

## تأثیر کلونیدین خوراکی بر میزان لرز بعد از عمل جراحی

علی محمد حسن زاده \*

دکتر سید مصطفی موسوی تکیه †

سید رضا مظلوم ‡

لرز بعد از عمل که شیوع آن تا ۶۶ درصد هم گزارش شده است، می تواند عوارض وخیمی از قبیل افزایش مصرف اکسیژن، انقباض عروقی، اختلال میوکارد و افزایش فشار مغزی ایجاد کند. در این مطالعه، اثر مصرف کلونیدین خوراکی قبل از عمل بر میزان لرز بعد از عمل بررسی شده است. در این کار آزمایشی بالینی ۸۶ بیمار کلاس یک و دوی بیهوشی بطور تصادفی انتخاب و در دو گروه کلونیدین و دارونما قرار گرفتند. بیماران گروه کلونیدین، ۹۰ تا ۱۲۰ دقیقه قبل از عمل قرص کلونیدین خوراکی با دوز  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  و بیماران گروه دارونما، در همان زمان قرص مشابه اما فاقد ماده مؤثر کلونیدین دریافت می کردند. استقرار بیهوشی به روش یکسان انجام می شد و بیماران طی مدت اقامت در ریکاوری بطور مستقیم از نظر بروز لرز مورد مشاهده قرار می گرفتند. نتایج نشان داد که دو گروه از نظر سن، جنس، شاخص توده بدنی، نوع عمل جراحی، طول مدت عمل و مقادیر فشار خون و درجه حرارت همگن بودند. میزان بروز لرز در گروه دارونما ۲۴/۱ درصد بود که در گروه کلونیدین به حدود یک چهارم یعنی ۶/۳ درصد کاهش یافته بود. با توجه به کاهش میزان لرز در اثر مصرف کلونیدین و در عین حال عدم ایجاد عارضه، توصیه می شود قرص خوراکی کلونیدین بعنوان مکمل مراقبت های قبل و بعد از عمل، برای کاهش لرز و عواقب ناشی از آن بکار رود.

واژه های کلیدی: لرز؛ کلونیدین؛ عمل جراحی.

- \* - کارشناس ارشد بیهوشی و عضو هیأت علمی دانشکده پرستاری و مامایی مشهد
- † - استادیار دانشکده پرستاری - عضو هیأت علمی دانشکده پرستاری و مامایی مشهد
- ‡ - کارشناس ارشد پرستاری و عضو هیأت علمی دانشکده پرستاری و مامایی مشهد

## مقدمه

لرز یکی از عوارض ناخوشایند و در عین حال رایج در دوره بعد از عمل جراحی می‌باشد. بطوری که شیوع آن پس از بیهوشی عمومی تا ۶۶ درصد گزارش شده است (۱). مکانیسم‌های متفاوتی برای علت آن پیشنهاد شده است از جمله این که لرز ممکن است یک پاسخ تنظیم کننده درجه حرارت بدن در مقابل هیپوترمی یا افزایش فعالیت عضلانی به صورت انقباضات کلونیک و تونیک باشد (۲). با این وجود، گاه مشاهده می‌شود که در مرحله پس از عمل، علی‌رغم طبیعی بودن درجه حرارت بدن، فعالیت عضلانی افزایش می‌یابد و این نشان دهنده دخالت مکانیسم‌های دیگری در شروع لرز می‌باشد. از جمله می‌توان به رفلکس‌های نخاعی مهار نشده، درد پس از عمل، کاهش فعالیت سمپاتیک، ترشح مواد تب‌زا، تضعیف آدرنال و آکالوز تنفسی اشاره نمود (۳).

