

## بررسی مقایسه‌ای تأثیر تزریق پیش داروی دگزامتازون، میدازولام و اندانسترون وریدی به تنهایی، ترکیبی و دارونما بر شدت لرز حین و بعد از عمل به دنبال بی‌حسی نخاعی در اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی

محمد رضا صفوی<sup>۱</sup>، عظیم هنرمند<sup>۱</sup>، فاطمه حسینی<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** با توجه به اهمیت لرز به عنوان عارضه‌ی مهمی در بیماران پس از بی‌حسی نخاعی، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثربخشی تزریق سه داروی دگزامتازون، میدازولام و اندانسترون به تنهایی و در ترکیب با یکدیگر، بر لرز بیماران انجام شد.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۱۷۹ بیمار کاندید جراحی ارتوپدی اندام تحتانی که طی سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ به بیمارستان کاشانی مراجعه کرده بودند، شرکت نمودند. بیماران به پنج گروه دریافت‌کننده‌ی میدازولام، اندانسترون، دگزامتازون، ترکیب سه دارو و دارونما تقسیم شدند. شدت لرز و اطلاعات همودینامیک در بیماران مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها بر اساس درجه‌ی حرارت مرکزی و محیطی در زمان‌های قبل از بی‌حسی نخاعی و ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ دقیقه پس از آن وجود نداشت ( $P > 0/05$ ). تفاوت بین گروه‌ها بر اساس شدت لرز در زمان‌های ۱۵ دقیقه‌ی اول، دوم، سوم و چهارم، معنی‌دار بود ( $P < 0/001$ )؛ به طوری که شدت لرز در گروه دارونما بیشتر بود و بین سایر گروه‌ها نیز اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ( $P < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** ترکیب سه داروی میدازولام، دگزامتازون و اندانسترون می‌تواند بر کنترل لرز پس از اعمال جراحی ارتوپدی با بی‌حسی نخاعی، تأثیر داشته باشد.

**واژگان کلیدی:** میدازولام، دگزامتازون، اندانسترون، لرز، ارتوپدی

**ارجاع:** صفوی محمد رضا، هنرمند عظیم، حسینی فاطمه. بررسی مقایسه‌ای تأثیر تزریق پیش داروی دگزامتازون، میدازولام و اندانسترون وریدی به تنهایی، ترکیبی و دارونما بر شدت لرز حین و بعد از عمل به دنبال بی‌حسی نخاعی در اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۱۸): ۱۸۹-۱۸۲

### مقدمه

کاتکولامین‌ها در سیستم گردش خون اشاره کرد (۲-۳) که در افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی در دست‌آفرین است. مکانیسم ایجاد لرز در بیماران تحت عمل جراحی بیشتر به دلیل از دست دادن حرارت حین عمل، افزایش تون سمپاتیک، درد و ترشح سیستمیک پیروژن‌ها است (۴). بی‌حسی نخاعی به طور معنی‌داری منجر به اختلال سیستم کنترل دما با مهار تونیک وازوکانستریکتیو که نقش مهمی در تنظیم دمای بدن دارد، می‌شود (۵).

برای کنترل لرز پس از عمل، از روش‌های مختلفی استفاده می‌شود که ساده‌ترین آن، گرم نگهداشتن بیمار است. داروهایی که برای کنترل لرز در بیماران پس از بی‌حسی نخاعی استفاده می‌شود، به

بی‌حسی نخاعی، یکی از روش‌های متداول بیهوشی در اعمال جراحی به شمار می‌رود که استفاده از آن به صورت روزافزون در حال افزایش و گسترده شدن است (۱). یکی از مهم‌ترین و آزاردهنده‌ترین عوارض بی‌حسی نخاعی، بروز لرز پس از بی‌حسی نخاعی در بیماران می‌باشد که به علت مختل شدن موقت توانایی بدن در تنظیم حرارت اتفاق می‌افتد و عوارض دیگری را با خود به دنبال دارد که از آن جمله می‌توان به افزایش مصرف اکسیژن، افزایش ضربان قلب، تغییرات همودینامیک، افزایش فشار داخل مغز، افزایش مصرف اکسیژن و تولید دی‌اکسیدکربن، افزایش برون‌دهی قلبی و رهایی

۱- استاد، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه و گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

استفاده از نرم افزار تصادفی ساز Random Allocation به پنج گروه مداخله تقسیم شدند. گروه اول ۳۵ میکروگرم میدازولام داخل وریدی معادل با ۳ میلی گرم برای فرد ۷۰ کیلوگرمی، گروه دوم ۸ میلی گرم اندانسترون وریدی، گروه سوم ۰/۱ میلی گرم دگزامتازون به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، گروه چهارم ترکیب ۰/۱ میلی گرم دگزامتازون به ازای هر کیلوگرم وزن بدن + ۸ میلی گرم اندانسترون وریدی + ۳۵ میکروگرم میدازولام داخل وریدی و گروه پنجم در زمان های مساوی با سایر گروه ها ۴ سی سی نرمال سالین (دارونما) دریافت نمود. تمام داروها به صورت وریدی و شماره گذاری بر روی هر کدام به منظور کورسازی در مطالعه تزریق گردید. لازم به ذکر است که بیماران، فرد تجویز کننده داروها، فرد ثبت کننده اطلاعات و فرد تحلیل گر، از نوع گروه ها بی خبر بودند و گروه ها به صورت شماره‌ی ۱ تا ۵ برای آن‌ها تعیین شده بود.

