

## تأثیر نئوستیگمین اینتراتکال در کنترل درد موضع عمل پس از

### جراحی دیسک کمر

بیمارستان امام (۸۰ - ۱۳۷۹)

دکتر سید علی فخرطباطبانی\* (استاد)، دکتر زاهد حسین خان\*\* (دانشیار)، دکتر سعید حمیدی\* (دستیار)

\*بخش جراحی اعصاب بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

**مقدمه:** نظر به اینکه گیرنده‌های کلینوزیک نخاعی یک عمل ضد درد خصوصاً در مقابل دردهای سوماتیک دارند، می‌توان با تجویز داخل ساک نخاعی مهارکننده‌های کولین استراز (نئوستیگمین) این اثر را تقلید و تقویت کرد. پژوهش اخیر به منظور تعیین تأثیر نئوستیگمین اینتراتکال در کاهش درد پس از عمل جراحی دیسک کمر طراحی و انجام شد.

**مواد و روشها:** طی یک مطالعه مداخله‌ای- تجربی از تیر ماه ۱۳۷۹ لغایت شهریور ۱۳۸۰ در بیمارستان امام خمینی تهران ۶۶ بیمار مبتلا به بیرون‌زدگی (اکستروژن) یک طرفه و یک فضای دیسک کمر بطور تصادفی به دو گروه ۳۳ نفری کنترل (ک) و نئوستیگمین (ن) تقسیم و طی بیهوشی عمومی با تکنیک مشابه تحت عمل جراحی قرار گرفتند. در پایان جراحی به داخل ساک نخاعی در گروه-ک ۲ سی‌سی سالین نرمال و در گروه-ن ۱۰۰ میکروگرم نئوستیگمین متیل سولفات (۲۰۰/۲۰۰ در ترکیب با ۱/۸ سی‌سی نرمال) تزریق شد. میزان درد محل جراحی در ساعات ۱، ۴، ۸ و ۱۲ پس از عمل با روش چارت ۱۰ سانتی متری مقیاس آنالوگ بینایی (VAS) اندازه‌گیری شد. مقدار مرفین تجویز شده پس از عمل، بعنوان داروی ضد درد کمکی، در ۲۴ ساعت اول و نیز عوارض احتمالی بعد از جراحی مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میانگین نمره VAS درد محل جراحی در ساعات اول و چهارم به ترتیب در گروه-ن ( $SEM=0.36$ ) و گروه-ک ( $SEM=0.37$ ) و ۲/۲۴ و ۱/۸۲ ( $SEM=0.28$ ) و در گروه-ک ( $SEM=0.39$ ) و ۵/۳۶ ( $SEM=0.37$ ) و میانگین مخدر تجویز شده در ۲۴ ساعت اول در گروه-ن ( $SEM=0.14$ ) میلی‌گرم و در گروه-ک ( $SEM=0.16$ ) ۴/۷ میلی‌گرم بود که این تفاوتها از لحاظ آماری معنی‌دار بودند ( $P<0.05$ ). در هیچ یک از بیماران دو گروه نقص عصبی جدید و نشد مایع نخاعی از محل برش جراحی مشاهده نشد و شیوع تهوع و استفراغ در دو گروه ک و ن (به ترتیب ۱۵٪ و ۲۴٪) از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشت.

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** در این پژوهش دریافتیم تجویز ۱۰۰ میکروگرم نئوستیگمین هیپرباریک اینتراتکال یک روش ضد درد سالم، موثر و با عوارض جانبی حداقل جهت کنترل درد پس از جراحی دیسک کمر بوده، موجب کاهش قابل ملاحظه مصرف مخدر پس از عمل می‌شود.

متعادل‌سازی یک رژیم در مانی مناسب، یکی از دلایل احتمالی این

معضل است.

عمل لامینکتومی و دیسکتومی کمر، یکی از شایعترین اعمال

انتخابی جراحی اعصاب است که جهت بهبود درد ناشی از

### مقدمه

علیرغم پیشرفتهای حاصله در درمان درد پس از جراحی، هنوز

تعداد زیادی از بیماران از این مسئله رنج می‌برند. مشکلات

غیاب آزاد سازی خودبخود استیل کولین آنتی کولین استراز نخاعی هم اثر کمی داشته باشد (۸، ۱۳، ۱۴). بعد از اقدامات دردناک تر و گسترده تر به دلیل افزایش بیشتر تون کلینرژیک نخاعی، بی‌دردی نئوستیگمین اینتراتکال (ITN) بسیار بیشتر از مواقع انجام جراحی‌های کوچک است (۵، ۱۱، ۱۷). در ضمن بین سیستم کلینرژیک با سیستم اپیوئیدی (رسپتور $\mu$ ) و  $\alpha 2$  - آدرنرژیک و GABA نخاعی تعامل و اثرات سینرژیک جهت تخفیف درد وجود دارد (۸، ۱۹، ۲۰، ۲۱).

