

## *Effect of Chlordiazepoxide on Hypokalemia Caused by Anesthesia Anxiety: A Double-blind Randomized Clinical Trial*

Mazyar Maghsoudloo<sup>1</sup>,  
Zahra Mardanshahi<sup>2</sup>,  
Abdolmajid Gholinataj Jelodar<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Anesthesiologist, Imam Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 30, 2015 ; Accepted March 9, 2016)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Pre-surgery and anesthesia anxiety are normal reactions to mental pressure in which the main symptom is hypokalemia. Chlordiazepoxide is used as a neuroleptic agent. This study aimed at evaluating the effect of Chlordiazepoxide on hypokalemia caused by anesthesia anxiety.

**Materials and methods:** In a double-blind randomized controlled trial, 166 patients with cancer who were candidate for major surgeries were enrolled. The study was carried out in Tehran Imam Khomeini Hospital, 2016. The subjects were randomly divided into two experimental and control groups (n=83 per group). Data was collected using Spielberger questionnaire for anxiety and blood test to measure the serum potassium level. In experimental group 5 mg Chlordiazepoxide was administered while the control group received 5 mg placebo. The medications were taken orally the night before operation and again at the morning of operation. Data was analyzed by Chi-square test, Wilcoxon signed ranks test and paired t-test using SPSS V. 16.

**Results:** Before the intervention no significant differences were seen in serum potassium level and pre-operation anxiety level between the two groups. After the intervention, the variations of these two parameters in test and control groups were  $-1.83 \pm 0.2$ ,  $-0.01 \pm 0.002$  and  $+8.73 \pm 3.98$ ,  $-0.22 \pm 0.03$ , respectively. Only in control group, significant variations were found in K level ( $P < 0.0001$ ) and anxiety level ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Chlordiazepoxide was found to be effective in prevention of hypokalemia and overt anxiety increase in patients undergoing surgery to reduce the side effects of anesthesia and surgery.

**Keywords:** Chlordiazepoxide, anxiety, hypokalemia, anesthesia

# اثر کلرودیازپوکساید بر هایپوکالمی ناشی از اضطراب بیهوشی: کار آزمایی بالینی دوسوکور

مازیار مقصدلو<sup>۱</sup>زهرا مردانشاهی<sup>۲</sup>عبدالمجید قلی نتاج جلودار<sup>۳</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** اضطراب قبل از جراحی و بیهوشی، واکنش طبیعی به فشار روانی است که یکی از بارزترین علائم آن، بروز هیپوکالمی در این بیماران می‌باشد. از طرفی داروی کلرودیازپوکساید به عنوان داروی آرام بخش مطرح می‌باشد. این مطالعه با هدف اثر کلرودیازپوکساید بر هایپوکالمی ناشی از اضطراب بیهوشی و جراحی انجام گرفت.

**مواد و روش‌ها:** پژوهش حاضر یک مطالعه کار آزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۱۶۶ بیمار کاندید اعمال جراحی ماژور مبتلا به سرطان در سال ۱۳۹۵ در بیمارستان امام خمینی (ره) تهران بود. افراد به صورت تصادفی در دو گروه ۸۳ نفری آزمون و شاهد قرار گرفتند. ابزار مورد استفاده پرسشنامه اضطراب اشپیل برگر و آزمایش خون جهت سنجش میزان پتاسیم سرمی بود. به گروه اول (آزمون) ۵ میلی گرم کلرودیازپوکساید و گروه دوم (شاهد) ۵ میلی گرم دارونما به صورت خوراکی شب قبل از عمل و صبح روز عمل به صورت خوراکی تجویز شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های کای دو، Wilcoxon signed ranks test، paired -t-test، به وسیله نرم افزار SPSS16 انجام شد.

**یافته‌ها:** میزان پتاسیم خون و سطح اضطراب قبل از مداخله بیماران در دو گروه آزمون و شاهد تفاوت آماری معنی داری نداشت، اما پس از مداخله، تغییرات این دو در گروه آزمون و شاهد، به ترتیب  $1/83 \pm 0/2$ ،  $-0/01 \pm 0/002$  و  $8/73 \pm 3/98$ ،  $0/22 \pm 0/03$  بود که تنها در گروه کنترل، شاهد تغییرات معنی دار میزان پتاسیم ( $p < 0/0001$ ) و سطح اضطراب ( $p < 0/0001$ ) بودیم.

**استنتاج:** این مطالعه نشان داد تجویز داروی کلرودیازپوکساید در پیشگیری از بروز هیپوکالمی و عدم افزایش سطح اضطراب ظاهری بیماران موثر است و می‌تواند در پیشگیری از بروز علائم سوء، ضمن بیهوشی و جراحی مورد تاکید قرار گیرد.

