

## مرور نظام مند و فراتحلیل شبکه‌ای فرم‌های مختلف فنیل‌افرین در

### پیشگیری از افت فشارخون ناشی از اکسی‌توسین در سزارین

- دکتر پوریا ادیبی<sup>۱</sup>، دکتر سمیه مهرپور<sup>۲</sup>، دکتر طیبه زارعی<sup>۱</sup>، دکتر مجید وطن‌خواه<sup>۳</sup>، دکتر الهه رحمانیان<sup>۴</sup>، دکتر مرضیه حق‌بین<sup>۵</sup>، دکتر حسن ضابطیان<sup>۶</sup>، نوید کلانی<sup>۷</sup>، دکتر محمد صادق صنیع جهرمی<sup>\*</sup>
۱. استادیار گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات بیهوشی، مراقبت ویژه و کنترل درد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.
  ۲. استادیار گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.
  ۳. دانشیار گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات بیهوشی، مراقبت ویژه و کنترل درد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.
  ۴. استادیار گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات بیهوشی و کنترل درد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
  ۵. فلوشیپ بیماری‌های سینه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
  ۶. دانشیار گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات بیهوشی و کنترل درد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
  ۷. مربی گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات بیهوشی و کنترل درد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۰۶

#### خلاصه

**مقدمه:** مطالعه حاضر با هدف مقایسه ایمنی و کارایی فرم‌های مختلف مورد استفاده فنیل‌افرین برای پیشگیری از افت فشارخون ناشی از اکسی‌توسین در سزارین با بیهوشی نخاعی انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز شبکه‌ای، پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، EMBASE، Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)، Web of Science، Scopus و پایگاه‌های فارسی زبان SID و elmnet، با کلمات کلیدی فنیل‌افرین، سزارین، افت فشارخون و اکسی‌توسین و مترادف انگلیسی آنها جستجو شدند. وقوع افت فشارخون در گروه‌های مختلف مطالعات کارآزمایی بالینی به‌عنوان اندازه اثر در نظر گرفته شد. ایمنی و کارایی بازوهای مطالعات بر اساس فرم‌های مختلف دارویی فنیل‌افرین با تکنیک‌های مرور فراتحلیل شبکه‌ای بررسی شد.

**یافته‌ها:** تعداد ۶ مداخله شامل بلوس دوز پایین (۵۰ میکروگرم) و یا دوز بالا (۷۵ یا ۱۰۰ میکروگرم)، تزریق عضلانی ۱، ۲ و ۳ میلی‌گرم دارو و عدم تزریق فنیل‌افرین (تزریق نرمال سالین) در مجموع ۴ مطالعه با تعداد کل ۹ مقایسه زوجی با داده‌های مستقیم دردسترس بود. ۶ مقایسه غیرواقعی (غیرمستقیم) با پیش‌بینی بر اساس مدل Bayesian سنتز شد. بر اساس مدل اثر تصادفی، تزریق بلوس ۷۵ میکروگرمی به‌صورت معنی‌داری با نسبت ریسک ۰/۰۷ (۰/۴۸-۰/۱۰) CI: ۰/۹۵) برابر کمتر از بلوس دوز پایین (۵۰ میکروگرمی) با وقوع افت فشارخون همراه بود. ریسک وقوع افت فشارخون در گروه با تزریق بلوس دوز بالای فنیل‌افرین (۷۵ یا ۱۰۰ میکروگرمی) برابر ۰/۰۴ (۰/۳۱-۰/۰۱) CI: ۰/۹۵) گروه با تزریق نرمال سالین بود. سایر مقایسه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت.

**نتیجه‌گیری:** تزریق بلوس با دوز بالای فنیل‌افرین با کمترین شانس افت فشارخون همراه است؛ در حالی که سایر روش‌های تجویز دارو تفاوتی با هم ندارند. سنتز مطالعات فرضی بر اساس آمارهای Bayesian به محققین کمک می‌کند نتایج کارآزمایی‌های بالینی انجام نشده را پیش‌بینی کنند.

**کلمات کلیدی:** افت فشارخون، اکسی‌توسین، بیهوشی نخاعی، سزارین، فنیل‌افرین

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر محمد صادق صنیع جهرمی؛ مرکز تحقیقات بیهوشی و کنترل درد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران. تلفن: ۰۹۱۷۷۰۰۲۵۹۹، پست الکترونیک: m.sadeghsanie@gmail.com

