

## ***Analgesic Effect of Intrathecal Administration of Metoclopramide in Rats***

Hooshang Akbari<sup>1</sup>,  
Nafise Mohamadi Farsani<sup>2</sup>,  
Ebrahim Nasiri<sup>1</sup>,  
Ali Siahposht Khachaki<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Anesthesiology and Operating Room, Faculty of Paramedical Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> MSc Student in Operating Room, Faculty of Paramedical Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 20, 2020 ; Accepted October 9, 2022)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Pain is an unpleasant sensory and both pharmacological and non-pharmacological methods are applied in sedation management. The analgesic effect of metoclopramide has been reported in some studies. The aim of this study was to evaluate the analgesic effect of intrathecal administration of metoclopramide in rats.

**Materials and methods:** In this interventional-experimental study, 30 male rats were divided into five groups ( $n=6$  per group). Groups 1, 2, and 3 received 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, and 10 mg/kg spinal metoclopramide, respectively. Group 4 received 1 mg/kg lidocaine and group 5 (control) received only distilled water. Pain threshold was measured by tail flick test and pain intensity was measured by formalin test. Quantitative pain intensity was measured every five minutes for one hour. Data analysis was carried out in SPSS V26 applying One-way Analysis of Variance and Kruskal-Wallis test.

**Results:** The study showed that pain threshold was highest in group 4 that received lidocaine ( $P=0.003$ ). There was no significant difference in the onset of pain between the control group and group 1 ( $P=0.079$ ). Pain intensity was found to be lower in group 4 than other groups and group 3 (10 mg/kg metoclopramide) compared with groups 1 and 2 ( $P=0.019$ ).

**Conclusion:** Metoclopramide is effective in reducing the severity of postoperative pain and higher doses are associated with better results.

**Keywords:** metoclopramide, spinal anesthesia, pain intensity, pain threshold

**J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (214): 35-42 (Persian).**

**Corresponding Author:** Nafise Mohamadi Farsani - Faculty of Paramedical Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: abedianlab@yahoo.co.uk)

## بررسی مقایسه‌ای اثر بی دردی تجویز داخل نخاعی متوكلوپرامید و لیدوکائین در موش صحرایی

هوشنگ اکبری<sup>۱</sup>

نفیسه محمدی فارسانی<sup>۲</sup>

ابراهیم نصیری<sup>۱</sup>

علی سیاه پشت خاچکی<sup>۳</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** درد، احساس ناخوشایندی است که به منظور کاهش آن از دو روش دارویی و غیردارویی استفاده می‌شود. اثر ضددردی متوكلوپرامید در برخی مطالعات گزارش شده است. با توجه به این اثرات، هدف این پژوهش بررسی مقایسه‌ای اثر بی دردی تجویز داخل نخاعی متوكلوپرامید و لیدوکائین در موش صحرایی بود.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه از نوع مداخله‌ای - تجربی است. در این مطالعه از 30 سر موش صحرایی نر استفاده شد، که در 5 گروه شش تایی قرار گرفتند. گروه اول 2/5 mg/kg، گروه دوم 5 mg/kg، گروه سوم 10 mg/kg متوكلوپرامید نخاعی و گروه چهارم 1 mg/kg لیدوکائین دریافت کردند. به گروه پنجم (شاهد) تنها آب مقتدر تزریق شد. آستانه درد با آزمون flick tail و شدت درد توسط آزمون فرمالین سنجیده شد. شدت کمی درد هر 5 دقیقه به مدت یک ساعت اندازه گیری شد. آنالیز آماری داده‌های مربوط به زمان شروع بی دردی و شدت درد با نرم افزار SPSS26 و آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و کروسکال والیس انجام گرفت.

**یافته‌ها:** نتایج مطالعه نشان داد که آستانه درد در گروه دریافت کننده لیدوکائین از همه بیشتر بود ( $P=0/003$ ). بین گروه شاهد و گروه دریافت کننده 2/5 میلی گرم متوكلوپرامید اختلاف معنی‌داری در شروع درد وجود نداشت ( $P=0/079$ ). شدت کمی درد هر 5 دقیقه به مدت یک ساعت اندازه گیری شد. یافته‌ها نشان داد که شدت درد در گروه دریافت کننده لیدوکائین از سایر گروه‌ها کم تر بود و هم‌چنین شدت درد در گروه دریافت کننده 10 میلی گرم متوكلوپرامید در مقایسه با سایر گروه‌های دریافت کننده متوكلوپرامید کم تر بود ( $P=0/019$ ).

