

بررسی مقایسه‌ای اثر بی‌حسی اپیدورال لیدوکائین، ترامادول و ترکیب آنها در خرگوش

نویسندگان: مهدی مرجانی^{۱*}، رضا امیدنی‌نژاد^۲

۱. دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، ایران
۲. دانش آموخته دکترای حرفه‌ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد
کرج، ایران

E-mail: mzmarjani@gmail.com

* نویسنده مسئول: مهدی مرجانی

چکیده

مقدمه و هدف: هدف از این تحقیق، بررسی مقایسه‌ای آثار ترامادول، لیدوکائین و ترکیب آنها متعاقب تزریق اپیدورال در خرگوش به عنوان مدل حیوانی بود تا الگویی برای تحقیق‌های بیشتر در زمینه بی‌حسی به روش اپیدورال در انسان، فراهم شود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۱۲ سر خرگوش سفید نژاد نیوزلندی به سه گروه چهارتایی تقسیم شدند. در گروه آزمایش (L) اول لیدوکائین ۲ درصد با دوز ۴ mg/kg، در گروه (T) آزمایش دوم ترامادول با دوز ۴/۴ mg/kg و در گروه (T-L) سوم ترکیب لیدوکائین ۲ mg/kg و ترامادول ۲/۲ mg/kg به کار رفت. بلوک حسی، بلوک حرکتی، ضربان قلب، تعداد تنفس و دمای رکتال، ۱۰ دقیقه پیش از تزریق و در فواصل زمانی ۱۰ دقیقه پس از تزریق تا دقیقه ۹۰ اندازه‌گیری شد. برای تجزیه و تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS و برنامه آنالیز paired sample t-test استفاده و سطح معناداری ($p < 0/05$) در نظر گرفته شد.

نتایج: براساس نتایج این تحقیق تأخیر در آغاز بی‌حسی و بی‌حرکتی با داروی ترامادول (دقیقه $3 \pm 0/3$) افزایش معناداری نسبت به گروه لیدوکائین-ترامادول (دقیقه $1/25 \pm 0/5$) و گروه لیدوکائین (۱ دقیقه) داشت ($P < 0/05$); همچنین در خصوص طول دوره بی‌حسی و بی‌حرکتی، گروه ترامادول (دقیقه $13/7 \pm 2/5$) بیشترین کاهش معنادار را نسبت به گروه لیدوکائین-ترامادول (دقیقه $20 \pm 14/1$) و گروه لیدوکائین (دقیقه 30 ± 10) داشت ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، داروی لیدوکائین، نتایجی بهتر را نسبت به ترامادول و ترکیب لیدوکائین-ترامادول در تزریق به صورت اپیدورال در خرگوش نشان داد.

واژگان کلیدی: ترامادول، لیدوکائین، خرگوش، تزریق اپیدورال، بی‌حسی

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست و یکم-شماره ۱۰۹
اسفند ۱۳۹۲

دریافت: ۱۳۹۲/۹/۹
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۲/۱۱/۱۹
پذیرش: ۱۳۹۲/۱۱/۲۰

مقدمه

بی‌حسی اپیدورال، یکی از روش‌های رایجی است که برای ایجاد بی‌حسی در حین اعمال جراحی و کاهش درد پس از آن به کار می‌رود. در زمان سزارین، استفاده از روش اپیدورال سبب عدم عبور دارو از جفت خواهد شد. این روش بی‌حسی دارای مزایایی از جمله «کاهش عوارض ناشی از داروهای بیهوشی در بیماران مانند آسپیراسیون، آسیب به دندان‌ها و راه هوایی و ...» است؛ انجام تحقیق‌هایی در زمینه شناسایی داروهای ایمن‌تر با ایجاد عمق بی‌حسی بیشتر و عوارض جانبی کمتر نیز یکی دیگر از اهداف متخصصان بیهوشی بوده است (۲۰۱). لیدوکائین یکی از داروهای بی‌حس‌کننده موضعی بوده که برای این منظور هم از آن استفاده می‌شود. از معایبی که به دنبال بی‌حسی اپیدورال با داروی لیدوکائین وجود دارد، می‌توان به آغاز اثر تأخیری و کوتاه بودن مدت بی‌دردی و احتمال عبور دارو از جفت اشاره کرد (۳ و ۴).

افزودن داروهای گوناگون به محلول اپیدورال برای کاهش این آثار ناخواسته، مورد مطالعه قرار گرفته است. مخدرها از جمله داروهای هستند که به طور گسترده در انواع روش‌های بی‌حسی از جمله اپیدورال استفاده می‌شوند. ترامادول، مخدری جدید است که اثر آگونیستی آن روی گیرنده‌های مخدری مو (μ) تأیید شده است. در برخی از مطالعات، تجویز اپیدورال آن هم انجام و آثار مناسب آن گزارش شده است (۵، ۶ و ۷).