## مقدمه

بیشترین میزان مرگ‌ومیر مادران در ۲۴ ساعت اول پس از زایمان اتفاق می‌افتد و تا حدود یک چهارم آنها به دلیل خونریزی زیاد (خونریزی پس از زایمان) ایجاد می‌شود. در کشورهای کم‌درآمد، داروهایی برای پیشگیری یا درمان خونریزی پس از زایمان (یوترتونیک) همیشه در دسترس نیستند (۱-۳). اکسی‌توسین یکی از این داروهاست. اکسی‌توسین با کمک به انقباض رحم از خونریزی بیش از حد بعد از زایمان جلوگیری می‌کند. این دارو در هنگام زایمان یا بلافاصله پس از تولد نوزاد با تزریق در رگ یا عضله مادر تجویز می‌شود (۴-۶). خونریزی مامایی همچنان یکی از مهم‌ترین مراحل زایمان است و در سرتاسر جهان به‌ویژه در آفریقای جنوبی و ایالات متحده در حال افزایش است (۲، ۳). اکسی‌توسین توسط شمار رو به رشدی از پزشکان به‌عنوان تونیک اولیه رحم در پیشگیری و درمان خونریزی پس از زایمان (PPH<sup>1</sup>) استفاده می‌شود (۴). با این‌حال، اکسی‌توسین باعث کاهش فشارخون و تاکی‌کاردی می‌شود و ممکن است با حالت تهوع و استفراغ همراه باشد (۵). فنیل‌افرین هیدروکلراید، یک آگونیست گیرنده آلفا-۱ آدرنرژیک است که در بزرگسالانی که دچار افت فشارخون به دلیل اتساع عروق ناشی از شرایطی مانند شوک سپتیک یا بیهوشی شده‌اند، استفاده می‌شود (۷-۹). سلامت زنان به‌ویژه زنان باردار بسیار مهم است و یکی از عوامل اصلی تأثیرگذار بر سلامت عمومی است (۱-۳). از آنجایی که سلامت این گروه بر سلامت کل جامعه تأثیر می‌گذارد، بررسی عوامل مؤثر بر سلامت مادران حائز اهمیت است (۳). به‌همین دلیل، این مطالعه به‌منظور بررسی اثر فنیل‌افرین بر تغییرات همودینامیک ناشی از اکسی‌توسین انجام شد. هدف مطالعه حاضر، تعیین اثربخشی تجویز همزمان فنیل‌افرین برای سرکوب اثرات همودینامیک تجویز اکسی‌توسین در بیمارانی بود که تحت عمل سزارین انتخابی تحت بی‌حسی نخاعی قرار گرفتند. با استفاده از یک متاآنالیز (فراتحلیل) شبکه برای ترکیب داده‌های موجود از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده، ارتباط

فنیل‌افرین بر تغییرات همودینامیک ناشی از اکسی‌توسین مقایسه گردید.

## روش کار

این مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز شبکه‌ای بر اساس توصیه‌های موارد گزارش برگزیده برای بررسی‌های سیستماتیک و متاآنالیز (PRISMA) انجام شد. در این مطالعه پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، EMBASE، Cochrane Central Register (CENTRAL)، Web of Science، of Controlled Trials، ClinicalTrials.gov و Scopus و پایگاه‌های فارسی زبان SID و elmnet توسط دو محقق مستقل برای یافتن مطالعات کارآزمایی بالینی که استفاده فنیل‌افرین برای پیشگیری از افت فشار خون ناشی از اکسی‌توسین در سزارین با بیهوشی نخاعی را بررسی کرده بودند، مورد جستجو قرار گرفتند. جستجو شامل ترکیبی از کلمات کلیدی فارسی "فنیل‌افرین"، "سزارین"، "افت فشارخون" و "اکسی‌توسین" در پایگاه داده‌های فارسی زبان یا کلمات کلیدی انگلیسی Caesarean section، Oxytocin، blood pressure، Phenylephrine، C-Section در پایگاه داده‌های انگلیسی زبان بود. همچنین موتور جستجوی Google Scholar بر اساس کلمات کلیدی ذکر شده با استفاده از عملگرهای AND و OR جستجو شد. محدودیت سال انتشار در این مطالعه وجود نداشت و تمام مطالعات از اول تا اکتبر ۲۰۲۲ بررسی شدند. سرمقاله‌ها، نامه‌ها، گزارش‌های موردی و مطالعات گذشته‌نگر حذف شدند. مطالعات تکراری به‌علت جستجو توسط دو محقق حذف شدند. انتخاب مطالعه توسط دو نویسنده انجام شد که به‌طور مستقل تمام مقالات اولیه را بر اساس عنوان و چکیده غربالگری می‌کردند. مطالعاتی که به وضوح معیارهای ورود بر اساس عنوان و/یا چکیده را نداشتند، حذف شدند. متن کامل همه مطالعات بالقوه واجد شرایط برای گنجاندن در مطالعه بررسی گردید. تمام اختلافات در مورد واجد شرایط بودن هر مقاله از طریق بحث و گفتگو بین داوران یا در صورت عدم امکان حل، با قضاوت توسط داور سوم حل شد.

