

## مقایسه تأثیر میدازولام با اندانسترون وریدی بر روی تهوع و استفراغ در جراحی سزارین با بی‌حسی داخل نخاعی

شهریار صانع<sup>۱</sup>، علیرضا ماهوری<sup>۲</sup>، نازلی کرمی<sup>۳</sup>، هدیه رضایی<sup>۴</sup>، مهسا رضاپور<sup>۵</sup>

تاریخ دریافت ۱۳۹۵/۱۱/۲۰ تاریخ پذیرش ۱۳۹۶/۰۲/۱۴

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** تهوع و استفراغ حین جراحی سزارین با بی‌حسی نخاعی یافته شایعی است و در بیش از ۸۰ درصد بیماران رخ دهد. هدف از این مطالعه مقایسه تأثیر میدازولام وریدی به‌تنهایی، اندانسترون و میدازولام در ترکیب با اندانسترون برای پیشگیری از تهوع و استفراغ حین و بعد از عمل جراحی سزارین با بی‌حسی داخل نخاعی می‌باشد.

**مواد و روش کار:** در یک مطالعه دو سوکور، ۱۲۶ زن باردار که تحت بی‌حسی نخاعی (با ۱۲،۵ میلی‌گرم بویی واکابین ۰،۵ درصد) برای جراحی سزارین قرار گرفته بودند، به‌طور تصادفی برای دریافت ۲ میلی‌گرم میدازولام (گروه M)، ۴ میلی‌گرم اندانسترون (O) و میدازولام در ترکیب با اندانسترون (OM)، به سه گروه مساوی تقسیم شدند. میزان تهوع و استفراغ حین و بعد از جراحی سزارین در ریکآوری ثبت شد.

**یافته‌ها:** میزان تهوع و استفراغ حین جراحی در گروه‌های O (۲۸،۶ و ۷،۱ درصد) و MO (۲۶،۲ و ۱۶،۷ درصد) در مقایسه با گروه M (۵۰ و ۳۱ درصد) کم‌تر بود. ( $P=0.006$ )، میزان تهوع و استفراغ بعد از جراحی در اتاق ریکآوری در گروه‌های O (۱۹ و ۴،۸ درصد) و MO (۱۱،۹ و ۷،۱ درصد) در مقایسه با گروه M (۳۸،۱ و ۲۳،۸ درصد) کم‌تر بود ( $P=0.03$ ،  $P=0.01$ ). مصرف متوکلوپرامید در گروه‌های O و MO در مقایسه با گروه M کم‌تر بود. ( $P=0.02$ ).

**بحث و نتیجه‌گیری:** دوز یکجای میدازولام (۲ میلی‌گرم) نسبت به اندانسترون (۴ میلی‌گرم) و میدازولام در ترکیب با اندانسترون (۲ میلی‌گرم و ۴ میلی‌گرم) در زنان باردار تحت جراحی سزارین با بی‌حسی نخاع، در پیشگیری از تهوع و استفراغ حین و بعد از جراحی در اتاق ریکآوری مؤثرتر نبود. **کلیدواژه‌ها:** اوندانسترون، میدازولام، سزارین، تهوع، استفراغ، بی‌حسی داخل نخاعی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و هشتم، شماره سوم، ص ۱۶۲-۱۵۵، خرداد ۱۳۹۶

آدرس مکاتبه: ارومیه بیمارستان آموزشی امام خمینی گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، تلفن: ۰۹۱۴۳۴۱۶۵۳۱

Email: ar\_mahoori@yahoo.com

### مقدمه

باشد (۳). به نظر می‌رسد که استفاده هم‌زمان داروها با مکانیسم‌های تأثیر مختلف، برای جلوگیری و درمان تهوع و استفراغ بعد از عمل مؤثرتر باشد (۵ و ۴). تهوع و استفراغ حین و بعد از عمل در جراحی سزارین انتخابی با بی‌حسی داخل نخاعی عارضه شایعی می‌باشد و معمولاً تا ۶۶ درصد بیماران این عارضه را تجربه می‌کنند (۶). Tarha و همکارانش نشان دادند که میزان کم‌تر از خواب‌آوری میدازولام به‌اندازه دوز کم‌تر از خواب‌آوری پروپوفول می‌تواند در

تهوع و استفراغ بعد از عمل یکی از عوارض شایع و ناراحت‌کننده برای بیمار بعد از عمل جراحی می‌باشد (۱). این عارضه تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله خصوصیات خود بیمار، نوع جراحی و روش بیهوشی مورد استفاده، قرار می‌گیرد (۲-۱). علاوه بر این جنس بیمار، سیگار نکشیدن، استفاده مخدر بعد از عمل و سابقه بیماری حرکت یا تهوع و استفراغ بعد از عمل می‌تواند در بروز این عارضه تأثیرگذار

<sup>۱</sup> استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۲</sup> استاد گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

<sup>۳</sup> استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۴</sup> متخصص داخلی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۵</sup> دکترای پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

شده است، تهیه و به‌طور تصادفی گذاشته‌شده و فرد مداخله‌کننده داروی داخل پاکت را ۲ دقیقه بعد از بستن بند ناف به بیمار تزریق کرد، درحالی‌که فرد مداخله‌کننده از نوع داروی داخل پاکت اطلاع قبلی نداشته و به همین ترتیب برای بیماران دیگر تخصیص تصادفی ادامه پیدا کرد و از آنجا که مطالعه دوسوکور بود، بیمار و فردی که نتایج را گزارش کرد (پژوهشگر)، از نوع دارو مطلع نبودن. اختصاص هرکدام از بیماران به گروه‌ها بر اساس جدول اعداد تصادفی بوده است. دوز داروهای تزریقی از مطالعات قبلی برگرفته شد (۶ و ۵). به علت احتمال بروز آپنه حین عمل از دوزهای بالاتر میدازولام استفاده نشد.

