

## پونکسیون تخمدان با استفاده از میدازولام

دکتر شکوفه بهداد<sup>۱</sup> - دکتر ویدا آیت‌اللهی<sup>۲</sup> - مهندس محمد حسین احمدیه<sup>۳</sup> - دکتر کبری رئیس محمدی<sup>۴</sup>

## چکیده

در یک سیکل درمانی IVF (Invitro Fertilization) جهت بدست آوردن اووسیت، پونکسیون تخمدان (ترانس واژینال) انجام می‌گیرد. این عمل جراحی به صورت سرپایی و در بیشتر اوقات تحت بیهوشی عمومی انجام می‌شود. جهت جلوگیری از عوارض احتمالی هوشبرهای استنشاقی روی کیفیت اووسیت و میزان حاملگی، ترجیحاً از این داروها در اینجا صرف نظر شده و از داروهای هوشبروریدی استفاده می‌شود. در مطالعات متعددی، جهت بیهوشی در این بیماران از ترکیب میدازولام - مخدر استفاده شده است و در هیچ کدام از مقالات مربوطه عارضه سویی از میدازولام بر روی اووسیت ذکر نشده است. این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی و در سال ۱۳۷۷ انجام شده که از ترکیب میدازولام - فنتانیل به همراه دوز نسبتاً پائین تیوپنتال استفاده شده است. تعداد ۱۲۰ بیمار به روش تصادفی به دو گروه مورد (۶۰ نفر) و شاهد (۶۰ نفر) تقسیم شدند. جامعه مورد بررسی زنان ناباروری بودند که جهت عمل پونکسیون تخمدان تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند. در گروه مورد القاء بیهوشی با داروهای میدازولام (۰/۰۷ mg/kg) + فنتانیل (۱/۵ mcg/kg) + تیوپنتال (۲ mg/kg) انجام شد و در طول بیهوشی در صورت حرکت بیمار در واکنش به تحریک جراحی (سبک شدن بیهوشی) از دوزهای متناوب ۵۰ میلی گرمی تیوپنتال استفاده شد. در گروه شاهد القاء بیهوشی به روش استاندارد و ادامه بیهوشی مانند گروه مورد بوده است. فشار خون و تعداد نبض قبل از القاء بیهوشی و پس از آن در ادامه بیهوشی و ریکاوری برای هر بیمار ثبت شد. هم چنین میزان نیاز بیماران به دوزهای تکراری تیوپنتال در طول بیهوشی عمومی مشخص شد. مدت زمان ریکاوری و دپرسیون تنفسی بیماران در ریکاوری نیز مشخص شد و در گروه مورد پس از گذشت ۱۵ دقیقه از زمان ریکاوری در صورت نیاز فلومازنیل (۰/۲-۰/۱ mg) تزریق شد. با توجه به وضعیت همودینامیک بیماران در طول عمل جراحی و نیاز به دوزهای اضافی تیوپنتال، سطح بیهوشی بیماران مشخص شد. در گروه مورد ۸۵٪ بیماران سطح بیهوشی مناسبی در طول عمل جراحی داشتند که اختلاف آن نسبت به گروه شاهد معنی‌دار بود ( $P = ۰/۰۴۹$ ). زمان ریکاوری در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد طولانی‌تر بود، این اختلاف با استفاده از آزمون T و  $P = 0.002$  معنی‌دار بود. هم چنین در ۳۳/۳٪ بیماران گروه مورد دپرسیون تنفسی در زمان ریکاوری مشاهده شد. اختلاف این میزان با گروه شاهد نیز معنی‌دار است ( $P = 0.002$ ). این عارضه با استفاده از فلومازنیل برطرف گردید. با توجه به نتایج حاصله، همان گونه که در مطالعات متعدد در مورد جراحی‌های مختلف سرپایی پیشنهاد شده است، می‌توان با استفاده از میدازولام در عمل پونکسیون تخمدان نیز سطح بیهوشی مناسبی را ایجاد کرد و از پاسخهای همودینامیک نسبت به تحریکات جراحی جلوگیری نمود. هم چنین با استفاده از فلومازنیل می‌توان دپرسیون تنفسی بیماران را در ریکاوری برطرف ساخت و یک ریکاوری سریع را بدست آورد.

## واژه‌های کلیدی: میدازولام، عمل پونکسیون تخمدان

در دهه اخیر جراحی‌های سرپایی به میزان زیادی رشد داشته است بطوریکه امروزه تقریباً ۶۰٪ جراحی‌های الکتیو در مراکز جراحی سرپایی انجام میشود<sup>(۱)</sup>. البته در اینجا نقش داروهای جدید و کوتاه اثر بیهوشی اهمیت ویژه‌ای داشته است. پونکسیون تخمدان با هدایت سونوگرافی واژینال نیز از اعمال جراحی سرپایی است که امروزه جهت بدست آوردن اووسیت

۱- استاد یار گروه هوشبری و مراقبت‌های ویژه

۲- عضو هیات علمی گروه آمار زیستی

۳- متخصص هوشبری، بیمارستان شهیداء کارگر - یزد

۴- او و ۳- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

## مقدمه

هوای اتاق عمل و در نهایت عوارض دراز مدت آن در پرسنل اتاق عمل و بیهوشی<sup>(۵)</sup> ترجیحاً از این داروها در جراحی های سرپایی صرف نظر شده و از هوشبرهای وریدی استفاده میشود. آلودگی هوای اتاق عمل با مقادیر اندک هالوتان در دراز مدت میتواند باعث آسیبهای کبدی در پرسنل بیهوشی و اتاق عمل گردد. مطالعات متعددی مکانیسمهای ایمنولوژیک را در این مورد دخیل دانسته اند<sup>(۶)</sup>. N<sub>2</sub>O. آنزیم متیونین سنتتاز را از کار می اندازد و در نتیجه سنتز DNA مختل شده و میتواند منجر به عوارض تراوتوژنیک گردد<sup>(۷)</sup> (هالوتان و N<sub>2</sub>O از هوشبرهای استنشاقی هستند که در کشور ما در دسترس میباشند).

در عمل جراحی پونکسیون تخمدان نیز با توجه به عوارض فوق الذکر و بویژه به دلیل تأثیر احتمالی هوشبرهای استنشاقی در کیفیت اووسیت بدست آمده و میزان حاملگی ایجادشده و همچنین امکان تأثیر این داروها در رشد و تکامل جنین ایجاد شده<sup>(۸،۹)</sup>، ترجیحاً از این داروها صرف نظر شده و از هوشبرهای وریدی جهت اینداکشن و ادامه بیهوشی استفاده میگردد.

در مطالعه حاضر در القاء بیهوشی این بیماران از میدازولام استفاده شده است و با توجه به وضعیت همودینامیک بیماران و حرکت بیمار در واکنش به تحریک جراحی سطح بیهوشی بیماران ارزیابی شده است. توضیح آنکه سطح بیهوشی مناسب زمانی است که در پاسخ به تحریکات جراحی فشارخون و نبض بیمار افزایش نیابد همچنین حرکت بیمار در زمان تحریک جراحی نشان میدهد که بیهوشی سطحی است و بایستی عمیق تر گردد.

### روش بررسی

این مطالعه در سال ۱۳۷۷ و به روش Clinical trial انجام شد. تعداد ۱۲۰ بیمار از کلاس ASA I مورد مطالعه قرار گرفتند (بیماران مبتلا به بیماریهای زمینه ای مانند هیپرتانسیون، دیابت، آسم و بیماریهای قلبی از تحقیق حذف شدند). این بیماران به روش تصادفی به دو گروه شاهد (۶۰ نفر) و مورد (۶۰ نفر) تقسیم شدند. جامعه مورد بررسی زنان ناباروری بودند که جهت

در یک سیکل IVF انجام میشود. مطالعه حاضر نیز در مورد این جراحی سرپایی انجام شده است.

انتخاب روش بیهوشی در جراحی های سرپایی به نوع عمل جراحی و خصوصیات بیمار بستگی دارد. استفاده از روشهای اسپینال و اپیدورال میتواند به دلیل بلوک سمپاتیک باقی مانده ترخیص بیمار را به تعویق اندازد. و هنوز هم بیهوشی عمومی متداولترین روش بیهوشی در جراحی سرپایی است و در بیشتر موارد بیمار، آنستزیولوژیست و جراح هر سه آن را ترجیح میدهند<sup>(۲)</sup>.

داروی هوشبر ایده آل در جراحی سرپایی باید یک شروع اثر سریع و روان همراه با آمیزی و آنالژری در طی عمل و یک ریکاوری کوتاه و کمترین عوارض جانبی را داشته باشد<sup>(۲)</sup>.

تیوپنتال سدیم یک داروی هوشبر وریدی است که جهت اینداکشن بیهوشی استفاده میشود. این دارو شروع اثر سریع و طول اثر کوتاه دارد ولی مهارتهای حرکتی ظریف و حساس را برای چندین ساعت پس از بیهوشی مختل میکند. میدازولام که یک بنزودیازپین کوتاه اثر میباشد نیز میتواند در شروع بیهوشی در این بیماران استفاده شود ولی در مقایسه با تیوپنتال شروع اثر آهسته تر و ریکاوری طولانی تری دارد. حتی در بعضی مطالعات میدازولام بعنوان داروی انتخابی در جراحی های سرپایی مطرح شده است<sup>(۳و۴)</sup> استفاده از میدازولام در بیمارانی که تحت پونکسیون تخمدان قرار میگیرند نیز در مطالعات متعددی گزارش شده است و در هیچکدام از مطالعات مربوطه عارضه سوئی از میدازولام بر روی اووسیت ذکر نشده است (۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷).

وقتی میدازولام برای اینداکشن استفاده شود اگر فلومازنیل که یک آنتاگونیست اختصاصی بنزودیازپین هاست در انتهای بیهوشی تجویز شود یک ریکاوری فوری بعد از اتمام عمل جراحی بدست می آید. فلومازنیل بطور مطمئن اثرات سدیشن و دپرسیون تنفسی بنزودیازپینها را خنثی میکند<sup>(۲)</sup>.

از هوشبرهای استنشاقی نیز میتوان جهت ایجاد بیهوشی در جراحی های سرپایی استفاده نمود. به علت ایجاد آلودگی

گروه	تعداد	موارد بیهوشی عمیق	درصد بیهوشی عمیق
مورد (میدازولام)	۶۰	۵۱	۸۵
شاهد	۶۰	۴۲	۷۰

P.value=0.049

#### جدول ۲: تعیین طول زمان ریکاوری در گروههای مورد مطالعه

گروه	تعداد	متوسط زمان ریکاوری (دقیقه)	انحراف معیار
مورد (میدازولام)	۶۰	۱۲/۰۷	۱۰/۲۸
شاهد	۶۰	۷/۶۵	۴/۱۱

P.value=0.002

#### جدول ۳: توزیع فراوانی وجود دپرسیون تنفسی در گروههای

##### مورد مطالعه

گروه	تعداد	موارد وجود عارضه	درصد وجود عارضه
مورد	۶۰	۲۰	۳۳/۳
شاهد	۶۰	۶	۱۰

P.value=0.002

(با دامنه تغییرات از ۵۳-۱۸ سال). از نظر سنی بین دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری مشاهده نشد ( $P=0/052$ ) یعنی سن در دو گروه مورد و شاهد یکسان بوده است.

میزان بیهوشی عمیق در گروه مورد ۸۵٪ و در گروه شاهد ۷۰٪ بوده است که با ( $P=0/049$ ) این تفاوت معنی دار است. یعنی موارد بیهوشی عمیق در موارد مصرف میدازولام بیشتر از گروه شاهد بوده است. (جدول ۱)

طول مدت ریکاوری در گروهی که میدازولام مصرف کرده بودند به طور متوسط ۴/۴۲ دقیقه بیشتر از گروه

پونکسیون تخمدان در مرکز تحقیقاتی درمانی ناباروری دانشگاه علوم پزشکی یزد تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند. در گروه مورد در بدو ورود بیمار به اطاق عمل ۰/۰۷ mg/kg میدازولام تزریق شد و سپس قبل از شروع پونکسیون القاء بیهوشی با ۱/۵ mcg/kg فنتانیل و ۲ mg/kg تیوپنتال سدیم انجام شد. در گروه شاهد القاء بیهوشی به روش استاندارد بود. در هر دو گروه فوق در ادامه بیهوشی با سبک شدن بیهوشی و واکنش بیمار در برابر تحریک جراحی دوزهای متناوب ۵۰ میلی گرم تیوپنتال تزریق شد.

در همه بیماران فشارخون و نبض قبل از شروع بیهوشی پس از القاء بیهوشی و سپس هر ده دقیقه در طول بیهوشی و پس از اتمام عمل ثبت می شد. همچنین میزان نیاز بیماران به دوزهای تکراری تیوپنتال در طول بیهوشی عمومی مشخص شد. با توجه به وضعیت همودینامیک بیماران (فشارخون و تعداد نبض) در طول عمل جراحی و میزان نیاز به دوزهای اضافی تیوپنتال سطح بیهوشی بیماران در طول عمل جراحی مشخص شد (توضیح آنکه بیهوشی عمیق به مواردی اطلاق میشود که در طول عمل جراحی علی رغم تحریک جراحی در بیمار فشار خون و تعداد نبض نسبت به میزان قبل از القای بیهوشی افزایش نداشته باشد). مدت زمان ریکاوری تا بیداری کامل بیمار مشخص گردید. همچنین وضعیت تنفسی بیماران در زمان ریکاوری بررسی شد و در گروه مورد در صورت دپرسیون تنفسی از فلومازیل (۰/۱-۰/۲mg) استفاده گردید (پس از گذشت ۱۵ دقیقه از زمان ریکاوری). در نهایت نتایج بدست آمده از نظر آماری تحلیل گردید و در آزمونها P-Value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار محسوب گردید.

## نتایج

در این تحقیق ۱۲۰ نفر (۶۰ نفر در گروه مورد و ۶۰ نفر در گروه شاهد) مورد بررسی قرار گرفتند. متوسط سنی در گروه مورد  $29/4 \pm 0/58$  در گروه شاهد  $30/03 \pm 0/80$  سال بود

#### جدول ۱: توزیع فراوانی مواد بیهوشی عمیق در دو گروه مورد

بررسی

نشان داده است که این ترکیب می‌تواند یک سطح بیهوشی مناسب و آنالژری کافی را برای بیماران ایجاد کند (۱۲). در مطالعه ای که توسط Parthworth L و همکاران انجام شده است نیز نشان داده شده که از ترکیب میدازولام - فنتانیل بخوبی میتوان جهت ایجاد بیهوشی در اعمال جراحی سرپایی مربوط به دندانپزشکی استفاده کرد. (۱۳)

استفاده از میدازولام در بیمارانی که تحت پونکسیون تخمدان قرار میگیرند نیز در مطالعات متعددی گزارش شده است (۱۴، ۱۵ و ۱۷).

در مطالعه ای که توسط Fabieme Roelants و همکاران بر روی ۴۲ بیمار انجام شده است به این نتیجه رسیده اند که استفاده از رمی فنتانیل به همراه میدازولام یک روش مؤثر برای این بیماران است بدون آنکه عارضه سوئی را در برداشته باشد (۱۳).

همچنین در مطالعه دیگری نیز ترکیب میدازولام - رمی فنتانیل برای این بیماران استفاده شده است (۱۴). نویسندگان این مقاله نتیجه گرفتند که استفاده از میدازولام - رمی فنتانیل به اندازه ترکیب پروپوفول - فنتانیل در بیمارانی که تحت پونکسیون تخمدان قرار میگیرند مؤثر و مناسب میباشند. در هیچکدام از مقالات مربوطه عارضه سوئی از میدازولام بر روی اووسیت ذکر نشده است و حتی در مطالعات بزرگی که بر روی تعداد زیادی از بیماران نازا انجام شده و تکنیک های مختلف درمانی مورد بررسی قرار گرفته است از میدازولام جهت بیهوشی این بیماران استفاده شده است (۱۵ و ۱۶).

در مطالعه دیگری که دو روش اسپینال را با غلظتهای مختلف لیدوکائین در این بیماران بررسی کرده است نیز برای ایجاد سداسیون در بیماران از ۲ میلی گرم میدازولام استفاده شده است (۱۷).

در مرکز مورد مطالعه بطور معمول در این بیماران از تیوپنتال سدیم + مخدر جهت القاء بیهوشی و از تکرار دوزهای متناوب تیوپنتال جهت ادامه بیهوشی استفاده میگردد. در بعضی از بیماران به دلیل طولانی شدن نسبی عمل جراحی در طول بیهوشی مجبور به تکرار دوزهای زیاد این دارو و در نتیجه

شاهد بوده که این تفاوت با آزمون T، آزمون گردید که با  $P = 0/002$  معنی دار می‌باشد (جدول ۲). عوارض تنفسی در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بوده است (۳۳/۳) در مقابل (۱۰ درصد) (جدول ۳).

ارتباط وجود عوارض تنفسی در گروه مورد بررسی با  $\chi^2$  - square آزمون گردید ( $P\text{value} = 0/002$ ) که این ارتباط معنی دار شد. عارضه تنفسی در اینجا دپرسیون تنفسی بوده که برای رفع آن از فلومازینل استفاده شده است. یعنی در ۳۳/۳٪ از گروه مورد (آنها که عارضه تنفسی داشته‌اند) از فلومازینل استفاده نموده‌اند.

میزان تیوپنتال تزریق شده در طول بیهوشی عمومی به هر بیمار در گروه مورد ۱ mg/kg و در گروه شاهد دو برابر یعنی ۲mg/kg بوده است.

جامعه مورد مطالعه از نظر سنی به دو گروه زیر ۳۰ سال و بیشتر یا مساوی ۳۰ سال تقسیم و در همه موارد فوق تفاوتی بین دو گروه سنی مشاهده نگردید. یعنی اثر میدازولام بر روی میزان بیهوشی عمیق، طول مدت ریکاوری، میزان دپرسیون تنفسی و نیز میزان نیاز به فلومازینل با سن ارتباط معنی داری ندارد.

## بحث

در یک سیکل IVF جهت بدست آوردن اووسیت، پونکسیون تخمدان از طریق واژینال انجام میگردد. این عمل جراحی یک پروسه دردناک ولی کوتاه مدت است که بصورت سرپایی انجام میشود (۱۳). تکنیک های مختلف بیهوشی / بی ددی جهت این بیماران گزارش شده است که بعلت تأثیرات سوئی که هوشبرهای استنشاقی میتوانند در کیفیت اووسیت بدست آمده و میزان حاملگی ایجاد شده و موفقیت آن داشته باشند (۸ و ۹)، در بیهوشی این دسته از بیماران ترجیحا " از داروهای وریدی استفاده میگردد.

میدازولام که یک بنزودیازپین و کوتاه اثر میباشد یک داروی انتخابی در جراحی سرپایی است (۳ و ۴).

در یک مطالعه از ترکیب میدازولام - رمی فنتانیل جهت القاء بیهوشی در اعمال جراحی سرپایی استفاده شده و نتایج حاصله

در این تحقیق طولانی شدن زمان ریکاوری و دپرسیون تنفسی بیماران در این دوره بوده است که با استفاده از فلومازنیل به سادگی میتوان این مشکل را برطرف ساخت. نکته قابل توجه دیگر اینکه به دلیل آمیزی ایجاد شده توسط میدازولام بیمار وقایع اطاق عمل را تا حد زیادی فراموش کرده و تمایل بیشتری برای ادامه درمان و احیانا "تکرار سیکل درمانی IVF خواهد داشت، توضیح آنکه در بعضی از بیماران برای حصول به نتیجه مطلوب مجبور به تکرار سیکل درمانی IVF حتی برای چندین بار خواهیم بود. بنابراین با توجه به نتایج بدست آمده میتوان با استفاده از دوز نسبتاً پائین میدازولام به همراه مخدر (فتانیل) و دوز نسبتاً پائین تیوپنتال یک بیهوشی مؤثر و مناسب با کمترین عوارض دارویی را ایجاد نمود.

عوارض سوء آن در بیمار خواهیم بود، علاوه بر آن در بین تزریقهای متناوب دارو سطح بیهوشی سبک شده و بیمار از یک سطح بیهوشی مناسبی در طول عمل جراحی برخوردار نخواهد بود. در مطالعه حاضر که از ترکیب میدازولام (0/07mg/kg) - فنتانیل (1/5 mcg/kg) به همراه دوز بسیار کم تیوپنتال سدیم (2 mg/kg) جهت القاء بیهوشی در عمل پونکسیون تخمدان استفاده شده است، نشان داده شده است که در 85٪ بیماران یک سطح بیهوشی مناسبی ایجاد شده است که در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی دار بوده است. در نتیجه با استفاده از میدازولام در شروع بیهوشی میتوان سطح بیهوشی عمیق تری را برای بیمار ایجاد کرد و از تزریق های مکرر تیوپنتال در طول بیهوشی و عوارض مربوط به آن کاست. تنها عارضه میدازولام

## References:

- 1- White PF , Smith I : *Ambulatory anesthesia : past , present , and Future* . Int Anesthesiol Chin , 1994 , 32 (1) .
- 2- Janet M . Uan Vlymen and paul F . *white , out patient Anesthesia* , Ronald D.Miller , Anesthesia, Churchill Livingstone , 2000 , Chap 69 (2223-4) .
- 3- Withwam Jee , *The use of midazolom in short surgical procedures* . Acta Anesthesiol Scand soppl , 1990 , 92 : PP:16 -20 .
- 4- Miller DR , Blew PG , Martineau RJ & et al : *Midazolam and awareness with recall during total intravenous anesthesia* , Can. J. Anesth , 1996 . 43(9): PP: 946 - 53 .
- 5- Rowland AS , Baird DD , Weinberg CR & et al; *Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of N<sub>2</sub>O* , N. Eng J Med , 1992 , 327 : PP: 993 .
- 6- Van pelt FN , Straub D : *Molecular basis of drug-induced immunological liver injury* , Semin Liver Dis , 1995 , 15:283 .
- 7- Uieria E , Cleaton - jonesp & et al. *Effects of low concentration of N<sub>2</sub>O on rat fetuses* , Anesth Analog , 1980 , 50 : 175 .
- 8- Hayes MF , Sacco AG , Savoy - Moore RT et al : *Effect of general anesthesia on fertilization* , 1987 , 48 : 975 .
- 9- Critchlow BM , Ibrahim Z , Pollard BJ; *General anesthesia for gametindra - fallopian transfer* , Eur J Anesthesiol , 1991 , 8 : 381 .
- 10- Gonen O , Shulman A & et al. *The impact of different types of anesthesia on in vitro fertilization - embryo transfer treatment out come* , J Assist Reporod Genet , 1995 , 12:678 .
- 11- Gold - MI , Watking WD , Sung YE & et al. *Remifentanil - midazolam versus Remifention for ambulatory surgery* , Anesthesiology , 1997 , 87(1) : PP: 51 - 7 .
- 12- Partworth LP , Frost DE , Zuniga JR; *Propofol and fentanyl compared with midazolam and fentanyl during third molar surgery* , J Oral Maxillofac Surg , 1998 , 56(4) : PP: 447 - 53 .
- 13- Fabienne Roalants , Mona Momeni; *Panagiov Xenitos ,PCIA with Remifentanil for oocyte retrieval* . Aneasthetist 1999 48(10) : PP:698 - 704 .
- 14- A . Casati , G . ValentiniA . Zangrillo R; *Anesthesia for ultrasound guided oocyte retrieval* , Eur . J . Anesthesio, 1999, 16(11), PP:773 - 778 .
- 15- Kamal A . Jaroudi , Mala Arora , Carolus J . C . M . Hamilton; *Results of 2426 IVF cycles* , Fertil Steril , 1995 , 57 PP:15-24 .
- 16- Skeloh , Nkyleong; *Pituitary suppressions in IVF cycles* , S.M.J , 1999 , Vol 40(12).
- 17- Manica , Virgil S , Bader; *Anesthesia for IVF* , Anesthesia and Analgesia , 1993 , 77 : P:3.

