

بررسی تاثیر تجویز آتروپین-نئوستیگمین با اندانسترون در پیشگیری از بروز سردرد پس از اسپاینال در اعمال جراحی سزارین: یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده

چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۱۴ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۵/۲۲ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۲۶ آنلاین: ۱۴۰۲/۰۷/۰۱

زمینه و هدف: سردرد پس از اسپاینال یک عارضه‌ی شایع می‌باشد. با توجه به اهمیت این مسئله مطالعه حاضر با هدف مقایسه‌ی تاثیر آتروپین-نئوستیگمین و اندانسترون در پیشگیری از بروز سردرد پس از اسپاینال انجام شد. **روش بررسی:** این مطالعه کارآزمایی بالینی سه سو کور است که از اردیبهشت تا مرداد ۱۴۰۰ بر روی ۶۰ زن کاندید سزارین انجام شد. افراد به سه گروه ۲۰ نفره تقسیم شدند. برای گروه اول ۲۰ میکروگرم نیوستیگمین و ۱۰ میکروگرم آتروپین به ازای هر کیلوگرم وزن تجویز شد و برای گروه دوم چهار میلی‌گرم اندانسترون تجویز گردید و گروه سوم حجم مشابه نرمال سالین دریافت کردند. بیماران تا هفت روز پس از اسپاینال از نظر شدت سردرد در ۲۴ ساعت اول هر شش ساعت و سپس روزانه با مقیاس NRS پیگیری شدند. اطلاعات پس از جمع‌آوری با SPSS software, Version 28.0.1 (IBM, USA) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: در مطالعه‌ی اخیر تفاوت معنادار آماری در میزان بروز سردرد، شدت آن و فاصله زمانی شروع اولین سردرد از زمان انجام پانکچر لومبار، در سه گروه مورد مطالعه مشاهده نشد. در نهایت مقایسه نمره میزان رضایتمندی بیماران در سه گروه نشان می‌دهد که از این نظر نیز تفاوت معناداری در سه گروه وجود نداشته است. شیوع عوارض ناشی از درمان‌ها شامل اختلالات همودینامیک نیز در هر سه گروه اختلاف معنادار آماری نشان نداد. **نتیجه‌گیری:** استفاده از مخلوط آتروپین-نیوستیگمین و یا اندانسترون در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت معناداری در جهت پیشگیری از سردرد پس از بیهوشی اسپاینال ایجاد نکرده‌اند.

کلمات کلیدی: آتروپین، نئوستیگمین، اندانسترون، سردرد پس از پارگی سخت شامه، بیهوشی اسپاینال.

عاطفه قصوری، میترا جبل‌عاملی، بهزاد ناظم‌رعایا*، رکسانا نجفیان

گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

* نویسنده مسئول: اصفهان، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی فوق تخصصی الزهرا (س)، دفتر گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه.

تلفن: ۰۳۱-۳۸۲۲۲۵۳۲

E-mail: behzad_nazem@med.mui.ac.ir

مقدمه

حرکت روده‌ها اشاره کرد. علاوه بر این عوارضی نیز برای این روش بیهوشی ذکر شده است که شامل ضایعات گذرا، موقت یا دائمی عصبی، سندرم دم‌اسبی، هماتوم اپیدورال، برادیکاردی، ایست قلبی، کاهش فشارخون، عفونت، تهوع، استفراغ، کمردرد و نهایتاً سردرد پس از سوراخ شدن دورا (Post dural puncture headache, PDPH) می‌باشد.^{۱-۳} در این میان سردرد یک عارضه نسبتاً شایع در بیهوشی اسپاینال به حساب می‌آید.^{۴-۶} پاتوفیزیولوژی اصلی این عارضه هنوز مشخص نمی‌باشد اما عقیده بر آن است که علت این سردرد

بیهوشی اسپاینال که برای اولین بار توسط آقای August Karl Gustav Bier در سال ۱۸۹۸ ابداع شد، امروزه یکی از شایعترین روش‌های مورد استفاده در تکنیک‌های بیهوشی رژیونال می‌باشد. از تاثیرات فیزیولوژیکی که این روش بیهوشی دارد، می‌توان به کاهش مواردی نظیر حجم ضربه‌ای، ضربان قلب، جریان خون کرونر، فشار خون، ظرفیت حیاتی ریه، ظرفیت ذخیره بازدمی و همچنین افزایش

بی‌حسی‌نخاعی مورد مطالعه قرار گرفت و نتایج نشان داد تفاوت آشکاری بین این دو دوز دارو در کاهش میزان بروز سردرد وجود ندارد.^{۱۶-۱۳}

مکانیسم تاثیر اندانسترون به صورت اثر انتاگونیستی بر روی گیرنده‌های ۵ هیدروکسی تریپتامین سه که یکی از انواع گیرنده‌های سروتونینی است می‌باشد که به صورت مستقیم منجر به جلوگیری از دیلاتاسیون وریدهای مغزی و همچنین به صورت غیرمستقیم با حفظ فشارخون متوسط شریانی نیز منجر به جلوگیری از دیلاتاسیون عروق مغزی و در نتیجه کاهش سردرد می‌گردد.

از طرفی در مطالعه Mahoori و همکاران به چاپ رسانده‌اند، اضافه کردن مخلوط آتروپین و نئوستیگمین به روش‌های درمانی معمول در PDPH را، در درمان این عارضه موثر گزارش کرده‌اند.^{۱۶}

در این مقاله مکانیسم تاثیر نئوستیگمین و همچنین آتروپین را افزایش ترشح CSF و افزایش تونسیته عروق مغزی، که همان پاتوفیزیولوژی اصلی بروز PDPH است، دانسته‌اند.^{۱۹-۱۷} با توجه به این استدلال، قاعدتا این ترکیب دارویی اثرات پیش‌گیرانه نیز در مورد این عارضه PDPH خواهد داشت.

به عبارت دیگر افزایش ترشح CSF و اصلاح Tonicity عروق مغزی می‌تواند موجب کاهش بروز این عارضه شایع گردد. در مطالعه‌ای که در مورد تاثیر تجویز نیوستیگمین-آتروپین انجام شده، نقش این ترکیب دارویی در درمان PDPH به اثبات رسیده ولی تاثیر پروفیلاکتیک این داروها بررسی نشده است.

از این رو برآن شدیم تا در این کارآزمایی بالینی سه سوکور تصادفی شده، در خانم‌های بارداری که تحت عمل جراحی سزارین قرار می‌گرفتند، به مقایسه تاثیر پیشگیرانه‌ی تجویز ۴ mg اندانسترون، و ترکیب نئوستیگمین-آتروپین در مقایسه با دارونما، پردازیم.

روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده سه سوکور با کد اخلاق IR.MUI.MED.REC.1400.009 پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و ثبت در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT 20160307026950N39)، در اردیبهشت تا مرداد ۱۴۰۰ بر روی زنان باردار کاندید عمل سزارین به روش بیهوشی

می‌تواند همان‌گونه که از نام آن پیداست، ناشی از سوراخ شدن دورا در بیهوشی اسپینال و یا سایر اقدامات تشخیصی در پانکچر لومبار باشد. به دنبال سوراخ شدن دورا و از دست رفتن CSF، کشش بر ساختارهای حساس به درد داخل جمجمه ایجاد و همچنین از دست رفتن CSF، باعث Vasodilation جبرانی عروق مغزی و ایجاد سردرد می‌گردد. به تازگی نقش Substance P و رسپتورهای نوروکینین یک نیز در ایجاد این عارضه مشخص گردیده است.

