

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۷، شماره ۱، پاییز ۱۳۹۵

## مقایسه پیش داروی خوراکی ملاتونین با گاباپنتین بر میزان درد و اضطراب بیماران در جراحی کاتاراکت به روش فیکوآمولسیفیکاسیون تحت بیحسی توپیکال

شیده مرزبان<sup>۱</sup>، سودابه حدادی<sup>۱\*</sup>، پگاه ظاهری فر<sup>۲</sup>، زهرا عطر کارروشن<sup>۳</sup>، آرمان پرویزی<sup>۴</sup>، محمدرضا پنج تن پناه<sup>۵</sup>

۱. دانشیار، متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه- دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۲. دستیار تخصصی بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۳. استادیار، متخصص آمار، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۴. استادیار، متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۵- متخصص چشم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تاریخ پذیرش: ۹۵/۵/۲۳

تاریخ بازبینی: ۹۵/۴/۲۷

تاریخ دریافت: ۹۵/۲/۱۵

### چکیده

**زمینه و هدف:** هدف اصلی از تجویز آرام بخش در جراحی چشمی آماده سازی بیمار برای آرام ماندن در حین تزریق بی حسی و جراحی است. آرام بخشی ناکافی یا زیاد ممکن است به حرکت ناگهانی بیمار و بروز عوارض منجر شود. مقایسه اثر ملاتونین و گاباپنتین بر درد و اضطراب حین جراحی کاتاراکت تحت بیحسی توپیکال هدف اصلی این مطالعه است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه کارآزمایی بالینی یک سوکور بر روی ۸۱ بیمار کاندید جراحی کاتاراکت به روش فیکوآمولسیفیکاسیون در مرکز آموزشی و درمانی امیرالمومنین رشت در سالهای ۹۳ و ۹۴ با بیحسی توپیکال انجام شد. بیماران بصورت تصادفی به یکی از سه گروه مطالعه وارد شدند. ۲۷ نفر ۶ میلی گرم قرص ملاتونین، ۲۷ نفر ۶۰۰ میلی گرم کپسول گاباپنتین و ۲۷ نفر دارونما ۹۰ دقیقه پیش از ورود به اتاق عمل دریافت نمودند. در اتاق عمل گروه دارونما ۱ میلی گرم میدازولام دریافت نمودند و به تمام بیماران ۵، میکروگرم فنتانیل به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار داده شد. طی عمل، در صورت ابراز درد توسط بیمار (مقیاس دیداری درد بیشتر از ۳) دوز فنتانیل تکرار شده و در پرسشنامه ثبت گردید. درد و اضطراب در زمان تجویز دارو، هنگام ورود به اتاق عمل، ۱۵ دقیقه پس از شروع جراحی مورد ارزیابی قرار گرفت. میزان آرام بخشی در زمان تجویز دارو، هنگام ورود به اتاق عمل، زمان بیحسی توپیکال، ۱۵ دقیقه پس از شروع جراحی و در ریکاوری بررسی شد.

**یافته‌ها:** در مطالعه حاضر در سه گروه از نظر متغیرهای زمینه‌ای (سن و جنس و بیماری زمینه‌ای) و نیز میزان اضطراب و درد آرام بخشی تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد. در مقاطع زمانی مورد بررسی تفاوت بین شدت درد در زمان ورود به اتاق عمل و ترخیص از ریکاوری دیده شد (۰/۰۰۱ و ۰/۰۰۱).

اما در زمان دریافت دارو تفاوت آماری معنی‌داری بین شدت درد در سه گروه دیده نشد. از نظر شدت اضطراب بین سه گروه در ورود به اتاق عمل تفاوت معنی‌دار بود (۰/۰۳۴) اما در زمان ترخیص از ریکاوری تفاوت آماری معنی‌داری از نظر اضطراب دیده نشد. (۰/۳۱۶) نتیجه‌گیری: پیش درمانی با ملاتونین، گاباپنتین و میدازولام اضطراب را به میزان مشابهی در بیماران کاهش می‌دهد. به‌علاوه تک دوز گاباپنتین یا ملاتونین بعنوان پیش دارو به کاهش امتیاز درد نیز در بیماران منجر می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** درد، اضطراب، ملاتونین، گاباپنتین، کاتاراکت، فیکوآمولسیفیکاسیون

نویسنده مسئول: سودابه حدادی، متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه- دانشگاه علوم پزشکی گیلان

پست الکترونیک: So\_haddadi@yahoo.com

## مقدمه

آب مروارید یا کاتاراکت عبارت از کدورت یا مات شدن عدسی چشم است که در کنار بیماریهای قلبی و آرتروز یکی از علل شایع ناتوانی در سالمندان محسوب می‌شود<sup>(۱)</sup>. شیوع کاتاراکت در افراد بالای ۴۰ سال در امریکا ۲۰/۵ میلیون نفر، در افراد بالای ۵۰ سال در چین ۲۳/۳ درصد گزارش شده است<sup>(۱)</sup>. کاتاراکت عامل حداقل ۵۰ درصد موارد نابینایی در سراسر جهان است<sup>(۲،۴)</sup>. بدین سبب جراحی کاتاراکت یکی از شایعترین جراحی‌هایی است که در افراد مسن انجام می‌شود.