قبل از عمل جراحی، بیماران پیش دارو دریافت نکردند. در هنگام ورود، همه‌ی بیماران کاتتر داخل وریدی جهت تزریق ترکیبات مورد مطالعه داشتند. ۳۰ دقیقه قبل از بی حسی موضعی، رینگ لاکتات گرم شده (۳۷ درجه‌ی سانتی گراد) با سرعت ۱۰ سی سی بر کیلوگرم وزن در ساعت به بیماران تزریق شد و سپس سرعت آن به ۶ سی سی بر کیلوگرم وزن در ساعت کاهش یافت.

قبل از تزریق داخل نخاعی و با فواصل ۱۵ دقیقه بعد از بی حسی، دمای بدن (دمای گوش و دمای زیر بغل) به وسیله‌ی دماسنج های گوش و زیر بغل (OMRON, Medizintechnik, آلمان) ثبت گردید. دمای محیط نیز با دماسنج دیواری اندازه گیری شد و در ۲۴ درجه‌ی سانتی گراد و رطوبت ثابت نگهداری شد. اکسیژن مکمل با سرعت ۵ لیتر در دقیقه از طریق ماسک صورت در طی جراحی داده شد.

بی حسی در فضای زیرعنکبوتیه و بین مهره‌های L<sub>3</sub> و L<sub>4</sub> یا L<sub>4</sub> و L<sub>5</sub> ایجاد شد. ۱۵ میلی گرم مارکائین ۵ درصد با سرعت ۲ سی سی بر ثانیه با سوزن ۲۲G Quincke spinal جهت کاهش سردرد پس از بی حسی نخاعی تزریق گردید. بعد از تزریق داخل نخاعی، داروهای مورد بررسی به صورت تزریق داخل وریدی مستقیم به بیماران داده شد که در ادامه آمده است.

داروهای درمانی مورد استفاده با ۴ میلی لیتر نرمال سالین رقیق شد و توسط متخصص بیهوشی که نسبت به گروه بندی اطلاعی نداشت، در سرنگ های کد شده تزریق گردید. داده ها نیز توسط متخصص دوم که هیچ اطلاعی از کدها نداشت، جمع آوری شد.

قبل از شروع جراحی، با استفاده از یک سوزن سرنگ ۲ سی سی و با تحریک پوست از اندام تحتانی تا زائیده‌ی گزیفوئید، حس درماتوم های اندام های تحتانی بررسی گردید. ۵ دقیقه پس از بی حسی

طور عمده در دو دسته‌ی کلی داروهای مخدر (مانند ترامادول) و غیر مخدر جای می گیرند که می توانند باعث تهوع و استفراغ نیز شوند. استفاده از داروهای مختلف، نتایج متفاوتی را به همراه داشته (۶-۷) و تاکنون روش قطعی برای مقابله با لرز پس از بی حسی نخاعی ارایه نشده است. مطالعات متفاوت، اثربخشی استفاده از داروهای دگزامتازون، میدازولام و اندانسترون پس از القای بی حسی نخاعی و هر کدام به تنهایی را گزارش کرده اند که با مکانسیم های مختص خود، منجر به کاهش لرز در بیماران می شود (۸-۱۲). مکانسیم میدازولام به عنوان پروپیلاکسی از لرز شاید به دلیل مهار گیرنده های اثر ضد اضطرابی و مکانسیم مؤثر برای اندانسترون، مهار گیرنده‌ی ۵HT<sub>3</sub> است (۱۳-۱۴). برخی تحقیقات در مورد اثربخشی داروهای ترامادول و کتامین در کنترل لرز در بی حسی نخاعی صورت گرفته (۱۵)، اما تاکنون پژوهشی به بررسی ترکیب این سه دارو در کاهش لرز بیماران تحت بی حسی نخاعی در اعمال جراحی ارتوپدی نپرداخته است. بنابراین، با توجه به اهمیت لرز به عنوان عارضه‌ی مهمی در بیماران پس از بی حسی نخاعی، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثربخشی تزریق سه داروی دگزامتازون، میدازولام و اندانسترون به تنهایی و در ترکیب با یکدیگر بر لرز بیماران انجام شد.

## روش ها

این تحقیق از نوع کارآزمایی بالینی دو سو کور، تصادفی سازی شده و همراه با گروه شاهد بود که بر روی ۱۷۹ بیمار کاندید اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی مراجعه کننده به بیمارستان کاشانی طی سال های ۹۶-۱۳۹۵ انجام گرفت. معیارهای ورود به پژوهش شامل تمام بیماران بالغ ۱۸ تا ۶۰ ساله‌ی کاندید اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی بود که در جراحی آن‌ها از روش بی حسی نخاعی استفاده شده بود و نمره‌ی I یا II در American Society of Anesthesiologists (ASA) داشتند. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل ابتلا به کم کاری و پرکاری تیروئید، بیماری های قلبی- تنفسی و اختلالات روان شناختی، دمای پایه‌ی کمتر از ۳۶ درجه‌ی سانتی گراد یا بیشتر از ۳۸ درجه‌ی سانتی گراد، سابقه‌ی مصرف الکل یا مواد مخدر، استفاده از داروهای گشادکننده‌ی عروق یا داروهای تأثیرگذار در تنظیم دمای بدن و حساسیت به داروهای تجویز شده بود. تغییر روش بیهوشی، نیاز به انتقال خون در طی جراحی و عدم تمایل بیمار به ادامه‌ی شرکت در تحقیق به هر دلیلی نیز به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

بیماران کاندید اعمال جراحی انتخابی، به صورت تصادفی و با

صورت وجود، ۱۰ میلی گرم متوکلوپرامید تجویز شد، توهم یا خیال (به تجربه‌ی حسی غلط و کاذبی گفته می‌شود که بیمار می‌بیند، می‌شنود، می‌بوید یا می‌چشد و چیزی را احساس می‌کند که وجود ندارد)، کند تپشی (کاهش ضربان قلب به کمتر از ۵۰ ضربه در دقیقه)، تند تپشی و نیستاکموس ثبت شد. همه‌ی بیماران در طی عمل با دراپه‌های جراحی بر روی قفسه‌ی سینه، ران و ساق پا پوشانده شدند و بعد از جراحی یک ملحفه‌ی نخی بر روی همه‌ی بدن آنان کشیده شد. با در نظر گرفتن قدرت آزمون ۸۰ درصد ( $\beta = 2$ ) و خطای نوع اول  $\alpha = 0/05$  و همچنین، با قرار دادن  $d = 0/5$  و  $S_1 = 0/5$  و  $S_2$  و با استفاده از فرمول حجم نمونه‌ی مقایسه‌ی دو میانگین (۱۴)، حجم نمونه برای هر گروه ۳۵ نفر به دست آمد. داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت درصد و فراوانی گزارش شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های Repeated measures ANOVA, Friedman, One-Way ANOVA version 24, IBM Corporation, ) ۲۴ و نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی (Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک مشارکت‌کنندگان گروه‌های مورد بررسی در جدول ۱ آمده است. اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها بر اساس درجه‌ی حرارت مرکزی و محیطی در زمان‌های قبل از بی‌حسی و ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ دقیقه بعد از آن وجود نداشت ( $P > 0/050$ ) (شکل‌های ۱ و ۲). همچنین، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها بر اساس فشار متوسط شریانی، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن در زمان‌های قبل از بی‌حسی و ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۳۰ دقیقه پس از آن مشاهده نشد ( $P > 0/050$ ).

نخاعی نیز بی‌حسی اندام با تحریک آهسته‌ی نوک سوزن در اندام تحتانی بررسی شد تا اطمینان حاصل شود که سطح بی‌حسی تا کجا بالا رفته است (از سطح زایدی گزیفویید که در حد ۶T است، بالاتر نرفته باشد که در این صورت بی‌حسی نخاعی سطح بالا را رد می‌کنیم. به این تست، Pinprick test می‌گویند).

ضربان قلب، فشار متوسط شریانی، اشباع اکسیژن شریانی و درجه‌ی حرارت مرکزی و محیطی قبل از تزریق داخل نخاعی و در دقایق ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ پس از تزریق ثبت گردید.

در طی جراحی، وجود لرز به وسیله‌ی یک مشاهده‌گر که نسبت به داروهای تزریقی در مطالعه اطلاعی نداشت، با فواصل ۱۰ دقیقه پیگیری و ثبت شد. لرز با استفاده از مقیاس Chu و Tsai که خودشان آن را اعتباریابی نمودند (۱۶)، درجه‌بندی گردید. بر این اساس، به نداشتن لرز نمره‌ی صفر، لرزش پلورتیک و وازوکانسرتیو محیطی که با چشم قابل دیدن نباشد: نمره‌ی ۱، لرزش تنها در یک گروه عضلانی: نمره‌ی ۲، لرزش در بیش از یک گروه عضلانی، اما نه در همه‌ی بدن: نمره‌ی ۳ و لرزش در همه‌ی بدن: نمره‌ی ۴ اختصاص یافت.

اگر ۱۵ دقیقه پس از بی‌حسی نخاعی و تزریق دز پروپیلکتیک یکی از داروهای مورد نظر، درجه‌ی ۳ و یا ۴ لرز ثبت می‌گردید، پروپیلکتسی نامناسب تلقی می‌شد و ۲۵ میلی‌گرم مپریدین به صورت داخل وریدی تزریق می‌شد.

هوشیاری نیز در مقیاس پنج درجه‌ای کاملاً هوشیار: نمره‌ی ۱، کمی خواب‌آلود: نمره‌ی ۲، چشم‌ها بسته است اما پاسخ به فرمان‌ها می‌دهد: نمره‌ی ۳، چشم‌ها بسته است اما تحریک عضلانی خفیف دارد: نمره‌ی ۴، چشم‌ها بسته است و تحریک عضلانی خفیف ندارد: نمره‌ی ۵ ارزیابی شد (۱۷).

عوارض جانبی شامل کاهش فشار خون (کاهش بیشتر از ۲۰ درصد فشار متوسط شریانی نسبت به پایه)، تهوع و استفراغ (در

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران در گروه‌های مورد بررسی

متغیر	دگزامتازون (۳۶ نفر)	میدازولام (۳۶ نفر)	اندانسترون (۳۵ نفر)	توکبیبی (۳۷ نفر)	دارونما (۳۵ نفر)	مقدار P
	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	
سن (سال)	۴۴/۱۶ $\pm$ ۱۶/۸۳	۴۹/۹۴ $\pm$ ۱۷/۶۴	۴۹/۷۰ $\pm$ ۱۷/۸۰	۴۱/۸۹ $\pm$ ۱۶/۷۸	۵۰/۴۸ $\pm$ ۱۵/۹۰	۰/۱۰۰
وزن (کیلوگرم)	۷۳/۸۵ $\pm$ ۹/۹۱	۷۳/۰۱ $\pm$ ۱۲/۳۴	۶۹/۰۸ $\pm$ ۱۲/۵۱	۷۴/۲۷ $\pm$ ۱۰/۱۲	۷۱/۳۱ $\pm$ ۱۲/۷۳	* ۰/۲۹۰
قد (سانتی‌متر)	۱۷۳/۰۲ $\pm$ ۸/۱۱	۱۷۰/۰۲ $\pm$ ۷/۷۱	۱۶۸/۹۴ $\pm$ ۸/۹۰	۱۷۲/۵۱ $\pm$ ۷/۵۴	۱۶۹/۸۰ $\pm$ ۷/۴۸	* ۰/۱۳۰
طول مدت عمل (ساعت)	۱/۳۳ $\pm$ ۰/۳۹	۱/۱۹ $\pm$ ۰/۴۵	۱/۴۱ $\pm$ ۰/۴۲	۱/۳۵ $\pm$ ۰/۵۹	۱/۳۲ $\pm$ ۰/۴۵	* ۰/۴۱۰
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
جنسیت	۲۹ (۸۰/۶)	۲۴ (۶۶/۷)	۲۰ (۵۷/۱)	۲۸ (۷۵/۷)	۲۶ (۷۴/۳)	۰/۲۱۰
	۷ (۱۹/۴)	۱۲ (۳۳/۳)	۱۵ (۴۲/۹)	۹ (۲۴/۳)	۹ (۲۵/۷)	

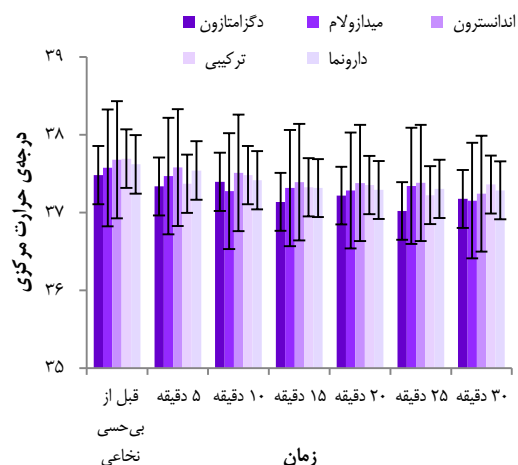
\*عدم وجود اختلاف معنی‌دار

ترکیبی، میدازولام، اندانسترون، دگزامتازون و دارونما نسبت به مقدار پایه کاهش معنی داری را نشان داد ( $P < 0/001$ ). همچنین، بین گروه‌ها اختلاف معنی داری بر اساس سطح هوشیاری در ۱۵ دقیقه‌ی اول، دوم، سوم و چهارم وجود داشت ( $P < 0/001$ )؛ بدین معنی که سطح هوشیاری بیماران در گروه میدازولام کمتر از سایر گروه‌ها بود. از جمله عوارض گزارش شده می‌توان به ۵ مورد خارش، ۹ مورد افت فشار خون و ۱ مورد تهوع اشاره کرد. بر این اساس، بین گروه‌ها اختلاف معنی داری بر اساس میزان عوارض بعد از بی‌حسی مشاهده نشد ( $P > 0/050$ ) (جدول ۲).

### بحث

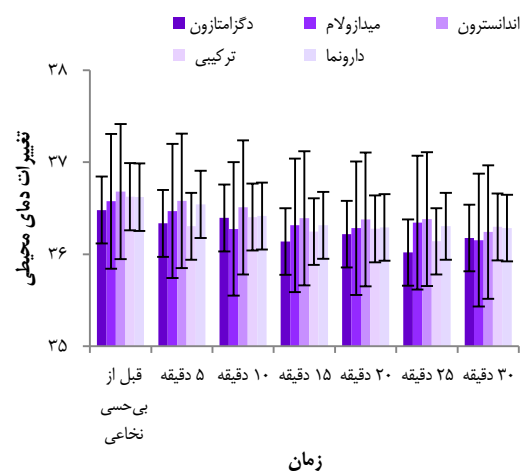
لرز پس از عمل جراحی و به خصوص پس از بی‌حسی نخاعی، به عنوان معضل مهمی در بیماران شناخته می‌شود که می‌تواند باعث بروز مشکلاتی از جمله افزایش تعداد ضربان قلب، افزایش نیاز قلب به اکسیژن و افزایش فشار داخل مغز شود. پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر سه داروی دگزامتازون، میدازولام و اندانسترون به صورت جداگانه و ترکیب با یکدیگر بر روی لرز بعد از بی‌حسی نخاعی در بیمارانی که تحت عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی قرار گرفته بودند، انجام گردید. بر اساس نتایج به دست آمده، اختلاف معنی داری بین استفاده از داروهای مختلف بر روی درجه‌ی حرارت محیطی و مرکزی بدن وجود نداشت. همچنین، شدت لرز در گروه دارونما بالاتر از سایر گروه‌ها و در گروه ترکیبی کمتر از سایر گروه‌ها بود؛ به طوری که شدت لرز در گروه دارونما بالاتر از دگزامتازون، در گروه دگزامتازون بالاتر از اندانسترون و در گروه اندانسترون بالاتر از میدازولام گزارش گردید. تاکنون مطالعات مختلفی با هدف بررسی تأثیر داروهای مختلف از جمله مخدرها بر لرز پس از بیهوشی انجام شده است که نتایج آن‌ها قابل توجه می‌باشد (۱۳، ۱۱).

نتایج تحقیق Miller و همکاران نشان داد، بیمارانی که قبل از بیهوشی دگزامتازون گرفته بودند، نسبت به بیمارانی که دارونما دریافت کرده بودند، مقدار لرز کمتری داشتند، اما در پژوهش آنان همه‌ی بیماران قبل از عمل جراحی اندانسترون نیز دریافت کرده بودند (۲). در مطالعه‌ی دیگری که بر روی ۱۲۳ بیمار تحت عمل تیروئیدکتومی انجام شده بود، بیماران تحت دریافت ۲ میلی‌لیتر دگزامتازون ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و همچنین، ۲ میلی‌لیتر راموسترون ۰/۱۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر قرار گرفتند. تفاوت معنی داری بین مقدار بروز لرز پس از عمل جراحی بین بیماران دریافت‌کننده‌ی راموسترون و دریافت‌کننده‌ی دگزامتازون وجود نداشت، اما از نظر شدت لرز، بیمارانی که راموسترون دریافت کرده بودند، شدت لرز کمتری را تجربه کردند (۱۸).



شکل ۱. تغییرات درجه‌ی حرارت مرکزی در زمان‌های مختلف داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شده است.

بر اساس نتایج آزمون Repeated measures ANOVA. تغییرات درجه‌ی حرارت، فشار متوسط شریانی، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن به طور کلی و در هر گروه به صورت مجزا قبل از بی‌حسی و در زمان‌های ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق معنی دار بود ( $P < 0/001$ ).



شکل ۲. تغییرات دمای محیطی در زمان‌های مختلف داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شده است.

شدت لرز با استفاده از مقیاس Tsai و Chu هر ۱۵ دقیقه بعد از بی‌حسی نخاعی بررسی گردید و اختلاف معنی داری بین گروه‌ها بر اساس شدت لرز در زمان‌های ۱۵ دقیقه‌ی اول، دوم، سوم و چهارم وجود داشت ( $P < 0/001$ )؛ به طوری که شدت لرز در گروه دارونما بیشتر بود. بین سایر گروه‌ها نیز تفاوت معنی داری بر اساس شدت لرز مشاهده شد ( $P < 0/001$ )؛ به گونه‌ای که به ترتیب در گروه‌های

جدول ۲. شدت لرز، سطح هوشیاری و عوارض در بیماران گروه‌های مختلف

متغیر	زمان	درجه	دگزامتازون (نفر ۳۶)	میدازولام (نفر ۳۶)	اندانسترون (نفر ۳۵)	ترکیبی (نفر ۳۷)	دارونما (نفر ۳۵)	مقدار P
شدت لرز	۱۵ دقیقه اول	صفر	۳۶ (۱۰۰)	۳۶ (۱۰۰)	۳۵ (۱۰۰)	۳۷ (۱۰۰)	۷ (۲۰/۰)	$^{**}<0/001$
		۲	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲۸ (۸۰/۰)	
۱۵ دقیقه دوم	صفر	صفر	۳۶ (۱۰۰)	۳۵ (۹۷/۲)	۳۵ (۱۰۰)	۳۷ (۱۰۰)	۷ (۲۰/۰)	$^{**}<0/001$
		۲	۰	۱ (۲/۸)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲۸ (۸۰/۰)	
۱۵ دقیقه سوم	صفر	صفر	۳۵ (۹۷/۲)	۳۵ (۹۷/۲)	۳۵ (۱۰۰)	۳۶ (۹۷/۳)	۵ (۱۴/۳)	$^{**}<0/001$
		۱	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۵ (۱۴/۳)	
		۲	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۲/۷)	۲۳ (۶۵/۷)	
		۳	۱ (۲/۸)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	
		۴	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۵/۷)	
۱۵ دقیقه چهارم	صفر	صفر	۳۴ (۹۴/۴)	۳۶ (۱۰۰)	۳۵ (۱۰۰)	۳۵ (۹۴/۶)	۴ (۱۱/۴)	$^{**}<0/001$
		۱	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۵ (۱۴/۳)	
		۲	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲۳ (۶۵/۷)	
		۳	۲ (۵/۶)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۲/۷)	۰ (۰)	
		۴	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۲/۷)	۳ (۸/۶)	
سطح هوشیاری	۱۵ دقیقه اول	۱	۳۰ (۱۰۰)	۱۶ (۵۳/۳)	۲۴ (۱۰۰)	۲۷ (۸۷/۱)	۲۹ (۱۰۰)	$^{**}<0/001$
		۲	۰ (۰)	۳ (۱۰/۰)	۰ (۰)	۲ (۶/۵)	۰ (۰)	
		۳	۰ (۰)	۳ (۱۰/۰)	۰ (۰)	۲ (۶/۵)	۰ (۰)	
		۴	۰ (۰)	۸ (۲۶/۷)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	
۱۵ دقیقه دوم	صفر	۱	۳۰ (۱۰۰)	۱۳ (۴۱/۹)	۲۵ (۸۹/۳)	۲۳ (۷۱/۹)	۳۴ (۱۰۰)	$^{**}<0/001$
		۲	۰ (۰)	۲ (۶/۵)	۱ (۳/۶)	۴ (۱۲/۵)	۰ (۰)	
		۳	۰ (۰)	۵ (۱۶/۱)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	
		۴	۰ (۰)	۱۱ (۳۵/۵)	۲ (۷/۱)	۵ (۱۵/۶)	۰ (۰)	
۱۵ دقیقه سوم	صفر	۱	۳۰ (۱۰۰)	۹ (۲۶/۵)	۲۵ (۸۶/۲)	۲۲ (۶۶/۷)	۳۵ (۱۰۰)	$^{**}<0/001$
		۲	۰ (۰)	۵ (۱۴/۷)	۲ (۶/۹)	۵ (۱۵/۲)	۰ (۰)	
		۳	۰ (۰)	۱ (۲/۹)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	
		۴	۰ (۰)	۱۹ (۵۵/۹)	۲ (۶/۹)	۶ (۱۸/۲)	۰ (۰)	
۱۵ دقیقه چهارم	صفر	۱	۳۰ (۱۰۰)	۱۰ (۲۹/۴)	۲۵ (۸۶/۲)	۲۲ (۶۸/۸)	۳۵ (۱۰۰)	$^{**}<0/001$
		۲	۰ (۰)	۴ (۱۱/۸)	۲ (۶/۹)	۴ (۱۲/۵)	۰ (۰)	
		۴	۰ (۰)	۲۰ (۵۸/۸)	۲ (۶/۹)	۶ (۱۸/۸)	۰ (۰)	
عوارض	خارش افت فشار خون تهوع	۲ (۵/۶)	۰ (۰)	۲ (۵/۷)	۰ (۰)	۱ (۲/۹)	۰ (۰)	$^{*}0/140$
		۱ (۲/۸)	۳ (۸/۳)	۰ (۰)	۰ (۰)	۴ (۱۱/۴)	۰ (۰)	
		۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۲/۹)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	

$^{**}$  وجود اختلاف معنی‌دار،  $^{*}$  عدم وجود اختلاف معنی‌دار داده‌ها بر اساس تعداد (درصد) گزارش شده است.

اندانسترون و ۸ میلی‌گرم دگزامتازون به صورت جداگانه و ترکیب با یکدیگر را بر میزان تهوع و استفراغ پس از بیهوشی ۹۰ بیمار بررسی نمود و نتیجه‌گیری کرد که ترکیب هر دو دارو با یکدیگر، اثرات ضد تهوع بیشتری نسبت به هر کدام به تنهایی دارد، اما لرز پس از عمل جراحی مورد ارزیابی قرار نگرفت (۱۱).

تحقیقی به بررسی تأثیر اندانسترون بر کاهش لرز پس از عمل جراحی پرداخت و به این نتیجه دست یافت که تزریق ۴ میلی‌گرم اندانسترون به همراه ۰/۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم مپریدین، از لرز پس از عمل جراحی جلوگیری می‌کند و دمای مرکزی بدن بیمار را بالاتر از گروه دارونما نگه می‌دارد (۱۶). پژوهشی تأثیر ۴ میلی‌گرم

اگرچه مطالعه‌ی حاضر محدودیت‌هایی داشت، اما در نوع خود تنها تحقیقی بود که به بررسی اثر سه داروی دگزامتازون، اندانسترون و میدازولام به صورت ترکیب با یکدیگر پرداخت. از جمله محدودیت‌های پژوهش می‌توان به محدود کردن جامعه‌ی آماری به بیمارانی که تحت عمل جراحی اندام تحتانی قرار گرفته بودند، اشاره کرد که فرض می‌شود در صورت باز کردن جامعه‌ی آماری، می‌توان به نتایج بهتری دست یافت و خود ملزم به دارا بودن منابع مالی و انسانی بیشتری می‌باشد. با توجه به اهمیت موضوع لرز پس از اعمال جراحی، در مطالعه‌ی حاضر برای اولین بار به بررسی ترکیب سه داروی دگزامتازون، اندانسترون و میدازولام بر روی لرز پس از بی‌حسی نخاعی در بیماران تحت جراحی اندام تحتانی پرداخته شد که نتایج به دست آمده از آن با یافته‌های تحقیقات پیشین همخوانی داشت و مشخص گردید که ترکیب این سه دارو با یکدیگر، تأثیر بهتری بر کنترل لرز در بیماران دارد.

### تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری حرفه‌ای مصوب معاونت پژوهش و فن‌آوری دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین وسیله از تمام افرادی که در انجام این مطالعه مشارکت نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

نتایج مطالعه‌ی حاکی از آن بود که ترکیب دگزامتازون و راموسترون، بروز و شدت لرز پس از بیهوشی را به صورت معنی‌داری کاهش می‌دهد. بر این اساس، ۱۰۸ بیمار که تحت عمل جراحی تیروئید قرار گرفته بودند، تحت درمان پیش‌گیرانه با راموسترون و دگزامتازون هر کدام به تنهایی و در ترکیب با یکدیگر قرار گرفتند (۱۹) که نتایج به دست آمده با یافته‌های پژوهش حاضر همسو بود. نتایج مطالعه‌ی صفوی و همکاران که بر روی ۱۲۰ بیمار تحت عمل جراحی ارتوپدی انجام شد، نشان داد که تأثیر میدازولام همراه با کتامین نسبت به میدازولام به تنهایی، در پیش‌گیری از لرز پس از عمل جراحی بیشتر بود (۱۲). هیرمن‌پور و همکاران تحقیقی را با هدف بررسی تأثیر دگزامتازون، اندانسترون، کتامین و دارونما بر پیش‌گیری از لرز در زنان تحت سزارین با بیهوشی عمومی انجام دادند و به این نتیجه رسیدند که میزان درجات لرز در بدو ورود و دقایق ۱۰، ۲۰ و ۷۰ ریکآوری، در گروه دارونما بیشتر از سایر گروه‌ها بود، اما بین گروه‌های دگزامتازون، اندانسترون و کتامین تفاوت معنی‌داری بر اساس میزان درجات لرز وجود نداشت (۲۰). در پژوهش ساجدی که بر روی ۵۳۵۴ بیمار کاندید جراحی انتخابی انجام شد، ۱۷۶۹ بیمار (۳۱ درصد) دچار لرز شدند و پنج داروی مپریدین، آلفتانیل، سوفتانیل، فنتانیل و ترامادول برای درمان لرز استفاده گردید. میانگین دمای مجرای گوش قبل و پس از عمل معنی‌دار بود. عوارض ایجاد شده از سوی این پنج دارو بسیار اندک گزارش شد و تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشت (۲۱).

### References

- Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour-Khoury SI, Al Jazzar MD, Alameddine MM, Al-Yaman R, et al. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50(2): 222-7.
- Miller RD, Ward TA, Shiboski SC, Cohen NH. A comparison of three methods of hemoglobin monitoring in patients undergoing spine surgery. *Anesth Analg* 2011; 112(4): 858-63.
- Javaherforoosh F, Akhondzadeh R, Aein KB, Olapour A, Samimi M. Effects of tramadol on shivering post spinal anesthesia in elective cesarean section. *Pak J Med Sci* 2009; 25(1): 12-7.
- Crowley LJ, Buggy DJ. Shivering and neuraxial anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33(3): 241-52.
- Glosten B, Sessler DI, Faure EA, Karl L, Thisted RA. Central temperature changes are poorly perceived during epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 77(1): 10-6.
- Chan AM, Ng KF, Tong EW, Jan GS. Control of shivering under regional anesthesia in obstetric patients with tramadol. *Can J Anaesth* 1999; 46(3): 253-8.
- Do SH. Magnesium: A versatile drug for anesthesiologists. *Korean J Anesthesiol* 2013; 65(1): 4-8.
- Powell RM, Buggy DJ. Ondansetron given before induction of anesthesia reduces shivering after general anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 90(6): 1423-7.
- Sagir O, Gulhas N, Toprak H, Yucel A, Begec Z, Ersoy O. Control of shivering during regional anaesthesia: prophylactic ketamine and granisetron. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51(1): 44-9.
- Honarmand A, Safavi MR. Comparison of prophylactic use of midazolam, ketamine, and ketamine plus midazolam for prevention of shivering during regional anaesthesia: A randomized double-blind placebo controlled trial. *Br J Anaesth* 2008; 101(4): 557-62.
- Sane S, Hasanlui MV, Abbasivash R, Mahoori A, Hashemi ST, Rafiei F. Comparing the effect of intravenous dexamethasone, intravenous ondansetron, and their combination on nausea and vomiting in cesarean section with spinal anesthesia. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 230.
- Safavi M, Honarmand A, Negahban M, Attari M. Prophylactic effects of intrathecal Meperidine and intravenous Ondansetron on shivering in patients undergoing lower extremity orthopedic surgery under spinal anesthesia. *J Res Pharm Pract* 2014; 3(3): 94-9.

