

بررسی تاثیر میدازولام داخل نخاعی در کیفیت و طول دوره بی‌دردی سزارین

سید مصطفی شریفی^۱، زهرا سوکی^{۲*}، خسرو فرهادی^۳، علی کرباس فروشان^۳

سابقه و هدف: یکی از شایع‌ترین اعمال جراحی بیمارستانی در سراسر دنیا سزارین است که اغلب تحت بی‌حسی نخاعی انجام می‌گردد. این تحقیق جهت بررسی تاثیر افزودن میدازولام داخل نخاعی در کیفیت طول دوره بی‌دردی سزارین در بیمارستان معتضدی کرمانشاه در سال ۸۵-۱۳۸۴ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی و دوسوکور بر روی ۱۲۴ زن سزارینی که به دو گروه تقسیم شدند، انجام شد. به ۶۲ بیمار بویواکائین با سرم نمکی و به ۶۲ بیمار بویواکائین با میدازولام، داخل نخاعی تزریق گردید. زمان شروع، بازگشت و پایان بی‌حسی، شدت درد قبل و بعد از عمل، نشانه‌های حیاتی، زمان درخواست اولین مسکن و عوارض در دو گروه تعیین گردید. جهت تجزیه و تحلیل آماری از آزمون‌های t مستقل، χ^2 ، من ویتنی و فیشر استفاده شد.

نتایج: نتایج تحقیق نشان داد، طول مدت بی‌دردی از ۱۹/۱۸±۱۴۲ دقیقه در گروه کنترل به ۳۳/۷۷±۱۷۸/۰۶ دقیقه در گروه تجربی افزایش معنی‌دار ($p < ۰/۰۲$) و شدت درد در دقیقه ۱۵ پس از عمل از ۱/۳۲±۱/۲۱ به ۱/۱۱±۰/۴۵ و در دقیقه ۱۲۰ پس از عمل از ۱/۹۷±۲/۱ به ۱/۶۴±۲/۱ کاهش معنی‌دار داشته است ($p < ۰/۰۰۷$) و بی‌حسی ۱/۷۲±۰/۰۵ دقیقه سریع‌تر شروع شده است. اضافه کردن میدازولام داخل نخاعی موجب تغییر نشانه‌های حیاتی نگردید. میزان تهوع و استفراغ با میدازولام افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: چنانچه در مطالعات وسیع‌تر عدم افزایش تهوع و استفراغ به دنبال استفاده از میدازولام مشاهده شود شاید بتوان در بیماران سزارینی میدازولام داخل نخاعی را به عنوان یک داروی مناسب برای کاهش درد و افزایش طول مدت بی‌دردی به همراه بویواکائین به کار برد.

واژگان کلیدی: میدازولام، بی‌حسی نخاعی، کیفیت بی‌دردی، طول دوره بی‌دردی

۱- دستیار بیهوشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۲- مربی گروه مامایی دانشکده‌ی پرستاری مامایی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۳- استادیار گروه بیهوشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

* نویسنده مسوول: زهرا سوکی

آدرس: کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، دانشکده پرستاری مامایی، گروه مامایی

پست الکترونیک: Soki_Z@kaums.ac.ir

تلفن: ۰۳۶۱ ۵۵۵۶۶۳۳

تاریخ دریافت: ۸۵/۵/۷

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۶/۱/۲۵

دورنویس: ۰۳۶۱ ۵۵۵۶۶۳۳

مقدمه

موضوعی مورد استفاده بویواکائین با حداکثر زمان اثر ۱۵۰-۷۵ دقیقه می‌باشد. علی‌رغم ایجاد ارتفاع مناسب بی‌حسی نخاعی تا سطح مهره‌ی چهارم سینه‌ای، امکان پیدایش درد در حین عمل وجود دارد. در دوره‌ی پس از عمل نیز با از بین رفتن اثر بی‌حسی داروی بی‌حس‌کننده‌ی موضعی، بیمار معمولاً دچار درد شدید می‌شود [۱]. استفاده از داروهای اضافه‌شونده به بی‌حس‌کننده موضعی در تزریق داخل نخاعی و مصرف مسکن‌ها بعد از عمل با عوارض بسیار شدید و گاه خطرناک همراه است [۱، ۵، ۶]. میدازولام دارویی از دسته بنزودیازپین‌هاست که اثر دارویی آن در شکل