در یک نظر خواهی از بیهوشی دهندگان، آنها لرز را هشتمین مشکل رایج پس از بیهوشی دانستند اما همین افراد از نظر اهمیت پیشگیری از این عارضه، رتبه ۲۱ را برای آن قائل بودند (۴). این نتایج نشان می‌دهد که اکثر بیهوشی دهندگان، لرز را یک مشکل واقعی نمی‌دانند حال آن که تحقیقات نشان می‌دهد در یک بیمار دچار لرز، مصرف اکسیژن ممکن است ۲۰۰ تا ۵۰۰ درصد افزایش یابد (۲). همچنین هیپوترمی می‌تواند از طریق ایجاد انقباض عروقی، مقاومت عروقی را افزایش دهد. لذا در بیمارانی که به عللی نظیر آترواسکلروز دچار کاهش ذخیره اکسیژن قلبی هستند، لرز می‌تواند عملکرد میوکارد را به شدت مختل کند (۱). همچنین لرز می‌تواند فشار داخل چشمی و داخل جمجمه را افزایش دهد و نیز درد زخم را بیشتر کند (۵).

با توجه به موارد فوق، اتخاذ تدابیری برای پیشگیری یا کاهش لرز در بیماران تحت بیهوشی عمومی ضروری می‌نماید و تاکنون روش‌هایی برای این منظور توصیه شده است که از جمله آنها پیشگیری از هیپوترمی قبل از عمل از طریق گرم نگه داشتن بیمار و جلوگیری از کاهش درجه حرارت حین عمل جراحی از طریق انفوزیون محلول‌های وریدی با درجه حرارت مناسب و استفاده از هوای گرم در ریکاوری می‌باشد (۴). با وجود اتخاذ روش‌های فوق برخی از بیماران همچنان لرز را تجربه می‌کنند، لذا روش‌های دارویی برای این افراد توصیه می‌شود. از جمله داروهای مورد استفاده می‌توان به مخدرها، ترامادول، کتانسین، سولفات منیزیم، کورتیکواستروئیدها، فیزوستگمین و سروتونین اشاره نمود. یک دسته از داروهای مورد استفاده شامل آگونیست‌های گیرنده آلفا دو می‌باشند که کلونیدین از جمله آنها است (۳).

نتایج یک مطالعه نشان داد کلونیدین در افراد داوطلب، آستانه انقباض عروق پوستی و شروع لرز را تا حد ۰/۵ درجه سانتی‌گراد کاهش داد (۱). باگی و همکاران (۱۹۹۷) بیان داشتند که تجویز کلونیدین در شروع عمل جراحی با دوز  $2 \mu\text{g}/\text{kg}$  منجر به کاهش ۱۳ درصدی در شیوع لرز (از ۷۴ درصد به ۶۱ درصد) می‌شود (۴). نیکلا و همکاران (۱۹۹۷) نشان دادند که تزریق کلونیدین با دوز  $150 \mu\text{g}$  در شروع عمل جراحی، بروز لرز را تا یک سوم کاهش می‌دهد؛ همچنین تجویز  $3-1/5 \mu\text{g}/\text{kg}$  کلونیدین در پایان عمل جراحی منجر به کاهش معنی‌دار لرز پس از عمل گردید (۶).

نتایج برخی مطالعات نشان دهنده تأثیر مثبت کلونیدین در کاهش لرز پس از عمل جراحی می‌باشد اما در مورد زمان تجویز و دوز مناسب آن نظرات متفاوتی وجود دارد. همچنین روش خوراکی کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است. لذا ما در این مطالعه بر آن هستیم تا تأثیر کلونیدین خوراکی قبل از عمل را بر میزان لرز پس از عمل مورد بررسی قرار دهیم.

