

بررسی تاثیر کلونیدین خوراکی اثری بر میزان درد پس از عمل جراحی کوله سیستکتومی به روش لاپاراسکوپیک: یک مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی شده دو سویه کور

نویسندگان:

مهرداد ملک شعار^۱، معصومه غلامی^۲، مهید وطن خواه^{۱*}

۱- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران

۲- رزیدنت، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.19, No.3, Fall 2021

چکیده:

مقدمه: درد بعد از اعمال جراحی یک تجربه ی ناخوشایند است. این فرایند باعث می شود اختلالات فیزیولوژیک در تمام سیستم های بدن بوجود آید. کلونیدین به عنوان یک داروی الفا دو آگونیست یکی از داروهای مورد استفاده جهت کنترل درد بعد از عمل جراحی کله سیستکتومی لاپاراسکوپیک می باشد. لذا این مطالعه با هدف بررسی تاثیر کلونیدین خوراکی بر کنترل درد و میزان مصرف مخدرا بعد از عمل جراحی کله سیستکتومی لاپاراسکوپیک انجام شد.

روش کار: در این مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی شده دو سویه کور ۵۰ بیمار با کلاس بیهوشی I و II تحت عمل جراحی کله سیستکتومی لاپاراسکوپیک قرار گرفتند. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه کلونیدین خوراکی و کنترل تقسیم شدند. فشار خون سیستول و دیاستول، فشار متوسط شریانی و ضربان قلب حین عمل ثبت شد. میزان درد در ریکاوری، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل اندازه گیری شد. میزان مصرف مخدر بعد از عمل در هر دو گروه ثبت گردید. تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ و با استفاده از آزمون های آماری توصیفی و استنباطی صورت گرفت.

یافته ها: گروه های مورد مطالعه از نظر متغیرهای دموگرافیک سن، وزن، قد و شاخص توده بدنی و جنسیت همسان هستند. نتایج آزمون کای دو نشان داد که بین گروه های کلونیدین و کنترل از لحاظ درد در زمان های صفر، ۶ ساعت، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت تفاوت معنی دار وجود داشت. ($P < 0.001$). نتایج آزمون کای دو نشان داد که تفاوت معناداری بین دو گروه کنترل و کلونیدین در دریافت داروی پتدین وجود داشت ($P = 0.021$).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که کلونیدین خوراکی اثر بخشی بهتری در کنترل شدت درد و میزان مصرف مخدر نسبت به گروه کنترل دارد. بنظر می رسد در اعمال جراحی کله سیستکتومی لاپاراسکوپیک کلونیدین خوراکی اثربخشی خوبی در کنترل درد و میزان مصرف مخدر پس از عمل داشته باشد.

واژگان کلیدی: کلونیدین درد، کوله سیستکتومی، لاپاراسکوپیک، مصرف مخدر

Pars J Med Sci 2021;19(3):30-38

مقدمه:

جراحی موجب حساس شدن محیطی و مرکزی به درد می گردند [۴]. کنترل درد در بیماران ارتوپدی اهمیت ویژه ای دارد. زیرا کنترل نامطلوب درد در آن ها می تواند همراه با تاخیر در حرکت و محدودیت حرکات مفصلی باشد [۵]. مکانیسم های متعددی در بروز درد پس از عمل جراحی نقش دارند و بر اساس هر کدام، دسته داروهای مختلفی جهت درمان یا پیشگیری ارائه شده اند.

یکی از عوارض شایع و ناخوشایند بعد از عمل جراحی درد است. در طی جراحی به علت آسیب بافتی و آزاد شدن هیستامین و واسطه های التهابی درد تشدید می شود [۱]. درمان ناکافی درد پس از اعمال جراحی بستری و سرپایی ممکن است منجر به درد مزمن شود [۲-۳]. تحقیقات جدید مشخص شده است که تبدیل درد حاد به مزمن خیلی سریع اتفاق می افتد چون تحریکات دردناک

* نویسنده مسئول، نشانی: استادیار، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، هرمزگان، ایران.

vatankhahmajid565@gmail.com پست الکترونیک:

تلفن تماس: ۰۹۱۷۷۶۹۱۱۸۱

پذیرش: ۱۴۰۰/۰۹/۲۸

اصلاح: ۱۴۰۰/۰۷/۰۳

دریافت: ۱۴۰۰/۰۳/۲۷

پزشکی هر مزگان تحت کد اخلاقی IR.HUMS.REC.1399.079 تایید شده است.

نمونه گیری:

جامعه پژوهش حاضر بیماران تحت عمل جراحی کوله سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی بود. حجم نمونه با استفاده از فرمول $\alpha=0.01$ و $1-\beta=0.9$ و $z_{1-\frac{\alpha}{2}}=2.57$ و $z_{1-\beta}=1.28$ در هر گروه ۲۰ نفر بدست آمد که با احتمال ریزش در هر گروه ۲۵ نفر در نظر گرفته شد. سپس برای داشتن شانس مساوی برای قرار رفتن در گروه مداخله و یا گروه کنترل، نمونه ها به صورت تصادفی و با استفاده از جدول اعداد تصادفی به گروه های مطالعه (هر گروه ۲۵ نفر) تخصیص یافت. افراد بر اساس شرایط ورود به مطالعه و نداشتن شرایط خروج، به صورت تصادفی در دو گروه دریافت کننده کلونیدین خوراکی و کنترل قرار گرفتند. تخصیص بیماران در گروه ها به روش تخصیص تصادفی انجام شد. برای این کار شماره از ۱ تا ۵۰ بر روی کارت های شبیه به هم نوشته شد و کارت ها درون یک پاکت قرار داده شد. سپس به تصادف یک کارت از پاکت انتخاب و به هر بیمار اختصاص داده شد. پس از آن به تصادف بیمار به یکی از دو گروه اختصاص یافت. تخصیص بیماران به دو گروه تصادفی با استفاده از کارت های سیاه و سفید بود. برای بیمارانی که کارت سفید گرفتند، توسط فرد مسئول کورسازی مطالعه داروی کلونیدین خوراکی و برای بیمارانی که کارت سیاه گرفتند، دارو به صورت پلاسبو (کنترل) استفاده شد (شکل ۱). نمونه گیری تا دستیابی به تطابق دو گروه از نظر ویژگی های پایه انجام شد.