در اتاق عمل به‌صورت اولیه بیماران از طریق فشارسنج غیرتهاجمی و الکتروکاردیوگرام و پالس اکسیمتری مانیتور شدند. تمامی بیماران ۱۵ تا ۲۰ میلی‌لیتر برای هر کیلوگرم (نهایت ۱۵۰۰ میلی‌لیتر) رینگ لاکتات قبل از هرگونه مداخله‌ای دریافت کردند. بی‌حسی اسپینال توسط سوزن شماره ۲۵ بول کونیک در حالت نشسته از فضای بین مهره‌های سوم و چهارم تزریق شد. ۱۲،۵ میلی‌گرم مارکائین هیپر بار پس از اطمینان در فضای ساب آرا کونوئید تزریق شد. بیماران به پوزیشن خوابیده به پشت قرار گرفته و از افت فشارخون جلوگیری شد. تخت بیمار ۱۵ تا ۲۰ درجه به سمت چپ برای جلوگیری از بروز فشار آئورتوکاوا توسط رحم چرخانده شد. از طریق ماسک صورت ۴ تا ۶ لیتر در دقیقه اکسیژن برای بیماران استفاده شد. هر ۳ دقیقه فشارخون و ضربان قلب بیماران تا ۳۰ دقیقه اندازه‌گیری شده و در صورت کاهش فشارخون سیستولیک به زیر ۱۰۰ میلی‌متر جیوه و یا بیش از ۲۰ درصد از فشارسیستولیک اولیه با افزایش سرعت انفوزیون نرمال سالین و استفاده از ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم آفدرین وریدی از افت بیشتر جلوگیری نمودیم. در صورت ادامه تهوع و استفراغ متوکلوپرامید با دوز ۰/۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت وریدی تزریق شد. میزان بروز تهوع و استفراغ حین و بعد از عمل در ریکاوری بررسی و ثبت شد. اطلاعات در فرم‌های آماده از قبل ثبت و تحت آنالیز آماری قرار گرفت. در مقایسه پیامدها بین سه گروه از آزمون کای اسکویر (در صورت نیاز آزمون دقیق فیشر) و در ارتباط با متغیر فشارخون (اندازه‌گیری مکرر در طول زمان) از آزمون ANOVA و repeated measurement استفاده شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS20 انجام شد.

### یافته‌ها

بیماران در سه گروه شرکت‌کننده مطالعه، از نظر آماری در مشخصات دموگرافیک تفاوت آماری با یکدیگر نداشتند (جدول ۱).

جلوگیری از تهوع و استفراغ در عمل جراحی سزارین با بی‌حسی داخل نخاعی مؤثر واقع شود (۱). داروهای معمول برای جلوگیری و درمان این عارضه با عوارض جانبی مختلفی همراه هستند از جمله: آرام‌بخشی قوی، واکنش‌های دیستونیک، بی‌قراری و عوارض اکستراپیرامیدال (۷). اندانسترون یک عامل آنتاگونیست انتخابی برای گیرنده ۵ هیدروکسی تریپتامین ۳ بوده و برای درمان و پیشگیری از تهوع و استفراغ بسیار مؤثر می‌باشد. اندانسترون تهوع و استفراغ حین سزارین را کاهش می‌دهد ولی به‌صورت کامل نمی‌تواند کنترل کند (۸-۱۰). میدازولام نوعی بنزودیازپین از دسته داروهای هوشبر وریدی می‌باشد. نیمه‌عمر زمان انتشار آن ۶ تا ۱۵ دقیقه است (۱۱). زمان نیمه‌عمر حذف پلاسمایی میدازولام ۱/۷ ساعت می‌باشد (۱۲ و ۱۱). در یک مطالعه نشان داده‌شده که استفاده از میدازولام اینتراتکال در حین عمل خاصیت ضد دردی داشته و موجب کاهش تهوع و استفراغ شده است (۱۳). در حال حاضر، میدازولام در اتاق عمل عمدتاً برای آرام‌بخشی قبل از شروع بیهوشی مورد استفاده قرار می‌گیرد. استفاده از میدازولام به‌عنوان داروی مؤثر در تهوع و استفراغ، می‌تواند آرام‌بخشی را نیز حین عمل به دنبال داشته و از اضطراب بیمار بکاهد. بر اساس مطالب ذکرشده در این مطالعه ما تأثیر اندانسترون و میدازولام بر روی تهوع و استفراغ در زنان حامله تحت سزارین انتخابی با بی‌حسی نخاعی، در مرکز آموزشی درمانی کوثر دانشگاه علوم پزشکی ارومیه را بررسی و مقایسه کردیم.

