

مقایسه اثر افزودن نئوستیگمین و میدازولام به لیدوکائین 5 درصد به روش اسپانیال در کاهش درد پس از عمل در اعمال جراحی کولپورافی

علیرضا کمالی¹، شیرین بازوکی¹، مریم شکرپور²، خاطره وطن پور³

- 1- استادیار، متخصص بیهوشی، گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- 2- استادیار، متخصص زنان و زایمان، گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- 3- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: 90/8/18 تاریخ پذیرش: 90/12/3

چکیده

زمینه و هدف: درد یک مشکل پیچیده طبی است، که می‌تواند وضعیت فیزیکی و روحی بیماران را تحت تاثیر قرار دهد. کنترل ناکافی درد پس از عمل اثرات نامطلوبی بر وضعیت فیزیولوژیکی، متابولیسی و روحی بیمار دارد. افزودن مکمل‌های جدید منجر به افزایش مدت بی‌دردی می‌شود. هدف این مطالعه مقایسه نئوستیگمین و میدازولام داخل نخاعی در افزایش مدت بی‌دردی بعد از عمل می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور، بر روی زنان 35-50 سال ASA کلاس 1 و 2 کاندید جراحی کولپورافی الکتیو انجام گرفت که در آن تعداد 60 بیمار به طور تصادفی در سه گروه میدازولام، نئوستیگمین و شاهد تقسیم شدند. در گروه اول به لیدوکائین هیپربار 1 میلی‌گرم میدازولام، گروه دوم 50 میکروگرم نئوستیگمین و گروه سوم 0/5 سی‌سی نرمال سالین اضافه گردید، سپس بر اساس معیار VAS نمره درد بیماران و مدت بی‌دردی بیماران، با یکدیگر و با استفاده از نرم افزار SPSS مقایسه شد.

یافته‌ها: مدت بی‌دردی در بیماران گروه میدازولام $98/4 \pm 18/2$ ، در گروه نئوستیگمین $74/5 \pm 32/6$ و در گروه شاهد $64/5 \pm 9/9$ دقیقه بود که میانگین مدت بی‌دردی در گروه میدازولام بیشتر از دو گروه دیگر بود ($p < 0/001$). میانگین دوز مصرفی مسکن در 24 ساعت بعد از عمل به طور معنی‌داری طبق $p < 0/001$ در گروه میدازولام کمتر از دو گروه دیگر بود ($p < 0/001$).

نتیجه گیری: میدازولام و نئوستیگمین داخل نخاعی منجر به افزایش مدت بی‌دردی بعد از عمل می‌شوند که میدازولام موثرتر از نئوستیگمین می‌باشد.

واژگان کلیدی: کولپورافی، میدازولام، نئوستیگمین، مدت بی‌دردی، بی‌حسی نخاعی

*نویسنده مسئول: اراک، بیمارستان طالقانی اراک، گروه زنان و زایمان

Email: Maryam_shokrpour@yahoo.com

مقدمه

درد از عوارض شایع و معمول پس از عمل می‌باشد که کنترل و کاهش آن پس از عمل از اهداف مهم متخصصین بیهوشی می‌باشد (1). گرچه کنترل درد حین عمل جراحی از اهداف اساسی است اما روش‌های جدید بی‌دردی باعث توجه بسیار زیادی به کنترل درد بعد از عمل جراحی شده است. کنترل درد پس از عمل باعث رضایت بیماران و کاهش مدت بستری در بیمارستان و هزینه‌های درمان می‌شود (2). عمل کولپورافی از اعمال جراحی شایع بر روی زنان می‌باشد. روش انتخابی بیهوشی برای کولپورافی به نوع عمل و شرایط بیمار بستگی دارد که یکی از انواع موضعی ناحیه‌ای و یا بیهوشی عمومی می‌باشد. بنابراین متخصص بیهوشی باید روشی را برگزیند که بیشترین ایمنی و راحتی را برای بیمار داشته باشد و روش بیهوشی انتخاب شده مطلوب‌ترین شرایط را برای جراح متخصص زنان فراهم آورد (3). برای انجام این نوع بیهوشی زنان باید قبل از عمل جراحی معاینه و راه‌های هوایی آنها ارزیابی شود زیرا مشکلات لوله‌گذاری و تهویه بیمار مهم‌ترین علت مرگ‌های وابسته به بیهوشی عمومی می‌باشد. در واقع از خطرات این نوع بیهوشی، افزایش میزان بروز لوله‌گذاری مشکل است (3، 4). بنابراین یکی از روش‌های ارجح برای این اعمال جراحی بی‌حسی ناحیه‌ای می‌باشد. از مزیت‌های بی‌حسی ناحیه‌ای، سریع و آسان بودن آن، بیدار بودن و هوشیاری بیمار، کاهش میزان از دست دادن خون، ترخیص سریع‌تر بیمار و بازگشت سریع‌تر وی به کارهای روزانه و کاهش برخی عوارض از جمله تهوع و استفراغ و آسپیراسیون ریوی می‌باشد (5). در این میان یکی از سریع‌ترین و مطمئن‌ترین روش‌های بیهوشی ناحیه‌ای در این اعمال جراحی بی‌حسی نخاعی می‌باشد (5). مصرف میزان کم از داروهای بیهوشی، شروع اثر سریع آنها و میزان کم شکست این روش (حدود 3 درصد) از مزایای آن بوده و هم‌چنین طول مدت بستری در بیمارستان را می‌کاهد که از لحاظ اقتصادی مقرون به صرفه‌تر است (5، 6). بی‌حسی نخاعی که برای عمل کولپورافی استفاده می‌شود باید سطح بی‌حسی از