عوارض نئوستیگمین اینتراتکال که تمامی آنها وابسته به دوز هستند عبارتند از: تهوع، استفراغ (مزاحم‌ترین عارضه جانبی که استفاده از Intrathecal Neostigmine (ITN) را در کلینیک محدود می‌کند)، sedation، کاهش موقت رفلکسهای وتری و گاه ضعف سابجکتیو عضلات. این عوارض در دوزهای بالاتر از ۱۵۰ میکروگرم با تزریق آزاد دارو به داخل ساک نخاعی (یعنی بدون ترکیب با مایعات هیپرباریک) و وضعیت سوپاین و هم سطح بودن سر با قلب پس از عمل مشاهده می‌شوند (۱، ۱۵، ۲۲). ITN تغییری در جریان خون نخاع، هیستولوژی بافت عصبی و عملکرد رفتاری عصبی ایجاد نکرده است (۷، ۲۲، ۲۳). در شواهد پس از مرگ حیوان هیچگونه مدرک آزمایشگاهی یا هیستولوژیک دال بر سمیت عصبی نئوستیگمین (با و بدون مواد نگهدارنده) یافت نشده است (۱۶). اگر نئوستیگمین اینتراتکال قادر به ایجاد بی‌دردی مناسب بدون عوارض مهم باشد، از آنجائیکه ساک نخاعی برای چنین تزریقی طی جراحی دیسک کمر در دسترس است، یکی از موارد استفاده از ITN در همین جراحی خواهد بود. پژوهش حاضر به منظور تعیین تاثیر تزریق نئوستیگمین اینتراتکال در کنترل درد موضع عمل پس از لامینکتومی و دیسکتومی انجام شده است.

## مواد و روشها

طی یک مطالعه مداخله‌ای- تجربی از تیر ماه ۱۳۷۹ لغایت شهریور ۱۳۸۰ در بیمارستان امام خمینی تهران ۶۶ بیمار با کلاس فیزیکی ASA (American Society of Anesthesiologists) ۱ و ۲ (جدول ۱) مبتلا به بیرون زدگی یک طرفه، محدود به یک فضای دیسک کمر که کاندید جراحی شده بودند پس از پرکردن فرم رضایت نامه آگاه مشمول این پژوهش شدند. سابقه تشنج، حساسیت به داروهای کلینرژیک خصوصاً نئوستیگمین متیل

بیرون‌زدگی دیسک بین مهره‌ای انجام می‌شود. درد پس از عمل آغاز راه رفتن و فیزیوتراپی را به تاخیر انداخته، مدت روزهای بستری در بیمارستان و نهایتاً هزینه جراحی را افزایش داده و احساس بیمار از بهبودی و نتیجه جراحی را تغییر می‌دهد (۱، ۲، ۳). روش مرسوم کنترل چنین دردی تزریق مخدر یا داروی ضد درد غیر استروئیدی بر اساس نیاز بیمار است اما این روشها ممکن است بی‌دردی کافی ندهند و نیز پس از آنکه بیمار درد را تجربه کرد، بکار رود و در مورد مخدرها احتمال ایجاد وابستگی دارویی- رفتاری و دپرسیون تنفسی (۹/۰ درصد) وجود دارد (۱، ۴، ۵). روش دیگر استفاده از مخدرهای نوروآنژیال (اپی دورال یا اینتراتکال) است که باعث بی‌دردی انتخابی بدون بلوک حسی و حرکتی می‌شود اما عوارض جانبی آنها خصوصاً دپرسیون تنفسی که بالقوه خطرناک است باعث شده تا تحقیقات بیشتری جهت استفاده از ضد دردهای غیر مخدری با عوارض کمتر و اثر بیشتر و طولیل‌تر بعمل آید. در این زمینه استیل کولین و بیش از ۲۵ نوروترانسmitter دیگر از جمله سروتونین، نور اپی نفرین، اندورفین، گابا و... که در تعدیل نخاعی فرایند درد شرکت می‌کنند شناخته شده‌اند (۱، ۶، ۷).