**استنتاج:** از نتایج این مطالعه چنین برداشت شد که داروی متوكلوپرامید در کاهش شدت درد بعد از عمل جراحی موثر است و هرچه دوز تزریق دارو افزایش پیدا کند، میزان تاثیر آن نیز بیشتر خواهد بود.

**واژه‌های کلیدی:** متوكلوپرامید، بی‌حسی اسپاینال، شدت درد، آستانه درد

### مقدمه

درد، احساسی ناخوشایند و تجربه‌ای هیجانی است، که با یک آسیب بالقوه باقی همراه است و به اصطلاح چنین آسیبی را توصیف می‌کند(1). درد به خصوص از نوع حد به عنوان یک مکانیسم دفاعی و عکس‌العمل بافت صدمه دیده معرفی می‌گردد. حس درد شامل چهار روند فیزیولوژیک تبدیل، انتقال، تنظیم و درک

E-mail: Nafisemohamadi3@gmail.com

مؤلف مسئول: نفیسه محمدی فارسانی - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پیراپزشکی

1. استادیار، گروه یهودی و اثاق عمل، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

2. داشتگری کارشناسی ارشد اثاق عمل، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

3. استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1400/12/1 تاریخ ارجاع چهت اصلاحات: 1401/7/23 تاریخ تصویب: 1401/7/17

می شود(8). این دارو هم چنین دارای اثرات سروتونرژیک و فعالیت کولینرژیک غیرمستقیم است(9). هم چنین اثر آرام بخشی متوكلوپرامید در برخی مطالعات گزارش شده است. به علاوه از متوكلوپرامید به عنوان داروی ضد درد در سردردهای میگرنی استفاده می شود(2). اثرات ضددردی این دارو در پیشگیری یا کاهش درد در هنگام تزریق داروی پروپوفل و یا قراردادن لوله معده‌ای-دهانی اثبات شده است(10،11). اگرچه اثر احتمالی ضددردی متوكلوپرامید هنوز مورد بحث است(12،13)، اما مطالعات متعددی عملکرد ضد درد دارو را در انسان(14،15)، موش صحرایی و موش سوری گزارش کرده‌اند(15). امرزوze مدل‌های حیوانی به خوبی برای تحقیقات موردن استفاده قرار می‌گیرند، زیرا دارای ویژگی‌های خاصی هستند که سبب شاهت به انسان و اختلالات انسانی می‌شود(16،17).

مطالعات بسیاری در زمینه اثر بی‌دردی داروی متوكلوپرامید انجام شده است، اما تجویز نخاعی این دارو و بررسی تاثیر بی‌دردی آن بعد از عمل جراحی تاکنون مورد مطالعه قرار نگرفته است، از این رو هدف از این مطالعه بررسی مقایسه‌ای اثر بی‌دردی تجویز داخل نخاعی داروی لیدوکائین و متوكلوپرامید است.

## مواد و روش‌ها

### جمعیت مطالعه

این مطالعه از نوع مداخله‌ای - تجربی در فاز حیوانی بود که به منظور تعیین تاثیر تزریق نخاعی داروی متوكلوپرامید بر رفتار درد در موش صحرایی و پس از دریافت کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1400.463 انجام شد. در این مطالعه 30 سر موش صحرایی نر به صورت تصادفی در 5 گروه شش تابی قرار گرفتند. موش‌ها در 20 دقیقه ای انفرادی و تحت شرایط استاندارد در دمای 24 درجه سانتی‌گراد و سیکل تاریکی - روشنایی 12 ساعته و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. تمامی مراحل انجام آزمایش برای یکنواخت‌سازی اثرات پاسخ‌ها در حیوانات بین ساعت 10 تا 2 بعد از ظهر

سیگنال‌های عصبی است. در روند تبدیل، انژوژی محرك آسیب‌رسان در گیرنده‌های درد به فعالیت الکتریکی تبدیل می‌شود. در انتقال، امواج عصبی به وسیله سیستم عصبی - محیطی منتقل می‌شوند. تنظیم از راه سیستم نزولی ضد درد، آخرين مرحله در تجربه در آگاهانه درونی و عاطفی بوده و نتیجه آن تغییر رفتار طبیعی و بروز نشانه‌های درد است(2).

