral Doses of Doxepin on Postoperative Pain in Lower Limb Orthopedic Surgery Patients Compared to A Control Group. *Journal of Isfahan Medical School*. 2012;29(170):2687-2692.
- 10- Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be under-managed. *Anesth Analg* 2003; 97(2): 534-40.
- 11- Miller RD, Pardo M. *Basics of anesthesia*: Elsevier Health Sciences; 2011.
- 12- Sweetman C. Sean. *Cardiovascular drugs, clonidine*, Martindale, 35th ed, The complete drug reference. 2007;PP:1119-22
- 13- Wajima Z, Yoshikawa T, Ogura A, Imanaga K, Shiga T, Inoue T. Oral Tizanidine, an 2-Adrenoceptor Agonist, Reduces the minimum alveolar concentration of sevoflurane in human adults. *Anesth. Analg.* 2002; 95(2):393-6.
- 14- Dionne R. Preemptive vs preventive analgesia: which approach improves clinical outcomes? *Compend Contin Educ Dent*. 2000; 21(1): 48,514,56
- 15- Wu Christopher L. *Acute postoperative pain*: Miller RD, 6th ed. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005; PP: 2729-62
- 16- Takenaka M, Iida H, Kasamatsu M ,Katoh H, Tashiro T, Dohi S. Tizanidine for preanesthetic medication .*Masui*.1996;45(8):971-5
- 17- Miettinen TJ, Kanto JH, Salonen MA, Scheinin M. Salonen, and Mika Scheinin, The Sedative and Sympatholytic Effects of oral Tizanidine in Healthy Volunteers. *Anesth. Analg.* 1996;82(4):817-20
- 18- Fassoulaki A, chatsiara V, Melemeni A, Zoton M, Saranto P. pre operative gabapentin: the effect on Ropivacaine subarachnoid Block and Hemodynamic. *Anesth Analg*; 2008, 106(1): 334-338
- 19- Hasani VA, Taheri FM, Mehdizadeh A. The effect of oral clonidine premedication on hemodynamic responses during gynecologic laparoscopy under general anesthesia. *Razi J Med Scie*. 2006;13(50):39-46