ایمپالس تحریک دردناک پس از جراحی وارد نخاع شده، به مراکز بالاتر رله و هسته‌های مختلف ساقه مغز را فعال می‌کند. سپس راههای نزولی سروتونرژیک و نور آدرنرژیک که اثر مهاري مستقیم بر شاخ خلفی نخاع دارند فعال شده و با تحریک اینترنورونهای کولینرژیک نهایتاً انتقال درد مهار می‌شود (۶، ۸، ۹). تزریق مورفین داخل وریدی نیز مانند جراحی حاد غلظت استیل کولین نخاعی را در مدل‌های حیوانی و انسانی افزایش می‌دهد (۸، ۱۰، ۱۱، ۱۲). اثر ضد دردی مورفین داخل وریدی توسط آتروپین اینتراتکال به طور نسبی مهار می‌شود (۳، ۹، ۱۳). تجویز اینتراتکال نئوستیگمین متابولیسم استیل کولین آزاد شده نخاعی را مهار کرده غلظت آن را افزایش می‌دهد. استیل کولین با اثر بر رسپتورهای موسکارینی M1 و M3 و شاید M2 واقع در ماده ژلانتینی (لامینای ۲) و لامیناهای ۳ و ۵ شاخ خلفی نخاع باعث مهار نرونهای شاخ خلفی نخاع و اثرات ضد دردی وابسته به دوز می‌شوند. گیرنده‌های موسکارینی علاوه بر تنظیم درد، آزادسازی استیل کولین را نیز از طریق مکانیسم فیدبک منفی کنترل می‌کنند (۱۴، ۱۵، ۱۶). اثر بی‌دردی آنتی کولین استراز نخاعی بستگی به تون زمینه ای نوروهای کلینرژیک دارد و انتظار می‌رود که در

برگرداندن (Reverse) بلوک نوروماسکولر از نئوستیگمین (۲/۵ میلی‌گرم) و آتروپین (۵/۰ میلی‌گرم به ازای هر میلی‌گرم نئوستیگمین) وریدی استفاده شد.

درد محل عمل با روش چارت ۱۰ سانتیمتری مقیاس آنالوگ بینایی (Visual Analogue scale (VAS که صفر آن معادل نداشتن درد و ۱۰ آن معادل بدترین درد ممکن است اندازه‌گیری شد. برای هر بیمار نمره VAS درد پس از عمل در ساعات ۱، ۴، ۸ و ۱۲، مقدار کل مخدر تجویز شده (میلی‌گرم مرفین) در ۲۴ ساعت اول، موارد تهوع/ استفراغ در ۱۲ ساعت اول ثبت شد و بیماران از لحاظ بروز نقص عصبی جدید یا نشت مایع نخاعی تا ۲ هفته پیگیری شدند. از ساعت چهارم پس از عمل در صورت لزوم (نمره VAS درد بیشتر از ۴ یا تقاضای بیمار) جهت تسکین درد محل جراحی به بیمار مرفین (عضلانی) ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم (بر اساس شدت درد و وزن بیمار) تزریق شد.

## یافته‌ها

میانگین سنی، نوع بیماری، روش جراحی و بیهوشی در دو گروه مشابه بود. برای مقایسه میانگین نمره VAS درد در ساعات ۱، ۴، ۸ و ۱۲ و نیز مقدار مرفین تزریق شده به هر بیمار در ۲۴ ساعت اول پس از عمل از روشهای پارامتریک آنالیز واریانس (ANOVA) و آنالیز کوواریانس و نیز به علت فرم خاص داده‌ها از روش‌های غیر پارامتریک همتای آن یعنی Kruskal-Wallis و Freedman Test استفاده شد. به علت ماهیت تکرار شونده‌ی اندازه‌گیری‌ها، برای مقایسه نمره VAS درد بطور کلی در گروه‌های ک و ن، روش آنالیز واریانس اندازه‌گیری مکرر (Repeated Measurement ANOVA) و همتای غیر پارامتریک آن استفاده شد. ارزش P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. بعلاوه تزریق مخدر به بعضی از بیماران از ساعت ۴ به بعد، جهت تسکین درد قابل توجه محل جراحی ( $VAS > 4$ ) یا تقاضای خود بیمار) و تأثیر احتمالی آن بر نمره VAS درد ساعات بعدی، جهت مقایسه نهائی فقط میانگین نمره VAS درد ساعات ۱ و ۴ پس از عمل مورد توجه قرار گرفت. میانگین نمره VAS درد در ساعت اول در گروه-ک  $SEM = 0.39$  و در گروه-ن  $SEM = 0.36$  (با حد اطمینان ۴/۵۶ تا ۶/۱۷ در سطح ۹۵ درصد) و در گروه-ن  $SEM = 0.36$  (با حد اطمینان ۱/۵۱ تا ۲/۹۸ در

سولفات، کلاس فیزیکی (American Society of Anesthesiologists) ۳ و بالاتر، سابقه توده مغزی یا نخاعی، معتادین به مواد مخدر، عفونت محل عمل، ضعف ایمنی، دیابت، استفاده از روشهای دیگر ضد درد موضعی قبل و حین عمل، هرگونه پارگی دورا و نشت مایع نخاعی در حین عمل از معیارهای حذف بیماران از مطالعه بودند.