**واژه های کلیدی:** کلرودیازپوکساید، اضطراب، هیپوکالمی، بیهوشی

## مقدمه

فقط در آمریکا انجام می‌گیرد که همواره همراه با بیهوشی بوده است (۲). بیهوشی و به دنبال آن عمل جراحی به عنوان عامل تنش‌زا توأم با عوارض روانی متعددی برای

جراحی و بیهوشی، استرس روحی و احساس قابل توجهی را به بیماران وارد می‌کند که نتیجه آن تا مدت‌ها باقی می‌ماند (۱). سالانه تقریباً بیش از ۷۲ میلیون جراحی

E-mail: mj.nataj@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** عبدالمجید قلی نتاج جلودار - ساری: بیمارستان امام خمینی (ره)

۱. استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲. استادیار، گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. متخصص بیهوشی، بیمارستان امام (ره)، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۱۰/۲۳ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۱۲/۱۹

بیماران است (۳). در میان اختلالات و ناراحتی‌های روحی قبل و بعد از عمل، افسردگی و اضطراب شایع‌تر و مهم‌تر می‌باشند (۴). روش‌های متفاوتی برای کاهش اضطراب ناشی از عمل جراحی و بیهوشی معرفی شده است که می‌توان در دو گروه فارماکولوژیک و غیر فارماکولوژیک نام برد (۵). پزشک و خانواده بیمار از مهم‌ترین عوامل موثر در کاهش اضطراب بیمار به شمار می‌روند، ولی به‌طور کامل مؤثر نمی‌باشند (۷،۶)؛ بنابراین پزشکان روش‌های فارماکولوژیک را در کنار روش‌های غیر فارماکولوژیک توصیه می‌کنند (۸). اضطراب پیامدهای خطرناک ناشی از عوارض بیهوشی و جراحی را به‌طور چشمگیری افزایش می‌دهد (۹) که از جمله این پیامدها عدم تعادل آب و الکترولیت‌ها هم‌چون بروز هایپوکالمی است (۱۰). هایپوکالمی که به معنی سطح یون پتاسیم کم‌تر از ۳/۵ میلی‌مول در سرم است (۱۱،۱۲)، دارای عوارض و نتایج متعددی از جمله عوارض قلبی (شامل ایست قلبی)، گیجی حاد، رابدومیولیز، ایلتوس و... می‌باشد (۱۳).

یکی از علل ثابت شده هایپوکالمی قبل از بیهوشی، اضطراب پیش از عمل می‌باشد که در صورت عدم کنترل می‌تواند بسیار در روند درمانی بیمار مخل باشد و باعث بروز علائم کلینیکی بیمار گردد (۱۴،۱۵). بر اساس مطالعاتی که انجام شده، بروز هایپوکالمی در بیمارانی که پیش از جراحی به منظور کنترل اضطراب قبل از بیهوشی و جراحی دریافت نمودند، چهار برابر کم‌تر از بیمارانی بود که هیچ‌گونه دارویی دریافت نکرده بودند (۱۶،۱۷). ترشح کاتکول آمین‌های ناشی از اضطراب به‌طور مستقیم باز جذب سلولی پتاسیم را افزایش می‌دهد و در نهایت در اثر افزایش انتقال پتاسیم به داخل سلول‌ها، فرد دچار هایپوکالمی می‌شود (۱۸). در بعضی مطالعات ارتباط چندانی بین عوارض قلبی هنگام عمل و هایپوکالمی مشاهده نشده است (۱۹)، اما ارتباط بین اضطراب و ایجاد هایپوکالمی به خوبی مشخص است (۲۰). در منابع مختلفی تصریح شده است که استفاده از داروهای آرام‌بخش به‌عنوان پیش‌دارو در کاستن عوارض سایکولوژیک القاء

بیهوشی که به‌ویژه در بیماران با اعمال جراحی ماژور مهم است، مؤثر خواهد بود (۲۱،۲۲). بنابراین با عنایت بر این که اضطراب پیش از عمل موجب هایپوکالمی می‌شود و آن نیز به‌عنوان یک عامل مداخله‌گر در روند جراحی و بیهوشی شناخته شده است (۲۰-۱۸) و می‌تواند به بیمار آسیب بزند، فرضیه استفاده از داروهای پیشگیری از بروز هایپوکالمی هم‌چون کلرودیازپوکساید را که به‌عنوان یک داروی آرامبخش نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد، بیش از پیش تقویت می‌کند. لذا با توجه به خطرات و عوارضی که در مورد هایپوکالمی ناشی از اضطراب بیان شد، کاهش یا از بین بردن اضطراب قبل از عمل به‌منظور کاهش میزان وقوع هایپوکالمی ناشی از آن ضروری به‌نظر می‌رسد. از طرفی مطالعات گوناگونی در خصوص استفاده از سایر داروهای موثر در کنترل اضطراب من جمله بنزودیازپین‌ها انجام شده است (۱۷، ۲۶-۲۳)، ولی با این حال در خصوص داروی کلرودیازپوکساید که به‌عنوان داروی آرامبخش در بالین نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد، انجام نشده است، لذا این مطالعه با هدف بررسی تاثیر داروی آرامبخش کلرودیازپوکساید بر کنترل سطح پتاسیم سرم در بیماران کاندید اعمال جراحی ماژور سرطان انجام شد.

## مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور بود که پس از تصویب در کمیته اخلاق معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی تهران، انجام شد. حجم نمونه با در نظر گرفتن ۵ درصد  $\alpha =$  و ۲۰٪  $\beta$  و با توجه به نسبت ۸۰ درصد فراوانی هایپوکالمی و بیماران قبل از عمل در مطالعه مشابه (۱۱،۱) و با انتظار حداقل ۲۰ درصد تغییر در نتایج مشاهده شده برای جمعیت تحت درمان با کلرودیازپوکساید و دارونما، به دو گروه ۸۳ نفری شاهد و آزمون یعنی در مجموع ۱۶۶ نفر برآورد شد (۲۷). نمونه‌گیری به روش در دسترس صورت گرفت و کلیه

بیمارانی که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، انتخاب و تخصیص نمونه‌ها به گروه‌های شاهد و آزمون به صورت تصادفی از بین بیماران منتخب (بیماران نامزد اعمال جراحی ماژور مبتلا به سرطان در یک دوره سه ماهه در انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی (ره) تهران، در سال ۱۳۹۵) انجام شد، بدین صورت که بر اساس قرعه، اولین بیمار در یکی از گروه‌های شاهد و آزمون قرار گرفت و بیمار بعدی در گروه مقابل و این روند تا تشکیل دو گروه مساوی ۸۳ نفری ادامه یافت. با تاکید بر این موضوع که دریافت اطلاعات و نمونه‌های خونی در هر دو گروه کاملاً مشابه و در زمان‌های برابر بود و لذا به منظور کورسازی، نوع دارو (کلرودیازپوکساید و پلاسبو) تنها از سوی پژوهشگر اصلی مشخص شده بودند و کمک پژوهشگر که فعالیت مربوط به تجویز دارو، دریافت نمونه و تکمیل پرسشنامه را بر عهده داشت، هیچ‌گونه آگاهی نسبت به نوع داروی تجویزی و گروه‌بندی بیماران نداشت و تنها کارهای مذکور را به صورت مشترک برای افراد معرفی شده انجام می‌داد. هم‌چنین به منظور دوسو کور بودن مطالعه، علاوه بر کمک پژوهشگر، شخص بیمار در هر دو گروه نیز پس از کسب رضایت کتبی و اطمینان از ایمن و بی‌خطر بودن کلیات داروی تجویزی پزشک، تحت عنوان "پیش‌داروی پیش از عمل جراحی" دارو تجویز و پرسشنامه به صورت کلی برای همه بیماران تکمیل می‌شد و هیچ‌کدام از بیماران هر گروه از نوع داروی مصرفی اطلاعی نداشتند. شرایط ورود به مطالعه بیماران، شامل هوشیاری کامل با ASA (American Society of Anesthesiologists) کلاس I و II، سن بین ۱۸ تا ۶۰ سال، بستری بودن حداقل یک روز قبل از عمل جراحی، نداشتن بیماری روانی شناخته شده و تحت درمان با داروهای ضد فشارخون، ضد اضطراب، مهارکننده‌های ACE (Angiotensin Converting Enzyme)، دیورتیک‌ها و هرگونه دارویی که بر میزان پتاسیم سرم موثر باشد، تسلط داشتن به زبان فارسی، عدم مصرف داروهای ضد اضطراب، نداشتن

اعتیاد به اپیوئید یا ضد دردهای مخدری، عدم ابتلا به بیماری همراه که اضطراب از علائم آن است مثل هایپر تیروئیدیسم و فتو کروموسیتوم و معیارهای خروج از مطالعه علاوه بر دارا نبودن هر یک از شرایط بالا، شامل بیماران تحت درمان با داروی  $\beta_2$  آگونیست‌ها مثل سالبوتامول یا داروی ضد آسم مثل تئوفیلین، بیماران دارای دیابت مزمن، بیماران دچار نارسایی کبد و کلیه و بیمارانی که برای بار دوم یا بیش‌تر تحت عمل جراحی ماژور قرار می‌گرفتند، بود. هم‌چنین برای کل بیماران که تحت مطالعه قرار داشتند، از یک نوع سرم تجویزی (رینگر) از روز قبل از عمل استفاده شد و بیمارانی که در ۴۸ ساعت قبل از عمل، خون یا FFP (fresh freeze plasma) یا هرگونه محصول خونی دریافت کردند، از مطالعه حذف شدند. خون یا سرم دریافتی در حین عمل مهم نبود زیرا نمونه‌گیری ثانویه، قبل از شروع عمل انجام می‌شد.

