

# اثر ملاتونین و تیزانیدین بر پارامترهای همودینامیک و اضطراب در بیماران تحت عمل جراحی کاتاراکت: یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسویه کور

نویسندگان:

مهرداد ملک شعار<sup>۱</sup>، نجلا طهمورسی<sup>۲</sup>، پوریا ادیبی<sup>۱</sup>، طیبه زارعی<sup>۱</sup>، مجید وطن خواه<sup>۱\*</sup>

۱- گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات بی‌هوشی، مراقبت‌های ویژه و کنترل درد، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران  
۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.21, No.4, Winter 2024

## چکیده:

**مقدمه:** کاتاراکت از بیماری‌های رایج و شایع‌ترین عامل بروز کاهش دید و نابینایی در جهان است و تثبیت پارامترهای همودینامیک در طول عمل جراحی آن بسیار مهم است. بنابر این، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر دو داروی ملاتونین و تیزانیدین بر پارامترهای همودینامیک و اضطراب در بیماران تحت عمل جراحی کاتاراکت انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسویه کور روی ۹۰ بیمار کاندیدای عمل جراحی کاتاراکت در سال ۱۴۰۲ در بیمارستان شهید محمدی بندرعباس انجام شد. بیماران به سه گروه مساوی شامل گروه ملاتونین، گروه تیزانیدین و گروه کنترل (دارونما) تقسیم شدند. پارامترهای همودینامیک شامل فشارخون سیستولیک، دیاستولیک و ضربان قلب، در زمان پایه و هر ۵ دقیقه در طول جراحی ثبت شد. پس از اتمام عمل و انتقال بیماران به اتاق ریکاوری، اضطراب پس از عمل در ریکاوری و ۲۴ ساعت پس از عمل به وسیله ابزارهای RASS بررسی شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با کمک نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ و با استفاده از آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه، مربع کای، بونفرونی و آزمون تعقیبی توکی انجام شد.

**یافته‌ها:** ضربان قلب، فشارخون دیاستولیک و سیستولیک با گذشت زمان در هر سه گروه کاهش پیدا کرد. فشارخون دیاستولیک در دقیقه ۱۰ جراحی (اواخر جراحی) در گروه تیزانیدین به طور چشمگیری کمتر از گروه کنترل بود ( $P < 0.05$ ). در اتاق ریکاوری، میزان اضطراب در افراد دریافت‌کننده ملاتونین یا تیزانیدین به طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود ( $P < 0.05$ ). هیچ تفاوتی بین میزان اضطراب گروه ملاتونین و گروه تیزانیدین وجود نداشت ( $P = 0.904$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ملاتونین و تیزانیدین می‌توانند اضطراب بیماران در فاز حاد پس از جراحی را کاهش دهند. از آن جایی که تیزانیدین ممکن است باعث افت فشارخون شود، به نظر می‌رسد پیش‌داروی ملاتونین گزینه بهتری برای کاهش درد و اضطراب بیماران تحت جراحی کاتاراکت باشد.

**واژگان کلیدی:** ملاتونین، تیزانیدین، علائم همودینامیک، کاتاراکت، اضطراب

Pars J Med Sci 2024;21(4):18-25

## مقدمه:

بیماری‌های متابولیک (سندرم متابولیک، دیابت ملیتوس، گالاکتوزمی، هیپوکالمی، بیماری ویلسون) و کورتیکواستروئید سیستمیک اشاره کرد [۲-۴]. در مطالعات انجام شده شیوع عمل کاتاراکت در هند ۳,۴ درصد [۲]، در پکن ۲,۸ درصد [۵]، در برزیل ۶,۲۸ درصد [۶] و در مناطق روستایی چین ۲,۰۹ درصد [۷] گزارش شده‌است. مطالعات نشان می‌دهند که فراوانی عمل

کاتاراکت از بیماری‌های رایج دنیا و شایع‌ترین عامل بروز کاهش دید و نابینایی در جهان است [۱]. در حال حاضر، جراحی تنها روش درمان موثر این بیماری است. دلایل زیادی برای بروز کاتاراکت اکتسابی وجود دارد که می‌توان به مواردی چون سن بالا، کشیدن سیگار، نوشیدن مشروبات الکلی، تحصیلات پایین، عادات بهداشتی نامطلوب (تغذیه و فعالیت فیزیکی نامناسب)،

\* نویسنده مسئول، نشانی: گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات بی‌هوشی، مراقبت‌های ویژه و کنترل درد، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران  
پست الکترونیک: hormozgan91@yahoo.com

پارامترهای همودینامیک و اضطراب در بیماران تحت عمل جراحی کاتاراکت انجام شد.

