

Analgesic Effect of Intrathecal Administration of Metoclopramide in Rats

Hooshang Akbari¹,
Nafise Mohamadi Farsani²,
Ebrahim Nasiri¹,
Ali Siahposht Khachaki³

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

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

³ 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 بی‌دردی تجویز داخل نخاعی متوکلوپرامید و لیدوکائین در موش صحرایی

هوشنگ اکبری¹
نفیسه محمدی فارسانی²
ابراهیم نصیری¹
علی سیاه پشت خاچکی³

چکیده

سابقه و هدف: درد، احساس ناخوشایندی است که به منظور کاهش آن از دو روش دارویی و غیردارویی استفاده می‌شود. اثر ضددردی متوکلوپرامید در برخی مطالعات گزارش شده است. با توجه به این اثرات، هدف این پژوهش بررسی مقایسه‌ای اثر بی‌دردی تجویز داخل نخاعی متوکلوپرامید 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 متوکلوپرامید نخاعی و گروه چهارم 1 mg/kg لیدوکائین دریافت کردند. به گروه پنجم (شاهد) تنها آب مقطر تزریق شد. آستانه‌ی درد با آزمون tail flick و شدت درد توسط آزمون فرمالین سنجیده شد. شدت کمی درد هر 5 دقیقه به مدت یک ساعت اندازه‌گیری شد. آنالیز آماری داده‌های مربوط به زمان شروع بی‌دردی و شدت درد با نرم‌افزار SPSS26 و آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و کروسکال والیس انجام گرفت.

یافته‌ها: نتایج مطالعه نشان داد که آستانه درد در گروه دریافت‌کننده لیدوکائین از همه بیشتر بود ($P=0/003$). بین گروه شاهد و گروه دریافت‌کننده 2/5 میلی‌گرم متوکلوپرامید اختلاف معنی‌داری در شروع درد وجود نداشت ($P=0/079$). شدت کمی درد هر 5 دقیقه به مدت یک ساعت اندازه‌گیری شد. یافته‌ها نشان داد که شدت درد در گروه دریافت‌کننده لیدوکائین از سایر گروه‌ها کم‌تر بود و هم‌چنین شدت درد در گروه دریافت‌کننده 10 میلی‌گرم متوکلوپرامید در مقایسه با سایر گروه‌های دریافت‌کننده متوکلوپرامید کم‌تر بود ($P=0/019$).

استنتاج: از نتایج این مطالعه چنین برداشت شد که داروی متوکلوپرامید 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: متوکلوپرامید، بیحسی اسپینال، شدت درد، آستانه درد

مقدمه

نوع حاد به عنوان یک مکانیسم دفاعی و عکس‌العمل بافت صدمه دیده معرفی می‌گردد. حس درد شامل چهار روند فیزیولوژیک تبدیل، انتقال، تنظیم و درک

درد، احساسی ناخوشایند و تجربه‌ای هیجانی است، که با یک آسیب بالقوه بافتی همراه است و به اصطلاح چنین آسیبی را توصیف می‌کند (1). درد به‌خصوص از

E-mail: Nafisemohamadi3@gmail.com

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

1. استادیار، گروه بیهوشی و اتاق عمل، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

2. دانشجوی کارشناسی ارشد اتاق 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 جهت اصلاحات: 1401/1/23 تاریخ تصویب: 1401/7/17

می‌شود (8). این دارو هم‌چنین دارای اثرات سروتونرژیک و فعالیت کولینرژیک غیرمستقیم است (9). هم‌چنین اثر آرام‌بخشی متوکلوپرامید در برخی مطالعات گزارش شده است. به علاوه از متوکلوپرامید به عنوان داروی ضد درد در سردردهای میگرنی استفاده می‌شود (2). اثرات ضد‌دردی این دارو در پیشگیری یا کاهش درد در هنگام تزریق داروی پروپوفل و یا قراردادن لوله معده‌ای - دهانی اثبات شده است (۱۱،۱۰). اگرچه اثر احتمالی ضد‌دردی متوکلوپرامید هنوز مورد بحث است (13،۱۲)، اما مطالعات متعددی عملکرد ضد درد دارو را در انسان (۱۴،۱۳)، موش صحرایی و موش سوری گزارش کرده‌اند (15). امروزه مدل‌های حیوانی به خوبی برای تحقیقات مورد استفاده قرار می‌گیرند، زیرا دارای ویژگی‌های خاصی هستند که سبب شباهت به انسان و اختلالات انسانی می‌شود (۱۷،۱۶). مطالعات بسیاری در زمینه اثر بی‌دردی داروی متوکلوپرامید 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 لیدو کائین و متوکلوپرامید است.

مواد و روش‌ها

جمعیت مطالعه

این مطالعه از نوع مداخله‌ای - تجربی در فاز حیوانی بود که به منظور تعیین تاثیر تزریق نخاعی داروی متوکلوپرامید 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 تایی قرار گرفتند. موش‌ها در قفس‌های انفرادی و تحت شرایط استاندارد در دمای 20 تا 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، انرژی محرک 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، آخرین مرحله در تجربه درد 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 کلاسیس بافت ریه، آتلکتازی، ترومبوآمبولی، کاهش خون‌رسانی به میوکارد، افزایش فشارخون، آریتمی قلبی، احتباس ادراری، انسداد روده، ایلئوس، تأخیر در بهبود زخم، افزایش عفونت محل عمل، تأخیر در بازگشت حرکات معده، ناتوانی شدید، افزایش میزان تهوع و تأخیر در شروع تغذیه دهانی شود (۴،۳). بلوک عصبی محرک‌های درد توسط بی‌حسی اپیدورال یا نخاعی می‌تواند پاسخ استرس متابولیکی و عصبی و غدد درون‌ریز را نسبت به عمل جراحی کم‌رنگ کند. بی‌حسی منطقه‌ای نه تنها بی‌دردی عالی ارائه می‌دهد، بلکه می‌تواند تحرک و درمان‌های فیزیکی را پس از عمل تسهیل کند (5). داروهای مختلفی نظیر لیدو کائین، بوپروکائین، تراکائین و... برای ایجاد بی‌حسی نخاعی استفاده می‌شود. این داروها جزو دسته بی‌حس‌کننده‌های 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 آرتریا هستند که به دلیل تجمع لیدو کائین در بدن اتفاق می‌افتند. عوارض جانبی دیگری مانند تاکی‌کاردی، واکنش‌های آلرژیک، خشکی دهان، بی‌خوابی، لرزش و طعم فلزی، گاهی اوقات گزارش شده است (7). متوکلوپرامید یک عامل ضد تهوع است که به عنوان یک آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامین استفاده

انجام گرفت. هم‌چنین 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 الکل 70 درصد، تزریق‌ها با ننگه داشتن موش در یک دست توسط کمر بند لگنی و وارد کردن یک سوزن 25 گیج متصل به یک سرنگ همیلتون به فضای بین مهره‌های L5 و L6 عمود به ستون مهره انجام شد. دلیل انتخاب این ناحیه این است که در این قسمت نخاع پایان یافته و کوداکوئینا شروع می‌شود. در نتیجه امکان دسترسی بین مهره‌ای افزایش یافته و احتمال آسیب نخاعی کاهش می‌یابد. 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 متمرکز با شدت‌های متفاوت بر روی دم موش در فاصله مشخصی از انتهای دم به حیوان می‌تاباند. بدین صورت که 2 سانتی‌متر انتهایی دم موش در معرض تابش نور دستگاه قرار گرفته و زمان پس کشیدن دم ثبت می‌شود و سپس تزریق نخاعی دارو انجام شده و 5 دقیقه بعد مجدداً آستانه درد سنجش می‌شود و پس از آن به منظور تعیین شدت درد آزمون فرمالین انجام می‌شود. بدین صورت که حیوان در یک محفظه از جنس پلکسی گلاس (به ابعاد 30×30×30cm) قرار داده می‌شود. در زیر این محفظه، آینه‌ای با زاویه 45 درجه قرار دارد تا وضعیت کف پای حیوان کاملاً مشخص باشد. زمان کل پاسخ دردزایی ناشی از تزریق فرمالین هر 5 دقیقه اندازه‌گیری می‌شود. 50 میکرولیتر فرمالین 2/5 درصد به صورت زیرجلدی به کف پای چپ عقبی حیوان تزریق شده و بلافاصله به محفظه برگردانده

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

عدد 0= پای خود را کاملاً بر روی سطح زمین قرار می‌دهد و می‌نشیند.

عدد 1= پای خود را روی زمین قرار می‌دهد ولی وزن خود را روی پای دیگر می‌اندازد.

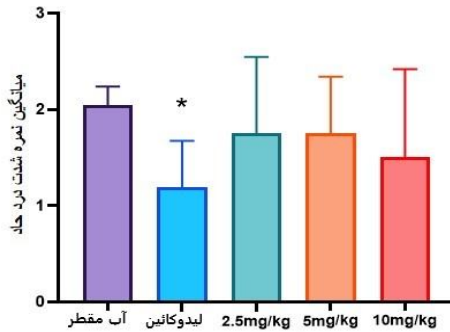
عدد 2= حالتی که موش کاملاً پای خود را جدا از زمین ننگه می‌دارد.

عدد 3= حالتی که موش پای خود را به شدت تکان می‌دهد یا آن را می‌لیسد یا گاز می‌گیرد.

گروه اول، 2/5 mg/kg، گروه دوم 5mg/kg، گروه سوم 10mg/kg متوکلوپیرامید نخاعی و گروه چهارم 1 mg/kg لیدوکائین (به عنوان گروه کنترل مثبت) دریافت کردند. هم‌چنین به منظور قابل اطمینان بودن نتایج مطالعه به گروه پنجم (شاهد) تنها آب مقطر تزریق شد. سپس میانگین شدت کمی درد در هر 5 دقیقه محاسبه گردید. فاز اول تست فرمالین (فاز حاد) 5 دقیقه طول می‌کشد. تا 10 دقیقه حیوان واکنشی ندارد و پس از 15 دقیقه فاز دوم (فاز مزمن) شروع شده و تا 60 دقیقه طول می‌کشد. آنالیز آماری داده‌های مربوط به زمان القاء یا شروع بی‌دردی و شدت درد با استفاده از نرم‌افزار SPSS26 و آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و کروسکال والیس انجام گرفت و $P < 0/05$ اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از نتایج آزمون ویلکا کسون دریافتیم که بین نمره آستانه درد در گروه آب مقطر و متوکلوپیرامید 2/5 میلی‌گرم اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/079$). ولی بین لیدوکائین این اختلاف معنی‌دار بود به گونه‌ای که نمره آستانه درد بعد از مداخله این دارو بیش‌تر بود ($P=0/003$). نمره آستانه درد گروه متوکلوپیرامید 5 میلی‌گرم هم در بعد از مداخله بیش‌تر از قبل مداخله



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

همچنین آزمون کروسکال والیس نشان داد شدت درد حاد بین گروه ها در دقیقه پنجم معنی دار نیست ($P=0/059$). با استفاده از آزمون تعقیبی 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 کم تر از گروه دوز 2/5 میلی گرم دارو بود ($P=0/020$). بین لیدوکائین و آب مقطر نیز نمره درد مزمن گروه لیدوکائین کم تر بود ($P=0/009$). هم چنین نمره درد دوز 10 میلی گرم متوکلوپرامید از نمره درد متوکلوپرامید 2/5 میلی گرم کم تر بود ($P=0/039$). در ادامه دیدیم که نمره درد متوکلوپرامید 10 میلی گرم کم تر از آب مقطر 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 آب مقطر ($P=0/001$) کم تر بود. متوکلوپرامید 10 میلی گرم نیز نمره درد کم تری نسبت به آب مقطر 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 کم تر ($P=0/035$) و متوکلوپرامید 10 میلی گرم از متوکلوپرامید 2/5 میلی گرم کم تر بود ($P=0/017$). نمره درد مزمن متوکلوپرامید 10 میلی گرم از آب مقطر کم تر 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 بیش تر از قبل مداخله بود (جدول شماره 1).