عمل جراحی سزارین شایع‌ترین عمل جراحی بیمارستانی در سراسر دنیا است. تقریباً حدود ۲۵٪ تمام زایمان‌ها از این طریق صورت می‌گیرد [۱]. در ایران آمار سزارین طی سال‌های اخیر افزایش داشته است به طوری که در سال ۱۳۸۱ حدود ۳۷٪ زایمان‌ها به طریق سزارین بوده است. در استان مازندران فراوانی سزارین ۵۶٪، شاهرود ۴۲٪ و استان چهارمحال بختیاری ۴۴٪ گزارش شده است [۲-۴]، در حالی که استاندارد سازمان جهانی بهداشت ۱۵٪ بیان شده است [۴]. رایج‌ترین داروی بی‌حس‌کننده‌ی

خوراکی و تزریق داخل سیاه رنگی یا عضلانی، ایجاد آرامش بخشی و خواب‌آوری است و اثر ضد درد ندارد [7] ولی در برخی مطالعات طی چند سال گذشته در تزریق داخل نخاعی اثرات ضد درد واضحی از خود نشان داده است [8، 9]. لازم به ذکر است از میان تحقیقات محدود انجام شده در دنیا و ایران اکثر موارد بی-ضرر بودن تزریق میدازولام داخل نخاعی را در حیوانات و سپس در انسان نشان داده است و در اکثر موارد مطالعاتی، این دارو فاقد اثرات سوء بر جنین حیوانات و انسان بوده است. [5]. در بعضی پژوهش‌ها اثر مشخص دارو بر بهبود کیفیت بی‌دردی و نیز طولانی شدن دوره بی‌دردی ناشی از بی‌حس‌کننده موضعی بدون افزایش دوره بی‌حسی و حرکتی گزارش شده است. یعنی به نظر می‌رسد این دارو بدون آنکه دوره ایقامت بیمار در اتاق عمل و بخش ریکاوری را افزایش دهد، کیفیت بی‌دردی را بهتر کرده و طول دوره آن را بیشتر می‌کند [10]. هرچند که برخی مطالعات اثرات تزریق میدازولام داخل نخاعی بر طول دوره بی‌دردی ناشی از بی‌حس‌کننده‌هایی مانند بوپروکائین را زیر سوال برده و اثر آن را ناچیز می‌دانند. [11] همچنین در پژوهش‌های دیگر بیان شده است که میدازولام به تنهایی اثر ضد درد ندارد مگر این که با مخدر داخل نخاعی همراه شود [5، 8] و نیز در پژوهش دیگری که با استفاده از بی‌حسی دمی (کودال) بر روی 3 گروه از کودکان که تحت جراحی ترمیمی فتق مغبنی قرار گرفته بودند (یک گروه بوپروکائین به همراه فنتانیل، گروه دیگر بوپروکائین به همراه میدازولام و گروه سوم بوپروکائین به تنهایی) نشان داده شد که هیچ‌گونه تفاوت معنی‌دار در میزان بی‌حسی و بی‌دردی در سه گروه مشاهده نشد [12]. با توجه به تناقضات موجود این بررسی به منظور تعیین تاثیر میدازولام داخل نخاعی در کیفیت و طول دوره بی‌دردی سزارین در زنانی که جهت سزارین الکتیو به بیمارستان معتضدی کرمانشاه در سال 85-1384 مراجعه نموده‌اند، انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

