

Original Paper

Comparison of the effect of gabapentin and promethazine as premedication in reducing postoperative pain in tonsillectomy: A clinical trial study

Mahmoud Ganjifard (M.D), Associate Professor, Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran. ORCID 0000-0002-8778-5394

Masoud Madihi (M.D), General Physician, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

Mohammadraza Mofatteh (M.D), Associate Professor, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran. ORCID 0000-0002-9848-3252

***Bibi Fatemeh Shakhs Emampour (M.D)**, **Corresponding Author**, Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran. **E-mail: f.emampour@gmail.com** ORCID 0000-0001-8874-831X

Abstract

Background and Objective: Pain after tonsillectomy is one of the most common complications. This study was done to compare the effect of Gabapentin and promethazine as premedication to reduce pain after tonsillectomy.

Methods: This clinical trial study was performed on 104 patients aged 7-15 years who were candidate for tonsillectomy. Patients were randomly divided into gabapentin and promethazine groups. The first group received oral gabapentin 20 mg/kg/bw, and the second group was treated with promethazine syrup 0.5 mg/kg/bw one hour before anesthesia. Pain score was recorded based on the MOPS index and recorded and compared during 3, 6, 12, and 24 hours after surgery.

Results: The mean±SD of pain severity in the intervention group with promethazine at 3, 6, 12 and 24 hours after surgery were 1.35±0.84, 0.9±0.87, 0.25±0.52, 0.04±0.19, respectively. Pain severity was 1.58±0.98, 1.13±0.91, 0.69±0.27, and 0.06±0.24 in gabapentin group, respectively. There was no significant difference between pain score of two groups in 3, 6, 12 and 24 hours after surgery.

Conclusion: Gabapentin and promethazine as premedication have a similar analgesic effect in patients after tonsillectomy.

Keywords: Tonsillectomy, Gabapentin, Promethazine, Pain

Received 5 Aug 2019

Revised 9 Nov 2019

Accepted 21 Jan 2020

Cite this article as: Ganjifard M, Madihi M, Mofatteh M, Shakhs Emampour BF. [Comparison of the effect of gabapentin and promethazine as premedication in reducing postoperative pain in tonsillectomy : A clinical trial study]. J Gorgan Univ Med Sci. 2020 Autumn; 22(3): 48-55. [Article in Persian]

مقایسه اثر گاباپنتین و پرومتازین به عنوان پیش دارو در کاهش درد پس از عمل جراحی تونسیلکتومی: یک مطالعه کارآزمایی بالینی

ORCID 0000-0002-8778-5394

دکتر محمود گنجی فرد، دانشیار، گروه بیهوشی و مراقبتهای ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

ORCID 0000-0002-9848-3252

دکتر مسعود مدیحی، پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

ORCID 0000-0001-8874-831X

* دکتر بی بی فاطمه شخص امام پور، استادیار، گروه بیهوشی و مراقبتهای ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: درد متعاقب جراحی تونسیلکتومی یکی از شایع‌ترین عوارض این جراحی است. این مطالعه به منظور مقایسه اثر داروهای گاباپنتین و پرومتازین به عنوان پیش دارو در کاهش درد پس از عمل جراحی تونسیلکتومی انجام شد.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی سه سویه کور روی ۱۰۴ بیمار ۱۵-۷ ساله کاندیدای عمل تونسیلکتومی در بیمارستان ولی عصر بیرجند انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۵۲ نفری گاباپنتین و پرومتازین تقسیم شدند. یک ساعت قبل از بیهوشی، به گروه اول گاباپنتین خوراکی ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و به گروه دوم شربت پرومتازین ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تجویز شد. نمره درد براساس شاخص MOPS طی ساعات ۳، ۶، ۱۲، و ۲۴ ساعت بعد از عمل ثبت و مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین و انحراف معیار شدت درد در گروه مورد مداخله با پرومتازین در ۳، ۶، ۱۲، و ۲۴ ساعت پس از عمل به ترتیب $0/84 \pm 0/35$ ، $0/87 \pm 0/09$ ، $0/52 \pm 0/25$ و $0/19 \pm 0/04$ و در گروه گاباپنتین به ترتیب $0/98 \pm 0/51$ ، $0/91 \pm 0/13$ ، $0/27 \pm 0/69$ و $0/24 \pm 0/06$ به دست آمد. بین میزان درد دو گروه در ساعات ۳، ۶، ۱۲، و ۲۴ ساعت بعد از عمل تفاوت آماری معنی‌داری یافت نشد.

نتیجه‌گیری: داروهای گاباپنتین و پرومتازین به عنوان پیش دارو دارای اثر کاهنده درد مشابهی در بیماران با جراحی تونسیلکتومی بودند.

