

مقایسه اثر دگزامتازون، متوکلوپرامید و ترکیب دگزامتازون - متوکلوپرامید در جلوگیری از تهوع و استفراغ متعاقب جراحی در مدل حیوانی سگ

مهدی مرجانی^{۱*}، علی کاظمی^۲، امیررضا هاشم‌پور^۳

چکیده

زایلازین داروی پیش‌بیهوشی می‌باشد که دارای اثرات استفراغی است. این مطالعه به منظور ارزیابی اثر دگزامتازون، متوکلوپرامید و ترکیب دگزامتازون-متوکلوپرامید در جلوگیری از تهوع متعاقب تزریق زایلازین انجام شد. ۱۵ قلابه سگ نر نژاد مخلوط با متوسط وزن 18.9 ± 5 کیلوگرم در سه گروه پنج‌تایی شامل گروه دگزامتازون وریدی ($1^{mg/kg}$)، گروه متوکلوپرامید وریدی ($0.5^{mg/kg}$) و ترکیب دگزامتازون-متوکلوپرامید ($1^{mg/kg}$ - 0.5) متعاقب بیهوشی سگ‌ها، به صورت تصادفی انتخاب شدند. در تمام گروه‌ها ابتدا توسط دیازپام ($0.2^{mg/kg}$) وریدی به عنوان آرام بخش، سپس زایلازین ($2^{mg/kg}$) وریدی و بلاخره مورفین ($2^{mg/kg}$) وریدی استفاده شد. بلافاصله داروهای دگزامتازون، متوکلوپرامید در گروه‌های مذکور تزریق و تحت عمل لاپاراتومی قرار گرفتند. زمان بیهوشی، زمان بایابی و علائم مربوط به تهوع در زمان‌های ۳۰ دقیقه، ۲، ۴، ۸ و ۲۴ ساعت پس از بیهوشی ارزیابی و نتایج با استفاده از آزمون آماری ANOVA بررسی و ($P < 0.05$) معنی دار در نظر گرفته شد. در گروه دگزامتازون طول دوره بیهوشی 48.2 ± 2.8 دقیقه، در گروه متوکلوپرامید 51.7 ± 2.3 دقیقه و در گروه دگزامتازون-متوکلوپرامید 45.7 ± 5 دقیقه بود. اختلاف آماری معنی‌داری بین سه گروه از لحاظ طول دوره بیهوشی مشاهده نشد ($P > 0.05$). در هیچ یک از سه گروه تهوع و استفراغ مشاهده نشد. تجویز داروهای دگزامتازون و متوکلوپرامید به صورت تنها یا ترکیب با یکدیگر به طور کامل رخداد استفراغ را در طول بیهوشی و زمان بایابی کنترل می‌کند.

واژگان کلیدی: استفراغ، دگزامتازون، متوکلوپرامید، زایلازین

تاریخ دریافت: ۹۳/۳/۲۱ تاریخ پذیرش: ۹۳/۷/۲۴

مقدمه

کاربرد بسیاری از روش‌های بیهوشی از روش‌های بیهوشی انسان در حیوانات کوچک و استفاده از الگوی حیوانی، منجر به توسعه هر چه بیشتر زوایای مختلف علم بیهوشی در حیوانات

گردیده است. متعاقب پیشرفت در اعمال جراحی، هنوز عوارضی نظیر تهوع و استفراغ پس از مصرف داروهای ضد درد (مورفین) و داروهای پیش‌بیهوشی (زایلازین) رخ می‌دهد (۱ و ۷). زایلازین آگونیست گیرنده α_2 آدرنرژیک بوده و در گونه‌های مختلف حیوانات تحت عنوان رامپون در بازار داروهای دامی استفاده می‌شود. این دارو به عنوان پیش‌بیهوشی نیز در جراحی‌های عمومی و موضعی استفاده می‌گردد. از جمله اثرات جانبی زایلازین می‌توان به لرزش عضلانی، برادی‌کاردی همراه با بلاک خفیف گره A-V، کاهش ظرفیت تنفسی و استفراغ در گونه‌های مختلف حیوانات اشاره کرد (۹ و ۱۰). به منظور رفع تهوع و استفراغ متعاقب استفاده از داروهای بیهوشی مطالعات متعددی در انسان انجام شده است. Henzi و همکاران اثر متوکلوپرامید را در جلوگیری از تهوع به دنبال بیهوشی در انسان در بازه زمانی ۶ تا ۴۸ ساعت پس از عمل ارزیابی کردند و عنوان کردند که متوکلوپرامید اثر ضد تهوع قابل ملاحظه‌ای نشان نداده است (۵). در مطالعه دیگری توسط Henzi و همکاران اثر دگزامتازون در جلوگیری از تهوع در بررسی کمی سیستماتیک متعاقب بیهوشی در انسان ارزیابی شد که ترکیبات دگزامتازون با اندانسترون در پیشگیری از تهوع و استفراغ بسیار موثر گزارش شد (۴).