در مطالعه‌ای که گودس^۱ و همکاران (۲۰۰۵) به منظور ارزیابی ترامادول به عنوان ضد درد در اپیدورال برای جراحی مفصل زانو انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که تزریق اپیدورال ترامادول، بی‌دردی رضایت‌بخشی برای جراحی زانو دارد ولی هیچ تغییری در فشار خون شریانی، نبض و تعداد تنفس، پالس اکسیمتری و گازهای خون شریانی ایجاد نمی‌کند (۸). ایمانی و همکاران (۱۳۸۵) هم ترامادول و لیدوکائین را در

بی‌حسی اپیدورال برای ۹۰ مادر سزارین به کار بردند و نتیجه گرفتند که افزودن ۱۰۰ میلی‌گرم ترامادول به لیدوکائین ۲ درصد برای بی‌حسی اپیدورال در سزارین، باعث تشدید آثار بلوک حسی و حرکتی بدون افزایش عوارض در بیماران شده، می‌تواند دارای جایگاهی مناسب برای این موارد باشد (۹). گنگ^۲ و همکاران (۲۰۱۰) هم در مطالعه‌ای روی ۶۰ رت بالغ برای مقایسه آثار دوزهای مختلف ترامادول در تسکین درد نتیجه گرفتند که با افزایش دوز ترامادول، آثار ضد درد آن افزایش می‌یابد (۱۰)؛ مادن^۳ و مالینووسکی^۴ هم تکنیک کاتتریزاسیون اپیدورال در خرگوش را شرح دادند و با آزمایش‌های پرتونگاری با ماده حاجب میزان توزیع در فضای اپیدورال را بررسی کردند (۱۱ و ۱۲).

چون انجام تحقیق‌های متنوع در خصوص داروهای بیهوشی به صورت مستقیم در انسان کمتر وجود داشته، خطر عوارض جانبی و در مواردی، مشکلات برگشت‌ناپذیر را به همراه دارد، خرگوش به عنوان یک حیوان خانگی و همچنین نمونه‌ای مناسب برای بررسی آثار داروها در فضای اپیدورال توصیه شده است (۱۱ و ۱۲) تا پژوهشگران و محققان در زمینه بررسی ترکیب‌های دارویی به صورت اپیدورال، تجربیاتی مطلوب و ارزنده کسب کرده، سپس با توجه به اندوخته‌های علمی و تجربی حاصل شده با فراغ و اطمینان بیشتر روی انسان فعالیت کنند؛ لذا با توجه به موارد بالا، این مطالعه با هدف بررسی مقایسه‌ای آثار ترامادول، لیدوکائین و ترکیب ترامادول و لیدوکائین، متعاقب تزریق اپیدورال روی درجه حرارت رکتال، ضربان قلب، تنفس و همچنین اندیس‌های بی‌حسی، شامل «زمان وقوع بی‌حسی و بی‌حرکتی، مدت بی‌حسی و بی‌حرکتی و سطوح بی‌حسی در خرگوش» ضرورت یافت تا به عنوان زمینه‌ای برای کار در تحقیق‌های بعدی روی انسان استفاده شود.

² - Gang

³ - Madsen

⁴ - Malinovsky

¹ - Guedes

مواد و روش‌ها

در این تحقیق که در بیمارستان شماره یک دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج در سال ۱۳۹۰ انجام شد از ۱۲ سر خرگوش سفید نیوزلندی جنس نر با وزن متوسط ۲/۵-۲ کیلوگرم استفاده شد. پس از انجام معاینات اولیه و تأیید سلامت، خرگوش‌ها به سه گروه چهارتایی تقسیم شدند: در گروه L (فقط لیدوکائین) تحت آزمایش، داروی لیدوکائین ۲ درصد با دوز ۴ mg/kg؛ در گروه T (فقط ترامادول) تحت آزمایش، داروی ترامادول با دوز ۴/۴ mg/kg و در گروه L-T (ترکیب لیدوکائین و ترامادول) از ترکیب لیدوکائین ۲ mg/kg و ترامادول ۲/۲ mg/kg استفاده شد (۱۳ و ۱۴). پیش از آغاز کار، درجه حرارت رکتال، ضربان قلب، تعداد تنفس و علائم حیاتی در جدول مخصوص که برای این کار تهیه شده بود، ثبت شد؛ سپس خرگوش‌ها به وضعیت خوابیده روی شکم قرار داده شدند و موهای ناحیه عجزی-دمی^۱ تراشیده و پوست ناحیه ضدعفونی شد و با روش دمی (روش مالینوواسکی) تزریق اپیدورال انجام گرفت (۱۵).