درد در PDPH در ناحیه فرونتال و اکسی‌پیتال بوده و با نشستن و ایستادن بیمار بدتر و با دراز کشیدن بهتر می‌شود. نشانه‌های همراه عبارت‌اند از تهوع، استفراغ، درد گردن، سرگیجه، وزوز گوش، دوبینی، اختلالات شنوایی، کوری کورتیکال و فلج اعصاب کرانیال، حتی به ندرت تشنج نیز گزارش گردیده است.

در ۹۰٪ موارد این سردرد در سه روز اول پس از سوراخ شدن دورا بروز می‌نماید. این درد عموماً در عرض هفت روز خودبخود بهبود یافته ولی ممکن است حتی تا شش ماه نیز تداوم داشته باشد.^۷ از آنجایی که این عارضه می‌تواند برای بیمار به شدت آزاردهنده باشد و حتی باعث ایجاد افسردگی، (Post-traumatic stress disorder, PTSD)، سردردهای مزمن و کاهش شیر مادر گردد، رعایت موارد موثر در کاهش بروز آن حایز اهمیت است.

درمان‌های پیشنهادی برای PDPH عمدتاً اقدامات حمایتی شامل حفظ موقعیت سوپاین، مایع‌درمانی، کافین و ضددردهای خوراکی است. همچنین Sumatriptan، کتامین وریدی و مورفین ایتراکتال نیز برای درمان پیشنهاد شده است.

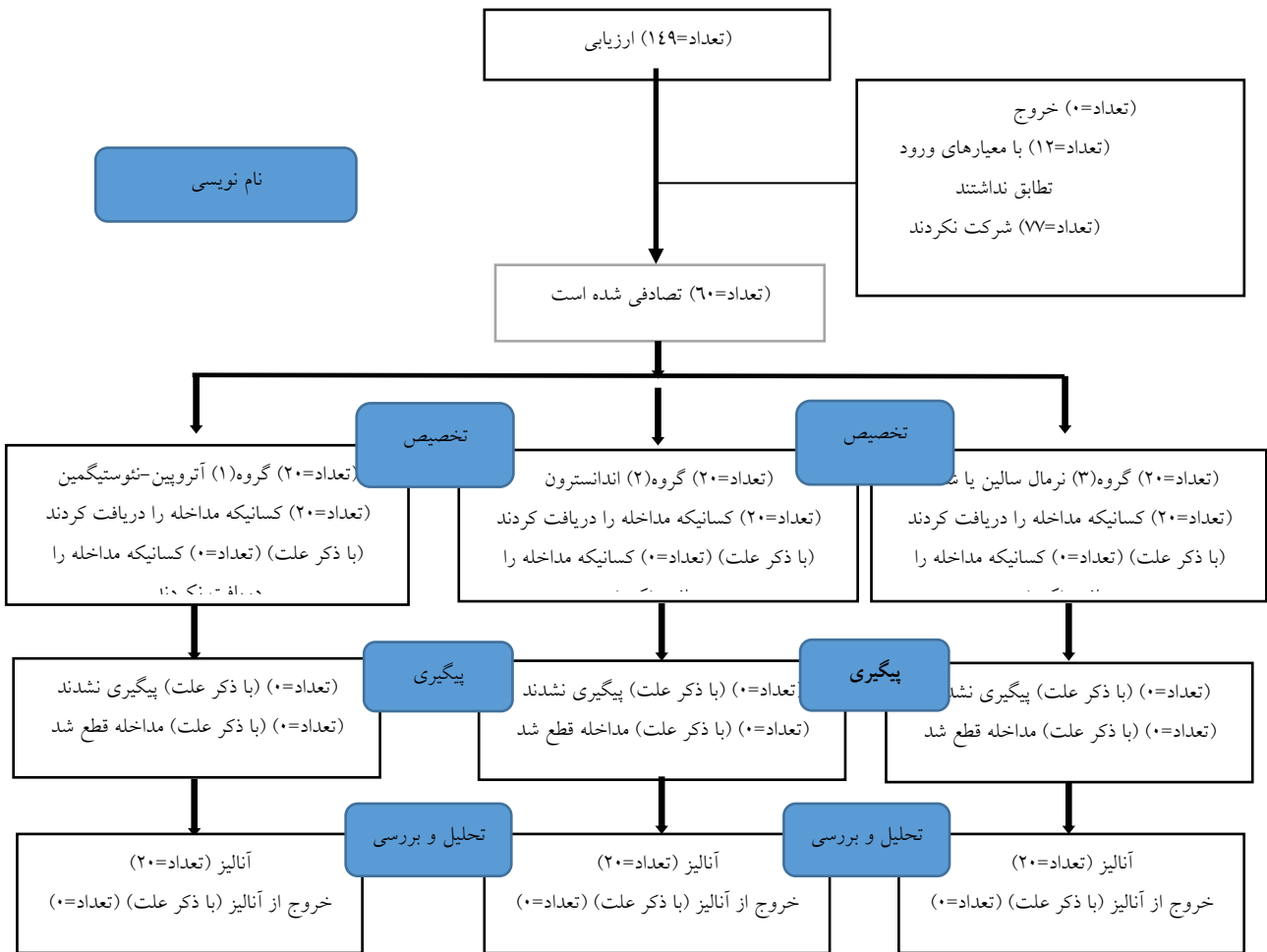
در موارد مقاوم به درمان یکی از روش‌های درمانی موثر پیچ‌خونی اپیدورال می‌باشد که می‌تواند تا ۹۰٪ موارد بهبودی ایجاد نماید.^{۸-۱۱} اما از آنجایی که هیچکدام از این درمان‌ها به طور کامل باعث بهبود این عارضه نمی‌باشند، اقدامات پیشگیرانه‌ای نیز در این زمینه مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.