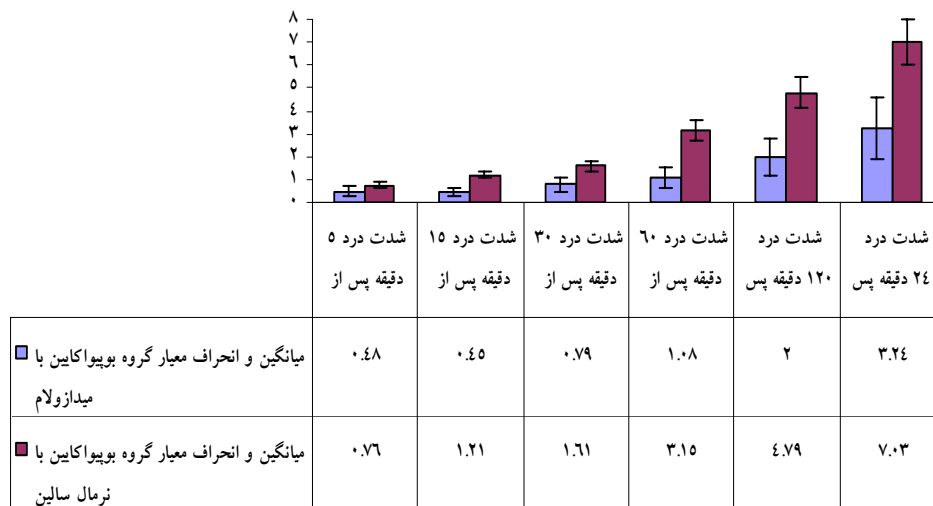
پژوهش حاضر با روش کارآزمایی بالینی از نوع تصادفی شده دو سوکور بر روی زنان باردار داوطلب جراحی سزارین الکتیو، دسته‌ی وضعیت فیزیکی ASA I و II، وزن بالای 60 کیلوگرم و سن بالای 18 سال انجام شد. قبل از هرگونه اقدامی نحوه‌ی انجام کار به تصویب کمیته‌ی اخلاق دانشگاه رسانیده شد و با آگاه نمودن بیماران از آنان رضایت‌نامه مبنی بر قرار گرفتن در هر یک از دو گروه تجربی و کنترل گرفته شد. در ضمن میدازولام مورد نیاز از شرکت ROCHE تهیه گردید. زنان باردار مورد

بررسی، ضایعات شدید ستون فقرات کمری، آپسه و عفونت موضعی بافت نرم یا پوست در محل تزریق، بی‌قراری شدید، ضایعات مغزی، ضایعات اعصاب محیطی اندام تحتانی، اختلالات شدید روانی و اعتیاد به مواد نداشتند. مراجعین به صورت تصادفی یک در میان به دو گروه تجربی و کنترل تقسیم شدند. جهت دوسویه کور کردن مطالعه ابتدا دو جعبه‌ی جداگانه با کد الف و ب تهیه گردید. سپس داروها در اختیار یک تکنسین بیهوشی قرار گرفت و از او درخواست شد تا پس از پاک کردن نام دارو از روی ویال‌ها، ویال‌های هر یک از داروها را در یکی از جعبه‌ها قرار دهد. سپس پژوهش‌گر بدون اطلاع از محتویات ویال‌ها با شماره‌ی مشخص، تزریق دارو، مشاهده و ثبت علائم را در چک-لیست انجام داد. همه‌ی بیماران از نظر سن، وزن و قد یکسان‌سازی شدند. در صورت ناکافی بودن سطح بیهوشی و ایجاد نشدن سطح مناسبی از بی‌حسی برای عمل جراحی، بیمار مربوطه از مطالعه خارج می‌گردید و بیمار دیگری وارد مطالعه می‌شد و ویال دیگری از تکنسین هوشبری از همان شماره گروه دریافت می‌کرد. در ابتدا آموزش‌های لازم به بیمار داده می‌شد و بعد از برقراری راه وریدی ابتدا پرهیدراسیون با محلول رینگر به میزان 10cc/kg انجام می‌گردید. همراه با مانیتورینگ قلبی (ECG) اندازه‌گیری غیرتهاجمی فشار خون (NIBP) اندازه‌گیری غیرتهاجمی فشار خون از طریق وصل بیمار به مانیتور) و پالس‌اکسی‌متری، ضربان قلب، تعداد تنفس، فشار خون، شدت درد و سطح هوشیاری ثبت می‌شد. در گروه کنترل بوپروکائین 0.05٪ به میزان متناسب با قد برای افراد 161-150 سانتی‌متر به میزان 8 میلی‌گرم و برای افراد 180-162 سانتی‌متر به میزان 10 میلی‌گرم [1]، همراه 0.4cc/serm نمکی 9٪ سترون و در گروه تجربی به محلول حاوی بوپروکائین، میدازولام به میزان 0.4 سی‌سی برابر 2mg که توسط سرنگ سترون انسولین کشیده شده بود، افزوده می‌گردید. داروها در یک سرنگ 5 سی‌سی سترون آماده می‌شدند. تزریق از طریق سوزن یک‌بار مصرف شماره 24 از نوع Quincke با متد مدلاین و با سرعت 0.2cc/sec در فضای L4-L5 یا L3-L4 توسط رزیدنت بیهوشی (پژوهش‌گر) انجام می‌شد. بیمار بلافاصله پس از تزریق به وضعیت سوپاین برگردانده می‌شد و اکسیژن از طریق ماسک صورتی به بیمار تحویل می‌گردید. زمان شروع و بالاترین سطح بی‌حسی با آزمون حسی لمسی و آزمون حس درد توسط سوزن سترون، زمان بازگشت بی‌حسی به میزان دو درماتوم یا پایین‌تر از سطح اولیه، شدت درد از طریق verbal Numerical Rating شیوه‌ی نمره-دهی صفر الی ده در دقایق 5، 15، 30، ساعت اول، دوم و چهارم سطح هوشیاری از طریق دستگاه نمره‌دهی صفر تا پنج در دقایق 5،