جدول شماره ۱- مقادیر دو متغیر جنس و سن در گروه‌های کنترل و

نئوستیگمین		ویژگی‌ها
گروه کنترل	گروه نئوستیگمین	جنس (فراوانی و فراوانی نسبی)
۲۱ (۶۳/۶)	۱۹ (۵۷/۷)	- مرد
۱۲ (۳۶/۴)	۱۴ (۴۲/۴)	- زن
۳۳ (۱۰۰)	۳۳ (۱۰۰)	- جمع
		سن (سال)
۳۷/۹	۳۷/۶	- میانگین
۱۰	۸/۷	- انحراف معیار
۱۹	۲۱	- حداقل
۵۵	۶۰	- حداکثر

بیماران به طور تصادفی و دو سوکور به دو گروه ۳۳ نفری کنترل (ک) و نئوستیگمین (ن) تقسیم شدند و همه آنها با روش مرسوم یعنی تزریق دیازپام ( $0.1 \text{ mg/kg}$ ) و فنتانیل ( $\mu\text{g/kg}$ ) (۲) به عنوان پیش دارو، تیوپنتال ( $3-5 \text{ mg/kg}$ ) و پانکرونیوم ( $0.1 \text{ mg/kg}$ ) جهت القا و لوله گذاری داخل تراشه و ادامه بیهوشی با ترکیبی از  $O_2$  (۵۰ درصد)،  $N_2O$  (۵۰ درصد) و هالوتان ( $0.5-0.75$  درصد) تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند. برای تمام بیماران در وضعیت خوابیده به شکم (prone) پس از باز کردن یکطرفه فاسیا و عضلات عمل همی‌لامینکتومی یک طرفه و دیسکتومی انجام شد. در پایان عمل قبل از دوختن برش جراحی از طریق فضای ایتراسپانیوس و لیگامان فلاووم خط وسط با سوزن شماره ۲۵ به گروه-ک ۲cc نرمال سالین و به گروه-ن ۱۰۰ میکروگرم نئوستیگمین متیل سولفات (ساخت شرکت گسترش و سرمایه‌گذاری ایران - رشت) که تا ۲cc با نرمال سالین ترکیب شده بود به داخل ساک نخاعی تزریق شد. سپس درون همووک تعبیه و عضله، فاسیا و پوست به روش معمول با نخ ویکریل قابل جذب در لایه‌های مجزا دوخته شد. در پایان بیهوشی جهت

میانگین مقدار مرفین تجویز شده پس از عمل در گروه - ک (SEM = ۰/۶۵) ۴/۷ میلی گرم (با حد اطمینان ۳/۳۷ تا ۶/۰۲ در سطح ۹۵ درصد) و در گروه - ن (SEM = ۰/۴۰) ۰/۹ میلی گرم (با حد اطمینان ۰/۰۸ تا ۱/۷۳ در سطح ۹۵ درصد) بود که کاهش معادل ۸۰ درصد را نشان می دهد. مقایسه بین حدود اطمینان فوق در دو گروه ک و ن نشان دهنده عدم تداخل بازه ها و در نتیجه معنی دار بودن این اختلافات است ( $P < ۰/۰۵$ ).

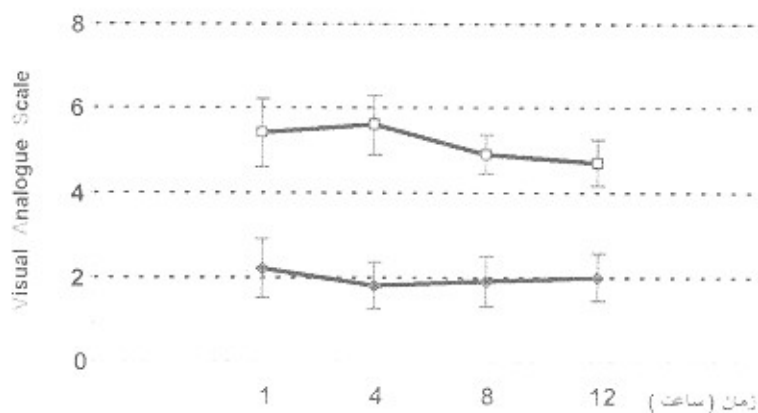
برای مقایسه میزان وقوع تهوع / استفراغ، نقص عصبی جدید و یا نشت مایع نخاعی در دو گروه ک و ن از تست کای- دو استفاده شد. در گروه - ک ۵ بیمار (۱۵ درصد) و در گروه - ن ۸ بیمار (۲۴/۲ درصد) از تهوع / استفراغ در ۱۲ ساعت اول پس از جراحی شکایت داشتند که این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود. در هیچ یک از بیماران گروه ک و ن نقص عصبی جدید یا نشت مایع نخاعی از محل برش جراحی تا ۲ هفته پس از عمل مشاهده نشد.

