

## Comparing the Effect of oral Clonidine and Tranexamic Acid on Bleeding During Rhinoplasty Under General Anesthesia: A Clinical Trial

Akram Hemmatipour<sup>1,2</sup>  
Amin Ali Konari<sup>3</sup>  
Hamid Reza Samii<sup>4</sup>  
Azam Jahangiri Mehr<sup>5</sup>  
Fateme Moshtaghi<sup>6</sup>

<sup>1</sup> MSc in Nursing, Shoushtar Faculty of Medical Sciences, Shoushtar, Iran

<sup>2</sup> MSc in Nursing, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Faculty of Medicine, Jundishapur University, Ahvaz, Iran

<sup>4</sup> Anesthesiology and special care specialist, Fellowship of pain control and treatment, Melli Bank Hospital, Tehran, Iran

<sup>5</sup> MSc in of Biostatistics, Shoushtar Faculty of Medical Sciences, Shoushtar, Iran

<sup>6</sup> Assistant Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacology, Jundishapur University, Ahvaz, Iran

(Received September 20, 2023 ; Accepted November 25, 2023)

### Abstract

**Background and purpose:** Bleeding during rhinoplasty is a complication that causes the surgeon to lose vision and will cause other complications. So far, various methods have been proposed to reduce bleeding during nose surgery. The present study aims to compare the effect of oral clonidine and tranexamic acid on intraoperative bleeding in patients undergoing rhinoplasty.

**Materials and methods:** In this randomized, double-blind clinical trial, 120 patients who were candidates for elective rhinoplasty surgery were included. In the first group, three µg/kg of clonidine was administered orally 90 minutes before surgery. In the second group, 250 µg/kg bw tranexamic acid capsules were administered orally two hours before surgery. There was no intervention in the control group. Bleeding levels, hemodynamic parameters, and surgeons' visual satisfaction were evaluated.

**Results:** The mean age of patients (28.67±5.35) years and 96 (80.0%) were women. Regarding the effect of drug and surgeon's visual satisfaction, there is a significant difference between the clonidine and tranexamic acid groups (P=0.055); the mean bleeding volume in the clonidine group was 112.0±0.47 and in the tranexamic acid group was 132.0±0.36. In addition, the clonidine group (P=0.008) and tranexamic acid (P<0.001) showed a significant difference in terms of bleeding volume compared with the control group (195.0±28.1). The three variables of drug type, weight, and duration of anesthesia can explain and predict 51% of the changes (blood volume).

**Conclusion:** The results of the present study showed that clonidine can be more effective in reducing bleeding than tranexamic acid, and by creating a relatively dry and bleeding-free environment, it can improve the quality of the surgeon's vision and reduce the duration of rhinoplasty surgery.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20121229011923N6)

**Keywords:** rhinoplasty, clonidine, tranexamic acid, bleeding

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (227): 50-61 (Persian).

**Corresponding Author:** Akram Hemmatipour - Shoushtar Faculty of Medical Sciences, Shoushtar, Iran.  
(E-mail: a.Hemmatipour@abadanums.ac.ir)

# مقایسه اثر بخشی داروی خوراکی کلونیدین و ترانگزامیک اسید بر متغیرهای همودینامیک و میزان خونریزی حین عمل رینوپلاستی تحت بیهوشی عمومی: کار آزمایی بالینی

اکرم همتی پور<sup>۱</sup>امین علی کناری<sup>۳</sup>حمیدرضا سمیعی<sup>۴</sup>اعظم جهانگیری مهر<sup>۵</sup>فاطمه مشتاقی<sup>۶</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** خونریزی حین رینوپلاستی عارضه‌ای است که موجب کاهش دید جراح گردیده و خود موجب عوارضی دیگر خواهد شد. تاکنون روش‌های مختلفی برای کاهش خونریزی حین جراحی‌های بینی پیشنهاد شده‌اند. این مطالعه با هدف مقایسه اثر کلونیدین و ترانگزامیک اسید بر میزان خونریزی بیماران کاندید عمل رینوپلاستی، انجام پذیرفت.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کار آزمایی بالینی دو سورکور تصادفی، ۱۲۰ نفر بیمار کاندید جراحی انتخابی رینوپلاستی وارد مطالعه شدند. در گروه اول کلونیدین ۳ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم به صورت خوراکی ۹۰ دقیقه قبل از انجام عمل جراحی تجویز شد و در گروه دوم کپسول ترانگزامیک اسید ۲۵۰ میکروگرم براساس وزن بدن دو ساعت قبل از عمل جراحی به صورت خوراکی برای بیماران تجویز شد. در گروه کنترل مداخله‌ای صورت نگرفت. میزان خونریزی، پارامترهای همودینامیک و رضایت دید جراح مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میانگین سن بیماران (۲۸/۶۷±۵/۳۵) سال و ۹۶ نفر (۸۰/۰ درصد) زن بودند. از نظر تاثیر دارو و رضایت دید جراح بین گروه کلونیدین و ترانگزامیک اسید اختلاف معنی داری وجود دارد (P=۰/۰۵۵) به طوری که میانگین حجم خونریزی در گروه کلونیدین ۱۱۲/۰±۰/۴۷ و در گروه ترانگزامیک اسید ۱۳۲/۰±۰/۳۶ می‌باشد. هم‌چنین گروه کلونیدین (P=۰/۰۰۸) و ترانگزامیک اسید (P<۰/۰۰۱) از نظر حجم خونریزی با گروه کنترل ۱۹۵/۰±۲۸/۱ اختلاف معنی داری داشتند. سه متغیر نوع دارو، وزن و مدت بیهوشی در مجموع می‌توانند ۵۱ درصد از تغییرات (حجم خون) را تبیین و پیش بینی کنند.

**استنتاج:** نتیجه مطالعه حاضر نشان داد که داروی کلونیدین می‌تواند بر کاهش خونریزی نسبت به ترانگزامیک اسید اثر گذارتر باشد و با ایجاد یک محیط نسبتاً خشک و عاری از خونریزی سبب افزایش کیفیت دید محل عمل و کاهش مدت زمان جراحی رینوپلاستی گردد.