در مطالعه دیگری که توسط Sandhu و همکاران تحت عنوان مقایسه اثر اندانسترون با متوکلوپرامید در جلوگیری از تهوع و استفراغ در لاپاراسکوپی کوله سیستکتومی انجام شد که میزان

* ۱- دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرج، ایران

mzmarjani@gmail.com

۲- گروه پرستاری، واحد ورامین-پشوا، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران

۳- دانش‌آموخته دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرج، ایران.

حیوانات تحت عمل لاپاراتومی قرار گرفتند. در گروه متوکلوپرامید نیز ۳۰ ثانیه پس از تزریق مورفین، متوکلوپرامید با دوز $0/5 \text{ mg/kg}$ وریدی تزریق شد و حیوانات تحت عمل لاپاراتومی قرار گرفتند.

در گروه سوم (گروه دگزامتازون-متوکلوپرامید) نیز ۳۰ ثانیه پس از تزریق مورفین، دگزامتازون (1 mg/kg) و متوکلوپرامید ($0/5 \text{ mg/kg}$) وریدی تزریق و حیوانات تحت عمل جراحی قرار گرفتند. در هر سه گروه زمان بیهوشی و علائم تهوع در زمان-های ۳۰ دقیقه، ۲، ۴، ۸ و ۲۴ ساعت پس از دوره ریکاوری ثبت گردید. یافته‌ها به کمک نرم‌افزار آماری SPSS و تست‌های آماری ANOVA و T-test آنالیز و ($P < 0/05$) معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج به دست آمده از هر سه گروه در جدول ۱ آمده است. در گروه دگزامتازون طول دوره بیهوشی به طور متوسط $4/8 \pm 2/8$ دقیقه، در گروه متوکلوپرامید $5/1 \pm 2/3$ دقیقه و در گروه دگزامتازون-متوکلوپرامید طول دوره بیهوشی $4/5 \pm 0/7$ دقیقه بود. طول دوره بیهوشی در سه گروه اختلاف معنی‌داری نشان نداد ($P \geq 0/05$).

میزان میانگین وزن سگ‌های گروه دگزامتازون در مقایسه با گروه متوکلوپرامید اختلاف معنی‌داری نشان داد ($P > 0/05$)، اما مقایسه میانگین وزن در گروه متوکلوپرامید با گروه دگزامتازون-متوکلوپرامید اختلاف معنی‌داری نشان نداد ($P < 0/05$). در سه گروه نیز هیچ‌گونه علائم تهوع و استفراغ متعاقب بیهوشی در حیوانات مورد مطالعه، رخ نداد.

وقوع استفراغ پس از عمل در گروه متوکلوپرامید ۲۰٪ و در گروه انداسترون ۲/۵٪ گزارش شد که این تفاوت معنی‌دار بود (۱۱)، لذا با توجه به مطالعات انجام شده در انسان و کمبود این نوع مطالعات در دامپزشکی، این مطالعه به منظور مقایسه اثر دگزامتازون، متوکلوپرامید به تنهایی و ترکیب دگزامتازون - متوکلوپرامید در جلوگیری از تهوع متعاقب بیهوشی در مدل حیوانی سگ انجام شد.

