

Effect of Intravenous Administration of Atropine-Neostigmine in Prevention of Headache after Spinal Anesthesia in Cesarean Section: A Randomized Clinical Trial

Hamidreza Shetabi¹
Mitra Jabalameli²
Reihanak Talakkoub¹
Amir Mansuri³

¹ Associate Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ Medical Student, Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

(Received August 10, 2022 ; Accepted December 12, 2022)

Abstract

Background and purpose: The most common method of anesthesia in Cesarean section is spinal anesthesia (SA). Post-Dural puncture headache (PDPH) is one of the complications of SA. The aim of this study was to evaluate the effect of intravenous administration of atropine and neostigmine in prevention of PDPH following Cesarean section.

Materials and methods: This study was performed in 62 candidates of elective Cesarean section with SA in Isfahan Shahid Beheshti Hospital. Patients were randomly assigned into the two groups (n= 31 per group) using Random Allocation Software. After umbilical cord clamping, experimental group received neostigmine 0.5 mg and atropine 0.5 mg (i.v.), while the control group received 10 ml i.v. infusion of normal saline. The incidence and severity of headache were compared between the two groups in the first 48 hours and followed up for one week.

Results: In this study, one patient in experimental group (3.2%) and five patients in control group (16.1%) reported PDPH which can be clinically important (P=0.195). Headache was seen in two patients (1 in each group) at recovery and in four at ward in control group (P=0.11). The mean severity of headache was 5 and 4.2±0.45 in experimental group and control group, respectively (P= 0.18). The interval between spinal anesthesia and first onset of headache was one hour in experimental group and 20.8 ± 11.1 hours in control group (P=0.18).

Conclusion: According to the present study, the neostigmine (0.5mg) + atropine (0.5mg) is associated with a non- significant reduction in the incidence of headache and its severity after spinal anesthesia that are clinically important.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20210324050762N1)

Keywords: spinal anesthesia, Cesarean section, headache, neostigmine, atropine

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 32 (216): 88-96 (Persian).

Corresponding Author: Hamidreza Shetabi - Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. (E-mail: hamidshetabi@med.mui.ac.ir)

بررسی تاثیر تجویز وریدی آتروپین-نئوستیگمین بر پیشگیری از بروز سردرد بعد از بیهوشی نخاعی در جراحی سزارین؛ یک کار آزمایی بالینی تصادفی

حمیدرضا شتابی^۱میتراجیل عاملی^۲ریحانک طلاکوب^۱امیر منصوری^۳

چکیده

سابقه و هدف: شایع ترین روش بیهوشی در سزارین انتخابی، بیهوشی نخاعی است. از عوارض تاخیری پس از بیهوشی نخاعی، سردرد به دنبال پانکچر دورا می باشد. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر تزریق وریدی ترکیب آتروپین و نئوستیگمین در پیشگیری از سردرد پس از بیهوشی نخاعی بود.

مواد و روش ها: این مطالعه کار آزمایی بالینی دوسوکور شاهددار تصادفی شده روی ۶۲ زن باردار کاندید سزارین الکتیو با بیهوشی نخاعی در بیمارستان شهید بهشتی اصفهان انجام شد. بیماران به صورت تصادفی با Random allocation software در دو گروه مساوی تقسیم شدند. بعد از کلامپ بند ناف، در گروه اول ترکیب ۰/۵ mg نئوستیگمین و ۰/۵ mg آتروپین (که با نرمال سالین به حجم ۱۰ ml رسانده شد) و در گروه دوم ۱۰ ml نرمال سالین، تزریق وریدی شد. سپس بروز و شدت سردرد در ۴۸ ساعت اول و تا یک هفته بعد از عمل در دو گروه تعیین و مقایسه شد.

یافته ها: طی این مطالعه، ۱ بیمار از گروه آتروپین نئوستیگمین (A-N) و ۵ بیمار از گروه نرمال سالین (S) دچار سردرد بعد از عمل شدند (۳/۲ در مقابل ۱۶/۱ درصد) که می تواند از نظر بالینی مهم باشد ($P=0/195$). فراوانی بروز سردرد در ریکآوری در ۲ بیمار (۱ نفر از هر گروه) و در بخش ۴ نفر از گروه (S) بود ($P=0/11$). میانگین شدت سردرد در تنها بیمار گروه (A-N) ۵ و در بیماران گروه (S) ($4/2 \pm 0/45$) بود ($P=0/18$). فاصله زمانی بین پانکچر دورا تا اولین بروز سردرد در بیمار گروه (A-N) یک ساعت و در بیماران گروه (S) ($20/8 \pm 11/1$) ساعت بود ($P=0/18$).

استنتاج: استفاده از تک دوز ترکیب نئوستیگمین و آتروپین (هر کدام ۰/۵ میلی گرم) با کاهش بروز سردرد و شدت آن بعد از پانکچر دورا همراه است، که می تواند از نظر بالینی مهم باشد.