ابزار گردآوری داده‌ها مشتمل بر ۳ بخش بود: بخش اول شامل پرسشنامه مشخصات جمعیت‌شناختی، بخش دوم به منظور سنجش میزان پتاسیم خون در شب قبل و پیش از مداخله و نیز روز عمل و بلافاصله پیش از اینداکشن در هر دو گروه نمونه خونی دریافت و در آزمایشگاه مرکزی بیمارستان امام خمینی (ره) به صورت یکسان توسط دستگاه میکروولایت با مکانیسم الکترودی اندازه‌گیری شد تا ضریب خطا به حداقل برسد و در نهایت بخش سوم پرسشنامه استاندارد اشپیل برگر جهت اندازه‌گیری سطح اضطراب ظاهری بیماران بود که دارای دو قسمت، قسمت اول مربوط به بررسی حالت اضطرابی فرد (اضطراب آشکار) با چهار گزینه (اصلاً، تا حدی، متوسط و خیلی زیاد) و شامل ۲۰ سوال و قسمت دوم نیز ۲۰ سوال که به منظور اندازه‌گیری صفت اضطرابی فرد (اضطراب پنهان) با چهار گزینه (تقریباً هیچ وقت، گاهی اوقات، غالباً و تقریباً همیشه) می‌باشد (۶). روایی و پایایی ترجمه فارسی این پرسشنامه توسط مهران و همکاران مورد بررسی قرار گرفته و پایایی آن از طریق آلفای

نظر که قرص کلرودیازپوکساید خریداری شده بود، قرص هایی به سفارش پژوهشگر، ساخته و خریداری شد که از لحاظ ظاهری کاملاً مشابه ولی ماده موثره آن حذف شده بود) تجویز و روز عمل جراحی هم ۲ ساعت قبل از بیهوشی، مجدداً دارونما تجویز و مانند گروه آزمون یک ساعت بعد، مجدداً میزان اضطراب آنان اندازه گیری شد. طی کلیه مراحل، کمک پژوهشگر، بیمار و مسئول آزمایشگاه از این که بیمار در کدام گروه قرار دارد، اطلاعی نداشتند. در نهایت داده ها جمع آوری و جهت تجزیه و تحلیل از آزمون های کای دو، Wilcoxon signed ranks test، paired-t-test با نرم افزار SPSS-16 و سطح معنی داری ۰/۰۵ استفاده گردید.

## یافته ها

از مجموع ۸۳ بیمار در هر گروه، نتایج همسان سازی دو گروه در مورد متغیرهای مداخله گر و کنترل آن ها به صورت مبسوط در جدول شماره ۱ آورده شده و نتایج آزمون های آماری درج شده است. همان طور که در جدول آمده است، اختلاف معنی داری بین این متغیرها در دو گروه آزمون و شاهد مشاهده نمی شود.

جدول شماره ۱: مقایسه توزیع فراوانی مطلق و نسبی عوامل جمعیت شناختی در دو گروه آزمون و شاهد

متغیرهای کنترل	گروه آزمون تعداد (درصد)	گروه شاهد تعداد (درصد)	سطح معنی داری
جنس			
زن	۴۰ (۴۸/۲)	۴۰ (۴۸/۲)	P=۰/۵۸
مرد	۴۳ (۵۱/۸)	۴۳ (۵۱/۸)	
سن			
تأهل	۲۸±۲/۴ (۳۸/۵)	۳۴±۳/۴ (۴۳/۸)	P=۰/۹
متاهل	۳۲ (۳۸/۵)	۴۳ (۵۱/۸)	P=۰/۱۹
متاهل	۱۵ (۱۸/۳)	۲۴ (۲۹/۰)	
تخصیلات			
مجرد	۱۱ (۱۳/۲)	۱۱ (۱۳/۲)	P=۰/۸۱
پسواد	۱۱ (۱۳/۲)	۱۱ (۱۳/۲)	
ابتدایی	۱۰ (۱۲/۰)	۱۵ (۱۸/۳)	
راهنمایی	۳۵ (۴۲/۳)	۲۱ (۲۵/۳)	
متوسط	۱۶ (۱۹/۴)	۲۳ (۲۷/۷)	
دانشگاهی	۱۳ (۱۵/۷)	۱۵ (۱۷/۹)	
شغل			
کارمند	۲۳ (۲۷/۷)	۱۴ (۱۶/۹)	P=۰/۸۸
کارگر	۱۹ (۲۲/۹)	۳۰ (۳۶/۲)	
آزاد	۲۸ (۳۳/۷)	۱۵ (۱۸/۳)	
بیکار-خانه دار			

با توجه به همسان سازی جنسیت در هر گروه، سطح اضطراب مردان و زنان در قبل و بعد از مداخله ارتباط