معیارهای ورود و خروج:

معیارهای ورود:

بیماران با سن ۱۸ تا ۶۵ سال و کلاس I و ASA II که کاندید عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی الکتیو در بیمارستان شهید محمدی هستند.

معیارهای خروج از مطالعه:

بیماران با سابقه آسم، شیردهی، نارسایی کلیه، نارسایی قلبی، سابقه اعتیاد و حساسیت به داروی کلونیدین، افراد با فشار خون بالا

مداخله:

بیماران پس از امضای رضایت نامه کتبی آگاهانه جهت شرکت در مطالعه، بر اساس معیارهای ورود و خروج، با استفاده از روش تصادفی سازی Block Randomization به صورت مساوی (۲۵ نفر در هر گروه) قرار گرفتند. یک ساعت قبل از شروع عمل،

درد پس از عمل جراحی میتواند باعث بروز حساسیت زایی و ادراک بیش از حد درد شده و باعث تبدیل درد حاد بعد از عمل به دردهای مزمن نیز گردد [۶]. زنجیره تحریک Cox-2، پروستاگلاندین و nociceptor های محیطی و نورون های اسپینال در ایجاد درد حاد و افزایش حساسیت به درد در بافت های سالم محیطی نقش مهمی دارند [۷-۸]. به همین خاطر امروزه از داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی جهت کنترل درد پس از جراحی های بستری و سرپایی استفاده می شود (۹). ایبوپروفن در گروه دارویی ضدالتهاب غیراستروئیدی، ضددرد غیرمخدر و ضدتب دسته بندی می شود [۱۰]. پیک غلظت پلاسمایی آن ۱-۲ ساعت پس از مصرف می باشد. ۹۰ درصد به پروتئین های پلاسمایی متصل میشود. نیمه عمر پلاسمایی آن حدود ۲ ساعت است. در کید متابولیز شده و عمدتاً از راه ادرار دفع میشود. اثرات ایبوپروفن شامل مهار سنتز پروستاگلاندین، مهار کموتاکسی سلولهای التهابی، کاهش آزاد شدن رادیکالهای آزاد می باشد [۱۱-۱۲]. این دارو از تشکیل ترومبوکسان A2 توسط پلاکتها جلوگیری کرده و تجمع پلاکتی را کاهش می دهد [۱۱]. Chen و همکاران در مطالعه خود بدین نتیجه رسیدند که اثرات ضد درد و التهاب داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی در پیشگیری از درد و به صورت پیش درمان موثرتر از درمان پس از ایجاد می باشد [۱۳]. با توجه به لزوم کنترل درد در بیماران تحت عمل جراحی ارتوپدی و همچنین با توجه به مطالعات اندکی که در این زمینه در مورد داروی ایبوپروفن در ایران صورت گرفته است، این مطالعه به بررسی تاثیر اثر بخشی داروی ایبوپروفن وریدی در کنترل درد و میزان مصرف مخدر بعد از عمل جراحی ارتوپدی اندام فوقانی انجام شد.

روش کار:

طراحی مطالعه:

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سویه کور می باشد که طی یک دوره چهار ماهه از مرداد ۱۳۹۹ تا آبان ۱۳۹۹ در بیماران ۱۸ تا ۶۵ ساله که جهت انجام عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی به بیمارستان شهید محمدی بندرعباس مراجعه کرده بودند، انجام شد.

ملاحظات اخلاقی:

قبل از ورود بیماران در این مطالعه، در مورد روند تحقیق توضیح داده شد و رضایت آگاهانه از آنها به دست آمد. در تمام مراحل مطالعه، محققان به اصول اعلامیه هلسینکی و محرمانه بودن اطلاعات بیمار پایبند بودند. تمامی هزینه های این پروژه توسط محققان تحت پوشش قرار گرفت و هیچ هزینه اضافی برای بیماران ایجاد نشد. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم

نوع آنستزی و نحوه انجام آن، توسط دستیار بیهوشی انجام شده و کلیه شرایط مرتبط با بیهوشی، برای تمام بیماران یکسان بوده و داروهای مصرفی نیز ۱ ساعت قبل از شروع عمل جراحی به بیمار داده شد. هیچ یک از افراد فوق از گروه بندی بیماران و داروی تجویز شده در مداخله اطلاعی نداشته و صرفاً مسئول اجرای بیهوشی و ثبت علائم خواسته شده در پرسشنامه بودند. پس از اتمام جراحی بیماران از اتاق عمل به ریکاوری منتقل شدند. طول مدت جراحی از زمان شروع عمل تا پایان پانسمان بیمار در نظر گرفته شد. در صورت بروز درد در بیماران در دوره پس از عمل (VAS 4)، از آپوتل به میزان ۱ گرم به صورت وریدی (PRN) و در صورت عدم پاسخ مناسب درمانی، از داروی پتیدین به میزان ۲۵ میلیگرم به صورت وریدی (PRN) استفاده شد. زمان ورود بیماران به بخش ریکاوری به عنوان زمان صفر در نظر گرفته شد. همچنین، شدت درد بیماران، بر اساس معیار VAS، توسط متخصص مربوطه که از گروه بندی بیمار بی اطلاع بود، در ساعت های صفر، ۶، ۱۲ و ۲۴، ارزیابی شده و گزارش گردید. با کمک مانیتورینگ های انجام شده، فشارخون (SBP/DBP/MAP) و ضربان قلب بیماران بلافاصله بعد از انتوباسیون در طی عمل با فواصل زمانی هر ۳۰ دقیقه ثبت شد. در طول مطالعه میزان مصرف داروی مخدري طی بستری در ریکاوری و نیز پس از ترخیص از ریکاوری در بخش مربوطه، برای هر بیمار به طور جداگانه ثبت شد. همچنین، بروز عارضه تهوع و استفراغ تا ۲۴ ساعت بعد از عمل بررسی و ثبت گردید.