نتایج

در این تحقیق ۱۲۴ زن سزارینی مورد بررسی قرار گرفتند که ۶۲ نفر در گروه کنترل و ۶۲ نفر در گروه تجربی بودند. زمان شروع بی‌حسی در گروه کنترل $5/36 \pm 1/908$ دقیقه و در گروه تجربی $3/64 \pm 1/856$ دقیقه بود این تفاوت به لحاظ آماری معنی‌دار مشاهده شد ($p < 0/000$). زمان بازگشت بی‌حسی در گروه کنترل $58/89 \pm 18/357$ دقیقه و در گروه تجربی $65/67 \pm 27/658$ دقیقه با ($p < 0/096$) و پایان بی‌حسی در گروه کنترل $107/77 \pm 43/273$ دقیقه و در گروه تجربی $115/71 \pm 61/36$ دقیقه با ($p < 0/407$) در دو گروه تجربی و کنترل به لحاظ آماری اختلاف معناداری مشاهده نشده است. یافته‌ها نشان دادند که شدت درد در دقایق مختلف بعد از عمل در گروه مورد نسبت به گروه شاهد کمتر بوده است و این تفاوت‌ها در دقایق ۱۵ ($p < 0/006$) و ۱۲۰ ($p < 0/007$) به لحاظ آماری معنادار مشاهده شد و در سایر زمان‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p > 0/12$) (نمودار شماره ۱). زمان درخواست اولین مسکن در گروه شاهد $142/18 \pm 50/19$ دقیقه و در گروه مورد $178/06 \pm 77/33$ دقیقه بوده است که به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده شد ($p < 0/021$). جدول شماره ۱ نشان می‌دهد اختلاف معنادار از نظر وجود تهوع و استفراغ در دو گروه تجربی و کنترل وجود داشته است ($p < 0/006$). در گروهی که میدازولام دریافت کردند میزان تهوع و استفراغ بیشتر بوده است.