کرونباخ بررسی شده و ضریب پایایی ۰/۹۱ و روایی پرسشنامه نیز با استفاده از شیوه ملاکی همزمان تایید شده است (۲۳). برای انجام پژوهش، با مراجعه به بیمارستان و مطالعه لیست افراد تحت جراحی روز بعد، افراد گروه کنترل و شاهد به صورت یکی در میان انتخاب شدند. هم چنین با توجه به گزارشات متعدد در خصوص تفاوت سطح اضطراب زنان با مردان و علل گوناگون موثره در میزان آن (۱۷، ۲۱، ۲۶-۲۴) جهت همسان سازی در مطالعه حاضر نیز، در هر گروه به صورت مساوی زن و مرد انتخاب شد. پس از بیان اهداف مطالعه به بیماران واجد شرایط و کسب رضایت نامه کتبی از آنان برای شرکت در پژوهش، پرسشنامه مشخصات جمعیت شناختی با استفاده از مصاحبه تکمیل و میزان اضطراب بیماران با شد و به بیماران اطمینان داده شد که این اطلاعات صرفاً برای کار تحقیقاتی بوده و هیچ تغییر سوئی در سیر درمانی آنان ایجاد نخواهد شد. در گروه آزمون شب قبل از عمل جراحی، پس از تکمیل پرسشنامه، نمونه خونی جهت بررسی میزان پتاسیم خون از آنان دریافت گردید و سپس قرص حاوی ۵ میلی گرم کلرودیازپوکساید (ED<sub>95</sub>) (Effective Dose 95) (دوز مورد نیاز موثر در ۹۵ درصد بیماران) (۲۴). تجویز شد و فردا نیز مجدداً ۲ ساعت قبل از عمل و اینداکشن بیهوشی، مجدداً ۵ میلی گرم قرص کلرودیازپوکساید تجویز و ۱ ساعت بعد، اضطراب توسط پرسشنامه ثبت و بلافاصله پیش از القاء بیهوشی نیز نمونه خونی جهت برآورد ثانویه پتاسیم خون، از بیمار دریافت گردید. بنابراین پس از تجویز خوراکی دارو، اندازه گیری متغیرهای اضطراب و سطح پتاسیمی خون در شب قبل، پیش از مداخله و در روز عمل، پس از تجویز دارو بود. در مورد بیماران گروه شاهد نیز مداخله دارویی از طرف پژوهشگر صورت نگرفت و شب قبل نمونه خونی جهت بررسی پتاسیم خون دریافت شد و تنها دارونما (جهت یکسان شدن شکل دارونما با کلرودیازپوکساید، از شرکت داروسازی مورد

## بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر تجویز داروی کلرودیازپوکساید بر میزان پتاسیم سرم ناشی از اضطراب بیهوشی در بیماران کاندید اعمال جراحی ماژور سرطان انجام شد. در مطالعه حاضر پس از ثبت اولیه پتاسیم و انجام مداخلات (تجویز دارو) در گروه آزمون، میزان پتاسیم، کاهش معناداری پیدا نکرد. این در حالی بود که در گروه شاهد که هیچ گونه مداخله‌ای صورت نگرفته و تنها دارونما به منظور همسان‌سازی تجویز گردیده بود، میزان پتاسیم سرمی کاهش معناداری نشان داد. با توجه به این که اضطراب از طریق تحریک گیرنده‌های بتا آدرنژیک به خصوص B<sub>2</sub> باعث شیفت پتاسیم به داخل سلول شده و سبب ایجاد افت پتاسیم می‌گردد (۲۵)، لذا کنترل اضطراب می‌تواند از بروز این حالت جلوگیری کند. لذا با توجه به تاثیر سیستم سمپاتیک بر غلظت پتاسیم و جلوگیری از بروز هیپوکالمی و نیز در مطالعه‌ای که Hahm و همکاران (۱۸) در خصوص تاثیر داروی کلونیدین به عنوان یک داروی آرامبخش در میزان پتاسیم خون پیش از بیهوشی انجام داده بودند، یکی دیگر از علل احتمالی حفظ غلظت پتاسیم در مطالعه ما نیز می‌تواند چنین اثری یعنی اثر فارکوکتیک داروی کلرودیازپوکساید باشد. در مطالعه اسلامی و همکاران (۱۷) نیز که به بررسی تاثیر داروی ایندرال بر میزان سطح سرمی پتاسیم پیش از القاء بیهوشی پرداخته بودند، تجویز در ۲ مرحله دارو (شب قبل از عمل و روز عمل پیش از اینداکشن) نشان داد که سطح سرمی پتاسیم در گروه کنترل در مقایسه با شاهد، کاهش پیدا نکرد. تاثیر این خصوصیت در اعمال جراحی که همراه با تحریک بیش‌تر سیستم سمپاتیک می‌باشد (از جمله القا بیهوشی با هالوتان) مشهودتر خواهد بود. از طرفی نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اضطراب ظاهری بیماران در گروه آزمون به صورت معنادار افزایش یا کاهش پیدا نکرد، در حالی که در گروه کنترل، شاهد افزایش معنادار در سطح اضطراب بودیم، به گونه‌ای که بیماران با اضطراب پایین در شب

معنی‌داری را نشان دادند ( $p=0/003$ ). از نظر سایر شاخص‌های جمعیت شناختی (سن، میزان تحصیلات، شغل، وضعیت تاهل)، اختلاف معنی‌دار آماری بین دو گروه مشاهده نشد.