درد پس از عمل جراحی می‌تواند باعث اثرات زیان‌آوری نظیر افزایش احتمال کلابس بافت ریه، آتلکتازی، ترومبوآمبولی، کاهش خون‌رسانی به میوکارد، افزایش فشارخون، آریتمی قلبی، احتباس ادراری، انسداد روده، ایلنوس، تأخیر در بهبود زخم، افزایش عفونت محل عمل، تأخیر در بازگشت حرکات معده، ناتوانی شدید، افزایش میزان تهوع و تأخیر در شروع تعذیب دهانی شود(3). بلوک عصبی محرك‌های درد توسط بی‌حسی اپیدورال یا نخاعی می‌تواند پاسخ استرس متابولیکی و عصبی و غدد درون‌ریز را نسبت به عمل جراحی کم نگ کند. بی‌حسی منطقه‌ای نه تنها بی‌دردی عالی ارائه می‌دهد، بلکه می‌تواند تحرک و درمان‌های فیزیکی را پس از عمل تسهیل کند(5). داروها مختلفی نظیر لیدوکائین، بوپیوکائین، تراکائین و... برای ایجاد بی‌حسی نخاعی استفاده می‌شود. این داروها جزو دسته بی‌حس کننده‌های موضعی هستند و به علت بلوک سمپاتیک دارای عوارضی نظیر افت فشارخون و ضربان قلب می‌باشند و هم‌چنین ممکن است سبب بروز حساسیت‌های دارویی در بیماران شود(6).

عوارض متداول داروهای مورد استفاده در بی‌حسی اپیدورال شامل بی‌حسی اطراف چشم، سرگیجه و دیس آرتريا هستند که به دلیل تجمع لیدوکائین در بدن اتفاق می‌افتد. عوارض جانبی دیگری مانند تاکی کاردي، واکنش‌های آлерژيک، خشکی دهان، بی‌خوابی، لرزش و طعم فلزی، گاهی اوقات گزارش شده است(7). متوكلوپرامید یک عامل ضد تهوع است که به عنوان یک آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامین استفاده

می شود. به رفتارهای مرتبط با درد با توجه به معیارهای زیر هر 15 ثانیه امتیاز داده می شود:

عدد 0 = پای خود را کاملاً بر روی سطح زمین قرار می دهد و می نشیند.

عدد 1 = پای خود را روی زمین قرار می دهد ولی وزن خود را روی پای دیگر می اندازد.

عدد 2 = حالتی که موش کاملاً پای خود را جدا از زمین نگه می دارد.

عدد 3 = حالتی که موش پای خود را به شدت تکان می دهد یا آن را می لیسد یا گاز می گیرد.

گروه اول، 2/5 mg/kg، گروه دوم 5mg/kg، گروه اول، 10mg/kg متوكلوپرامید نخاعی و گروه چهارم 1 mg/kg لیدوکائین (به عنوان گروه کنترل مثبت) دریافت کردند. هم چنین به منظور قابل اطمینان بودن نتایج مطالعه به گروه پنجم (شاهد) تنها آب م قطر تزریق شد. سپس میانگین شدت کمی درد در هر 5 دقیقه محاسبه گردید. فاز اول تست فرمالین (فاز حاد) 5 دقیقه طول می کشد. تا 10 دقیقه حیوان واکنشی ندارد و پس از 15 دقیقه فاز دوم (فاز مزمن) شروع شده و تا 60 دقیقه طول می کشد. آنالیز آماری داده های مربوط به زمان القاء یا شروع بی دردی و شدت درد با استفاده از نرم افزار SPSS26 و آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و کروسکال والیس انجام گرفت و  $P<0.05$  اختلاف معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته ها

از نتایج آزمون ویلکاکسون دریافتیم که بین نمره آستانه درد در گروه آب م قطر و متوكلوپرامید 2/5 میلی گرم اختلاف معنی داری وجود نداشت ( $P=0.079$ ). ولی بین لیدوکائین این اختلاف معنی دار بود به گونه ای که نمره آستانه درد بعد از مداخله این دارو بیش تر بود ( $P=0.003$ ). نمره آستانه درد گروه متوكلوپرامید 5 میلی گرم هم در بعد از مداخله بیش تر از قبل مداخله