در سال ۲۰۱۵ مطالعه‌ای در زمینه تاثیر تجویز اندانسترون وریدی در کاهش عوارض ناشی از بی‌حسی‌نخاعی صورت گرفت که نتایج مثبتی را به همراه داشت.^{۱۲}

به دنبال آن مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۸ توسط دکتر Pazouki و همکاران بر روی تفاوت اثر دوز ۴ mg و ۸ mg اندانسترون در کاهش عوارضی نظیر تهوع و استفراغ و سردرد و برادیکاردی به دنبال

طول مطالعه بیماران واجد مشخصات ورود به مطالعه پس از کسب رضایت آگاهانه بیمار، سن ۴۵-۱۸ سال، رضایت به انجام بلوک اسپاینال. معیارهای عدم ورود، ابتلا به بیماری‌های انعقادی، مصرف داروهای ضدانعقاد، وجود ضایعه عصبی در اندام‌ها و ستون فقرات و CNS، سابقه جراحی در ستون فقرات، تنگی کانال نخاعی و MS، طول عمل جراحی بیشتر از دو ساعت، عفونت منطقه تزریق، آلرژی به دارویی که قرار است تجویز شود، افزایش ICP که باعث هرنی مغزی می‌شود، ناتوانی بیمار در حفظ پوزیشن لازم جهت انجام بلوک، اختلالات هدایتی قلب و سابقه سرردهای میگرنی. معیارهای خروج، عدم موفقیت بلوک اسپاینال، تغییر در روش بیهوشی به بیهوشی عمومی، خونریزی بیش از ۲۰ cc/kg، بیش از سه بار پانکچر و استفاده از مسکن‌های قوی یا داروهای که باعث سردرد می‌شوند. در

طول مطالعه بیماران واجد مشخصات ورود به مطالعه پس از کسب رضایت آگاهانه بیمار، سن ۴۵-۱۸ سال، رضایت به انجام بلوک اسپاینال. معیارهای عدم ورود، ابتلا به بیماری‌های انعقادی، مصرف داروهای ضدانعقاد، وجود ضایعه عصبی در اندام‌ها و ستون فقرات و CNS، سابقه جراحی در ستون فقرات، تنگی کانال نخاعی و MS، طول عمل جراحی بیشتر از دو ساعت، عفونت منطقه تزریق، آلرژی به دارویی که قرار است تجویز شود، افزایش ICP که باعث هرنی مغزی می‌شود، ناتوانی بیمار در حفظ پوزیشن لازم جهت انجام بلوک، اختلالات هدایتی قلب و سابقه سرردهای میگرنی. معیارهای خروج، عدم موفقیت بلوک اسپاینال، تغییر در روش بیهوشی به بیهوشی عمومی، خونریزی بیش از ۲۰ cc/kg، بیش از سه بار پانکچر و استفاده از مسکن‌های قوی یا داروهای که باعث سردرد می‌شوند. در



شکل ۱: فلوجارت مطالعه اثر آتروپین-نئوستیگمین با اندانسترون در پیشگیری از بروز سردرد

بارداری و شیردهی ممنوع است مانند ناپروکسن و یا داروهایی که باعث سردرد می‌شوند مانند ناپروکسن و داروهای حاوی کافین استفاده کرده بودند، وارد مطالعه نمی‌شدند. در صورت بروز سردرد، در ۲۴ ساعت اول هر شش ساعت و سپس روزانه میزان آن به وسیله مقیاس NRS اندازه‌گیری شده است. در این روش میزان درک بیمار از شدت درد به پنج درجه (درجه صفر بدون درد و درجه چهار درد بسیار شدید) تقسیم می‌شود. روش‌های تجزیه و تحلیل آماری کلیه اطلاعات پس از جمع‌آوری، وارد نرم‌افزار SPSS software, Version 28.0.1 (IBM, USA) شده و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفته است. به منظور تحلیل داده‌ها، روش‌های آمار توصیفی نظیر فراوانی، درصد فراوانی، میانگین و انحراف معیار مورد استفاده قرار گرفته است. به علاوه جهت سنجش ارتباط بین متغیرهای موجود در پژوهش از One-Way ANOVA ("analysis of variance") و/یا معادل ناپارامتری آن Chi-square test، Kruskal-Wallis و نیز آزمون اندازه‌های مکرر (Repeated measure) استفاده شد. میزان معناداری برای P کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

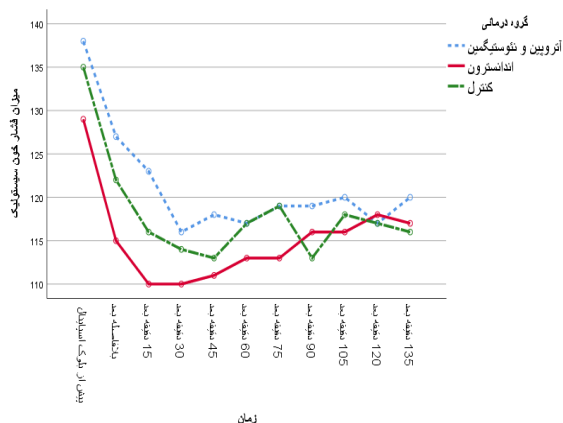
یافته‌ها

طبق معیارهای ورود و خروج از مطالعه به‌طور کلی ۶۰ نفر (در هر گروه ۲۰ نفر) خانم با میانگین \pm انحراف معیار سنی $32/33 \pm 6/10$ و با دامنه ۱۹-۴۵ سال مطالعه را به پایان رسانیده‌اند. نتایج مطالعه نشان داد میانگین سنی در سه گروه با یکدیگر تفاوت معناداری ندارد ($P=0/677$). به همین ترتیب تفاوت معناداری در میزان قد، وزن و شاخص توده‌ی بدنی نیز در سه گروه درمانی مشاهده نشد. (جدول ۱ مشخصات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه را نشان می‌دهد).

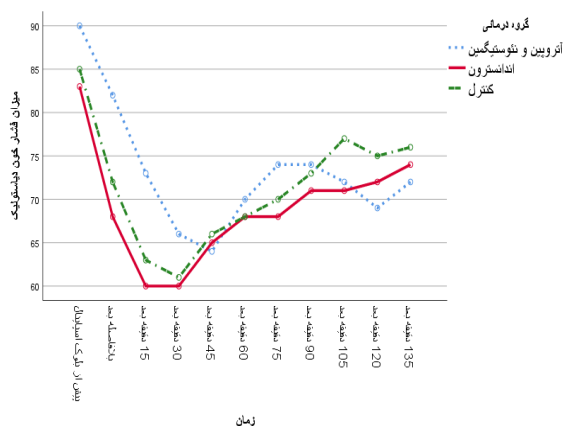
سپس ۱۵ دقیقه پیش از عمل جراحی برای گروه اول مخلوط 20 mg/kg نیوستیگمین (شرکت داروسازی کاسپین‌تامین، رشت-ایران) و 10 mg/kg اتروپین (شرکت داروسازی کاسپین‌تامین، رشت-ایران) و برای گروه دوم 4 mg/kg اندانسترون (شرکت داروسازی اکسیر، بروجرد-ایران) تزریق می‌شود. روش کورساز مطالعه، داروهای نیوستیگمین و اتروپین توسط همکار طرح به‌گونه‌ای مخلوط و رقیق‌سازی شده است که هر cc از مخلوط حاصل حاوی 20 میکروگرم نیوستیگمین و 10 میکروگرم اتروپین باشد. برای گروه دوم چهار میلی‌گرم اندانسترون آماده‌سازی شده. از محلول نرمال سالین به‌عنوان داروی پلاسبو برای گروه سوم استفاده گردیده است. تمامی داروهای مورد استفاده در سرنگ 10 سی‌سی با رنگ و شکل یکسان تهیه شده و همه‌ی بیماران داروی تزریقی را دریافت کرده‌اند. البته بیماران و فرد ثبت‌کننده‌ی اطلاعات و حتی مشاور آمار، از گروه‌بندی ما و از نوع داروی دریافتی اطلاعی نداشته‌اند. پس از تجزیه و تحلیل گروه‌ها براساس A، B، C از سوی مشاور آمار، بازگشایی کدهای مربوطه اتفاق افتاده است. مقابله با عوارض، در صورت ایجاد برادیکاردی سمپتوماتیک از آنتی‌کولینرژیک اتروپین به میزان 1 mg - $0/5$ و در صورت افت فشار خون $SBP < 90$ و یا کاهش به میزان بیش از 30% از سطح پیش از عمل از وازوپرسورهای مانند افدرین 10 - 5 mg (شرکت رایان داروایرانیان، تهران-ایران) و یا فینیل‌فرین (شرکت داروسازی بیکون، رویال تونبریج ولز-انگلستان) 100 - 20 میکروگرم استفاده شده است. همچنین در صورت بروز تهوع و استفراغ داروی اندانسترون 4 mg به‌صورت وریدی تجویز شده است. بیماران تا هفت روز پس از بلوک اسپینال از نظر سردرد پیگیری شده‌اند و کلیه داروهای خوراکی و مصرفی در طول مطالعه ثبت گردیده و در صورتی که بیمار از مسکن‌های قوی که در دوران