شماره ثبت کار آزمایی بالینی: IRCT۲۰۱۲۱۲۲۹۰۱۱۹۲۳۲۶

**واژه های کلیدی:** رینوپلاستی، کلونیدین، ترانگزامیک اسید، خونریزی

## مقدمه

است که توسط جراحان پلاستیک انجام می‌شود(۱). طبق گزارش انجمن جراحی پلاستیک و زیبایی آمریکا،

رینوپلاستی یک جراحی پلاستیک بینی برای بازسازی و اصلاح فرم برای بهبود عملکرد یا زیبایی

E-mail: a.Hemmatipour@abadanums.ac.ir

**مؤلف مسئول:** اکرم همتی پور - شوشتر: دانشکده علوم پزشکی شوشتر

۱. کارشناسی ارشد پرستاری، دانشکده علوم پزشکی شوشتر، شوشتر، ایران

۲. کارشناسی ارشد پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی آبدان، آبدان، ایران

۳. استادیار، گروه گوش و حلق و بینی و جراحی سر و گردن، دانشکده پزشکی، دانشگاه جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۴. متخصص بیهوشی و مراقبت های ویژه، فلوشیپ کنترل و درمان درد، بیمارستان بانک ملی، تهران، ایران

۵. کارشناس ارشد آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی شوشتر، شوشتر، ایران

۶. استادیار، گروه داروشناسی، دانشکده داروشناسی، دانشگاه جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۶/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۷/۱۶ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۹/۴

در سال ۲۰۲۰ رینوپلاستی ۱۵ درصد از تمام جراحی‌های زیبایی با میزان ۲۳۱۴۷۲۰ نفر را تشکیل داده است (۲). عمل جراحی زیبایی بینی در ایران طی سال‌های اخیر، با استقبال فراوانی روبه‌رو شده است (۳). شیوع بالای جراحی بینی در ایران، این کشور را به پایتخت جراحی بینی در جهان تبدیل کرده است (۴). این میزان در ایران ۱۸۰ مورد در ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است (۱). این عمل جراحی با توجه به عملکرد آن برای تغییر ظاهر فیزیکی فرد، بدون عوارض جانبی نیست و شایعترین عوارض آن شامل ادم، اکیموز و خونریزی حین عمل می‌باشد (۵). خونریزی هم مانند انتخاب نوع روش جراحی، در جراحی بینی مهم است که باعث ایجاد یک چالش بزرگ برای جراحان و متخصصین بیهوشی شده است، میزان مرگ و میر ممکن است تا ۲۰ درصد به دلیل از دست دادن خون شدید، افزایش یابد. علاوه بر این، از دست دادن مقدار زیاد خون منجر به طولانی شدن زمان عمل جراحی می‌شود، احتمال عوارض بیش‌تر و گاهی اوقات ممکن است منجر به یک عمل جراحی معیوب شود (۶،۲). جراحی ناحیه رینوپلاستی به شدت عروقی است و آسیب به دیواره بزرگ عروق مانند شریان Angular یا عروق کوچک مویرگی منجر به خونریزی در حین جراحی بینی می‌شود (۱). رویکردهای مختلفی برای محدود کردن و توقف خون‌ریزی حین و بعد از عمل مانند بالا بردن سر ۶۰ درجه بیش از تنه، ایجاد افت فشار خون کنترل شده، در جراحی وجود دارد (۷،۱). برای ایجاد هیپوتانسیون کنترل شده از داروهای مختلفی مانند، داروهای بیهوشی وریدی به جای گازهای استنشاقی، داروهای موضعی منقبض‌کننده عروق، مانند آدرنالین، داروهای ضد فیبرینولیتیک مانند ترانگزامیک، کاهش فشار خون با داروهای مختلف از جمله تری نیتروگلیسرین و آگونیست‌های آدرنرژیک آلفا-۲ مانند کلونیدین، استفاده می‌گردد (۸). روش‌های ذکر شده می‌توانند عوارض بالقوه مانند بی‌ثباتی همودینامیک، به ویژه در بیماران با سابقه فشار خون بالا یا بیماری

ایسکمیک قلب ایجاد کنند و باعث تاخیر در بهبودی شوند (۹). علاوه بر این از عوارض ناشی از فشارخون پایین بر کاهش خون‌رسانی ارگان‌های بدن این ترکیبات نباید غافل شد. در حالت ایده‌آل داروهای کاهنده فشارخون بایستی تجویز شود که کاربرد آسان، شروع اثر سریع، اتمام سریع اثر بعد از قطع دارو، حذف سریع دارو از بدن بدون سمیت متابولیک، عوارض محدود بر روی ارگان‌ها و اثرات قابل پیش‌بینی و مرتبط با دوز دارو را داشته باشند (۹).

کلونیدین یک دارو آلفا-۲، آگونیست آدرنرژیک و یک عامل ضد فشارخون که نقش خود را عمدتاً با سرکوب فعالیت سمپاتیک ایفا می‌کند و باعث تنظیم مرکزی تون تنگ‌کننده عروق می‌شود. راه‌های مصرف کلونیدین قبل از عمل به دو شکل خوراکی و اپیدورال است (۹،۱). پس از مصرف خوراکی، کلونیدین به سرعت جذب می‌شود و غلظت آن افزایش می‌یابد حداکثر سطح در ۱/۵ تا ۲ ساعت اتفاق می‌افتد و نیمه عمر آن حدود ۱۲ - ۸ ساعت است (۹).

در مطالعه سیستماتیک Gouthaman و همکاران تاثیر داروی خوراکی کلونیدین بر کاهش میزان خونریزی حین عمل رینوپلاستی تایید شده است (۱۰). این در حالی است که در مطالعه Zangoue و همکاران استفاده از داروی خوراکی کلونیدین با کاهش خونریزی حین عمل رینوپلاستی همراه بوده است اما از نظر آماری معنی‌دار نشده است (۱). با این حال ایده‌آل‌ترین راه کنترل خونریزی حین عمل به چندین مورد در زمینه استفاده از داروها بستگی دارد. این عوامل شامل نحوه تجویز، زمان شروع عمل، زمان مورد نیاز برای بازگشت و دفع بدون تولید متابولیت‌های سمی در صورت بروز مشکل، می‌باشد (۱۱،۱۲).

از دیگر داروهای مورد استفاده premedication داروی ترانگزامیک اسید است. ترانگزامیک اسید آنالوگ مصنوعی اسید آمینه لیزین است و با اتصال رقابتی به محل‌های اتصال لیزین در پلاسمینوژن و پلاسمین، ضد