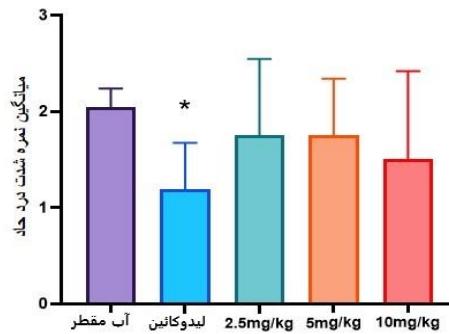
انجام گرفت. هم چنین به منظور رعایت کلیه پروتکلهای کار با حیوانات آزمایشگاهی تمامی تزریقات توسط فرد متخصص و با تجربه انجام گرفت.

### نحوه تزریق

پس از تراشیدن موهای ناحیه و پرپ محل تزریق با الكل 70 درصد، تزریق ها با نگه داشتن موش در یک دست توسط کمربند لگی و وارد کردن یک سوزن 25 گیج متصل به یک سرنگ همیلتون به فضای بین مهره ای L5 و L6 عمود به ستون مهره انجام شد. دلیل انتخاب این ناحیه این است که در این قسمت نخاع پایان یافته و کودا کویینا شروع می شود. در نتیجه امکان دسترسی بین مهره ای افزایش یافته و احتمال آسیب نخاعی کاهش می یابد. دارو تزریق شد و برای چند ثانیه سرنگ در موقعیت قرار گرفت و به تدریج خارج شد تا از خارج شدن دارو جلوگیری شود (18).

### نحوه ایجاد درد

آستانه درد توسط آزمون Tail flick سنجیده شد. این دستگاه دارای یک منبع نورانی بوده که نور را بصورت متumerکز با شدت های متفاوت بر روی دم موش در فاصله مشخصی از انتهای دم به حیوان می تاباند. بدین صورت که 2 سانتی متر انتهایی دم موش در معرض تابش نور دستگاه قرار گرفته و زمان پس کشیدن دم ثبت می شود و سپس تزریق نخاعی دارو انجام شده و 5 دقیقه بعد مجددا آستانه درد سنجش می شود و پس از آن به منظور تعیین شدت درد آزمون فرمالین انجام می شود. بدین صورت که حیوان در یک محفظه از جنس پلکسی گلاس (به ابعاد  $30\times 30\times 30$  cm) قرار داده می شود. در زیر این محفظه، آینه ای با زاویه 45 درجه قرار دارد تا وضعیت کف پای حیوان کاملاً مشخص باشد. زمان کل پاسخ دردزاگی ناشی از تزریق فرمالین هر 5 دقیقه اندازه گیری می شود. 50 میکرولیتر فرمالین 2/5 در صد به صورت زیرجلدی به کف پای چپ عقبی حیوان تزریق شده و بلا فاصله به محفظه برگردانده



نمودار شماره 1: مقایسه شدت درد حاد در گروه های مختلف مورد بررسی در دقیقه دوم

هم چنین آزمون کروسکال والیس نشان داد شدت درد حاد بین گروه ها در دقیقه پنجم معنی دار نیست ( $P=0.059$ ). با استفاده از آزمون تعییبی کروسکال والیس مشاهده شد که در 5 دقیقه اول تست مزمن فرمالین بین لیدوکائین و دوز 2/5 متوکلوپرامید اختلاف معنی داری وجود دارد به طوری که نمره درد در گروه لیدوکائین کمتر از گروه دوز 2/5 میلی گرم دارو بود ( $P=0.020$ ). بین لیدوکائین و آب مقطّر نیز نمره درد دوز لیدوکائین کمتر بود ( $P=0.009$ ). هم چنین نمره درد دوز 10 میلی گرم متوکلوپرامید از نمره درد متوکلوپرامید 2/5 میلی گرم کمتر بود ( $P=0.039$ ). و در ادامه دیدیم که نمره درد متوکلوپرامید 10 میلی گرم کمتر از آب مقطّر بود ( $P=0.019$ ). هم چنین در 5 دقیقه دوم تست مزمن فرمالین نمره درد لیدوکائین از متوکلوپرامید 2/5 میلی گرم ( $P=0.036$ ) و متوکلوپرامید 5 میلی گرم ( $P=0.013$ ) و آب مقطّر ( $P=0.001$ ) کمتر بود. متوکلوپرامید 10 میلی گرم نیز نمره درد کمتری نسبت به آب مقطّر داشت ( $P=0.008$ ). سپس با ارزیابی نمره درد مزمن در 5 دقیقه سوم دریافتیم که نمره درد متوکلوپرامید 10 میلی گرم از متوکلوپرامید 5 میلی گرم کمتر ( $P=0.035$ ) و متوکلوپرامید 10 میلی گرم از متوکلوپرامید 2/5 میلی گرم کمتر بود ( $P=0.017$ ). نمره درد مزمن متوکلوپرامید 10 میلی گرم از آب مقطّر کمتر بود ( $P=0.009$ ). هم چنین نمره درد مزمن