شماره ثبت کار آزمایی بالینی: IRCT۲۰۲۱۰۳۲۴۰۵۰۷۶۲N۱

واژه های کلیدی: بیهوشی نخاعی، سزارین، سردرد، نئوستیگمین، آتروپین

مقدمه

مطالعات نشان داده است که بیهوشی موضعی و بارداری به روش سزارین هستند. بیحسی منطقه ای روش بیهوشی عمومی هر دو روش های قابل قبولی برای ختم رايج تر و ايمن تري نسبت به بيهوشي عمومي است (۱). یکی

مؤلف مسئول: حمیدرضا شتابی - اصفهان: دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت های ویژه

۱ دانشیار، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲ استاد، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳ دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

✉ تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۵/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۱/۶/۱۶ تاریخ تصویب: ۱۴۰۱/۹/۲۱

از مزایای بیحسی نخاعی، حداقل ریسک آسپیراسیون ریوی مادر و دیسترس جنین می باشد (۲). مهم ترین عارضه تاخیری پس از بیحسی نخاعی و اپیدورال، سردرد متعاقب سوراخ شدن دورا می باشد (۳). تصور می شود سردرد متعاقب سوراخ شدن دورا (post-dural puncture headache: PDPH) ناشی از کشش منتر مربوط به فشار کم مایع مغزی نخاعی (CSF) یا اتساع عروق مغزی به عنوان اثر غیرمستقیم کاهش فشار CSF باشد (۴). سردرد ناشی از بیحسی نخاعی یک سردرد شدید و مبهم است که با حرکت، نشست و ایستادن بدتر می شود و با خوابیدن بهتر می شود (۵). میزان بروز PDPH بسته به عوامل مختلف از ۳ تا ۷۵ درصد متغیر است (۶). ریسک فاکتورهای بروز PDPH شامل سن کم تر، جنس مونث، سوزن بزرگ تر، حاملگی و تعدد موارد سوراخ شدن دورا می باشد. از این رو با توجه به تعداد ریسک فاکتورهای موجود، بروز این عارضه می تواند متفاوت باشد. از آنجایی که این عارضه می تواند برای بیمار به شدت آزاردهنده باشد، رعایت موارد موثر بر کاهش بروز آن حائز اهمیت است. در این میان اقدامات پیشگیرانه نیز مورد مطالعه قرار گرفته است (۷).

نئوستیگمین یک آمین آنتی کولین استراز چهارتایی است که سطح استیل کولین را افزایش می دهد (۸). در مطالعات حیوانی مشخص شده که نئوستیگمین یک محرک مستقیم اولیه بر دیلاریزاسیون گانگلیون های مغزی نخاعی است و منجر به انقباض عروق مغزی می شود (۹). این اثر نئوستیگمین، اتساع عروق مغزی همراه با PDPH را آنتاگونیزه کرده و توجیه کننده بهبود سریع سردرد می باشد (۱۰). نئوستیگمین تون عروقی طبیعی عروق مغز را بازبایی می کند و در درمان سردردهای میگرنی که ممکن است برخی مکانیسم های پاتوفیزیولوژیک آن با PDPH مشترک باشد، موثر است. مکانیسم اثر نئوستیگمین را تاثیر در افزایش ترشح CSF و افزایش تون عروق مغزی که همان پاتوفیزیولوژی اصلی بروز PDPH است، می دانند (۱۱). نئوستیگمین از سد خونی

مغزی عبور نمی کند اما می تواند وارد CSF شود، زیرا سدهای خونی مغزی و خونی CSF از نظر آناتومیک متمایز هستند. نئوستیگمین سیستمیک می تواند وارد CSF شود، اما نمی تواند از طریق سد خونی مغز وارد پارانشیم مغز شود (۱۲). PDPH بعد از سزارین یک وضعیت ناتوان کننده است که توانایی مادر برای از سرگیری راه رفتن یا شیردهی را محدود می کند. علاوه بر تاخیر در ترخیص از بیمارستان، بیماران ممکن است نیاز به پیچ خونی اپیدورال (تزریق خون اتولوگ در فضای اپیدورال در نزدیکی محل پارگی قبلی) یا استفاده طولانی مدت از مسکن هایی که عاری از عوارض جانبی نیستند، داشته باشند (۱۱). پیشگیری از PDPH باید هدف اولیه پزشکی باشد که با این مساله سر و کار دارند. گاهی اوقات، پانکچر سهوی دورا و PDPH عوارض اجتناب ناپذیری هستند (۱۳).