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک افراد مورد مطالعه

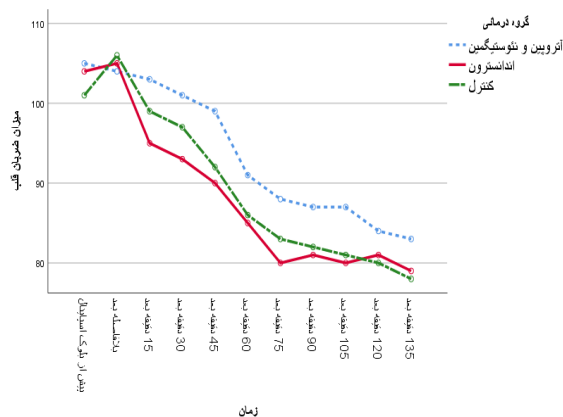
متغیر	کل افراد	گروه اتروپین و نیوستیگمین میانگین \pm انحراف معیار	گروه اندانسترون	گروه کنترل	مقایسه سه گروه P
سن (سال)	۳۲/۳۳ \pm ۶/۰۱	۳۱/۰۵ \pm ۵/۸۳	۳۲/۳ \pm ۶/۰۵	۳۳/۲ \pm ۶/۳۲	۰/۶۷۷
قد (سانتیمتر)	۱۶۳/۱۵ \pm ۳/۳۹	۱۶۴/۲ \pm ۴/۶۵	۱۶۱/۹۵ \pm ۵/۲۴	۱۶۳/۳ \pm ۶/۲۱	۰/۴۲۲
وزن (کیلوگرم)	۷۵/۸۷ \pm ۱۲/۴۶	۷۴/۲۵ \pm ۱۰/۹۱	۷۳/۳۵ \pm ۱۳/۶۷	۸۰/۰ \pm ۱۲/۲	۰/۱۸۹
شاخص توده بدنی	۲۰/۵ \pm ۴/۵۹	۲۷/۵۳ \pm ۳/۷۸	۲۷/۹۳ \pm ۵/۰۱	۳۰/۰۵ \pm ۴/۶	۰/۱۷۵



نمودار ۱: تغییرات میزان فشارخون سیستولیک در طول زمان در سه گروه درمانی



نمودار ۲: تغییرات میزان فشارخون دیاستولیک در طول زمان در سه گروه درمانی



نمودار ۳: تغییرات میزان ضربان قلب در طول زمان در سه گروه درمانی

پیش از انجام بلوک اسپاینال تفاوت معناداری در فشارخون سیستولیک میان سه گروه درمانی مشاهده نشد اما مقایسه میزان فشارخون سیستولیک در طول زمان یعنی پیش و پس از انجام بلوک اسپاینال و هر ۱۵ دقیقه یک بار نشان داد که میزان فشارخون سیستولیک در هر سه گروه در طول زمان ابتدا به طور معناداری کاهش یافته و سپس از زمان‌های ۳۰ و ۴۵ دقیقه پس از انجام بلوک اسپاینال مجدداً به مقدار اندکی افزایش یافته است (نمودار ۱). این تغییرات "در طول زمان" در هر سه گروه معنادار بود ($P < 0.001$) با این حال تفاوت میزان فشارخون سیستولیک در طول زمان "در میان سه گروه" معنادار شناخته نشد ($P = 0.150$)، به استثنای ۱۵ دقیقه پس از انجام بلوک اسپاینال، که میزان فشارخون سیستولیک در گروه اندانسترون به طور معناداری کمتر از گروه آتروپین و نئوستیگمین بوده است (جدول ۲). به علاوه، تغییرات فشارخون دیاستولیک در طول زمان در میان سه گروه نشان داد که میزان فشارخون دیاستولیک در هر سه گروه در طول زمان ابتدا به شدت و به طور معناداری کاهش یافته و سپس از زمان ۳۰ دقیقه پس از انجام بلوک اسپاینال مجدداً افزایش یافته است (نمودار ۲). این تغییرات "در طول زمان" در هر سه گروه معنادار بود ($P < 0.001$)، با این حال تفاوت میزان فشارخون دیاستولیک در طول زمان "در میان سه گروه" معنادار شناخته نشد (جدول ۲) ($P = 0.308$).

به همین ترتیب، ارزیابی تغییرات ضربان قلب در طول زمان در میان سه گروه نشان داد که میزان ضربان قلب در گروه اندانسترون و کنترل بلافاصله پس از انجام بلوک اسپاینال مقداری افزایش یافته و سپس در طول زمان به شدت کاهش یافت. این درحالی است که در گروه ترکیبی آتروپین و نئوستیگمین ضربان قلب از ابتدا با شیب ملایم‌تری کاهش یافت (نمودار ۳).

این تغییرات "در طول زمان" در هر سه گروه معنادار بود. با این حال تفاوت میزان ضربان قلب در طول زمان "در میان سه گروه" معنادار شناخته نشد ($P = 0.269$) (جدول ۲). در این مطالعه به طور کلی ۳۰٪ بیماران (۱۸ نفر از مجموع ۶۰ بیمار) دچار PDPH گردیده‌اند اما نتایج نشان داد میزان بروز PDPH در سه گروه درمانی با یکدیگر مشابه بوده، به طوری که در هر گروه شش نفر (۳۰٪) به سردرد دچار شده‌اند. از طرفی دفعات تلاش برای پانکچر نیز در سه گروه تفاوت معناداری با یکدیگر نداشته است ($P = 0.685$).