اگرچه بی‌حسی‌های ناحیه‌ای نظیر بلوک رتروبولبار، پری بولبار برای جراحی‌های چشمی سبب بی‌حرکتی چشم حین جراحی می‌شوند، آرام بخشی مناسب برای کاهش اضطراب و درد بیمار برای انجام بلوک و حین عمل لازم است. لیکن امروزه بصورت گسترده‌ای از بیحسی توپیکال برای جراحی کاتاراکت استفاده می‌شود<sup>(۵)</sup>. تفاوت روش پری بولبار و رتروبولبار با بی‌حسی توپیکال این نکته می‌باشد که در بیحسی توپیکال حرکات چشم بیمار از بین نرفته و در هنگام جراحی نیاز به همکاری بیمار وجود دارد؛ لذا این امر مستلزم انتخاب یک داروی آرامبخش مناسب برای کاهش درد و اضطراب بیمار جهت همکاری و تسهیل انجام جراحی می‌باشد.

هدف اصلی از آرام بخشی در جراحی چشمی آماده‌سازی بیمار برای آرام ماندن در حین تزریق بی‌حسی و جراحی می‌باشد<sup>(۶)</sup>. آرام بخشی ناکافی و یا عمیق هر دو ممکن است منجر به حرکت ناکهانی بیمار و متعاقباً بروز عوارض خطرناکی برای بیمار شود. داروهای متفاوتی از جمله پروپوفول، بنزودیازپین‌ها، اوپیوم‌ها و دکسمتومیدین برای آرام بخشی مورد استفاده قرار می‌گیرند<sup>(۷،۸،۹)</sup>. اما هر کدام از آنان محدودیت‌هایی دارند که منجر به اختلال در همکاری بیماران در حین جراحی می‌شوند که این موضوع سبب می‌شود که این داروها از عوامل آرام بخشی ایده آل در کنترل حین عمل فاصله بگیرند. بنابراین فواید درمانی بالقوه داروهای درمانی جدید می‌بایست مورد ارزیابی قرار بگیرد<sup>(۹-۱۱)</sup>. چندین مطالعه بیان نموده‌اند که ملاتونین و گاباپنتین می‌توانند به عنوان داروهای جدیدی برای آرام بخشی قبل از عمل کاتاراکت مورد

استفاده قرار گیرند<sup>(۸،۱۲،۱۳)</sup>. ملاتونین یا انستیل‌متوکسی تریپتامین اساساً یک نوروهومون می‌باشد که توسط غده پینه آل تولید می‌شود و ممکن است به عنوان یک عامل غیراعتیادآور در طول روز خواب آور باشد؛ اما نتایج مطالعات انجام شده بر روی آن هنوز مورد بحث است<sup>(۱۴)</sup>. علاوه بر غده پینه آل به عنوان مکان اصلی تولید ملاتونین، چشم‌ها نیز به عنوان ارگان دیگری که این ماده را تولید می‌کنند در نظر گرفته می‌شوند<sup>(۱۵)</sup> برخی مطالعات گزارش نموده‌اند که ملاتونین به عنوان داروی بیهوشی پیش از عمل سبب آرام‌بخشی و کاهش اضطراب پیش از عمل بدون اختلال شناختی مانند حافظه و یادآوری می‌شود<sup>(۱۶،۱۷)</sup>.

گاباپنتین (آلفا ۲ دلتا بلوک کننده کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ) برای اولین بار در سال ۱۹۹۳ برای درمان تشنج در کنار سایر داروهای آنتی اپی لپتیک مطرح شد. بر اساس مطالعات نشان داده شده است که گاباپنتین نقش موثری بر کنترل درد مزمن، کنترل درد بعد از عمل، کاهش پاسخ همودینامیک به اینتوباسیون اندوتراکیال، کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل، کاهش اضطراب پیش از عمل و دلیریوم بعد از عمل دارد<sup>(۱۸،۱۹)</sup>. همچنین به نظر می‌رسد که گاباپنتین یک کاهنده اضطراب بدون اثرات فراموشی می‌باشد که از فواید مهم آن در افراد مسن می‌باشد<sup>(۲۰)</sup>. با توجه به اینکه تاکنون بررسی‌های محدودی در زمینه بررسی اثر این دو دارو بر درد و اضطراب در جراحی کاتاراکت انجام شده است، این مطالعه رابا هدف مقایسه اثر ملاتونین و گاباپنتین بر درد و اضطراب حین جراحی کاتاراکت به روش فیکوتحت بیحسی توپیکال در بیمارستان امیرالمومنین رشت در سالهای ۹۳ و ۹۴ انجام دادیم.

## مواد و روش‌ها

پس از اخذ مجوز از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گیلان و ثبت در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT2015031121436N1)، این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی یک سوکور بر روی ۸۱ بیمار طبقه بندی انجمن بیهوشی امریکا ۱ و ۲ و ۳ مبتلا به کاتاراکت که جهت انجام جراحی به روش فیکومولسیفیکاسیون به