در پانکچر دورا، اقدامات محافظه کارانه برای ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول استراتژی مدیریت اولیه محسوب می شود، زیرا بیش از ۸۵ درصد موارد PDPH با درمان محافظه کارانه حل و فصل می شود. این اقدامات شامل استراحت، هیدراتاسیون وریدی، مکمل کافئین و داروی مسکن می باشد (۱۴) که می توانند علائم را کنترل کرده و نیاز به درمان تهاجمی تر را کاهش دهد، اما ممکن است تسکین کاملی فراهم نشود (۱۵). با توجه به این که هنوز شواهد محدودی در منابع در مورد درمان بهینه PDPH وجود دارد (۱۶)، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین تاثیر تجویز همزمان آتروپین-نئوستیگمین در پیشگیری از بروز سردرد پس از بیهوشی اسپینال (نخاعی) در اعمال جراحی سزارین در مقایسه با گروه کنترل انجام گرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسو کور شاهد دار تصادفی شده پس از اخذ کد اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (IR.MUI.MED.REC.1399.749) و ثبت در مرکز کارآزمایی بالینی به شناسه

IRCT20210324050762N1 از ماه مرداد لغایت آبان سال ۱۴۰۰ در بیمارستان شهید بهشتی دراصفهان انجام گرفت. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیمار کاندید سزارین تحت بیهوشی اسپینال، باوضعیت جسمانی کلاس ۱ و ۲ انجمن متخصصین بیهوشی آمریکا (ASA American Society of Anesthesiologists)، دامنه سنی ۱۸-۴۵ سال و رضایت آگاهانه کتبی برای رکت در مطالعه بود. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل سابقه سردرد مزمن، سردرد خوشه‌ای، میگرن، تشنج، حوادث عروقی مغز، علائم مننژیسم، پره اکلامپسی، اکلامپسی، اختلال انعقاد، بیماری‌های عصبی قلبی، بیماران با اختلالات هدایتی قلب و تحت درمان با وازوپرسورها، آسم برونش، آریتمی و هر نوع بلوک قلبی، وزن کم‌تر از ۵۰ کیلوگرم و یا هر گونه منع مصرف خوراکی بود. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: بیش از سه بارتلاش برای انجام بیحسی نخاعی، شکست در انجام بیحسی نخاعی و تغییر در بیهوشی رژیونال به بیهوشی عمومی، طولانی شدن زمان عمل به بیش از ۲ ساعت و خونریزی شدید (بیش از ۲۰ درصد حجم خون).

تشخیص PDPH براساس معیارهای انجمن بین‌المللی سردرد بود (۱۷). حجم نمونه با در نظر گرفتن دامنه اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، فراوانی بروز سردرد در گروه مداخله (۰ درصد) و کنترل (۱۶ درصد) و حداقل اختلاف معنادار بین دو گروه که معادل ۰/۸ در نظر گرفته شد، به تعداد ۲۸ نفر در هر گروه محاسبه گردید، که با در نظر گرفتن ۱۰ درصد احتمال ریزش، حجم نمونه نهایی ۳۱ نفر در هر گروه محاسبه شد.

$$N = \frac{2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 P(1-P)}{D^2} = \frac{2(1.96+0.84)^2 0.16(1-0.16)}{(0.8)^2} = 31$$

روش نمونه‌گیری به صورت در دسترس و ساده بود و بیمارانی که رضایت آگاهانه برای شرکت در مطالعه را داشتند با استفاده از نرم‌افزار Random allocation software

به صورت تصادفی در دو گروه ۳۱ نفره، وارد مطالعه شدند. روش کار بدین صورت بود که بیماران واجد مشخصات ورود به مطالعه از ساعت ۱۲ شب قبل از عمل NPO شده و طی این مدت محلول نرمال سالین ۲cc/kg/hr دریافت نمودند. در روز جراحی بیمار روی تخت جراحی قرار گرفت و با استفاده از مونیتورینگ شامل الکتروکاردیوگرام، فشارسنج متناوب غیرتهاجمی و پالس اکسیمتری، تعداد ضربان قلب، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، اشباع اکسیژن خون محیطی (SPO2) و تعداد تنفس اندازه‌گیری و ثبت گردید.

اکسیژن از طریق نازال کانولا با جریان ۴-۶lit/min برقرار شد. کورسازی مطالعه به این نحو بود که بیماران از قرارگیری در گروه مداخله یا شاهد بی‌اطلاع بودند، متخصص بیهوشی مجری نیز از نوع دارویی که تزریق می‌کرد (آتروپین - نئوستیگمین و نرمال سالین) بی‌اطلاع بود. یک پرستار در اتاق عمل، اطلاعات مربوط به متغیرهای مورد مطالعه حین عمل و در ریکاوری را جمع‌آوری می‌کرد و فرد دوم دربخش باحضور بر بالین بیمار و بعد از ترخیص (به‌صورت تلفنی) اطلاعات را ثبت می‌کرد و این افراد فقط ارتباط مستقیم با مجری مطالعه داشتند. مشاهده‌گرهایی که اطلاعات را جمع‌آوری می‌کردند از گروه‌بندی بیماران (مداخله یا شاهد) بی‌اطلاع بودند. ابتدا به بیماران درخصوص سردرد احتمالی بعد از بیحسی نخاعی ونحوه تشخیص شدت آن با استفاده از مقیاس دیداری اندازه‌گیری شدت درد (Visual Analogue Scale) توضیح و آموزش داده شد. دراین مقیاس عدد صفر تا ۱ بدون درد، ۱ تا ۳ درد خفیف، عدد ۴ تا ۵ درد متوسط، عدد ۶ درد شدید، عدد ۷ تا ۹ درد خیلی شدید و عدد ۱۰ بدترین درد قابل تحمل، در نظر گرفته شد. پس از انفوزیون داخل وریدی ۱۰ml/kg رینگر لاکتات، بیماران در پوزیشن نشسته، قرار گرفته و سپس متخصص بیهوشی با سوزن نخاعی اسپروت شماره ۲۵ درسطح L3-L4 اقدام به تزریق ۲/۵ ml بویواکائین ۰/۵ درصد هیپرباریک (۱۲/۵mg) درفضای اینتراتکال می‌کرد.