### مواد و روش کار

این تحقیق آینده‌نگر، دو سو کور تصادفی، بعد از تأیید کمیته پژوهش تحقیقات و اخلاق و اخذ رضایت آگاهانه از واحدهای موردپژوهش بر روی تعداد ۱۲۶ بیمار زن باردار ۲۰ تا ۴۰ سال کلاس یک و دو ASA که تحت اعمال جراحی سزارین با بی‌حسی نخاعی قرار گرفتند، انجام شد. حجم نمونه، بر اساس مطالعه‌ی جیل عاملی و همکاران (۱۴) در کل ۱۲۶ نفر برای سه گروه محاسبه گردید. بیماران با سابقه بیماری دستگاه گوارش، سیگاری‌ها، بیماری حرکت، آلرژی به داروها، سابقه تهوع و استفراغ در بیهوشی قبلی، پره اکلامپسی، اکلامپسی و افرادی که در ۲۴ ساعت گذشته داروی ضد تهوع استفاده کرده‌اند، از مطالعه حذف شدند.

داروهای میدازولام (اکسیر، ایران) (۲ میلی‌گرم) و اندانسترون (اکسیر، ایران) (۴ میلی‌گرم) و ترکیب آن دو با هم به‌صورت سرنگ‌های حاوی محلول‌های ۵ میلی‌لیتری تهیه‌شده و ۴۲ پاکت حاوی میدازولام، ۴۲ پاکت حاوی اندانسترون و ۴۲ پاکت حاوی ترکیب آن دو که نوع دارو داخل پاکت‌ها روی کاغذ سفید نوشته

جدول (۱): مشخصات دموگرافیک بیماران در سه گروه مورد مطالعه

متغیر	M	O	M+O	P.value
سن (سال)	۳۲.۴۲±۶.۲۱	۳۲.۷۸±۵.۶۷	۳۰.۷۱±۵.۸۷	۰.۲۳
قد (سانتیمتر)	۱۵۹.۶۱±۳.۸۳	۱۶۰.۰۲±۳.۲۵	۱۶۱.۲۶±۴.۲۲	۰.۱۲
وزن (کیلوگرم)	۸۳.۷۳±۷.۶۹	۸۴.۰۲±۸.۰۷	۸۶.۰۴±۸.۵۰	۰.۳۶
کیلوگرم بر مترمربع (BMI)	۳۳.۹۰±۳.۲۳	۳۲.۸۵±۳.۴۴	۳۳.۱۷±۳.۸۷	۰.۹۰
طول مدت عمل (دقیقه)	۸۹.۹۰±۱۱.۹۳	۸۸.۰۷±۸.۲۸	۸۹.۶۰±۴.۶۱	۰.۲۹

از ۴۲ بیمار گروه M ۱۶ نفر، در گروه O ۸ نفر و در گروه MO ۵ نفر در ریکواری تهوع داشتند. مطابق با آزمون آماری Chi-square تفاوت معنی‌داری بین سه گروه مورد مطالعه و تهوع در ریکواری وجود دارد ( $P=0.01$ ) (جدول ۲). در مقایسه تهوع در ریکواری در دو گروه M و گروه O آزمون آماری Fisher Exact test نشان داد با  $P=0.04$  تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد مطالعه وجود دارد. همچنین بروز تهوع در ریکواری، در گروه O با MO نیز با  $P=0.27$  تفاوت معنی‌داری نداشت. تهوع در ریکواری در گروه MO نسبت به گروه M کمتر بوده و با  $P=0.005$  از نظر آماری، تفاوت معنی‌دار بود.

از ۴۲ بیمار گروه میداژولام (M ۲۱ نفر، در گروه اندانسترون (O) ۱۲ نفر و در گروه میداژولام و اندانسترون (MO) ۱۱ نفر) حین عمل تهوع داشتند. طبق جدول شماره ۲ و مطابق با آزمون آماری Chi-square تفاوتی معنی‌دار بین سه گروه مورد مطالعه از نظر تهوع حین عمل وجود دارد ( $P=0.04$ ). آزمون آماری Fisher Exact test نشان داد که میزان بروز تهوع حین عمل در دو گروه M و گروه O با  $P=0.03$  متفاوت بوده و معنی‌دار می‌باشد. بروز تهوع حین عمل در گروه M در مقایسه با MO نیز با  $P=0.021$  تفاوت معنی‌داری وجود داشت و در گروه M بیشتر بود. در گروه O با گروه MO با  $P=0.05$  تفاوت میزان بروز تهوع حین عمل، معنی‌دار نبود.

جدول (۲): توزیع فراوانی مطلق و نسبی تهوع حین و بعد از عمل در ریکواری (نفر)

گروه	تهوع حین عمل	تهوع در ریکواری
M	۲۱ (۵۰٪)	۱۶ (۳۸.۱٪)
O	۱۲ (۲۸.۶٪)	۸ (۱۹٪)
MO	۱۱ (۲۶.۲٪)	۵ (۱۱.۹٪)
P Value	۰.۰۴	۰.۰۱

از ۴۲ بیمار گروه M ۱۰ نفر، در گروه O ۲ نفر و در گروه MO ۳ نفر در ریکواری استفراغ می‌کردند مطابق با آزمون آماری Chi-square تفاوت معنی‌دار بود ( $P=0.03$ ) (جدول ۳). بین گروه M و گروه O آزمون آماری Fisher Exact test نشان داد که با  $P=0.01$  تفاوت معنی‌داری از نظر استفراغ در ریکواری وجود دارد. همچنین میزان بروز استفراغ در ریکواری بین گروه O با MO ( $P=0.57$ ) تفاوت معنی‌دار نبود. در ریکواری میزان بروز استفراغ در ۴ نسبت به گروه MO بیشتر بوده و با  $P=0.03$  تفاوت معنی‌داری داشت.