ارزیابی علائم حیاتی، شامل دمای مقعدی، تعداد تنفس و تعداد ضربان قلب در دقیقه در زمان‌های ۱۰- (۱۰ دقیقه پیش از تزریق)، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰، ۶۰، ۷۰، ۸۰ و ۹۰ دقیقه پس از تزریق انجام شد. ارزیابی فرارگرفت. ارزیابی بلاک حسی در سطوح پا (رفلکس پدال) ۲-، زانو ۱-، پهلو ۱+، قفسه سینه ۲+، دست ۳+ با تحریک به وسیله سوزن از روی پوست در زمان‌های ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ دقیقه پس از تزریق و پس از آن در فواصل هر ۵ دقیقه تا بازگشت حس سنجیده شد. برای ارزیابی بلاک حرکتی (فلجی) از مدل بیان شده در روش مالینوواسکی و لانگمن^۲ به صورت زیر استفاده شد (۱۵ و ۱۶):

حرکت آزاد با استفاده از پاها بدون هیچ محدودیتی	درجه صفر
حرکت محدود یا نامتوازن پاها برای حمایت و حرکت دادن بدن یا راه رفتن	درجه ۱
عدم امکان حمایت از بخش خلفی بدن با پاها	درجه ۲
فلجی کامل پاها	درجه ۳
زمان سپری شده میان تزریق اپیدورال تا ورود به درجه ۱ بی حرکتی	آغاز درجه ۱
زمان سپری شده میان تزریق اپیدورال تا ورود به درجه ۲ بی حرکتی	آغاز درجه ۲
زمان سپری شده میان تزریق اپیدورال تا ورود به درجه ۳ بی حرکتی	آغاز درجه ۳
زمان سپری شده میان تزریق اپیدورال تا خروج از درجه ۳ بی حرکتی	بازگشت از درجه ۳ بی حرکتی ^۳
زمان سپری شده میان تزریق اپیدورال تا خروج از درجه ۲ بی حرکتی	بازگشت از درجه ۲ بی حرکتی
زمان سپری شده میان تزریق اپیدورال تا خروج از درجه ۱ بی حرکتی	بازگشت از درجه ۱ بی حرکتی

یافته‌های به دست آمده براساس عدد میانگین \pm انحراف معیار در هر گروه بیان شدند و با نرم افزار SPSS و برنامه آنالیز paired sample t-test مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفتند. مقادیر $p < 0.05$ به عنوان سطح معناداری تعریف شدند.

نتایج

مدت زمان‌های بی حسی و بی حرکتی

آغاز بی حسی با داروی لیدوکائین در تمام سطوح (غیر از دست‌ها) در دقیقه اول اتفاق افتاد؛ ولی در خصوص داروی ترامادول، این زمان به شکلی معنی دار در تمام نواحی، یعنی قفسه سینه ($P=0/016$)، پهلو ($P=0/014$)، زانو ($P=0/016$) و پا ($P=0/006$) افزایش یافت؛ همچنین در گروه ترکیب لیدوکائین-ترامادول هم، افزایش در نواحی زانو ($P=0/036$) و پا ($P=0/011$) معنی دار بود؛ در هیچ یک از موارد دست‌ها

³ Stage 1 onset time

⁴ Recovery stage

¹ - Sacro-coccygeal

² - Langerman

بی‌حس نشدند ($P < 0/05$) (جدول ۱).

جدول ۱. زمان آغاز درجه ۱، ۲ و ۳ بی‌حرکتی و زمان شروع بی‌حسی در سطوح ۱-، ۲-، ۳+ و ۲+، ۱+، ۲+ و ۳+

شروع بی‌حسی (پایان) (دقیقه)	شروع بی‌حسی زانو (دقیقه)	شروع بی‌حسی پهلوی (دقیقه)	شروع بی‌حسی قفسه سینه (دقیقه)	شروع بی‌حسی دست‌ها (دقیقه)	شروع درجه ۳ بی‌حرکتی (دقیقه)	شروع درجه ۲ بی‌حرکتی (دقیقه)	شروع درجه ۱ بی‌حرکتی (دقیقه)	
1±0	1±0	1±0	1±0	-	1±0	1±0	1±0	لیدوکائین
*1.25±0.5	*1.5±1	1±0	1±0	-	1.25±0.5	1±0	1±0	لیدوکائین - ترامادول
*3±0.3	*3±0.8	*2.5±0.5	*3±0.8	-	*3.5±1.3	*3.5±1.3	2.5±1	ترامادول

* : وجود تفاوت معنی‌دار با گروه لیدوکائین ($P < 0/05$)

دست‌ها) در گروه ترکیب لیدوکائین و ترامادول، کمتر از لیدوکائین بود و در گروه ترامادول کمتر از گروه ترکیب لیدوکائین و ترامادول بود ($L > TL > T$)؛ اما این تغییرها فقط در گروه ترامادول به شکل معنی‌دار کاهش یافته بود ($P = 0/014$) و در دیگر گروه‌ها این کاهش، معنی‌دار نبود.