سطح ۹۵ درصد) بود، که کاهش معادل ۵۸/۳ درصد داشت. میانگین نمره VAS درد در ساعت چهارم در گروه - ک (SEM=۰/۳۷) ۵/۶۱ (با حد اطمینان ۴/۸۵ تا ۶/۳۶ در سطح ۹۵ درصد) و در گروه - ن (SEM= ۰/۲۸) ۱/۸۲ (با حد اطمینان ۱/۲۵ تا ۲/۳۹ در سطح ۹۵ درصد) بود، که کاهش معادل ۶۷/۶ درصد را نشان می دهد. مقایسه بین حدود اطمینان فوق در نمره VAS درد ساعات ۱ و ۴ پس از عمل در دو گروه ک و ن نشان دهنده عدم تداخل بازه ها و در نتیجه معنی دار بودن این اختلافات از لحاظ آماری است ( $P < ۰/۰۵$ ) (جدول ۲ - و نمودار ۱).

جدول شماره ۲- مقایسه میانگین نمره VAS درد در ساعات ۱، ۴ و ۸ پس از جراحی در دو گروه کنترل (۳۳ نفر) و فلوستیگمین (۳۳ نفر)

P value	گروه	
	کنترل	نوستیگمین
	Mean (2 SEM)	
<۰/۰۵	۰/۳۶ (۰/۸۰)	۲/۲۴ (۰/۷۲)
<۰/۰۵	۰/۶۱ (۰/۷۰)	۱/۸۲ (۰/۵۶)
<۰/۰۵	۴/۸۸ (۰/۴۶)	۱/۹۰ (۰/۶۰)

نمودار ۱ - مقایسه میانگین نمره VAS درد در ساعات 1 و 8.4.1 و 12 پس از جراحی در دو گروه کنترل (□) و نوستیگمین (◆)



## بحث

درد متعاقب جراحی دیسکتومی کمر که اکثراً از نوع سوماتیک میباشد، برای بسیاری از بیماران ناخوشایند بوده، نیاز به درمان

جدی دارد. روشهای متداول ضد درد یعنی تزریق اپیوئیدها یا داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی بر حسب تقاضای بیمار نمی توانند از ایجاد درد در بیمار جلوگیری کنند و نیز قادر به تسکین دردهای متوسط و شدید پس از عمل نبوده اند (۲۴).  
بدلیل عوارض شناخته شده مصرف اپیوئید خصوصاً اپیوئید های

میکروگرم نئوستیگمین هیپرباریک به داخل ساک نخاعی در پایان جراحی توانست نمره VAS درد را در ساعات اول و چهارم در گروه - ن به ترتیب ۵۸/۳ درصد و ۶۷/۶ درصد نسبت به گروه کنترل کاهش دهد ( $p < ۰/۰۰۵$ ) و نیاز به مصرف مرفین در ۲۴ ساعت اول پس از عمل ۸۰ درصد کاهش یافت ( $P < ۰/۰۰۵$ ) که این مقادیر از لحاظ آماری معنی دار هستند. نتیجه بدست آمده با نتایج مطالعات دیگری که تا کنون در مورد بی دردی ITN انجام شده است مشابهت دارد (۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۷، ۲۳). طول اثر بی دردی ITN از ۱۰ تا ۲۴ ساعت تعیین شده است (۱۱، ۱۷، ۲۸) و تاثیر آن کاملاً به تون کلیترژیک نخاعی وابسته است. در جراحی‌هایی که تحت بیهوشی عمومی انجام می‌شوند اثر ضد دردی ITN قابل توجه تر است (۶، ۱۴). در بیهوشی عمومی از حرکت و پیشرفت ورودی‌های دردناک ممانعتی به عمل نمی‌آید و چون ITN بر اساس نوع ورودی دردناک (نوسی سبتیو) تولید بی دردی می‌کند بنابراین فعالیت سیستم تعدیل‌کننده کلیترژیک نخاعی افزایش یافته، اثر بی دردی آن تشدید می‌شود. اما در طی بیهوشی نخاعی از ورودی ایمپالس‌های درد جلوگیری می‌شود (۱۱، ۱۷). در مواردی که درد احشائی جزئی از درد پس از جراحی را شامل شود تاثیر ITN بر این جزء از درد کمتر خواهد بود. باید انتظار داشت که اثر بی دردی ITN پس از جراحی‌ها بی که برای بیماران دچار درد (مثل مبتلایان به هرنی دیسک کمر) انجام میشوند، به علت زیاده‌تر بودن تون کلیترژیک نخاعی در این موارد، بیشتر از جراحی‌ها بی باشد که برای شرایط غیر دردناک صورت می‌گیرند (مثل توبال لیگاسیون و واژینو پلاستی). در پژوهش حاضر تمام بیماران قبل از عمل درد قابل توجهی در پا و با در کمر داشته‌اند، درد آنها از نوع سوماتیک بوده، تحت بیهوشی عمومی جراحی شدند و در حین بیهوشی اوبیونید سیستمیک (فنتانیل وریدی) دریافت کردند که تمام این موارد باعث افزایش قابل توجه تون کلیترژیک نخاعی و در نتیجه تاثیر قابل توجه نئوستیگمین اپنتراتکال جهت تخفیف درد پس از جراحی دیسک کمر میشوند و میتوانند اثر مطلوب ITN را در این پژوهش توجیه نمایند.