از ۴۲ بیمار گروه M ۱۳ نفر و در گروه O ۳ نفر و در گروه MO ۷ نفر حین عمل استفراغ می‌کردند. آزمون آماری Chi-square تفاوت معنی‌داری را بین سه گروه نشان داد ( $P=0.006$ ) (جدول ۳). در گروه M نسبت به گروه O، حین عمل استفراغ بیشتر بوده و آزمون آماری Fisher Exact test با  $P=0.003$  نشان داد که این تفاوت، معنی‌دار است. بروز استفراغ حین عمل گروه O با MO ( $P=0.27$ ) با یکدیگر متفاوت نبود. بین دو گروه M با گروه MO با  $P=0.03$  تفاوتی معنی‌دار، از نظر استفراغ حین عمل وجود داشت.

**جدول (۳): توزیع فراوانی مطلق و نسبی استفراغ حین و بعد از عمل در ریکاوری (نفر)**

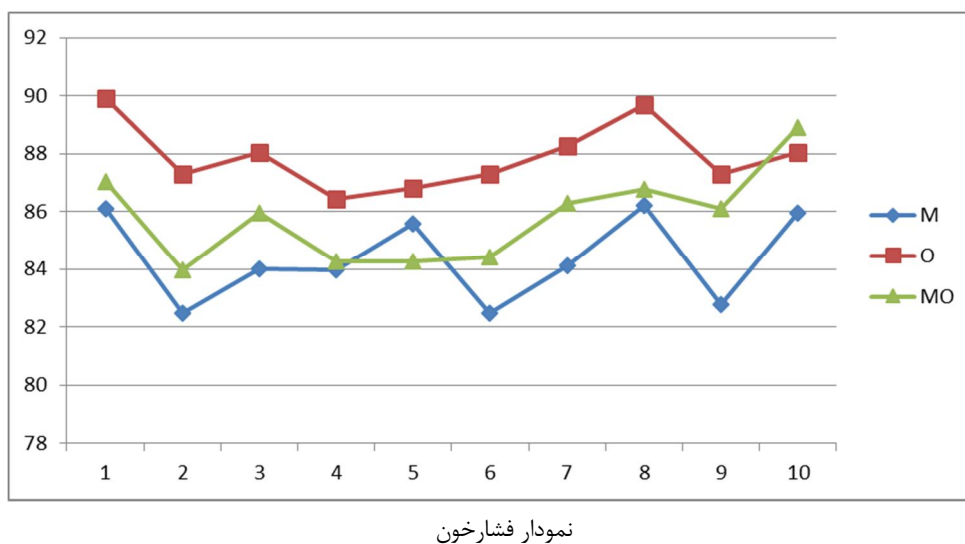
گروه	استفراغ حین عمل	استفراغ در ریکاوری
M	۱۳ (۳۱٪)	۱۰ (۲۳٫۸٪)
O	۳ (۷٫۱٪)	۲ (۴٫۸٪)
MO	۷ (۱۶٫۷٪)	۳ (۷٫۱٪)
P Value	۰٫۰۰۶	۰٫۰۰۳

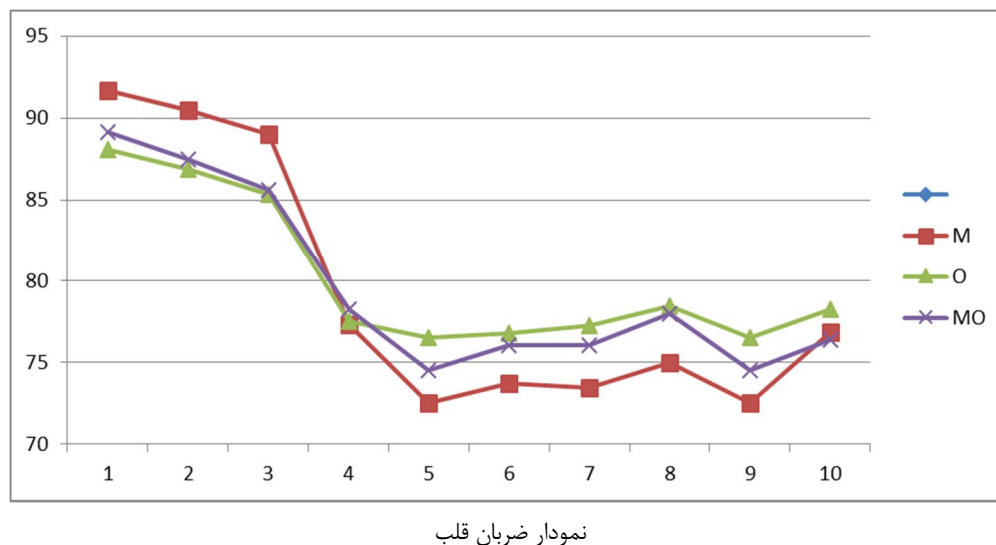
از ۴۲ بیمار گروه M به ۱۸ نفر، در گروه O ۱۳ نفر و در گروه MO به ۱۱ نفر (۲۶٫۲ درصد) متوکلوپرامید تزریق شده بود. مطابق با آزمون آماری Chi-square تفاوت معنی داری بین سه گروه مورد مطالعه وجود دارد (P=۰٫۰۰۲).