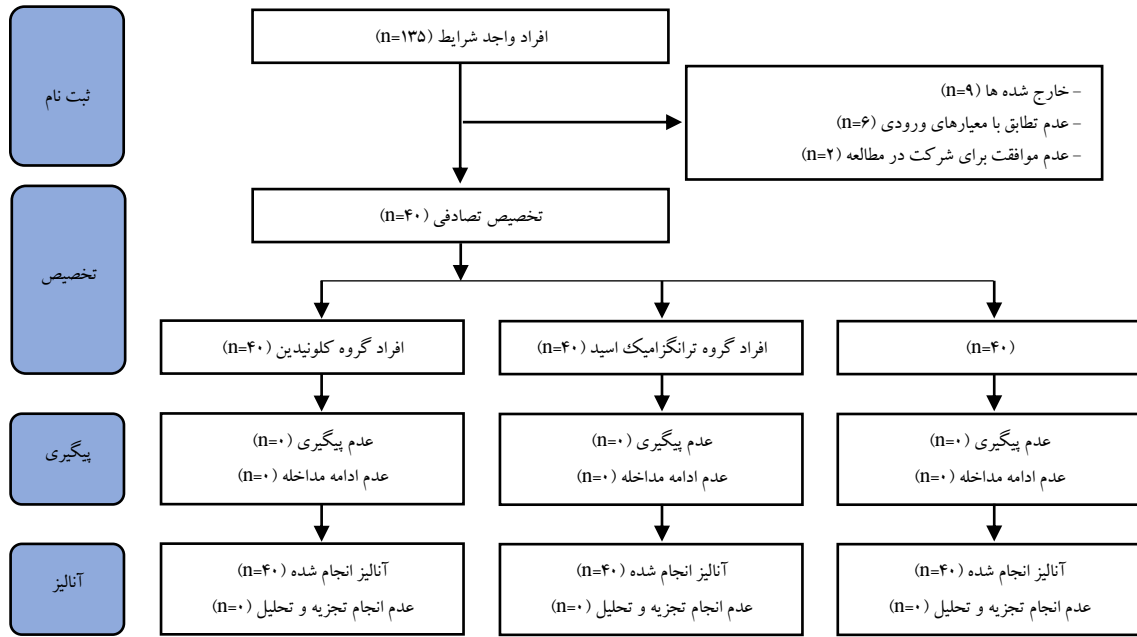
فیبرینولیز را تقویت می کند این دارو را می توان به صورت خوراکی یا وریدی تجویز کرد. فراهم زیستی خوراکی آن ۵۰ تا ۳۰ درصد است و نیمه عمر آن نسبتاً کوتاه، ما بین ۳-۲ ساعت است و ۹۵ درصد آن از طریق کلیه دفع می شود (۱۳). با این حال، تجویز سیستمیک TXA می تواند منجر به عوارض جانبی از جمله سرگیجه، تاری دید، حالت تهوع، استفراغ، اسهال، شکم درد و سردرد شود جالب اینجاست که هنوز شواهدی در مورد افزایش خطر ابتلا به ترومبوز در جراحی های بزرگ وجود ندارد (۹).

در همین راستا در مطالعه افتخاریان و همکاران و Sakalliođlu و همکاران استفاده از داروی خوراکی ترانگزامیک اسید دو ساعت قبل از عمل رینوپلاستی با کاهش خونریزی حین جراحی همراه بوده است (۱۴،۷). این در حالی است که در مطالعه OCKERMAN استفاده از این دارو با کاهش خونریزی مغزی به دنبال آسیب همراه نبوده است (۱۵). در مقایسه این دو دارو می توان به مطالعه قربانی و همکاران اشاره کرد که استفاده از داروی کلونیدین خوراکی و ترانگزامیک اسید وریدی به یک میزان بر حجم خونریزی، دید جراح و رضایت جراح از عمل سینوس اثر داشته اند و تاثیر این دو دارو بر نتایج، مشابه هم بوده است (۹). با توجه به نتایج مطالعات انجام شده و اهمیت خونریزی حین عمل رینوپلاستی و رضایت جراح از میدان دید عمل، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر بخشی داروی کلونیدین و ترانگزامیک اسید بر میزان خونریزی حین عمل رینوپلاستی تحت بیهوشی عمومی انجام گرفت.

## مواد و روش ها

این پژوهش یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور تصادفی شده می باشد که با کد IRCT20121229011923N6 ثبت شده است. جامعه مورد پژوهش در این مطالعه بیماران کاندید جراحی انتخابی رینوپلاستی بودند که طی سال های ۱۴۰۱ -

۱۳۹۸ به بیمارستان خاتم الانبیاء شهرستان شوشتر مراجعه نمودند. از ۱۳۵ نفر که براساس فرمول مقایسه میانگین ها و معیارهای ورود، وارد مطالعه شدند با حذف ۱۵ نفر بر اساس عدم همکاری در این مطالعه ۱۳۰ نفر انتخاب و بر اساس روش جایگشت های تصادفی چهارتایی به صورت کاملاً تصادفی به دو گروه مداخله، گروه کلونیدین (۴۰ نفر) و ترانگزامیک اسید (۴۰ نفر) و گروه کنترل (۴۰ نفر) تقسیم شدند. بیماران توسط فرد مطلع (نمونه گیر) از نوع دارو که به هر یک از گروه ها کد تعلق گرفت تقسیم شدند. معیار ورود به مطالعه شامل، تمایل آگاهانه برای شرکت در پژوهش، سن بین ۶۰-۱۸ سال و طبقه بندی انجمن بیهوشی آمریکا در کلاس I و II (کلاس I: شامل بیمارانی با سلامتی طبیعی که هیچ گونه مشکل سیستمیک مثل مشکلات قلبی، عروقی، تنفسی، غددی و ... نداشته باشند. کلاس II: شامل فردی که بیماری خفیف سیستمیک داشته باشد و بیماری تحت کنترل بوده و هیچ گونه محدودیتی جهت بیمار ایجاد نکرده باشد) و معیار خروج شامل، اعتیاد به انواع مخدرها، بنزودیازپین ها، ابتلا به نارسایی کبد و کلیه، دیابت، بیماری های ریوی و قلبی، اختلالات انعقادی، سابقه حساسیت با داروهای کلونیدین و ترانگزامیک اسید (افزایش بحران فشارخون)، می باشد (فلوچارت شماره ۱). ابزار گردآوری اطلاعات در این مطالعه شامل استفاده از فرم اطلاعات جمعیت شناختی (سن، جنس، وزن) و چک لیست تأثیر داروها بر میزان خونریزی بود. این چک لیست از سه قسمت که شامل، ثبت متغیرهای همودینامیک (فشارخون سیستولیک، دیاستولیک و تعداد ضربان قلب بعد از لوله گذاری)، ثبت میزان حجم خونریزی بر اساس میلی متر بر اساس میزان حجم خون در ساکشن با کسر سرم شستشو، تعداد گازهای خونی هر گاز خونی برابر ۲۰ میلی لیتر که از قبل وزن شده اند و مجموع وسایل خونی ۲۰ میلی متر (از دید پزشک)، و شرح رضایتمندی جراح از محدوده عمل بر اساس میزان رضایت دید جراح به میدان دید بسیار پر خون، تداخل



فلوجارت شماره ۱: کانسورت جریان همسویی که روند انتخاب و دنبال کردن شرکت کنندگان را نشان می دهد