### روش کار:

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسویه کور روی ۹۰ بیمار مبتلا به کاتاراکت در سال ۱۴۰۲ در بیمارستان شهید محمدی بندرعباس انجام شد. نمونه‌گیری به صورت در دسترس (نمونه‌گیری آسان) از بیماران مراجعه کننده به این بیمارستان برای عمل جراحی کاتاراکت انجام شد. حجم نمونه با فرض انحراف استاندارد برابر با ۰/۸۵، حدود اطمینان ۹۵٪، توان ۸۰٪ و با فرض برابری تعداد نمونه‌ها در هر گروه با استفاده از نرم‌گرام آلتمن با احتساب ۱۵ درصد ریزش، ۹۰ نفر تعیین شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل بازه سنی ۴۰ تا ۹۰ سال و کلاس بی‌هوشی ۱ و ۲ در نظر گرفته شد. بیماران با سابقه بیماری‌های کبدی یا کلیوی، کانفوربیون، دمانس، استفاده مزمن از نارکوتیک‌ها، داروهای سایکوتروپیک، آلرژی یا هر علامتی دال بر مصرف داروهای مورد مطالعه و وزن کمتر از ۴۰ یا بیش از ۱۰۰ کیلوگرم از مطالعه خارج شدند. با استفاده از روش تخصیص تصادفی به هر یک از بیماران یک عدد اختصاص داده شد و بر اساس آن بیماران در سه گروه ملاتونین، تیزانیدین و دارونما قرار گرفتند. با استفاده از نرم‌افزار Random permuted blocks و ترتیب بلوک‌های ۴ تایی، تعداد ۹۰ بیمار به طور تصادفی به دو گروه مداخله A و B و گروه کنترل C اختصاص یافتند. برای این کار، تعداد ۹۰ پاکت تهیه و شماره‌های ۱ تا ۹۰ روی آن‌ها نوشته شد. داخل هر پاکت به طور تصادفی حروف A، B یا C قرار داده شد. پاکت‌ها توسط تکنسین بی‌هوشی به ترتیب ورود بیماران باز شد. اگر پاکت دارای حرف A بود، بیمار در گروه ملاتونین، اگر حرف B بود در گروه تیزانیدین و اگر دارای حرف C بود در گروه کنترل یا دارونما قرار داده شد. به منظور کورسازی مطالعه، فرد مسئول ثبت پارامترهای همودینامیک و میزان اضطراب بیماران و خود بیماران از نوع داروی تجویزی بی‌اطلاع بودند. مقدار ۶ میلی‌گرم داروهای ملاتونین برای گروه اول [۲۰]، ۴ میلی‌گرم داروی تیزانیدین برای گروه دوم [۲۱] و دارونما برای گروه کنترل به صورت تصادفی ۶۰ دقیقه قبل از شروع جراحی به فرم خوراکی تجویز شد. قبل از دادن دارو به بیماران، در خصوص چگونگی و اهداف مطالعه توضیحات لازم برای آنان ارائه شد. همچنین روز قبل از جراحی، رضایت‌نامه آگاهانه از بیماران برای شرکت در مطالعه و همکاری‌های بعد از عمل گرفته شد. پس از قرار گرفتن بیماران روی تخت و اتصال تجهیزات مانیتورینگ، ضربان قلب، فشارخون و درصد اشباع اکسیژن خون شریانی (SPO<sub>2</sub>) بیماران ثبت شد. جراحی کاتاراکت توسط جراح متخصص و با بی‌حسی

کاتاراکت در سال‌های اخیر در جهان افزایش یافته است [۸، ۹]. مطالعه هاشمی و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان داد که جراحی‌های کاتاراکت در سراسر ایران از ۳۳۵۹۴۸ مورد در سال ۲۰۰۶ به ۴۷۵۵۲۶ مورد در سال ۲۰۱۰ افزایش یافته که نشان دهنده روند رو به رشد شیوع این جراحی در کشور است [۱۰]. جراحی کاتاراکت شامل جایگزینی لنز طبیعی چشم با یک لنز جدید داخل چشمی است. این جراحی به دو روش فیکو و اکستراکپسولر انجام می‌شود. در روش فیکو برش جراحی از ۱۲ میلی‌متر به ۲،۲ میلی‌متر می‌رسد و در نتیجه میزان خونریزی و عوارض حین و بعد از جراحی به میزان زیادی کم می‌شود [۱۱]. ملاتونین یک هورمون مترشح از غده پینه‌آل است که ریتم‌های شبانه‌روزی را در پستانداران تنظیم می‌کند [۱۲]. این دارو دارای اثرات تاییدشده بر بهبود اختلالات خواب، اضطراب و درد است [۱۳-۱۵]. ملاتونین همچنین دارای اثرات ضد التهابی و ضد اکسیداتیو است [۱۶]. بنابراین، ملاتونین ممکن است یک داروی مفید برای کاهش اضطراب بعد از عمل باشد، به ویژه این که هیچ عارضه جانبی جدی شناخته شده‌ای نیز برای آن گزارش نشده است [۱۷]. تیزانیدین نیز، به عنوان مشتقی از کلونیدین، یک آلفا ۲ آگونیست است که اساساً به عنوان یک شل‌کننده عضلانی با اثر مرکزی در بیماران دچار اسپاسم‌های دردناک عضلانی استفاده می‌شود [۱۹-۱۸] و اثراتی از جمله ایجاد آرامش، کاهش اضطراب و تسکین درد مشابه کلونیدین بدون داشتن عوارض جانبی همچون افت فشارخون شریانی دارد [۱۹].