اضطراب که از صفر تا ۱۰ تقسیم شده و صفر نشانه کاملاً آرام و ۱۰ نشانه حداکثر اضطراب است، تعیین شد. میزان آرام بخشی توسط معیار ۴ امتیازی شامل صفر = حرکت سر، دست‌ها و تنه؛ ۱ = حرکت آرام بازوها؛ ۲ = درهم شدن خفیف چهره در اثر درد، ۳ = کاملاً آرام بررسی شد. حین جراحی و ریکاوری مونیترینگ فشار خون، پالس اکسی متری، ضربان قلب، آرام بخشی، عوارض جانبی داروها و تهوع و استفراغ در کلیه زمانها و فواصل زمانی (T1-T5) مورد بررسی واقع شد. بیحسی توپیکال (توسط چکاندن ۳ نوبت قطره چشمی تتراکایین ۰/۵ درصد با فواصل ۵ دقیقه) و جراحی کاتارکت توسط چشم پزشک ماهری که از گروه بندی بیماران اطلاعی نداشت، انجام شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل: نیاز به بیهوشی عمومی (عدم همکاری بیمار و اطاعت از دستورات، کاهش درصد اشباع اکسیژن خون شریانی و...)، آلرژی به هر کدام از داروهای مورد استفاده و عدم همکاری بیمار در پاسخ به سوالات در هر کدام از مراحل مطالعه یا حین جراحی بود. پس از جمع‌آوری داده‌ها، اطلاعات وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ شده و آنالیز انجام شد و عدد پی کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. سیر تغییرات شدت اضطراب، درد و امتیاز آرام بخشی و تغییرات ضربان قلب و فشارخون شریانی توسط آزمون اندازه‌گیری‌های مکرر و آنالیز واریانس یک طرفه آنالیز واریانس یک طرفه انجام شد. مقایسه توزیع فراوانی از نظر جنس، میانگین سنی و بیماری زمینه‌ای توسط آزمون مجذور کای انجام شد.

#### یافته‌ها

در مطالعه حاضر ۸۱ بیمار در سه گروه ۲۷ نفره (گاباپنتین، میدازولام و ملاتونین) مورد ارزیابی قرار گرفتند. مشخصات دموگرافیک بیماران سه گروه مطابق جدول شماره ۱ می‌باشد و تفاوت آماری معنی‌داری بین سه گروه دیده نشد. درمقایسه سیر تغییرات میانگین تعداد ضربان قلب و اکسیژن خون شریانی در سه گروه بیماران تحت عمل جراحی کاتارکت دریافت‌کننده پیش‌داری میدازولام، گاباپنتین و ملاتونین بیشترین کاهش در ضربان قلب در گروه میدازولام دیده شد ( $P=0/006$ ) گرچه

بیمارستان امیرالمومنین رشت در سال ۹۳ و ۹۴ مراجعه کردند، و از بیحسی توپیکال برای آن‌ها استفاده گردید، انجام شد. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل بیماران با سابقه بیماری کبدی یا کلیوی، کونفوزیون، دمانس، عدم برقراری ارتباط کلامی، استفاده مزم از نارکوتیک‌ها، درمان با باربیتورات‌ها و یا داروهای آنتی‌سایکوتیک، آلرژی و کنتراندیکاسیون تجویز هر کدام از داروهای مورد استفاده، ضعف بینایی در چشمان عمل‌نکرده، شاخص توده بدنی زیر ۱۸/۵ و یا بالای ۳۰ بود. روش محاسبه حجم نمونه در هر گروه بر اساس مطالعات مشابه<sup>(۱۴، ۸)</sup> طبق فرمول زیر بود:

$$N = ((Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 * (S_{12} + S_2^2)) / (M_1 - M_2)^2 = 27$$

بیماران به صورت تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند: ۲۷ نفر دریافت‌کننده ۶ میلی گرم قرص ملاتونین (ساخت شرکت ای‌اس‌آی ایتالیا)، ۲۷ نفر دریافت‌کننده ۶۰۰ میلی گرم کپسول گاباپنتین (ساخت شرکت داروپخش ایران) و ۲۷ نفر دارونما (شاهد) ۹۰ دقیقه پیش از ورود به اتاق عمل دریافت نمودند. در اتاق عمل گروه دارونما ۱ میلی گرم آمپول میدازولام (ساخت شرکت داروپخش ایران) دریافت نمودند و به تمام بیماران ۵، ۰ میکروگرم فنتانیل به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار داده شد. طی عمل، در صورت ابراز درد توسط بیمار (مقیاس دیداری درد بیشتر از ۳) دوز فنتانیل تکرار شده و در پرسشنامه ثبت گردید. باتوجه به تاثیر آرام بخشی میدازولام از آن به عنوان دارو در گروه شاهد، جهت مقایسه آرام بخشی استفاده شد. بیمار و فرد ارزیابی‌کننده از نوع داری تجویز شده مطلع نبودند اما متخصص بیهوشی مسئول بیمار از داری تجویزی به منظور مراقبت از بیمار و درمان عوارض احتمالی آگاه بود. میزان درد و اضطراب قبل از تجویز دارو (T1)، ۹۰ دقیقه بعد از تجویز دارو و هنگام ورود به اتاق عمل (T2) و در زمان بعد از عمل هنگام ترخیص از ریکاوری (T5) ارزیابی شد. میزان آرام بخشی نیز در زمان T1، T2، در زمان بلوک توپیکال (T3)، ۱۵ دقیقه بعد از شروع جراحی (T4) و T5 مورد ارزیابی قرار گرفت. میزان درد توسط مقیاس کلامی درد که از ۰ تا ۱۰ تقسیم شده و صفر نشانه بدون درد و ۱۰ نشانه حداکثر درد است، تعیین شد. میزان اضطراب توسط مقیاس کلامی