کیلوگرم به صورت خوراکی ۹۰ دقیقه قبل از انجام عمل جراحی تجویز شد و در گروه دوم (گروه ترانگزامیک اسید از شرکت داروسازی ابوریحان ساخت ایران) کپسول ترانگزامیک اسید ۲۵۰ میکروگرم براساس وزن بدن دو ساعت قبل از عمل جراحی به صورت خوراکی برای بیماران تجویز شد. هم چنین در گروه کنترل هیچ گونه مداخله ای صورت نگرفت و مراقبت های روتین قبل از عمل انجام شد. بیماران در اتاق عمل قبل از القای بیهوشی ۵ میلی لیتر بر کیلوگرم رینگرلاکت و نرمال سالین دریافت نمودند و برای پیش دارو بیهوشی، داروی میدازولام با دوز ۲۵ میکروگرم بر کیلوگرم و فنتانیل ۳ میکروگرم بر کیلوگرم برای بیماران تزریق گردید. القای بیهوشی با ۲ میلی گرم بر کیلوگرم پروپوفول و ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم آتراکوریوم انجام شد. بیماران جهت نگهداری بیهوشی نیز پروپوفول را با دوز ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه و آتراکوریوم را با دوز ۱۰ میلی گرم هر ۲۰-۳۰ دقیقه دریافت نمودند. در صورت عدم رسیدن به میانگین فشارخون شریانی کم تر از ۶۵-۷۰ میلی متر

با کار جراح (نمره ۰)، میدان دید نسبتاً پر خون (نمره ۱)، میدان دید نسبتاً واضح (نمره ۲)، میدان دید کاملاً واضح (نمره ۳) تقسیم شد، می باشد (۱۶). جهت بررسی روایی پرسشنامه از اعتبار محتوا استفاده شد بدین منظور پرسشنامه و چک لیست تهیه شد و به ۱۰ نفر از اعضای هیئت علمی دانشکده علوم پزشکی شوشتر و متخصص های گوش و حلق و بینی و بیهوشی ارائه گردید و براساس نظرات و پیشنهادات، تغییرات لازم صورت گرفت. پس از تصویب طرح در شورای پژوهشی دانشکده علوم پزشکی شوشتر و تأیید آن توسط کمیته اخلاق این دانشگاه، پژوهشگر با کسب مجوز کتبی از سوی معاونت پژوهشی دانشگاه به بیمارستان خاتم الانبیاء شوشتر مراجعه نمود و هماهنگی های لازم را انجام داد. در شیفت صبح پیش از جراحی و بعد از ثبت اطلاعات جمعیت شناختی، برای تمام بیماران مسیر رگ وریدی برقرار گردید و پایش معمول اتاق عمل شامل اندازه گیری فشارخون غیر تهاجمی، پایش نوار قلب و پالس اکسی متری انجام شد. در گروه اول (گروه کلونیدین از شرکت داروسازی تولید دارو ساخت ایران) ۳ میکروگرم به ازای هر

استفاده از آزمون کروسکال والیس تفاوت معنی داری وجود دارد ( $P < 0/001$ ). بیشترین میزان خونریزی در گروه کنترل  $157/0 \pm 0/39$  و کمترین در گروه کلونیدین  $112/0 \pm 0/47$  ثبت شد. در مقایسه دو به دو گروه‌ها با استفاده از آزمون من ویتنی مشخص شد بین گروه کلونیدین و ترانگزامیک اسید در سطح ۹۰ درصد اطمینان اختلاف معناداری وجود دارد ( $P = 0/055$ ) به طوری که تفاوت میانگین حجم خونریزی در گروه کلونیدین ۲۰ نمره کم‌تر از گروه ترانگزامیک اسید  $132/0 \pm 0/36$  می‌باشد. هم‌چنین گروه کلونیدین ( $P = 0/008$ ) و ترانگزامیک اسید ( $P < 0/001$ ) از نظر حجم خونریزی با گروه کنترل اختلاف معناداری داشتند که به طور متوسط گروه کلونیدین ۴۵ نمره و گروه ترانگزامیک ۲۵ نمره حجم خونریزی کم‌تری از گروه کنترل داشتند (جدول شماره ۲).

نتایج جدول شماره ۲ بیانگر این مطالب می‌باشد که از نظر رضایت دید جراح بهترین میدان دید در گروه کلونیدین و بیشترین میزان خونریزی در گروه ترانگزامیک اسید گزارش شده است.

جدول شماره ۱: متغیرهای دموگرافیک و همودینامیک بین سه گروه (کلونیدین-ترانگزامیک اسید-کنترل)

| متغیر                              | کلونیدین<br>(N=۴۰)    | ترانگزامیک<br>اسید (N=۴۰) | کنترل<br>(N=۴۰)       | سطح<br>معنی داری |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|------------------|
| سن (سال)                           | $29/05 \pm 0/40$      | $29/0 \pm 0/50$           | $27/0 \pm 0/60$       | ۰/۱۳۷            |
| جنسیت                              | زنان<br>$32/0 (0/80)$ | زنان<br>$32/0 (0/8)$      | زنان<br>$32/0 (0/8)$  | ۰/۱              |
| مردان                              | مردان<br>$8/0 (0/20)$ | مردان<br>$8/0 (0/20)$     | مردان<br>$8/0 (0/20)$ |                  |
| وزن (کیلوگرم)                      | $68/0 \pm 0/8$        | $68/0 \pm 0/7$            | $67/0 \pm 0/3$        | ۰/۷۶۶            |
| فشارخون سیستول قبل از عمل (MM/HG)  | $118/0 \pm 12/0$      | $122/1 \pm 11/0$          | $119/0 \pm 7/8$       | ۰/۲۸۷            |
| فشارخون دیاستول قبل از عمل (MM/HG) | $77/0 \pm 11/0$       | $71/0 \pm 21/0$           | $78/0 \pm 4/0$        | ۰/۴۹۵            |
| فشارخون متوسط شریانی قبل از عمل    | $90/22 \pm 10/92$     | $90/18 \pm 7/78$          | $91/34 \pm 5/40$      | ۰/۵۲۲            |
| ضربان قلب قبل از عمل (HR)          | $84/6 \pm 10/06$      | $81/2 \pm 12/8$           | $86/2 \pm 9/8$        | ۰/۲۲۴            |
| مدت عمل جراحی (Min)                | $167/0 \pm 25/0$      | $180/0 \pm 19/0$          | $195/28 \pm 0/1$      | $** < 0/001$     |
| مدت بیهوشی (Min)                   | $178/0 \pm 28/0$      | $180/0 \pm 19/0$          | $204/0 \pm 22/0$      | $** < 0/001$     |

برای متغیرهای کمی از انحراف معیار  $\pm$  میانگین و برای متغیرهای کیفی (درصد) تعداد

آزمون‌های مورد استفاده: Kruskal-Wallis (مقایسه سه گروه از نظر مدت عمل جراحی، مدت بیهوشی، وزن، فشارخون، ضربان قلب و سن) - Chi-square test (جنسیت)

\*: سطح معنی داری ۰/۰۵ می‌باشد.