۱۵، ۳۰ ساعت اول، دوم و چهارم ثبت شد. نحوه‌ی سنجش درد بدین‌گونه بود که به طور شفاهی در روی یک الگوی ۱۰ نمره‌ای که شدت درد را از صفر الی ۱۰ نشان می‌داد بیمار شدت درد خود را نشان می‌داد. همچنین سطح هوشیاری بدین ترتیب سنجیده شد که در صورتی که با صدا کردن باتون معمولی به راحتی نام خود را می‌گوید ولی گیج است نمره‌ی ۴، فقط در پاسخ به صدای بلند یا مکرر پاسخ می‌دهد نمره‌ی ۳، فقط در پاسخ به لمس یا تکان دادن پاسخ می‌دهد نمره‌ی ۲، فقط پس از تحریک دردناک تراپیوس پاسخ می‌دهد نمره‌ی ۱ و حتی با تحریک دردناک تراپیوس نیز پاسخ نمی‌دهد نمره صفر می‌گرفته است. تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و فشار خون در دقایق ۵، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۵، ساعت اول، دوم و چهارم ثبت می‌گردید. وجود تهوع، استفراغ، لرز، خارش (و اقدامات درمانی احتمالی برای هر کدام) و زمان پایان عمل و نیاز به احیا طی ۲۰ ثانیه‌ی اول و آپگار دقایق اول و پنجم نیز ثبت می‌شد. زمان درخواست اولین مسکن یا ابراز درد توسط بیمار در چک‌لیست ثبت می‌گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های t مستقل و من ویتنی جهت مقایسه میانگین‌های متغیرهای کمی در دو گروه مستقل تجربی و کنترل و آزمون χ^2 و فیشر جهت تعیین رابطه بین دو متغیر کیفی استفاده گردید.



نمودار ۱- میانگین و انحراف معیار شدت درد پس از عمل در دو گروه تجربی و کنترل

جدول ۱- توزیع نمونه‌های مورد پژوهش بر حسب وجود تهوع و

تهوع و استفراغ	استفراغ در دو گروه تجربی و کنترل	
	تجربی	کنترل
ندارد	۲۹(۴۶/۸)	۴۴(۷۱)
دارد	۳۳(۵۳/۲)	۱۸(۲۹)
جمع	۶۲(۱۰۰)	۶۲(۱۰۰)

همچنین یافته‌های پژوهش اختلاف معنادار آماری را در میانگین و انحراف معیار ضربان قلب، تعداد تنفس، میزان فشار خون سیستولی قبل و در دقایق ۵، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۱۲۰، ۲۴۰ پس از عمل در دو گروه تجربی و کنترل مشاهده نشد.

جدول ۲- توزیع نمونه‌های مورد پژوهش بر حسب نیاز به احیای

نیاز به احیای نوزاد	نوزاد در دو گروه تجربی و کنترل	
	تجربی	کنترل
ندارد	۴۹(۷۹)	۵۳(۸۵/۵)
دارد	۱۳(۲۱)	۹(۱۴/۵)
جمع	۶۲(۱۰۰)	۶۲(۱۰۰)

در دو گروه تجربی و کنترل از نظر سطح هوشیاری بعد از تزریق در دقایق ۵، ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۱۲۰، ۲۴۰ به لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری را نشان ندادند. ($p > 0.05$)

بحث

یافته‌ها نشان داد که شروع بی‌حسی با میدازولام $1/72 \pm 0/052$ دقیقه سریع‌تر است. بررسی انجام شده توسط ساجدی و همکاران در سال ۱۳۸۴ نیز نشان داد که شروع بی‌حسی با میدازولام سریع‌تر است. [۱۳] و در بازگشت بی‌حسی و پایان بی‌حسی اختلاف معنی‌دار آماری در دو گروه مشاهده نشد در حالی که پژوهش لک و همکاران (۱۳۸۲) نشان داد که میانگین زمان برگشت بی‌حسی در گروه تجربی بیشتر از گروه کنترل بوده است (۱۴/۰۲ دقیقه در مقابل ۷۷/۹ دقیقه) [۱۷]. یافته‌ها نشان داد که شدت درد پس از عمل در گروه تجربی کمتر از گروه کنترل است. پژوهش انجام شده توسط Tucker و همکاران (۲۰۰۴) نیز نشان داد که شدت درد با میدازولام کمتر است. [۵]. همچنین Shah (۲۰۰۳) نیز در پژوهش انجام داده به نتیجه مشابه رسید [۱۰]. اما پژوهش دیگری نشان داد که تفاوتی در شدت درد پس از عمل در گروهی که به تنهایی بویواکابین و گروهی که بویواکابین به همراه میدازولام کودال دریافت کرده بودند مشاهده نشد [۱۲].