آغاز بی‌حرکتی (فلجی) با داروی لیدوکائین برای هر سه درجه بی‌حرکتی در دقیقه اول اتفاق افتاد؛ ولی در خصوص گروه ترامادول، این زمان به شکلی معنی‌دار در آغاز درجه ۲ ($P = 0/03$) و درجه ۳ ($P = 0/03$) بی‌حرکتی افزایش یافت.

طول مدت زمان بی‌حسی در تمام سطوح (غیر از ۲ و ۳ بی‌حرکتی که معادل مدت زمان حضور در همان درجه است و جدول ۲. زمان بازگشت از هر یک از درجات ۱، ۲ و ۳ بی‌حرکتی که معادل مدت زمان حضور در همان درجه است و

مدت زمان بی‌حسی در سطوح ۱-، ۲-، ۳+ و ۲+، ۱+، ۲+ و ۳+

مدت زمان بی‌حسی (پایان) (دقیقه)	مدت زمان بی‌حسی زانو (دقیقه)	مدت زمان بی‌حسی پهلوی (دقیقه)	مدت زمان بی‌حسی قفسه سینه (دقیقه)	مدت زمان بی‌حسی دست‌ها (دقیقه)	بازگشت از درجه ۳ بی‌حرکتی (دقیقه)	بازگشت از درجه ۲ بی‌حرکتی (دقیقه)	بازگشت از درجه ۱ بی‌حرکتی (دقیقه)	
30±10	28.7±11	30±8.1	30±4	-	32±8.1	30±7.6	28±7.5	لیدوکائین
20±14.1	20±13.5	21.2±16	21.2±16	-	20±6.7	18.5±4.4	17±4	لیدوکائین - ترامادول
13.7±2.5	12.5±2.8	17.5±2.8	*13.7±2.5	-	*15.7±0.9	*13±0.8	*10.5±0.5	ترامادول

* : وجود تفاوت معنی‌دار با گروه لیدوکائین ($P < 0/05$)

لیدوکائین-ترامادول در دقیقه‌های ۸۰ تا ۹۰، نسبت به گروه لیدوکائین، افزایشی معنادار داشت (۰/۰۳۷) و (P=۰/۰۳۷).

میانگین تعداد تنفس در هر سه گروه، پس از تزریق کاهش یافت؛ اما این کاهش، فقط در گروه لیدوکائین و در زمان‌های ۲۰ تا ۳۰ (۰/۰۱۷ و ۰/۰۰۹) و ۸۰ تا ۹۰ (۰/۰۰۶ و ۰/۰۰۹) معنی‌دار بود؛ میانگین دمای رکتالی نیز در هر سه گروه، کاهش نشان می‌داد اما در گروه لیدوکائین و لیدوکائین-ترامادول در ۱۰ دقیقه اول (۰/۰۰۶ و ۰/۰۱۲) و در گروه ترامادول از دقیقه ۱۰ تا ۵۰، این کاهش معنادار بود.

درخصوص طول مدت زمان بی‌حرکتی، در گروه ترامادول در هر سه درجه، کاهش نسبت به گروه لیدوکائین، معنی‌دار بود (۰/۰۲۳، ۰/۰۱۵، ۰/۰۲۵)؛ در گروه لیدوکائین-ترامادول هم طول دوره بی‌حرکتی نسبت به گروه لیدوکائین کاهش یافته بود اما این کاهش معنی‌دار نبود.

مقادیر علائم حیاتی:

میانگین ضربان قلب در هر سه گروه لیدوکائین، ترامادول، و لیدوکائین-ترامادول، پس از تزریق کاهش داشت ولی این کاهش در گروه ترامادول در زمان‌های ۲۰ تا ۳۰ معنادار بود (۰/۰۰۳ و ۰/۰۰۴)؛ همچنین ضربان قلب در هر دو گروه ترامادول و

جدول ۳. مقایسه میانگین و انحراف معیار تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و دمای رکتالی در سه گروه لیدوکائین،