\*\* : سطح معنی داری ۰/۰۱ می‌باشد.

جیوه، انفوزیون نیتروگلیسرین با دوز ۰/۵ تا ۰/۱ میکروگرم بر کیلوگرم انجام شد و در صورت افت میانگین فشارخون به کم‌تر از ۶۰ میلی‌متر جیوه، ابتدا دوز داروهای بیهوشی کم شد و با استفاده از مایعات مورد استفاده در حین عمل فشارخون بیمار اصلاح گردید و در صورت عدم کنترل آن از ادرین وریدی به میزان ۵ میلی‌گرم وریدی و در صورت افت شدید ضربان قلب به کم‌تر از ۵۰ ضربان در دقیقه برای مدت ۶۰ ثانیه از ۰/۵ میلی‌گرم آتروپین وریدی استفاده شد. در این مطالعه حجم خونریزی براساس میزان خونریزی جمع شده در ساکشن و گازهای آغشته به خون که از قبل وزن شدند، محاسبه گردید و نمرات دو گروه در پایان مطالعه ثبت شد. جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون کولموگراف اسمیرنوف استفاده شد که مشخص شد داده‌ها از توزیع نرمالی برخوردار نبودند. از شاخص‌های مرکزی و پراکندگی شامل فراوانی و درصد و میانگین انحراف معیار استفاده شد و برای مقایسه گروه‌ها از آزمون من ویتنی کروسکال والیس و کای اسکوئر استفاده گردید. هم‌چنین برای تعیین بیشترین تاثیر متغیرها بر میزان حجم خونریزی از رگرسیون خطی استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها نیز با استفاده از نرم‌افزار SPSS-26 صورت گرفت و سطح زیر  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه ۱۲۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند میانگین سن بیماران در این مطالعه  $(28/67 \pm 5/35)$  سال و  $(80/0)$  درصد ۹۶ نفر از بیماران زن بودند. میانگین وزن افراد  $(67/75 \pm 8/31)$  کیلوگرم بود در سه گروه قبل از مطالعه از نظر متغیرهای جمعیت شناختی و همودینامیک اختلاف معنی داری وجود نداشت ( $P < 0/05$ ) (جدول شماره ۱).

در بررسی میزان حجم خونریزی بین سه گروه با

جدول شماره ۲: مقایسه گروه‌ها از نظر خون ریزی و میدان دید جراح بین سه گروه (کلونیدین-ترانگزامیک اسید-شاهد)

| متغیر                     | کلونیدین<br>(N=۴۰) | ترانگزامیک اسید<br>(N=۴۰) | شاهد<br>(N=۴۰) | سطح<br>معنی داری |
|---------------------------|--------------------|---------------------------|----------------|------------------|
| میزان حجم خون (میلی لیتر) | ۱۱۲/۰ ± ۳۷/۰       | ۱۳۲/۰ ± ۳۶/۰              | ۱۵۷/۰ ± ۳۹/۰   | ** < ۰/۰۰۱       |
| مدت عمل جراحی (دقیقه)     | ۱۶۷/۰ ± ۳۵/۰       | ۱۸۰/۰ ± ۱۹/۰              | ۱۹۵/۲۸ ± ۰/۱   | ** < ۰/۰۰۱       |
| دید جراح                  | ۰                  | ۴(۳۳/۳)                   | ۸(۶۶/۷)        | ** < ۰/۰۰۱       |
| نسبتاً پر خون (نمره ۰)    | ۲۸(۴۶/۷)           | ۱۲(۰/۲۰)                  | ۲۰(۳۳/۳)       |                  |
| نسبتاً واضح (نمره ۲)      | ۴(۱۲/۵)            | ۲۴(۰/۷۵)                  | ۴(۱۲/۵)        |                  |
| کاملاً واضح (نمره ۳)      | ۸(۰/۵۰)            | ۰(۰)                      | ۸(۰/۵۰)        |                  |
| جمع کل                    | ۶۰                 | ۶۰                        | ۶۰             |                  |

برای متغیرهای کمی از انحراف معیار ± میانگین و برای متغیرهای کیفی (درصد) تعداد

آزمون‌های مورد استفاده: Kruskal-Wallis (مقایسه سه گروه از نظر میزان حجم خون ریزی)

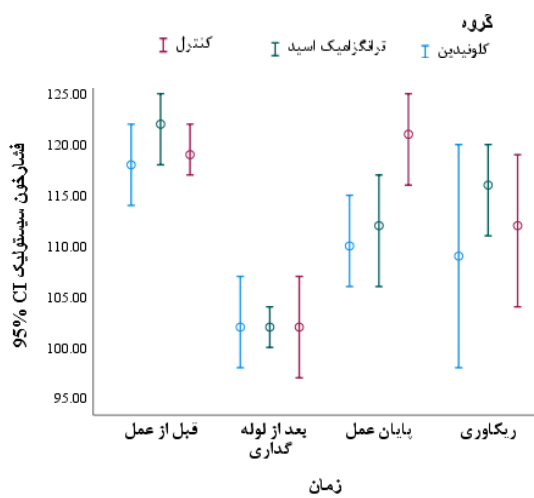
Chi-square test (دید جراح)

Mann-Whitney (مقایسه دو به دو گروه‌ها از نظر خون ریزی)

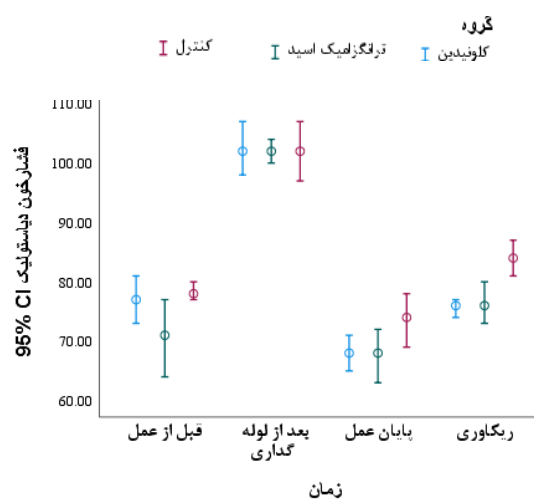
\*: سطح معنی داری ۰/۰۵ می‌باشد.