تجزیه و تحلیل اطلاعات:

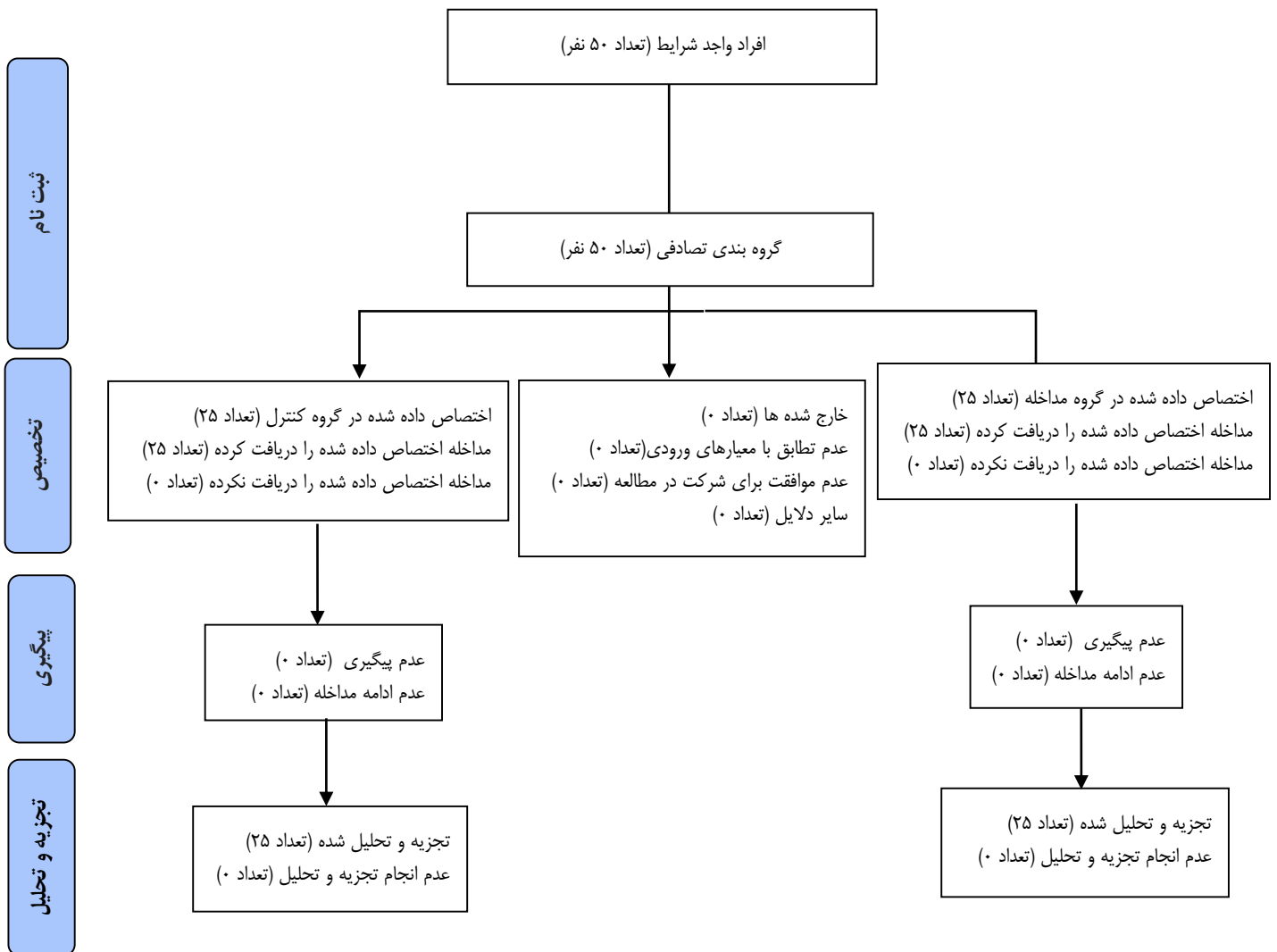
تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم افزار spss نسخه ۲۱ و آزمون های آماری توصیفی (میانگین، درصد، فراوانی و انحراف معیار) و استنباطی (فریدمن و کای دو) و در سطح معنی داری $P < 0.05$ انجام شد.

مداخله مورد نظر برای بیماران انجام شد. بدین صورت که گروه اول ۰/۲ میلیگرم کلونیدین خوراکی و گروه دوم پلاسبو دریافت کردند.