کلید واژه‌ها: تونسیلکتومی، گاباپنتین، پرومتازین، درد

* نویسنده مسؤول: دکتر بی بی فاطمه شخص امام پور، پست الکترونیکی f.emampour@gmail.com

نشانی: بیرجند، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، دانشکده پزشکی، تلفن ۰۵۶-۳۱۶۲۴۰۰۰

وصول مقاله: ۱۳۹۸/۰۵/۱۴، اصلاح نهایی: ۱۳۹۸/۰۸/۱۸، پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۱۱/۱

مقدمه

NSAID ها خطر خونریزی ثانویه را بالا خواهند برد (۵) و اپیوئیدها نیز سبب تهوع، استفراغ و کاهش ریت تنفسی می‌شوند (۶و۵). با توجه به این شرایط استفاده از دارویی که منجر به کمترین عارضه در عین رفع بیشترین میزان ممکن از درد باشد؛ در مدیریت بالینی تونسیلکتومی ضروری به‌نظر می‌رسد (۷). یکی از این داروها پرومتازین است. پرومتازین یک آنتی‌هیستامین نسل اول از گروه فنوتیازین‌ها است و موجب بلوک گیرنده‌های هیستامین یک (H1) در بافت‌ها می‌شود. اثر آرام‌بخش و خواب‌آوری و ضدخارش آن نیز احتمالاً به دلیل خاصیت ضدهیستامینی است. اثر ضداضطراب این دارو احتمالاً ناشی از اثر آن بر نواحی زیر قشری CNS است. اثر ضداستفراغ نیز احتمالاً به اثر ضد‌موسکارینی (آنتی کولینرژیک) آن مربوط می‌شود. اثرات آنتاگونیستی بر گیرنده‌های دوپامین D2 و سروتونین 5-HT سی و آ و $\alpha 1$ -adrenergic نیز دارد. هیستامین باعث تحریک گیرنده‌های نوسی‌سپتو و فیبرهای عصبی نوع C و در نتیجه انتقال حس درد می‌شود. بسیاری از آنتی‌هیستامین‌های

تونسیلکتومی یکی از شایع‌ترین عمل‌های جراحی در دوره کودکی است که به برداشته شدن لوزه‌ها اطلاق می‌شود. تنها در ایالات متحده بیش از نیم میلیون نفر در سال مورد این نوع عمل قرار می‌گیرند (۱). تونسیلکتومی منجر به عوارض متعددی همچون درد به خصوص هنگام بلع، دهیدراتاسیون، اختلال خواب، بیقراری، تغذیه ناکافی و افزایش خطر خونریزی مجدد می‌شود (۲). کنترل ضعیف عوارض پس از عمل منجر به افزایش کاتابولیسیم، ضربان قلب، فشار خون، ریت تنفسی، مهار سیستم ایمنی، بروز اختلالات انعقادی، درد و تهوع و استفراغ پس از عمل، بیقراری، کاهش رضایت بیماران و نیز تحمیل هزینه‌های اضافی درمان ناشی از افزایش طول مدت اقامت در بیمارستان و بازگشت مجدد بیمار به بیمارستان می‌گردد (۳و۴). معمولاً داروهای ضد درد روتینی که پس از جراحی تونسیلکتومی تجویز می‌شوند؛ بیشتر از آن که منجر به رفع درد شوند؛ سبب افزایش خطر سایر عوارض خواهند شد. به‌طوری‌که

انجام شد.

روش بررسی

این کارآزمایی بالینی سه سویه کور روی ۱۰۴ بیمار ۷-۱۵ ساله (۵۴ پسر و ۵۰ دختر) کاندید عمل تونسیلکتومی در بخش ENT بیمارستان ولی عصر بیرجند طی سال ۱۳۹۶ انجام شد.

این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی بیرجند (IR.BUMS.REC.1396.032) و مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT2017051517756N14) قرار گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بین ۷ تا ۱۵ سال، کلاس ASA-I و ASA-II براساس انجمن بین‌المللی بیهوشی آمریکا (American Society of Anesthesiologists) بودند. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل اعتیاد به مواد مخدر، مصرف داروهای روانگردان و سایکواکتیو و وجود سابقه اختلالات اضطرابی، عصبی روانی، بیش‌فعالی و درد مزمن، استفاده از داروهای موثر بر فشار خون و ضربان قلب بیمار قبل و یا حین جراحی، طول مدت زمان جراحی بیش از ۳۰ دقیقه و ایجاد عوارض حین و یا بعد از عمل جراحی از جمله خونریزی و هایپوکسی بودند.

سه گروه بیماران، ارزیابی کنندگان درد و افراد آنالیز کننده داده‌ها از نحوه گروه‌بندی اطلاعی نداشتند.

حجم نمونه بر اساس نتایج مطالعه مشابه و احتساب حدود ۱۰ درصد ریزش، ۵۲ نفر در هر گروه تعیین گردید (۲۰).

در ابتدا اهداف مطالعه برای بیمار و ولی بیمار توضیح داده شد و در صورت موافقت، فرم رضایت نامه آگاهانه شرکت در مطالعه توسط ولی بیمار تکمیل گردید.

بیماران به روش تصادفی بلوکینگ جایگشتی به دو گروه ۵۲ نفری (۲۷ پسر و ۲۵ دختر) به شرح زیر قرار گرفتند (شکل یک).

گروه مداخله اول: به بیماران این گروه، داروی گاباپنتین خوراکی به میزان ۲۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن همراه با ۵۰ میلی‌لیتر آب یک ساعت قبل از شروع بیهوشی تجویز شد.