\*\* : سطح معنی داری ۰/۰۱ می‌باشد

(F= ۹/۷۱). این دو متغیر در مجموع می‌توانند ۱۴ درصد از تغییرات متغیر (فشارخون سیستمولیک) را تبیین و پیش‌بینی کنند (F= ۰/۱۴). براساس روش معادلات برآورد تعمیم‌یافته (GEE) مشخص شد، میزان فشارخون دیاستولیک بین سه گروه در زمان‌های مختلف تفاوت دیده شده است به طوری که فشارخون دیاستول بعد از لوله‌گذاری و در زمان ریکاوری در گروه کلونیدین کم‌تر بوده است (P=۰/۰۳۵) (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۱: میانگین و خطای استاندارد فشارخون سیستمولیک طی زمان‌های مختلف در سه گروه



نمودار شماره ۲: میانگین و خطای استاندارد فشارخون دیاستولیک طی زمان‌های مختلف در سه گروه

در مطالعه حاضر اثر همزمان متغیرهای مستقل (سن، جنسیت، وزن، مدت بیهوشی، مدت عمل جراحی و گروه‌های مورد بررسی) بر متغیر میزان حجم خون به وسیله مدل رگرسیون خطی بررسی شد. در پایان سه متغیر گروه، وزن و مدت بیهوشی وارد مدل گردید که مدل از برازش مناسبی نیز برخوردار بود (F=۱۳/۷۴ و P<۰/۰۰۱). این سه متغیر در مجموع می‌توانند ۵۱ درصد از تغییرات (حجم خون) را تبیین و پیش‌بینی کنند (R=۰/۵۱). قابل توجه است در این مطالعه بیماران نیازمند به انفوزیون نیتروگلیسرین نشدند. در بررسی متغیرهای همودینامیک بین گروه‌ها و تاثیر زمان‌های مختلف بر آن بر اساس روش معادلات برآورد تعمیم‌یافته (GEE) مشخص شد برای متغیر فشارخون سیستمولیک بین سه گروه در زمان‌های مختلف تفاوت وجود دارد (P=۰/۰۳۶)، به طوری که فشارخون سیستمول پایان جراحی در گروه کلونیدین کم‌ترین بوده است (نمودار شماره ۱).

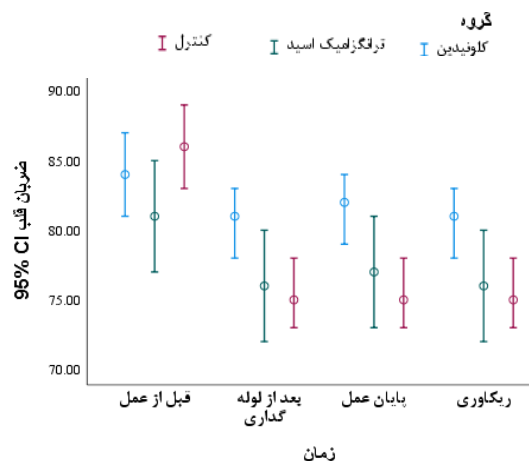
اثر همزمان متغیرهای مستقل بر متغیر فشارخون سیستمولیک به وسیله مدل رگرسیون خطی بررسی شد. تنها دو متغیر مدت بیهوشی و وزن وارد مدل گردید که مدل از برازش مناسبی نیز برخوردار بود (P<۰/۰۰۱).

خونریزی حین عمل رینوپلاستی تحت بیهوشی عمومی انجام شد. نتایج مطالعه حاضر مشابه نتایج مطالعه سهراب پور و همکاران نشان داد، مصرف کلونیدین قبل از عمل جراحی رینوپلاستی به طور معناداری با کاهش حجم خونریزی حین عمل نسبت به گروه کنترل همراه بوده است که می توان به اثر بازدارنده این دارو بر گیرنده های آلفا-۲ در اعصاب مرکزی سیستمی که منجر به انقباض عروق خونی و افت فشارخون می شود اشاره کرد (۱۷).

این در حالی است که در مطالعه Zangoue و همکاران استفاده از داروی خوراکی کلونیدین به میزان ۳۰۰ میکروگرم قبل از عمل جراحی با کاهش خونریزی همراه بوده است اما از نظر آماری معنی دار نشده است (۱). علت این تفاوت را می توان به حجم نمونه کوچک مطالعه اشاره کرد که در مطالعه zangoue گروه کلونیدین شامل ۲۰ نفر بوده است (۱). اما در مطالعه حاضر گروه کلونیدین ۴۰ نفر بوده است که می تواند بر نتایج تاثیر بگذارد. هم چنین نتایج مطالعه حاضر بیان کننده این مورد بود که مصرف کپسول ترانگزامیک اسید قبل از عمل جراحی به طور معنی داری با کاهش حجم خونریزی حین عمل نسبت به گروه کنترل همراه بوده است. در همین راستا در مطالعه Sakalliođlu و همکاران استفاده از داروی خوراکی ترانگزامیک اسید به میزان یک گرم دو ساعت قبل از عمل با کاهش خونریزی همراه بوده است (۱۴). هم چنین در مطالعه مروری Garrett و همکاران از بررسی ۴ مطالعه در زمینه تاثیر داروی خوراکی و تزریقی ترانگزامیک اسید بر حجم خونریزی حین عمل رینوپلاستی نتایج مشابه با مطالعه حاضر گزارش شده است (۱۸).

در مطالعه حاضر در مقایسه این دو دارو بر میزان حجم خونریزی حین عمل رینوپلاستی نتایج بیان گر تاثیر معنادار داروی کلونیدین بر کاهش حجم خونریزی نسبت به ترانگزامیک اسید شده است. نتایج سایر مطالعات در زمینه استفاده از داروها در کاهش حجم خونریزی حین عمل متفاوت گزارش شده است. در

اثر همزمان متغیرهای مستقل بر متغیر فشارخون دیاستولیک به وسیله مدل رگرسیون خطی بررسی شد. دو متغیر نوع دارو و مدت بیهوشی وارد مدل گردید که مدل از برازش مناسبی نیز برخوردار بود ( $P < 0/001$ ،  $F = 8/54$ ). این دو متغیر در مجموع می توانند ۱۳ درصد از تغییرات متغیر (فشارخون دیاستولیک) را تبیین و پیش بینی کنند ( $r = 0/13$ ). بر اساس روش معادلات برآورد تعمیم یافته (GEE) مشخص شد برای متغیر ضربان قلب بین سه گروه در زمان های مختلف تفاوت وجود ندارد ( $P = 0/337$ ). ضربان قلب در سه گروه در محدوده نرمال بوده است (نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۳: میانگین و خطای استاندارد ضربان قلب طی زمان های مختلف در سه گروه

اثر همزمان متغیرهای مستقل بر متغیر ضربان قلب به وسیله مدل رگرسیون خطی بررسی شد. فقط متغیر نوع دارو وارد مدل گردید و مدل از برازش مناسبی نیز برخوردار بود ( $P < 0/015$ ،  $F = 6/07$ ). این متغیر در مجموع می تواند ۱۰ درصد از تغییرات متغیر (ضربان قلب) را تبیین و پیش بینی کند ( $r = 0/10$ ).