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

آستانه درد در گروه های مختلف	میانگین	انحراف معیار	معنی داری
آب مقطر	قبل	4/86	0/805
	بعد	5/02	
لیدوکائین	قبل	2/66	0/003
	بعد	6/08	
متوکلوپرامید 2/5 میلی گرم	قبل	1/20	0/079
	بعد	1/96	
متوکلوپرامید 5 میلی گرم	قبل	3/81	0/007
	بعد	4/09	
متوکلوپرامید 10 میلی گرم	قبل	5/17	0/013
	بعد	6/86	

با انجام آزمون تعقیبی 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 کم تر 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 مقطر ($P<0/001$) هم کم تر 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 آزمون تعقیبی دریافتیم (نمودار شماره 1) که شدت درد حاد گروه لیدوکائین از آب مقطر کم تر 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 تعقیبی دیدیم که شدت درد حاد در گروه لیدوکائین کم تر از آب مقطر 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 بی‌دردی در گروه آزمایش به صورت معنی‌داری 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 می‌تواند 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 مقایسه‌ای شدت درد گروه‌ها در زمان‌های مختلف بود. بدین صورت که شدت درد حاد در 5 دقیقه اول به طور مجزا اندازه‌گیری شد و نتایج نشان‌داد که در دقیقه اول شدت درد بین لیدوکائین و متوکلوپرامید 5 میلی‌گرم معنی‌دار بود. در دقیق دوم، سوم، چهارم و پنجم هم شدت درد در هر گروه مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از اندازه‌گیری شدت درد نشان داد که در 5 دقیقه اول، شدت درد در گروه دریافت‌کننده لیدوکائین در مقایسه با سایر گروه‌ها کم‌تر بود. در بین گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای مختلف متوکلوپرامید در گروهی که 10 میلی‌گرم متوکلوپرامید دریافت کرده بودند شدت درد کم‌تر بود، بعد از این گروه به ترتیب در گروه متوکلوپرامید 5 میلی‌گرم و گروه دریافت‌کننده 2/5 میلی‌گرم متوکلوپرامید شدت درد کم‌تر می‌شد. هم‌چنین در گروه شاهد که تنها آب مقطر دریافت کرده بودند شدت درد از همه گروه‌ها 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 اندازه‌گیری نشده و در مطالعات مختلف معمولاً شدت درد بعد از 15 دقیقه از شروع درد اندازه‌گیری می‌شده است که این می‌تواند مزیت مطالعه ما در مقایسه با سایر مطالعات باشد. پس از اندازه‌گیری شدت درد در 5 دقیقه سوم مشخص شد که نمره درد در گروه لیدوکائین از گروه متوکلوپرامید 10 میلی‌گرم کم‌تر بود ($P = 0/35$)، سپس گروه متوکلوپرامید 10 میلی‌گرم از گروه

لیدوکائین از نمره درد گروه آب مقطر ($P = 0/019$) و متوکلوپرامید 2/5 میلی‌گرم کم‌تر بود ($P = 0/034$) و در ادامه دریافتیم که در 5 دقیقه چهارم نمره درد مزمن لیدوکائین از متوکلوپرامید 10 میلی‌گرم ($P = 0/024$)، متوکلوپرامید 5 میلی‌گرم ($P = 0/010$)، متوکلوپرامید 2/5 میلی‌گرم ($P = 0/017$) 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 معنی‌داری بین گروه‌ها از لحاظ نمره درد مزمن مشاهده نشد ($P = 0/244$) و در 5 دقیقه هشتم نیز این تفاوت بین گروه‌ها معنی‌دار نبود ($P = 0/251$) در 5 دقیقه نهم نیز تفاوت معنی‌داری از لحاظ آماری بین گروه‌ها مشاهده نشد ($P = 0/119$).