تھوع و استفراغ از عوامل محدودکننده اصلی تجویز ITN در کلینیک خصوصاً پس از جراحی‌های شکم می‌باشند (۸، ۱۳، ۱۵، ۲۸). این عارضه جانبی کاملاً وابسته به دوز بوده (بیشتر با دوزهای بالاتر از ۱۵۰ میکروگرم) و بیشتر در موارد مصرف

نورواگزیزال بسیاری از محققین بر آن شده‌اند تا به روشهای دیگر درمان درد روی آورند. با شناخته شدن نقش سیستم کلی نرژیک در تخفیف درد، استفاده از نئوستیگمین اپنتراتکال جهت افزودن تون کلیترژیک نخاعی برای القا بی‌دردی پس از عمل شروع شد و چون در آزمونهای تجربی، پیش بالینی و بالینی عوارض جدی و سمیت عصبی مشاهده نشد و در واکنشهای فیزیولوژیک نخاعی نیز با دوز مناسب اختلال ایجاد نکرد علاقمندی به استفاده از آن افزایش پیدا کرد (۷، ۲۲، ۲۳، ۲۵). استفاده از این روش تهاجمی باید محدود به جراحی‌هایی شود که یا از بیهوشی اسپینال استفاده می‌کنند و یا به دلایلی (مثل جراحی‌های ستون فقرات لومبو ساکرال) ساک نخاعی جهت تزریق نئوستیگمین براحتی در دسترس باشد. در یک مطالعه اثر نئوستیگمین اپنتراتکال (ITN) و مرفین اپنتراتکال (ITM) بر میزان بی دردی پس از عمل واژینوپلاستی بررسی شد که با افزایش دوز ITN و ITM (۵۰ تا ۲۰۰ میکروگرم) بی‌دردی وابسته به دوز مشاهده گردید ( $p < ۰/۰۰۱$ ) و در مقایسه با گروه کنترل، ترکیب ITN و ITM (هر کدام ۵۰ میکروگرم) با بی‌دردی بیشتر و عوارض کمتر همراه بود (۲۶). در مطالعه دیگر تاثیر ITN بر درد پس از جراحی واژینوپلاستی و توبال لیگاسیون ارزیابی شد. بیمارانی که ITN دریافت کرده بودند پس از عمل فقط از درد احشائی شکایت داشتند ولی نمره VAS درد آنها نسبت به گروه کنترل کمتر بود ( $p < ۰/۰۲۶$ ) و مرفین کمتری پس از عمل نیاز شد ( $P < ۰/۰۳۷$ )، بیمارانی که علاوه بر ITN، آنتی‌کولینرژیک وریدی (اسکوپولامین) جهت تخفیف درد احشائی دریافت کرده بودند پس از عمل بدون درد بودند ( $P < ۰/۰۰۰۱$ ) (۲۷). مصرف ITN (۱۰، ۳۰ و ۱۰۰ میکروگرم) پس از جراحی سزارین بی‌دردی وابسته به دوز نشان داد (۲۸) در این مطالعه در گروه کنترل متوسط اوبیونید تزریق شده در ۲۴ ساعت اول  $7 \pm ۸۲$  و در گروه نئوستیگمین  $8 \pm ۵۰$  میلی‌گرم بود ( $P < ۰/۰۰۳$ ) و مصرف اوبیونید در هر ساعت تا ۱۰ ساعت پس از عمل کاهش قابل توجهی داشت.

در پژوهش حاضر با در نظر داشتن شرایطی مثل دسترسی آسان به ساک نخاعی، سوماتیک بودن درد پس از عمل و موضعی بودن محل درد و نیز اینکه نئوستیگمین اپنتراتکال اثر خود را موضعی و در سطح ورود ایمپالس‌های درد اعمال می‌کند، تزریق ITN به عنوان یک روش تخفیف دهنده درد پس از عمل جراحی دیسکتومی کمر انتخاب و میزان تاثیر آن ارزیابی شد. تزریق ۱۰۰

نباشد که با اثر ITN در افزایش استیل کولین نخاع و ایجاد بی دردی مقابله نماید. به هر حال برای اثبات این ادعا مطالعات دیگری نیاز است که در آنها تاثیر تجویز با عدم تجویز آتروپین سیستمیک بر درد پس از جراحی را مقایسه کنند و یا به جای آتروپین در پایان عمل از آنتی کلینرژیک هایی که از سد خونی مغزی عبور نمیکنند استفاده شود.