تمام بیماران مورد مطالعه پس از قرار گرفتن روی تخت جراحی تحت مانیتورینگ دقیق شامل ECG، پالس اکسیمتری و BP قرار گرفتند. برای تمام آنان دسترسی وریدی محیطی (IV Line) برقرار شد. ۳ سی سی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از محلول رینگر لاکتات و جهت تأمین اکسیژناسیون اولیه (Preoxygenation)، بیماران از طریق ماسک صورت ۳-۵ لیتر در دقیقه اکسیژن ۱۰۰٪ به مدت ۳ دقیقه با تنفس عادی دریافت کردند. سپس به عنوان پیش دارو به تمام بیماران ۲ میلی گرم میدازولام (0.03 mg/kg) و فنتانیل (2 mcg/kg) به صورت داخل وریدی تجویز و بیهوشی عمومی به روش القای با داروهای داخل وریدی (Intravenous Induction) توسط ۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از داروی تیوپنتال سدیم به عنوان داروی هوشیار اصلی و ۰/۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از آتراکوریوم به عنوان شل کننده عصبی عضلانی برای بیماران برقرار شد. به محض تجویز داروهای القا، بیماران تحت ونتیلاسیون با ماسک (BMV) قرار گرفتند.

پس از گذشت حدود ۳-۵ دقیقه و اطمینان از شروع اثر شل کننده عضلانی و اطمینان از عمق مناسب بیهوشی، لارنگوسکوپی مستقیم در پوزیشن Sniff توسط یک دستیار بیهوشی انجام شد. نگهداری بیهوشی برای تمام بیماران با ۱۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در دقیقه از داروی پروپوفول صورت پذیرفت. طی عمل، هر سی سی دقیقه ۱۰ میلی گرم آتراکوریوم تجویز شد. در صورت افزایش فشارخون بیمار به میزان بالاتر از ۱۸۰/۱۰۰ در صورت وجود عمق کافی بیهوشی دوز انفوزیون رمی فنتانیل افزایش یافت، تا فشارخون در محدوده پایین تر از ۱۶۰/۹۰ حفظ شود و این افزایش موارد دوز در برگه های پرسشنامه ثبت گردید.

شکل ۱: جدول کانسورت افراد مورد مطالعه



یافته‌ها:

تعداد ۵۰ بیمار ۱۸ تا ۶۵ سال (در دو گروه ۲۵ نفره) مورد ارزیابی قرار گرفتند. یک ساعت قبل از شروع عمل، افراد در گروه اول ۰/۲ میلی گرم کلونیدین خوراکی و گروه دوم پلاسیبو دریافت کردند. ۲۲ نفر (۸۸ درصد) بیماران گروه کلونیدین و ۱۸ نفر (۷۲ درصد) بیماران گروه کنترل زن بودند. نتایج در جدول ۱ نشان داد که گروه‌های مطالعه از نظر متغیرهای دموگرافیک سن، وزن، قد و شاخص توده بدنی و جنسیت همسان هستند ($p > 0.05$). طول مدت جراحی به طور میانگین در گروه کلونیدین $77/06 \pm 19/69$ دقیقه و در گروه کنترل $85/42 \pm 18/93$ دقیقه بود که بین دو تفاوت معنی دار وجود نداشت ($P=0/437$) (جدول ۱). در زمان‌های مختلف مورد مطالعه تفاوت معناداری در میانگین فشارخون سیستولیک و دیاستولیک بین دو گروه مشاهده نشد ($P > 0.05$)، بجز در فشارخون سیستولیک زمان سوم و فشارخون در زمان چهارم که بین دو گروه تفاوت معناداری مشاهده شد ($P < 0.05$) (جدول ۲). میانگین فشارخون سیستولیک در گروه کنترل مشاهده شد. در گروه کنترل، رونند میانگین فشارخون سیستولیک در زمان‌های مختلف تفاوت معناداری را نشان نداد ($P=0/137$). اما در گروه کلونیدین، رونند میانگین فشارخون سیستولیک در زمان‌های مختلف تفاوت معناداری را نشان داد ($P < 0.001$). همچنین در گروه کنترل و کلونیدین، طبق آزمون فریدمن، رونند میانگین فشارخون دیاستولیک در زمان‌های مختلف تفاوت معناداری را نشان داد ($P < 0.05$). همچنین نتایج نشان داد که میانگین ضربان قلب در گروه کلونیدین به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بوده است ($P < 0.05$) (جدول ۲). در زمان صفر، در گروه کلونیدین اکثر افراد در سطح ۴ تا ۵ (۱۳ نفر-۵۶/۵٪) درد و در زمان ۶ ساعت، اکثر افراد در سطح ۰ تا ۱ (۱۳ نفر-۵۶/۵٪) درد و در زمان ۱۲ ساعت، در گروه کلونیدین

تعداد ۵۰ بیمار ۱۸ تا ۶۵ سال (در دو گروه ۲۵ نفره) مورد ارزیابی قرار گرفتند. یک ساعت قبل از شروع عمل، افراد در گروه اول ۰/۲ میلی گرم کلونیدین خوراکی و گروه دوم پلاسیبو دریافت کردند. ۲۲ نفر (۸۸ درصد) بیماران گروه کلونیدین و ۱۸ نفر (۷۲ درصد) بیماران گروه کنترل زن بودند. نتایج در جدول ۱ نشان داد که گروه‌های مطالعه از نظر متغیرهای دموگرافیک سن، وزن، قد و شاخص توده بدنی و جنسیت همسان هستند ($p > 0.05$). طول مدت جراحی به طور میانگین در گروه کلونیدین $77/06 \pm 19/69$ دقیقه و در گروه کنترل $85/42 \pm 18/93$ دقیقه بود که بین دو تفاوت معنی دار وجود نداشت ($P=0/437$) (جدول ۱). در زمان‌های مختلف مورد مطالعه تفاوت معناداری در میانگین فشارخون سیستولیک و دیاستولیک بین دو گروه مشاهده نشد ($P > 0.05$)، بجز در فشارخون سیستولیک زمان سوم و فشارخون در زمان چهارم که بین دو گروه تفاوت معناداری مشاهده شد ($P < 0.05$) (جدول ۲). میانگین فشارخون سیستولیک در گروه کنترل مشاهده شد. در گروه کنترل، رونند میانگین فشارخون سیستولیک در زمان‌های مختلف تفاوت معناداری را نشان نداد ($P=0/137$). اما در گروه کلونیدین، رونند میانگین فشارخون سیستولیک در زمان‌های مختلف تفاوت معناداری را نشان داد ($P < 0.001$). همچنین در گروه کلونیدین، رونند میانگین فشارخون سیستولیک در زمان‌های مختلف تفاوت معناداری را نشان داد ($P < 0.05$). همچنین نتایج نشان داد که میانگین ضربان قلب در گروه کلونیدین به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بوده است ($P < 0.05$) (جدول ۲). در زمان صفر، در گروه کلونیدین اکثر افراد در سطح ۴ تا ۵ (۱۳ نفر-۵۶/۵٪) درد و در زمان ۶ ساعت، اکثر افراد در سطح ۰ تا ۱ (۱۳ نفر-۵۶/۵٪) درد و در زمان ۱۲ ساعت، در گروه کلونیدین