گروه مداخله دوم: به بیماران این گروه شربت پرومتازین به میزان ۰/۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن تا حداکثر دوز ۲۵ میلی‌گرم یک ساعت قبل از شروع بیهوشی تجویز شد.

اینداکشن بیهوشی برای بیماران هر دو گروه با نسدونال (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، فنتانیل (۲ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن)، آتراکوریوم (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و میدازولام (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) انجام شد. داروی پروپوفول به میزان ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن و N₂O ۳۰ درصد به‌عنوان داروی نگهدارنده بیهوشی تجویز شد. انتوباسیون در کلیه موارد اینترا نازال و جراحی توسط یک جراح و با تکنیک

انتخابی و غیرانتخابی اثر ضد نوسی سیتو داشته و اثر ضد درد آنها در مطالعات حیوانی و انسانی به اثبات رسیده است (۸). عوارض جانبی پرومتازین شامل تضعیف عصبی مانند خواب آلودگی، سرگیجه، خستگی مفرط، وزوز گوش و آثار ضد موسکارتینی مانند خشکی دهان و تاری دید از عوارض شایع این دارو هستند (۹). استفاده از پرومتازین پیش از عمل جراحی و به‌عنوان پره‌مدیکیشن منجر به کاهش تهوع و استفراغ پس از عمل (PONV)، همودینامیک پایدار در طول پروسه بیهوشی و کاهش درد پس از عمل می‌شود (۹). هرچند در برخی مطالعات نیز مشخص شده پرومتازین اثر قابل توجهی بر برخی عوارض پس از تونسیلکتومی نداشته است (۱۰).

اخیراً داروی دیگری که به‌عنوان ضد درد و سایر عوارض تونسیلکتومی مطرح شده؛ گاباپنتین است. گاباپنتین یک داروی ضد صرع است که ضمن تعامل با کانال‌های کلسیمی اثر خود را بر بدن اعمال می‌کند (۱۱). گاباپنتین از نظر ساختمانی مشابه گامابوتیریک اسید (Gammabutyric Acid) است. مکانیسم اثر آن اتصال به کانال‌های کلسیمی voltage gate در سیستم اعصاب مرکزی است. گاباپنتین با اتصال به این کانال‌ها ورود کلسیم به سلول‌ها را کاهش داده و در نتیجه باعث ممانعت از آزاد شدن گلوتامین و ماده p که مدیاتورهای مسیرهای انتقال درد هستند؛ از نرون‌های آوران نوسی سیتو می‌شوند (۱۲). پیشتر اثر مثبت گاباپنتین در دردهای مزمن نظیر نوروپاتی دیابتی و نورآلژی پس‌هرپسی اثبات شده است (۱۳). برخی مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که گاباپنتین با ناپروکسن تعامل هم‌افزا دارد و به‌عنوان داروی ضد درد موثر پس از عمل، پیشنهاد شده است (۱۴). برخی گزارشات حاکی از اثر گاباپنتین در درمان درد پس از عمل تونسیلکتومی است (۱۵). از طرفی در برخی مطالعات مشابه مشخص شده که استفاده از گاباپنتین به‌عنوان پیش‌درمان در عمل هیستریکتومی و رادیکال ماستکتومی سبب کاهش مصرف مورفین و حرکات مرتبط با درد پس از عمل در این بیماران شده است (۱۶ و ۱۷). در مطالعه Mikkelsen و همکاران نیز مشخص شد ترکیب گاباپنتین و رفکوکیب منجر به کاهش مصرف اپیوئید پس از تونسیلکتومی شده است (۱۸). گاباپنتین داروی کمکی موثر در بزرگسالان مبتلا به تشنج نسبی است (۱۹).

با توجه به شیوع بالای جراحی تونسیلکتومی در سنین پایین و لزوم ایجاد پره‌مدیکیشن خوب برای جلوگیری از فویای بیمار نسبت به عمل جراحی و نیز به جهت رفع عوارض پس از عمل و با توجه به محدودیت مطالعات کارآزمایی بالینی در قبال این موضوع؛ این مطالعه به منظور مقایسه اثر داروهای گاباپنتین و پرومتازین به‌عنوان پیش‌دارو در کاهش درد پس از عمل جراحی تونسیلکتومی

حداقل نمره درد کسب شده در این روش، صفر و حداکثر آن ۶ است. نمره MOPS برابر یا بزرگتر از ۳، به عنوان درد شدید تلقی گردید.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-18 و آزمون‌های آماری کای اسکوتر، t مستقل و تحلیل واریانس مکرر توسط همکاری که از نوع درمان اطلاع نداشت؛ در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