T8-T10 ایجاد کند (6، 7). داروهایی که به طور شایع برای بیهوشی بی‌حسی نخاعی استفاده می‌شود شامل لیدوکائین، بوپروکائین و تتراکائین می‌باشند. لیدوکائین یک داروی بی‌حسی نخاعی با اثر زمانی کوتاه تا متوسط و تتراکائین و بوپروکائین ایجاد کننده بلوک‌های با اثر متوسط تا طولانی می‌باشند. از جمله داروهای اضافه شده در بی‌حسی بی‌حسی نخاعی نئوستیگمین است که احتمالاً شدت آنالژزی و طول آن را از طریق آزاد کردن اکسید نیتریک در طناب نخاعی افزایش می‌دهد (6). در مطالعات انجام شده نشان داده شده است که افزودن میدازولام به بوپروکائین باعث کاهش نمره درد بعد از عمل شده است (8، 9). بنزدیازپین‌ها آثار فارماکولوژیکی خود را با افزایش تواتر باز شدن کانال‌های یون کلر به واسطه پیام بر مهاری گابا (Gamma-Amino Butyric Acid- GABA) اعمال می‌کنند. استفاده داخلی نخاعی از میدازولام در کنترل درد بعد از عمل مؤثر است و اثرات آن جهت افزایش طول مدت بی‌دردی و کاهش لرز بعد از عمل مؤثر است (6، 10، 11). نئوستیگمین یک ترکیب چهار ظرفیتی محرک کولینرژیک می‌باشد که شروع اثر وریدی آن 1 الی 2 دقیقه و اوج اثر آن 2 تا 3 دقیقه و مدت اثر 2/5 تا 4 ساعت است. طبق مطالعات انجام شده نئوستیگمین به صورت اینتراتکال بر کاهش درد پس از عمل مؤثر بوده است. به نظر این ترکیب بر روی مهار پاسخ‌های درد از طریق کانال نخاعی مؤثر است (7، 11-13).

در این بین ما تصمیم به مقایسه اثر افزودن داروی میدازولام و نئوستیگمین در افزایش طول مدت بی‌دردی در بیماران کاندید جراحی الکتیو کولپورافی گرفتیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی و به شکل دو سو کور بود که بر روی زنان 35-50 سال، ASA کلاس I و II کاندید جراحی کولپورافی الکتیو انجام بود. در این مطالعه تعداد 60 بیمار به طور تصادفی در سه گروه میدازولام، نئوستیگمین و کنترل تقسیم شدند. بیماران

کاندید جراحی کولپورافی مراجعه کننده به بیمارستان طالقانی اراک قبل از بی‌هوشی توسط متخصص بی‌هوشی ویزیت شده و پس از ارائه توضیحات و کسب رضایت از آنها وارد مطالعه شدند. نحوه تصادفی کردن بیماران از طریق استفاده از جدول اعداد تصادفی بود. برای بررسی درد بیماران از مقیاس عددی درد بر اساس خط کش ده سانتی‌متری VAS استفاده گردید. ابتدا برای بیماران به طور کامل توضیح داده شد تا در موارد درد شدید عدد 10 و در صورت عدم وجود درد عدد صفر را علامت گذاری کنند و در مواردی که شدت درد آنها بین این دو عدد بود فاصله بین صفر تا ده را علامت گذاری کنند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل خانم‌های کلاس بی‌هوشی ASA نوع I و II در محدوده سنی 35-55 سال که عدم مصرف مزمن داروی مخدر داشتند و سابقه بیماری قلبی-کبدی و کلیوی را نداشتند و سابقه حساسیت به بی‌حس کننده موضعی یا حساسیت به مخدر را نداشته و راضی به انجام بی‌حسی نخاعی بودند، بود.

معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل 1- بیمارانی که بعد از بی‌حسی نخاعی، روش مذکور در آنها با شکست مواجه شد و مجبور به بی‌هوشی عمومی شدیم، بیمارانی که بیش از 2 بار جهت بی‌حسی نخاعی در آنها اقدام شد، بیمارانی که عمل جراحی آنها بیش از 90 دقیقه به طول انجامید بود. ابتدا 3-5 میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، کریستالوئید به عنوان مایع جایگزین اتساع عروقی داده شد. سپس بیمار در حالت نشسته قرار گرفته و توسط رزیدنت همکار با استفاده از سوزن بی‌حسی نخاعی شماره 25 از فضای کمری L5-L4 یا S1-L5 تحت شرایط کاملاً استریل و با استفاده از 75 میلی‌گرم لیدوکائین 5 درصد تحت بی‌هوشی نخاعی قرار گرفت و بیماران براساس این که در کدام یک از 3 گروه قرار گرفته بودند به لیدوکائین داروی کمکی طرح اضافه گردید که در گروه اول 0/5 میلی‌گرم میدازولام تقریباً معادل 0/5 سی‌سی، گروه دوم 50 میکروگرم نئوستیگمین (که با استفاده از رقیق نمودن داروها حجم آن تقریباً 0/5 سی‌سی می‌شود) و در گروه سوم 0/5

سی‌سی نرمال سالین جهت یکسان شدن حجم با دو گروه دیگر به لیدوکائین هیپربار که روش متداول بود افزوده شد و در داخل فضای داخل نخاعی (اینتراتکال) تزریق گردید. بیماران این 3 گروه از نظر نمره درد براساس معیار خط کشی VAS در ریکاوری، 4 ساعت، 12 ساعت و 24 ساعت بعد از عمل مورد ارزیابی قرار گرفتند و میانگین دوز مصرفی مسکن داده شده برای آنها طی 24 ساعت نیز دقیقاً توسط پرستاران آموزش دیده در چک لیست بیمار ثبت گردید. طرح مزبور کاملاً به صورت دو سوکور انجام شد به گونه‌ای که برای بیماران در ابتدای طرح توضیح داده شد که در یکی از سه گروه طرح مزبور قرار خواهند گرفت و یکی از سه داروی طرح که هیچ‌گونه عوارضی برای ایشان نخواهد داشت، برای وی تزریق خواهد شد و لذا بیمار نسبت به دریافت داروی تزریقی اطلاعی نداشت. هم‌چنین انجام بی‌حسی نخاعی توسط رزیدنت همکار و تعیین رتبه و نمره درد و نیز میانگین دوز مصرفی مسکن توسط اینترن مربوطه که به نوع داروی تزریقی در فضای اینتراتکال بیمار کور بودند، انجام گرفت. داروهای مذکور قبل از تزریق توسط مجریان طرح و متخصصین بی‌هوشی آماده شده و بر اساس تعیین نوع دارو توسط رزیدنت مزبور در فضای داخل نخاعی (اینتراتکال) تزریق گردید. هم‌چنین پرسش‌نامه طرح که شامل سؤالاتی مبنی بر تعیین اسکور درد، تغییرات علائم حیاتی، میانگین دوز مصرفی مسکن در 24 ساعت و مدت بی‌دردی بیمار بود، توسط اینترن جراح تمام بیماران یکسان بود (فقط بیماران یک جراح بررسی شد) و طول مدت جراحی براساس معیارهای خروج مطالعه در همه بیماران یکسان بود.

لازم به ذکر است در کلیه مراحل تحقیق اصول و مصوبات کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک رعایت شد. به کلیه بیماران در مورد نحوه مطالعه و شرایط شرکت توضیح داده شد و از بیماران رضایت کتبی اخذ گردید.

در انتها نتایج به دست آمده از طریق نرم افزار آماری SPSS نسخه 16 و آزمون‌های آماری کروسکال و الیس و آنالیز واریانس مورد آنالیز آماری قرار گرفت.