ترامادول و ترکیب لیدوکائین-ترامادول

TIME INTERVAL (min)	HR (beats/min)			RR (breaths/min)			TEMP(C)		
	LID	TR	LID- TR	LID	TR	LID- TR	LID	TR	LID- TR
-10	186±52.5	252.75±64.8	274.5±51.6	115.5±7.5	121.5±27	127.5±85.2	38.22±.06	38.32±0.37	39.2±0.16
10	233.25±80.1	231±66	272.25±48	121.5±60	96.75±36	62.25±19.8	37.8±0.52 *	37.7±0.24 *	38.35±0.57 *
20	185.25±109.5	215.25±63 *	218.25±25.38	74.25±15 *	93.75±28.5	81.75±54	37.9±0.5	37.5±0.6 *	38.7±1.13
30	178.5±38.4	225.75±6 *	232.5±19.68	63.75±20.25 *	101.25±36	74.25±54	37.7±0.66 *	37.57±0.7 *	38.7±1.06
40	175.5±38.4	202.5±26	198.78±22.38 *	83.25±25.5	93.75±33	69.75±48	37.75±0.77	37.7±0.7 *	38.9±1.08
50	181.5±28.8	189.75±30.6	204.75±44.1	81±31.5	87±33	67.9±35.1	37.9±0.81	37.8±0.7 *	39±0.66
60	174.75±14.1	211.5±33	207.75±5.25	73.5±30	89.25±24.9	88.5±35.1	38.3±0.62	38±0.6	39.2±0.7
70	172.5±26.4	197.25±25.5	201±24.39 *	87±18	87.75±17.1	95.25±42.6	38±0.71	38±0.5 *	39.2±0.46
80	165.75±11.7	206.25±25.5 +	192.75±14.37 +	93±3.6 *	87±27	88.5±54	38.1±0.81	38.22±0.3	39.2±0.47
90	166.5±19.8	219±31.2 +	200.25±5.7 +	84±16.2 *	84.75±21.9	111.75±69	38±0.8	38.27±0.2	39.1±0.35

+: وجود تفاوت معنی‌دار با گروه لیدوکائین (LID) (P<۰/۰۵)

*: وجود تفاوت معنی‌دار با زمان ۱۰- (پیش از آغاز کار) در هر گروه (P<۰/۰۵)

بحث

در مطالعه حاضر، اثر بی‌حسی اپیدورال ترامادول و ترکیب ترامادول و لیدوکائین نسبت به لیدوکائین بررسی شد؛ در مطالعات انجام شده در این زمینه، تأثیرهای مثبت ترامادول بر بی‌حسی اپیدورال تأیید شده است. در تحقیق حاضر، به احتمال، به دلیل کافی نبودن دوز داروی ترامادول، طول دوره بی‌حسی افزایش نیافت؛ ولی در عین حال در هیچ‌یک از گروه‌های

دارویی مورد مطالعه، عوارض جانبی دیده نشد. ترامادول یک داروی مسکن شبه‌تریاک است و یک نوع اپیوئید به حساب می‌آید؛ این دارو برای تسکین دردهای متوسط تا شدید تجویز می‌شود و قادر است، ادراک درد و واکنش بیمار به درد را تغییر دهد؛ یعنی علاوه بر افزایش آستانه درد سبب می‌شود درد ناخوشایند و مخرب در بیمار ایجاد نشود. ترامادول یک آگونیست برای

گیرنده‌های مو (μ) اوپیوید و سیستم نورآدرنژیک و سروتونرژیک بوده، باعث افزایش آزادسازی سروتونین می‌شود. خاصیت چسبندگی ترامادول به گیرنده‌های «مو»، بسیار ضعیف است. خاصیت تسکین درد در ترامادول حدود ده برابر ضعیف‌تر از مرفین است. علاوه بر این، ترامادول باعث جلوگیری از بازجذب «نورآدرنالین» و افزایش آزادسازی «سروتونین» می‌شود و غلظت این دو ماده را در سیناپس بالایی برد. آثار تکمیلی و سینرژیک این دو آناتئومر می‌تواند کارایی بی‌دردی و پذیرش بیماران نسبت به ترکیب راسمیک این دارو را افزایش دهد؛ این دارو به صورت خوراکی، عضلانی، وریدی و شیاف تجویز می‌شود. زیرا افزودن داروهای گوناگون به محلول اپیدورال برای کاهش عوارض ناخواسته داروهای بیهوشی مورد بحث بوده است لذا با وجود داروهای متنوع از ترکیب آنها با ترامادول استفاده شده و در برخی منابع، مصرف اپیدورال این دارو مورد بررسی قرار گرفته است (۱۷ تا ۲۰). متوسط زمان آغاز بی‌دردی ایجاد شده توسط تزریق اپیدورال ترامادول در انسان، سگ و اسب ۱۰ تا ۱۵ دقیقه گزارش شده است (۲۱ و ۲۲). در مطالعه حاضر با توجه به دوزهای استفاده شده مدت زمان بی‌حسی (رفلکس پدال) در گروه‌های مختلف به این قرار بود: لیدوکائین (۳۰ دقیقه) < لیدوکائین - ترامادول (۲۰ دقیقه) < ترامادول (۱۳/۷ دقیقه) که البته هیچ‌یک معنی‌دار نبود؛ همچنین طول دوره بی‌حرکتی در گروه لیدوکائین (۳۲ دقیقه) < لیدوکائین - ترامادول (۲۰ دقیقه) < ترامادول (۱۵/۷ دقیقه) بود که در گروه ترامادول این تغییرها معنی‌دار بودند ($P=0/025$).

در خصوص تعداد ضربان قلب، گودس و همکاران در سال ۲۰۰۵، مطالعاتی را روی مدل‌های حیوانی برای ارزیابی ترامادول به‌عنوان ضددرد در اپیدورال انجام دادند و متوجه شدند که تزریق اپیدورال ترامادول تغییرهای همودینامیک در فشار خون شریانی، نبض، پالس اکسیمتری، و گازهای خون شریانی ایجاد نمی‌کند (۸). در تحقیق حاضر، میانگین ضربان قلب در هر سه

گروه لیدوکائین، ترامادول، و لیدوکائین-ترامادول پس از تزریق کاهش داشت ولی این کاهش در گروه ترامادول در زمان‌های ۲۰ تا ۳۰ دقیقه معنادار بود ($P=0/003$ ، $P=0/004$)؛ همچنین ضربان قلب در هر دو گروه ترامادول و لیدوکائین-ترامادول در دقیقه‌های ۸۰ تا ۹۰ افزایشی معنادار نسبت به گروه لیدوکائین داشت ($P=0/041$ ، $P=0/037$).

گودس و همکارانش در ارزیابی ترامادول به‌عنوان ضددرد در اپیدورال، تغییری در تعداد تنفس مشاهده نکردند (۸). در تحقیق حاضر، میانگین تعداد تنفس در هر سه گروه پس از تزریق کاهش یافت؛ اما این کاهش، فقط در گروه لیدوکائین و در زمان‌های ۲۰ تا ۳۰ دقیقه ($P=0/017$ و $P=0/009$) و ۸۰ تا ۹۰ دقیقه ($P=0/006$ و $P=0/009$) معنی‌دار بود؛ به‌علاوه، میانگین دمای رکتالی در هر سه گروه کاهش نشان می‌داد اما در گروه لیدوکائین و لیدوکائین-ترامادول در ۱۰ دقیقه اول ($P=0/006$ ، $P=0/012$) و در گروه ترامادول از دقیقه ۱۰ تا ۵۰، این کاهش، معنادار بود.

تاگوچی^۱ و همکاران در مطالعه روی خرگوش، آثار تزریق ۰/۵ میلی‌لیتر لیدوکائین ۱ درصد از طریق کاتتر را ارزیابی و مشاهده کردند فلجی پای عقبی در ۱ تا ۲ دقیقه پس از تزریق در فضای اپیدورال ایجاد شد (۲۳). لیو^۲ و همکاران ۲۰۰۸ با تزریق لیدوکائین در خرگوش برای زمان آغاز بی‌حسی، ۱/۳ دقیقه و آغاز بی‌حرکتی، ۱/۷ دقیقه گزارش کردند (۲۴). کومادو^۳ و همکاران (۲۰۰۳)، زمان آغاز بی‌حسی و بی‌حرکتی در خرگوش را با لیدوکائین، ۱ تا ۱/۶ دقیقه گزارش کردند (۲۵)؛ در مطالعه حاضر نیز زمان آغاز بی‌حسی (رفلکس پدال) با داروی ترامادول تأخیری بیشتر ($3/5 \pm 1/3$) را نسبت به ترکیب لیدوکائین-ترامادول ($1/25 \pm 0/5$) و لیدوکائین (1 ± 0) داشته که البته این تأخیر در گروه لیدوکائین-ترامادول، معنی‌دار بود ($P=0/011$)؛ همچنین زمان آغاز بی‌حرکتی (فلجی) با داروی ترامادول، تأخیر بیشتر و

¹ - Taguchi

² - Liu

³ - Komado

نتیجه‌گیری

در این مطالعه داروی لیدوکائین، نتایجی بهتر را نسبت به ترامادول و ترکیب لیدوکائین-ترامادول در تزریق به صورت اپیدورال در خرگوش نشان داد؛ بدین معنی نیست که ترامادول، دارویی مناسب برای تزریق اپیدورال در خرگوش نباشد و با توجه به استفاده از دوزهای بیشتر در تحقیق‌های مشابه پیشنهاد می‌شود که مطالعات بیشتری با دوزهای بالاتر ترامادول در خرگوش انجام شود که شاید سبب کاهش دوز لیدوکائین و تشدید آثار بلوک حسی و حرکتی شود؛ همچنین در این مطالعه، عوارض جانبی خاصی در هیچ یک از گروه‌ها ایجاد نشد.

معنی‌داری ($1/3 \pm 3/5$) ($P=0/03$) نسبت به ترکیب لیدوکائین-ترامادول ($1/25 \pm 0/5$) و لیدوکائین (1 ± 0) داشت که این با مطالعات دیگران مطابقت دارد؛ به عنوان نمونه در یکی از مطالعات آزمایشگاهی، میزان بلوک هدایت عصبی بی‌حس‌کننده‌های موضعی با مخدرها ارزیابی شد و نتایج آن نشان دادند که ترامادول با سازوکاری مشابه ولی ضعیف‌تر از لیدوکائین، موجب بلوک هدایت عصبی می‌شود که شاید به دلیل تداخل اثر ترامادول با گیرنده‌های کلسیم باشد (۲۶).

در خصوص طول دوره بی‌دردی و بلاک حرکتی، آلmeid^۱ و همکاران ۲۰۰۹ در مطالعه‌ای روی مدل حیوانی برای عمل عقیم‌سازی در یک گروه ترکیب لیدوکائین ۰/۶ mg/kg و ترامادول ۰/۱ mg/kg، در گروه دوم مورفین ۰/۱ mg/kg و در گروه سوم نرمال سالین ۰/۰۱ ml/kg به شکل اپیدورال استفاده کردند و درد را در زمان‌های ۴، ۸، ۱۲، ۱۸ و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی، مورد بررسی قرار دادند و مشاهده کردند که تزریق اپیدورال ترامادول اثر ضددرد قابل‌مقایسه با مورفین را طی ۱۲ ساعت اول پس از عمل، بدون عوارض جانبی قابل‌توجهی فراهم می‌کند؛ ولی در گروه کلرید سدیم، بی‌دردی در ۴، ۸ و ۱۲ ساعت، لازم شد (۲۷). در یک بررسی، مشخص شده که لیدوکائین در بلوک کانال سدیم، مؤثرتر از ترامادول بوده ولی ترامادول مؤثرتر از لیدوکائین، سبب بلوک کانال پتاسیم شده است (۲۸)؛ شاید این خاصیت بی‌حس‌کنندگی موضعی ترامادول همراه با داروهای بی‌حس‌کننده در دیگر روش‌های بی‌حسی، دارای نقشی ویژه و خاص باشد که بتواند اثربخش شود؛ برای نمونه، مشخص شده که افزودن ترامادول به مپی و اکایین در بلوک آگزیلاری، باعث بهبود بی‌دردی پس از عمل می‌شود (۲۹)؛ علاوه بر آن مشخص شده که تجویز توأم ترامادول و لیدوکائین در بلوک سوپراکلاویکولار، موجب تشدید بلوک حسی و حرکتی شده که با عوارض جانبی خاصی هم همراه نبوده است (۳۰).