مکانیسم اثر تزریق داخل نخاعی میدازولام در شروع بی‌حسی سریع‌تر و کاهش درد ناشناخته است. میدازولام یک داروی خواب‌آور است و مکانیسم اثر تزریق داخل نخاعی آن بر کاهش درد هنوز مشخص نیست. نتایج همچنین بیانگر این مطلب است که میدازولام سبب افزایش طول مدت بی‌دردی پس از عمل سزارین می‌گردد. بررسی انجام شده توسط Kim و همکاران (۲۰۰۱) و نیز پژوهش لک و همکاران (۱۳۸۲) نیز نشان داد که میدازولام طول مدت بی‌دردی را افزایش می‌دهد [۱۴، ۱۷] همان‌گونه که قبلاً شرح داده شد مکانیسم اثر تزریق داخل نخاعی میدازولام در کاهش درد ناشناخته است. یافته‌ها نشان داد که در سطح هوشیاری، ضربان قلب قبل و بعد از عمل، فشار خون سیستولی قبل و بعد از عمل آپگار دقیقه اول و پنجم و نیاز به احیای نوزاد در دو گروه مورد و شاهد اختلاف معناداری وجود ندارد و برخی بررسی‌های انجام شده در این زمینه به نتایج مشابه رسیدند [۵، ۸، ۱۵، ۱۶]. اما پژوهش حقیقی و همکاران نشان داد که افت فشار خون و لرز در گروه تجربی کمتر بوده است. گرچه تزریق وریدی میدازولام موجب تغییرات در سطح هوشیاری، ضربان قلب و فشار خون سیستولی قبل و بعد از عمل، آپگار دقیقه ۱ و ۵ و نیاز به احیای نوزاد می‌گردد اما تزریق داخل نخاعی این دارو تغییری در این عوامل به وجود نیاورد که علت آن معلوم نیست اما احتمالاً از طریق اثر بر روی گیرنده‌های گابا یا گیرنده‌های مخدري در نخاع این نتایج حاصل گردیده است. یافته نشان می‌دهد که در گروه تجربی ۵۳/۲٪ تهوع و استفراغ وجود داشته در حالی که در گروه کنترل ۲۹٪ بوده است. اما پژوهش انجام شده توسط Valentin و همکاران (۱۹۹۶) نشان داد اضافه کردن میدازولام موجب افزایش تهوع و استفراغ نمی‌گردد [۱۱]. همچنین نتایج بررسی انجام شده توسط Sen و همکاران (۲۰۰۲) نشان داد که اضافه کردن میدازولام داخل نخاعی به بویواکابین نسبت به استفاده‌ی داخل وریدی متوکلوپرامید اثرات ضد تهوع و استفراغ بیشتری دارد [۱۵]. با توجه به متفاوت بودن نتایج به پژوهش‌های بیشتری در این زمینه نیاز است.

نتیجه‌گیری

از میدازولام داخل نخاعی می‌توان برای افزایش طول مدت بی‌دردی و کاهش شدت درد پس از سزارین استفاده کرد. به علاوه چون اضافه کردن این دارو موجب تفاوت در تغییرات نشانه‌های حیاتی نمی‌گردد و بی‌حسی با آن سریع‌تر شروع می‌شود به عنوان یک داروی مناسب در بی‌حسی‌های نخاعی می‌توان آن را استفاده نمود. با وجود این با توجه به این که تهوع و استفراغ به

عنوان یک عارضه مهم در پژوهش حاضر علی‌رغم نتیجه پژوهش -
 های دیگران مطرح می‌باشد توصیه به انجام تحقیق بیشتر پیرامون
 این عارضه می‌گردد.
 تشکر و قدردانی
 در خاتمه از کلیه اساتید، همکاران و پرسنل اتاق عمل بیمارستان
 معتمدی کرمانشاه که در انجام پایان نامه و طرح پژوهشی اینجانب
 را مساعدت نمودند کمال تشکر را می‌نماید.