بر اساس آمار به دست آمده از طریق آزمون Anova در دقایق مختلف بین سه گروه از نظر متوسط فشارخون و متوسط ضربان قلب، تفاوت آماری مشاهده نمی شود که جدول ۴ مبین همین موضوع می باشد.

**جدول (۴): مقایسه میانگین  $\pm$  انحراف معیار متوسط فشارخون و ضربان قلب حین عمل در سه گروه مورد مطالعه (میلی متر جیوه)**

P Value	متوسط ضربان قلب			P Value	متوسط فشارخون			دقیقه
	MO	O	M		MO	O	M	
۰٫۳۹	۸۹٫۱۴ $\pm$ ۱۴٫۵۷	۸۸٫۰۹ $\pm$ ۱۳٫۱۱	۹۱٫۶۶ $\pm$ ۸٫۲۶	۰٫۶۰	۸۷٫۰۲ $\pm$ ۱۴٫۸۴	۸۹٫۹۲ $\pm$ ۱۴۰٫۳۲	۸۶٫۹۰ $\pm$ ۲۰٫۳۷	۳
۰٫۲۸	۸۷٫۴۷ $\pm$ ۱۲٫۶۶	۸۶٫۹۰ $\pm$ ۱۱٫۷۹	۹۰٫۴۷ $\pm$ ۷٫۹۷	۰٫۱۵	۸۳٫۹۷ $\pm$ ۱۱٫۶۹	۸۷٫۲۸ $\pm$ ۱۱٫۶۲	۸۲٫۴۷ $\pm$ ۱۱٫۶۹	۶
۰٫۱۵	۸۵٫۵۷ $\pm$ ۱۱٫۵۰	۸۵٫۳۳ $\pm$ ۱۰٫۳۴	۸۹٫۰۲ $\pm$ ۶٫۵۴	۰٫۳۸	۸۵٫۹۵ $\pm$ ۱۳٫۴۷	۸۸٫۰۴ $\pm$ ۱۲٫۲۸	۸۴٫۰۲ $\pm$ ۱۳٫۱۶	۹
۰٫۹۱	۷۸٫۲۸ $\pm$ ۱۲٫۰۷	۷۷٫۵۲ $\pm$ ۱۰٫۵۳	۷۷٫۳۰ $\pm$ ۱۱٫۶۰	۰٫۶۴	۸۴٫۲۶ $\pm$ ۱۲٫۵۱	۸۶٫۴۲ $\pm$ ۱۳٫۱۶	۸۳٫۹۷ $\pm$ ۱۱٫۶۹	۱۲
۰٫۱۵	۷۴٫۵۲ $\pm$ ۱۰٫۹۸	۷۶٫۵۲ $\pm$ ۱۰٫۲۸	۷۲٫۵۰ $\pm$ ۱۱٫۲۹	۰٫۶۹	۸۴٫۲۶ $\pm$ ۱۲٫۵۱	۸۶٫۸۰ $\pm$ ۱۳٫۳۳	۸۵٫۵۹ $\pm$ ۱۴٫۸۱	۱۵
۰٫۴۸	۷۶٫۰۹ $\pm$ ۱۱٫۷۹	۷۶٫۷۸ $\pm$ ۱۰٫۹۵	۷۳٫۷۱ $\pm$ ۱۲٫۳۴	۰٫۱۶	۸۴٫۴۲ $\pm$ ۱۱٫۳۳	۸۷٫۲۸ $\pm$ ۱۱٫۶۲	۸۲٫۴۷ $\pm$ ۱۱٫۶۸	۱۸
۰٫۳۱	۷۶٫۰۹ $\pm$ ۱۱٫۷۹	۷۷٫۲۶ $\pm$ ۱۰٫۶۳	۷۳٫۴۷ $\pm$ ۱۲٫۲۲	۰٫۲۷	۸۶٫۲۸ $\pm$ ۱۰٫۰۷	۸۸٫۲۸ $\pm$ ۱۱٫۹۵	۸۴٫۱۱ $\pm$ ۱۳٫۰۸	۲۱
۰٫۲۸	۷۸ $\pm$ ۱۲٫۰۷	۷۸٫۴۵ $\pm$ ۱۱٫۶۳	۷۵ $\pm$ ۱۳٫۴۰	۰٫۵۲	۸۶٫۷۸ $\pm$ ۱۲٫۴۳	۸۹٫۶۹ $\pm$ ۱۰٫۱۹	۸۶٫۲۱ $\pm$ ۲۰٫۱۸	۲۴
۰٫۲۴	۷۴٫۵۲ $\pm$ ۱۰٫۹۸	۷۶٫۵۲ $\pm$ ۱۰٫۲۸	۷۲٫۵۰ $\pm$ ۱۱٫۲۹	۰٫۱۹	۸۶٫۰۹ $\pm$ ۱۲٫۲۰	۸۷٫۲۸ $\pm$ ۱۱٫۶۲	۸۲٫۷۶ $\pm$ ۱۱٫۶۵	۲۷
۰٫۷۸	۷۶٫۳۸ $\pm$ ۱۳٫۱۵	۷۸٫۲۶ $\pm$ ۱۱٫۵۴	۷۶٫۸۵ $\pm$ ۱۳٫۳۰	۰٫۶۰	۸۸٫۹۰ $\pm$ ۱۴٫۸۲	۸۸٫۰۴ $\pm$ ۱۲٫۲۸	۸۵٫۹۵ $\pm$ ۱۴٫۲۷	۳۰





### بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه آینده‌نگر در یک بازه زمانی ۹ ماهه در اتاق عمل کوثر مرکز آموزشی درمانی شهید مطهری بر روی زنان بارداری که تحت سزارین انتخابی با بی‌حسی داخل نخاعی قرار می‌گرفتند انجام شد. این تحقیق بر اساس مطالعات انجام‌شده قبلی و نتایج مختلف به‌دست‌آمده انجام گرفت. مؤثر بودن و یا نبودن میدازولام بر بروز تهوع و استفراغ به‌طور کامل مشخص و روشن نشده است. فرضیه اینکه میدازولام می‌تواند بر روی میزان بروز تهوع و استفراغ حین و بعد از عمل تأثیر بگذارد نشئت گرفته شد که این دارو می‌تواند از ورود دوپامین در مرکز کمورسپتور در تریگر زون (Chemoreceptor Trigger Zone) (CRTZ) و از برداشت مجدد آدنوزین جلوگیری کند و این خود باعث کاهش ساخت، آزادسازی و فعالیت پست سیناپتیک دوپامین به‌واسطه آدنوزین کاهش یافته در CRTZ می‌شود (۱۵). همین‌طور میدازولام ممکن است در کاهش فعالیت نورونی دوپامینرژیک و آزادسازی ۵ هیدروکسی تریپتامین از طریق اتصال به گیرنده‌های گاما آمینو بوتیریک اسید ((GABA) مؤثر باشد. ولی اینکه چه دوزی و با چه روشی می‌توان تأثیر میدازولام را بر این روند اثبات کرد هنوز به‌درستی تأیید و مشخص نشده است (۱۹-۱۶). در این تحقیق ما تأثیر میدازولام (۲ میلی‌گرم وریدی) و اندانسترون (۴ میلی‌گرم وریدی) به‌تنهایی و هردو این داروها با هم را بر روی تهوع و استفراغ حین عمل جراحی و بعدازآن در ریکاوری مورد ارزیابی قرار داده و با هم دیگر مقایسه کردیم. نتایج حاکی از این موضوع بود که میدازولام به‌تنهایی نتوانست میزان تهوع و استفراغ را به‌اندازه اندانسترون تنها و یا به‌همراه اندانسترون کاهش دهد و این تفاوت بین گروه‌ها معنی‌دار بود. همین‌طور در دو گروه اندانسترون تنها و اندانسترون به‌همراه میدازولام میزان بروز تهوع و

استفراغ کاهش یافته بود، ولی این تفاوت بین دو گروه معنی‌دار نبود و این خود نیز می‌تواند تأییدی بر این موضوع باشد که میدازولام نتوانست اثر اضافه‌شونده در جهت کاهش تهوع و استفراغ بر اندانسترون داشته باشد.

Moslemi F و همکارانش در سال ۲۰۱۴ اثر دوزهای کم‌تر از خواب‌آوری پروپوفول و میدازولام برای تهوع و استفراغ در طول بی‌حسی داخل نخاعی در عمل سزارین را بررسی کردند. آن‌ها در مطالعه خود از یک دوز بولوس و در ادامه آن از انفوزیون میدازولام و پروپوفول در دو گروه جدا استفاده کرده و با گروه دارونما مقایسه کردند که دریافتند میزان تهوع و استفراغ حین عمل در هر دو گروه دریافت‌کننده دارو کم‌تر و در مقایسه با دارونما این تفاوت معنی‌دار بود. ما در مطالعه خود از گروه دارونما و انفوزیون میدازولام استفاده نکردیم. میزان بروز تهوع و استفراغ حین عمل در گروه میدازولام به ترتیب ۵۱ و ۳۱ درصد بود که در صورت استفاده از دوز انفوزیون، حصول نتایج متفاوت‌تر ممکن بود (۲۰). Tarhan O و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۷ در مطالعه‌ای مانند Moslemi F اثر دوزهای بولوس و انفوزیون کم‌تر از خواب‌آوری میدازولام و پروپوفول را در پیشگیری از تهوع و استفراغ در زایمان حین بی‌حسی داخل نخاعی برای سزارین انتخابی را ارزیابی کرده و به نتایجی مشابه دست یافتند که با آنچه در مطالعه ما در مورد میدازولام به‌دست آمد مغایرت داشت (۶).

Jabalamei M و همکاران در سال ۲۰۱۲ اثر میدازولام ۳۰ میکروگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن وریدی، اندانسترون و میدازولام در ترکیب با اندانسترون برای درمان تهوع و استفراغ حین و بعد از عمل سزارین با بی‌حسی داخل نخاعی در خانم‌های باردار را

به‌تنهایی بر روی تهوع و استفراغ بعد از عمل مؤثرتر است. ما در مطالعه خود از ۲ میلی‌گرم میدازولام و در بیماران تحت سزارین با بی‌حسی داخل نخاعی استفاده کردیم و نهایتاً به نتایج مشابهی دست‌یافتیم. علت استفاده از دوز کم‌تر احتمال بروز آپنه در این بیماران بود (۲۳).