## بحث

این مطالعه با هدف اثر بخشی دو داروی پرمیدیکشن کلونیدین و ترانگزامیک اسید بر میزان



مطالعه قربانی و همکاران استفاده از داروی کلونیدین خوراکی (۰/۲ میلی گرم) و ترانگزامیک اسید وریدی (۱۵ میلی گرم بر کیلو گرم) به یک میزان بر حجم خونریزی، دید جراح و رضایت جراح از عمل سینوس اثر داشته اند و تاثیر این دو دارو بر نتایج مشابه هم بوده است (۹). هم چنین در مطالعه احمدی و همکاران داروی دکس مدتومیدین (یک میکرو بر کیلو گرم) نسبت به داروی ترانگزامیک اسید (۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم) در کاهش حجم خونریزی عمل رینوپلاستی ارجحیت دارد (۱۲). اثر بخشی بهتر ترانگزامیک اسید ممکن است به مکانیسم و دوز استفاده شده دارو مرتبط باشد. ترانگزامیک اسید با اتصال به پلاسمین و پلازمینوژن، توانایی آن ها را برای اتصال به باقی مانده های لیزین در فیرین مهار می کند و در نتیجه از فیرینولیز جلوگیری کرده، باعث کاهش خون ریزی و بهبود کیفیت میدان جراحی می شود.

در این مطالعه، رضایت دید جراح از ناحیه عمل حین جراحی در بیماران گروه کلونیدین به طور معنی داری بیش تر از گروه ترانگزامیک اسید بوده است که مشابه با مطالعه Zangoue و همکاران است (۱). این رضایت ممکن است به دلیل اثر کاهش فشار خون دارو باشد که باعث کاهش خونریزی می شود و زمینه بی خونی را برای جراح فراهم می کند. مهارت جراح یک عامل کلیدی در میزان خونریزی و نتیجه آن است در همین راستا در مطالعه yap و همکاران استفاده از داروی وریدی ترانگزامیک اسید دید جراح را در عمل بینی بدتر کرده است (۱۹).

هم چنین در مطالعه حسنی و همکاران رضایتمندی جراح از محل عمل رینوپلاستی در استفاده از داروی ترانگزامیک اسید پایین بود که مشابه با مطالعه حاضر است (۱۶). اما در مطالعه افتخاریان و همکاران استفاده از داروی خوراکی ترانگزامیک اسید با رضایت دید جراح همراه بوده است (۷). این تفاوت در نتایج تاثیر داروی ترانگزامیک اسید بر دید جراح شاید به خاطر استفاده دوزهای متفاوت این دارو در عمل رینوپلاستی باشد.

در مطالعه مرزبان و همکاران استفاده از دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم داروی ترانگزامیک اسید با کاهش خونریزی بیش تری نسبت به دوز ۵ میلی گرم بر کیلو گرم همراه بوده است (۲۰). در تاثیر متغیرهای مستقل بر میزان حجم خونریزی حین عمل رینوپلاستی در این مطالعه مشخص شد سه متغیر گروه (دارو)، وزن و مدت بیهوشی در مجموع می توانند ۵۱ درصد از تغییرات (حجم خون) را تبیین و پیش بینی کنند. در همین راستا در مطالعه بیکایی و همکاران استفاده از داروی ترانگزامیک اسید (۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم) تحت تاثیر جنسیت، وزن و مدت زمان عمل جراحی بوده است، این بدان معناست که استفاده از این دارو در بیماران زن با وزن بیش تر و مدت طولانی تر جراحی بینی با حجم خونریزی بیش تری حین عمل و تاثیر کم تر این دارو همراه بوده است (۲۱).

در مطالعه حاضر میانگین فشارخون سیستول پایان جراحی در گروه کلونیدین نسبت به ترانگزامیک اسید کم ترین بوده است. در مطالعه قائدی و همکاران تغییرات میانگین فشارخون سیستولیک بین دو گروه کلونیدین و کنترل در زمان های مختلف تفاوت ندارد (۶).

در مطالعه Dongar و همکاران نیز استفاده از داروی ترانگزامیک اسید نسبت به گروه کنترل بر میزان فشارخون در زمان های مختلف عمل جراحی تفاوتی ندارد (۲۲). در این مطالعه فشارخون دیاستول بعد از لوله گذاری و در زمان ریکاوری در گروه کلونیدین نسبت به ترانگزامیک اسید کم تر بوده است که مشابه با مطالعه فاضلی و همکاران است (۲۳).

در مطالعه Ziaei و همکاران استفاده از داروی ترانگزامیک اسید در عمل ماستیدکتومی ۳۰ دقیقه پس از عمل جراحی با کاهش معنادار فشارخون دیاستولیک نسبت به گروه کنترل نسبت به زمان های دیگر بوده است (۲۴). و این در حالی است که در مطالعه رجبی و همکاران تفاوت آماری معناداری بین تغییرات فشارخون دیاستولیک گروه ها کلونیدین و سولفات منیزیم در زمان های مختلف گزارش نشده است (۲۵).

با مصرف داروی کلونیدین بیش تر بوده و با رضایت دید جراح همراه بوده است. تاثیر متغیرهای نوع دارو، وزن و مدت بیهوشی در مجموع می توانستند ۵۱ درصد از تغییرات (حجم خون) را تبیین و پیش بینی کند.

### سپاسگزاری

این مطالعه حاصل کار تحقیقاتی مصوب با کد اخلاق IR.SHOUSHTAR.REC.1397.007 می باشد که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشکده علوم پزشکی شوشتر انجام شده است در پایان پژوهشگر بر خود می داند که از تمامی همکاران و افراد شرکت کننده در این طرح سپاسگزاری نماید.

مطالعه حاضر نیز دارای محدودیت هایی بود از آنجایی که مطالعه حاضر آینده نگر بود و شیوع ویروس کووید-۱۹ در طول مطالعه افزایش یافت و بسیاری از جراحی ها از جمله جراحی بینی به دلیل اوج بیماری لغو شد، بنابراین نمونه گیری در بازه زمانی طولانی تری انجام شد بدیهی است که اگر تعداد بیش تری از داوطلبان جراحی زیبایی بینی در مطالعه گنجانده شوند، دقت و قابلیت اطمینان نتایج نیز افزایش می یابد.