مرزبان و همکاران در مطالعه خود به مقایسه اثر پیش‌داروی خوراکی ملاتونین با گاباپنتین روی میزان درد و اضطراب بیماران در جراحی کاتاراکت به روش فیکوآمولسلیفیکاسیون تحت بی‌حسی توپیکال پرداختند. نتایج مطالعه آنان نشان داد که پیش‌درمانی با ملاتونین، گاباپنتین و میدازولام اضطراب را به میزان مشابهی در بیماران کاهش می‌دهد [۲۰]. میرخستی و همکاران نیز در مطالعه خود به مقایسه اثر تیزانیدین و گاباپنتین بر پارامترهای همودینامیک حین عمل و بی‌دردی بعد از عمل در بیماران تحت عمل جراحی شکستگی استخوان تیبیا پرداختند. نتایج مطالعه آنان نشان داد فشارخون سیستولیک، دیاستولیک و ضربان قلب حین عمل در دو گروه تفاوت معناداری ندارد [۲۱]. مطالعات مختلفی به بررسی اثر تیزانیدین و ملاتونین پس از جراحی‌های مختلف پرداخته‌اند. با این حال، در هیچ مطالعه‌ای تأثیر این دو دارو با یکدیگر مقایسه نشده است. علاوه بر این، مطالعاتی که به بررسی اثر این دو دارو بر پارامترهای همودینامیک در عمل جراحی کاتاراکت پرداخته باشند بسیار اندک هستند. از این رو، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر دو داروی ملاتونین و تیزانیدین بر

موضعی انجام شد. ضربان قلب و فشارخون سیستولیک و دیاستولیک هر ۵ دقیقه یکبار تا پایان عمل جراحی اندازه‌گیری شد. پس از اتمام عمل و انتقال بیماران به اتاق ریکاوری، میزان اضطراب پس از عمل در ریکاوری و ۲۴ ساعت پس از آن به وسیله ابزارهای (RASS) Richmond Agitation-Sedation Scale [۲۲] بررسی شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با کمک نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ و با استفاده از آمارهای توصیفی شامل میانگین و انحراف معیار و آمارهای استنباطی شامل تحلیل واریانس یک‌طرفه، مربع کای، بونفرونی، آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری  $P < 0/05$  انجام شد.

### یافته‌ها:

در مطالعه حاضر ۹۰ بیمار کاندیدای جراحی کاتاراکت مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی افراد  $64,48 \pm 9,95$  سال بود. نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تفاوت معناداری در پارامترهای سن و وزن بین سه گروه مورد مطالعه وجود ندارد ( $P > 0/05$ ). همچنین نتایج آزمون مربع کای نیز هیچ تفاوتی بین سه گروه از نظر توزیع جنسیتی نشان نداد ( $P > 0/05$ ) (جدول ۱).

آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تنها در دقیقه ۱۰ جراحی، تفاوت معناداری بین سه گروه از نظر فشارخون دیاستولیک وجود دارد ( $P = 0/019$ ). نتایج آزمون تعقیبی توکی نیز نشان داد که فشارخون دیاستولیک در دقیقه ۱۰ جراحی در گروه تیزانیدین به طور چشمگیری کمتر از گروه کنترل است ( $P = 0/013$ ) و با گذشت زمان در هر سه گروه به طور معناداری با کاهش همراه است. نتایج آزمون آماری بونفرونی نشان داد که در گروه تیزانیدین و گروه کنترل فشارخون دیاستولیک در دقیقه ۵ و دقیقه ۱۰ جراحی به طور معناداری کمتر از زمان پایه است

(جدول ۲). در گروه ملاتونین اختلاف معناداری بین فشارخون دیاستولیک در هر سه مقطع زمانی وجود داشت ( $P < 0/05$ ) (جدول ۲). نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که در هیچ‌کدام از مقاطع زمانی، تفاوت معناداری بین سه گروه از نظر فشارخون سیستولیک وجود ندارد ( $P > 0/05$ ) و با گذشت زمان فشارخون سیستولیک در هر سه گروه به طور معناداری با کاهش همراه بود ( $P < 0/05$ ). نتایج آزمون بونفرونی نیز نشان داد که در هر سه گروه تیزانیدین، ملاتونین و کنترل، فشارخون سیستولیک در دقیقه ۵ و دقیقه ۱۰ جراحی به طور معناداری کمتر از زمان پایه است ( $P < 0/05$ ) (جدول ۳).

نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که در هیچ‌کدام از مقاطع زمانی، تفاوت معناداری بین سه گروه از نظر ضربان قلب وجود ندارد ( $P > 0/05$ ). نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر نشان داد که با گذشت زمان ضربان قلب در هر سه گروه به طور معناداری تغییر می‌کند ( $P < 0/05$ ). آزمون بونفرونی هم نشان داد که ضربان قلب در دقیقه ۵ جراحی در گروه تیزانیدین ( $P = 0/011$ )، در دقیقه ۱۰ جراحی در گروه ملاتونین ( $P = 0/054$ ) و در دقیقه ۵ و ۱۰ جراحی در گروه کنترل ( $P < 0/05$ ) به طور معناداری کمتر از زمان پایه است (جدول ۴). نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تفاوت معناداری بین سه گروه از نظر میزان اضطراب در زمان ریکاوری وجود دارد ( $P = 0/000$ ). در ارزیابی میزان اضطراب ۲۴ ساعت پس از جراحی هیچ یک از بیماران اضطرابی را گزارش نکردند. آزمون تعقیبی توکی نشان داد که در اتاق ریکاوری، میزان اضطراب در افرادی که ملاتونین یا تیزانیدین دریافت کرده بودند، به طور معناداری کمتر از گروه کنترل بوده ( $P < 0/05$ )، ولی هیچ تفاوتی بین میزان اضطراب در گروه ملاتونین و گروه تیزانیدین مشاهده نشد ( $P = 0/904$ ) (جدول ۵).

جدول ۱: مقایسه میانگین سن و وزن بیماران بین سه گروه مورد مطالعه

گروه های مورد مطالعه	سن	وزن
تیزانیدین	$64,03 \pm 11,06$	$69,46 \pm 5,96$
ملاتونین	$66,93 \pm 10,62$	$71,83 \pm 8,17$
کنترل	$62,50 \pm 7,65$	$69,83 \pm 7,86$
کل	$64,48 \pm 9,95$	$70,37 \pm 7,39$
p-value	۰,۲۱۸	۰,۴۱۵

جدول ۲: مقایسه فشارخون دیاستولیک بین سه گروه در زمان‌های مختلف پس از تجویز دارو

p-value	۱۰ دقیقه	۵ دقیقه	زمان پایه	
۰,۰۰۰	۷۶,۱۶ ۷,۷۴±	۷۷,۹۳ ۹,۷۰±	۸۱,۵۶ ۷,۹۵±	گروه تیزانیدین
۰,۰۰۰	۷۸,۴۶ ۵,۹۳±	۸۰,۱۶ ۶,۶۴±	۸۴,۴۰ ۷,۵۹±	گروه ملاتونین
۰,۰۰۰	۸۱,۰۶ ۵,۸۶±	۸۲,۶۶ ۷,۱۲±	۸۴,۶۰ ۷,۹۲±	گروه کنترل
۰,۰۰۰	۷۸,۵۶ ۶,۸۰±	۸۰,۲۵ ۸,۰۸±	۸۳,۵۲ ۷,۸۶±	کل
	۰,۰۱۹	۰,۰۷۵	۰,۲۵۰	p-value

جدول ۳: مقایسه فشارخون سیستولیک بین سه گروه در زمان‌های مختلف پس از تجویز دارو

p-value	۱۰ دقیقه	۵ دقیقه	زمان پایه	
۰,۰۰۰	۱۳۵,۲۰ ۲۰,۱۶±	۱۳۶,۱۳ ۱۸,۹۷±	۱۴۴,۲۳ ۱۸,۰۸±	گروه تیزانیدین
۰,۰۰۰	۱۳۴,۷۶ ۱۷,۱۰±	۱۳۶,۷۰ ۱۸,۶۱±	۱۴۳,۸۶ ۱۷,۰۸±	گروه ملاتونین
۰,۰۰۲	۱۳۷,۷۳ ۱۶,۷۵±	۱۳۹,۵۳ ۱۵,۸۸±	۱۴۴,۳۳ ۱۷,۵۹±	گروه کنترل
۰,۰۰۰	۱۳۵,۹۰ ۱۷,۹۲±	۱۳۷,۴۵ ۱۷,۷۴±	۱۴۴,۱۴ ۱۷,۳۹±	کل
	۰,۷۹۰	۰,۷۳۳	۰,۹۹۴	p-value

جدول ۴: مقایسه ضربان قلب بین سه گروه در زمان‌های مختلف پس از تجویز دارو

p-value	۱۰ دقیقه	۵ دقیقه	زمان پایه	
۰,۰۱۰	۶۵,۸۰ ۱۰,۷۷±	۶۵,۰۶ ۱۲,۳۷±	۶۸,۱۳ ۱۳,۴۰±	گروه تیزانیدین
۰,۰۱۲	۶۳,۹۳ ۱۱,۶۷±	۶۶,۲۶ ۱۰,۵۰±	۶۷,۲۳ ۱۰,۵۴±	گروه ملاتونین
۰,۰۰۸	۶۷,۲۰ ۱۱,۱۵±	۶۷,۴۶ ۱۱,۶۲±	۷۰,۴۳ ۱۳,۳۴±	گروه کنترل
۰,۰۰۰	۶۵,۶۴ ۱۱,۱۶±	۶۶,۲۶ ۱۱,۴۳±	۶۸,۶۰ ۱۲,۴۳±	کل
	۰,۵۲۹	۰,۷۲۳	۰,۵۹۵	p-value