بود ( $P=0.007$ ). هم چنین اختلاف نمره آستانه درد در گروه متوکلوپرامید 10 میلی گرم هم معنی دار بود ( $P=0.013$ ) به گونه ای که نمره آستانه درد بعد از مداخله بیشتر از قبل مداخله بود (جدول شماره 1).

جدول شماره 1: مقایسه نمره آستانه درد در گروه های مختلف مورد بررسی در قبیل و بعد از مداخله (N=6)

آستانه درد در گروه های مختلف	آب مقطّر	معنی داری	انحراف معیار	میانگین	آستانه درد در گروه های مختلف
آب مقطّر	4/86	قبل	قبل	10/26	آب مقطّر
	5/02	بعد	بعد	10/98	لیدوکائین
لیدوکائین	2/66	قبل	قبل	7/78	متوكلوپرامید 2/5 میلی گرم
	6/08	بعد	بعد	18/43	متوكلوپرامید 5 میلی گرم
متوكلوپرامید 2/5 میلی گرم	1/20	قبل	قبل	10/87	متوكلوپرامید 10 میلی گرم
	1/96	بعد	بعد	12/71	آب مقطّر
متوكلوپرامید 5 میلی گرم	3/81	قبل	قبل	11/06	لیدوکائین
	4/09	بعد	بعد	18/79	متوكلوپرامید 2/5 میلی گرم
متوكلوپرامید 10 میلی گرم	5/17	قبل	قبل	8/69	متوكلوپرامید 5 میلی گرم
	6/86	بعد	بعد	19/31	آب مقطّر

با انجام آزمون تعییبی دیدیم که شدت درد حاد در دقیقه اول، بین لیدوکائین و متوکلوپرامید 5 میلی گرم معنی دار بود. به گونه ای که شدت درد حاد در گروه لیدوکائین کمتر از متوکلوپرامید 5 میلی گرم بود ( $P=0.046$ ). شدت درد حاد گروه لیدوکائین از متوکلوپرامید 2/5 میلی گرم ( $P=0.024$ ) و آب مقطّر ( $P<0.001$ ) هم کمتر بود. از نتایج آزمون کروسکال والیس دریافتیم که بین میانگین نمره شدت درد حاد در دقیقه دوم در گروه های مختلف مورد بررسی اختلاف معنی داری وجود دارد ( $P=0.013$ ).

با انجام از مون تعییبی دریافتیم (نمودار شماره 1) که شدت درد حاد گروه لیدوکائین از آب مقطّر کمتر بود ( $P=0.001$ ). با انجام آزمون کروسکال والیس دریافتیم که بین شدت درد حاد در دقیقه سوم بین گروه ها اختلاف معنی دار وجود دارد ( $P=0.031$ ). با انجام آزمون تعییبی دیدیم که شدت درد حاد در گروه لیدوکائین کمتر از آب مقطّر بود ( $P=0.002$ ). نتایج آزمون کروسکال والیس گواه عدم اختلاف معنی دار در شدت درد حاد بین گروه ها در دقیقه چهارم بود ( $P=0.372$ ).

بدون تفاوت بود ( $P>0/05$ ) در حالی که میانگین طول بی دردی در گروه آزمایش به صورت معنی داری بالاتر از گروه شاهد بود ( $P=0/018$ ) (19). نتایج به دست آمده از این مطالعه با نتایج حاصل از مطالعه ما تفاوت داشت. علت این اختلاف می تواند تفاوت در تکنیک انجام تزریقات، تفاوت در دوز مصرفی دارو و همچنین تفاوت در نوع حیوانی است که آزمایش بر روی آن انجام شده است، باشد.