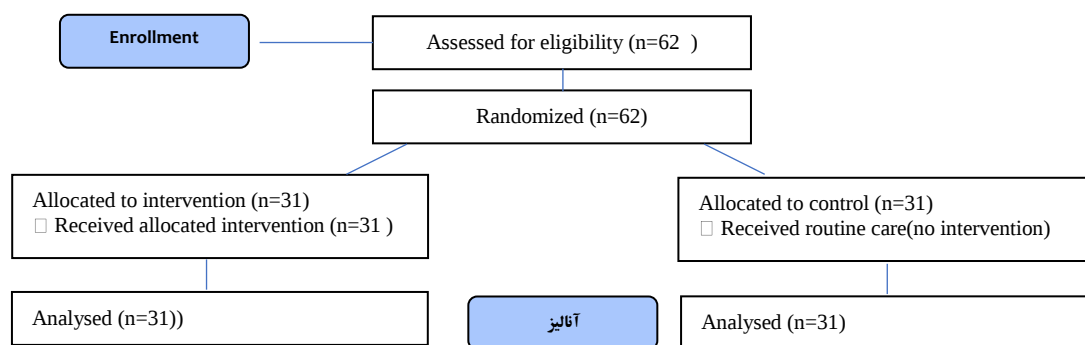
بر کیلو گرم در روز با محلول نرمال سالین را دریافت کردند. درمان سردرد در کلیه بیماران با استفاده از ضد دردهای خوراکی مانند ۱ گرم استامینوفن هر ۶ ساعت و در نهایت سوماترپتان تزریقی ۵۰mg دو بار بود و در صورت عدم پاسخ و غیر قابل تحمل بودن درد پس از ۴۸ تا ۷۲ ساعت، مقرر گردید Epidural blood patch انجام شود. سن، وزن، قد، شاخص توده بدنی، زمان انجام بلوک تا ایجاد حداکثر سطح بلوک حسی، شروع بلوک تا کاهش سطح بلوک به اندازه دو سگمان، انجام اسپینال تا بازگشت حرکت اندام تحتانی در تمامی بیماران اندازه گیری و ثبت شد و فاصله زمانی بین سوراخ شدن دورا و وقوع PDPH نیز ثبت شد. داده‌های مطالعه در نهایت وارد نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ شده و با آزمون‌های آماری کای اسکویئر، T-test و آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

در این مطالعه ۶۲ زن باردار کاندید عمل جراحی سزارین در دو گروه ۳۱ نفره دریافت کننده آتروپین-نئوستیگمین (A-N) و نرمال سالین (S) مورد مطالعه قرار گرفتند. در طی مدت مطالعه هیچ بیماری به علت بروز عوارض ناخواسته از مطالعه خارج نشد و تحلیل داده‌ها بر روی ۳۱ نفر از هر گروه انجام گرفت (فلوچارت شماره ۱). برابر جدول شماره ۱، دو گروه مورد مطالعه از نظر توزیع سنی ($P=0/228$)، وزنی ($P=0/06$) و کلاس ASA ($P=0/58$) اختلاف معنادار نداشتند.

قبل از کلامپ بند ناف به ازای هر ۱۰ Kg وزن بیمار ۱ سی سی از ترکیب حاوی ۰/۵ میلی گرم نئوستیگمین و ۰/۵ میلی گرم آتروپین و در گروه دوم، نرمال سالین، به صورت وریدی تجویز می شد. ضربان قلب، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، SPO2 و تعداد تنفس قبل از بلوک و در دقایق ۵، ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ بعد از انجام بیهوشی نخاعی اندازه گیری و ثبت شد. همچنین موارد برادی کاردی (ضربان کمتر از ۶۰)، تاکی کاری (ضربان بیش از ۱۰۰)، هیپوتانسیون، کاهش بیش از ۳۰ درصد نسبت به پایه یا $SBP < 90$ (۱۹۱۸)، کاهش SPO2 زیر ۹۰ درصد، تعریق و یا آپنه ضمن درمان مناسب، ثبت گردید. در ضمن ماکزیمم سطح بلوک حسی با استفاده از تست pin prick (گاز گرفتگی) ارزیابی شد. در صورت بروز برادی کاردی، ۱-۰/۵ میلی گرم آتروپین و در صورت افت فشارخون، ۱۰-۵ میلی گرم افدرین، استفاده شد. در صورت بروز تهوع و استفراغ، بیمار مقدار ۴ میلی گرم اندانسترون به صورت وریدی دریافت کرد.

