

## بررسی تاثیر ژل مترونیدازول بر روی درد بعد از جراحی هموروئیدکتومی: گزارش کوتاه

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۵/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۸/۰۱

### چکیده

جلال پور قاسم<sup>۱</sup>

علیرضا ماهوری<sup>۲\*</sup>

گیتی سنگی<sup>۳</sup>

۱- گروه جراحی عمومی

۲- گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه

۳- پزشک عمومی

دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

**زمینه و هدف:** مترونیدازول خوراکی برای کنترل درد بعد از هموروئیدکتومی موثر گزارش شده است. هدف از این مطالعه بررسی اثر مترونیدازول موضعی در کاهش درد بعد از هموروئیدکتومی می‌باشد. **روش بررسی:** در یک مطالعه دوسوکور، ۴۰ بیمار مرد ۲۰-۴۰ ساله کاندید عمل جراحی هموروئیدکتومی تحت بی‌حسی اسپینال در شش ماهه اول سال ۱۳۸۹ در بیمارستان امام‌خمینی (ره) ارومیه در دو گروه پماد مترونیدازول و یا پلاسبو مطالعه شدند. شدت درد با استفاده از Visual Analog Scale (VAS) و زمان درخواست اولین مخدر و مصرف مورفین ۲۴ ساعته ثبت گردید. **یافته‌ها:** نمرات VAS در گروه مترونیدازول کم‌تر از گروه کنترل بود ولی این تفاوت به‌جز در ساعت ۲۴ از نظر آماری معنی‌دار نبود. میزان مصرف مورفین ۲۴ ساعته در گروه مترونیدازول کم‌تر بود ( $P < 0/05$ ). **نتیجه‌گیری:** اگرچه مترونیدازول موجب افزایش زمان اولین درخواست آنالژزیک در گروه مترونیدازول نشد ولی استفاده از آن با کاهش نیاز به آنالژزیک همراه بود.

**کلمات کلیدی:** پماد مترونیدازول، هموروئیدکتومی، درد.

\* نویسنده مسئول: ارومیه، بلوار ارشاد، بیمارستان امام خمینی (ره)، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه

تلفن: ۰۹۱۴-۳۴۱۶۵۳۱

E-mail: ar\_mahoori@yahoo.com

### مقدمه

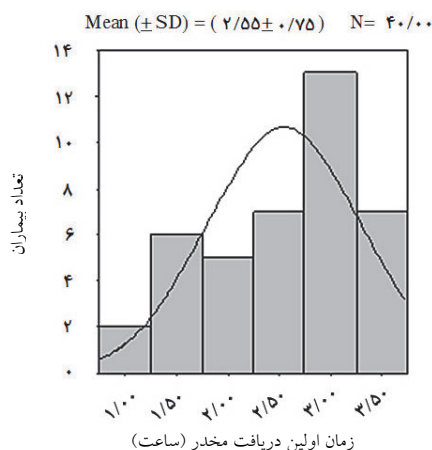
علت اساسی دارد: ۱- درد به علت برش پوست و آنودرم حساس و ۲- تجمع باکتری‌ها در محل زخم و عمل جراحی. بنابراین با کاهش ترومای بافتی و همچنین کاهش کلونیزاسیون باکتریال می‌توان از درد بعد از عمل جراحی کاست. در این میان به کاهش تجمع باکتریال پس از عمل جراحی هموروئیدکتومی کم‌تر توجه می‌شود. انجام هموروئیدکتومی باز در مقابل هموروئیدکتومی بسته عفونت ثانویه را کاهش می‌دهد ولی نشان داده نشده است که با کاهش میزان درد همراه باشد.<sup>۱,۲</sup> اخیراً استفاده قبل و بعد از عمل آنتی‌بیوتیک‌ها (مترونیدازول) برای تعیین تاثیر کاهش کلونیزاسیون باکتریال در محل عمل مورد مطالعه قرار گرفته است.<sup>۳</sup> در سال ۱۹۹۸، Catpenti در یک کارآزمایی بالینی آینده‌نگر نشان داد که استفاده از مترونیدازول خوراکی به صورت معنی‌داری درد بعد از هموروئیدکتومی دیاترمی را کاهش می‌دهد،<sup>۴</sup> در مطالعه دیگر تفاوت معنی‌داری در دو گروه مشاهده نشد.<sup>۵</sup> در مطالعات مختلف اثرات مترونیدازول به صورت

جراحی باعث آسیب بافتی و به دنبال آن آزاد شدن هیستامین و واسطه‌های التهابی دیگر می‌شود. این واسطه‌ها موجب فعال شدن گیرنده‌های حس درد محیطی و انتقال درد به مراکز عصبی می‌گردد. در صورت عدم کنترل، درد بعد از عمل موجب برانگیخته شدن بعضی از مکانیسم‌های بدن می‌شود که از آن جمله، آزاد شدن کاتکولامین‌ها، افزایش گلوکز خون و احتباس آب و سدیم، افزایش انعقادپذیری و سرکوب سیستم ایمنی می‌باشد. عدم کنترل درد بعد از عمل موجب برانگیخته شدن سیستم سمپاتیک شده و ممکن است در افراد مستعد موجب تاکی‌کاردی، افزایش نیاز میوکارد به اکسیژن و ایسکمی و انفارکتوس گردد.<sup>۱</sup> یک مسئله با اهمیت پس از اعمال جراحی هموروئیدکتومی (Hemorrhoidectomy) اداره درد بعد از عمل می‌باشد. درد بعد از عمل پس از جراحی هموروئیدکتومی دو

به بخش منتقل گردیدند. در بخش بیماران نوبت‌های دیگر ژل مترونیدازول را به صورت سه بار در روز دریافت نمودند. در بخش فردی که جزو تیم اتاق عمل و بیهوشی نبود، نمرات درد را در ساعت‌های ۲، ۴، ۱۲، ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی را با استفاده از VAS در حین استراحت ثبت نمود. در این مدل صفر نشان‌دهنده عدم وجود درد و ۱۰ نشان‌دهنده درد غیرقابل تحمل است. زمان اولین درخواست مورفین نیز ثبت گردید در صورت درخواست بیماران  $0.5\text{mg/kg}$  مورفین داخل وریدی برای بیماران تزریق گردید. میزان ضد درد مصرف شده در ۲۴ ساعت جمع‌آوری و ثبت گردید. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۶ و آزمون Independent sample t-test تحت آنالیز آماری قرار گرفته و  $P < 0.05$  از نظر معنی‌دار تلقی گردید.

## یافته‌ها

یافته‌های دموگرافیک بیماران دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است. بیماران دو گروه از نظر میانگین سن و وزن اختلاف آماری نداشتند. میانگین میزان درد براساس نمره VAS در دو گروه در جدول ۲ خلاصه شده است. تفاوت آماری معنی‌داری بین میزان درد، در دو، چهار و ۱۲ ساعت بعد از عمل بین بیماران دو گروه وجود نداشت. ولی بعد از ۲۴ ساعت کاهش محسوس در میزان درد



نمودار- ۱: زمان اولین تزریق مخدر در دو گروه درمان با ژل مترونیدازول و گروه دریافت‌کننده پلاسبو

خوراکی و پروفیلاکسی<sup>۷</sup> و هم‌چنین داروهای مختلفی چون سوکرافیت موضعی<sup>۸</sup> و بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم در کاهش درد بعد از عمل هموروئیدکتومی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. ولی نتایج ارایه شده کم‌تر متقاعد کننده است و حتی بنا بر بعضی عقاید استفاده از داروهای خوراکی نمی‌تواند مانع کلونیزاسیون باکتریال در محل عمل هموروئیدکتومی شود.<sup>۹</sup> با توجه به مسایل فوق بر آن شدیم تا در یک کارآزمایی بالینی به بررسی اثرات پماد مترونیدازول بر روی درد بعد از عمل جراحی هموروئیدکتومی بپردازیم.

## روش بررسی

پس از تایید کمیته اخلاق دانشگاه و اخذ رضایت کتبی، در طی شش ماهه اول سال ۱۳۸۹ و در بیمارستان امام‌خمينی (ره) ارومیه و در یک کارآزمایی بالینی ۴۰ بیمار مرد کاندید عمل جراحی هموروئیدکتومی تحت بی‌حسی نخاعی وارد مطالعه شدند. طیف سنی بیماران ۲۰-۴۰ سال و همه آن‌ها در شرایط فیزیکی I و II از نظر American Society of Anesthesiologist (ASA) بودند. بیماران با مشکلات نورولوژیک، دیابت، سندرم درد مزمن، موارد عود هموروئید و سوء مصرف مواد مخدر و مصرف اخیر آنتی‌بیوتیک از مطالعه حذف شدند. قبل از عمل جراحی بیماران به صورت تصادفی و با استفاده از اعداد کامپیوتر به دو گروه تقسیم شدند در گروه مطالعه، ۲/۵cm ژل مترونیدازول (فلاژیل ساخت شرکت پارس دارو) به روشی که ذکر شد و در گروه کنترل پلاسبو (ژل لوبریکانت) استفاده گردید. پس از اخذ رضایت کتبی از تمامی بیماران، بیماران در گروه مطالعه ۲/۵cm ژل مترونیدازول ۷۵٪ را دو ساعت قبل از عمل جراحی به صورت موضعی دریافت کردند. سپس قبل از عمل یک روش بی‌حسی برای تمامی بیماران اجرا گردید به این صورت که بیماران پس از دریافت حجم کافی، در وضعیت نشسته و با استفاده از سوزن شماره ۲۵ Queenke و ۵۰ میلی‌گرم لیدوکائین هیپربار توسط متخصص بیهوشی تحت بی‌حسی نخاعی قرار گرفته و عمل جراحی به صورت هموروئیدکتومی باز انجام شد. پس از اتمام جراحی بیماران گروه مطالعه نوبت دوم ژل مترونیدازول را حین بیهوشی دریافت کردند. سپس بعد از اتمام جراحی بیماران به بخش مراقبت‌های بعد از بیهوشی منتقل و پس از اخذ معیارهای ترخیص

جدول- ۱: مقایسه میانگین سن و وزن بیماران در دو گروه مورد مطالعه

مشخصات	گروه مطالعه (n=۲۰) ±SD	گروه کنترل (n=۲۰) ±SD	P*
سن	۲۸/۵±۴/۷	۳۰±۵	۰/۳۴
وزن	۶۸/۶۰±۵/۷	۷۰/۱۵±۵/۱	۰/۳۷

\* آزمون آماری: t-test، مقادیر P&lt;۰/۰۵ معنی دار می باشد.

جدول- ۲: مقایسه میزان درد براساس نمره VAS بعد از عمل جراحی هموروئیدکتومی در دو گروه تحت درمان با ژل مترونیدازول و گروه دریافت کننده پلاسبو

مشخصات	گروه مطالعه (n=۲۰) ±SD	گروه کنترل (n=۲۰) ±SD	P*
VAS دو ساعت بعد از عمل	۴/۹۰±۰/۸۵	۵/۱۰±۰/۳۰	۰/۳۳
VAS چهار ساعت بعد از عمل	۲/۰۵±۰/۵۱	۲/۰۵±۰/۳۹	۱
VAS ۱۲ ساعت بعد از عمل	۳/۶۵±۰/۶۷	۳/۹۰±۰/۷۸	۰/۲
VAS ۲۴ ساعت بعد از عمل <sup>†</sup>	۱/۲۵±۰/۶۳	۱/۹۰±۰/۳۰	۰/۰۰۰

\* آزمون آماری: t-test، مقادیر P&lt;۰/۰۵ معنی دار می باشد.

جدول- ۳: مقایسه زمان اولین تجویز و میانگین مصرف مورفین ۲۴ ساعته به ازای هر بیمار در دو گروه تحت درمان با ژل مترونیدازول و گروه پلاسبو (Mean±SD)

مشخصات	گروه مطالعه (n=۲۰)	گروه کنترل (n=۲۰)	P*
زمان تزریق اولین مخدر (hr)	۲/۶±۰/۷۴	۲/۴۲±۰/۷۴	۰/۲
میزان مصرف مورفین ۲۴ ساعته (mg) <sup>#</sup>	۴/۳۵±۱/۶۳	۵/۵±۲/۲۱	۰/۰۴

\* آزمون آماری: t-test، مقادیر P&lt;۰/۰۵ معنی دار می باشد.

## بحث

بیماران دریافت کننده ژل مترونیدازول نسبت به بیماران دریافت کننده ژل پلاسبو وجود داشت P<۰/۰۵ (جدول ۲). زمان اولین تزریق مخدر در گروه مطالعه ۲/۶±۰/۷۴ ساعت و در گروه کنترل ۲/۴۲±۰/۷۴ ساعت بعد از عمل بود. با توجه به P=۰/۲ این تفاوت از نظر آماری معنی دار نیست (نمودار ۱). میانگین میزان مصرف مورفین ۲۴ ساعته به ازای هر بیمار در گروه مطالعه ۴/۳۵±۱/۶۳ میلی گرم و در گروه کنترل ۵/۵±۲/۲۱ میلی گرم مورفین بود. از نظر میزان مصرف مورفین ۲۴ ساعته با توجه به P=۰/۰۴ تفاوت معنی دار می باشد (جدول ۳).

کنترل درد بعد از عمل همواره یکی از دغدغه های جدی متخصصین رشته های مختلف بوده و روش های مختلفی برای حصول به بی دردی مطلوب ارایه شده است. در مورد عمل جراحی

هموروئیدکتومی باز گذاشتن محل عمل برای تسهیل درناژ و جلوگیری از عفونت باکتریال برای کاهش درد بعد از هموروئیدکتومی گزارش شده است با این حال نقش تجمع باکتریال در ایجاد درد پس از هموروئیدکتومی مشخص نیست.<sup>۱۰</sup> مترونیدازول شایع ترین آنتی بیوتیکی است که برای غلبه باکتری های بی هوازی تجویز می شود و از دیر باز برای درمان عفونت های کولورکتال استفاده می شود.<sup>۱۱،۱۲</sup> تاثیر مترونیدازول ممکن است به علت اثر باکتریوسیدال و یا به صورت کم تر شناخته شده تر به علت اثرات ضد التهابی آن باشد.<sup>۱۳</sup> در سال ۱۹۹۸ Carapeti تاثیر مترونیدازول خوراکی را در کاهش درد بعد از هموروئیدکتومی گزارش کرد.<sup>۵</sup> یافته ای که در مطالعات بعدی تایید و یا به چالش کشیده شد.<sup>۶،۷</sup> به نظر می رسد علاقه به استفاده از مترونیدازول موضعی برای کنترل درد بعد از هموروئیدکتومی افزایش در دسترس قرار گرفتن دارو و برداشت آن متوسط بافت محل عمل می باشد و این مسئله در تئوری موجب

شده بیماران درد بعد از عمل را حس کرده و درخواست داروی آنالژزیک کرده‌اند.

از نظر میزان مورفین مصرفی ۲۴ ساعته تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت و برای بیماران گروه پلاسبو میزان مورفین بیش‌تری تجویز شده بود که با توجه به تفاوت معنی‌دار درد در ساعت ۲۴ به نظر می‌رسد تفاوت آماری در استفاده از مورفین از این مسئله ناشی شده باشد. در مطالعه Ala نیز چنین یافته‌ای یافت شد با این تفاوت که در مطالعه آن‌ها شدت درد در ساعت ۱۲ بیش‌تر از گروه مطالعه بود.<sup>۱۵</sup> به نظر می‌رسد اثرات آنتی‌باکتریال داروی مترونیدازول ساعت‌ها و روزها بعد از عمل ظاهر می‌شود. با توجه به یافته‌های مطالعه ژل مترونیدازول در کنترل درد بعد از عمل جراحی هموروئیدکتومی موثر است.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان بررسی تاثیر ژل مترونیدازول بر روی درد بعد از عمل جراحی هموروئیدکتومی در مقطع دکترای پزشکی در سال ۱۳۸۹ و کد ۳۰ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام شده است.

افزایش غلظت دارو در محل عمل و تقویت اثر ضد التهابی و ضد باکتریال دارو در مقایسه با دوز خوراکی خواهد شد. در مطالعه حاضر در ساعت‌های دو، چهار و ۱۲ بعد از عمل شدت درد هموروئیدکتومی در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. ولی گروهی که مترونیدازول دریافت کرده بودند در ۲۴ ساعت بعد از عمل درد کم‌تری را نسبت به گروه پلاسبو تجربه کردند. این نتیجه‌ها تا حدودی با مطالعه Nicholson مطابقت دارد. در مطالعه ذکر شده نیز شدت درد در روزهای بعد از عمل کاهش داشت.<sup>۱۴</sup> یکی از محدودیت‌های مطالعه ما این بود که بیماران را به صورت طولانی مدت مورد بررسی قرار ندادیم و بیماران معمولاً روز دوم و یا سوم بعد از عمل از بیمارستان مرخص می‌شدند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که احتمالاً درد در ساعت اولیه پس از عمل طبیعتاً به علت درد جراحی بوده و کم‌تر به تجمع باکتریال و یا ادم بافتی مربوط است. در این مطالعه حدود ۳-۲ ساعت بعد از عمل زمان اولین درخواست آنالژزیک در هر دو گروه بود و در این خصوص اختلاف آماری وجود نداشت. به نظر می‌رسد از بین رفتن بی‌حسی نخاعی انجام