¹ - Almeida

منابع

1. Sato S, Baba Y, Tajima K, Kimura T, Tsuji M.H. Prolongation of epidural anesthesia in the rabbit with the use of a biodegradable copolymer paste containing lidocaine. *Anesthesia and Analgesia* 1995; 80: 97-101.
2. Herve B, Noamistu O, Jean-Mark M, Dan B. The age-related effect of epidural lidocaine, with and without epinephrine, on spinal cord blood flow in anesthetized rabbits. *Anesthesia and Analgesia* 1999; 88: 1302-7.
3. Komoda Y, Nosaka S, Takenoshita, M. Enhancement of lidocaine-induced epidural anesthesia by deoxyaconitine in the rabbit. *Journal of Anesthesia* 2003;17: 241-245.
4. Chai Y.F, Liu J, Yang J, H.-B. Song, H.B. Epidural anaesthetic effect of the 8% emulsified isoflurane: a study in rabbits. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 100 (1): 109-15.
5. Emadi A, Nasiri E, Zamani A. A Comparison of Pethidine and Tramadol on Post Operative Shivering. *Journal Mazandaran University of Medical Sciences* 2010; 20(78): 36-40 (Persian).
6. Tranquilli W.J, Thurmon J.C, Grimm K.A. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Blackwell Publishing 2007:241-246.
7. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clinical Pharmacokinetics* 2004;43(13):879-923.
8. Guedes A.G.P, Natalini C.C, Robinson E.P, Alves S.D.L. Epidural administration of tramadol as an analgesic technique in dogs submitted to stifle surgery. *Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 2005; 3, 351-359.
9. Imani F, Hassani V, Entezari S.R. Evaluation of Maternal and Neonatal Effects of Adding Tramadol to 2% Lidocaine in Epidural Anesthesia for Cesarean Section. *Razi Journal of Medical Sciences* 2007; 14(54): 37-44.
10. Jang HS, Jang IS, Lee MG. The Effects of Tramadol on Electroencephalographic Spectral Parameters and Analgesia in Rats. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology* 2010;14(3):191-8.
11. Madson J.B, Jensen F.M, Faber T. Chronic catheterization of epidural space in rabbits: a model for behavioural and histopathological studies. Examination of meptanizol neurotoxicity. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1993; 37: 307-313.
12. Malinovsky J.M, Bernard J.M, Baudrimont M, Dumand, J.B, Lepage, J.Y. A chronic model for experimental investigation of epidural anesthesia in the rabbit. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1997; 22(1): 80-5.
13. Walter H. Hsu. *Handbook of Veterinary Pharmacology*. Hoboken, New Jersey (United States): Wiley-Blackwell 2008; 213-230.
14. Jim E. Riviere, Mark G. Papich. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Hoboken, New Jersey (United States): Wiley-Blackwell 2009: 184-215.
15. Malinovsky, JM, Bernard, JM, Baudrimont M, Dumand, JB, Lepage JY. A chronic model for experimental investigation of epidural anesthesia in the rabbit. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1997; 22(1): 80-5.
16. Langerman L, Golomb E, Benita S. Spinal anesthesia: significant prolongation of the pharmacologic effect of Tetracaine with lipid solution of the agent. *Anesthesiology* 1991; 74: 105-107.
17. Lewis KS, Han NH. Tramadol: A new centrally acting analgesic. *American Journal of Health-System Pharmacy* 1997; 54(6):643-52.
18. Yavuz L, Eroglu F, Ozsoy M. The efficacy of intravenous versus epidural tramadol with patient controlled analgesia (PCA) in gynecologic cancer pain. *European journal of gynaecological oncology* 2004; 25(2): 215-8.
19. Raffa RB, Friderich E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1992; 260:275-85.
20. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clinical Pharmacokinetics* 2004; 43(13): 879-923.
21. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1995;42, 891-903.
22. Natalini CC, Robinson EP. Effects of epidural opioid analgesics on heart rate, arterial blood pressure, respiratory rate, body temperature, and behavior in horses. *Vet Therapeutics* 2003; 4(4):364-75.
23. Taguchi H, Murao K, Nakamura K, Uchida M. Percutaneous chronic epidural catheterization in the rabbit. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1996;40: 232-236.
24. Liu J, Chai YF, Yang J, Yang JW, Liu SL, Zhang WS. Epidural anaesthetic effect of the 8% emulsified isoflurane: a study in rabbits. *British Journal of Anaesthesia* 1996; 100 (1): 109-15.
25. Komoda Y, Nosaka S, Takenoshita M. Enhancement of lidocaine-induced epidural anesthesia by deoxyaconitine in the rabbit. *Journal of Anesthesia* 2003;17: 241-245.
26. Almeida RM, Escobar Intern J. Analgesia of epidural tramadol in dogs submitted to orchiectomy. *Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 2009; 7(3): 84-90.
27. Mert T, Gunes Y, Guven M, Gunay I, Ozcengiz D. Comparison of nerve conduction blocks by an opioid and a local anesthetic. *European Journal of Pharmacology* 2002; 439(1-3):77-81.
28. Mert T, Gunes Y, Guven M, Gunay I, Gocmen C. Differential effects of lidocaine and tramadol on modified nerve impulse by 4-aminopyridine in rats. *Pharmacology* 2003; 69(2): 68-73.
29. Robaux S, Blunt C, Viel E, Cuvillon P, Nougier P, Dautel G, et al. Tramadol added to 1.5% mepivacaine for axillary brachial plexus block improves postoperative analgesia dose-dependently. *Anesthesia and Analgesia* 2004; 98(4):1172-7.
30. Imani F, Hassani V, Entezari SR. Evaluation of analgesic effects of tramadol added to 2% lidocaine in continuous supraclavicular block in upper extremity surgery. *Journal of Iranian Society of Anaesthesiology and Intensive Care* 2006;28(2):51-9.

Daneshvar

Medicine

*Scientific-Research
Journal of Shahed
University
21st Year, No.109
February- March,
2014*

Received: 2013/11/30

Last revised: 2014/02/08

Accepted: 2014/02/09

Comparison of the anesthetic effect of epidural lidocaine and tramadol and their combination in rabbit

Mehdi Marjani*, Reza Omidinejad

Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran.

E-mail: mzymarjani@gmail.com

Abstract

Background and Objective: The aim of this research was to compare the anesthetic effect of epidural lidocaine and tramadol and their combination in rabbit as a model for further research on methods of epidural anesthesia in humans.

Materials and Methods: This experimental study was conducted on 12 New Zealand white rabbits that were divided into 3 groups of 4. In the first experimental group (L), 4 mg/kg of lidocaine 2% was used. For the second group (T), 4.4 mg/kg of tramadol was used. Third group (TL) received a combination of lidocaine (2 mg/kg) and tramadol (2.2 mg/kg). Sensory block, motor block, heart rate, respiratory rate and rectal temperature, 10 min before injection and at intervals of 10 minutes up to 90 minutes after injection was measured. SPSS statistical analysis software and paired sample t-test were used and significance level was $p < 0.05$.

Results: Based on obtained results, lidocaine group showed delayed onset of numbness and immobility (3 ± 0.3 min) versus tramadol (1.25 ± 0.5 min) and tramadol+lidocaine (1 min) ($p < 0.05$). Also, the duration of numbness and immobility in tramadol group (7.13 ± 5.2 min) significantly reduced as compared to the lidocaine+tramadol (20 ± 1.14 min) and lidocaine groups (30 ± 10 min) ($p < 0.05$).

Conclusion: In this study, lidocaine showed better results than tramadol and combination of lidocaine and tramadol as an epidural agent in rabbits.

Key words: Tramadol, Lidocaine, Rabbit, Epidural, Anesthetic.