به اتاق عمل کاهش دادند. همچنین از نظر میزان آرام اثر ملاتونین کمتر از گاباپنتین و میدازولام بود. تاثیرات ضد اضطرابی ملاتونین ممکن است در ارتباط با فعال سازی سیستم گابا باشد. صورتی که ملاتونین افزایش قابل توجه و وابسته به دوزی در غلظت گابا در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می کند. یکی از یافته های مطالعه حاضر، توانایی گاباپنتین در ایجاد کاهش آماری معنادار و از لحاظ بالینی با اهمیت، در امتیاز اضطراب پیش از عمل بود. یافته ای که موافق با نتایج مطالعات پیشین بود<sup>(۲۱-۲۴)</sup>. در مطالعه کامو گزارش شده که امتیاز درد در گروه ملاتونین به صورت معناداری نسبت به گروه شاهد پایین تر بود<sup>(۲۵)</sup> که همسو با نتایج مطالعه حاضر است. یوسف و همکاران در یک آنالیز سیستمیک کارآزمایی های بالینی مشاهده کردند که تاثیرات آنالژیک ملاتونین در طی دوره پیش از جراحی محدود بود و نتایج همچنان بحث بر انگیز است<sup>(۲۶)</sup> ولی در مطالعه حاضر کاهش امتیاز درد در گروه ملاتونین دیده شد. در مطالعه ما، یک دوز خوراکی گاباپنتین یا ملاتونین، به عنوان پیش دارو قبل از عمل داده شد. درد حین عمل در این دو گروه کمتر بود و بیماران در انجام بیحسی توپیکال نسبت به گروه میدازولام با آرام بخشی بیشتری همراه بودند. این نتایج همچنین با چندین مطالعه دیگر هماهنگ می باشد که در آنها گاباپنتین در کاهش نمره درد و کاهش مصرف مورفین در اوایل دوره پس از عمل همراه بوده است<sup>(۲۷-۲۹)</sup>.

کونگ و همکاران در یک آنالیز جامع کارآزمایی های بالینی واجد شرایط اعلام کردند که بروز آرام بخشی در بیمارانی که به عنوان داروی قبل از عمل، گاباپنتین دریافت نمودند به طور معنا داری بالاتر از میدازولام بود حال آن که در مطالعه حاضر آرام بخشی گروه ملاتونین بهتر از گاباپنتین و گروه کنترل بود<sup>(۲۹)</sup>. گاباپنتین می تواند در آزادسازی نوروترانسمیترها از نورون های حسی، که یک پروسه وابسته به کلسیم می باشد، مداخله و بی دردی ایجاد کند<sup>(۲۸، ۲۹)</sup>. پیش درمانی با گاباپنتین، از رخ دادن هایپیرآلژی پیشگیری می کند که بیان کننده اثر پیشگیرانه گاباپنتین از درد است که منطبق با نتایج مطالعه حاضر می باشد<sup>(۳۰)</sup>. در مطالعه حاضر دیده شد که گاباپنتین و ملاتونین خواص بی دردی بیشتری نسبت به میدازولام

در هر سه گروه سیر تغییرات کاهنده و معنی دار بوده است ولی بیشترین کاهش اشباع اکسیژن خون شریانی در گروه میدازولام دیده شد. (نمودار ۱ و ۲) (بدون نیازی به مداخله درمانی). در مقایسه سه گروه از نظرسیر تغییرات آرام بخشی در سه گروه بیماران تفاوت آماری معنی داری بین گروه ها دیده شد بصورتی که در دو گروه ملاتونین و میدازولام آرام بخشی بیماران بیشتر بود. ( $P=0/0001$ ) (جدول ۲) همچنین بر اساس جدول شماره ۳ تفاوت آماری معنی داری در سیر تغییرات شدت درد در بین سه گروه بیماران دریافت کننده پیش داروی میدازولام، گاباپنتین و ملاتونین دیده شد ( $P=0/0001$ ). در هر یک از مقاطع زمانی مورد بررسی نیز تفاوت بین شدت درد در بین سه گروه بیماران تحت عمل جراحی کاتاراکت دیده شد به این صورت که در زمان ورود به اتاق عمل، هنگام ترخیص از ریکاوری، تفاوت آماری معنی داری بین میانگین شدت درد در سه گروه دیده شد ( $P=0/0001$  و  $P=0/0001$ ) اما در مقطع زمانی ۹۰ دقیقه قبل از شروع جراحی (زمان دریافت دارو) تفاوت آماری معنی داری بین میانگین شدت درد در سه گروه دیده نشد ( $P=0/142$ ).

همچنین نتایج مطالعه ما نشان داد تفاوت آماری معنی داری در سیر تغییرات شدت اضطراب در بین سه گروه بیماران دریافت کننده پیش داروی میدازولام - گاباپنتین - ملاتونین دیده می شود ( $P=0/011$ ). (جدول ۴) در بررسی تفاوت بین شدت اضطراب بین سه گروه بیماران تحت عمل جراحی کاتاراکت دریافت کننده پیش داروی میدازولام، گاباپنتین و ملاتونین دیده شد که در مقطع زمانی ورود به اتاق عمل، تفاوت آماری معنی داری بین میانگین شدت اضطراب در سه گروه وجود دارد ( $P=0/034$ ) اما ۹۰ دقیقه قبل از عمل (دریافت دارو) و هنگام ترخیص از ریکاوری تفاوت آماری معنی داری بین میانگین شدت اضطراب در سه گروه دیده نشد ( $P=0/118$  و  $P=0/316$ ). (جدول شماره ۳)

#### بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که هر سه داروی ملاتونین، گاباپنتین و میدازولام، اضطراب را بخصوص در زمان ورود

