

## مقایسه اثر بهار نارنج (*Citrus aurantium*) و دیازپام در کاهش اضطراب قبل از عمل جراحی

دکتر غلامرضا شبانیان\*، دکتر ابراهیم پوریامفرد\*\*، دکتر محمود اخلاقی\*\*<sup>۱</sup>

\*متخصص بیهوشی - مرکز تحقیقات سلولی، مولکولی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، \*\*استادیار گروه بیهوشی - مرکز تحقیقات گیاهان دارویی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

تاریخ دریافت: ۸۷/۹/۸ تاریخ تایید: ۸۷/۱۱/۲۰

### چکیده:

زمینه و هدف: اضطراب قبل از عمل بعنوان یک شکایت عمده در اکثر بیماران مراجعه کننده برای انجام اعمال جراحی شناخته شده است. با توجه به تاثیر برخی گیاهان دارویی بعنوان ضد اضطراب و آرام بخش این مطالعه با هدف مقایسه تاثیر عرق بهار نارنج و دیازپام بر اضطراب بیماران قبل از عمل جراحی انجام گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور تعداد ۶۰ بیمار ۴۸-۱۴ ساله مراجعه کننده به بیمارستان آیت اله کاشانی شهرکرد جهت عمل جراحی انتخابی نوع متوسط به صورت در دسترس، انتخاب و بطور تصادفی در دو گروه ۳۰ نفره تقسیم شدند. ۲ ساعت قبل از عمل به گروه ۱، ۱۰۰ cc عرق بهار نارنج و به گروه ۲ محلول یک قرص ۵ mg دیازپام در ۱۰۰ cc آب بصورت خوراکی داده شد. میزان اضطراب بیماران توسط پرسشنامه اضطراب اسپیل برگر و علائم حیاتی بیماران قبل و دو ساعت پس از دریافت دارو ثبت گردید. داده ها با استفاده از آزمون های آماری کای دو، t زوج و t مستقل مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: گروه ها از نظر ویژگی های دموگرافیک، نبض و اضطراب قبل از عمل همسان بودند. میزان اضطراب موقعیتی پس از مصرف دارو در هر دو گروه مصرف کننده بهار نارنج (از ۲۴/۲۳±۱۰/۱۸ به ۲۱/۵۳±۱۱/۴۵) و دیازپام (از ۲۷/۶۸±۸/۱۱ به ۲۴/۶۸±۷/۹۴) کاهش یافت (P<۰/۰۵). مقایسه دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت. تغییرات تعداد نبض و فشار خون در هر دو گروه قبل و بعد از مصرف دارو تفاوت آماری معنی داری نداشت.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج بدست آمده از بهار نارنج می توان بعنوان یک پیش داروی موثر جهت کاهش اضطراب بیماران قبل از عمل جراحی استفاده نمود.

واژه های کلیدی: اضطراب، بهار نارنج، دیازپام، عمل جراحی.

### مقدمه:

بیماران مراجعه کننده و همچنین بعنوان یک عامل بازدارنده و موثر در مقاومت بیماران برای انجام اعمال جراحی مورد نیاز شناخته شده است (۱، ۲). اضطراب جراحی با تغییراتی که در اعمال فیزیولوژیک مانند افزایش فشارخون و ضربان قلب ایجاد می کند خطری بالقوه جهت بیمار بوده و می تواند سلامت بیمار را به مخاطره اندازد. این اضطراب همانند درد تاثیر منفی بر بهبودی و ترمیم بافتی داشته و به علاوه

هر سال دهها میلیون نفر بیمار در جهان تحت عمل جراحی قرار می گیرند. استرس جراحی موجب بروز واکنش های فیزیولوژیک (اندوکراین و روانی مانند اضطراب و ترس) می گردد (۱). در این میان اضطراب قبل از عمل در بیماران مکرراً مشاهده شده و این اضطراب از بیماری به بیمار دیگر متفاوت می باشد (۲).