اکثر افراد در سطح ۰ تا ۱ (۱۸ نفر-۷۸/۳٪) درد و در زمان ۲۴ ساعت، در گروه کلونیدین اکثر افراد در سطح ۰ تا ۱ (۲۱ نفر-۹۱/۳٪) درد بودند. نتایج آزمون کای نشان داد که بین گروه های کلونیدین و کنترل از لحاظ درد در زمان های صفر، ۶ ساعت، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت تفاوت معنی دار وجود داشت. ($P < 0.001$) (P)

در گروه کنترل ۲۲ نفر (۸۸٪) و در گروه کلونیدین ۱۴ نفر (۵۶٪) داروی پتدین را دریافت کرده اند. نتایج آزمون کای دو نشان داد که تفاوت معناداری بین دو گروه کنترل و کلونیدین در دریافت داروی پتدین وجود داشت. ($P = 0.021$). گروه کنترل پتدین بیشتری را دریافت کرده بودند. دوز دریافتی داروی پتدین به طور میانگین در گروه کنترل $25/33 \pm 1/07$ میلی گرم و در گروه کلونیدین $25/00 \pm 0/00$ میلی گرم بود (جدول ۴).

جدول ۱: شاخص های آمار توصیفی متغیرهای دموگرافیک و بالینی به تفکیک دو گروه

آزمون	P-value	کنترل (۲۵ نفر)		کلونیدین (۲۵ نفر)
		انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	
سن (سال)		۳۶/۰۴ \pm ۱۱/۴۸	۳۸/۴۴ \pm ۱۴/۲۶	۰/۳۴۹
وزن (کیلوگرم)		۶۷/۲۴ \pm ۱۱/۲۱	۶۹/۰۴ \pm ۱۸/۷۷	۰/۷۲۵
قد (سانتیمتر)		۱۶۳/۱۲ \pm ۵/۹۳	۱۶۰/۱۷ \pm ۹/۹۵	۰/۴۹۶
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)		۲۵/۳۱ \pm ۴/۳۰	۲۶/۴۳ \pm ۵/۰	۰/۱۰۲
طول مدت جراحی (دقیقه)		۸۵/۴۲ \pm ۱۸/۹۳	۷۷/۰۶ \pm ۱۹/۶۹	۰/۴۲۷
جنسیت		(درصد) فراوانی	(درصد) فراوانی	
		۷(۲۸)	۳(۱۲)	۰/۱۴۵
		۱۸(۷۲)	۲۲(۸۸)	

جدول ۲: تغییرات متغیرهای همودینامیک بین دو گروه در زمان های متفاوت

آزمون	P-value	کنترل (۲۵ نفر)		کلونیدین (۲۵ نفر)		زمان	
		انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین		
تی تست	۰/۷۷۷	۱۹/۳۵	۱۳۵/۳۲	۱۵/۷۱	۱۳۱/۹۶	۳۰ دقیقه اول	فشارخون
تی تست	۰/۴۰۲	۲۴/۷۲	۱۲۲/۸۰	۱۹/۸۲	۱۲۸/۴۸	۳۰ دقیقه دوم	سیستولیک
تی تست	۰/۰۰۱	۱۷/۲۱	۱۱۱/۹۲	۱۰/۶۳	۱۲۶/۰۴	۳۰ دقیقه سوم	(میلی متر جیوه)
تی تست	۰/۰۳۷	۱۸/۶۸	۱۲۶/۲۰	۱۲/۴۳	۱۳۵/۹۶	۳۰ دقیقه چهارم	
تی تست	۰/۵۴۷	۱۵/۸۹	۱۲۷/۰۰	۸/۱۶	۱۲۸/۴۴	۳۰ دقیقه پنجم	
فریدمن		۰/۱۳۷	< ۰/۰۰۱			P-value	
من ویتنی	۰/۵۳۷	۱۳/۱۱	۸۶/۰۸	۱۱/۶۴	۸۳/۹۲	۳۰ دقیقه اول	فشارخون
تی تست	۰/۴۶۸	۲۱/۳۶	۸۱/۲۰	۱۵/۰۸	۸۶/۴۸	۳۰ دقیقه دوم	دیاستولیک
تی تست	۰/۲۰۵	۱۳/۲۳	۷۱/۴۸	۱۰/۱۷	۸۱/۶۰	۳۰ دقیقه سوم	(میلی متر جیوه)
تی تست	۰/۰۰۲	۱۴/۸۵	۸۴/۶۸	۹/۶۶	۹۱/۸۸	۳۰ دقیقه چهارم	
تی تست	۰/۰۵۸	۱۰/۲۸	۸۵/۰۰	۱۲/۰۱	۸۲/۴۴	۳۰ دقیقه پنجم	
فریدمن		۰/۰۱۲*	< ۰/۰۰۱			P-value	
تی تست	۰/۹۰۵	۱۲/۶۷	۸۴/۱۲	۱۱/۰۷	۸۲/۳۲	۳۰ دقیقه اول	ضربان قلب
تی تست	۰/۶۷۷	۱۸/۹۳	۸۸/۶۳	۱۲/۸۳	۹۲/۶۰	۳۰ دقیقه دوم	
تی تست	۰/۰۲۳	۱۳/۰۷	۷۱/۳۳	۱۳/۱۸	۸۱/۸۸	۳۰ دقیقه سوم	
تی تست	۰/۶۷۴	۱۲/۶۲	۷۷/۹۶	۱۲/۴۴	۷۵/۸۴	۳۰ دقیقه چهارم	
تی تست	۰/۱۸۴	۱۳/۳۴	۸۰/۵۲	۱۵/۶۱	۷۳/۰۸	۳۰ دقیقه پنجم	
فریدمن		< ۰/۰۰۱*	< ۰/۰۰۱			P-value	