جدول ۲: میانگین تغییرات فشارخون و ضربان قلب در سه گروه درمانی در طول زمان

گروه درمانی زمان بررسی	میانگین \pm انحراف معیار مقدار فشارخون و ضربان قلب			مقایسه گروه‌ها (P)	
	آتروپین و نتوستیگمین	اندانسترون	کنترل		
فشارخون سیستول	پیش از بلوک اسپینال	۱۳۸/۹۵ \pm ۱۷/۳۱	۱۲۹/۰۱ \pm ۱۲/۱۴	۱۳۵/۱۵ \pm ۱۴/۶	۰/۱۱۱
	بلافاصله پس از بلوک اسپینال	۱۲۷/۴۵ \pm ۱۶/۰۵	۱۱۵/۳ \pm ۱۷/۳۷	۱۲۲/۶ \pm ۱۴/۱۹	۰/۰۶
	۱۵ دقیقه بعد	۱۲۳/۹ \pm ۱۹/۴۸	۱۱۰/۹ \pm ۱۰/۰۱	۱۱۶/۱۵ \pm ۱۰/۹۱	۰/۰۱۸
	۳۰ دقیقه بعد	۱۶۶/۹ \pm ۱۵/۴	۱۱۰/۸۵ \pm ۱۳/۱۶	۱۱۴/۱۵ \pm ۱۲/۸۸	۰/۳۹۱
	۴۵ دقیقه بعد	۱۱۸/۶۵ \pm ۱۷/۲۹	۱۱۱/۹۵ \pm ۱۱/۳۶	۱۱۳/۳ \pm ۱۲/۰۲	۰/۲۷۶
	۶۰ دقیقه بعد	۱۱۷/۹ \pm ۱۶/۶۳	۱۱۳/ \pm ۱۰/۹۱	۱۱۷/۶ \pm ۱۳/۱۲	۰/۴۴۸
	۷۵ دقیقه بعد	۱۱۹/۱ \pm ۱۵/۷۱	۱۱۳/۵۵ \pm ۱۲/۰۹	۱۱۹/۹ \pm ۱۷/۹۵	۰/۴۰۵
	۹۰ دقیقه بعد	۱۱۹/۶ \pm ۱۵/۲۲	۱۱۶/۲۵ \pm ۱۳/۶۹	۱۱۳/۵ \pm ۱۰/۵۸	۰/۳۶۷
	۱۰۵ دقیقه بعد	۱۲۰/۱۵ \pm ۱۱/۵۱	۱۱۶/۴۵ \pm ۱۳/۰۲	۱۱۸/۴۵ \pm ۱۲/۱۳	۰/۶۳۵
	۱۲۰ دقیقه بعد	۱۱۷/۰۵ \pm ۱۴/۱۷	۱۱۸/۰۵ \pm ۱۲/۰۴	۱۱۷/۱ \pm ۱۰/۳۱	۰/۹۵۹
۱۳۵ دقیقه بعد	۱۲۰/۰ \pm ۱۲/۴۲	۱۱۷/۳۵ \pm ۱۳/۵۲	۱۱۶/۸ \pm ۱۴/۵	۰/۵۲۲	
مقایسه در طول زمان					
فشارخون دیاستول	پیش از بلوک اسپینال	۹۰/۸ \pm ۱۴/۹۹	۸۳/۳ \pm ۱۲/۱۶	۸۵/۹ \pm ۱۳/۲۸	۰/۲۹۹
	بلافاصله پس از بلوک اسپینال	۸۲/۴ \pm ۱۴/۷۸	۶۸/۱۵ \pm ۱۱/۳۸	۷۲/۸ \pm ۱۲/۴۵	۰/۰۰۳
	۱۵ دقیقه بعد	۷۳/۷۵ \pm ۱۶/۹۴	۶۰/۹۵ \pm ۱۱/۹۸	۶۳/۸ \pm ۱۱/۳۲	۰/۰۱۲
	۳۰ دقیقه بعد	۶۶/۶ \pm ۱۲/۷۸	۶۰/۷۵ \pm ۱۰/۹۸	۶۱/۱ \pm ۱۰/۹۶	۰/۲۱۱
	۴۵ دقیقه بعد	۶۴/۳ \pm ۱۴/۲۴	۶۵/۶ \pm ۱۰/۲۴	۶۷/۰۵ \pm ۹/۶۴	۰/۸۸۴
	۶۰ دقیقه بعد	۷۰/۷ \pm ۱۵/۴۶	۶۸/۴ \pm ۱۱/۹۳	۶۸/۵۵ \pm ۱۲/۳۵	۰/۸۳۱
	۷۵ دقیقه بعد	۷۴/۱ \pm ۱۲/۲۴	۶۸/۳۵ \pm ۱۴/۲۴	۷۰/۴۵ \pm ۱۳/۵۵	۰/۳۹۴
	۹۰ دقیقه بعد	۷۴/۸ \pm ۱۲/۱	۷۱/۹۵ \pm ۱۱/۶۶	۷۳/۳ \pm ۱۱/۴	۰/۷۴۵
	۱۰۵ دقیقه بعد	۷۲/۵ \pm ۱۴/۳۷	۷۱/۹۵ \pm ۱۰/۶۸	۷۷/۵ \pm ۱۲/۱۸	۰/۲۸۸
	۱۲۰ دقیقه بعد	۶۹/۹ \pm ۱۵/۰۲	۷۲/۹ \pm ۱۱/۲۸	۷۳/۹۸ \pm ۱۲/۱۸	۰/۴۲۱
۱۳۵ دقیقه بعد	۷۲/۹ \pm ۱۳/۵۸	۷۴/۸۵ \pm ۱۰/۶۷	۷۶/۸ \pm ۱۱/۸۸	۰/۵۹۸	
مقایسه در طول زمان					
ضربان قلب	پیش از بلوک اسپینال	۱۰۵/۲ \pm ۲۱/۳۹	۱۰۴/۲ \pm ۱۵/۵۹	۱۰۱/۸۵ \pm ۱۱/۸۲	۰/۸۱۷
	بلافاصله پس از بلوک اسپینال	۱۰۴/۸۴ \pm ۱۹/۱۵	۱۰۵/۵۵ \pm ۱۷/۳۳	۱۰۶/۲ \pm ۱۷/۳۵	۰/۹۷۲
	۱۵ دقیقه بعد	۱۰۳/۰۵ \pm ۱۹/۴۷	۹۵/۶۵ \pm ۱۶/۴۲	۱۰۰/۰ \pm ۱۵/۴۸	۰/۳۹۹
	۳۰ دقیقه بعد	۱۰۱/۴۵ \pm ۱۷/۶۴	۹۳/۰۵ \pm ۱۵/۲	۹۷/۷۵ \pm ۱۲/۵۱	۰/۲۲۷
	۴۵ دقیقه بعد	۹۹/۸۵ \pm ۱۵/۴۷	۹۰/۸ \pm ۱۵/۸۱	۹۲/۳ \pm ۱۰/۶۹	۰/۱۰۶
	۶۰ دقیقه بعد	۹۱/۲ \pm ۱۴/۴۹	۸۵/۴ \pm ۱۳/۲۶	۸۶/۳۵ \pm ۱۱/۱۱	۰/۳۲۷
	۷۵ دقیقه بعد	۸۸/۸ \pm ۱۳/۶۷	۸۰/۴۵ \pm ۱۴/۶۳	۸۳/۷ \pm ۱۲/۲۶	۰/۱۵۵
	۹۰ دقیقه بعد	۸۷/۰ \pm ۱۳/۹۴	۸۱/۱ \pm ۱۶/۲۶	۸۲/۵ \pm ۱۱/۷۲	۰/۳۱۴
	۱۰۵ دقیقه بعد	۸۷/۳ \pm ۱۰/۶۵	۸۰/۹ \pm ۱۵/۴۵	۸۱/۹۵ \pm ۱۲/۹۳	۰/۲۶۵
	۱۲۰ دقیقه بعد	۸۴/۰۵ \pm ۱۰/۴۴	۸۱/۶ \pm ۱۴/۸۲	۸۰/۹۵ \pm ۱۲/۱۷	۰/۴۳۶
۱۳۵ دقیقه بعد	۸۳/۷ \pm ۹/۶۱	۷۹/۴ \pm ۱۵/۶۶	۷۸/۷۵ \pm ۱۰/۸۶	۰/۱۷۷	
مقایسه در طول زمان					
P=۰/۲۶۹	P=۰/۰۰۶	P=۰/۰۱۱	P=۰/۰۲۲	P=۰/۱۵۰	