جدول ۵: مقایسه میزان اضطراب بین سه گروه در اتاق ریکاوری و ۲۴ ساعت پس از جراحی

	ریکاوری	۲۴ ساعت بعد
گروه تیزانیدین	۰,۰۰ ۰,۰۰±	۰,۰۰ ۰,۰۰±
گروه ملاتونین	۰,۰۳ ۰,۱۸±	۰,۰۰ ۰,۰۰±
گروه کنترل	۰,۳۶ ۰,۴۹±	۰,۰۰ ۰,۰۰±
کل	۰,۱۳ ۰,۳۴±	۰,۰۰ ۰,۰۰±
	۰,۰۰۰	-
	p-value	

**بحث:**

در مطالعه حاضر ۹۰ بیمار کاندیدای جراحی کاتاراکت مورد بررسی قرار گرفتند. هیچ تفاوتی در متغیرهای سن، جنسیت و وزن بین سه گروه مورد مطالعه مشاهده نشد. از این رو، احتیاجی به تعدیل اثر این متغیرها وجود نداشت. فشارخون دیاستولیک با گذشت زمان در هر سه گروه کاهش پیدا کرد و در دقیقه ۱۰ جراحی

در مطالعه حاضر ۹۰ بیمار کاندیدای جراحی کاتاراکت مورد بررسی قرار گرفتند. هیچ تفاوتی در متغیرهای سن، جنسیت و وزن بین سه گروه مورد مطالعه مشاهده نشد. از این رو، احتیاجی به تعدیل اثر این متغیرها وجود نداشت. فشارخون دیاستولیک با گذشت زمان در هر سه گروه کاهش پیدا کرد و در دقیقه ۱۰ جراحی

[۲۰]. شعبی و همکاران در مطالعه خود به بررسی اثر گاباپنتین خوراکی در مقایسه با تیزانیدین خوراکی در بیماران تحت عمل جراحی هیستریکتومی پرداختند. نتایج مطالعه آنان نشان داد که بین دو گروه تیزانیدین و گاباپنتین از نظر تعداد ضربان قلب تفاوت آماری معناداری وجود ندارد [۲۷]. نتایج مطالعه میرخشتی و همکاران نیز نشان داد که بین دو گروه تیزانیدین و گاباپنتین از نظر میزان تعداد ضربان قلب تفاوت آماری معناداری وجود ندارد [۲۱]. اموتی و همکاران نیز تغییرات قابل توجهی در ضربان قلب پس از پره مدیکاسیون با تیزانیدین در بیماران تحت بی‌هوشی اسپینال با تتراکاین گزارش نکردند [۲۸]. نتایج مطالعه خضری با نتایج مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد. در این مطالعه نیز بین دو گروه ملاتونین و کنترل از نظر میزان ضربان قلب تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد [۲۰].

داروهای آگونیست آلفا-۲ به طور کلی روی بهبود اضطراب موثر هستند. با این حال، اثر تیزانیدین که در این دسته از داروها قرار می‌گیرد بر اضطراب بیماران پس از جراحی در هیچ مطالعه‌ای بررسی نشده است. اما اثرات آرامبخش آن و تاثیر بر برخی عوامل نشان از پتانسیل این دارو در کاهش اضطراب دارد. مطالعه آدینه مهر و همکاران نشان داد که تجویز تیزانیدین باعث کاهش بروز و شدت لرزش در افرادی می‌شود که تحت بی‌هوشی نخاعی برای برداشتن پروستات از طریق پیشابراه قرار گرفته‌بودند [۲۶]. سینق و همکاران اثرات سداتیو به دنبال مصرف حول جراحی تیزانیدین گزارش کردند [۲۹]. در مطالعه حاضر نیز تیزانیدین در مقایسه با دارونما اثر چشمگیری در کاهش اضطراب بیماران در اتاق ریکاوری داشت. با توجه به این که مطالعات در زمینه اثر ضد اضطرابی تیزانیدین پس از جراحی اندک می‌باشند و هیچ مطالعه‌ای این تاثیرات را پس از جراحی کاتاراکت بررسی نکرده است، یافته‌های مطالعه حاضر نشان دهنده پتانسیل بسیار زیاد این دارو در کاهش اضطراب پس از جراحی می‌باشد و لازم است تا مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود.

در خصوص اثر ملاتونین بر اضطراب، مطالعات بالینی نشان داده‌اند که ملاتونین تجویز شده به عنوان پیش‌دارو می‌تواند اضطراب قبل از عمل را در بیماران تحت هیستریکتومی شکمی [۳۰]، جراحی دست در طی بی‌هوشی منطقه‌ای داخل وریدی [۳۱] یا سایر جراحی‌های انتخابی [۳۲] کاهش دهد و به اندازه درمان ضد اضطراب استاندارد با بنزودیازپین‌ها مؤثر است [۳۳-۳۴]. همچنین در کودکانی که تحت عمل جراحی انتخابی جزئی قرار می‌گیرند، ملاتونین، به اندازه میدازولام، اضطراب جدایی قبل از عمل و اضطراب مرتبط با معرفی ماسک بی‌هوشی را کاهش می‌دهد [۳۵]. همچنین اضطراب پس از عمل جراحی لامینکتومی

استفاده تاثیر چشمگیری روی فشارخون سیستولیک بیماران حین جراحی نداشته و تنها تاثیر تیزانیدین بر کاهش فشارخون دیاستولیک در دقیقه ۱۰ نسبت به گروه کنترل معنادار بود. صانع و همکاران در بررسی تاثیر پیش‌داروی تیزانیدین خوراکی بر کاهش درد شانه پس از کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی انتخابی نشان دادند فشارخون به دنبال مصرف تیزانیدین خوراکی کاهش می‌یابد [۲۳]. تیزانیدین به عنوان آگونیست  $\alpha 2A-AR$  با اثر مرکزی، جریان خروجی سمپاتیک مرکزی را کم کرده و در نتیجه تون عضلات در حال استراحت کاهش می‌یابد. تیزانیدین دارای سازوکار اثر مشابهی با کلونیدین یک آگونیست دیگر  $\alpha 2A-AR$  و یک داروی اولیه ضد فشارخون است که ممکن است به عنوان یک عارضه جانبی فشارخون را کاهش دهد [۲۴]. البته در بسیاری از موارد هم مصرف تیزانیدین خوراکی هیچ تاثیر چشمگیری بر پارامترهای همودینامیک نداشته است. آدین مهر و همکاران در سال ۲۰۱۸ در مطالعه خود به بررسی مقایسه اثر تیزانیدین خوراکی و ترامادول بر لرز حین و بعد از عمل در بیماران تحت بی‌حسی نخاعی پرداختند. نتایج مطالعه آنان نشان داد که بین سه گروه تیزانیدین، ترامادول و کنترل هیچ تفاوت آماری معناداری در میزان تغییرات فشارخون سیستول و دیاستول وجود ندارد [۲۵]. میرخشتی و همکاران نیز در سال ۱۳۹۰ در مطالعه خود به مقایسه اثر تیزانیدین و گاباپنتین بر پارامترهای همودینامیک حین عمل و بی‌دردی بعد از عمل بیماران تحت عمل جراحی شکستگی استخوان تیبیا پرداختند. فشارخون سیستولیک، دیاستولیک و ضربان قلب حین عمل تفاوت معناداری بین دو گروه نداشت [۲۱]. همچنین نتایج مطالعه خضری و همکاران با هدف بررسی تاثیر ملاتونین بر میزان اضطراب و درد در بیماران تحت عمل جراحی کاتاراکت تحت بی‌حسی موضعی بیانگر آن بود که بین دو گروه ملاتونین و کنترل از نظر میزان فشارخون سیستول و دیاستول تفاوت آماری معناداری وجود ندارد [۲۰].

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که در هیچ‌یک از مقاطع زمانی تفاوت معناداری بین سه گروه از نظر ضربان قلب وجود ندارد. حدادی و همکاران در سال ۲۰۱۸ در مطالعه خود به بررسی مقایسه تجویز ملاتونین و استامینوفن بر درد و تغییرات همودینامیک بیماران در بلوک رتروبولبار جراحی کاتاراکت پرداختند. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان ضربان قلب در طی تمامی مراحل در سه گروه تفاوت معناداری نداشته است [۲۶]. نتایج مطالعه مرزبان و همکاران در سال ۱۳۹۵ در مورد ضربان قلب نیز نشان داد که در مقایسه سیر تغییرات میانگین تعداد ضربان قلب در سه گروه بیماران تحت عمل جراحی کاتاراکت دریافت کننده پیش‌داروی میدازولام، گاباپنتین و ملاتونین بیشترین کاهش در ضربان قلب در گروه میدازولام دیده می‌شود

### تضاد منافع:

نویسندگان این مقاله هیچگونه تضاد منافی را بیان نکردند.

### تشکر و قدردانی:

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان برای حمایت مالی از این پژوهش تشکر و قدردانی می‌شود.

### ملاحظات اخلاقی:

این پژوهش مصوب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان با کد اخلاق IR.HUMS.REC.1401.084 و کد کارآزمایی بالینی IRCT20190528043737N3 است. در این مطالعه رضایت آگاهانه از تمامی بیماران اخذ و تمامی دستورالعمل‌های اخلاقی و محرمانگی اطلاعات بیماران رعایت شده‌است.

[۳۶] و جراحی‌های کولورکتال [۳۷] پس از پیش‌داروی ملاتونین با کاهش همراه بوده‌است. از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به همکاری نکردن بعضی از بیماران برای شرکت در مطالعه اشاره کرد.

### نتیجه‌گیری:

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ملاتونین و تیزانیدین می‌توانند موجب کاهش اضطراب بیماران در فاز حاد پس از جراحی شوند. از آن جایی که تیزانیدین ممکن است باعث کاهش فشارخون شود، به نظر می‌رسد پیش‌داروی ملاتونین گزینه بهتری برای کاهش درد و اضطراب بیماران تحت جراحی کاتاراکت باشد. پیشنهاد می‌شود مطالعات آتی با حجم نمونه بیشتر و در عمل‌های جراحی عمومی کاتاراکت انجام شود و متغیرهای همودینامیک بعد از عمل نیز سنجیده شود.

## References:

1. Prokofyeva E, Wegener A, Zrenner E. Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. *Acta ophthalmologica*. 2013;91(5):395-405.
2. Nangia V, Jonas JB, Gupta R, Khare A, Sinha A. Prevalence of cataract surgery and postoperative visual outcome in rural central India: Central India Eye and Medical Study. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2011;37(11):1932-8.
3. Robman L, Taylor H. External factors in the development of cataract. *Eye*. 2005;19(10):1074-82.
4. Singh S, Pardhan S, Kulothungan V, Swaminathan G, Ravichandran JS, Ganesan S, et al. The prevalence and risk factors for cataract in rural and urban India. *Indian journal of ophthalmology*. 2019;67(4):477.
5. Liu B, Xu L, Wang YX, Jonas JB. Prevalence of cataract surgery and postoperative visual outcome in Greater Beijing: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1322-31.
6. Salomão SR, Soares FS, Berezovsky A, Araújo-Filho A, Mitsuhiro MR, Watanabe SE, et al. Prevalence and outcomes of cataract surgery in Brazil: the São Paulo eye study. *American journal of ophthalmology*. 2009;148(2):199-206. e2.
7. Zhao J, Ellwein LB, Cui H, Ge J, Guan H, Lv J, et al. Prevalence and outcomes of cataract surgery in rural China: the China nine-province survey. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2120-8.
8. Congdon N, Vingerling JR, Klein B, West S, Friedman DS, Kempen J, et al. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 2004;122(4):487-94.
9. Lecuona K, Cook C. South Africa's cataract surgery rates: why are we not meeting our targets? *SAMJ: South African Medical Journal*. 2011;101(8):510-2.
10. Hashemi H, Fotouhi A, Rezvan F, Etemad K, Gilasi H, Asgari S, et al. Cataract surgical rate in Iran: 2006 to 2010. *Optometry and Vision Science*. 2014;91(11):1355-9.
11. Bellucci R, Bellucci F. Comparative efficacy of topical tetracaine solution versus lidocaine gel in cataract surgery. *Open Access Surgery*. 2012;5:1-8.
12. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep medicine reviews*. 2005;9(1):11-24.
13. Khezri MB, Merate H. The effects of melatonin on anxiety and pain scores of patients, intraocular pressure, and operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. *Indian journal of ophthalmology*. 2013;61(7):319.
14. Caumo W, Levandovski R, Hidalgo MPL. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The Journal of Pain*. 2009;10(1):100-8.
15. Gao Y, Chen X, Zhou Q, Song J, Zhang X, Sun Y, Yu M, Li Y. Effects of Melatonin Treatment on Perioperative Sleep Quality: A Systematic Review and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nat Sci Sleep*. 2022 Sep 24;14:1721-1736. 12.
16. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, Zagrean AM. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules*. 2020 Aug 20;10(9):1211.
17. Madsen BK, Zetner D, Møller AM, Rosenberg J. Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 8;12(12):CD009861..
18. Giovannitti JA Jr, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog*. 2015 Spring;62(1):31-9.
19. Wajima Zi, Yoshikawa T, Ogura A, Imanaga K, Shiga T, Inoue T, et al. Oral tizanidine, an  $\alpha$ -

- adrenoceptor agonist, reduces the minimum alveolar concentration of sevoflurane in human adults. *Anesthesia & Analgesia*. 2002;95(2):393-6.
20. Marzban S, Haddadi S, Taheri fard P, Atrkar Roshan Z, Parvizi A, Panjtan Panah M. Comparison of the effect of Melatonin and Gabapentin on pain and anxiety in patients undergoing cataract surgery with Phacoemulsification with topical anesthesia. *JAP* 2016; 7 (3) :1-10
  21. Mirkheshti A, Kalantar MSH, Sadatniali A, Jabarimoghadam M, Yaseri M, Omi D. Comparison of the effects of tizanidine and gabapentin on intraoperative hemodynamic parameters and postoperative analgesia in patients undergoing tibia fracture surgery. *JMCIRI*. 2011; 29(1): 21-28.
  22. Jafarian A A, Shirkavand M, Alizadeh Otaghvar H, Amniati S, Salehi S H, Jafarian F et al. Analgesic and Anti-anxiety Effects of the "Direct Lidocaine Spraying with new Method on Burn Wound due to dressing change. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2023; 33 (2) :80-87
  23. Sane S, Sayyadi S, Abbasivash R, Rezaei S, Azadfar A, Salimi S. Comparison of the effect of preoperative oral tizanidine and pregabalin on shoulder pain in laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia. *Advanced Biomedical Research*. 2023;2023(March):1-5.
  24. Chaugai S, Dickson AL, Shuey MM, Feng Q, Barker KA, Wei WQ, et al. Co-Prescription of Strong CYP 1A2 Inhibitors and the Risk of Tizanidine-Associated Hypotension: A Retrospective Cohort Study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019;105(3):703-9.
  25. Adinehmehr L, Salimi S, Majedi MA, Alizadeh A, Sane S. Comparison the Effects of Oral Tizanidine and Tramadol on Intra- and Post-operative Shivering in Patients Underwent Spinal Anesthesia. *Adv Biomed Res*. 2018 Oct 31;7:140.
  26. Haddadi S, Shahrokhird R, Ansar MM, Marzban S, Akbari M, Parvizi A. Efficacy of Preoperative Administration of Acetaminophen and Melatonin on Retrobulbar Block Associated Pain in Cataract Surgery. *Anesth Pain Med*. 2018 Sep 11;8(5):e61041.
  27. Shoeibi G, Sadeghi M, Atef Yakta R, Esteghamat S S. Analgesic Effect of Gabapentin Compared to Tizanidine after Elective Hysterectomy at Shariati Hospital during 2011-2012. *Shefaye Khatam* 2013; 1 (4) :29-33
  28. Omote K, Satoh O, Sonoda H, Kumeta Y, Yamaya K, Namiki A. Effects of oral alpha 2 adrenergic agonists, clonidine and tizanidine, on tetracaine spinal anesthesia. *Masui* 1995;44(6):816-23.
  29. Singh GK, Gnanaswaran HH. Perioperative Sedation and Sympatholysis Due to Tizanidine. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 2020;14(9).
  30. Caumo W, Levandovski R, Hidalgo MPL. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The Journal of Pain*. 2009;10(1):100-8.
  31. Abbasivash R, Salimi S, Ahsan B, Moallemi N, Sane S. The effect of melatonin on anxiety and pain of tourniquet in intravenous regional anesthesia. *Advanced Biomedical Research*. 2019;8.
  32. Patel T, Kurdi MS. A comparative study between oral melatonin and oral midazolam on preoperative anxiety, cognitive, and psychomotor functions. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2015;31(1):37.
  33. Madsen BK, Zetner D, Møller AM, Rosenberg J. Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(12).
  34. Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Møller AM. Melatonin for pre-and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(4).
  35. Impellizzeri P, Vinci E, Gugliandolo MC, Cuzzocrea F, Larcan R, Russo T, et al. Premedication with melatonin vs midazolam: efficacy on anxiety and compliance in paediatric surgical patients. *European Journal of Pediatrics*. 2017;176:947-53.
  36. Jouybar R, Kazemifard S, Asmarian N, Karami A, Khademi S. Comparison of the effect of melatonin, dexmedetomidine, and gabapentin on reduction of postoperative pain and anxiety following laminectomy: A randomized clinical trial. *BMC anesthesiology*. 2022; 22(1):318.
  37. Saber Moghaddam M, Sheybani S, Bakhtiari E, Shakiba M. The effect of preoperative sublingual melatonin on postoperative pain severity in patients undergoing colorectal surgery: A triple-blinded randomized trial. *Med J Islam Repub Iran*. 2022; 36:90.

# Investigating the effect of melatonin and tizanidine on hemodynamic parameters and anxiety in patients undergoing cataract surgery: A double-blind randomized clinical trial study

Mehrdad Malekshoar<sup>1</sup>, Najla Tahmoresi<sup>2</sup>, Porua Adibi<sup>1</sup>, Tayebe Zarei<sup>1</sup>, Majid Vatankhah<sup>1\*</sup>

Received: 2024.01.08

Revised: 2024.02.14

Accepted: 2024.04.09

1. Department of Anesthesiology, Anesthesiology, Critical Care and Pain Management Research Center, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran
2. Student Research Committee, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.21, No.4, Winter 2024

Pars J Med Sci 2024;21(4):18-25

## *Abstract:*

### **Introduction:**

Cataract is one of the most common diseases in the world and the most common cause of vision loss and blindness in the world. Stability of hemodynamic symptoms is one of the most important factors during cataract surgery. Therefore, the aim of this study is to investigate the effect of melatonin and tizanidine on hemodynamic parameters and anxiety in patients undergoing cataract surgery.

### **Materials & Methods:**

This prospective clinical trial study was conducted on 90 patient's candidates for cataract surgery. Patients into three equal groups; Melatonin, tizanidine and placebo were divided. Hemodynamic parameters were recorded at baseline and every 5 minutes during surgery. After the operation was completed and the patients were transferred to the recovery room, postoperative anxiety in the recovery room and 24 hours after the operation (calling the patient) was checked by means of RASS tools.

### **Results:**

There was no difference in the variables of age, sex, weight between the studied groups. Heart rate, diastolic and systolic blood pressure decreased over time in all three groups. Diastolic blood pressure in the 10th minute of surgery (late surgery) in the tizanidine group was significantly lower than the control group ( $P < 0.05$ ). Tukey's post hoc test showed that in the recovery room, the level of anxiety in people who received melatonin or tizanidine was significantly lower than the control group ( $P < 0.05$ ). There was no difference between the anxiety levels of the melatonin group and the tizanidine group ( $P = 0.904$ ).

### **Conclusion:**

The results of this study showed that melatonin and tizanidine can reduce the anxiety of patients in the acute phase after surgery. Since tizanidine may lower blood pressure, melatonin prodrug seems to be a better option for reducing pain and anxiety in patients undergoing cataract surgery.

**Keywords:** Melatonin, Tizanidine, Hemodynamic Symptoms

\* Corresponding author Email: hormozgan91@yahoo.com