Abdelhamid SA و همکاران در سال ۲۰۱۴ در مطالعه‌ای اثر پیشگیرانه میدازولام ۰/۰۷۵ میکروگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن و اندانسترون ۸ میلی‌گرم را با اندانسترون به‌تنهایی بر روی تهوع و استفراغ بیمارانی که تحت عمل جاگذاری بالون داخل معده قرار گرفتند بررسی کردند. در بیمارانی که هر دو دارو را دریافت کرده بودند نسبت به اندانسترون تنها، بروز تهوع و استفراغ کم‌تر بود. نتیجه بررسی با نتایج حاصل از مطالعه ما مشابه است. گو اینکه ما از دوز کم‌تر میدازولام و اندانسترون استفاده کردیم (۲۴).

مطالعه حال نشان داد که میدازولام ۲ میلی‌گرم وریدی، نتوانست به‌اندازه اندانسترون ۴ میلی‌گرم وریدی و همراه با میدازولام، میزان تهوع و استفراغ حین و بعد از عمل در ریکاوری بیماران تحت سزارین با بی‌حسی داخل نخاعی را کاهش دهد. به نظر می‌رسد که انفوزیون میدازولام به دنبال دوز یکجا بتواند تأثیر بیشتری در این‌باره داشته باشد که بروز دپرسیون تنفسی از خطرات آن محسوب می‌شود. درنهایت می‌توان به این نتیجه رسید که مطالعات بیشتر در اعمال جراحی متنوع‌تر و با تعداد بیماران بیشتر شاید بتواند نتایج مطلوب‌تری را به همراه داشته باشد تا در صورت استفاده از میدازولام حین عمل به‌عنوان داروی مؤثر در پیشگیری تهوع و استفراغ، از اثرات آرام‌بخشی آن نیز بهره جست.

بررسی کردند. نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه آن‌ها با یافته‌های ما مشابه بود. میدازولام همراه با اندانسترون در جلوگیری از تهوع و استفراغ مؤثرتر از میدازولام تنها بود (۱۴).

Shahriari A و همکاران در سال ۲۰۰۹ اثرات پیشگیرانه دوز بولوس میدازولام (۲ میلی‌گرم وریدی) و متوکلوپرامید (۱۰ میلی‌گرم وریدی) در کاهش علائم تهوع و استفراغ در هنگام عمل سزارین تحت بی‌حسی نخاعی را بررسی کردند. در گروه میدازولام تهوع و استفراغ حین عمل کم‌تر بود که این یافته با نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه ما مغایرت دارد. البته ما در مطالعه‌مان از اندانسترون بجای متوکلوپرامید استفاده کردیم. در مطالعه آن‌ها ۳۰ درصد از بیماران دچار دپرسیون تنفسی شدند که با تحریک گفتاری برطرف شد و این در صورتی است که ما در مطالعه‌مان به این عارضه برخورد نکردیم (۲۱).

تهوع و استفراغ حین عمل در زنان حامله که تحت اعمال جراحی شکم با بی‌حسی داخل نخاعی قرار می‌گیرند، بیشتر دیده می‌شود. تغییرات فیزیولوژیکی که در حین حاملگی اتفاق می‌افتد می‌تواند عامل مهمی در بروز بیشتر این عارضه باشد. این تغییرات به‌واسطه افزایش پروژسترون در بدن زنان حامله و به دنبال آن شل شدن عضلات صاف، کاهش حرکات دستگاه گوارشی و کاهش تون اسفنکتر تحتانی مری را موجب می‌شود (۲۲).

Honarmand A و همکاران در سال ۲۰۱۶ تأثیر پیشگیرانه میدازولام (۰/۷۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن) و اندانسترون ۴ میلی‌گرم بر تهوع و استفراغ بعد از جراحی گوش میانی را بررسی کرده و دریافتند که استفاده هر دو دارو با هم از هرکدام از آن‌ها

## References:

1. Watcha MF and White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162–84.
2. Rabey PG, Smith G. Anaesthetic factors contributing to postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69: 40S–45S.
3. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693–700.
4. Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Habib AS, et al. Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2007; 105: 1615–28.
5. Apfel CC, Bacher A, Biedler A, Danner K, Danzeisen O, Eberhart LH, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2441–51.
6. Tarhan O, Canbay O, Celebi N, Uzun S, Sahin A, Coşkun F, et al. Subhypnotic doses of midazolam prevent nausea and vomiting during spinal anesthesia for cesarean section. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73: 629–33.
7. Pan PH, Moore CH. Comparing the efficacy of prophylactic metoclopramide, ondansetron, and