میانگین و انحراف معیار سطح پتاسیم خون در دو گروه آزمون و شاهد در شب قبل از عمل و پیش از مداخله و تجویز دارو (به ترتیب  $4/31 \pm 0/38$  و  $4/39 \pm 0/43$  میلی‌اکی‌والان بر لیتر) مشابه بود و ارتباط معناداری مشاهده نشد. اما سنجش مجدد پتاسیم بلافاصله پیش از اینداکشن بیهوشی در گروه آزمون کاهش نامحسوسی ( $-0/01 \pm 0/02$ ) پیدا کرد که در مقایسه با شب قبل معنادار نبود. در مقابل در گروه کنترل، شاهد کاهش قابل ملاحظه ( $-0/22 \pm 0/03$ ) در سطح پتاسیم بودیم که مقایسه در دو گروه در روز عمل، ارتباط معناداری نشان داد ( $p < 0/001$ ). در خصوص اضطراب ظاهری بیماران در شب قبل نیز میانگین و انحراف معیار در دو گروه آزمون و شاهد (به ترتیب  $49/28 \pm 9/8$  و  $51/51 \pm 7/8$ ) مشابه بود و از این نظر دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشتند. اما در گروه آزمون پس از مداخله، سطح اضطراب کاهش پیدا کرد و اختلاف میانگین دو گروه ( $-1/83 \pm 0/2$ ) بود ولی این ارتباط معنی‌دار نبود. در مقابل در گروه کنترل، شاهد افزایش قابل ملاحظه ( $+8/73 \pm 3/98$ ) و معنی‌دار سطح اضطراب بودیم ( $p < 0/001$ ). تفاوت تغییرات اضطراب در دو گروه از نظر آماری معنادار بود ( $p=0/02$ ). بنابراین در گروه کنترل، افزایش اضطراب و در گروه آزمون، کاهش جزئی اضطراب ایجاد شد. درصد میزان اضطراب قبل و بعد از عمل به تفکیک در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

جدول شماره ۲: سطح اضطراب بیماران در دو گروه آزمون و شاهد در قبل و بعد از مداخله

گروه	تعداد (درصد)		
	پایین	متوسط	شدید
آزمون اضطراب	قبل ۳۹ (۴۷)	۲۷ (۳۲/۵۳)	۱۷ (۲۰/۴۷)
	بعد ۴۲ (۵۰/۶)	۲۵ (۳۰/۱۲)	۱۶ (۱۹/۲۷)
شاهد	قبل ۴۲ (۵۰/۶)	۲۳ (۲۷/۷۱)	۱۸ (۲۱/۶۸)
	بعد ۱۲ (۱۴/۴۵)	۳۹ (۴۷)	۳۲ (۳۸/۵۵)

قبل از عمل، در روز جراحی و پیش از بیهوشی دارای اضطراب متوسط و شدید شده بودند که این عامل می‌تواند به دلیل عدم شناخت کامل بیماران از روند درمانی در اتاق عمل و ماهیت اضطراب آور بودن محیط اتاق عمل برای بیماران باشد. البته این مورد در گروه آزمون نیز وجود داشت که تا حدی با داروی کلرودیازپوکساید، این اضطراب ثابت مانده بود. لذا در این خصوص نصیری زرین قبائی (۶) در مطالعه خود می‌نویسد اهمیت روش‌های کنترل اضطراب غیر فارماکولوژیکی در کنار روش‌های فارماکولوژی بیشتر از پیش‌نمایان است چرا که ملاقات‌های کادر درمان به خصوص پزشکان بیهوشی پیش از بیهوشی و ورود به اتاق عمل و تفسیر وقایع جاری در روند درمانی بیمار در اتاق عمل و جلب اطمینان از کم خطر بودن و توجه کلیه افراد حاضر، می‌تواند در کنترل اضطراب در کنار تجویز داروهای آرامبخش بسیار موثرتر واقع گردد. با عنایت بر مطالعه‌ای که Bostwick و همکاران (۱۹) در خصوص تاثیر دوزهای مختلف کلرودیازپوکساید بر روی اضطراب بیماران انجام داده بودند، مشاهده کردند که این دارو در دوزهای بالا سبب کاهش اضطراب می‌شود، بنابراین می‌توان علت عدم کاهش معنی‌دار اضطراب در مطالعه حاضر را به استفاده از دوز ۵ میلی‌گرم این دارو نسبت داد که تنها توانسته بود میزان افت پتاسیم و افزایش اضطراب را کنترل نماید. لذا با توجه این که به ارتباط بین سطح اضطراب با شیوع هایپوکالمی امری اثبات شده می‌باشد (۲۰)، نتیجه مطالعه حاضر که ثابت نسبی در هر دو مقدار در بیماران گروه آزمون برآورد گردید، می‌تواند امری منطقی باشد. اما با این حال در مطالعه‌ای که نصیری زرین قبائی و همکاران (۶) در خصوص اضطراب ظاهری بیماران انجام داده بودند، نتایج مبین این موضوع بود که حتی سطح اضطراب شب قبل نسبت به روزهای عادی و خارج از محیط بیمارستان نیز بالا بوده و همین امر لزوم کاهش در اضطراب ظاهری را روشن می‌سازد، چرا که این حالت می‌تواند علاوه بر تاثیراتی که در فیزیولوژی