اضطراب به عنوان یک شکایت عمده در اکثر

مه‌ره داران می‌باشند که در بیشتر ترکیبات طبیعی یافت می‌شوند (۸). بر اساس تحقیقات انجام یافته فلاونوئیدها تأثیرات فارماکولوژیک وسیعی از جمله ممانعت از اکسیداسیون لیپوپروتئین‌های با وزن مولکولی پایین، جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها و همچنین پایداری سلول‌های ایمنی را دارا هستند، لذا در درمان ناراحتی‌های روانی، عفونت‌های ویروسی، تورم و آلرژی استفاده می‌شوند (۸). با توجه به خواص ضد اضطراب بهار نارنج و از آنجا که تاکنون مطالعه‌ای در خصوص اثرات ضد اضطرابی بهار نارنج در بیماران تحت عمل جراحی انجام نشده است مطالعه حاضر با هدف تعیین اثرات ضد اضطراب این گیاه با دیازپام قبل از عمل جراحی انجام شد.

### روش بررسی:

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور بوده که در آن پس از کسب موافقت کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد ۶۰ بیمار کاندید عمل جراحی الکتیو نوع متوسط در رنج سنی ۴۸-۱۴ سال مراجعه کننده به بیمارستان آیت اله کاشانی به صورت در دسترس انتخاب و به شکل تصادفی در دو گروه ۳۰ نفره دریافت کننده بهار نارنج (گروه ۱) و دریافت کننده دیازپام (گروه ۲) تقسیم شدند.

پس از توضیح روش انجام مطالعه و کسب رضایت نامه کتبی به گروه ۱ ۱۰۰cc عرق بهار نارنج ساخت شرکت زمانی مشهد (استاندارد شده در آزمایشگاه مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد) و به گروه دوم قرص دیازپام ۵ mg حل شده در ۱۰۰cc آب، ۲ ساعت قبل از بیهوشی و بصورت خوراکی تجویز گردید (۱۲).

بیماران با سابقه ابتلا به بیماری‌های روانی، سابقه عمل جراحی قبلی و دارای حساسیت به بهار نارنج از مطالعه حذف گردیدند. اطلاعات از طریق پرسشنامه اضطراب اسپیل برگر و فرم جمع آوری اطلاعات دموگرافیک و علایم حیاتی در دو مرحله قبل از تجویز دارو و ۲ ساعت پس از تجویز دارو تکمیل گردید. پرسشنامه سنجش اضطراب اسپیل برگر که روایی و پایایی آن در

صرف انرژی جسمی و روحی در طی اضطراب و درد می‌تواند منجر به خستگی بیمار شده و باعث بروز یک سری فعالیت‌های بیوشیمیایی در بدن شود که تحریک سیستم اتونومیک و تنش عضلانی و افزایش تولید کورتیکواستروئیدها را بدنبال دارد (۳). لذا حمایت روحی و روانی و دارو درمانی جهت رفع یا کاهش این اضطراب ضروری است. آگاهی دادن به بیمار در مورد جراحی و بیهوشی تنها به میزان کمی باعث کاهش اضطراب و مشکلات بیمار می‌شود (۴). نقش متخصصین بیهوشی در مشاوره بیمار و تجویز داروهای Premedication کاملاً شناخته شده بوده و با تجویز یک یا چند دارو به عنوان پیش داروی بیهوشی (Premedication) نقش خود را در کاهش این اضطراب ایفا می‌نمایند (۵). در حال حاضر از جمله رایج‌ترین داروهای Premedication، بنزودیازپین‌ها می‌باشند و دیازپام از جمله پرکاربردترین این داروها بوده و امکان مصرف خوراکی و تزریقی آن نیز وجود دارد (۶).