هم چنین طرح مذکور در پایگاه ثبت کارآزمایی های بالینی با کد IRCT: 139008131900 A1 ثبت گردیده است.

نتایج

میانگین مدت بی‌دردی در بیماران گروه میدازولام $98/4 \pm 18/2$ ، در گروه نئوستیگمین $74/5 \pm 32/6$ و در گروه شاهد $64/5 \pm 9/9$ دقیقه بود که با توجه به $p < 0/001$ اختلاف معنی‌داری بین سه گروه مشاهده شد و به طور معنی‌داری مدت بی‌دردی در گروه میدازولام بیشتر از دو گروه دیگر و در گروه نئوستیگمین بیشتر از گروه شاهد بود. میانگین دوز مصرفی مسکن در 24 ساعت بعد از عمل به طور معنی‌داری در گروه میدازولام کمتر از دو گروه دیگر و در گروه نئوستیگمین کمتر از گروه شاهد بود ($p < 0/001$) به گونه‌ای که میانگین دوز مصرفی مسکن در 24 ساعت بعد از عمل در گروه میدازولام $1/6 \pm 0/68$ ، در گروه نئوستیگمین $2/05 \pm 0/94$ و در گروه شاهد $4/4 \pm 1/4$ عدد شیاف دیکلوفناک بود. از نظر رتبه و نمره درد، اسکور درد در ریکاوری در گروه میدازولام $1/5 \pm 1/3$ و در گروه نئوستیگمین $2/4 \pm 1/6$ و در گروه شاهد $3/5 \pm 2/7$ بود که به طور معنی‌داری اسکور درد در ریکاوری در گروه میدازولام کمتر از دو گروه دیگر بود و در گروه نئوستیگمین نیز کمتر از گروه شاهد بود ($p < 0/009$). البته اسکور درد در 4 ساعت بعد از عمل در گروه میدازولام $5/8 \pm 1/6$ و در گروه نئوستیگمین $6/7 \pm 1/4$ و در گروه شاهد $6/1 \pm 2/3$ بود و با توجه به $p > 0/05$ به طور معنی‌داری اسکور درد در 4 ساعت بعد از عمل اختلاف معنی‌داری در سه گروه نداشت. اسکور درد در 12 ساعت بعد از عمل اختلاف معنی‌داری در سه گروه داشت و اسکور درد در گروه میدازولام کمتر از دو گروه دیگر و در گروه نئوستیگمین کمتر از گروه شاهد بود ($p < 0/001$).

هم چنین به طور معنی‌داری نمره درد در 24 ساعت بعد از عمل در گروه میدازولام کمتر از دو گروه دیگر و در گروه نئوستیگمین کمتر از گروه شاهد بود ($p < 0/001$).

هم چنین میانگین ضربان قلب بیماران قبل از بیهوشی در هر سه گروه تقریباً یکسان و برابر با $94/5 \pm 5/2$ بود و اختلاف معنی‌داری بین سه گروه از نظر ضربان قلب بیمار قبل از عمل مشاهده نشد ($p > 0/05$). در طی عمل نیز میانگین فشار خون گروه میدازولام $7/6 \pm 0/33$ و در گروه نئوستیگمین $7/8 \pm 0/38$ و در گروه شاهد $8/4 \pm 0/21$ بود که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه میدازولام و نئوستیگمین از لحاظ میانگین فشار خون دیده نشد ($p > 0/05$) ولی به طور معنی‌داری میانگین فشار خون در گروه شاهد بیشتر از دو گروه دیگر بود ($p < 0/05$). هم چنین میانگین ضربان قلب در گروه میدازولام 105 ± 8 و در گروه نئوستیگمین 102 ± 11 و در گروه پلاسبو 98 ± 7 بود که باز هم بین دو گروه میدازولام و نئوستیگمین اختلاف معنی‌داری دیده نشد ($p > 0/05$) اما میانگین ضربان قلب در هر دو گروه از گروه پلاسبو بیشتر بود ($p < 0/05$) که احتمالاً به دلیل دریافت دوز بیشتر افدرین به دلیل افت فشار بیشتر نسبت به دو گروه دیگر بود. بیماران از نظر جنسیت، سن و طول مدت جراحی در با یکدیگر مقایسه شدند که اختلاف معنی‌داری بین آنها مشاهده نگردید ($p > 0/05$).

هم چنین با توجه به $p > 0/05$ اختلاف معنی‌داری بین سه گروه از نظر میانگین فشار خون قبل از بیهوشی وجود نداشت.

بحث

دستیابی به تفاوت تأثیر افزودن میدازولام و نئوستیگمین به لیدوکائین 5 درصد در بی‌دردی بعد از عمل به روش بی‌حسی نخاعی در اعمال جراحی کولپورافی باعث آن می‌گردد تا دارویی بهتر برای افزایش مدت بی‌دردی و نمره درد کمتر با عوارض کمتر در افزودن به لیدوکائین به روش بیهوشی نخاعی بیابیم. مشخص گردید که میانگین مدت بی‌دردی در بیماران گروه میدازولام $98/4 \pm 18/2$ دقیقه، در گروه نئوستیگمین $74/5 \pm 32/6$ دقیقه و در گروه شاهد $64/5 \pm 9/9$ دقیقه بود پس بیشترین تأثیر را در افزایش مدت بی‌دردی بعد از عمل افزودن میدازولام دارد و تأثیر آن

دیگر نئوستیگمین داخل نخاعی داده شد. بر اساس نتایج این مطالعه نئوستیگمین اثری بر ضربان قلب جنین و یا آپگار نوزاد ندارد، زمان اولین درخواست مورفین در گروه نئوستیگمین طولانی تر شد، میانگین دوز مسکن دریافتی در 24 ساعت اول در گروه پلاسبو 82/7 و در گروه نئوستیگمین 50/8 بود، به طور مشخص مدت بی‌دردی در گروه نئوستیگمین 10 ساعت افزایش داشت (13). هم‌چنین در سایر مطالعات مشاهده شده است که افزودن نئوستیگمین داخل نخاعی منجر به افزایش طول مدت بی‌دردی بعد از عمل به صورت معنی‌داری نشده است (14، 15) لذا مطالعات قبلی انجام شده در اکثر موارد بر افزایش مدت بی‌دردی و نیز کاهش لرز بعد از عمل توسط میدازولام و نئوستیگمین داخل نخاعی تاکید و تصدیق دارند (14، 16، 17) ولی در هیچ یک از این مطالعات این دو مکمل با یکدیگر مقایسه نشده بودند که در مطالعه ما مشخص گردید به طور معنی‌داری افزایش مدت بی‌دردی در گروه میدازولام بیش از دو گروه دیگر می‌باشد.

نتیجه‌گیری

در کل باید گفت افزودن میدازولام و نئوستیگمین به عنوان یک داروی کمکی به لیدوکائین به روش بی‌حسی نخاعی برای کاهش درد بعد از عمل، مؤثر بوده و منجر به افزایش مدت بی‌دردی و کاهش نمره درد می‌گردد که در این بین اثر میدازولام بیش از نئوستیگمین می‌باشد.

تشکر و قدردانی

در پایان از کلیه بیماران و پرسنل محترم بیمارستان طالقانی اراک که در اجرای این طرح ما را یاری نموده و هم‌چنین از دانشگاه علوم پزشکی اراک که هزینه‌های این طرح را متقبل شده‌اند تشکر می‌نماییم. این مطالعه حاصل پایان نامه خانم خاطره وطن پور برای اخذ درجه دکتری عمومی در رشته پزشکی بوده و به شماره طرح 662 و کد اخلاق 8-113-90 در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک ثبت گردیده است.

بیشتر از نئوستیگمین است. بنابراین توصیه می‌گردد به عنوان یک مکمل بدون عارضه که تاثیر به سزایی در افزایش مدت بی‌دردی در بیماران کاندید اعمال جراحی ژنیتال دارد از میدازولام (در کنار لیدوکائین 5 درصد) استفاده نمود تا هم دوز بی‌حس کننده موضعی مورد نیاز برای بیهوشی نخاعی کاهش یابد و هم مدت بی‌دردی بعد از عمل افزایش یابد. افزایش مدت بی‌دردی بعد از عمل منجر به عوارض کمتر بعد از عمل از جمله، آتلکتازی، احتباس ادراری، افزایش مدت بستری و افزایش هزینه‌های بیمار می‌گردد. بنابراین تلاش در یافتن ترکیباتی با تأثیرات بیشتر و عوارض کمتر انتخابی است. در این میان از داروهای بسیار موثری که در مطالعات دیگر نیز از آنها استفاده گردیده است، کتامین، میدازولام و نئوستیگمین بوده که مقایسه تأثیرات این سه دارو بسیار مهم و کارآمد می‌باشد. مطالعات قبلی انجام شده نیز گواهی بر این ادعا می‌باشند. در مطالعه‌ای که توسط رودرا و همکاران در سال 2001 در هند انجام شد، 40 زن باردار ASA I , II که کاندید عمل سزارین بودند برای کنترل درد بعد از عمل بعد از تجویز میدازولام داخل نخاعی مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه A ، 1/5 سی سی لیدوکائین 5 درصد به تنهایی و در گروه B، 1/5 سی سی لیدوکائین 5 درصد به اضافه 2 میلی‌گرم میدازولام داخل نخاعی استفاده شد و مشخص گردید که میدازولام داخل نخاعی، در کنترل درد بعد از عمل توأم با اثرات ضد تهوع در زایمان سزارین مؤثر می‌باشد (12). در مطالعه دیگری که در سال 2008 توسط اسماعیل و همکاران انجام شد، مشخص گردید که میدازولام داخل نخاعی در کنترل بهتر درد بعد از عمل مؤثر است، این تحقیق یک متاآنالیز بود و بر روی 30 مطالعه از 1966 تا 2007 انجام شد و مشخص گردید که افزودن میدازولام داخل نخاعی به بی‌حس کننده‌های موضعی داخل نخاعی سبب کاهش، بروز تهوع و استفراغ و هم‌چنین افزایش طول مدت زمان بی‌دردی می‌شود (9). در مطالعه‌ای در کارولینای شمالی 24 زن سالم حامله ترم جهت سزارین الکتیو را در هر گروه انتخاب کردند که به یک گروه پلاسبو داخل نخاعی و به گروه

منابع

1. Ameres MJ, Yeh B. Pain After Surgery. *emedicine health J*. 2003;25-8.
2. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *British journal of anaesthesia*. 2001;87(1):62-72.
3. Hawkins JL, Gibbs CP, Orleans M, Martin-Salvaj G, Beaty B. Obstetric anesthesia work force survey, 1981 versus 1992. *Anesthesiology*. 1997;87(1):87-135.
4. Abouleish AE, Corn SB. Intravenous nitroglycerin for intrapartum external version of the second twin. *Anesthesia & Analgesia*. 1994;78(4):808-9.
5. Altabef K, Spencer J, Zinberg S. Intravenous nitroglycerin for uterine relaxation of an inverted uterus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;166(4):1237.
6. Buchsbaum GM, Albushies DT, Schoenecker E, Duecy EE, Glantz JC. Local anesthesia with sedation for vaginal reconstructive surgery. *International Urogynecology Journal*. 2006; 17(3): 211-4.
7. Miller RD, Eriksson IL, Fleisher LA, weine kJ, Young w. *Miller's Anesthesia*. 7 ed: churchil living stone; 2010.
8. Norris MC. Patient variables and the subarachnoid spread of hyperbaric bupivacaine in the term parturient. *Anesthesiology*. 1990; 72(3): 478.
9. Ho K, Ismail H. Use of intrathecal midazolam to improve perioperative analgesia: a meta-analysis. *Anaesthesia and intensive care*. 2008; 36(3):365-73.
10. Grover VK, Mahajan R, Gill KD. Influence of midazolam on postoperative shivering. *Journal of Anesthesiology clinical pharmacology*. 2002; 377-82.
11. Jabari-Moghadam M, Hassan-Tash M. Effect of add Neostygmine to lidocain in post operation pain with Epidural Anesthesia. Department of Anesthesiology, Shahid Beheshti medical Sciences, Tehran. [Persian]
12. Son A, Rudra A, Sarkar SK, Biswas B. Intrathecal midazolam for postoperative pain relief in cs. *J indian Med Assoc*. 2001:683-6.
13. James A, Krukowski MD, Dawidhood MD, James E, Senach MD. Intrathecal neostigmine for post CS Analgesia. Departments of Anesthesia section of obstetric Anesthesia & Gynecology the Bowman Gray School of medicine North Carolina. 2008.
14. Sedighi R, Jafari SA. Maternal satisfaction after spinal anesthesia for cs. *J coll physician surgery*. 2004:25-30.
15. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*. 1995;82(6):1474.
16. Honarmand A, Safavi M. 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. *British journal of anaesthesia*. 2008; 101(4): 557-62.
17. Mahmood MA, Zweifler RM. Progress in shivering control. *Journal of the neurological sciences*. 2007; 261(1-2):47-54.