بدن بیمار هم چون بروز هایپوکالمی دارد، اثرات سوء خود را در زندگی شخصی بیمار به عنوان خاطرات تاریک و کابوس‌های شبانه نیز نشان دهد، بنابراین در این موارد با توجه به مطالعات گوناگونی که در خصوص کنترل غیر فارماکولوژیکی اضطراب پیش از بیهوشی انجام شده است، اهمیت استفاده از روش‌های مشترک فارماکولوژیکی و غیر فارماکولوژیکی را برای کادر بالین به خصوص پزشکان بیهوشی روشن می‌سازد. در پایان می‌توان نتیجه گرفت، استفاده از داروهای آرامبخش هم چون کلرودیازپوکساید، به دلیل چرخه فارماکوکینتیکی که در بدن طی می‌کند، موجب پیشگیری از بروز هایپوکالمی شده و لذا استفاده از این دارو به عنوان یک پیش‌داروی آرامبخش را می‌توان در دستور کار پزشکان بیهوشی قرار داد که به منظور اجتناب از وقوع اثرات هایپوکالمی طی عمل که می‌تواند اثرات سوء در روند بیهوشی و متعاقب آن آسیب در چرخه متابولیک بیمار گردد، قرار دهند. ولی از سویی با توجه به این که هر دارویی شیمیایی در کنار مزایا می‌تواند اثرات سوئی نیز داشته باشد، مورد توجه قرار گیرد و در بیمارانی که نسبت به این دسته از داروها که در مطالعه حاضر کلرودیازپوکساید بود، می‌توانند اثر عکس و تداخلی در متابولیک بدن نشان دهند، با احتیاط تجویز گردد. در این مطالعه، با توجه به این که اضطراب ظاهری بیماران گروه آزمون تغییراتی خاصی نشان نداد، نمی‌توان با قطعیت این حالت را به اثرات داروی مذکور نسبت داد و لذا توصیه می‌شود مطالعات بیش‌تر در این زمینه انجام و از دوزهای بالای این دارو برای اثبات ارتباط آن با کاهش اضطراب ظاهری انجام گردد. هم‌چنین از سایر محدودیت‌ها در این مطالعه، استفاده از نمونه‌گیری در دسترس بود که بر تعمیم‌پذیری یافته‌ها تاثیرگذار می‌باشد. محدودیت دیگر، استفاده از متن راهنما جهت جمع‌آوری اطلاعات مربوط به اضطراب ظاهری بود که با توجه به شرایط برخی از بیماران از جمله سن بالا، عدم فهم سوالات به علت تحصیلات پایین یا قومیت‌های

مجید قلی نتاج جلودار جهت اخذ مدرک دکتری تخصصی بیهوشی با کد ۸۷-۰۳-۵۱-۷۸۱۶ می باشد که با حمایت مالی معاونت محترم تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. پژوهشگران این تحقیق از مدیریت محترم و هم چنین از رئیس مرکز پژوهش های بالینی بیمارستان امام خمینی (ره) تهران و هم چنین کلیه بیماران شرکت کننده در این پژوهش سپاسگزاری می نمایند.

خاص مورد استفاده قرار گرفت که ممکن است باعث سوگیری در جمع آوری داده ها شده باشد. پژوهشگر پیشنهاد می کند که مطالعه ای مشابه با نمونه گیری تصادفی و با استفاده از سایر روش های جمع آوری داده ها انجام گردد.