گروه‌های درمانی از نظر شدت سردرد نیز با یکدیگر مقایسه شده و نتایج حاکی از آن است که در سه گروه تفاوت معناداری از نظر شدت سردرد وجود ندارد ($P=0/788$). به علاوه، از نظر طول مدت PDPH، افراد در گروه ترکیبی آتروپین و نئوستیگمین نسبت به دو گروه دیگر مدت زمان بیشتری سردرد داشته‌اند با این حال هیچ تفاوت معناداری میان سه گروه مشاهده نشد ($P=0/723$) (جدول ۳).

مقایسه زمان سپری شده از پانکچر تا بروز اولین سردرد در سه گروه نشان داد با وجود آنکه این زمان در گروه ترکیبی آتروپین و نئوستیگمین بیشتر است، با این حال تفاوت معناداری میان سه گروه مطالعه مشاهده نمی‌شود ($P=0/653$). مقایسه میزان دوز داروی افدرین بین سه گروه نشان می‌دهد گروه اندانسترون دوز داروی بیشتری استفاده کرده است. با این حال این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($P=0/161$) (جدول ۴).

میزان تهوع و استفراغ در سه گروه مقایسه شده و نتایج حاکی از آن است که گروه اندانسترون تهوع و استفراغ کمتری نسبت به دو گروه دیگر داشته است (۱۰٪ در مقابل ۲۰٪). با این حال تفاوت معناداری از نظر بروز تهوع و استفراغ بین سه گروه وجود نداشت

همچنین بروز افت فشارخون در گروه ترکیبی آتروپین و نئوستیگمین کمی بیشتر از دو گروه دیگر بوده است، با این حال این تفاوت از نظر آماری معنادار شناخته نشد ($P=0/627$) (جدول ۴). در نهایت مقایسه نمره میزان رضایتمندی بیماران در سه گروه نشان می‌دهد تفاوت معناداری میان رضایتمندی بیماران در سه گروه وجود نداشته است ($P=0/568$) (نمودار ۴).

بحث

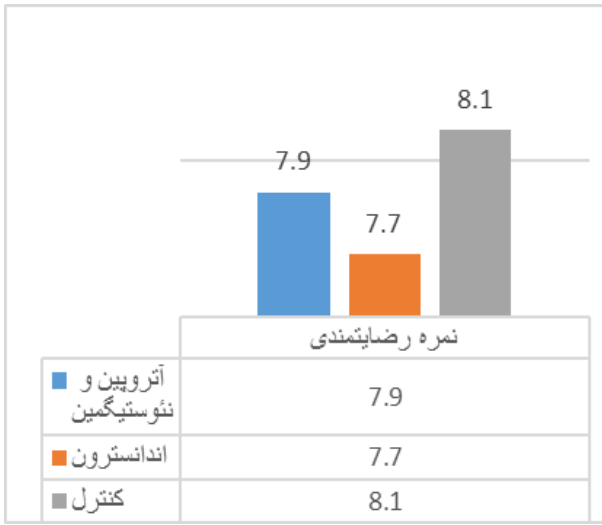
در زمینه پروفیلاکسی از عارضه ناخوشایند PDPH قبلاً مطالعات متعددی انجام گردیده اما هنوز داروی موثری در این زمینه تأیید نگردیده و حتی نتایج مطالعات کاملاً متفاوت و حتی متناقض می‌باشند. در مقاله‌ای دکتر Yousefshahi و همکاران نشان دادند که تجویز پروفیلاکتیک ۸ mg دگزامتازون نه تنها باعث کاهش شیوع تهوع و استفراغ پس از عمل جراحی سزارین نمی‌شود بلکه این دارو را به‌عنوان یک ریسک فاکتور مشخص برای ایجاد PDPH معرفی نموده‌اند.^{۲۰}

جدول ۳. مشخصات بالینی بروز PDPH

متغیر	آتروپین و نئوستیگمین	اندانسترون	کنترل	P
تعداد (درصد)				
بروز PDPH	۶(۳۰)	۶(۳۰)	۶(۳۰)	
بله	۱۴(۷۰)	۱۴(۷۰)	۱۴(۷۰)	$P=1/000$
خیر				
میانگین (انحراف معیار)				
شدت سردرد	۳/۰±۱/۰۹	۲/۸۳±۰/۷۵	۳/۰±۰/۶۳	$P=0/788$
طول مدت PDPH	۱۰/۱۶±۴/۴۹	۸/۸۳±۴/۲۱	۸/۶۶±۵/۲	$P=0/723$
زمان پانکچر تا بروز سردرد	۳/۰۹±۲/۳۷	۱/۶±۰/۵۴	۱/۳۳±۰/۵۷	$P=0/653$
تعداد دفعات تلاش برای پانکچر				
تعداد دفعات تلاش برای پانکچر	۱۴(۷۰)	۱۵(۷۵)	۱۶(۸۰)	
یک بار	۵(۲۵)	۵(۲۵)	۴(۲۰)	$P=0/685$
دو بار	۱(۵)	۰(۰)	۰(۰)	
سه بار				

جدول ۴: مقایسه مصرف دارو و بروز عوارض در سه گروه درمانی

متغیر	آتروپین و نئوستیگمین	اندانسترون	کنترل	P
میانگین ± انحراف معیار				
دوز مصرف	۱۱/۶۶ ± ۴/۰۸	۱۵/۶۲ ± ۴/۹۵	۱۱/۹۲ ± ۴/۳۴	P=۰/۱۶۱
افدرین				
تعداد (درصد)				
بروز تهوع و استفراغ	۴(۲۰)	۲(۱۰)	۴(۲۰)	P=۰/۶۱۹
بله	۱۶(۸۰)	۱۸(۹۰)	۱۶(۸۰)	
خیر				
بروز افت فشارخون	۱۱(۵۵)	۱۰(۵۰)	۸(۴۰)	P=۰/۶۲۷
بله	۹(۴۵)	۱۰(۵۰)	۱۲(۶۰)	
خیر				



نمودار ۴: میانگین نمره رضایتمندی بیماران در سه گروه مورد مطالعه

درمان PDPH را موردآزمون قرار دادند و پی بردند که این داروها در درمان PDPH می‌توانند موثر باشند. در این مقاله مکانیسم تاثیر هر دو این داروها را افزایش ترشح CSF و اصلاح تونیسیته عروق مغزی دانسته‌اند.^۶