برخی گیاهان دارویی دارای خواص ضد اضطراب و آرام بخشی بوده و در کاهش اضطراب قبل از اعمال جراحی کاربرد دارند (۷). در این میان بهار نارنج با نام علمی *Citrus Aurantium l.* از جمله گیاهان دارویی پر مصرف و بومی کشور ایران است. در طب سنتی ایران گل‌های این گیاه در درمان بیماری‌های عصبی نظیر هیستری، تشنج و ضعف اعصاب استفاده می‌شود. بعلاوه این گیاه به عنوان آرام بخش، خواب آور، اشتها آور و برطرف کننده تپش قلب شناخته شده است (۸).

مطالعات انجام شده در مورد مواد تشکیل دهنده گل‌ها و یا برگ‌های جوان این گیاه اشاره به تعیین درصد اجزاء تشکیل دهنده آن از جمله لینانول، لینانیل استات، میسرین، لیمونن و درصد فلاونوئیدهای موجود در برگ‌ها و گل‌های این گیاه نموده که نشان دهنده بالا بودن این ترکیبات در گل‌ها نسبت به برگ‌هاست (۸-۱۱).

فلاونوئیدها ترکیبات ضروری برای سلول‌های بدن

## یافته ها:

در این مطالعه آزمودنی ها در طیف سنی ۴۸-۱۴ سال با میانگین سنی  $۳۲/۷ \pm ۱۰/۵۳$  قرار داشتند. با استفاده از آزمون کای دو دو گروه از نظر سن، جنس، شغل، تاهل تفاوت معنی داری نداشته و عملاً گروه ها در ابتدای مطالعه همسان بودند. در هر دو گروه مردها بیشتر دارای مشاغل آزاد (۳۸٪) و خانم‌های خانه دار بودند و نیز بیشتر شرکت کنندگان در پژوهش دارای سطح تحصیلات دیپلم (۴۰٪) و متاهل (۶۰٪) بودند میزان اضطراب خصیصه ای و موقعیتی بیماران قبل و بعد از مداخله بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری نداشت ولی در هر دو گروه بعد از مداخله نسبت به قبل از مداخله میزان اضطراب موقعیتی کاهش یافته بود ولی بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری مشاهده نشد (جدول شماره ۱). تعداد نبض و میزان فشار خون بیماران در هر دو گروه بعد از مداخله نسبت به قبل از مداخله اختلاف آماری معنی داری نداشت.

جامعه ایرانی بررسی شده است، دو قسمت دارد که قسمت اول مربوط به بررسی حالت اضطرابی فرد (اضطراب موقعیتی) و شامل ۲۰ سوال با مقیاس درجه بندی (خیلی کم، تا کم، زیاد، خیلی زیاد) می باشد. به هر یک از گزینه ها به ترتیب امتیاز (صفر تا سه) داده شد. قسمت دوم پرسشنامه اسپیل برگر نیز ۲۰ سوال دارد که هر سوال دارای مقیاس درجه بندی (تقریباً هرگز، گاهی اوقات، بیشتر اوقات، تقریباً همیشه) و به منظور اندازه گیری صفت اضطرابی فرد (اضطراب خصیصه ای) بود که به هر یک از گزینه ها به ترتیب امتیاز صفر تا سه داده شد (۱).

در پایان جمع امتیازهای بدست آمده برای هر دو قسمت (موقعیتی و خصیصه ای) بطور جداگانه محاسبه گردید.

کنترل علائم حیاتی و تکمیل پرسشنامه ها توسط شخص کارشناس روانشناس آموزش دیده انجام شد و داده ها پس از جمع آوری توسط آزمون های آماری کای دو، t زوج و t مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**جدول شماره ۱: مقایسه تاثیر بهار نارنج و دیازپام بر اضطراب و علائم حیاتی قبل و بعد از مداخله**

متغیر	گروه یک		گروه دو	
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله
اضطراب موقعیتی*	۲۴/۲۳±۱۰/۱۸	۲۱/۵۳±۱۱/۴۵	۲۷/۶۸±۸/۱۱	۲۴/۶۸±۷/۹۴
اضطراب خصیصه ای	۲۲/۴±۸/۴۳	۲۱/۸۳±۸/۴۶	۲۵/۱۷±۷/۷۱	۲۴/۸۶±۷/۰۰
نبض	۷۴/۳±۱۲/۶۶	۷۴/۵۶±۱۲/۹۵	۷۳/۳۷±۱۵/۶۷	۷۴/۲±۱۵/۴۴
فشارخون (mm Hg)	۱۲۵±۱۶	۱۲۰±۱۱	۱۲۰±۱۵	۱۲۳±۱۵

گروه ۱: دریافت کننده ۱۰۰CC بهار نارنج      گروه ۲: دریافت کننده ۵ میلی گرم دیازپام.

\*  $P < ۰/۰۵$  قبل و پس از مداخله در هر دو گروه و بعد از مداخله بین دو گروه.

**بحث:**

نتایج مطالعه نشان داد که مصرف بهار نارنج و دیازپام موجب کاهش میانگین اضطراب قبل از عمل در هر دو گروه شد و از نظر مقایسه وضعیت کاهش اضطراب قبل از عمل در دو گروه بهار نارنج و دیازپام، میزان کاهش اضطراب در دو گروه تفاوت معنی دار نداشت.

دیازپام بصورت وسیع و شناخته شده به عنوان پره مدیکاسیون جهت کاهش اضطراب استفاده می گردد این دارو را می توان به صورت خوراکی و تزریقی استفاده کرد با توجه به اینکه همه بنزودیازپین ها خواب آور، آرام بخش و ضد اضطراب و ضد تشنج بوده و اثرات فوق با اثر مرکزی بر گیرنده های مختلف مغزی اعمال می شود اثرات ضد اضطراب این دارو با اثر بر گیرنده های گابا A (GABA A) در مغز اعمال شده و میزان اشغال رسپتورها با دارو اثرات آن را رقم می زند به طوری که جهت اضطراب اشغال کمتر از ۲۰ درصد رسپتور موثر است با اشغال ۵۰-۳۰ درصد اثر آرام بخشی دارد و با اشغال بیش تر از ۶۰ درصد کاهش سطح هوشیاری بروز می کند (۱۳).

تحقیقات متعدد بر روی حیوانات نیز جهت بررسی اثرات دیازپام بر روی اضطراب انجام گرفته و تاثیرات ضد اضطراب این دارو را مشخص نموده اند از جمله Herron و همکاران تاثیر ضد اضطراب دیازپام از طریق اثر بر گیرنده های گابا را در مدل حیوانی نشان داد (۱۴). Wallace و همکاران در مقایسه اثر گاباپنتین، مورفین و دیازپام بر اضطراب نتیجه گرفت که دیازپام بر اضطراب موش موثر است (۱۵). Naderi و همکاران در بررسی اثرات ضد اضطراب دیازپام در عادت های اضطرابی موش تاثیر ضد اضطراب این دارو را مشخص نمود (۱۶).

Berbel و همکاران اثر موسیقی و دیازپام در کاهش اضطراب قبل از عمل را بررسی کرده و نشان داد که در هر دو گروه میانگین نمرات اضطراب قبل از عمل کاهش یافت (۶). همچنین Pippingskold و

همکاران نیز در مقایسه اثر دیازپام خوراکی و میدازولام در کاهش اضطراب قبل از عمل نشان داد که دیازپام و میدازولام هر دو در کاهش اضطراب قبل از عمل موثر بوده و میانگین نمرات اضطراب موقعیتی هر دو گروه بعد از مصرف دارو کاهش یافته است که این مطالعات با مطالعه حاضر همسو می باشند (۱۷).

با توجه به اینکه گرایش مردم به استفاده از گیاهان دارویی روز بروز افزایش پیدا می کند و در این میان بهار نارنج یکی از گیاهانی است که در طب سنتی جهت کاهش اضطراب و آرام بخش از آن استفاده می گردد در این مطالعه نیز بهار نارنج موجب کاهش میانگین نمرات اضطراب گردیده که این یافته احتمالاً بدلیل وجود یک یا چند ترکیب بیولوژیک مختلف موجود در بهار نارنج می باشد.

Pultrini در بررسی تاثیر بهار نارنج بر اضطراب در مدل حیوانی به ترکیب Limonen و mycrene در بهار نارنج اشاره کرده و نشان داد که این دو ترکیب دارای خواص بیولوژیک بوده و با اثرات مهار کنندگی بر روی سیستم اعصاب مرکزی باعث کاهش اضطراب می گردند (۱۸).

مطالعه دیگری اثرات ضد اضطراب و آرام بخش بهار نارنج با تاثیر احتمالی آن بر روی متابولیسم آنزیمی باربیتوراتی در موش نشان داد که بهار نارنج زمان خواب باربیتوراتی را افزایش داده و یک ترکیب ضد اضطرابی می باشد (۲).

در مطالعه محمودی و همکاران که بر روی گیاهان دارویی صورت گرفته نشان داده شد که فلاونوئید جدا شده از عصاره بهار نارنج دارای اثرات سداتیو بوده و دارای خواص ضد اضطراب می باشند (۸).

مطالعه Lehrner نشان داد که پخش اسانس بهار نارنج در اتاق انتظار دندانپزشکی باعث کاهش اضطراب بیماران مراجعه کننده می گردد که با مطالعه حاضر همسو می باشد (۱۹).

بررسی اثرات اسانس گل بهار نارنج بر روی خواص الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی بطنی خرگوش نشان داده فلاونوئیدها باعث کاهش شمارش نبض در خرگوش می گردید (۱۰).

### نتیجه گیری:

با توجه به مصرف بهار نارنج به شکل رایج در بین مردم ایران و نتایج مطالعه حاضر این گیاه قابلیت استفاده در موارد پیش دارو را قبل از اعمال جراحی داشته و انجام مطالعات بیشتر در خصوص خواص ضد اضطراب بهار نارنج پیشنهاد می گردد.

### تشکر و قدردانی:

این طرح در غالب طرح تحقیقاتی مصوب در مرکز تحقیقات گیاهان دارویی و با حمایت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه انجام شده است و بدینوسیله از زحمات پرسنل مرکز تحقیقات گیاهان دارویی و معاونت پژوهشی قدردانی می گردد.

تغییرات نبض و فشارخون در مطالعه حاضر قبل و بعد از مداخله در هر دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت. قارداشی در بررسی عوامل موثر بر اضطراب قبل از عمل نشان داد زمان انتظار قبل از عمل بر اضطراب موثر بوده و میانگین نمرات اضطراب آشکار بیماران بلافاصله قبل از انتقال به اتاق عمل افزایش داشته است (۱) از طرفی اضطراب با تحریک سمپاتیک و آزاد سازی کاتکول آمین ها باعث افزایش فشارخون و نبض می گردد.

در تحقیق حاضر نیز نبض و فشارخون بلافاصله قبل از عمل بدلیل اثرات ضد اضطراب دیازپام و بهار نارنج افزایش نیافته و تفاوت آماری معنی دار با دو ساعت قبل از عمل نداشت.

تاثیر ضد اضطراب دیازپام و متعاقباً تاثیرات کاهنده نبض و فشارخون این دارو شناخته شده است و در بهار نارنج نیز این اثرات بدلیل تاثیرات ضد اضطراب و نیز ترکیبات موجود در بهار نارنج بخصوص فلاونوئیدها تایید گردیده است. خوری در

### منابع:

1. Ghardashi F. Factors affecting preoperative anxiety. J Semnan Univ of Med Sci (Koomesh). 2007; 3(8): 123-9.
2. Carvalho-Freitas MI, Costa M. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from *Citrus aurantium* L. Biol Pharm Bull. 2002 Dec; 25(12): 1629-33.
3. Roohi Gh, Rahmani H, Abdollahi AA, Mahmoodi GhR. The effect of music on anxiety level of patients and some of physiological responses before abdominal surgery. J Gorgan Univ of Med Sci. 2005; 15(7): 78-5.
4. Movassaghi Gh, Hassani V, Ahmadi P. The effects of oral Fentanyl as a premedication on vital signs and anesthesia induction time. Kowsar Medical J. 2000; 3(5): 179-82.
5. Rostaminejad A, Karimi Z, Rostaminejad A, Karimi Z. A study on oral Ketamine premedication effects on anxiety of parenteral separation in 2-7 y/o children for elective surgery. Rahavard Danesh, J Arak Univ of Med Sci. 2002; 20(5): 36-41.
6. Berbel P, Moix J, Quintana S. [Music versus diazepam to reduce preoperative anxiety: a randomized controlled clinical trial]. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2007 Jun-Jul; 54(6): 355-8.
7. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehiani F, Nejatfar M. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. Anesth Analg. 2008 Jun; 106(6): 1728-32.

8. Mahmoodi M, Shamsi Meimandi M, Foroumadi AR, Raftari Sh, Asadi Shekari M. Anti-depressant effect of sour orange flowers extract on Lipopolysaccharide-i. J Kerman Univ of Med Sci. 2005; 4(12): 244-51.
9. Ghassemi Dehkordi N, Azadbakht M, Sabzevari Sh. Phytochemical analysis of essential oil of *Citrus Bigardia L.* growing in Shiraz. Daru, J Faculty of Pharmacy Tehran Univ of Med Sci. 1997; 1(7): 23-8.
10. Khorri V, Naye Pour M, Rakhshan E, Mir Abbasi A, Zamani M. The effect of essence of *Citrus Aurantium* on the electrophysiological properties of isolated perfused rabbit AV-node. J Gorgan Univ of Med Sci. 2006; 18(8): 1-7.
11. Mosaddegh M, Kamali Nejad M, Dehmaoobad Sharif Abadi A, Esfahani B. Composition of the volatile oils of the *Citrus Bigaradia*, *Citrus Limon* and *Citrus Delicio* J of Medicinal Plants. 2004; 11(3): 25-30.
12. Ghasemi N. [Iranian herbal medicine. Tehran: Ministry of Health and Medical Education. 1381; 172-4.] Persian
13. Gerald J, Peters A. Non barbiturate intravenous anesthetics in: Ronald D. Miller Anesthesia. 2004; 239-41.
14. Herron ME, Shofer FS, Reisner IR. Retrospective evaluation of the effects of diazepam in dogs with anxiety-related behavior problems. J Am Vet Med Assoc. 2008 Nov; 233(9): 1420-4.
15. Wallace VC, Segerdahl AR, Blackbeard J, Pheby T, Rice AS. Anxiety-like behaviour is attenuated by gabapentin, morphine and diazepam in a rodent model of HIV anti-retroviral-associated neuropathic pain. Neurosci Lett. 2008 Dec; 448(1): 153-6.
16. Naderi N, Haghparast A, Saber-Tehrani A, Rezaii N, Alizadeh AM, Khani A, et al. Interaction between cannabinoid compounds and diazepam on anxiety-like behaviour of mice. Pharmacol Biochem Behav. 2008 Mar; 89(1): 64-75.
17. Pippingsköld K, Lehtinen AM, Laatikainen T, Hanninen H, Korttila K. The effect of orally administered diazepam and midazolam on plasma beta-endorphin, ACTH and preoperative anxiety. Acta Anaesthesiol Scand. 1991 Feb; 35(2): 175-80.
18. Pultrini Ade M, Galindo LA, Costa M. Effects of the essential oil from *Citrus aurantium L.* in experimental anxiety models in mice. Life Sci. 2006 Mar; 78(15): 1720-5.
19. Lehrner J, Eckersberger C, Walla P, Potsch G, Deecke L. Ambient odor of orange in a dental office reduces anxiety and improves mood in female patients. Physiol Behav. 2000 Oct; 71(1-2): 83-6.