## References

- Hurley R W, Wu CL. Acute postoperative pain. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2010. p. 2799- 62.
- Ho YH, Seow-Choen F, Tan M, Leong AF. Randomized controlled trial of open and closed haemorrhoidectomy. *Br J Surg* 1997;84(12):1729-30.
- Reis Neto JA, Quilici FA, Cordeiro F, Reis Júnior JA. Open versus semi-open hemorrhoidectomy: a random trial. *Int Surg* 1992;77(2):84-90.
- Hosch SB, Knoefel WT, Pichlmeier U, Schulze V, Busch C, Gawad KA, et al. Surgical treatment of piles: prospective, randomized study of Parks vs. Milligan-Morgan hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 1998;41(2):159-64.
- Carapeti EA, Kamm MA, McDonald PJ, Phillips RK. Double-blind randomised controlled trial of effect of metronidazole on pain after day-case haemorrhoidectomy. *Lancet* 1998;351(9097):169-72.
- Balfour L, Stojkovic SG, Botterill ID, Burke DA, Finan PJ, Sagar PM. A randomized, double-blind trial of the effect of metronidazole on pain after closed hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2002;45(9):1186-90; discussion 1190-1.
- Al-Mulhim AS, Ali AM, Al-Masoud N, Alwahidi A. Post hemorrhoidectomy pain. A randomized controlled trial. *Saudi Med J* 2006;27(10):1538-41.
- Gupta PJ, Heda PS, Kalaskar S, Tamaskar VP. Topical sucralfate decreases pain after hemorrhoidectomy and improves healing: a randomized, blinded, controlled study. *Dis Colon Rectum* 2008;51(2):231-4.
- Silverman R, Bendick PJ, Wasvary HJ. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of a calcium channel blocker ointment on pain after hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2005;48(10):1913-6.
- Guy RJ, Seow-Choen F. Septic complications after treatment of haemorrhoids. *Br J Surg* 2003;90(2):147-56.
- Stringer EE, Nicholson TJ, Armstrong D. Efficacy of topical metronidazole (10 percent) in the treatment of anorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2005;48(5):970-4.
- McClane SJ, Rombeau JL. Anorectal Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2001;81(1):169-83, ix.
- American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug information: Bethesda, MD, 2002.
- Nicholson TJ, Armstrong D. Topical metronidazole (10 percent) decreases posthemorrhoidectomy pain and improves healing. *Dis Colon Rectum* 2004;47(5):711-6.
- Ala S, Saeedi M, Eshghi F, Mirzabeygi P. Topical metronidazole can reduce pain after surgery and pain on defecation in postoperative hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2008;51(2):235-8.

## The effects of topical metronidazole on post-hemorrhoidectomy pain: *a brief report*

Received: August 08, 2011 Accepted: October 23, 2011

### Abstract

Jalal Pourghassem M.D.<sup>1</sup>  
Alireza Mahoori M.D.<sup>2\*</sup>  
Pegah Akhbari M.D.<sup>3</sup>

1- Department of General Surgery,  
Urmia University of Medical  
Sciences, Urmia, Iran.

2- Department of Anesthesiology,  
Urmia University of Medical  
Sciences, Urmia, Iran.

3- General Practitioner, Urmia  
University of Medical  
Sciences, Urmia, Iran.

**Background:** Oral metronidazole has been previously demonstrated to decrease postoperative pain after open hemorrhoidectomy. The aim of this study was to evaluate the effect of topical metronidazole in reducing postoperative pain of hemorrhoidectomy.

**Methods:** In this double-blind, clinical trial forty 20- to 40-year old male patients were scheduled for hemorrhoidectomy under spinal anesthesia at the Imam Khomeini Hospital in Urmia, Iran from April to September 2010. The participants were assigned to receive topical metronidazole (n=20) or placebo (n=20). Pain intensity was assessed using a visual analog scale (VAS), the time of first narcotic request and morphine administrations were also recorded.

**Results:** The VAS scores were lower in metronidazole than the control group but this difference was not statistically significant, except after 24 hr post-surgically. Morphine administration in the first 24 hr was lower in the metronidazole group (P<0.05).

**Conclusion:** Although metronidazole could not prolong the time of first analgesic request, but application of metronidazole gel is associated with lower analgesic requirement.

**Keywords:** Hemorrhoidectomy, pain, topical metronidazole.

\* Corresponding author: Imam Khomeini  
Hospital, Ershad Ave. Urmia, Iran.  
Tel: +98- 914-3416531  
E-mail: ar\_mahoori@yahoo.com