## روش پژوهش

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی است که بر روی ۸۶ بیمار تحت بیهوشی عمومی انجام گرفته است. این بیماران در کلاس یک یا دوی بیهوشی بوده و سابقه بیماری قلب و عروق، فشار خون و بیماری عروق مغزی نداشتند و نیز حین عمل جراحی خونریزی غیر متعارف نداشتند. بیماران منتخب بطور تصادفی (یک در میان) در دو گروه مساوی دارونما و کلونیدین قرار گرفتند. بیماران گروه کلونیدین، ۹۰ تا ۱۲۰ دقیقه قبل از ورود به اتاق عمل قرص کلونیدین خوراکی با دوز  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  دریافت می‌کردند. بیماران گروه دارونما، در همان زمان قرص مشابه اما فاقد ماده مؤثر کلونیدین دریافت می‌کردند. قبل از ورود به اتاق عمل، در وضعیت خوابیده مقادیر فشار خون سیستول و دیاستول با فشارسنج جیوه‌ای و درجه حرارت با ترمومتر دهانی اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. استقرار بیهوشی به روش یکسان در هر دو گروه انجام می‌شد. مدت زمان بیهوشی توسط کرومتر اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. پس از پایان بیهوشی، بیماران در اتاق ریکاوری تحت نظر قرار می‌گرفتند. فشار خون سیستول و دیاستول به روش قبل و درجه حرارت از طریق زیر بغل اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. درجه حرارت اتاق و پوشش بیماران در همه موارد یکسان بود. طی مدت اقامت در ریکاوری (۳۰ تا ۶۰ دقیقه) همه بیماران بطور مستقیم مورد مشاهده قرار می‌گرفتند و در صورت وقوع لرز، ثبت می‌شد. برای جلوگیری از تورش از روش دو سوکور استفاده شد، بدین صورت که با برچسب گذاری شیشه‌های حاوی کلونیدین و دارونما، بیماران و کمک پژوهشگری که وضعیت لرز بیماران را بررسی می‌کرد، از این که کدام دارو و کدام دارونما است مطلع نبودند. برای مقایسه متغیرهای کمی در دو گروه از آزمون آماری تی و برای متغیرهای کیفی از آزمون مجذور کای استفاده شد.

## یافته‌ها

میانگین سنی بیماران گروه دارونما  $44/9 \pm 17/2$  سال (با دامنه ۱۸ تا ۷۰ سال) و گروه کلونیدین  $39/4 \pm 16/3$  سال (با دامنه ۱۸ تا ۷۰ سال) بود. همچنین  $53/7$  درصد از بیماران گروه دارونما و  $62/5$  درصد از گروه کلونیدین را مردان تشکیل می‌دادند. میانگین شاخص توده بدنی در گروه دارونما  $20/6 \pm 3/6$  و در گروه کلونیدین  $21/7 \pm 4/8$  بود. از نظر نوع عمل جراحی، هرنی شایع‌ترین عمل جراحی در گروه دارونما ( $31/5$  درصد) و کلونیدین ( $31/3$  درصد) بود. همچنین  $29/6$  درصد از بیماران گروه دارونما و  $25$  درصد بیماران گروه کلونیدین، عمل جراحی سنگ کیسه صفرا داشتند. عمل جراحی هموروئید هم در  $11/1$  درصد از بیماران گروه دارونما و  $18/8$  درصد گروه کلونیدین انجام شده بود. سایر بیماران دو گروه تحت اعمال جراحی واریکوسل، سنگ ادراری، برداشتن کلیه، برداشتن تیروئید، برداشتن معده و ترمیم گرفت قرار گرفته بودند. میانگین طول مدت عمل در گروه دارونما  $73/3 \pm 22/7$  دقیقه و در گروه کلونیدین  $79/1 \pm 29/6$  دقیقه بود. مقادیر فشار خون سیستول، دیاستول و درجه حرارت بیماران نیز در دو مرحله قبل و بعد از عمل اندازه‌گیری گردید که مقادیر آن در جدول ۱ نشان داده شده است.