## سپاسگزاری

مقاله حاضر، حاصل پایان نامه تحقیقاتی آقای دکتر

## References

1. Caumo W, Ferreira M. Perioperative anxiety: psychobiology and effects in postoperative recovery. *The Pain Clinic* 2003; 15(2): 87-101.
2. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70(3): 195-283.
3. Mavridou P, Dimitriou V, Manataki A, Arnaoutoglou E, Papadopoulos G. Patient's anxiety and fear of anesthesia: effect of gender, age, education, and previous experience of anesthesia. A survey of 400 patients. *J Anesth* 2013; 27(1): 104-108.
4. Babaei M, Kermanshahi S, Alhani F. Influence of discharge planning on anxiety levels in patients with myocardial infarction. *Koomesh* 2011; 12(3): 272-278 (Persian).
5. Kosallavat S, Janpoom N, Nakrungrsri N, Chaijunda T, Jitjak T, Somsook P, et al. The Proportion of Preoperative Patients Who Had an Anxiety: A Study in a University Hospital in Thailand. *S M J* 2015; 30(5).
6. Nasiry Zarrin Ghabaee D, Bagheri-Nesami M, Abbaspour H. Application of Neuman Systems Model in Nurse Anesthetists to Reduce Patients' Anxiety Level: A Randomized Clinical Trial. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2015; 25(126): 122-131 (Persian).
7. Anderson K, Weismann S. Non pharmacologic methods of analgesia and sedation. *Clin Pediatr Emerg Med* 2007; 8: 24-28.
8. Palmer JB, Lane D, Mayo D, Schluchter M, Leeming R. Effects of Music Therapy on Anesthesia Requirements and Anxiety in Women Undergoing Ambulatory Breast Surgery for Cancer Diagnosis and Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(28): 3162-3168.
9. Osborn T, Sandler N. The effects of preoperative anxiety on intravenous sedation. *Anesth Prog* 2004; 51(2): 46-51.
10. Kim WH, Lee JH, Ko JS, Hahm TS, Lee SM, Cho HS. The effect of patient-controlled intravenous analgesia on postoperative hypokalemia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Anesth* 2011; 25(5): 685-691.
11. Dada O, Desalu I, Kushimo O. Pre-induction hypokalaemic phenomenon in Nigerian adult population. *Nig Q J Hosp Med* 2007; 18(4): 181-184.
12. Hauguel M, Ait-Oufella H, Guidet B, Maury E, Bigé N. Hypokalemia and metabolic



- alkalosis: do not forget the patient's hands. *Minerva Anesthesiol* 2014; 80(4): 504-505.
13. Nrushen P, Sunitha S, Suryanarayana VA. Clinical presentation of Sjogren's syndrome as hypokalemic paralysis. *Astrocyte* 2015; 1(4): 312-314.
  14. Ornaque I, Carrero E, Villalonga A, Roux C, Salvador L. Study of presurgical anxiety in urologic, gynecologic, and ophthalmologic surgery as a function of the administration or non-administration of anxiolytic premedication. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2000; 47(4): 151-156.
  15. Kasper L, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L. *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2004.
  16. Ybanez N, Agrawal V, Tranmer BI, Gennari FJ. Severe hypokalemia in a patient with subarachnoid hemorrhage. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(3): 530-535.
  17. Hahm TS, Cho HS, Lee KH, Chung IS, Kim JA, Kim MH. Clonidine premedication prevents preoperative hypokalemia. *J Clin Anesth* 2002; 14(1): 6-9.
  18. Bostwick JR, Casher MI, Yasugi S. Benzodiazepines: A Versatile Clinical Tool; Evidence Supports Their Use for Alcohol Withdrawal, Insomnia, Anxiety Disorders, and Other Conditions. *Curr Psychiatr* 2012; 11(4): 54-62.
  19. Atlee JL. Cardiac arrhythmias: drugs and devices. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14(1): 3-9.
  20. Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, Maffini M, Mauri MC, Bareggi S. Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9(4): 423-440.
  21. Catalani B, Hamilton CS, Herron EW, Urman RD, Fox CJ, Kaye AD. Psychiatric agents and implications for perioperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014; 28(2): 167-181.
  22. Mahram B. *Manual of Spielberger state-trait anxiety inventory*. Ferdowsi University of Mashhad Faculty of Psychology and Educational science. 1994. (Persian)
  23. Katzung B, Masters S, Trevor A. *Basic & clinical pharmacology book. Drugs used in asthma*. 12<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill Lange; 2012.
  24. Eysenck MW. *Anxiety: The cognitive perspective*. Hove. Psychology Press; 1992.
  25. Eslami B, Nazemi SH. The survey of hypokalemia prevalence as a react to surgery stress before anesthesia induction. *Ofogh-E-Danesh* 2003; 8(2): 14-19.
  26. Tirgar Fakheri K, Ansari H, Enayati H. The comparison of the effect of lorazepam and chlordiazpoxide as premedication on prevention of recall perioperative events after general anesthesia. *Zahedan Journal of Research In Medical Sciences* 2007; 9(2): 95-101.
  27. Alan D, James M. *Intravascular Fluid and Electrolyte Physiology in: Miller's Anesthesia*, Ronald D. Miller: Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2009. p. 1705-1739.