از عوامل محدود کننده مصرف ITN به دنبال جراحی دیسکتومی تهاجمی بودن این روش و احتمال ایجاد مننژیت یا نشت مایع نخاعی پس از آن است. گرچه در مطالعه حاضر هیچ یک از این موارد مشاهده نشده است اما چنین احتمالی وجود دارد. کاربرد شرایط استریل در طول جراحی این خطر را به حداقل خواهد رساند. شاید استفاده از نئوستیگمین اپی دورال کمکی به حل این معضل باشد. نئوستیگمین اپی دورال همراه با لیدوکائین در بیهوشی اسپینال توانسته است در رفع درد پس از جراحی کاملاً موثر باشد (۲۹، ۳۰).

احساس درد مربوط به مسیرهای چند کانالی، چند سیناپسی و چند مرکزی است که عوامل جانبی زیادی مثل جنبه های رفتاری و روانی شخص بر آن تاثیر می گذارد. با آنکه آستانه درد در تمام افراد تقریباً مساوی است اما پاسخ به یک تحریک دردناک در بین افراد متفاوت است. برای حصول به بی دردی مناسب پس از جراحی ترکیبی از روشهای ضد درد و کلاسهای دارویی متفاوت لازم است. در این مطالعه نشان داده شده است که تزریق اینترانکال نئوستیگمین هیپرباریک به مقدار ۱۰۰ میکروگرم یک روش ضد درد سالم و موثر بوده و می توان از آن به عنوان یکی از درمانهای کاهش دهنده درد پس از جراحی دیسک کمر استفاده کرد. البته برای استفاده روتین از این روش به مطالعات بیشتری نیاز است.

نئوستیگمین ایزوباریک و هم سطحی سر با بدن ( Flat position ) پس از عمل دیده می شود که حاکی از اثر مرکزی و اینترانکالیال در ایجاد این عارضه است. تهوع و یا استفراغ معمولاً ۳۰ دقیقه پس از تجویز ITN بروز میکنند و در بعضی از بیماران علیرغم دریافت متوکلو پرامید یا دروپریدول بیش از یک ساعت ادامه می یابد. در پژوهش اخیر شیوع تهوع / استفراغ در گروه - ک ۱۵ درصد و در گروه - ن ۲۴ درصد بود که تفاوت قابل توجهی از لحاظ آماری نداشت. ما از دوز ۱۰۰ میکروگرم نئوستیگمین در ترکیب با نرمال سالین (محلول هیپرباریک) استفاده کردیم و پس از عمل سر تمام بیماران ۳۰ درجه بالاتر از سطح بدن بود.

آتروپین اینترانکال مانع تاثیر ITN در ایجاد بی دردی پس از عمل می شود (۶، ۱۲، ۱۴). لذا در بسیاری از پژوهش های قبلی با این احتمال که آتروپین وریدی نیز ممکن است بر عملکرد ITN تاثیر منفی داشته باشد در پایان جراحی از تزریق داروی ریورس یعنی ترکیب نئوستیگمین وریدی (۲/۵ mg) و آتروپین وریدی (۰/۵ mg) به ازای هر mg نئوستیگمین) خودداری می شد. نتیجه این امر افزایش زمان بیهودی از بیهوشی و اقامت بیماران در اتاق ریکاوری و در نتیجه محدودیت استفاده از این روش در جراحی های سر پایی بود. در مطالعه ای که آقای Lauretti و همکارانش در مورد اثر بی دردی ITN پس از جراحی واژینوپلاستی انجام دادند (۲۶) در پایان جراحی به بیماران داروی ریورس تزریق شده اما باز تاثیر ITN بر کاهش درد پس از جراحی قابل توجه بوده است. در مطالعه حاضر نیز در پایان عمل جراحی به تمام بیماران گروه ک و ن داروی ریورس جهت برگرداندن بلوک نوروماسکولر تزریق شد. اما با این حال نمره VAS درد محل عمل در گروه - ن به طور قابل توجهی از لحاظ آماری کمتر از گروه - ک بود. شاید میزان آتروپین رسیده به نخاع پس از تجویز سیستمیک آن، به عنوان جزئی از داروی ریورس، به اندازه ای

## منابع

1. Bonica JJ. Current status of postoperative pain therapy. 5 th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983; 169-175.
2. Cohn FL. Postsurgical pain relief : Status and nurses medication choice. Pain .1980; 9: 265-69.
3. Nimmo WS. Effect of anesthesia on gastric motility and emptying. Br J Anaesth. 1984; 56: 29-73.
4. Kevin J Gibbons, Barth AP, Ahuja A. lumbar discectomy: use of an epidural morphine sponge for postoperative pain control. Neurosurgery. 1995; (36) 6: 1131-36.
5. Winkel Müller M ; Winkel Müller W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. J Neurosurgery. 1996; 85: 458-66.
6. Bouaziz H, Tong C. Intravenous opioids stimulate norepinephrine and acetylcholine release in dorsal horn of the spinal cord: systematic studies in sheep and an observation in an human. Anesthesiology. 1996; 84: 143-54.
7. Hood D.D, Eisenach J.C. Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans .Anesthesiology. 1995; (82) 2: 331- 43.
8. Abram SE, Wenne PR .Intrathecal acetylcholinesterase inhibitors produce analgesia that is synergistic with morphine and clonidine in rat .Anesth Analg. 1995; 81(3): 501- 7.
9. Chiang G.Y; Zhuo M. Evidence for the involvement of descending cholinergic pathway in systemic morphine analgesia. Brain res .1989 ;478: 293-300.
10. Eisenach J.C, Detweiler DJ. CSF norepinephrine and acetylcholine concentration during acute pain. Anesth Analg. 1996; 82: 621-6.
11. Lauretti GR ; Azeudo VMS. Intravenous ketamine or fentanyl prolongs postoperative analgesia after intrathecal neostigmine. Anesth Analg. 1996; 83: 766-70.
12. Tyre , GM, Yaksh , TL .Monoamine release from cat spinal cord by somatic stimuli : an intrinsic modulatory system. J Physiology. 1981. 314 : 513-29.
13. Klamt T.G, Garcia IV. Analgesic and adverse effects of a low dose of intrathecally administered hyperbaric neostigmine alone or combined with morphine in patient submitted to spinal anesthesia. Anesthesiology. 1999; (54) 1: 27-31.
14. Bouaziz H; Tong C ; Eisenach JC. Post operative analgesia from intrathecal neostigmine in sheep. Anesth Analg. 1995;80 :1-5.
15. Krukowski JA ; Hood DD, Eisenach JC. Intrathecal neostigmine for post-cesarean section analgesia. Anesth Analg. 1997; 84: 1269-75.
16. Naguib M, Yaksh TL .Characterization of muscarinic receptors subtypes that mediate antinociception in the rat spinal cord .Anesth Analg .1997; 85: 847-53.
17. Lauretti GR, Matios AC. Intrathecal neostigmine for postoperative analgesia after orthopedic surgery . J Clin Anesth. 1997; 9: 6:473-7.
18. Detweiler D.J, Eisenach J.C, Tong C. A cholinergic interaction in Alpha- 2 adenoreceptor-mediated antinociception in sheep. J of Pharmacol Exp. 1993; 262(2): 536-42.
19. Hwang JH ; Hwang KS ; Kim JU. The interaction between intrathecal neostigmine and GABA receptore agonist in rats with nerve ligation injury. Anesth Analg. 2001; 93(5):1297-303.
20. Naguib M, Yaksh TL. .Antinociceptive effect of spinal cholinesterase inhibition and isobiographic analysis of interaction with  $\mu$  and  $\alpha 2$  receptor systems. Anesthesiology. 1994; 80: 1338-48.
21. Pan HL. Effects of intrathecal neostigmine bupivacaine and their combination on sympathetic nerve activity in rats. Anesthesiology. 1998; 88 (2): 481-86.
22. Gürün MS, Leinbach R, Moore L. Studies on the safety of glucose and Paraben containing neostigmine for intrathecal administration. Anesth Analg. 1996; 82: 617-20 .
23. Eisenach JC, Hood DD, Tuttle R. Phase I Human safety assessment of intrathecal neostigmine containing Methyl and propyl parabene. Anesth Analg. 1997; 85: 842- 6.

24. Cronin MR, Utting JE. Psychometry and postoperative complaints in surgical patient. *Br J Anesth.* 1973; 45: 879-82.

25. Hood DD, Eisenach J.C. Cardiorespiratory and spinal cord blood flow effects of intrathecal neostigmine methylsulfate, clonidine , and Their combination in sheep. *Anesthesiology.* 1995; (82): 428-38.

26. Lauretti GR ; Reis MP ; Pardo WA. Dose – response study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine , their combination , or placebo for postoperative analgesia in patients undergoing ant. and post. Vaginoplasty. *Anesth Analg.* 1996; 82: 1182-7.

27. Lauretti GR, Lima Izabel CPR. The effects of intrathecal neostigmine on somatic and visceral pain :

Improvement by association with a peripheral anticholinergic. *Anesth Analg.* 1996; 82: 617-20.

28. Klamt TG, Slullited A. Post operative analgesic effect of intrathecal neostigmine and its influence on spinal anaesthesia. *Anesthesiology.* 1999; (52). 6: 574-51.

29. Lauretti GR, Oliveira R, Reis MP. Study of three different doses of epidural neostigmine coadministered with lidocaine for postoperative analgesia. *Anesthesiology.* 1999; 90(6): 1534–8.

30-Lauretti GR ; Oliveir R ; Perez MV. Postoperative analgesia by intraarticular and epidural neostigmine following knee surgery. *J Clin Anesth.* 2000 .12(6) :444 – 8 .