مواد و روش کار

۱۵ قلابه سگ نر نژاد مخلوط، در محدوده سنی ۳-۴ سال، در سه گروه ۵ تایی (گروه دگزامتازون، گروه متوکلوپرامید و گروه دگزامتازون-متوکلوپرامید) به صورت تصادفی تقسیم شدند. تمامی سگ‌ها جداگانه توسط ترازوی دیجیتال وزن‌کشی شدند. متوسط وزن سگ‌ها در سه گروه $18/9 \pm 5$ کیلوگرم بود. جیره غذایی تمامی سگ‌ها بالانس بود و در دو نوبت در اختیارشان قرار داده شد. در تمامی سگ‌ها برنامه واکسیناسیون (هاری، لپتوسپیروز، پاروویروس، دیستمپر، هپاتیت عفونی و پارائنفولانزا) و درمان ضدانگلی آئورمکتین ($400-200 \text{ mg/kg}$)، علیه انگل‌های خارجی و پرازی کوانتل (5 mg/kg) و مبدازول (20 mg/kg)، علیه انگل‌های داخلی انجام شد. تمامی گروه‌ها ۱۲ ساعت قبل از بیهوشی پرهیز غذایی داده شدند. تمامی داروها قبل از استفاده، با نرمال سالین رقیق شد تا حجم نمونه‌ها به میزان واحد برسد. ابتدا در سه گروه، دیازپام بادوز $0/2 \text{ mg/kg}$ به صورت وریدی و سپس زایلازین بادوز 2 mg/kg وریدی و سپس مورفین با دوز 2 mg/kg به صورت وریدی استفاده شد. در گروه دگزامتازون، ۳۰ ثانیه بعد از تزریق مورفین، دگزامتازون بادوز 1 mg/kg به صورت وریدی به حیوانات تزریق شد و

جدول ۱- مقایسه اثر داروهای دگزامتازون، متوکلوپرامید و ترکیب دگزامتازون - متوکلوپرامید بر میزان تهوع پس از جراحی (h: ساعت)

گروه	میانگین وزن (kg)	میانگین میزان دارو (mg)			زمان علائم تهوع			
		دیازپام (mg)	زایلازین (mg)	مورفین (mg)	* ۲h	h	h	۲h
دگزامتازون	$15 \pm 3/7$	$0/87 \pm 0/2$	$1/5 \pm 0/3$	$1/5 \pm 0/3$	-	-	-	-
متوکلوپرامید	$21/7 \pm 2$	$1/3 \pm 0/1$	$2/1 \pm 0/2$	$2/1 \pm 0/2$	-	-	-	-
دگزامتازون - متوکلوپرامید	$18/9 \pm 4/8$	$1/2 \pm 0/3$	$2 \pm 0/5$	$2 \pm 0/5$	-	-	-	-

بحث

متوکلوپرامید استفاده شد که دوز 50 mg/kg متوکلوپرامید و mg/kg ۸ دگزامتازون بهترین اثرات ضد استفراغی را از خود نشان داد که با مطالعه حاضر همخوانی داشت (۱۳).
Oksuz و همکاران، درمقایسه گرانی‌سترون، اندانسترون و متوکلوپرامید پس از جراحی کوله‌سیستکتومی عنوان کردند اختلاف معنی‌داری میان داروهای مذکور در پیشگیری از تهوع و استفراغ وجود ندارد ($P < 0/05$) (۸). لذا با توجه به نتایج اکثر مطالعات در انسان استفاده از داروهای مذکور به تنهایی یا در ترکیب با یکدیگر به منظور کاهش عوارض تهوع و استفراغ در جراحی‌های متعدد پیشنهاد می‌گردد اگرچه مطالعه جامعی در دامپزشکی یافت نشد که امکان مقایسه باشد.

تشکر و سپاسگزاری

با سپاس از همکاران محترم در بخش آزمایشگاهی و درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج که ما را در انجام این مطالعه یاری رساندند.

فهرست منابع

۱. مرجانی، م.، ۱۳۸۶. جراحی گوسفنجان، چاپ دوم، انتشارات محمدی، تهران، ایران: ۴۰-۱۰.
2. Britt, H., Fahridin, S. (2007): Presentation of nausea and vomiting. Aust. Fam. Physician. 36:682-3.
3. Fujji, Y. (2010): Prevention of nausea and vomiting during termination of pregnancy. Int. J. Gyn. Obstet. 111:3-7.
4. Henzi, I., Walder, B., Tremer, M.A. (2000): Dexamethasone for the prevention of post operative nausea and vomiting: A quantitative systemic review. Anesth. Analg. 90:186-94.