References:

- [1] Birnbach Dj. Anesthesia for obstetrics , *Miller's Anesthesia* . Sixth ed. Elsevier; Philadelphia 2005: 2304-2345.
- [۲] خانی صغری، شعبانی خانی بیژن. آیا می‌توان میزان سزارین در استان مازندران را کاهش داد. *مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران* ۱۳۸۳: سال چهاردهم، شماره ۴۵: صفحات ۴۳ تا ۵۰.
- [۳] بلبل حقیقی ناهید، ابراهیمی حسین، عجمی محمداسماعیل. مقایسه فراروانی زایمان طبیعی و سزارین و علل آن در شاهرود. *فصلنامه پزشکی باروری و ناباروری* ۱۳۸۱: سال سوم، شماره ۱۰: صفحات ۵۰ تا ۵۸.
- [۴] شاکریان بهار. بررسی فراوانی نسبی سزارین و علل انجام آن در استان چهار محال و بختیاری سال ۱۳۸۱. *مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد* ۱۳۸۳: سال ششم، شماره ۱ (پیاپی ۲۱): صفحات ۶۳ تا ۶۹.
- [5] Tucker AP. Mezzatesta J. Nadeson R. Goodchild CS. Intrathecal midazolam II: combination with intrathecal fentanyl for labor pain. *Anesthesia Analgesia* 2004; 98: 1521-1527.
- [6] Sen A. Rudra A. intrathecal Midazolam to prevent nausea vomiting during caesarean delivery with spinal Anesthesia , *Journal of Anesthesiology* 2002; 18: 21-25.
- [7] Guo Z. Good child C.S. Musgreave A and Gent J.P. Antinociception by intrathecal Midazolam involves endogenous neurotransmitter acting at spinal cord delta opioid receptors *British Journal of Anesthesia* 1996; 77: 758-763.
- [8] Yaksh TL. Allen JW. The use of intrathecal Midazolam in Humans, A case study of process, *Anesth Analg* 2004; 98: 1536-1545.
- [9] Dyer RA. Joubert IA. Low dose spinal Anesthesia for C/S, *current opinion in Anesthesiology* 2004; 17: 301-305.
- [10] Shah FR. Halbel AR. Panchal ID. Goodchild CS. Improvement in postoperative pain relief by the addition of midazolam to an intrathecal injection of buprenorphine and bupivacaine. *Eur J Anesthesiol* 2003; 20: 904-910.
- [11] Valentin MJM. Iyons G. Bellamy MC. modifying effects of intrathecal Midazolam and diamorphin on postoperative pain. *European Journal of Anesthesiology* 1996; 13: 589-593.
- [12] Baris S. Karakaya D. Kelsaka E. Guldogus F. Ariturk E. Tur A. Comparison of fentanyl-bupivacaine or midazolam-bupivacaine mixtures with plain bupivacaine for caudal anaesthesia in children. *paediatr Anaesth* 2003; 13: 126-131.
- [13] Sajedi P. Islami M. Supplementing epidural lidocaine with midazolam: effect on sensorymotor block level. *J. Acta Aneesthesiol Taiwan* 2004; 42: 153-157.
- [14] kim MH. Lee YM. Intrathecal Midazolam increase the analgesic effects of spinal blockade with Bupivacaine in patients undergoing haemorrhoidectomy. *Br J Anesth* 2001; 87: 77-79.
- [15] Sen A. Intrathecal Midazolam for postoperative pain relief in caesarean section delivery. *India Med Assoc* 2001; 99: 683-686.
- [۱۶] حقیقی محمد. محمدزاده علی. نادری بهرام، مرزبان شیده. تاثیر میدازولام داخل نخاعی در کنترل درد پس از سزارین. *مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان* ۱۳۸۱: سال یازدهم، شماره ۴: صفحات ۲۸ تا ۳۳.
- [۱۷] لک مرضیه، سعیدی سیدجواد و پیریایی محمد. تاثیر میدازولام داخل نخاعی در بی‌دردی بعد از عمل جراحی هموروئیدکتومی. *مجله پزشکی کوثر* ۱۳۸۲: شماره ۱۰: صفحات ۶۵ تا ۷۲.