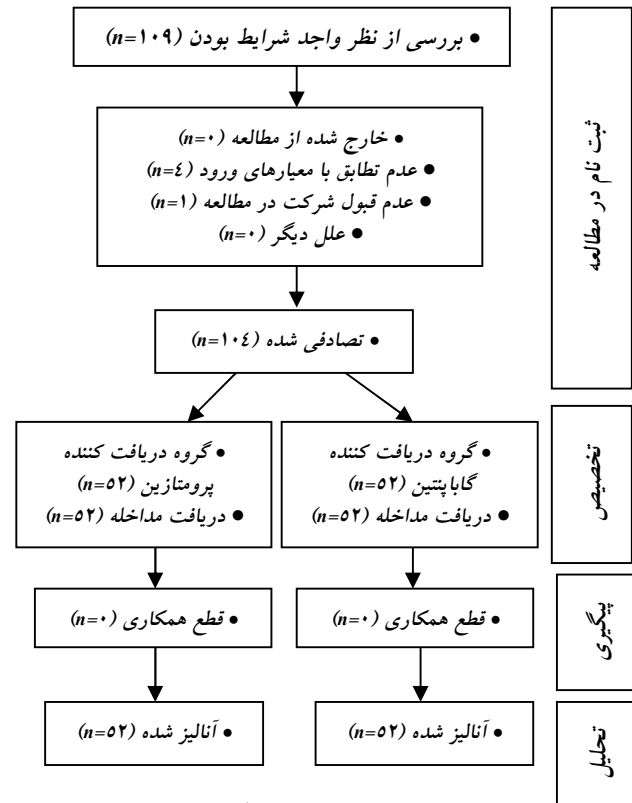
میانگین سنی بیماران در گروه‌های گاباپنتین و پرومتازین به ترتیب ۱۰/۶۵±۲/۷۴ سال و ۱۰/۴۰±۲/۶۳ سال بود. میانگین وزن بیماران در گروه‌های گاباپنتین و پرومتازین به ترتیب ۳۳/۰۲±۱۰/۹۲ کیلوگرم و ۳۳/۵۹±۱۳/۸۵ کیلوگرم بود.

درد شدید در زمان‌های ۳ و ۶ ساعت بعد از عمل جراحی در گروه پرومتازین به ترتیب در ۴ نفر (۷/۷درصد)، ۳ نفر (۵/۸درصد) تعیین شد. این میزان در گروه گاباپنتین در زمان‌های ۳، ۶ و ۱۲ ساعت بعد از عمل به ترتیب در ۸ نفر (۱۵/۴درصد)، ۳ نفر (۵/۸درصد) و یک نفر (۱/۹درصد) تعیین شد و در زمان‌های بعدی درد شدید گزارش نشد ($P > 0.05$).

میانگین نمره شدت درد ۳، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی در بیماران دو گروه پرومتازین و گاباپنتین تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند.

میانگین نمره شدت درد در بیماران هر دو گروه پرومتازین و گاباپنتین با گذشت زمان عمل جراحی روند رو به کاهش نشان داد ($P < 0.001$). به طوری که در گروه پرومتازین میانگین نمره شدت درد ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی نسبت به ۳ ساعت بعد از عمل، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل نسبت به ۶ ساعت بعد از عمل و ۲۴ ساعت بعد از عمل نسبت به ۱۲ ساعت بعد از عمل به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P < 0.05$). در گروه گاباپنتین نیز میانگین نمره شدت درد ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی نسبت به ۳ ساعت بعد از عمل و ۲۴ ساعت بعد از عمل نسبت به ۶ ساعت بعد از عمل به طور معنی‌داری کاهش نشان داد ($P < 0.05$) (جدول ۲).

میانگین نمره شدت درد ۱۲ ساعت بعد از عمل در بیماران با سن بالاتر از ۱۰ سال گروه گاباپنتین نسبت به گروه پرومتازین به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P < 0.001$). همچنین میانگین نمره شدت درد ۶ ساعت بعد از عمل در بیماران با وزن بین ۲۱ تا ۴۰ کیلوگرم و ۱۲ ساعت بعد از عمل در بیماران با وزن بالای ۴۱ کیلوگرم در گروه گاباپنتین نسبت به گروه پرومتازین به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P < 0.05$)؛ ولی میانگین نمره شدت درد در زمان‌های مختلف اندازه‌گیری در بیماران دو گروه پرومتازین و گاباپنتین بر حسب جنس، سن کمتر از ۱۰ سال و وزن کمتر از ۲۰ کیلوگرم تفاوت



شکل ۱: نمودار کارآزمایی بالینی

جدول ۱: معیار تعدیل یافته ارزیابی عینی درد (MOPS)

معیار	وضعیت	نمره
اشک ریزش	ندارد	۰
	دارد ولی قابل آرام کردن است.	۱
حرکات	دارد ولی قابل آرام کردن نیست	۲
	ندارد	۰
رفتار	ناآرامی متوسط (آرام نمی‌نشیند).	۱
	ناآرامی شدید (خطر آسیب وجود دارد).	۲
خوابیده یا آرام	ندارد	۰
	خوابیده یا آرام	۱
	اخم می‌کند؛ صدای لرزان و قابل آرام شدن است. وحشت زده و چسبیده به والدین که قابل آرام شدن نیست.	۲

مشابه انجام شد. قبل از القاء بیهوشی و هر ۵ دقیقه طی بیهوشی علایم حیاتی بیماران شامل فشار خون شریانی، تعداد ضربان نبض و اشباع اکسیژن شریانی توسط دستگاه مانیتورینگ (مارک سعادت) چک شد. پس از اتمام عمل جراحی و به هوش آمدن بیماران، نمره درد و بیقراری براساس شاخص تعدیل یافته ارزیابی عینی درد (modified objective pain scale: MOPS) (۲۱) شامل رفتار، حرکات بیمار و گریه کردن توسط پرستار همکار طرح که از نوع مداخله اطلاع نداشت؛ طی ساعات ۳، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی ارزیابی و ثبت شد و بر اساس شدت آن، نمره‌ای از صفر تا دو به آن تعلق گرفت (جدول یک). بر اساس معیارهای مذکور

جدول ۲: مقایسه میانگین شدت درد در مقاطع زمانی بعد از عمل جراحی در دو گروه پرومتازین و گاباپنتین

گروه‌ها	۳ ساعت (a)	۶ ساعت (b)	۱۲ ساعت (c)	۲۴ ساعت (d)	نتیجه آزمون تحلیل واریانس مکرر
پرومتازین	۱/۳۵±۰/۸۴	۰/۹۰±۰/۸۷ a	۰/۲۵±۰/۵۲ ab	۰/۰۴±۰/۱۹ abc	<۰/۰۰۱
گاباپنتین	۱/۵۸±۰/۹۸	۱/۱۳±۰/۹۱ a	۰/۶۹±۰/۷۶ a	۰/۰۶±۰/۲۴ ab	<۰/۰۰۱
نتیجه آزمون t-test	۰/۲۰	۰/۱۹	۰/۲۶	۰/۶۵	-

جدول ۳: مقایسه شدت درد در زمان‌های مختلف اندازه‌گیری در دو گروه پرومتازین و گاباپنتین برحسب جنس، سن و وزن

مدت زمان بعد از عمل	متغیرها	میانگین و انحراف معیار شدت درد		p-value
		پرومتازین	گاباپنتین	
۳ ساعت	جنس	دختر	۱/۳۶±۰/۹۹	۰/۱۹
		پسر	۱/۳۳±۰/۶۷	۰/۶۳
	سن	۷-۱۰ سال	۱/۶۷±۰/۷۷	۰/۰۹
		۱۱-۱۵ سال	۰/۹۶±۰/۷۵	۰/۶۱
	وزن	کمتر از ۲۰ کیلوگرم	۱/۸۰±۰/۰۹	۰/۱۸
		۲۱ تا ۴۰ کیلوگرم	۱/۴۸±۰/۷۲	۰/۲۰
۶ ساعت	جنس	دختر	۰/۸۴±۰/۹۴	۰/۱۰
		پسر	۰/۹۶±۰/۸۱	۰/۸۷
	سن	۷-۱۰ سال	۱/۲۵±۰/۹۳	۰/۱۱
		۱۱-۱۵ سال	۰/۵۰±۰/۵۹	۰/۵۷
	وزن	کمتر از ۲۰ کیلوگرم	۱/۶۰±۰/۱۴	۰/۷۲
		۲۱ تا ۴۰ کیلوگرم	۱/۰۰±۰/۸۲	۰/۰۴
۱۲ ساعت	جنس	دختر	۰/۲۴±۰/۵۲	۰/۲۷
		پسر	۰/۲۶±۰/۵۲	۰/۷۸
	سن	۷-۱۰ سال	۰/۴۶±۰/۶۴	۰/۴۶
		۱۱-۱۵ سال	۰/۰۰±۰/۰۰	۰/۰۰۱
	وزن	کمتر از ۲۰ کیلوگرم	۰/۶۰±۰/۸۹	۰/۱۷
		۲۱ تا ۴۰ کیلوگرم	۰/۳۰±۰/۵۲	۰/۳۰
۲۴ ساعت	جنس	دختر	۰/۰۸±۰/۲۷	۱/۰۰
		پسر	۰/۰۰±۰/۰۰	۰/۳۲
	سن	۷-۱۰ سال	۰/۰۷±۰/۲۶	۰/۹۷
		۱۱-۱۵ سال	۰/۰۰±۰/۰۰	۰/۳۳
	وزن	کمتر از ۲۰ کیلوگرم	۰/۲۰±۰/۴۴	۰/۳۴
		۲۱ تا ۴۰ کیلوگرم	۰/۰۳±۰/۱۷	۰/۲۶
۴۱ کیلوگرم و بالاتر	۰/۰۰±۰/۰۰	۰/۰۰		

آماري معنی‌داری نداشت (جدول ۳).

بحث

صورت معنی‌داری درد بیشتری در مقایسه با افراد ۱۱ سال و بالاتر داشتند. همچنین در هر دو گروه مورد مداخله با پرومتازین و گاباپنتین، با افزایش وزن، میانگین شدت درد در زمان‌های ۳ و ۶ ساعت بعد از عمل به صورت معنی‌داری کاهش نشان داد.

مطالعات متعددی اثر گاباپنتین و پرومتازین بر درد متعاقب جراحی به خصوص تونسیلکتومی را به صورت مجزا بررسی کرده‌اند؛ اما تاکنون مطالعه‌ای به مقایسه توأم این دو دارو نپرداخته است. مطالعه حاضر از این منظر اولین مطالعه‌ای است که اثر پره‌مدیکیشن این دو دارو در کاهش درد متعاقب جراحی را مورد مقایسه قرار داده است.

در مطالعه Jeon و همکاران در سال ۲۰۰۹ اثر گاباپنتین بر درد

با توجه به نتایج این مطالعه، میزان درد در هر دو گروه در طول ۲۴ ساعت پس از عمل کاهش آماری معنی‌داری نشان داد. میانگین شدت درد در هر ۴ زمان مورد مطالعه (۳، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت) پس از عمل تونسیلکتومی در گروه گاباپنتین بالاتر از گروه پرومتازین بود و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. در بیماران مورد مداخله با پرومتازین، میزان درد بیشتری در زمان‌های ۳، ۶ و ۱۲ ساعت بعد از عمل در بیماران زیر ۱۰ سال در مقایسه با بیماران ۱۱ سال و بالاتر، تجربه شد و در بیماران مورد مداخله با گاباپنتین، میزان درد در زمان‌های ۳ و ۶ ساعت پس از عمل، در افراد زیر ۱۰ سال به

بیشتری داشتند. در توجیه علت تفاوت زمان اثر دارو، می‌توان به شکل داوری مورد مداخله اشاره کرد. شکل تزریقی دارو اجازه می‌دهد تا دارو سریع‌تر جذب و متابولیزه شود و در نوع خوراکی اثر با تاخیر بیشتر اما گاهاً طولانی‌تر برجای می‌ماند.

یکی دیگر از متغیرهای مورد اختلاف در مطالعه حاضر با سایر مطالعات مشابه دوز مصرفی داروی مورد مداخله است. در مطالعه ما از گاباپنتین خوراکی به میزان ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و پرومتازین به میزان ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده شد.

در مطالعه Dirks و همکاران (۱۷) گاباپنتین با دوز خوراکی روزانه ۱۲۰۰ میلی‌گرم یک ساعت قبل از ماستکتومی و در مطالعه Dierking و همکاران دوز خوراکی ۱۲۰۰ میلی‌گرم یک ساعت قبل از هیستریکتومی و ۶۰۰ میلی‌گرم ۸، ۱۶ و ۲۴ ساعت بعد از دوز اولیه مورد مداخله قرار گرفته بود (۱۶). گاباپنتین ۳۰۰ میلی‌گرمی نیز برای بررسی اثر بر کاهش درد متعاقب عمل دیسک کمبری و کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیکی تجویز شده است (۲۶ و ۲۷). در مطالعه محمدی و سیدی نیز گاباپنتین خوراکی با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم (۲۸) و در مطالعه Amin و Amr (۲۴) گاباپنتین خوراکی به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر وزن برای جراحی‌های شکم تجویز گردید.

گاباپنتین از یک سو سبب کاهش اپیوئید دریافتی و کاهش درد متعاقب عمل تونسیلکتومی می‌گردد و از طرف دیگر گران قیمت است و ممکن است سبب بروز تاری دید گردد. با این وجود سایر عوارض همچون تهوع، استفراغ و سدیشن در دو گروه مصرف کننده گاباپنتین و کنترل مشابه بوده‌اند (۲۴). عدم تفاوت برجسته در تسکین درد متعاقب تجویز گاباپنتین در برخی دوره‌های زمانی طی ۲۴ ساعت پس از عمل ممکن است به سبب حجم نمونه کمتر مطالعه ما نسبت به مطالعات مشابه باشد.

در پایان شایان ذکر است با وجود این که در مطالعه ما با دقت و سواس قابل قبولی به ارزیابی و مقایسه شدت درد در دو گروه و تاثیر متغیرهای مختلف پرداخته شد؛ لکن به دلیل محدودیت تعداد نمونه امکان تجویز و مقایسه اثر دوزهای متفاوت پرومتازین و گاباپنتین و نیز مقایسه اثر داروها با تغییر زمان تجویز (تجویز بسیاری از داروهای پرمدیکیشن شب قبل از عمل) نبود. همچنین عوارض داروهای تجویز شده مورد بررسی قرار نگرفت.

پیشنهاد می‌شود جراحان گوش حلق بینی در عمل‌های جراحی آدنوتونسیلکتومی از یکی از این دو دارو به عنوان پره مدیکیشن استفاده نمایند. همچنین در مطالعات بعدی از سایر داروهای هم خانواده با اثرات مشابه استفاده شده و عوارض این داروها مورد ارزیابی قرار گیرند.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که دو گروه مداخله با داروهای

متعاقب عمل تونسیلکتومی بررسی شد. میزان فنتانیل و دیکلوفناک مورد استفاده برای تسکین درد در گروه گاباپنتین به‌طور قابل توجهی نسبت به گروه کنترل کمتر بود (۲۲).