بررسی دیگری S Ibrahim و همکاران بر روی ۶۰ بیماری که به دنبال جراحی سزارین دچار PDPH شده بودند انجام داده‌اند، گزارش شده که نئوستیگمین و هیدروکورتیزون هر دو در درمان PDPH موثر و ایمن بوده‌اند، اما نئوستیگمین در این زمینه تاثیر بیشتری داشته است.^{۲۲} در مقالات ذکر شده همگی نقش درمانی نئوستیگمین خصوصا در ترکیب با آتروپین را در درمان عارضه PDPH گزارش نموده بودند اما تا به حال مطالعه‌ای در زمینه پیشگیری از این عارضه با این داروها صورت نگرفته بود و بررسی ما اولین مطالعه در این زمینه می‌باشد. اگر چه که نتایج بررسی حاضر نشان می‌دهد که تاثیر ترکیب نئوستیگمین-آتروپین در پیشگیری از PDPH مشابه گروه کنترل بوده اما مقایسه زمان سپری شده از پانکچر تا بروز اولین سردرد در سه گروه، نشان می‌دهد که این زمان در گروه ترکیبی آتروپین و نئوستیگمین بیشتر از دو گروه دیگر می‌باشد، البته این تفاوت از نظر آماری در این جمعیت مورد مطالعه معنادار نبوده است (P=۰/۶۵۳). از آنجایی که تا به حال مطالعات انجام شده قبلی تاکید بر موثر بودن این دارو در درمان PDPH داشته‌اند، متفاوت بودن نتایج

از طرفی دکتر Naghibi و همکاران در مطالعه دیگری تاثیر پروفیلاکتیک آمینوفیلین و دگزامتازون در کاهش PDPH را بررسی نمودند و ضمن تایید این تاثیر نتیجه گرفتند که استفاده پیشگیرانه همزمان دو دارو موثرتر از استفاده هر کدام به تنهایی است.^۴ در مطالعه دیگر Yang و همکاران تاثیر پیشگیرانه آمینوفیلین را در بروز PDPH در ۱۲۰ زن حامله که به روش بیهوشی ترکیبی اسپینال-اپیدورال تحت سزارین قرار گرفته بودند، مورد بررسی قرار دادند و نتیجه‌گیری کردند که تجویز ۲۵۰ mg آمینوفیلین وریدی به طور موثری منجر به پیشگیری از بروز PDPH در این بیماران می‌شود.^۵ در صورتی که در مطالعه که ismail sirit و همکاران، تزریق امینوفیلین وریدی حین انجام عمل جراحی سزارین را در پیشگیری از PDPH کاملاً بی‌تاثیر دانسته‌اند.^{۲۱}

اما در میان این اختلافات بارز، در نتایج بررسی‌ها، یکی از داروهایی که در زمینه درمان PDPH در اکثر مطالعات موثر شناخته شده نئوستیگمین می‌باشد.^{۲۲} این دارو قادر به ورود به شبکه کوروئید بوده ولی نمی‌تواند از سدخونی مغزی عبور نماید. محققین مکانیسم تاثیر این دارو در درمان این عارضه را، تاثیر در افزایش ترشح CSF و افزایش تونیسیته عروق مغز که همان پاتوفیزیولوژی اصلی بروز PDPH است دانسته‌اند.^۵ دکتر Mahmoud و همکاران تاثیر اضافه کردن مخلوط آتروپین و نئوستیگمین به روش‌های درمانی معمول در

لذا پیشنهاد می‌گردد مطالعات بعدی روی نئوستیگمین-آتروپین روی جمعیت آماری بزرگتر و با ادامه درمان حداقل در ۲۴ ساعت اول پس از عمل جراحی صورت گیرد.

همچنین به نقش سایر عوامل اتیولوژیک از جمله تاثیر substance P یا تنظیم neurokinin 1 receptor در طراحی مطالعات بعدی توجه گردد. نتیجه‌گیری طبق نتایج بررسی حاضر، ترکیب نئوستیگمین آتروپین و همچنین داروی اندانسترون بر روی پیشگیری از سردرد پس از بیهوشی اسپینال، در شرایط مطالعه ما، تاثیر قابل توجهی نشان نداده‌اند.

سپاسگذاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "مقایسه اثربخشی تزریق مخلوط آتروپین-نئوستیگمین و تزریق اندانسترون در پیشگیری از بروز سردرد پس از سزارین تحت بی‌حسی نخاعی" در مقطع دکترای حرفه‌ای پزشکی که در سال ۱۳۹۹ و کد ۳۹۹۹۴۶ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان اجرا شده است.

ما می‌تواند چندین علت داشته باشد. با توجه به نیمه‌عمر کوتاه هر دو داروی نئوستیگمین (۶۰-۴۷ دقیقه) و آتروپین (۱۵۰ دقیقه)، شاید دیرتر ظاهر شدن سردرد در این گروه، نشان‌دهنده تاثیر کوتاه پروپیلاکتیک این رژیم درمانی باشد و نیاز به تکرار منظم دارو جهت ادامه تاثیر آن، حداقل در ۲۴ ساعت ابتدایی پس از عمل که بیمار در بیمارستان و تحت نظر می‌باشد، وجود داشته باشد. از طرفی جمعیت مورد مطالعه ما، در این گروه درمانی کوچک می‌باشد و شاید مطالعات بعدی با جمعیت بزرگتر نتایج پروپیلاکتیک این ترکیب دارویی را بهتر مشخص نماید. اما به‌طور کلی علت اصلی تناقض در نتایج مطالعات انجام شده چه در زمینه درمان و چه پیشگیری از PDPH، مشخص نبودن علت اصلی این عارضه است و شاید مکانیسم‌های فرض شده برای این عارضه که همانا اتساع عروقی مغز و نشت CSF می‌باشد، و این داروها برای مقابله با آنها استفاده می‌گردند، نقش کم‌رنگی در ایجاد این مشکل داشته باشند.