هیپوکسی مغزی می‌باشند اما گاهی موجب دپرسیون تنفسی و بندرت باعث افت فشار خون می‌گردد. مکانیسم اثرات مختلف دارو احتمالاً ناشی از زیر گروه‌های متفاوت رسپتورهای داروست<sup>(۹)</sup>. در مطالعه فاسولاکی و همکاران، بیماران تحت درمان با گاباپنتین (۱۶۰۰ میلی گرم) فشار خون شریانی سیستولی و دیاستولی پایین تری در طی ۱۰ دقیقه اول بعد از اینتوبه کردن اندوتراکئال در مقایسه با دارونما بدون هیچ تاثیر آشکاری بر تغییرات ضربان قلب داشتند<sup>(۳۷)</sup>. همچنین در مطالعه ممیس و همکارانش، تجویز ۸۰۰ میلی گرم از گاباپنتین به بیماران به عنوان پیش دارو کاهش معناداری را در فشار متوسط شریانی و ضربان قلب در طی ۱۰ دقیقه اول پس از لوله گذاری تراشه در مقایسه با ۴۰۰ میلی گرم از گاباپنتین و دارونما سبب شد<sup>(۳۰)</sup>. گرچه در مطالعه ما تعداد ضربان قلب و فشار خون شریانی در گروه میدازولام نسبت به دو گروه دیگر به طور معنی داری پایین تر بود اما از نظر بالینی این اختلاف میان گروه‌ها قابل توجه نبود.

### نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پره مدیکاسیون با ملاتونین کاهش اضطراب و آرام بخشی بهتری نسبت به گاباپنتین و میدازولام ایجاد می‌کند. به علاوه، تک دوز گاباپنتین یا ملاتونین تجویز شده به عنوان درمان دارویی پیش از عمل درد و اضطراب را بیشتر از میدازولام کاهش می‌دهد که این اثر همراه با آرام بخشی بیشتری در طی بیحسی توپیکال بود. به منظور تعیین اثرات بی دردی ترکیب ملاتونین و گاباپنتین به عنوان پیش دارو طی جراحی کاتاراکت مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

حین انجام جراحی کاتاراکت تحت بیحسی توپیکال دارند. به علاوه گاباپنتین با کاهش بیشتری در اضطراب همراه بود. یکی از محدودیت‌های مهم در مطالعه ما درد مختصر پس از جراحی کاتاراکت بود که بررسی درد پس از عمل را عملاً ناممکن می‌ساخت. محدودیت دیگر مطالعه حاضر جمعیت مورد بررسی مابود. درد در افراد مسن معمولاً به دلیل اختلال عملکرد شناختی و افسردگی کمتر گزارش می‌شود<sup>(۳۰)</sup>.

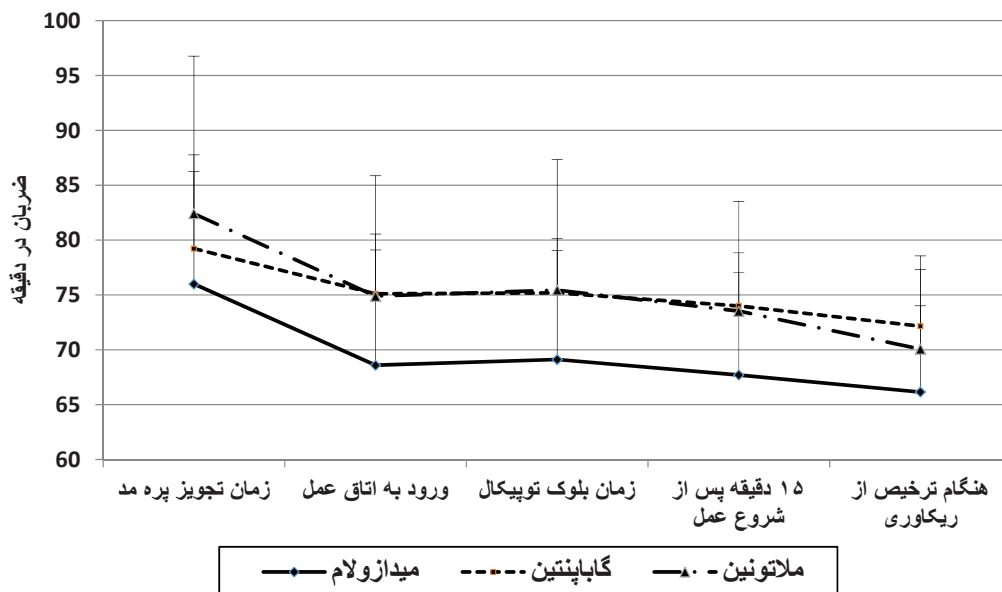
در مطالعه ما، مقایسه تغییرات همودینامیک طی بیحسی توپیکال و جراحی تغییر معناداری را از لحاظ آماری در بین سه گروه آشکار ساخت. به طور کلی در بررسی ضربان قلب اگر چه در سه گروه پیش از دریافت دارو ارتباط معنی داری نداشت اما در زمان‌های ورود به اتاق عمل، زمان بلوک تاپیکال، ۱۵ دقیقه پس از شروع عمل و هنگام ترخیص از ریکاوری کمترین ضربان قلب در تمامی این زمان‌ها در گروه دریافت کننده میدازولام بدست آمد و دو گروه دیگر تفاوت چندانی نسبت به یکدیگر نداشتند. همچنین در بررسی فشار خون شریانی در سه گروه پیش از دریافت دارو اختلاف معنی داری مشاهده نشد اما در زمان‌های ورود به اتاق عمل، زمان بلوک تاپیکال و ۱۵ دقیقه پس از شروع عمل گروه بیماران دریافت کننده میدازولام به نسبت گروه دیگر فشار خون شریانی پایین تری را داشتند. به طور کلی میانگین تعداد ضربان قلب و فشار خون شریانی در گروه میدازولام نسبت به گروه دیگر به طور معنی داری پایین تر بود اما از نظر بالینی این اختلاف میان گروه‌ها قابل توجه نبود. میدازولام یک داروی آرامبخش از دسته بنزودیازپین‌هاست که با شروع اثر سریع و کوتاه مدت می‌باشد. اثرات دیگر میدازولام خواب آوری، فراموشی، اثر ضد تشنج و همچنین اثر حفاظتی وابسته به مقدار بر علیه

جدول شماره ۱. مشخصات دموگرافیک سه گروه بیماران

عدد پی	ملاتونین		گاباپنتین		میدازولام		
	۳۷	۱۰	۴۴/۴	۱۲	۶۶/۷	۱۸	
۰/۰۷۷							جنس مرد (تعداد، درصد)
۰/۰۶۷	۷	۵۸	۶	۵۳	۸	۵۵	سن (میانگین، انحراف معیار)
۰/۳۰۹	۷۷/۸	۲۱	۸۵/۲	۲۳	۹۲/۶	۲۵	بیماری زمینه‌ای (تعداد، درصد)

جدول شماره ۲. مقایسه سیر تغییرات امتیاز آرام بخشی در سه گروه

عدد پی	گروه			مقطع زمانی
	ملاتونین	گاباپنتین	میدازولام	
۰/۰۴۲	۰/۳ ± ۰/۴۶	۰/۵۹ ± ۰/۵	۰/۵۹ ± ۰/۵	زمان تجویز پیش دارو
۰/۰۰۱	۲/۲۲ ± ۰/۵۷	۲/۲۶ ± ۰/۴۴	۲/۷۴ ± ۰/۴۴	ورود به اتاق عمل
۰/۰۰۰۱	۲/۸۱ ± ۰/۳۹	۲/۱۵ ± ۰/۶۶	۲/۵۶ ± ۰/۵	زمان بلوک توپیکال
۰/۰۰۰۱	۲/۹۳ ± ۰/۲۶	۲/۵۶ ± ۰/۵	۳/۰ ± ۰/۰	۱۵ دقیقه پس از شروع عمل
۰/۰۰۰۲	۲/۸۹ ± ۰/۳۲	۲/۵۶ ± ۰/۵	۲/۸۹ ± ۰/۳۲	هنگام ترخیص از ریکاوری
	P=۰/۰۰۰۱			برآورد آماری بین گروهی



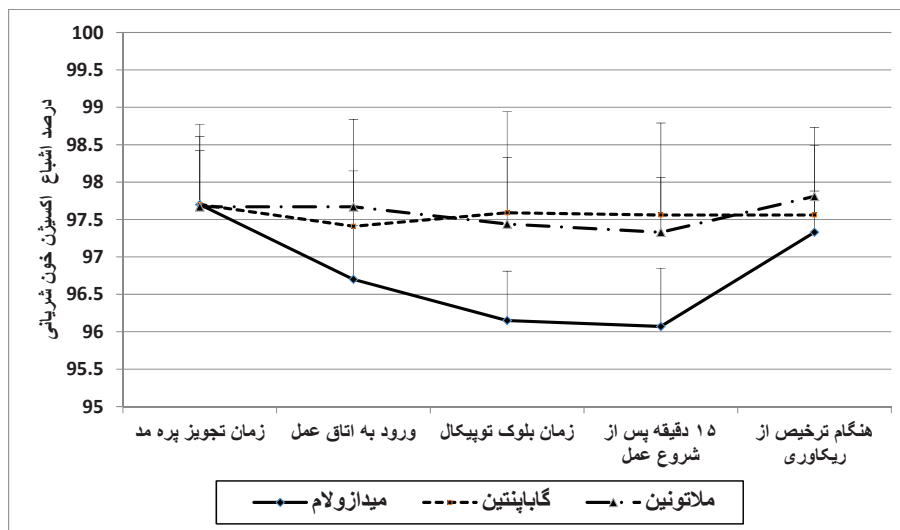
نمودار شماره ۱. مقایسه سیر تغییرات میانگین تعداد ضربان قلب در دقیقه در سه گروه بیماران تحت عمل جراحی کاتاراکت دریافت کننده پیش داروی میدازولام، گاباپنتین و ملاتونین تفاوت آماری معنی داری در سیر تغییرات تعداد ضربان قلب در دقیقه در بین سه گروه بیماران دریافت کننده پیش داروی میدازولام - گاباپنتین - ملاتونین دیده می شود (P=۰/۰۰۶).

در هر یک از مقاطع زمانی مورد تحقیق نیز بررسی تفاوت بین تعداد ضربان قلب در دقیقه در بین سه گروه بیماران تحت عمل جراحی کاتاراکت دریافت کننده پیش داروی میدازولام، گاباپنتین و ملاتونین با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه مشاهده شد که در مقاطع زمانی هنگام ورود به اتاق عمل - در زمان بلوک توپیکال - ۱۵ دقیقه پس از شروع عمل و همچنین در هنگام ترخیص از ریکاوری تفاوت آماری معنی داری بین میانگین تعداد ضربان قلب در دقیقه در سه گروه دیده می شود (P=۰/۰۱۸ و P=۰/۰۲۴ و P=۰/۰۱۲ و P=۰/۰۱۲).