متعاقب استفاده از داروهای بیهوشی، استفراغ و تهوع پس از جراحی یک رخداد نامطلوب می‌باشد. داروی مورفین هم دارای خواص استفراغی و هم ضد استفراغی است. خواص استفراغی مورفین در نتیجه اثر آن روی مرکز CTZ و خواص ضد استفراغی آن در نتیجه اثر بر روی مرکز استفراغ (Vomiting Center) می‌باشد که خواص استفراغی یا ضد استفراغی وابسته به دوز می‌باشد (۲). در مطالعه Hermans و همکاران، استفاده از دوز پایین مورفین (1 mg/kg) موجب استفراغ زایی شد و دوز بالای 2 mg/kg مورفین مانع استفراغ شد (۶). در این مطالعه دگزامتازون و متوکلوپرامید و دگزامتازون- متوکلوپرامید به خوبی جلوی تهوع و استفراغ متعاقب داروهای زایلازین و مورفین را گرفتند. Tzeng و همکاران گزارش کردند استفاده از دگزامتازون به راحتی می‌تواند اثرات استفراغی مورفین رادربی تزریق ای‌دورال از بین ببرد (۱۲). در مطالعه‌ای که توسط Fujji و همکاران انجام شد، اثرات ضد استفراغی دگزامتازون و دروپریدول، متعاقب استفاده از داروهای بیهوشی بسیار خوب گزارش شد (۳). داروی دیگر استفاده شده جهت پیشگیری از استفراغ در این مطالعه متوکلوپرامید بود که متوکلوپرامید با تاثیر بر دستگاه گوارش و افزایش دامنه انقباضات معده، موجب شل شدن اسفنکتر پیلور شده و منجر به افزایش حرکات دستگاه گوارش می‌گردد. متوکلوپرامید یک داروی قدیمی جهت پیشگیری از استفراغ می‌باشد که در این مطالعه در تمامی حیواناتی که متعاقب بیهوشی، متوکلوپرامید استفاده شد، اثر استفراغی مشاهده نشد.

در مطالعه دوسویه کور که توسط Wallenborn و همکاران در انسان انجام شد، ترکیب دزهای مختلف دگزامتازون و

5. Henzi, I., Walder, B., Tremer, M.A.(1999): Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systemic review of placebo-controlled studies. *Br. J. Anaesth.* 83:761-71.
6. Hermans, V., De Pooter, F., De Groote, F., De Hert, S., Van der Linden, P.(2012): Effect of dexamethasone on nausea, vomiting, and pain in paediatric tonsillectomy. *Br. J. Anaesth.* 109:427-31.
7. Nelson, R.W., C., Gulillermo, C.(2005): *Manual of small animal internal medicine*; 2th edition. Mosby publication, Philadelphia: 216-220.
8. Oksuz, H., Zencirci, B., Ezberci, M. (2007) :Comparison of the effectiveness of metoclopramide, ondansetron, and granisetron on the prevention of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* 17:803-8.
9. Plumbs, D.C.(2008): *Plumbs Veterinary drug handbook*, 6th edition. Blackwell publishing, London, P:20-69.
10. Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J. M., Moore, P.K.(2006): *Pharmacology*, 7th edition, Churchill Livingstone ,London, P: 150-250.
11. Sandhu, T., Tanvatchavaphan, P., Cheunjongkolkul, V.(2008): Ondansetron versus metolopramide in prophylaxis of nausea and vomiting for laparoscopic cholecystectomy: A prospective double-blind randomized study. *Asian. J. Surg.*31:50-4.
12. Tzeng, J.I., Hsing, C.H., Chu, C.C, Chen, Y.H., Wang, J.J. (2002): Low-dose Dexamethasone reduces nausea and vomiting after epidural morphine. A comparison of metoclopramide with saline. *J. Clin. Anesth.* 14:19-23.
13. Wallenborn, J., Gelbrich, G., Detlef, B., Behrends, K., Wallenborn, H., Rohrbach, A, Krause, U., Kühnast, Th., Wiegel, M., Olthoff, D. (2006): Prevention of post operative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone: Randomized double blind multicenter trial. *BMJ.* 333: 324-325.