بحث

پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی در فاز حیوانی است که با هدف تعیین اثر بی‌دردی تزریق نخاعی داروی متوکلوپرامید در موش‌های صحرایی انجام شد. یکی از اهداف این مطالعه مقایسه آستانه درد در گروه‌های مختلف مورد بررسی بود که نتایج به دست آمده نشان داد، بین نمره آستانه درد در گروه آب مقطر و متوکلوپرامید 2/5 میلی‌گرم اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. ولی بین لیدوکائین این اختلاف معنی‌دار بود به گونه‌ای که نمره آستانه درد بعد از مداخله این دارو بیش‌تر بود ($P = 0/003$). هم‌چنین اختلاف نمره آستانه درد در گروه متوکلوپرامید 10 میلی‌گرم هم معنی‌دار بود ($P = 0/013$) به گونه‌ای که نمره آستانه درد بعد از مداخله بیش‌تر از قبل مداخله بود.

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

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

در مطالعه Mohammad و همکاران (2012) شدت درد موش‌ها تا 30 دقیقه بعد از انجام تزریق اندازه‌گیری 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 می‌رود (8). در مطالعه ما نیز نتایج اندازه‌گیری شدت درد در 5 دقیقه هفتم نشان داد که بعد از 35 دقیقه از تزریق دارو اثر دارو از بین می‌رود و بین شدت درد گروه‌های مختلف تفاوتی وجود ندارد که از این جهت یافته این مطالعه با یافته مطالعه ما همسو بود. این پژوهش مداخله‌ای با هدف تعیین اثر بی‌دردی تزریق نخاعی داروی متوکلوپرامید در موش‌های صحرایی انجام شد. با توجه به نتایج حاصل از مطالعه پیش‌رو می‌توان گفت: در مقایسه با داروی لیدوکائین، نمره شدت درد در داروی متوکلوپرامید بیش‌تر از لیدوکائین است اما همان‌طور که نتایج نشان می‌دهد، با تزریق متوکلوپرامید شدت درد کاهش پیدا می‌کند و هر چه دوز مصرفی متوکلوپرامید بیش‌تر شود، شدت تاثیر آن نیز افزایش پیدا می‌کند. هم‌چنین این مطالعه نشان داد که بعد از گذشت 35 دقیقه از تزریق دارو در گروه‌های مختلف تفاوت نمره درد گروه‌های دریافت‌کننده دارو با گروه شاهد معنادار نبود، می‌توان چنین برداشت کرد که بعد از گذشت 35 دقیقه تاثیر داروها از بین می‌رود. لذا انجام این آزمایش بر روی نمونه‌های انسانی به محققان بعدی پیشنهاد می‌شود.

متوکلوپرامید 5 میلی‌گرم و گروه متوکلوپرامید 5 میلی‌گرم از گروه متوکلوپرامید 2/5 میلی‌گرم کم‌تر بودند. هم‌چنین نمره درد در همه گروه‌ها از گروه شاهد کم‌تر بود ($P=0/009$).

در مطالعه Salazar و همکاران (2011) دریافتند که در بیماران میگرنی تحت درمان با متوکلوپرامید در ارزیابی‌های 15 دقیقه اول بعد از شروع مصرف دارو بهبود سریع‌تری را نسبت به گروهی که پاراستامول دریافت می‌کردند نشان می‌دهند (20). این مطالعه از جهت بررسی تاثیر داروی متوکلوپرامید بر شدت درد با مطالعه ما همسو بود. در مطالعه حاضر به مقایسه تاثیر دوزهای مختلف متوکلوپرامید بر شدت درد پرداخته شده است، اما Salazar و همکاران (20) تاثیر داروی متوکلوپرامید با تاثیر داروی پاراستامول را بر شدت درد با یکدیگر مقایسه کرده‌اند.

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

References

1. Reichl S, Pogatzki-Zahn E. Concepts for perioperative pain therapy. A critical stocktaking. *Anaesthesist* 2009; 58(9): 914-916.
2. 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.
3. 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 Tabae 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. Chemnitiu 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, Öztürk 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 C Y, 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.