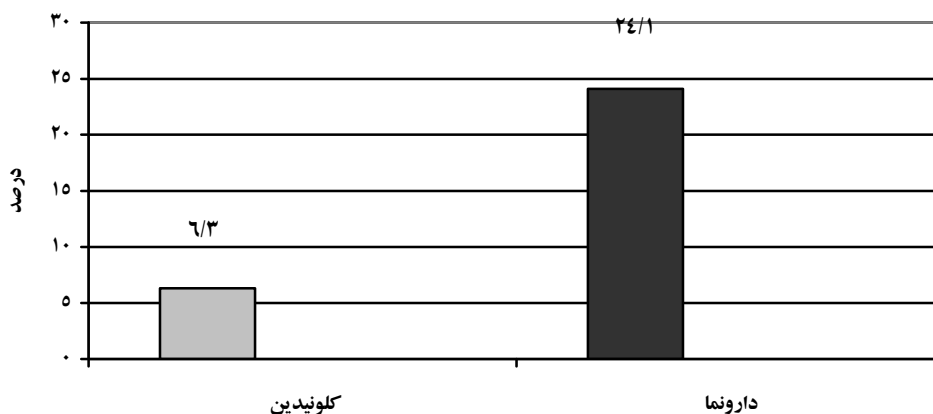
نتیجه آزمون آماری مجذور کای نشان داد که دو گروه دارونما و کلونیدین از نظر جنس ( $P=0/865$ ) و نوع عمل جراحی ( $P=0/292$ ) همگن هستند. همچنین نتیجه آزمون آماری تی مستقل نشان داد که دو گروه دارونما و کلونیدین از نظر میانگین سن ( $P=0/241$ )، شاخص توده بدنی ( $P=0/133$ ) و درجه حرارت قبل از عمل ( $P=0/786$ ) و بعد از عمل ( $P=0/998$ ) تفاوت معنی داری نداشتند و همگن بودند.

جدول ۱: میانگین مقادیر فشار خون سیستول و دیاستول و درجه حرارت در مراحل قبل و بعد از عمل در دو گروه دارونما و کلونیدین

کلونیدین میانگین $\pm$ انحراف معیار	دارونما میانگین $\pm$ انحراف معیار	گروه	
		شاخص	
۱۲۰/۳ $\pm$ ۱۰/۲	۱۲۰/۴ $\pm$ ۱۰/۷	قبل از عمل	فشار خون سیستول (میلیمتر جیوه)
		بعد از عمل	
۱۱۰/۵ $\pm$ ۱۰/۹	۱۱۰/۹ $\pm$ ۱۰/۲	قبل از عمل	فشار خون دیاستول (میلیمتر جیوه)
		بعد از عمل	
۳۷/۰ $\pm$ ۰/۲	۳۶	قبل از عمل	درجه حرارت بدن (سانتیگراد)
		بعد از عمل	
۳۶/۷ $\pm$ ۰/۳	۳۶/۷ $\pm$ ۰/۳		

نتایج اصلی پژوهش نشان داد که میزان بروز لرز در گروه دارونما ۲۴/۱ درصد بود در حالی که در گروه کلونیدین این میزان به حدود یک چهارم یعنی ۶/۳ درصد کاهش یافته بود (نمودار ۱). نتیجه آزمون آماری مجذور کای تفاوت معنی داری بین میزان بروز لرز در دو گروه نشان می‌دهد ( $P=0/035$ ).

در بررسی ارتباط بین لرز با متغیرهای مورد مطالعه، نتایج نشان داد که میزان بروز لرز بر حسب جنس ( $P=0/797$ )، سن ( $P=0/383$ )، شاخص توده بدنی ( $P=0/358$ )، نوع عمل جراحی ( $P=0/257$ ) و نیز مقادیر فشار خون سیستول و دیاستول و درجه حرارت در مراحل قبل و بعد از عمل ( $P<0/05$ ) تفاوت معنی داری ندارد. اما میانگین طول مدت عمل در بیمارانی که دچار لرز شده بودند ( $87/2 \pm 23/8$  دقیقه) بطور معنی داری بیشتر از بیمارانی بود که دچار لرز نشده بودند ( $76/1 \pm 30/4$  دقیقه) ( $P=0/024$ ).