تمامی بیماران پس از خاتمه عمل جراحی به ریکاوری منتقل شده و تا بازگشت حرکت در اندام تحتانی و سطح بلوک حسی به زیر ناف تحت مراقبت بودند. جهت یبدری بعد از عمل در ریکاوری از مرفین به میزان ۰/۰۵mg/kg استفاده شد. بیماران تا ۷ روز پس از بیهوشی اسپینال از نظر بروز سردرد پیگیری شدند و شدت سردرد با استفاده از مقیاس دیداری درد (VAS) ارزیابی شد. هر دو گروه درمان محافظه کارانه شامل شیردهی در وضعیت خوابیده به پشت و هیدراتاسیون با انفوزیون مداوم ۳۰ میلی لیتر



فلوچارت شماره ۱: فلوچارت کونسورت مطالعه

جدول شماره ۱: توزیع متغیرهای دموگرافیک و پایه بین دو گروه

متغیر	گروه	
	نوسنگین-آروپین	نرمال سالین
میانگین سن (سال)	۳۳/۲ ± ۵	۳۱/۹ ± ۳/۶
میانگین وزن (کیلوگرم)	۷۴/۴ ± ۱۴/۴	۷۹/۴ ± ۹/۷
ASA	۱	۲۴ (۸۸/۹)
سطح معنی داری	۰/۰۵۸	۰/۰۲۲۸

در جدول شماره ۲، میانگین و انحراف معیار پارامترهای همودینامیک از زمان قبل تا دقیقه ۶۰ بعد از بیهوشی نخاعی نشان داده شده است. برابر آزمون t -test، میانگین فشار خون سیستولی، دیاستولی، متوسط شریانی، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن خون در هیچ یک از زمان‌ها بین دو گروه اختلاف معنی دار نداشت ($P > 0/05$).

در بررسی درون گروهی با آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات، تغییرات همه پارامترها در طی زمان، در درون هر دو گروه معنادار بود، ولی در بررسی بین گروهی، روند تغییرات پارامترهای مذکور، بین دو گروه A-N و S اختلاف معنی دار نداشت.

در حین عمل، ۲۰ بیمار (۳۲/۳ درصد) دچار عوارض همودینامیک شدند که ۹ نفر آن‌ها (۲۹ درصد) از گروه A-N و ۱۱ نفر (۳۵/۵ درصد) از گروه S بودند ولی اختلاف بین دو گروه معنی دار نبود ($P = 0/59$). فراوانی بروز هیپوتانسیون حین عمل در گروه (A-N) ۴ بیمار بود که کم‌تر از گروه سالین با ۵ نفر بود (۱۲/۹ درصد) در مقابل ۱۶/۱ درصد). فراوانی بروز تکیکاردی در دو گروه مشابه ۴ نفر بود (۱۲/۹ درصد)، اما بروز هیپوتانسیون همراه تکیکاردی در گروه (A-N) ۳ نفر بود که کم‌تر از گروه سالین با ۴ نفر بود (۹/۷ درصد) در مقابل ۱۲/۹ درصد).

جدول شماره ۲: میانگین و انحراف معیار پارامترهای همودینامیک در دو گروه مداخله و شاهد

زمان	فشار خون سیستول		فشار خون دیاستول		فشار متوسط شریانی		ضربان قلب		درصد اشباع اکسیژن خون	
	مداخله	شاهد	مداخله	شاهد	مداخله	شاهد	مداخله	شاهد	مداخله	شاهد
قبل از بلیک	۱۲۶/۹ ± ۱۰	۱۳۶/۸ ± ۱۸	۰/۱۰	۸۴/۵ ± ۱۱/۳	۸۵/۷ ± ۱۴/۷	۰/۵۴	۹۹ ± ۹/۹	۹۸/۶ ± ۲۲/۸	۱۰۰/۱ ± ۱۳/۷	۹۶/۷ ± ۱۷/۱
بلافاصله بعد بلیک	۱۳۰/۴ ± ۱۵/۲	۱۲۲/۹ ± ۱۷	۰/۰۸	۸۲/۳ ± ۱۸/۹	۷۶/۸ ± ۱۴/۵	۰/۲۱	۹۸/۵ ± ۱۶/۶	۹۸/۱ ± ۱۴/۱	۹۹/۳ ± ۱۷/۴	۹۶ ± ۱۹/۶
دقیقه ۱۵	۱۱۵/۶ ± ۱۲/۱	۱۱۵/۳ ± ۱۴/۳	۰/۹۲	۱۱۹/۴ ± ۱۲	۷۱/۳ ± ۱۵/۱	۰/۰۵	۸۸/۷ ± ۱۱/۶	۸۶/۱ ± ۱۲/۴	۹۸/۸ ± ۱۷/۴	۹۱/۲ ± ۱۲/۸
دقیقه ۳۰	۱۲۴/۱ ± ۹/۳	۱۱۹/۴ ± ۱۲	۰/۰۹	۱۱۹/۴ ± ۱۲	۷۳/۱ ± ۱۵/۱	۰/۵۰	۸۸/۳ ± ۱۰/۴	۸۶/۸ ± ۱۹/۲	۸۸/۳ ± ۱۰/۴	۹۸/۱ ± ۱۰/۶
دقیقه ۴۵	۱۲۴/۹ ± ۲۳/۶	۱۲۱/۵ ± ۱۱	۰/۴۹	۱۲۴/۴ ± ۱۱/۴	۷۵/۴ ± ۱۳/۵	۰/۷۵	۹۰ ± ۱۶/۵	۹۰ ± ۱۶/۵	۸۸ ± ۱۰/۱	۸۸ ± ۱۰/۱
دقیقه ۶۰	۱۲۵/۷ ± ۱۱/۱	۱۲۲/۴ ± ۸/۹	۰/۱۶	۷۵ ± ۷/۹	۷۶/۷ ± ۱۷/۸	۰/۶۳	۹۲/۵ ± ۸/۸	۹۳/۸ ± ۹/۹	۸۳/۲ ± ۱۲	۸۴/۱ ± ۹/۹
سطح معنی داری *	۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	*** ۰/۰۵۲	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۰/۰۵	< ۰/۰۰۱	۰/۰۰۳	*** ۰/۰۲۵	*** ۰/۰۰۸

* سطح معناداری تفاوت بین دو گروه در هر مقطع زمانی بر حسب آزمون t -test

** سطح معناداری روند تغییرات درون هر گروه بر حسب آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات

*** سطح معناداری روند تغییرات بین دو گروه بر حسب آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات

بروز هیپوتانسیون به همراه برادیکاردی حین عمل فقط در گروه S وجود داشت که یک نفر بود (۳/۲ درصد).

در ریکاوری ۳ بیمار دچار لرز شدند که ۲ نفر (۶/۵ درصد) از گروه A-N و ۱ نفر (۳/۲ درصد) از گروه S بود. طی مدت مطالعه، ۶ بیمار دچار سردرد بعد عمل شدند که ۱ نفر از گروه A-N و ۵ نفر از گروه S بودند (۳/۲ درصد) مقابل ۱۶/۱ درصد) ولی اختلاف دو گروه معنی دار نبود ($P = 0/195$). از این تعداد ۲ نفر (۱ نفر از هر گروه) در ریکاوری و ۴ نفر از گروه نرمال سالین در ۲۴ ساعت بعد از عمل دچار سردرد شدند، ولی زمان بروز سردرد نیز بین دو گروه تفاوت معنادار نداشت ($P = 0/11$). میانگین شدت سردرد در تنها بیمار گروه A-N، ۵ و میانگین شدت سردرد در بیماران گروه شاهد $4/2 \pm 0/45$ بود، که اختلاف دو گروه معنادار نبود ($P = 0/18$). فاصله زمانی بین پانکچر دورا تا اولین بروز سردرد در گروه (A-N) یک ساعت و در گروه (S) $11/1 \pm 20/8$ ساعت بوده و تفاوت دو گروه معنادار نبود ($P = 0/18$). نتایج در جدول شماره ۳ نشان داده شده است.

برابر نتایج به دست آمده، داروهای دریافتی بیماران شامل پتیدین ۳ نفر (۴/۸ درصد)، استامینوفن ۵ نفر (۸/۱ درصد)، افدرین ۱۸ نفر (۲۹ درصد) و اندانسترون ۱۴ نفر (۲۲/۶ درصد) بود.

جدول شماره ۴، توزیع فراوانی نوع داروهای دریافتی دو گروه را نشان می‌دهد. برابر جدول مذکور، فراوانی دریافت و دوز دریافتی پتیدین، افدرین، اندانسترون و استامینوفن در دو گروه اختلاف معنی دار نداشت.

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی بروز، زمان بروز و شدت سردرد و فاصله زمانی پانکچر دورا تا بروز سردرد در دو گروه

متغیر	گروه	
	نئوستیگمین-آتروپین	نرمال سالین
فراوانی بروز سردرد	۱ (۳/۲)	۵ (۱۶/۱)
زمان بروز سردرد	۱ (۳/۲)	۱ (۳/۲)
در ریکاوری	۰ (۰)	۴ (۱۲/۹)
۲۴ ساعت بعد عمل	۰ (۰)	۰ (۰)
۲۴ ساعت تا ۷ روز	۴/۲ ± ۰/۰۴۵	۵ ± ۰/۰۲۰
شدت سردرد	۲/۵	۲۰/۸ ± ۱۱/۱
فاصله پانکچر دورا تا بروز سردرد (ساعت)		

جدول شماره ۴: توزیع فراوانی داروهای دریافتی در دو گروه

نوع دارو	گروه	
	نئوستیگمین-آتروپین	نرمال سالین
پتیدین	۲ (۶/۵)	۱ (۳/۲)
دریافت	۵	۵
دوز (mg)		
افدرین	۱۰ (۳۲/۳)	۸ (۲۵/۸)
دریافت	۸/۵ ± ۲/۴	۹/۴ ± ۴/۲
دوز (mg)		
اوندانسترون	۵ (۱۶/۱)	۹ (۲۹)
دریافت	۴	۴
دوز (mg)		
استامینوفن	۰ (۰)	۵ (۱۶/۱)
دریافت	۳۲۵	۳۲۵
دوز (mg)		

بحث

این مطالعه بر روی دو گروه ۳۱ نفره از زنان باردار تحت عمل سزارین با بیهوشی اسپینال انجام گرفت. دو گروه مورد مطالعه از نظر سن و وزن و همچنین کلاس ASA اختلاف معنی دار نداشتند و اثر مخدوش کننده‌ای از عوامل فوق بر روی نتایج مطالعه دیده نشد. هم چنین در بررسی و پایش پارامترهای همودینامیک و علائم حیاتی بیماران از قبل پانکچر دورا تا یک ساعت بعد آن، روند تغییرات فشارخون، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن خون، بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت. یافته های مطالعه حاضر نشان داد استفاده از ترکیب آتروپین+نئوستیگمین، نسبت به گروه شاهد با کاهش بروز سردرد بعد از بیهوشی نخاعی و شدت آن همراه بود، اما این تاثیر معنی دار نبود.

Mahmoud و همکاران برای درمان PDPH علاوه بر روش های درمانی معمول در یک گروه مخلوط آتروپین (۱۰ mcg/kg) و نئوستیگمین نئوستیگمین (۲۰ mcg/kg) و در گروه دیگر حجم برابر سالین تجویز

کردند. در نتایج اعلام کردند نئوستیگمین/آتروپین تنها پس از ۲ دوز در درمان PDPH می تواند موثر باشد (۱۱). Saafan و همکاران در مطالعه‌ای بر روی بیماران باردار تحت بیحسی نخاعی، بلافاصله پس از زایمان در گروه اول ۲۵۰ mg آمینوفیلین وریدی، در گروه دوم نئوستیگمین وریدی ۲۰ میکروگرم بر کیلوگرم همراه با آتروپین ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم و در گروه سوم از سه عدد کپسول گاباپنتین ۳۰۰ میلی گرم استفاده کردند که بروز و مدت PDPH را پس از سزارین تحت بیحسی نخاعی بیش از گاباپنتین و نئوستیگمین کاهش داد و با نیاز کم تر به مسکن و حداقل عوارض جانبی همراه بود. هم چنین نئوستیگمین در به تاخیر انداختن شروع و کاهش مدت PDPH برتر از گاباپنتین بود (۲۰).

Ibrahim و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی اثربخشی هیدروکورتیزون و نئوستیگمین با روش های معمول در ۶۰ بیمار باردار تحت بیحسی نخاعی برای زایمان پرداختند و مشاهده کردند که نئوستیگمین و هیدروکورتیزون هر دو در مدیریت PDPH مفید و بی خطر هستند اما نئوستیگمین در این زمینه موثرتر است (۲۱).

در مطالعه دیگری که توسط Abdelmaboud و همکاران انجام گرفت، ۱۰۰ زن باردار کاندید عمل جراحی سزارین الکتیو در دو گروه ۵۰ نفره توزیع شدند و قبل از پانکچر دورا به یک گروه ۲۰ میکروگرم بر کیلوگرم نئوستیگمین به علاوه ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم آتروپین به صورت عضلانی تزریق شد و در گروه دوم (گروه شاهد)، مراقبت های پیشگیرانه روتین انجام گرفت و بروز و شدت PDPH در دو گروه مقایسه گردید، که برابر یافته های این مطالعه، شدت سردرد در گروه شاهد به طور معنی دار بالاتر از گروه مداخله بوده است (۲۲). نتایج مطالعه حاضر همسو با مطالعات فوق (۲۲، ۱۱) می باشد. در مطالعه ما از دوز پایین تر و به صورت تک دوز استفاده شد. در ضمن در مطالعه Mahmoud علاوه بر روش های درمانی معمول از

محدودیت ها

باتوجه به محدودیت های این مطالعه از جمله کم بودن حجم نمونه، انجام مطالعه در یک مرکز و دوره پیگیری کوتاه مدت بیماران، لذا پیشنهاد می گردد مطالعات بیش تری در این زمینه انجام گیرد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه باکد اخلاق IR.MUI.MED.REC.1399.749 مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. بدین وسیله از حمایت های معاونت تحقیقات و فناوری دانشکده پزشکی قردانی می گردد.

نئوستیگمین/آتروپین استفاده شد (۱۱) که در مطالعه ما بعد از مداخله در صورت نیاز از آنالژزیک استفاده کردیم. هم چنین در مطالعه دیگری که توسط نجفی و همکاران انجام گرفت، بروز سردرد بعد از پانکچر دورا در گروه دریافت کننده دگزامتازون (۳/۷ درصد) و در گروه شاهد (۸/۲ درصد) بوده است، که از نظر آماری معنی دار نبود (۲۳). برابر یافته های مطالعه حاضر، نوع و مقدار داروهای دریافتی اعم از داروهای مسکن، ضد تهوع و داروهای مورد استفاده جهت رفع اختلال همودینامیک (افدرین) در دو گروه اختلاف معنی دار نداشت.

References

1. Crawford-Sykes A, Scarlett M, Hambleton IR, Nelson M, Rattray C. Anaesthesia for operative deliveries at the University Hospital of the West Indies: A change of practice. *West Indian Med J* 2005; 54(3): 187-191.
2. Lam DT, Ngan Kee WD, Khaw KS. Extension of epidural blockade in labour for emergency Caesarean section using 2% lidocaine with epinephrine and fentanyl, with or without alkalinisation. *Anaesthesia* 2001; 56(8): 790-794.
3. Mason L, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Single-dose oral naproxen for acute postoperative pain: A quantitative systematic review. *BMC Anesthesiol* 2003; 3(1): 4.
4. Kwak KH. Postdural puncture headache. *Korean J Anesthesiol* 2017; 70(2): 136-143.
5. Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth* 2003; 91(5): 718-729.
6. Zencirci B. Postdural puncture headache and pregabalin. *J Pain Res* 2010; 3: 11-14.
7. Fattahi Z, Hadavi SM, Sahmeddini MA. Effect of ondansetron on post-dural puncture headache (PDPH) in parturients undergoing cesarean section: a double-blind randomized placebo-controlled study *J Anesth* 2015; 29(5): 702-707.
8. Nair VP, Hunter JM. Anticholinesterases and anticholinergic drugs. *Cont Educ Anaesth Crit Care Pain* 2004; 4(5): 164-168.
9. ter Laan M, van Dijk JM, Elting JW, Staal MJ, Absalom AR. Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans: a review. *Br J Anaesth* 2013; 111(3): 361-367.
10. Kocsis P, Gyertyán I, Éles J, et al. Vascular action as the primary mechanism of cognitive effects of cholinergic, CNS-acting drugs, a rat pHMRI BOLD study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34(6): 995-1000.
11. Mahmoud A, Mansour AZ, Yassin HM, Hussein HA, Kamal AM, Elayashy M, et al. Addition of Neostigmine and Atropine to Conventional Management of Postdural Puncture Headache. *Anesth Analg* 2018; 127(6): 1434-1439.
12. Pardridge WM. CSF, blood-brain barrier, and brain drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2016; 13(7): 963-975.

13. Kwak KH. Postdural puncture headache. Korean J Anesthesiol 2017; 70(2): 136-143.
14. Ahmed SV, Jayawarna C, Jude E. Post lumbar puncture headache: diagnosis and management. Postgrad Med J 2006; 82(973): 713-716.
15. Alam MR, Raheen MR, Iqbal KM, Chowdhury MR. Headache following spinal anaesthesia: a review on recent update. J Bangladesh Coll Phys Surg 2011; 29(1): 32-40.
16. Patel R, Urits I, Orhurhu V, Orhurhu MS, Peck J, Ohuabunwa E, et al. A Comprehensive Update on the Treatment and Management of Postdural Puncture Headache. Curr Pain Headache Rep 2020; 24(6): 24.
17. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33(9): 629-808.
18. Vadhanan P, Kalyanasundaram C, Sundaram S, Rajendran I, Rajasekar P. Effect of prophylactic combination of glycopyrrolate, ondansetron, and ephedrine upon hypotension during obstetric spinal anaesthesia-A randomised controlled trial. Indian J Anaesth 2021; 65(12): 862-867.
19. Sharma S, Hashmi MF, Bhattacharya PT. Hypotension. In: StatPearls [Internet] 2022 Feb 16. StatPearls Publishing.
20. Saafan AA, Mahmoud Zaki MS, Ghaly SI, Ahmed Youssef AM. A comparative study between the effect of Aminophylline, Neostigmine and Gabapentin on prevention of post dural puncture headache after cesarean section. QJM An Int J Med 2021; 114(Suppl1): hcab086-018.
21. Ibrahim SF, Talaat SM, AbdElrahman TN. Comparison between Adding Intravenous Neostigmine and Atropine versus Intravenous Hydrocortisone for Conservative Treatment of Postdural Puncture Headache After spinal Anaesthesia For Elective Caesarean Section. QJM An Int J Med 2021; 114(Suppl 1): hcab 086-050.
22. Abdelmaboud MA, Abotaleb UI, Abd Elgaleel AM. Prevention of postdural puncture headache after accidental dural puncture in cesarean sections: a comparative study. Al-Azhar Assiut Med J 2019; 17(4): 367-371.
23. Najafi A, Emami S, Khajavi M, Etezadi F, Imani F, Lajevardi M, Pourfakhr P, Moharari RS. Is epidural dexamethasone effective in preventing postdural puncture headache? Acta Anaesthesiol 2014; 52(3): 95-100.