در مطالعه یگانه مقدم و همکاران نیز در سال ۲۰۱۲ اثر ضد درد گاباپنتین و دیکلوفناک بر درد پس از جراحی تونسیلکتومی مقایسه شد و مشخص گردید اثر ضد درد گاباپنتین به‌صورت برجسته و معنی‌داری نسبت به گروه پلاسبو بیشتر است (۱۴).

در توافق با مطالعات فوق، یافته نهایی مطالعه ما نیز حاکی از اثر کاهنده گاباپنتین بر میزان درد پس از جراحی تونسیلکتومی بود. هرچند در تناقض با مطالعه حاضر که مقیاس سنجش درد MOPS استفاده شد؛ در مطالعات فوق (۱۴ و ۲۲) از معیار آنالوگ بصری (VAS) در دو دسته استراحتی (rVAS) و در حال بلع (sVAS) استفاده شده بود.

به‌جز اثر مثبت گاباپنتین در کاهش درد متعاقب جراحی تونسیلکتومی در مطالعه Mikkelsen و همکاران (۱۸)، گزارشاتی از اثر کاهنده آن پس از عمل رادیکال ماستکتومی و هیستریکتومی نیز وجود دارد (۱۸-۱۶ و ۲۳).

در مطالعه Dirks و همکاران کاهش درد فقط در طول ۲ و ۴ ساعت پس از عمل ماستکتومی بروز یافت و در سایر زمان‌ها اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند (۱۷). در همراهی با مطالعه قبل در مطالعه Jeon و همکاران نیز sVAS فقط در ۲ و ۴ ساعت پس از عمل به‌صورت معنی‌داری در گروه مورد مداخله با گاباپنتین کمتر شده بود؛ اما در سایر زمان‌های مورد بررسی تفاوت آماری معنی‌دار آماری نداشتند (۲۲).

در مطالعه Amin و Amr میزان درد در گروه مورد مداخله با گاباپنتین در ۲، ۴، ۶ و ۸ ساعت پس از جراحی آدنوتونسیلکتومی کمتر از گروه پاراستامول تعیین شد (۲۴).

در مطالعه دیگری از Amin در سال ۲۰۱۴ نیز میزان درد در دو گروه گاباپنتین تنها و فرم ترکیبی با دگزمتازون در زمان‌های ۴، ۶ و ۸ ساعت پس از عمل آدنوتونسیلکتومی نسبت به گروه دگزمتازون تنها بیشتر اثر داشته و کاهش آماری معنی‌داری در درد ایجاد کرده بود (۲۵). این در حالی است که در تشابه با یافته‌های فوق در مطالعه ما بین میانگین شدت درد در دو گروه در زمان‌های ۳ و ۲۴ ساعت بعد از عمل تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. در سایر زمان‌های مورد مطالعه (۶ و ۱۲ ساعت بعد از عمل) آن هم با توجه به وزن و سن، بین دو گروه پرومتازین و گاباپنتین تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت. به نحوی که در ۶ ساعت پس از عمل افراد بین ۲۱ تا ۴۰ کیلوگرم در گروه گاباپنتین درد بیشتری را تجربه کردند و در ۱۲ ساعت پس از عمل افراد با سن ۱۱ سال و بالاتر و نیز افراد با وزن بیش از ۴۰ کیلوگرم در گروه گاباپنتین درد

برای اخذ درجه دکتری عمومی در رشته پزشکی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند بود. نویسندگان این مقاله عدم وجود هرگونه تعارض منافع را اعلام می‌نمایند. از مدیریت بیمارستان ولیعصر و کارکنان بخش اتاق عمل و بخش گوش و حلق و بینی که در اجرای این مطالعه ما را یاری نمودند؛ صمیمانه تشکر می‌نماییم.

References

- Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, Rosenfeld RM, Amin R, Burns JJ, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2011; 144(1): S1-S30. <https://doi.org/10.1177/0194599810389949>
- Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet*. 2003 Dec; 362(9399): 1921-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14966-5
- Joshi GP, Ogunnaik BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin North Am*. 2005 Mar; 23(1): 21-36. DOI: 10.1016/j.atc.2004.11.013
- Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 1996 Jan; 82(1): 44-51. DOI: 10.1097/00000539-199601000-00009
- Alhashemi J, Daghistani M. Effects of intraoperative iv acetaminophen vs im meperidine on post-tonsillectomy pain in children. *Br J Anaesth*. 2006 Jun; 96(6): 790-95. DOI: 10.1093/bja/ael084
- Möinicke S, Rømsing J, Dahl JB, Tramer MR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2003 Jan; 96(1): 68-77. DOI: 10.1097/00000539-200301000-00015
- Simonnet G. Preemptive antihyperalgesia to improve preemptive analgesia. *Anesthesiology: Anesthesiologist*. 2008 Mar; 108(3): 352-54. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181650edd
- Chia Y, Lo Y, Liu K, Tan PH, Chung NC, Ko N. The effect of promethazine on postoperative pain: a comparison of preoperative, postoperative, and placebo administration in patients following total abdominal hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 May; 48(5): 625-30. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2004.00369.x
- Xiang Z, Yan-Liang Q, Xiao-Yang S, Yan-Hui Z, Min C, Guo-Shen G, et al. Effects of promethazine or dexamethasone pretreatment on mivacurium-induced histamine release in children. *Pediatr Anesth*. 2014 Mar; 24(3): 322-26.
- Scarlett M, Tennant I, Ekhmetalor K, Nelson M. Vomiting post tonsillectomy at the University Hospital of the West Indies. *West Indian Medical J*. 2005 Jan; 54(1): 59-64. DOI: 10.1590/s0043-31442005000100012
- Van Elstraete AC, Sitbon P, Mazoit JX, Benhamou D. Gabapentin prevents delayed and long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats. *Anesthesiology*. 2008 Mar; 108(3): 484-94. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318164cf85
- Chen L, Mao J. Nonopioid Pain Medications. In: Miller RD, editor. *Miller's anesthesia*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders. 2015; pp: 915-18.
- Montazeri K, Kashefi P, Honarmand A. Pre-emptive gabapentin significantly reduces postoperative pain and morphine demand following lower extremity orthopaedic surgery. *Singapore Med J*. 2007 Aug; 48(8): 748-51.