نمودار ۱: مقایسه میزان بروز لرز در دو گروه کلونیدین و دارونما

## بحث

در این مطالعه، دو گروه دارونما و کلونیدین بطور تصادفی انتخاب شده بودند و نیز طبق آزمون‌های آماری از نظر متغیرهای سن، جنس، شاخص توده بدنی، طول مدت عمل، فشار خون سیستول و دیاستول در مراحل قبل و بعد از عمل، درجه حرارت قبل و بعد از عمل و نوع عمل جراحی همگن بودند. برخی مطالعات قبلی شواهدی در مورد ارتباط لرز با برخی خصوصیات فردی به دست داده‌اند؛ کروسلی (۱۹۹۲) و فرانک و همکاران (۱۹۹۵) اظهار داشتند که میزان لرز بعد از عمل در مردان بیشتر از زنان است (۷، ۸). اما مویر و داگل (۱۹۶۳) و سلیمان و سیلوس (۱۹۷۲) بیان داشتند که با لحاظ کردن سایر عوامل، تفاوتی در میزان لرز بعد از عمل در مردان و زنان وجود ندارد. (۹، ۵). روبین و همکاران (۱۹۹۹) تأثیر سن بر لرز بعد از عمل را بیان داشتند و اظهار نمودند که بالغین جوان بیشتر از سایرین در معرض خطر بروز لرز بعد از عمل هستند (۱۰). تأثیر طول مدت عمل جراحی و بیهوشی بر لرز بعد از عمل نیز در مطالعات مختلف تأیید شده است (۱۱، ۱۲). در مطالعه حاضر، برای جلوگیری از تأثیر عوامل فوق از روش همگنی گروه‌های مورد مطالعه استفاده شده است. همچنین از آنجا که نتایج برخی مطالعات نشان دهنده افزایش میزان لرز در بیمارانی است که از هالوتان یا پنتونال برای بیهوشی آنها استفاده شده و بر عکس نشان دهنده کاهش میزان لرز در بیمارانی است که از پروپوفول استفاده شده است (۹). لذا در این مطالعه نوع بیهوشی یکسان شد. با توجه به موارد فوق می‌توان بیان داشت که تفاوت مشاهده شده در میزان لرز دو گروه کلونیدین و دارونما در این مطالعه مربوط به تأثیر کلونیدین می‌باشد.

مطالعات انجام شده میزان بروز لرز پس از عمل را بین ۶ تا ۶۶ درصد گزارش نموده‌اند (۱). در این مطالعه برخی عوامل از قبیل درجه حرارت محیط و پوشش مناسب رعایت شده بود، با این وجود یک چهارم بیمارانی که کلونیدین دریافت نکرده بودند، دچار لرز بعد از عمل شدند. این آمار با توجه به عوارض ناشی از لرز که شامل افزایش مصرف اکسیژن بدن، تشدید درد و اختلال در اکسیژناسیون میوکارد می‌باشد، لزوم توجه بیشتر به امر پیشگیری از لرز در بیماران تحت بیهوشی را ایجاب می‌کند. این موضوع بخصوص در مورد بیماران پر خطر از جمله بیماران دچار آترواسکلروز و هیپرتانسیون صادق می‌باشد.

در بیمارانی که کلونیدین دریافت کرده بودند میزان بروز لرز به میزان قابل توجهی کاهش یافته بود (۶/۳ درصد). این یافته با نتایج مطالعات شارزوف (۱۹۹۲)، پیپر (۲۰۰۰)، ماوو (۱۹۹۸) و سیا (۱۹۹۸) مطابقت دارد (۱۵، ۱۴، ۱۳). از طرفی در مطالعه حاضر این میزان کاهش لرز با استفاده از کلونیدین خوراکی بدست آمد که نشان می‌دهد روش خوراکی هم می‌تواند مؤثر باشد. نظر به عوارض روش تزریقی و از طرفی سهولت روش خوراکی، نتایج این مطالعه برتری روش خوراکی را نشان می‌دهد. البته وجود ۶/۳ درصد لرز، علی‌رغم مصرف کلونیدین و انجام برخی مراقبت‌ها نشان می‌دهد که بیماران بعد از عمل کاملاً از عارضه لرز در امان نیستند و مراقبت‌های مناسب قبل و بعد از عمل ضروری می‌باشد. تغییر زمان مصرف کلونیدین و دوز آن می‌تواند در پژوهش‌های آتی مد نظر قرار گیرند. در مجموع با توجه به نتایج این مطالعه، استفاده از کلونیدین خوراکی بویژه برای بیماران پر خطر از نظر بروز لرز، در مرحله قبل از عمل توصیه می‌شود.

## Abstract

### *The Effect of Oral Clonidine on Post - Operative Shivering*

Postoperative Shivering , reported to be of up to 66% prevalence , can cause serious complications such as overconsumption of oxygen , vascular constriction, myocardial disorders and cerebral pressure increase. In this study, the effect of oral clonidine on postoperative shivering has been studied . 86 patients of class I and II surgery were randomly assigned into clonidine and placebo groups in this clinical trial. The former received 5 g/kg oral clonidine 90 to 120 minutes prior to surgery and the latter received similar pills with no clonidine. Anaesthesia was the same. The patients were observed at recovery for their shivering. The results indicated that the two groups were homogeneous across their age , sex, BMI, type and duration of surgery , bp and body temperature. Postoperative shivering in placebo group was 24.1% while it was reduced to 6.3% in the Clonidine group. Therefore , oral Clonidine is Recommended as a supplement to pre - and Post operative caregivings in order to decrease shivering and its complications.

**Key Words:** *Shivering ; Clonidine; Operation.*

## منابع

1. Takahashi H, Nishikawa T, Mizutani T, Handa F. Oral clonidine premedication decreases energy expenditure in human volunteers. *Can J Anaesth* 1997; Vol.44, No.3, PP.268-72.
2. James A.N, Ryan J.P, Parkman H.P. Effects of clonidine and tricyclic antidepressants on gastric smooth muscle contractility. *Neurogastroenterol Motil.* 2004; Vol.16, No.2, PP. 143-53.
3. Hutschala D, Mascher H, Schmetterer L, Klimscha W, Fleck T, Eichler H.G, Tschernko E.M. Clonidine add to bupivacaine and prolongs analgesia after brachial plexus block via a local mechanism in healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 2004 ; Vol.21, No.3, PP. 198-204.
4. Buggy D, Higgins P, Donovan F, McCarroll M. Clonidine at induction reduces shivering after general anaesthesia. *Can J Anaesth* 1997; Vol.44, No.3, PP. 263-7.

5. Soliman M.G, Cillios D.M. Muscular hyperactivity after general anaesthesia. *Can Anaesth. Soc J* 1972; Vol.19, No.3, PP.529-33.
6. Nicolaou G, Chen A, Johnston C.E, Kenny G.P. Clonidine Decreases vasoconstriction and shivering thresholds Without affecting the sweating threshold. *Can J Anaesth* 1997; Vol.44, No.6, PP.636-4.
7. Crossley A.W.A. Preoperative Shivering. *Anesthesia* 1992; Vol.47, No.2, PP.193-5.
8. Frank S.M et al. Multivariate determinations of early post operation oxygen consumption in elderly patients. *Anesthesiology* 1995; Vol.83, No.4, PP.241-9.
9. Moir D.D, Doyle P.M. Halotane and postoperative shivering. *Anesthesia and Analgesia* 1963; Vol.42, no.3, PP.425-8.
10. Reuben S, Steinberg R.B, Klatt J.L, Klatt M.L. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and clonidine. *Anesthesiology* 1999; Vol.91, No.3, PP.645-8.
11. Piper S.N, Suttner S.W. Nefopam and clonidine in the prevention of postanesthetic shivering. *Anaesthesia* 1999; Vol.54, No.7, PP.695-9.
12. Sessler D.I. Treatment meperidine, clonidine, doxapram, ketanserin, or alfentanil abolishes short-term postoperative shivering. *Can J Anaesth* 2003 ; Vol.50, No.7, PP.635-7.
13. Schwarzkopf K.R, Hoff H, Hartmann M, Fritz H.G. A comparison between meperidine, clonidine and urapidil in the treatment of postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 2001; Vol.92, No.1, PP.257-60.
14. Piper S.N, Maleck W.H, Boldt J, Suttner S.W, Schmidt C.C, Reich D.G. A comparison of urapidil, clonidine, meperidine and placebo in preventing postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 2000; Vol.90, No.4, PP.954-7.
15. Mao C.C, Tsou M.Y, Chia Y.Y, Chow L.H, Chan K.H, Lee T.Y. Pre-anesthetic oral clonidine is effective to prevent post-spinal shivering. *Acta Anaesth* 1998; Vol.81, No.2, PP.145-6.