از دیگر اهداف این مطالعه بررسی مقایسه ای شدت درد گروه ها در زمان های مختلف بود. بدین صورت که شدت درد حد در 5 دقیقه اول به طور مجزا اندازه گیری شد و نتایج نشان داد که در دقیقه اول شدت درد بین لیدوکائین و متوكلوپرامید 5 میلی گرم معنی دار بود. در دقایق دوم، سوم، چهارم و پنجم هم شدت درد در هر گروه مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از اندازه گیری شدت درد نشان داد که در 5 دقیقه اول، شدت درد در گروه دریافت کننده لیدوکائین در مقایسه با سایر گروه ها کمتر بود. در بین گروه های دریافت کننده دوز های مختلف متوكلوپرامید در گروهی که 10 میلی گرم متوكلوپرامید دریافت کرده بودند شدت درد کمتر بود، بعد از این گروه به ترتیب در گروه متوكلوپرامید 5 میلی گرم و گروه دریافت کننده 2/5 میلی گرم متوكلوپرامید شدت درد کمتر می شد. همچنین در گروه شاهد که تنها آب مقطر دریافت کرده بودند شدت درد از همه گروه ها بیشتر بود. با بررسی در مطالعاتی که انجام شده بود، دریافتیم که در این مطالعات شدت درد در 5 دقیقه و 10 دقیقه اول بعد از شروع درد اندازه گیری شده و در مطالعات مختلف معمولاً شدت درد بعد از 15 دقیقه از شروع درد اندازه گیری می شده است که این می تواند مزیت مطالعه ما در مقایسه با سایر مطالعات باشد. پس از اندازه گیری شدت درد در 5 دقیقه سوم مشخص شد که نمره درد در گروه لیدوکائین از گروه متوكلوپرامید 10 میلی گرم کمتر بود ( $P=0/035$ ), سپس گروه متوكلوپرامید 10 میلی گرم از گروه

لیدوکائین از نمره درد گروه آب مقطر ( $P=0/019$ ) و متوكلوپرامید 2/5 میلی گرم کمتر بود ( $P=0/034$ ) و در ادامه دریافتیم که در 5 دقیقه چهارم نمره درد مزمن لیدوکائین از متوكلوپرامید 10 میلی گرم ( $P=0/024$ ), متوكلوپرامید 5 میلی گرم ( $P=0/010$ ), متوكلوپرامید 2/5 میلی گرم ( $P=0/017$ ) و نیز نمره درد آب مقطر ( $P=0/004$ ) کمتر بود. از نتایج آزمون تعقیبی کروسکال والیس نیز دیدیم که در 5 دقیقه پنجم نمره درد مزمن لیدوکائین کمتر از آب مقطر بود ( $P=0/002$ ). در 5 دقیقه ششم تست مزمن فرمالین مشاهده شد که نمره درد مزمن لیدوکائین کمتر از آب مقطر بود ( $P=0/001$ ). در 5 دقیقه هفتم تفاوت معنی داری بین گروه ها از لحاظ نمره درد مزمن مشاهده نشد ( $P=0/244$ ) و در 5 دقیقه هشتم نیز این تفاوت بین گروه ها معنی دار نبود ( $P=0/251$ ) در 5 دقیقه نهم نیز تفاوت معنی داری از لحاظ آماری بین گروه ها مشاهده نشد ( $P=0/119$ ).

## بحث

پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی در فاز حیوانی است که با هدف تعیین اثر بی دردی تزریق نخاعی داروی متوكلوپرامید در موش های صحرایی انجام شد. یکی از اهداف این مطالعه مقایسه آستانه درد در گروه های مختلف مورد بررسی بود که نتایج به دست آمده نشان داد، بین نمره آستانه درد در گروه آب مقطر و متوكلوپرامید 2/5 میلی گرم اختلاف معنی داری وجود نداشت. ولی بین لیدوکائین این اختلاف معنی دار بود به گونه ای که نمره آستانه درد بعد از مداخله این دارو بیشتر بود ( $P=0/003$ ). همچنین اختلاف نمره آستانه درد در گروه متوكلوپرامید 10 میلی گرم هم معنی دار بود ( $P=0/013$ ) به گونه ای که نمره آستانه درد بعد از مداخله بیشتر از قبل مداخله بود.

در مطالعه انجام شده توسط توکلی و همکاران (1388) میانگین شروع اثر بی دردی و همچنین میانگین طول مدت فلجي شلی پاها در گروه آزمایش و شاهد

تفاوت معنی داری از لحاظ آماری بین گروه ها مشاهده نشد ( $P=0/119$ ).

در مطالعه Mohammad و همکاران (2012) شدت درد موش ها تا 30 دقیقه بعد از انجام تزریق اندازه گیری شد و نتایج به دست آمده حاکی از این بود که داروهای تزریق شده تا 30 دقیقه بر تسکین درد موثر بودند و بعد از 30 دقیقه تاثیر دارو از بین می رود(8). در مطالعه ما نیز نتایج اندازه گیری شدت درد در 5 دقیقه هفتم نشان داد که بعد از 35 دقیقه از تزریق دارو اثر دارو از بین می رود و بین شدت درد گروه های مختلف تفاوتی وجود ندارد که از این جهت یافته این مطالعه با یافته مطالعه ما همسو بود. این پژوهش مداخله ای با هدف تعیین اثر بی دردی تزریق نخاعی داروی متوكلوپرامید در موش های صحرابی انجام شد. با توجه به نتایج حاصل از مطالعه پیش رو می توان گفت: در مقایسه با داروی لیدوکائین، نمره شدت درد در داروی متوكلوپرامید بیشتر از لیدوکائین است اما همان طور که نتایج نشان می دهد، با تزریق متوكلوپرامید شدت درد کاهش پیدا می کند و هر چه دوز مصرفی متوكلوپرامید بیشتر شود، شدت تاثیر آن نیز افزایش پیدا می کند. هم چنین این مطالعه نشان داد که بعد از گذشت 35 دقیقه از تزریق دارو در گروه های مختلف تفاوت نمره درد گروه های دریافت کننده دارو با گروه شاهد معنادار نبود، می توان چنین برداشت کرد که بعد از گذشت 35 دقیقه تاثیر داروها از بین می رود. لذا انجام این آزمایش بر روی نمونه های انسانی به محققان بعدی پیشنهاد می شود.

متوكلوپرامید 5 میلی گرم و گروه متوكلوپرامید 5 میلی گرم از گروه متوكلوپرامید 2/5 میلی گرم کم تر بودند. هم چنین نمره درد در همه گروه ها از گروه شاهد کم تر بود( $P=0/009$ ).

در مطالعه Salazar و همکاران (2011) دریافتند که در بیماران میگرنی تحت درمان با متوكلوپرامید در ارزیابی های 15 دقیقه اول بعد از شروع مصرف دارو بهبود سریع تری را نسبت به گروهی که پاراستامول دریافت می کردند نشان می دهند(20). این مطالعه از جهت بررسی تاثیر داروی متوكلوپرامید بر شدت درد با مطالعه ما همسو بود. در مطالعه حاضر به مقایسه تاثیر دوز های مختلف متوكلوپرامید بر شدت درد پرداخته شده است، اما Salazar و همکاران (20) تاثیر داروی متوكلوپرامید با تاثیر داروی پاراستامول را بر شدت درد با یکدیگر مقایسه کرده اند.

یافته دیگر مطالعه ما این بود که در 5 دقیقه چهارم نمره درد مزمن لیدوکائین از متوكلوپرامید 10 میلی گرم ( $P=0/010$ )، متوكلوپرامید 5 میلی گرم ( $P=0/024$ )، متوكلوپرامید 2/5 میلی گرم ( $P=0/017$ ) و نیز نمره درد آب مقطر ( $P=0/004$ ) کم تر بود. در 5 دقیقه پنجم نمره درد مزمن لیدوکائین کم تر از آب مقطر بود ( $P=0/002$ ). در 5 دقیقه ششم نمره درد مزمن لیدوکائین کم تر از آب مقطر بود ( $P=0/001$ ). در 5 دقیقه هفتم تفاوت معنی داری بین گروه ها از لحاظ نمره درد مزمن مشاهده نشد ( $P=0/244$ ) و در 5 دقیقه هشتم نیز این تفاوت بین گروه ها معنی دار نبود ( $P=0/251$ ) در 5 دقیقه نهم نیز