گاباپنتین و پرومتازین از نظر وضعیت و میزان درد تفاوت معنی داری ندارند؛ اما میانگین شدت درد در ۳، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل تونسیلکتومی در گروه گاباپنتین به طور غیرمعنی داری بالاتر از پرومتازین بود. همچنین میزان درد در هر دو گروه مداخله در طول ۲۴ ساعت پس از عمل روند کاهشی و رو به نزول داشت.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه (شماره ۴۵۵۱۷۲) آقای مسعود مدیحی

- Yeganeh Mogadam A, Fazel MR, Parviz S. Comparison of analgesic effect between gabapentin and diclofenac on post-operative pain in patients undergoing tonsillectomy. *Arch Trauma Res*. 201; 1(3): 108-11. DOI: 10.5812/atr.7931
- Gillon I, Orr E, Tu D, O'Neill JP, Zamora JE, Bell AC. A placebo-controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. *Pain*. 2005 Jan; 113(1-2): 191-200. DOI: 10.1016/j.pain.2004.10.008
- Dierking G, Duedahl TH, Rasmussen M, Fomsgaard J, Møinicke S, Rømsing J, et al. Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 Mar; 48(3): 322-27. DOI: 10.1111/j.0001-5172.2004.0329.x
- Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JB. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology*. 2002 Sep; 97(3): 560-64. DOI: 10.1097/00000542-200209000-00007
- Mikkelsen S, Hilsted KL, Andersen PJ, Hjortso NC, Enggaard TP, Jørgensen DG, et al. The effect of gabapentin on post-operative pain following tonsillectomy in adults. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 Aug; 50(7): 809-15. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2006.01057.x
- Lee DO, Steingard RJ, Cesena M, Helmers SL, Riviello JJ, Mikati MA. Behavioral side effects of gabapentin in children. *Epilepsia*. 1996 Jan; 37(1): 87-90. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00517.x
- Amani S, Abedinzadeh MR. Effects of oral gabapentin, local bupivacaine and intravenous pethidine on post tonsillectomy pain. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2015 Sep; 27(82): 343-48.
- Parsons G, Preece W. *Principles and Practice of Managing Pain: A Guide for Nurses and Allied Health Professionals*. 1st ed. New York: McGraw-Hill Education. 2010.
- Jeon EJ, Park YS, Park SS, Lee SK, Kim DH. The effectiveness of gabapentin on post-tonsillectomy pain control. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009 Oct; 266(10): 1605-9. DOI: 10.1007/s00405-008-0897-0
- Hurley RW, Cohen SP, Williams KA, Rowlingson AJ, Wu CL. The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med*. 2006 May-Jun; 31(3): 237-47. DOI: 10.1016/j.rapm.2006.01.005
- Amin SM, Amr YM. Comparison between preemptive gabapentin and paracetamol for pain control after adenotonsillectomy in children. *Anesth Essays Res*. 2011 Jul-Dec; 5(2): 167-70. DOI: 10.4103/0259-1162.94758
- Amin SM. Evaluation of gabapentin and dexamethasone alone or in combination for pain control after adenotonsillectomy in children. *Saudi J Anaesth*. 2014 Jul-Sep; 8(3): 317-22. DOI: 10.4103/1658-354X.136417

26. Pandey CK, Sahay S, Gupta D, Ambesh SP, Singh RB, Raza M, et al. Preemptive gabapentin decreases postoperative pain after lumbar discectomy. *Can J Anesth.* 2004 Apr; 51(10): 986-89. <https://doi.org/10.1007/BF03018484>
27. Pandey CK, Priye S, Singh S, Singh U, Singh RB, Singh PK. Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic

- cholecystectomy. *Can J Anesth.* 2004 Apr; 51: 358. <https://doi.org/10.1007/BF03018240>
28. Mohammadi SS, Seyedi M. Comparing oral gabapentin versus clonidine as premedication on early postoperative pain, nausea and vomiting following general anesthesia. *Saudi J Anaesth.* 2009; 3(1): 25-28. DOI: 10.4103/1658-354X.51831