نتیجه مطالعه حاضر نشان داد که مصرف خوراکی داروی کلونیدین و ترانگزامیک اسید قبل از عمل جراحی به طور معنی داری باعث کاهش خون ریزی حین عمل رینوپلاستی شده است. اما این کاهش حجم خون ریزی

### References

- Zangouei A, Hossein Zahraei SA, Karbasy SH, Rahmanifar M, Zangoue M. Comparison of the Effects of Clonidine, Promethazine, and Morphine on Bleeding During Rhinoplasty Surgery: A Triple-blind Clinical Trial Study. *J Anest & Inten Care Med* 2019; 9(1): 555752.
- Taha M, AlZubaidi HA, Alrezqi AA, Alrezqi AAA, Alsulbi AMO, Alrashdi AAA, et al. Adult Knowledge About Postoperative Complications of Rhinoplasty in the Western Region of Saudi Arabia. *Cureus* 2023; 15(4): e37183.
- Afzali-Brojeni L, Naderi-Lordejani M, Kabiri M, Hasanpour-Dehkordi A. Comparison of the Effect of Remifentanil and Nitroglycerin on Intraoperative Blood Pressure and Intraoperative and Postoperative Complications during Rhinoplasty: Care and Prevention. *J Isfahan Med Sch* 2021; 39(642): 702-708 (Persian).
- Tavassoli A, Zavarmosavi M, khodadadi M, Masood A, Geraili Z. Mental health status among the candidates for rhinoplasty: a case-control study. *Journal of Current Oncology and Medical Sciences* 2022; 2(3): 257-265.
- Rezaeekia S, Akbari H, Jalali M, Haddadi S, Nasiri Formi E. Comparing the Effect of Intravenous Administration of Magnesium Sulfate and Labetalol on Intraoperative Bleeding, Edema, and Ecchymosis after Rhinoplasty. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2023; 33(223): 81-89 (Persian).
- Ghaedi M, Taheri L, Sohrabpour M, Kalani N, Sanie Jahromi MS. Investigating the Effect of Oral Clonidine on Surgeon Satisfaction from Surgical Field in Septorhinoplasty. *Journal of Medicinal and Chemical Sciences* 2022; 5(6): 1085-1093.
- Eftekharian HR, Rajabzadeh Z. The Efficacy of Preoperative Oral Tranexamic Acid on Intraoperative Bleeding During Rhinoplasty. *J Craniofac Surg* 2016; 27(1): 97-100.
- Fazel MR, Ahmadi ZS, Akbari H, Abam F. Effect of intraoperative dexmedetomidine infusion during functional endoscopic sinus

- surgery: a prospective cohort study. *Patient Saf Surg* 2020; 14: 38.
9. Ghorbani J, Arastou S, Safavi Naeini A, Raad N, Karimi Galougahi M, Jahangirifard A, et al. Comparing the Effect of Oral Clonidine and Tranexamic Acid on Bleeding and Surgical Field Quality during Functional Endoscopic Sinus Surgery Iran J Otorhinolaryngol 2018; 30(100): 255-260.
  10. Gouthaman S, Kandamani J, Ramakrishnan DS, Abdul W. Effect of premedication with oral clonidine on intraoperative blood loss during rhinoplasty surgery-A systematic review. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* 2020; 11(4): 5206-5213.
  11. Khandelwal K, Sen J .A Study of the Effect of Pre-emptive Oral Clonidine on Intraoperative Haemodynamics and Surgical Field Quality During Functional Endoscopic Sinus Surgery Under General Anaesthesia. *Cureus* 2023; 15(4): e37918.
  12. Ahmadi MS, Jahanshahi J, Hashemian F, Salimbahrani AR, Haghi N, Khanlarzadeh E. Comparison of Tranexamic Acid and Dexmedetomidine on Bleeding in Endoscopic Sinus Surgery. *Iran J Otorhinolaryngol* 2023; 35(126): 49-56.
  13. Fuzi J, Budiono GR, Meller C, Jacobson I. Tranexamic acid in otorhinolaryngology-A contemporary review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2020; 7(4): 328-337.
  14. Sakallioğlu O, Polat C, Soyulu E, Duzer S, Orhan I, Akyigit A. The efficacy of tranexamic acid and corticosteroid on edema and ecchymosis in septorhinoplasty .*Ann Plast Surg* 2015; 74(4): 392-396.
  15. Ockerman A, Vanassche T, Garip M, Vandenbrielle C, Engelen MM, Martens J, et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of bleeding in surgery, trauma and bleeding disorders: a narrative review. *Thromb J* 2021; 19(1): 54.
  16. Hassani V, Farhadi M, Zaman B, Alimian M, Berenjia S. Comparing the effect of Tranexamic acid and Dexmedetomidine on bleeding during rhinoplasty. *JAP* 2015; 6(3): 36-43 (Persian).
  17. Sohrabpour M, Sadeghi S Y, Ghaedi M, Kalani N, Sanie Jahromi MS. Effect of Oral Clonidine as a Premedication on Hemorrhage during Septorhinoplasty: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Med Chem Sci* 2022; 5(6): 1001-1007.
  18. Locketz GD, Lozada KN, Bloom JD. Tranexamic Acid in Aesthetic Facial Plastic Surgery: A Systematic Review of Evidence, Applications, and Outcomes. *Aesthetic Surg J Open Forum* 2020; 2(3): ojaa029.
  19. Yap D, Shakir A, Hunt A. Tranexamic acid in sinus and nasal surgery: An up-to-date meta-analysis. *J Laryngol Otol* 2022; 136(8): 692-702.
  20. Marzban SH, Haddadi S, Asadzade Z, Atekarroshan Z, Faghih A, Parvizi A. Comparison between the different doses of intravenous tranexamic acid on the surgical bleeding and surgical time during endoscopic sinus surgery *J Anesth Pain* 2017; 7(4): 22-33 (Persian).
  21. Beikaei M, Ghazipour A, Derakhshande V, Saki N, Nikakhilagh S. Evaluating the Effect of Intravenous Tranexamic Acid on Intraoperative Bleeding During Elective Rhinoplasty Surgery. *Biomed Pharmacol J* 2015; 8: 753-759.
  22. Dongare DH, Saundattikar GY. Comparison of intraoperative bleeding and surgical fields with and without tranexamic acid in Functional endoscopic sinus surgery. *Indian J*

- Clin Anaesth 2018; 5(2): 233-236.
23. Fazel MR, Ahmadi ZS, Akbari H, Abam F. Effect of intraoperative dexmedetomidine infusion during functional endoscopic sinus surgery: a prospective cohort study. Patient Saf Surg 2020; 14: 38.
24. Ziaei S, Joni SS, Shahriar R, Shahzamani M. Does intravenous tranexamic acid reduce bleeding during mastoidectomy? Am J Blood Res 2020; 10(3): 46-51.
25. Rajabi M, Razavizade M, Hamidi-Shad M, Tabasi Z, Akbari H, et al. Magnesium Sulfate and Clonidine; Effects on Hemodynamic Factors and Depth of General Anesthesia in Cesarean Section. Anesth Pain Med 2020; 10(5): e100563.