جدول ۳: فراوانی و درصد تغییرات میزان درد بین دو گروه در زمان‌های متفاوت

P-value	کلونیدین (۲۵ نفر)		کنترل (۲۵ نفر)		VAS	زمان
	انحراف معیار ± میانگین	تعداد (درصد)	انحراف معیار ± میانگین	تعداد (درصد)		
<۰/۰۰۱	۳/۳۷±۲/۰۷	۶(۲۶/۱)	۷/۲۴±۲/۲۳	۱(۴)	۰-۱	صفر
		۳(۱۳)		۱(۴)	۲-۳	
		۱۳(۵۶/۵)		۱(۴)	۴-۵	
		.		۹(۳۶)	۶-۷	
		.		۱۰(۴۰)	۸-۹	
		.		۳(۱۲)	۱۰	
<۰/۰۰۱	۱/۷۲±۱/۵۷	۱۳(۵۶/۵)	۳/۷۸±۱/۱۴	.	۰-۱	۶ ساعت
		۶(۲۶/۱)		۱۰(۴۰)	۲-۳	
		۴(۱۷/۴)		۱۴(۵۶)	۴-۵	
		.		۱(۴)	۶-۷	
		.		.	۸-۹	
		.		.	۱۰	
<۰/۰۰۱	۰/۹۳±۰/۸۴	۱۸(۷۸/۳)	۲/۹۸±۰/۸۷	.	۰-۱	۱۲ ساعت
		۵(۲۱/۷)		۱۹(۷۶)	۲-۳	
		.		۶(۲۴)	۴-۵	
		.		.	۶-۷	
		.		.	۸-۹	
		.		.	۱۰	
<۰/۰۰۱	۰/۶۷±۰/۵۸	۲۱(۹۱/۳)	۲/۴۲±۰/۴۰	۱(۴)	۰-۱	۲۴ ساعت
		۲(۸/۷)		۲۴(۹۶)	۲-۳	
		.		.	۴-۵	
		.		.	۶-۷	
		.		.	۸-۹	
		.		.	۱۰	

جدول ۴: میزان دریافت پتدین و دوز آن بین دو گروه مطالعه

آزمون	P-value	کلونیدین (۲۵ نفر)	کنترل (۲۵ نفر)		
کای دو	۰/۰۲۱	۱۱(۴۴)	۳(۱۲)	خیر	دریافت
		۱۴(۵۴)	۲۲(۸۸)	بله	پتدین
	۰/۲۲۲	۲۵ ± ۰	۲۵/۳۳ ± ۱/۰۷		میزان دوز پتدین (میلی گرم)

بحث:

درد حسی ناخوشایند و تجربه ای احساسی همراه با آسیب بافتی واقعی یا آسیبی به نوعی دیگر از بافت می باشد [۱۲]. با وجود اینکه لاپاروسکوپی گامی نوین جهت بهبود کیفیت اعمال جراحی و کاهش عوارض آن بوده ولی همچنان درد بعد از عمل مشکل جاری می باشد و کشف اقدام جدید جهت کنترل درد سبب رضایت بیماران و ترخیص هر چه زودتر و بهبود در کاهش هزینه ها و

برگشت سریع تر به محل کار خواهد بود [۱۳]. اگر چه جراحی کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی در مقایسه با جراحی لاپاراتومی کیفیت بالینی بهتری دارد ولی درد بعد از عمل می تواند سبب تاخیر در زمان ترخیص بیماران شود. مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سویه کور حاضر با هدف بررسی اینکه آیا کلونیدین خوراکی اثری بر کنترل درد بعد از عمل جراحی کله

و همکاران [۱۸]، نیز در مطالعه خود به بررسی تاثیر داروهای کلونیدین و پره گابالین بر میزان درد و لرز پس از عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی انجام شد نتایج نشان داد که کلونیدین به طور معنی داری باعث کاهش میزان درد پس از عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی شده است. Bahgat و همکاران [۱۹] در مطالعه خود که با هدف بررسی تاثیر دو داروی کلونیدین و پره گابالین بر میزان درد و همودینامیک بیماران تحت عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی انجام شد نتایج نشان داد که کلونیدین می تواند باعث به طور معنی داری سبب کاهش میزان درد بعد از عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی شود.