- placebo in cesarean section patients given epidural anesthesia. *J Clin Anesth* 2001; 13: 430-5.
8. Hesketh PJ. Comparative review of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest* 2000;18(2):163-73.
9. Leeseer J, Lip H. Prevention of postoperative nausea and vomiting using ondansetron, a new, selective, 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Anesth Analg* 1991;72(6):751-5.
10. Scuderi P, Wetchler B, Sung YF, Mingus M, DuPen S, Claybon L, et al. Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with the 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron. *Anesthesiology* 1993; 78: 15-20.
11. Allonen H, Ziegler G, Klotz U. Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981, 30(5): 653-61.
12. Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Lochniskar A, Shader RI. Pharmacokinetics of benzodiazepine hypnotics. *Pharmacology* 1983;27 Suppl 2:70-5.
13. Ho KM, Ismail H. Use of intrathecal midazolam to improve perioperative analgesia: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36: 365-73.
14. Jabalameli M, Honarmand A, Safavi M, Chitsaz M. Treatment of postoperative nausea and vomiting after spinal anesthesia for cesarean delivery: A randomized, double-blinded comparison of midazolam, ondansetron, and a combination. *Adv Biomed Res* 2012; 1: 2.
15. Phillis JW, Bender AS, Wu PH. Benzodiazepines inhibit adenosine uptake into rat brain synaptosomes. *Brain Res* 1980; 195: 494-8.
16. Takada K, Murai T, Kanayama T, Koshikawa N. Effects of midazolam and Flunitrazepam on the release of dopamine from rat striatum measured by in vivo microdialysis. *Br J Anaesth* 1993; 70: 181-5.
17. Di Florio T. The use of midazolam for persistent postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care* 1992; 20: 383-6.
18. Crowe S. Midazolam: an anti-emetic? *Anaesthesia* 2002; 57: 830-1.
19. Bauer KP, Dom PM, Ramirez AM, O'Flaherty JE. Preoperative intravenous Midazolam: benefits beyond anxiolysis. *J Clin Anesth* 2004; 16: 177-83.
20. Rasooli S, Moslemi F, Khaki A. Effect of Sub hypnotic Doses of Propofol and Midazolam for Nausea and Vomiting During Spinal Anesthesia for Cesarean Section. *Anesth Pain Med* 2014;4(4):e19384.
21. Shahriari A, Khooshideh M, Heidari MH. Prevention of nausea and vomiting in caesarean section under spinal anesthesia with midazolam or metoclopramide? *J Pak Med Assoc* 2009; 59(11): 756-9.
22. Seyedhejazi M, Eydi M, Ghojzadeh M, Nejati A, Ghabili K, Golzari SE, et al. Propofol for laryngeal mask airway insertion in children: Effect of two different doses. *Saudi J Anaesth* 2013; 7(3): 266-9.
23. Honarmand A, Safavi M, Chegeni M, Hirmanpour A, Nazem M, Sarizdi SH. Prophylactic antiemetic effects of Midazolam, Ondansetron, and their combination after middle ear surgery. *J Res Pharm Pract* 2016;5(1): 16-21.
24. Abdelhamid SA, Kamel MS. A prospective controlled study to assess the antiemetic effect of midazolam following intragastric balloon insertion. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014;30(3): 383-6.

## COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF INTRAVENOUS MIDAZOLAM WITH ONDANSETRON ON NAUSEA AND VOMITING IN CESAREAN SECTIONS WITH SPINAL ANESTHESIA

Shahryar Sane<sup>1</sup>, Alireza Mahoori<sup>1\*</sup>, Nazli Karami<sup>1</sup>, Hedyeh Rezaei<sup>4</sup>, Mahsa Rezapour<sup>5</sup>

Received: 09 Feb, 2017; Accepted: 04 May, 2017

### Abstract

**Background & Aims:** Nausea and vomiting during spinal anesthesia for elective cesarean delivery is a common finding and may occur in up to 80% of patients. The aim of the present study was to compare efficacy of using intravenous midazolam alone, ondansetron, and midazolam in combination with ondansetron for prevention of nausea and vomiting during and after cesarean delivery in parturient that underwent spinal anesthesia.

**Materials & Methods:** In a double-blind study, 126 women undergoing elective caesarean section under spinal anesthesia (using 0.5% bupivacaine 12.5 mg) were allocated randomly to receive midazolam 2 mg (n=42), ondansetron 4 mg (n=42) or midazolam and ondansetron (n=42) after the clamping umbilical cord. The frequency of nausea and vomiting during and after surgery in recovery room were recorded.

**Results:** The frequency of intraoperative nausea and vomiting was lower in the O (28.6, 7.1%) and MO (26.2, 16.7%) groups compared with M (50, 31%) group (P=0.04, P=0.006). The frequency of nausea and vomiting after surgery in recovery room was lower in the O (4.8, 19 %) and MO (11.9, 7.1%) groups compared with M(38.1, 23,8 %) group (P=0.01, P=0.03). Metoclopramide consumption was lower in O and MO groups compared with M group (P=0.02). There was no difference in mean arterial pressure and pulse rate between three groups during the surgery at times measured.

**Conclusion:** A bolus dose of midazolam (2 mg) was not effective than ondansetron (4mg) and ondansetron plus midazolam (O 4 and M 2 mg) for the prevention of nausea and vomiting in parturient patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia during and after surgery in recovery room; however, further studies are needed.

**Keywords:** Ondansetron, Midazolam, Cesarean, Nausea, Vomiting, Spinal anesthesia

**Address:** Anesthesiology and Intensive Care Department, Faculty of Medicine, Imam Khomeini Teaching Hospital, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

**Tel:** +989143416531

**Email:** ar\_mahoori@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2017; 28(3): 162 ISSN: 1027-3727

<sup>1</sup> Assistant Professor, Anesthesiology and Intensive Care Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>2</sup> Professor, Anesthesiology and Intensive Care Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)

<sup>3</sup> Assistant Professor, Anesthesiology and Intensive Care Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>4</sup> Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>5</sup> General Practitioner, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran