

# Evaluation of the effect of methylxanthine derivatives on prevention of postdural puncture headache in elective cesarean section

Seyyed Ebrahim Sadeghi, MD, MPH

Mohammad Nabi Rahimian, MSc

Mahdi Attari, MSc

Hussain Zarei, BSc

Seyyed Mohammad Hasan Zahraee, MS

Seyyed Ali Hussain Zahraee, MS

## ABSTRACT

**Introduction:** Postdural puncture headache (PDPH) is a common problem after neuroaxial block. Several policies have been forwarded for the treatment of PDPH including methylxanthine drugs. It seems that these drugs induce cerebral vasoconstriction and thus decreasing PDPH severity via adenosine receptors.

This study aimed to evaluate the effect of methylxanthine drugs on prevention of PDPH.

**Materials and methods:** In a double blind randomized clinical trial, we evaluated 180 patients in three groups (n=60) undergoing spinal anesthesia for elective cesarean section in Motahhari hospital of Marvdasht-Fars province during 2011.

After umbilical cord clamping, in first group aminophylline was injected slowly intravenously (1.5 mg/kg body weight). In placebo group (n=60) normal saline was injected intravenously: In the third group after one dose aminophylline intravenously, the patients received one tablet theophylline each 8 hours for 3 days.

At the 1st, 4th, 24th and 48th hour after surgery, incidence of PDPH in each group evaluated.

**Results:** The incidence of PDPH was significantly lower in first (n=2) and third group (n=2) compared with placebo group (n=8) at 24th hour post operation.

At 48th hour post operation, 9, 8 and 19 patients suffered from PDPH in 1st, 3<sup>rd</sup> and 2<sup>nd</sup> (placebo) group respectively, which was statistically significant. The incidence of PDPH in 3<sup>rd</sup> group was not less than the 1st group.

**Conclusion:** This study shows that intravenous administration of aminophylline significantly reduces the incidence of PDPH in cesarean section and we can use this regimen for prevention of PDPH.

**Keywords:** Post dural puncture headache, prevention, aminophylline.

## بررسی تأثیر مشتقات متیل گزانتین بر پیشگیری از سردرد پس از بی حسی نخاعی در بیماران تحت عمل سزارین انتخابی

دکتر سید ابراهیم صادقی<sup>۱</sup>

استادیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، واحد بین الملل

محمدنبی رحیمیان

کارشناس ارشد بیهوشی، عضو هیات علمی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

مهدی عطاری

کارشناس بیهوشی، بیمارستان امیر المومنین (ع) گراش

حسین زارعی

کارشناس ارشد آموزش پزشکی، مرکز آموزشی - درمانی شهید مطهری مرودشت

سیدمحمد حسن زهرایی

دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

سیدعلی حسین زهرایی

دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

<sup>۱</sup>. نویسنده مسؤول / seyedebrahims@yahoo.com

**زمینه:** سردرد پس از سوراخ شدن پرده دورا<sup>۲</sup> مشکل شایعی پس از بی حسی نوروآگزیاال است. چند روش برای درمان این سردرد توضیح داده شده است که از آن جمله می توان به داروهای متیل گزانتینی اشاره کرد. به نظر می رسد این داروها با تأثیر بر گیرنده های آدنوزینی موجب کاهش شدت PDPH می شوند. این مطالعه بر آن است که تأثیر متیل گزانتین ها بر پیشگیری از PDPH را بررسی کند.

**مواد و روش ها:** در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور به ارزیابی یکصد و هشتاد بیمار در سه گروه ۶۰ نفره که برای عمل سزارین انتخابی به بیمارستان شهید مطهری مرودشت فارس طی سال ۹۰-۱۳۸۹ مراجعه کرده و تحت بی حسی نخاعی قرار گرفته بودند پرداختیم.

پس از کلامپ کردن جفت، در گروه اول (تعداد ۶۰ نفر) به آرامی مقدار ۱/۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن آمینوفیلین به صورت داخل رگی تزریق گردید. در گروه دارونما (گروه دو) نرمال سالین تزریق شد (تعداد ۶۰ نفر) و در گروه سوم پس از تزریق داخل رگی آمینوفیلین به همان مقدار مصرف شده در گروه یک، قرص تنوفیلین خوراکی به صورت سه قرص در روز (هر ۸ ساعت یک عدد) به مدت سه روز تجویز شد. در ساعات اول، چهارم، بیست و چهارم و چهل و هشتم پس از جراحی، بروز سردرد در هر گروه ثبت و ارزیابی شد.

**یافته ها:** بروز PDPH در گروه اول و سوم در مقایسه با گروه دارونما (گروه دو) در ساعت ۲۴ مشخصاً کمتر بود (۲ مورد) در مقایسه با ۸ مورد در گروه دارونما. در ساعت ۴۸ پس از عمل نیز در گروه اول و سوم به ترتیب ۹ و ۸ مورد دیده شد در حالی که در گروه دارونما ۱۹ مورد بود که هر دو به لحاظ آماری معنادارند. اما بروز PDPH در گروه سه کمتر از گروه یک نبود.

**نتیجه گیری:** این مطالعه نشان می دهد که استفاده درون رگی آمینوفیلین بروز PDPH را در بیماران تحت بی حسی نخاعی سزارین مشخصاً کم می کند و ما می توانیم از این رژیم برای جلوگیری از PDPH استفاده کنیم.

**کل واژگان:** سردرد پس از سوراخ شدن پرده دورا، آمینوفیلین، پیشگیری.

<sup>2</sup> . Post dural puncture headache (=PDPH)

سردرد پس از سوراخ شدن سخت شامه (PDPH) یک مشکل مطرح در بیمارانی است که در انجام بی حسی های نوروآگزیاال پرده دورا در آنها سوراخ شده است. آگوست بیر این سردرد را در ۱۸۹۸ معرفی کرد و علت آن را نشت مایع مغزی نخاعی از فضای زیر عنکبوتیه به فضای اپیدورال بیان کرد.

بروز سوراخ شدن پرده دورا در صورت انجام بلوک نوروآگزیاال توسط فرد خبره بین ۱/۳-۱۶/۰٪ گزارش شده و سردرد ناشی از آن هم از ۸۶-۱۶٪ در مطالعات مختلف گزارش شده است.

انجمن بین المللی سردرد (IHS) مشخصه های PDPH را این گونه معرفی می کند: سردردی که طی کمتر از ۷ روز پس از سوراخ کردن دورا رخ می دهد، با ایستادن شروع می شود یا بدتر می گردد و دقایقی پس از درازکشیدن بهتر می شود، می تواند با یکی از علائم سختی گردن، وزوز گوش، ترس از نور و یا تهوع همراه باشد. سردرد طی ۱۴ روز محو می شود. (۱)

به نظر می رسد تنها کاهشی ده درصدی در حجم مایع مغزی نخاعی می تواند به بروز سردرد وضعیتی منجر شود. دو مکانیسم در مورد این سردرد مطرح شده است: یکی اشباع عروق مننژ در پاسخ به افت فشار مایع مغزی نخاعی و دیگری کشش ساختمان های حساس به درد داخل مغزی در حال ایستاده مانند کشش در اعصاب گردنی C1, C2, C3 که به درد گردن و شانه منجر می شود یا کشش عصب نهم و دهم مغزی که به سردرد ناحیه پس سری اکسی پیتال منجر می شود. (۱ و ۴)

درمان های متفاوتی در برخورد با PDPH به کار رفته که از آن جمله می توان به استراحت در بستر، استفاده از سوزن های شماره ۲۵ یا کوچک تر، تجویز مایعات، تجویز کافئین خوراکی یا داخل رگی و سوماتریپتان اشاره کرد. (۵ و ۶)

همچنین استفاده از متیل گزانتین ها نیز با مهار گیرنده های آدنوزینی مغز می تواند به انقباض عروقی



در همه بیماران برای انجام بی‌حسی نخاعی از سوزن شماره ۲۴ استفاده شد. محل انجام بی‌حسی فضای بین مهره‌ای L3-L4 انتخاب گردید و تعداد دفعات تلاش برای انجام بی‌حسی نخاعی فقط یک بار بود که در صورت عدم موفقیت در انجام، بیمار از مطالعه حذف می‌گردید. همه موارد انجام بی‌حسی نخاعی صرفاً توسط یک نفر متخصص بیهوشی متبحر انجام گردید.

پس از آماده‌سازی و ضد عفونی محل انجام بی‌حسی و بعد از تزریق ۲ میلی‌لیتر لیدوکائین ۲٪ به عنوان بی‌حسی موضعی با ۵۵ میلی‌گرم لیدوکائین ۰.۵٪ به همراه ۵ میلی‌گرم مپریدین بی‌حسی نخاعی انجام شد و پس از تثبیت بی‌حسی در حدود سطح حسی T6 عمل سزارین انجام می‌شد.

پس از تولد نوزاد و کلامپ عروق جفت، در گروه اول بیماران (۱/۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن) آمینوفیلین از طریق سیاه‌رگ به آهستگی همراه با پایش قلبی تزریق شد. در گروه دوم به جای دارو از نرمال سالین به عنوان دارونما استفاده شد و در گروه سوم نیز پس از تجویز یک مقدار یک‌جای آمینوفیلین ۱/۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن از طریق رگ هر ۸ ساعت یک عدد قرص تتوفیلین «به مدت سه روز» تجویز شد. متوسط مایع دریافتی بیماران از قبل از عمل تا پایان حضور در اتاق بهبود  $230 \pm 2350$  میلی‌لیتر بود.

در صورت بروز فشار خون پایین در هر گروه (کمتر از ۱۰۰ میلی‌متر جیوه سیستولیک)، از تجویز ۵ میلی‌گرم افدرین داخل وریدی جهت رفع مشکل استفاده شد. یافته‌ها با نرم‌افزار SPSS و استفاده از تست تی دو جفتی بررسی شدند.

### یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک بیماران در هر سه گروه در جدول شماره یک آمده است.

در ساعت اول و چهارم به ترتیب ۱ و ۲ مورد سردرد در گروه اول و سوم گزارش شد که پس از

رگ‌های متسع شده مغزی منجر و باعث کاهش سردرد شود.<sup>۷</sup>

استفاده از تزریق خون خود بیمار در فضای اپی‌دورال که در سال ۱۹۶۰ توسط گورملی توضیح داده شد به عنوان استاندارد طلایی درمان PDPH مطرح شده است. (۸) به نظر می‌رسد مکانیسم تأثیرگذاری این روش اثر فشاری خون تزریقی بر نشت از دورا باشد، در این روش حدود حداقل ۲۰ میلی‌لیتر از خون فرد (در بچه‌ها ۰/۲ تا ۰/۳ میلی‌گرم / کیلوگرم) در یک فضا پایین‌تر از محل قبلی تزریق می‌شود. (۱) از این روش به عنوان راه پیشگیرانه وقوع PDPH هم استفاده شده ولی همچنان به عنوان روش اصلی درمان در موارد PDPH شدید مطرح است و راه‌های کمتر تهاجمی‌تر مانند استفاده از تتوفیلین، سوماتریپتان و ACTH می‌توانند به عنوان درمان‌های جایگزین استفاده شوند. (۹)

### مواد و روش‌ها

این مطالعه پس از تأیید کمیته اخلاق و اخذ رضایت از بیماران به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور (بیمار و پزشک) روی ۱۸۰ نفر از بیمارانی که تحت بی‌حسی نخاعی برای عمل سزارین انتخابی قرار گرفتند انجام پذیرفت. این حجم نمونه بر اساس سایر مطالعات انجام شده مشابه و مشاوره با متخصص آمار تعیین شد.

بیماران بر اساس روش تصادفی بلوک‌های جایگشتی در سه گروه ۶۰ نفری قرار گرفتند. محدوده سنی در هر سه گروه ۴۰-۱۸ سال و متوسط قد بیماران  $168 \pm 5$  سانتی‌متر بود.

بیماران با سابقه سردرد، فشار خون حاملگی، پره‌اکلامپسی و اکلامپسی، بیماران با سابقه مشکلات عروقی مغز، بیماران با سابقه مصرف سیگار و مواد مخدر، بیماران دارای اختلالات انعقادی، موارد چاقی مرضی، بیماری دیابت و افراد با سابقه قبلی بی‌حسی نخاعی وارد مطالعه نشدند.



نفر به سردرد مبتلا شدند (۹/۶۰). این یافته‌ها به لحاظ آماری معنادار است.

وجود سردرد در ساعت ۴۸ پس از عمل نیز در گروه‌های اول، دوم، سوم به ترتیب ۹ مورد و ۱۹ مورد و ۸ مورد گزارش شد.

چند ساعت سردردهای مذکور از بین رفتند. این دو مورد مشخصات درد PDPH را نداشتند.

در گروه اول (دریافت‌کننده آمینوفیلین درون رگی)، مشاهده شد که دو بیمار (۲/۶۰) در ۲۴ ساعت اول پس از عمل دچار سردرد با خصوصیات PDPH شدند. در گروه سوم (آمینوفیلین درون رگی و ادامه با تتوفیلین)، هم دو نفر به سردرد مبتلا شدند (۲/۶۰). در گروه دوم (دریافت‌کننده آب مقطر)، ۹

جدول شماره یک: مشخصات دموگرافیک بیماران سه گروه مورد مطالعه

گروه	متغیر	تعداد (نفر)	سن (سال)	وزن (کیلوگرم)	قد (سانتی متر)
۱	۱	۶۰	۱۹-۳۹	۶۰-۸۲	۱۶۴-۱۷۰
۲	۲	۶۰	۲۰-۳۶	۵۸-۷۹	۱۶۳-۱۶۹
۳	۳	۶۰	۱۹-۳۷	۶۰-۸۰	۱۶۵-۱۷۳

جدول شماره دو: فراوانی سردرد در گروه‌های اول، دوم شاهد و سوم و مقایسه آنها با هم

گروه	متغیر	تعداد (نفر)	وجود سردرد در ۲۴ ساعت پس از عمل (نفر، درصد)	p-value			وجود سردرد طی ۴۸ ساعت پس از عمل	p-value		
				گروه ۱ و ۲	گروه ۲ و ۳	گروه ۱ و ۳		گروه ۱ و ۲	گروه ۲ و ۳	گروه ۱ و ۳
۱	۱	۶۰	۲/۶۰	<۰/۰۴	<۰/۰۴	۰/۶	۹/۶۰	<۰/۰۲	<۰/۰۳	۰/۶
۲	۲	۶۰	۹/۶۰							
۳	۳	۶۰	۲/۶۰							

مقایسه با گروه شاهد شده است، در مقوله روش‌های پیشگیری از بروز PDPH درمان‌های متفاوتی از دخالت‌های غیر دارویی تا مداخله دارویی به کار رفته است.

بحث

در بررسی اطلاعات به دست آمده به نظر می‌رسد که تجویز درون رگی آمینوفیلین به مادر بلافاصله پس از بستن عروق خونی جفت در هر دو گروه اول و سوم باعث کاهش تعداد موارد وقوع PDPH در

فتانیل نخاعی باعث کاهش بروز PDPH نشده است. (۱۰)

از متیل گزانتین‌ها و آنالوگ‌های آن نیز برای کاهش وقوع سردرد استفاده شده که با نتایج متفاوتی روبه‌رو هستیم. یوسل و همکاران مشاهده کردند که تجویز درون رگی ۵۰۰ میلی‌گرم کافئین سدیم بنزوات طی ۹۰ دقیقه پس از انجام بی‌حسی نخاعی در ۶۰ بیمار به‌طور قابل ملاحظه‌ای باعث کاهش بروز سردرد متوسط تا شدید می‌شود. (۱۵) این مطالعه می‌تواند مؤید نتایج به دست آمده در پژوهش ما باشد گرچه در مطالعه‌ای دیگر تجویز خوراکی ۱۲۵-۷۵ میلی‌گرم کافئین خوراکی هر شش ساعت به مدت ۳ روز پس از انجام بی‌حسی نخاعی نتوانست از وقوع PDPH بکاهد. (۱۶) طی مطالعه دیگری هالکر و همکاران از مؤثر بودن تجویز کافئین درون‌رگی در پیشگیری از PDPH خبر دادند گرچه حجم نمونه مطالعه آنها کم بود. (۱۷)

همچنین نتایج به دست آمده در دو مطالعه دیگر نشان می‌دهند که هم تجویز آمینوفیلین داخل رگی و هم استفاده از تتوفیلین خوراکی تا ۹۰٪ در درمان این سردرد مؤثرند. (۱۸ و ۱۹) در مطالعه ما نیز در هر دو گروهی که آمینوفیلین درون رگی دریافت کردند بروز PDPH در مقایسه با گروه شاهد به‌طور مشخصی کمتر بود. تفاوت محسوسی بین گروه سوم که پس از تجویز آمینوفیلین درون رگی به مدت سه روز بیماران از تتوفیلین خوراکی استفاده کرده بودند با گروه اول که بیماران تنها آمینوفیلین درون رگی دریافت کرده بودند به لحاظ بروز PDPH مشاهده نشد. به نظر می‌رسد که پس از خروج مایع مغزی نخاعی، با هدف اصلاح حجم، اتساع عروق مغزی رخ می‌دهد که مشتقات متیل گزانتین‌ها از جمله آمینوفیلین می‌تواند موجب انقباض عروقی و به دنبال آن کاهش سردرد شود.

آنچه در مطالعه حاضر معلوم است کاهش معنادار بروز PDPH در استفاده از مشتقات متیل گزانتین‌ها است و این کاهش در اکثر مطالعات پیشگفته نیز تأیید شده است.

سادلو<sup>۳</sup> و همکاران به بررسی مطالعات موجود در مورد ارزیابی اثرات استراحت در بستر و تجویز زیاد مایعات خوراکی در کاهش بروز PDPH پرداختند. علی‌رغم اینکه در مطالعاتی تأثیر مثبت این دو روش در کاهش سردرد مطرح شده بود، آنها اعلام کردند که تفاوت چندانی بین این روش و حرکت دادن زودرس بیمار در پیشگیری از وقوع سردرد وجود ندارد و حتی مطالعه‌ای مطرح شد که در آن حرکت زودرس بیمار موجب کاهش بروز سردرد اعلام شده بود. (۱۰) در حال حاضر مدارکی دال بر حمایت از روش استراحت در بستر و تجویز زیادی مایعات با هدف پیشگیری از PDPH وجود ندارد. (۱۱)

در مطالعه المتوالی<sup>۴</sup> و همکاران، بروز سردرد و نیز نیاز به استفاده از پیچ خونی اپیدورال در ۲۵ خانم حامله که ۳ میلی‌گرم مرفین رقیق شده با ۱۰ سی‌سی نرمال سالین از طریق کاتتر اپیدورال گرفته بودند بررسی و مشاهده شد که در این گروه تنها ۱۲٪ به سردرد مبتلا شدند و هیچ‌کدام هم نیاز به پیچ خونی اپیدورال پیدا نکردند در حالی که ۴۸٪ از موارد گروه شاهد که تنها ۱۰ سی‌سی نرمال سالین از طریق کاتتر اپیدورال به آنها تزریق شده بود دچار سردرد شدند و ۲۴٪ آنها هم به پیچ خونی اپیدورال نیاز پیدا کردند (p=۰/۰۲۲). البته با توجه به تعداد بیمار در این مطالعه به نظر می‌رسد باید پژوهش‌های بیشتری با حجم‌های نمونه بیشتر در این حوزه صورت گیرد. (۱۲ و ۱۳)

ژوزف<sup>۵</sup> و همکاران نیز با قراردادن یک کاتتر اپیدورال و تجویز ۳/۵-۴/۵ میلی‌گرم مرفین پس از عمل سعی در کنترل بروز PDPH کردند. یک روز پس از اتمام عمل بیماران دچار سردرد شدند که با تزریق مجدد همین مقدار مرفین سردرد رفع شد و عود مجدد رخ نداد. (۱۴) همچنین مارتلو نیز گزارش داد که تجویز ۳۰۰ میکروگرم دیامرفین طی بی‌حسی نخاعی موجب کاهش بروز PDPH شده است، البته همین محقق اعلام کرد که تجویز ۲۰-۱۰ میکروگرم

<sup>۳</sup>. Sudlow

<sup>۴</sup>. Almetwalli

<sup>۵</sup>. Josef

تشکر و قدردانی: از کاردان‌های محترم بیهوشی، اتاق عمل و کارکنان بخش جراحی مرکز آموزشی درمانی شهید مطهری مرودشت به خاطر همکاری صمیمانه آنان در این تحقیق قدردانی می‌گردد.

به نظر می‌رسد استفادهٔ پیشگیرانه از آمینوفیلین درون رگی به میزان ۱/۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن بلافاصله پس از انجام بی‌حسی نخاعی موجب پیشگیری از بروز PDPH می‌شود. می‌توان با انجام مطالعه‌ای دیگر با حجم نمونه‌های بیشتر و اثبات مجدد این اثر پیشگیرانه از این روش درمانی برای جلوگیری از وقوع PDPH استفاده کرد.

REFERENCES

- 1- Ahmed G. Post dural puncture headache. AnesthesiolRes Pract 2010: 102967.
- 2- Reynolds F. Dural puncture and headache. British Medical Journal 1993; 306: 874-876.
- 3- Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia: their role in post operativeout come. Anesthesiology 1995; 82(6): 1474-1506.
- 4- Evans RW. Complications of lumbar puncture. Neurologic Clinics 1998;16 (1): 83-105.
- 5- ThoennisenJ, Herkner H, Lang W, et al. Does bed rest after cervical or lumbar puncture prevent headache? A systematic review and meta analysis. CMJA 2001; 165 (10):1311-1361.
- 6- Camann WR, Marray RS, Lambert DH. Effects of oral caffeine on post dural puncture. headache Adoubleblind placebo controlled trial. AnesthAnalg1990; 70 (20): 181-184.
- 7- Schwalbe SS, Schiffmiller MW, Marx GF. Theophylline for postdural puncture headache. Anesthesiology 1991;75(3):1082-30.
- 8- Digiouvanni AJ, Dunbar BS. Epidural injections of autlosous blood for post lumbar puncture headache. AnesthAnalg1970; 49 (2): 268-271.
- 9- Kline Bruggeney M, Kranke P, Stamer UM. Prophylaxis and therapy of post dural puncture headache-a critical evaluation of treatment options. Anesthesiol Intensivmed Not fallmed Schmerzther 2011; 46(7-8) 516-24.
- 10- Sudlow C, Warlow C. Posture and fluid for preventingpostdural puncture headache. Cochrane Data Base Sys Rev, 2 (2002) CD 001990.
- 11- Martlew RA. Spinal optoids and the prevention of postdural puncture headache. Anesthesia 2008;63(8):847-850.
- 12- Almetwalli RR. Epidural morphine injection for prevention of postdural puncture headache. Anesthesia 2008; 63 (8) : 847-850.
- 13- Brian B. Postdural puncture headache. Advances in Anesthesia 2010; 28 (1): 111-146.
- 14- Josef E, Pierre G, Shamay C. Epidural morphine injection for the treatment of post spinal headache. Can J Anesth 1990;37(6):710-711.
- 15- Yucel A, Ozyalcin A.Talu GK, et al. Intravenous administration of caffeine sodium benzoate for postdural puncture headache. RegAnesth Pain Med, 1999; 24: 51-54.
- 16- EsmagluLT, Akpinar F. Oral multi dose caffeine - paracetamol combination is not effective for the prophylaxis of postdural punctureheadache. Clin Anesth 2005; 17: 58-61.
- 17- Halker RB, DemaerschalkKE, Wellik et al. Caffeine for the prevention and treatment of post duralpuncture headache: debunking the myth. Neurologist 2007;13: 323-327.
- 18- Hess JH. Postdural puncture headache. Aliteraturereview AANAJ 1991; 59 (6):549-550.
- 19- Neal JM. Management of postdural puncture headache. Anesthesiol Clin North Am 1992;10 (1):163-178.

بررسی تاثیر مشتقات متیل گزانتین بر پیشگیری از ...

دکتر سید ابراهیم صادقی و همکاران