نتایج آزمون کای دو نشان داد که تفاوت معناداری بین دو گروه کنترل و کلونیدین در دریافت داروی پتدین وجود داشت (جدول ۴). همسو با نتایج مطالعه حاضر در مطالعات سادات حسینی [۱۴]، Bharti [۱۵]، خلدبرین [۱۷]، Bahgat [۱۹]، Sung [۲۰]، یو و همکاران [۲۱]، Singh [۲۲]، نشان داده شد که کلونیدین توانسته بود میزان مصرف مخدر پس از عمل را کاهش دهد.

نتیجه گیری:

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که کلونیدین خوراکی اثر بخشی بهتری در کنترل شدت درد و میزان مصرف مخدر نسبت به گروه کنترل دارد. بنظر می رسد در اعمال جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی کلونیدین خوراکی اثر بخشی خوبی در کنترل درد و میزان مصرف مخدر پس از عمل داشته باشد.

تشکر و قدردانی:

از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان بابت تامین هزینه های لازم برای انجام این مطالعه سپاسگزاری می شود. همچنین از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان پیمانیه شهرستان جهرم بابت ویرایش نهایی این مقاله سپاسگزاری می شود.

تضاد منافع:

نویسندگان این مقاله هیچ گونه تضاد منافی را ذکر نکردند.

سهم نویسندگان:

دکتر مجید وطن خواه و دکتر مهرداد ملک شعار در تمامی مراحل انجام این مطالعه حضور و همکاری داشتند.

سیستکتومی لاپاراسکوپی دارد، انجام شد. در این مطالعه ۵۰ نفر از بیماران تحت اعمال جراحی کله سیستکتومی لاپاراسکوپی حضور داشتند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که گروه های مطالعه از نظر متغیرهای دموگرافیک سن، وزن، قد و شاخص توده بدنی و جنسیت همسان هستند و تفاوت معنی داری بین آنها وجود ندارد. همسو با مطالعه حاضر مطالعات سادات حسینی و همکاران [۱۴]، Bharti و همکاران [۱۵]، رفیعی و همکاران [۱۶]، خلدبرین و همکاران [۱۷]، هاشمیان [۱۸]، Bahgat [۱۹]، نیز با مطالعه حاضر همخوانی داشتند و تفاوتی بین متغیرهای دموگرافیک وجود نداشت.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که کلونیدین توانسته بود باعث ثبات علائم همودینامیک در طی عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی شود (جدول ۲). طبق نتایج سایر مطالعات، تجویز کلونیدین فشار خون سیستولیک و دیاستولیک را اصلاح می کند و نیاز به داروهای کمکی را برای کنترل علائم همودینامیک در حین جراحی کاهش می دهد. بنابراین می توان از این دارو برای اصلاح علائم همودینامیک در طی جراحی های لاپاراسکوپی استفاده کرد [۲۰ و ۲۱]. بنظر می رسد تاثیرات ضدسمپاتیکی کلونیدین در بروز این نتایج موثر باشد. همچنین آرام بخشی ناشی از مصرف آلفا دو آگونست نیز می تواند توجیه کننده علت تفاوت علائم همودینامیک بین دو گروه باشد.

نتایج آزمون کای دو نشان داد که بین گروه های کلونیدین و کنترل از لحاظ درد در زمان های صفر، ۶ ساعت، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت تفاوت معنی دار وجود داشت. ($P < 0.001$) (جدول ۳). همسو با نتایج مطالعه حاضر نتایج مطالعه سادات حسینی و همکاران [۱۴] که با هدف بررسی تاثیر داروهای گاباپنتین، کلونیدین و ملاتونین در کاهش درد و اضطراب در عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی انجام شد نتایج نشان داد که کلونیدین نسبت به گروه کنترل باعث کاهش معنی داری در میزان درد بعد از عمل شده است. مطالعه Bharti و همکاران [۱۵] که بر روی ۶۰ بیمار که کاندید کولسیستکتومی بودند انجام شد نتایج نشان داد که تجویز ۳ μg کلونیدین می تواند به طور موثری درد پس از عمل را در مقایسه با گروه دارونما کاهش دهد، که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد. خلدبرین و همکاران [۱۷] در مطالعه خود که با هدف بررسی تاثیر کلونیدین خوراکی بر تغییرات همودینامیک حین عمل و میزان درد پس از عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی انجام شد نتایج نشان داد که کلونیدین خوراکی به طور موثری باعث کاهش درد پس از عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی می شود [۱۷]. هاشمیان

References:

1. Turk DC, Okifuji A. Assessment of patients' reporting of pain: an integrated perspective. *Lancet* 1999; 353(9166):1784-8.
2. Warfield CA, Kahn CH. Acute pain management. Programs in U.S. hospitals and experiences and Attitudes among US adults. *Anesthesiology* 1995; 83(5):1090-4.
3. Lunderoff P; Ha hlin M; Kallfelt B; Thorburn J; Lindblom B. Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: a randomized trial versus laparotomy. *Fertil Steril* 1991 May;55 (5): 911-5.
4. Zmora O, Stolik-Dollberg O, Bar-Zakai B, Rosin D, Kuriansky J, Shabtai M, et al. Intraperitoneal Bupivacaine does not attenuate pain following laparoscopic cholecystectomy. *JSLs* 2000; 4(4):301-4.
5. Fredman B, Jedeikin R, Olsfanger D, Flor P, Gruzman A. Residual pneumoperitoneum: A Cause of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1994; 79(1):152-4.
6. Wilson YG, Rhodes M, Ahmed R, Daugherty M, Cawthorn SJ, Armstrong CP. Intramuscular Diclofenac sodium for postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: A randomised, Controlled trial. *Surg Laparosc Endosc* 1994; 4(5):340-4.
7. Joshi GP, Viscusi ER, Gan TJ, Minkowitz H, Cippolle M, Schuller R, et al. Effective treatment of Laparoscopic cholecystectomy pain with intravenous followed by oral COX-2 specific inhibitor. *Anesth Analg* 2004; 98(2):336-42.
8. Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H, Rosenberg J. Preoperative dexamethasone improves surgical Outcome after laparoscopic cholecystectomy: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2003; 238(5):651-60.
9. Kholdebarin A, Jalili S, Godrati M, Rahimzadeh P, Rokhtabnak F, Sayarifard A et al . The effect of oral clonidine on hemodynamics and postoperative pain in laparoscopic cholecystectomy. *JAP*. 2014; 5 (1):45-53.
10. Hall DL, Rezvan E, Tatakis DN, Walters JD. Oral clonidine pretreatment prior to venous cannulation. *Anesth Prog* 2006; 53(2): 34-42.
11. Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, Maze M. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1996; 84(4): 873-81.
12. Phipps. *Medical surgical nursing: Health and illness perspectives*. 8th edn. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2007.
13. Mouton WG, Bessell JR, Otten KT, Maddern GJ. Pain after laparoscopy. *Surg Endosc* 1999; 13(5): 445-8.
14. Hosseini VS, Yekta R, Marashi S, Marashi SM. The Efficacy of Melatonin, Clonidine and Gabapentin in Reducing Preoperative Anxiety and Postoperative Pain in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Clinical Trial. *Arch Anesth & Crit Care*. 1(4):120-5.
15. Bharti N, Dontukurthy S, Bala I, Singh G. Postoperative analgesic effect of intravenous (i.v.) clonidine compared with clonidine administration in wound infiltration for open cholecystectomy. *Br J Anaesth*. 2013 Oct;111(4):656-61.
16. Rafiei M, Hjjat M, Ariana M, Kianersi K. Evaluation of oral clonidine premedication on hemodynamic parameters during laparoscopic cholecystectomy. *Ann Mil Health Sci Res*. 2012; 10(1):67-71
17. Kholdebarin A, Jalili S, Godrati M, Rahimzadeh P, Rokhtabnak F, Sayarifard A et al . The effect of oral clonidine on hemodynamics and postoperative pain in laparoscopic cholecystectomy. *JAP*. 2014; 5 (1) :45-53.
18. Morteza Hashemian, Javad Jourian, Mohammad Reza Lashkarizadeh. Comparing the effects of clonidine and pregabalin on postoperative shivering and pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a clinical double-blind study. *Pharmacophore*. 2017; 8(4): 76-81.
19. Nadia M Bahgat, Sadik A Sadik, Wafiya R Mahdy, Osama A El-Sharkawy, Ahmed A Metwally, Maather K El-Shafey. The effects of using pregabalin versus clonidine premedication in laparoscopic cholecystectomy. 2016;29(3): 530-538.
20. Sung CS, Lin SH, Chan KH, Chang WK, Chow LH, Lee TY. Effect of oral clonidine premedication On perioperative hemodynamic response and postoperative analgesic requirement for patients Undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Sin* 2000; 38(1):23-9.
21. Yu HP, Hseu SS, Yien HW, Teng YH, Chan KH. Oral clonidine premedication preserves heart rate variability for patients undergoing larparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Feb;47(2):185-90.
22. Singh S, Arora K. Effect of oral clonidine premedication on perioperative haemodynamic response and postoperative analgesic requirement for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Indian J Anaesth*. 2011 Jan-Feb; 55(1): 26-30.

Does oral clonidine have an effect on pain control after laparoscopic cholecystectomy? A double-blind randomized clinical trial study

Mehrdad Malekshoar¹, Masoumeh Gholami², Majid Vatankhah^{1*}

Received: 2021.06.17

Revised: 2021.09.25

Accepted: 2021.12.19

1. Assistant Professor of Anesthesiology, Intensive Care fellowship, Anesthesiology & Critical Care and Pain Management Research Center, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran
2. Resident anesthesia, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.19, No.3, Fall 2021

Pars J Med Sci 2021;19(3):30-38

Abstract:

Introduction:

Postoperative pain is an unpleasant experience. This process causes physiological disorders in all systems of the body. Clonidine as an alpha dual agonist is one of the drugs used to control pain after laparoscopic cholecystectomy. Therefore, this study was performed to evaluate the effect of oral clonidine on pain control and opioid use after laparoscopic cholecystectomy.

Methods and Materials:

In this randomized double-blind clinical trial study, 50 patients with class I and II anesthesia underwent laparoscopic cholecystectomy. Patients were randomly divided into oral and control clonidine groups. Systolic and diastolic blood pressure, mean arterial pressure and intraoperative heart rate were recorded. Pain was measured in recovery, 6, 12 and 24 hours after surgery. Postoperative drug use was recorded in both groups. Data analysis was performed using SPSS software version 21 and using descriptive and inferential statistical tests.

Results:

The studied groups are similar in terms of demographic variables of age, weight, height, body mass index and gender. The results of chi-square test showed that there was a significant difference between clonidine and control groups in terms of pain at zero, 6 hours, 12 hours and 24 hours. ($P < 0.001$). The results of chi-square test showed that there was a significant difference between the control and clonidine groups in receiving pethidine. ($P = 0.021$).

Conclusion:

The results of the present study showed that oral clonidine is more effective in controlling pain intensity and drug use than the control group. Oral clonidine laparoscopic cholecystectomy surgery seems to be effective in controlling pain and postoperative drug use.

Keywords: Clonidine, Pain, Cholecystectomy, Laparoscopy, Opioid Analgesics

* Corresponding author Email: vatankhahmajid565@gmail.com