جدول شماره ۳. مقایسه سیر تغییرات شدت درد در مقیاس دیداری بین سه گروه

مقطع زمانی	گروه		
	میدازولام	گاباپنتین	ملاتونین
زمان تجویز پیش‌دارو	$7/74 \pm 1/05$	$7/37 \pm 0/88$	$7/07 \pm 1/61$
ورود به اتاق عمل	$3/74 \pm 1/05$	$4/37 \pm 0/68$	$3/3 \pm 1/17$
هنگام ترخیص از ریکاوری	$1/15 \pm 0/66$	$1/56 \pm 0/5$	$0/78 \pm 0/69$
برآورد آماری بین گروهی	$P=0/0001$		



**نمودار شماره ۲.** مقایسه سیر تغییرات میانگین درصد اشباع اکسیژن خون شریانی در سه گروه بیماران تحت عمل جراحی کاتاراکت دریافت‌کننده پیش‌داروی میدازولام، گاباپنتین و ملاتونین سیر تغییرات میانگین درصد اشباع اکسیژن خون شریانی در مقاطع زمانی مورد تحقیق در گروه بیماران تحت عمل جراحی کاتاراکت دریافت‌کننده پیش‌داروی گاباپنتین دیده نمی‌شود ( $P=0/219$ ) همچنین تفاوت آماری معنی‌داری در سیر تغییرات درصد اشباع اکسیژن خون شریانی در بین سه گروه بیماران دریافت‌کننده پیش‌داروی میدازولام، گاباپنتین و ملاتونین دیده می‌شود ( $P=0/0001$ ). در هر یک از مقاطع زمانی مورد تحقیق نیز بررسی تفاوت بین درصد اشباع اکسیژن خون شریانی در بین سه گروه بیماران تحت عمل جراحی کاتاراکت دریافت‌کننده پیش‌داروی میدازولام، گاباپنتین و ملاتونین مشاهده شد که در مقاطع زمانی هنگام ورود به اتاق عمل، در زمان بلوک توپیکال، ۱۵ دقیقه پس از شروع عمل تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین درصد اشباع اکسیژن خون شریانی در سه گروه دیده می‌شود ( $P=0/0001$  و  $P=0/0001$  و  $P=0/0001$ ) اما در مقاطع زمانی ۹۰ دقیقه قبل از دریافت دارو، هنگام ترخیص از ریکاوری تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین درصد اشباع اکسیژن خون شریانی در سه گروه مورد تحقیق دیده نمی‌شود ( $P=0/105$  و  $P=0/14$ ).

جدول شماره ۴. مقایسه سیر تغییرات شدت اضطراب در مقیاس دیداری در سه گروه

عدد پی	گروه			مقطع زمانی
	ملاتونین	گاباپنتین	میدازولام	
۰/۱۱۸	۱/۳ ± ۰/۸۳۲	۱/۰ ± ۰/۰	۱/۱۵ ± ۰/۳۶	زمان تجویز پره مد
۰/۰۳۴	۰/۸۵ ± ۰/۵۳	۰/۷ ± ۰/۴۶	۱/۰ ± ۰/۰	ورود به اتاق عمل
۰/۳۱۶	۰/۵۲ ± ۰/۷۵	۰/۷ ± ۰/۴۶	۰/۷۴ ± ۰/۴۴	هنگام ترخیص از ریکاوری
	=۰P/۰۱۱			برآورد آماری بین گروهی

## References

- Sahebalzamani M, Koosha S, Heydari M, safavi M, Farshid P, Esmaili I. [The study of participating factors of age- related cataract among patients referred to ophthalmology centers under supervision of Tehran University of medical sciences )Persian(]. Medical Sciences. 2011;20(4):273-7.
- Javadi MA, Rezaei A, Karimian F. [ Prevalence of cataract in people above 40 years old resident in Tehran (Persian)]. Bina Ophthalmology 2004; 9: 309-17.
- Soudi S .[Cataract (Persian)]. Tehran: Hayan-Abasaleh; 2006.
- Armstrong R. Genetics of cataract. Cataract 2005; 22: 25-7.
- Ayoglu H, Altunkaya H, Ozer Y. Dexmedetomidine sedation during cataract surgery under regional anaesthesia. Br J Anaesth 2007;99:448.
- Marzban S, Hadadi S, Parvizi A. [Anesthesia for Eye and ENT surgeries (persian)]. Gap Publication 2007:2-11
- Aliya A, Fauzia AK, Aziza H. Comparison of two sedation techniques in patients undergoing surgical procedures under regional anaesthesia. J Pak Med Assoc 2007;57:548-52.
- Khezri MB, Oladi MR, Atlasbaf A. Effect of melatonin and gabapentin on anxiety and pain associated with retrobulbar eye block for cataract surgery: A randomized double-blind study. Indian J Pharmacol 2013; 45(6): 581-6.
- Alhashemi JA. Dexmedetomidine vs midazolam for monitored anaesthesia care during cataract surgery. Br J Anaesth 2006;96:722-6.
- Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, Abrishami A, Chung F. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period. Anesthesiology 2010;113:968-76.
- Kong VK, Irwin MG. Gabapentin: A multimodal perioperative drug? Br J Anaesth 2007;99:775-86.
- Clarke H, Kirkham KR, Orser BA, Katznelson R, Mitsakakis N, Ko R, Snyman A, Ma M, Katz J. . Gabapentin reduces preoperative anxiety and pain catastrophizing in highly anxious patients prior to major surgery: a blinded randomized placebo-controlled trial. Can J Anaesth 2013;60(5):432-43.
- El Bakry A, Marey H. The effect of gabapentin premedication on pain and anxiety during cataract surgery under peribulbar block. Egypt J Anaesthesia 2012;28:43-7.
- Ismail SA, Mowafi HA. Melatonin provides



- anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. *Anesth Analg* 2009;108(4):1146-51.
15. 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 J Ophthalmol* 2013;61(7):319-24.
  16. Alarma-Estrany P, Pintor J. Melatonin receptors in the eye: Location, second messengers and role in ocular physiology. *Pharmacol Ther* 2007;113:507-22.
  17. Zawilska JB, Lorenc A, Berezinska M, Vivien-Roels B, Pévet P, Skene DJ. Diurnal and circadian rhythms in melatonin synthesis in the turkey pineal gland and retina. *Gen Comp Endocrinol* 2006;145:162-8.
  18. Otmani S, Demazières A, Staner C, Jacob N, Nir T, Zisapel N, Staner L. Effects of prolonged-release melatonin, zolpidem, and their combination on psychomotor functions, memory recall, and driving skills in healthy middle aged and elderly volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:693-705.
  19. Naguib M, Gottumukkala V, Goldstein P. Melatonin and anesthesia: A clinical perspective. *J Pineal Res* 2007;42:12-21.
  20. Kong VKF, Irwin MG. Gabapentin: a multimodal perioperative drug? *British J Anaesth* 2007;99(6):775-86.
  21. Turan A, Kaya G, Karamanlioglu B, Z. Pamukçul and C. C. Apfel. Effect of oral gabapentin on postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2006;96:242-6.
  22. Ménigaux C, Adam F, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth Analg*. 2005;100:1394-9.
  23. Pollack MH, Matthews J, Scott EL. Gabapentin as a potential treatment for anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 1998;155:992-3.
  24. Pande AC, Pollack MH, Crockatt J, Greiner M, Chouinard G, Lydiard RB, et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:467-71.
  25. Caumo W, Levandovski R, Hidalgo M. 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. *J Pain* 2009;10:100-8.
  26. Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, Abrishami A, Chung F. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period. *Anesthesiology* 2010;113:968-76.
  27. Fassoulaki A, Triga A, A Melemini A, Sarantopoulos C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2005;101:1427-32.
  28. Otmani S, Demazie' A, Staner C, Jacob N, Nir T, Zisapel N, et al. Effects of prolonged-release melatonin, zolpidem, and their combination on psychomotor functions, memory recall, and driving skills in healthy middle aged and elderly volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23:693-705.
  29. Kong VK, Irwin MG. Gabapentin: A multimodal perioperative drug? *Br J Anaesth*. 2007;99:775-86.
  30. Memis D, Turan A, Karamanlyođlu B, Seker S, Tu're M. Gabapentin reduces cardiovascular responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:686-90.

## Comparing the effect of preoperative Melatonin vs. Gabapentin on pain and anxiety in patients undergoing cataract surgery( Phacoemulsification) with topical anesthesia

Shideh Marzban<sup>1</sup>, Soudabeh Hadadi<sup>1\*</sup>, Pegah Taherifar<sup>2</sup>, Zahra Atrkar Roshan<sup>3</sup>, Arman Parvizi<sup>4</sup>, Mohamadreza Panjtan Panah<sup>5</sup>

1. Associate professor, Anesthesiology and intensive care department, Guilan University of Medical Sciences, Rasht

2. Resident of Anesthesiology, Guilan University of Medical Sciences, Rasht

3. Assistant professor of Statistics, Guilan University of Medical Sciences, Rasht

4. Assistant professor, Anesthesiology and intensive care department, Guilan University of Medical Sciences, Rasht

5. Ophthalmologist, Guilan University of Medical Sciences, Rasht

### ABSTRACT

**Aim and Background:** The main purpose of sedation in patients under ocular surgery is preparing them to stay calm. Inadequate or deep sedation may lead to patient's sudden movement and subsequent serious complications. This study was performed to compare the effect of Melatonin and Gabapentin on pain and anxiety during cataract surgery under topical anesthesia.

**Methods and Materials:** This study was a single blinded clinical trial conducted on 81 patients undergoing cataract surgery with topical anesthesia in Amir-al-Momenin Academic Hospital in 2014. Patients were randomly assigned into 3 groups: 27 patients received 6 mg Melatonin, 27 patients received 600 mg Gabapentin, and 27 patients were on placebo (control) 90 minutes pre-operatively. In operation room (OR), placebo group received 1 mg Midazolam; and all patients received 0.5 mic/kg Fentanyl. Pain and anxiety were evaluated on premedication time (T1), in the OR (T2), and post-operatively (T5). Sedation was evaluated at T1, T2, at the time of topical anesthesia (T3), 15 minutes after the start of surgery (T4) and T5.

**Findings:** In our study, there was no statistically significant difference in demographic variables and the intensity of anxiety and pain before surgery among the three groups. There was a significant difference between mean pain score among the groups while entering the OR and discharge from recovery ( $p=0.001$  and  $p=0.0001$ ). The intensity of anxiety among the groups showed a significant difference at the time of entering the OR ( $p=0.034$ ). However, there was no significant difference regarding anxiety among the three groups at discharge time ( $p=0.316$ ).

**Conclusions:** The results show that pretreatment with Melatonin-Gabapentin and Midazolam decrease anxiety scores to the same extent when Midazolam is used. In addition, a single dose of Gabapentin or melatonin as pre-medication reduces pain intensity in patients.

**Keywords:** pain, anxiety, Melatonin, Gabapentin, Cataract surgery, phacoemulsification

► Please cite this paper as:

Marzban S, Hadadi S, Taherifar P, Atrkar Roshan Z, Parvizi A, Panjtan Panah M. [Comparing the effect of preoperative Melatonin vs. Gabapentin on pain and anxiety in patients undergoing cataract surgery( Phacoemulsification) with topical anesthesia (persian)]. J anesth pain 2016;6(4): 1-10.

**Corresponding Author:** Soudabeh Hadadi, Associate professor, Anesthesiology and intensive care department, Guilan University of Medical Sciences, Rasht

**Email:** So\_haddadi@yahoo.com