13. Bauer KP, Dom PM, Ramirez AM, O'Flaherty JE. Preoperative intravenous midazolam: benefits beyond anxiolysis. *J Clin Anesth* 2004; 16(3): 177-83.
14. Safavi M, Honarmand A, Mohammadsadeqie S. Prophylactic use of intravenous ondansetron versus ketamine - midazolam combination for prevention of shivering during spinal anesthesia: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 207.
15. Lakhe G, Adhikari KM, Khatri K, Maharjan A, Bajracharya A, Khanal H. Prevention of shivering during spinal anesthesia: Comparison between tramadol, ketamine and ondansetron. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2017; 56(208): 395-400.
16. Tsai YC, Chu KS. A comparison of tramadol, amitriptyline, and meperidine for postepidural anesthetic shivering in parturients. *Anesth Analg* 2001; 93(5): 1288-92.
17. Wilson E, David A, MacKenzie N, Grant IS. Sedation during spinal anaesthesia: Comparison of propofol and midazolam. *Br J Anaesth* 1990; 64(1): 48-52.
18. Song YK, Lee C. Effects of ramosetron and dexamethasone on postoperative nausea, vomiting, pain, and shivering in female patients undergoing thyroid surgery. *J Anesth* 2013; 27(1): 29-34.
19. Lee MJ, Lee KC, Kim HY, Lee WS, Seo WJ, Lee C. Comparison of ramosetron plus dexamethasone with ramosetron alone on postoperative nausea, vomiting, shivering and pain after thyroid surgery. *Korean J Pain* 2015; 28(1): 39-44.
20. Hirmanpour A, Talakoub R, Mohammad-Salehi N, Taghian M. A Comparative study on the effect of intravenous dexamethasone, ondansetron, and ketamine in preventing postoperative shivering in cesarean section under general anesthesia. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(423): 310-7. [In Persian].
21. Sajedi P. Comparing the effectiveness of antishivering action of meperidine alfentanil, sufentanil, fentanyl and tramadol after general anesthesia, Shiraz E-Med J 2006; 7(3): 20409.

## Comparison of the Effect of Dexamethasone, Midazolam, and Ondansetron Injection alone, or in Combination, and Placebo on the Severity of Shivering during and after Spinal Anesthesia in Orthopedic Operations of the Lower Limb

Mohammadreza Safavi<sup>1</sup>, Azim Honarmand<sup>1</sup>, Fatemeh Hosseni<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Considering the importance of shivering, as an important complication in patients after spinal anesthesia, in this study, we determined that the effectiveness of injection of three drugs dexamethasone, midazolam, and ondansetron, alone or in combination, on the shivering of patients.

**Methods:** In this clinical trial study, 179 patients undergoing lower limb orthopedic surgeries referring to Kashani hospital, Isfahan, Iran, during the years 2006 to 2007 entered the study. Patients were divided into 5 groups receiving midazolam, ondansetron, dexamethasone, the combination of three drugs, and placebo. The severity of shivering and hemodynamic information were evaluated in patients.

**Findings:** There was no significant difference between the groups according to the central and peripheral temperature at the time before the anesthesia and at 5, 10, 15, 20, 25, and 30 minutes after it ( $P > 0.050$ ). There was a significant difference between the groups based on the severity of shivering during the first, second, third, and fourth fifteen minutes ( $P < 0.001$ ); so that the shivering intensity was higher in the placebo group, and there was a significant difference between the other groups as well. ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Combination of the three drugs midazolam, dexamethasone, and ondansetron in orthopedic surgeries with spinal anesthesia can be associated with controlling of shivering.

**Keywords:** Midazolam, Dexamethasone, Ondansetron, Shivering, Orthopedics

**Citation:** Safavi M, Honarmand A, Hosseni F. Comparison of the Effect of Dexamethasone, Midazolam, and Ondansetron Injection alone, or in Combination, and Placebo on the Severity of Shivering during and after Spinal Anesthesia in Orthopedic Operations of the Lower Limb. J Isfahan Med Sch 2019; 37(518): 182-9.

1- Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center AND Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Fatemeh Hosseni, Email: baran.Fh@gmail.com