References

1. K Khachian, A., Saatchi, K., Aghaamoo, S., Haghani, H., Tourdeh, M. Comparison of the effects of acupressure and touch on the headache caused by spinal anesthesia after cesarean section. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 2016; 18(184): 9-19. doi: 10.22038/ijogi.2017.6728
2. Soofizadeh, N., Farhadipour, F., Rezayi, M., Moradi, M., Shojaa, S. A Rare Case Report of Cerebral Subdural Hematoma following Cesarean Section under Spinal Anesthesia. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2012; 15(17): 25-29.
3. Lopez MB. Postanaesthetic shivering—from pathophysiology to prevention. *Romanian journal of anaesthesia and intensive care* 2018; 25(1):73.
4. Naghibi K, Hamidi M. Prophylactic administration of aminophylline plus dexamethasone reduces post-dural puncture headache better than using either drug alone in patients undergoing lower extremity surgery. *Advanced Biomedical Research* 2014; 3 (5): 1-6.
5. Yang C, Chen T, Ni X, Yu W, Wang W. Effect of preadministration with aminophylline on the occurrence of post-dural puncture headache in women undergoing cesarean section by combined spinal-epidural anesthesia. *Journal of International Medical Research* 2019; 47(1): 420-426.
6. Mahmoud A, et al. Addition of Neostigmine and Atropine to Conventional Management of Postdural. *Puncture Headache. Anesthesia & Analgesia* 2018; 127(6): 1434-1439.
7. Bakshi S, Gehdoo R. Incidence and management of post-dural puncture headache following spinal anaesthesia and accidental dural puncture from a non-obstetric hospital: A retrospective analysis. *Indian Journal of Anaesthesia* 2018; 62(11): 881-886.
8. Yang CJ, Chen T, Ni X, Yu WY, Wang W. Effect of preadministration with aminophylline on the occurrence of post-dural puncture headache in women undergoing cesarean section by combined spinal-epidural anesthesia. *Journal of International Medical Research* 2019;47(1):420-6.
9. L'ubuský M, Berta E, Procházka M, Marek O, Kudela M. Development of incidence of post-dural puncture headache in patients undergoing caesarean section in spinal anaesthesia at the Department of Obstetrics and Gynecology in Olomouc during 2003-2004. *Casopis lekaru ceskych* 2006;145(3):204-8.
10. Botros JM, Sayed AM. Comparison between the effects of sumatriptan versus naratriptan in the treatment of postdural puncture headache in obstetric patients: A randomized controlled trial. *Anesthesia, Essays and Researches* 2019;13(2):376.
11. Zangouei A, Zahraei SA, Sabertanha A, Nademi A, Golafshan Z, Zangoue M. Effect of low-dose intravenous ketamine on prevention of headache after spinal anesthesia in patients undergoing elective cesarean section: A double-blind clinical trial study. *Anesthesiology and pain medicine* 2019;9(6).
12. Feyce M, Peralta, M.D. #; Cynthia A. Wong, M.D.; Nicole Higgins, M.D.; Paloma Toledo, M.D., M.P.H.; Mary Jane Jones, R.N.; Robert J. McCarthy, Pharm.D., Prophylactic Intrathecal Morphine and Prevention of Post-Dural Puncture Headache: A Randomized Double-blind Trial. ARTICLE NAVIGATION, May 2020.
13. Peralta FM, Wong CA, Higgins N, Toledo P, Jones MJ, McCarthy RJ. prophylactic intrathecal morphine and prevention of post-dural puncture headache: a randomized double-blind trial. *Anesthesiology* 2020;132(5):1045-52.
14. Pazoki S, Modir H, Kamali A, Zamani A, Shahidani M. Ondansetron 8 mg and 4 mg with normal saline against post-operative headache and nausea/vomiting after spinal anesthesia: a randomized double-blind trial. *Medical gas research* 2018;8(2):48.
15. December 2018. bstetric Anaesthetists' Association. 12 Treatment of obstetric post-dural puncture headache.
16. Mahoori AL, Hassani E, Noroozinia H, Javaheri NE, Hatami S. Theophylline versus acetaminophen in the treatment of post-dural puncture headache (PDPH). *Middle East J Anesthesiol* 2013 ;22(3):289-92.

17. Latev A, Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C, Restivo A, Chertoff A, Zias E, Gallagher EJ. A randomized trial of a long-acting depot corticosteroid versus dexamethasone to prevent headache recurrence among patients with acute migraine who are discharged from an emergency department. *Annals of emergency medicine* 2019;73(2):141-9.
18. Venkatraghavan L, Li L, Bailey T, Manninen PH, Tymianski M. Sumatriptan improves postoperative quality of recovery and reduces postcraniotomy headache after cranial nerve decompression. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 2016;117(1):73-9.
19. Russell R, Laxton C, Lucas DN, Niewiarowski J, Scrutton M, Stocks G. Treatment of obstetric post-dural puncture headache. Part 1: conservative and pharmacological management. *International journal of obstetric anaesthesia* 2019;38:93-103.
20. Yousefshahi F, Dahmardeh AR, Khajavi M, Najafi A, Khashayar P, Barkhordari K. Effect of dexamethasone on the frequency of postdural puncture headache after spinal anesthesia for cesarean section: a double-blind randomized clinical trial. *Acta Neurologica Belgica* 2012;112:345-50.
21. Sırt I, Yazıcıoğlu D. Aminophylline does not prevent postdural puncture headache in caesarean section. *Int. J. Anesth. Anesthesiol* 2015;3(3).
22. S Ibrahim SF, Talaat SM, AbdElrahman TN. Comparison between Adding Intravenous Neostigmine and Atropine versus Intravenous Hydrocortisone for Conservative Treatment of Postdural Puncture Headache After spinal Anaesthesia For Elective Caesarean Section. *QJM: An International Journal of Medicine* 2021;114 (Supplement_1):hcab086-050.

Effect of intravenous administration of atropine-neostigmine versus ondansetron in prevention postdural puncture headache in cesarean section under spinal: a randomized clinical trial

Atefeh Ghosouri M.D.
Mitra Jabalameli M.D.
Behzad Nazemroaya M.D.*
Roxana Najafian M.D.

Anesthesiology and Critical Care,
School of Medicine, Isfahan
University of Medical Sciences,
Isfahan, Iran.

*Corresponding author: Anesthesiology
and Critical Care Research Center,
Isfahan University of Medical Sciences,
Isfahan, Iran.

Tel: +98-31-38222532
E-mail: behzad_nazem@med.mui.ac.ir

Abstract

Received: 05 Aug. 2023 Revised: 13 Aug. 2023 Accepted: 17 Sep. 2023 Available online: 23 Sep. 2023

Background: More than one-third of women develop headaches in the first week after childbirth. Approximately 75% are benign primary headaches such as migraines or tension headaches. Others are secondary and include headaches of vascular origin or from hypertensive disease, infection, space-occupying lesions and dural puncture. Postdural Puncture Headache (PDPH) is a common and annoying complication of spinal anesthesia, especially in cesarean section. This study compares the impress of an Atropine-Neostigmine mixture and Ondansetron on Post Spinal Puncture Headaches in Cesarean sec.

Methods: This triple-blinded controlled randomized clinical trial was conducted on 60 pregnant women candidates for cesarean section under spinal anesthesia, that was carried out from May 2021 to August 2021 at Behshti Medical and Education Center affiliated with Isfahan University of Medical Sciences. The study was approved by the Ethics Committee of the University (IR.MUI.REC.1400.009) and informed consent was obtained from the patients/legal guardians. This clinical trial was registered at www.irct.ir with identification code IRCT 20160307026950N39.

People were randomly assigned into three groups. A mixture of neostigmine (20 micrograms per kilogram) and atropine (10 micrograms per kilogram) in the first group and 4 mg of Ondansetron in the second group and a similar volume of normal saline in the control group were administered before surgery. Patients were followed up for headaches up to seven days after surgery. The severity of the headache was measured using the VAS scale. One-way analysis of variance (ANOVA) and non-parametric equivalent, Kruskal-Wallis, chi-square test, and repeated measure test were used to measure the relationship between the variables.

Results: Analysis of the data did not show a significant difference between the three groups in terms of headache severity ($P=0.788$), headache duration, ($P=0.723$), the time elapsed from lumbar puncturing to the occurrence of the first headache ($P=0.653$), and the frequency of attempts for correct spinal tap ($P=0.685$).

Conclusion: none of our considered interventions had a noticeable impress on preventing or reducing PDPH in Cesarean section.

Keywords: atropine, neostigmine, ondansetron, postdural puncture headache, spinal anesthesia.