## References

- Reichl S, Pogatzki-Zahn E. Concepts for perioperative pain therapy. A critical stocktaking. *Anaesthesia* 2009; 58(9): 914-916.
- Haji Ghahremani S. Comparative study of analgesic effects of magnesium sulfate and lidocaine during and after surgery in an animal model. *Journal of Neishabour School of Medical Sciences* 2017; 5(3): 47-62.
- Mokhtari J, Sirati Nir M, Sadeghi Sherme M, Ghanbari Z, Babatabar Darzi H, Mahmoodi H. Comparison of impact of foot reflexology massage and Bensone relaxation on severity of pain after cesarean section: a randomized

- trial. Payesh 2010; 9(3): 289-298.
4. Heidari Tabaei Zavareh SM, Saryazdi H, Salehi J. Comparing the effect of Metoclopramide and Ketamine as a preemptive analgesia on postoperative pain. J Shahrekord Univ Med Sci 2011, 13(2): 38-45
  5. Butterworth IV JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan & Mikhail's. Clinical Anesthesiology, 5e. Access Medicine McGraw Hill Medical. 2018 .
  6. Sdrales LM, Miller RD. Miller's Anesthesia Review E-Book-3rd Edition. Elsevier. 2017. 577.
  7. Golzari SEJ, Soleimanpour H, Mahmoodpoor A, Safari S, Ala A. Lidocaine and Pain Management in the Emergency Department: A Review Article. Anesth Pain Med 2014; 4(1): e15444.
  8. Mohammad FK, Al-Baggou B, Naser AS. Antinociception by metoclopramide, ketamine and their combinations in mice. Pharmacol Rep 2012; 64(2): 299-304.
  9. Chemnitius JM, Haselmeyer KH, Gonska BD, Kreuzer H, Zech R. Indirect parasympathomimetic activity of metoclopramide: Reversible inhibition of cholinesterases from the human central nervous system and blood. Pharmacol Res 1996; 34(1-2): 65-72.
  10. Fujii Y, Uemura A. Effect of Metoclopramide on Pain on Injection of Propofol-Anaesth Intensive Care 2004; 32(5): 653-656.
  11. Ozucelik DN, Karaca MA, Sivri B. Effectiveness of pre-emptive metoclopramide infusion in alleviating pain, discomfort and nausea associated with nasogastric tube insertion: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Int J Clin Pract 2005; 59(12): 1422-1427.
  12. Gupta V. Metoclopramide is not an analgesic: reflection on premature scientific conclusion. Int J Clin Pract 2006; 60: 744.
  13. Kandler D, Lisander B. Analgesic action of metoclopramide in prosthetic hip surgery. Acta Anaesthesiol Scand 1993; 37(1): 49-53.
  14. Cicek M, Karcioğlu O, Parlak İ, Ozturk V, Duman O, Serinken M, et al. Prospective, randomised, double blind, controlled comparison of metoclopramide and pethidine in the emergency treatment of acute primary vascular and tension type headache episodes. Emerg Med J 2021; 21(3): 323-326.
  15. Ramaswamy S, Bapna JS. Analgesic effect of metoclopramide and its mechanism. Life Sci 1986; 38(14): 1289-1292.
  16. Challa SR. Surgical animal models of neuropathic pain: Pros and Cons. Int J Neurosci 2021; 125(3): 170-174.
  17. Burma NE, Leduc-Pessah H, Fan CY, Trang T. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation. J Neurosci Res 2021; 95(6): 1242-1256.
  18. Mestre C, Pélissier T, Fialip J, Wilcox G, Eschalier A. A method to perform direct transcutaneous intrathecal injection in rats. J Pharmacol Toxicol Methods 1994; 32(4): 197-200.
  19. Azin T, Fouladian SH, Arman H. Enhanced analgesic effects of lidocaine on epidural analgesia by metoclopramide in rabbits. Journal of Veterinary Microbiology 2021; 5(1): 73-77.
  20. Salazar G, Fragoso M, Vergez L, Sergio P, Cuello D. Metoclopramide as an analgesic in severe migraine attacks: An open, single-blind, parallel control study. Recent Pat CNS Drug Discov 2011; 6(2): 141-145.