<sup>1</sup> Postpartum hemorrhage

بهترین روش درمانی استفاده می‌شود که به دلیل کم بودن تعداد مطالعات با بیش از ۲ بازو، این آنالیز در مطالعه حاضر ممکن نبود. Inconsistency یا تناقض برای بررسی هرگونه سوگیری بالقوه اندازه‌گیری شد. یکی از ویژگی‌های تحلیل متاآنالیز شبکه‌ای که متاآنالیز ساده آن قابلیت را ندارد، مقایسه غیرمستقیم است که نرم‌افزار با ایجاد فرضیاتی، مقایسه‌هایی که در واقع در مطالعات انجام نشده است را محاسبه می‌کند. اندازه‌گیری تورش انتشار با توجه به تعداد کمتر از ۱۰ مطالعه انجام نشد (۱۱)، اما سعی شد با روش جستجوی جامع، تمام مطالعاتی که ممکن بود در این مطالعه وارد شوند، جمع‌آوری شود.

### یافته‌ها

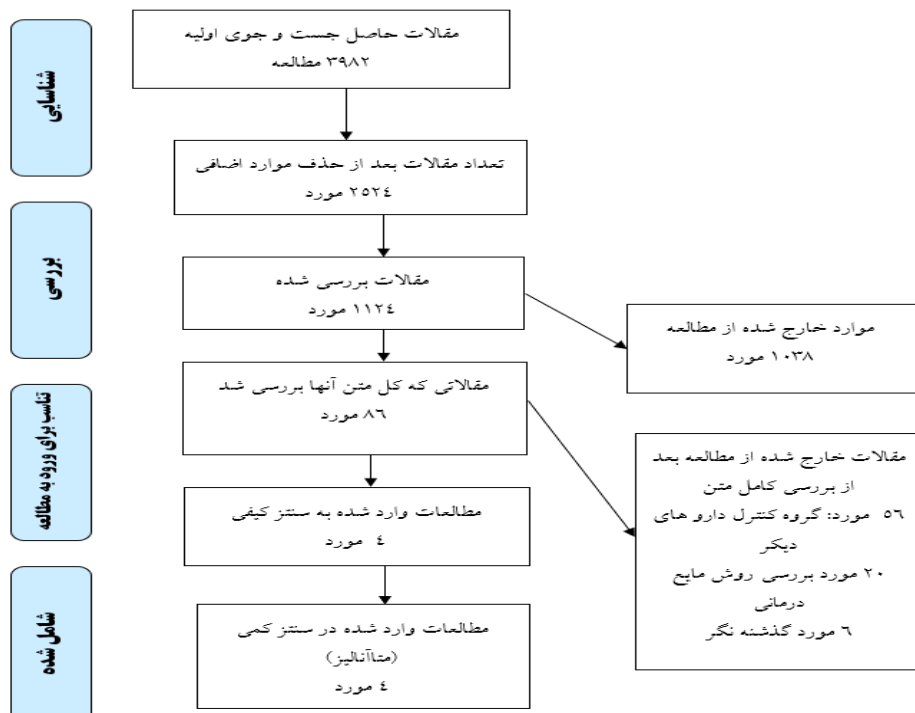
در این بررسی سیستماتیک، در مجموع ۳۹۸۲ عنوان پس از حذف ۱۴۵۸ عنوان تکراری بررسی شد. پس از حذف رکوردهای نامربوط (۱۴۰۶ مقاله)، ۱۱۲۴ چکیده مورد ارزیابی قرار گرفت که از این تعداد، ۱۰۳۸ چکیده به دلیل نامرتب بودن حذف شدند. متن کامل ۸۶ مقاله بررسی شد که در نهایت ۴ مطالعه معیارهای ورود کامل را داشتند (شکل ۱).

استخراج داده‌ها به‌طور مستقل توسط دو نویسنده انجام شد. نام مطالعه، تاریخ انتشار، اندازه حجم نمونه، کشور، نوع روش استفاده از فنیل‌افرین، میانگین سن و زمان پیگیری از مطالعات استخراج شد. پیامد اصلی مورد نظر، وقوع افت فشارخون بود که تمام موارد در انتهای فالوآپ مورد بررسی هر مطالعه به‌عنوان تعداد وقوع در نظر گرفته شد. همه اختلافات در استخراج داده از طریق بحث بین داوران یا در صورت عدم امکان حل، با قضاوت توسط داور سوم حل شد. داده‌ها در یک فایل اکسل وارد شدند.

### ارزیابی ریسک سوگیری یا کیفیت مقالات

خطر سوگیری توسط دو نویسنده با استفاده از ابزار خطر سوگیری کاکرین ارزیابی شد.

اثرات تلفیقی همه پیامدهای اولیه و ثانویه با استفاده از مدل اثر تصادفی به‌منظور ایجاد خطرات نسبی (RR) با فاصله اطمینان ۹۵٪ (CIs) مورد ارزیابی قرار گرفت. مقایسه‌های زوجی با داده‌های مستقیم با استفاده از نمودار شبکه برای ارزیابی اتصال شبکه مشاهده شد. بسته netmeta R برای متاآنالیز شبکه با استفاده از ابزار آنالیز MetaInsight در Shiny R (۱۰) استفاده شد. سطح زیر منحنی رتبه‌بندی تجمعی (SUCRA)<sup>۱</sup> در متاآنالیز شبکه‌ای برای رتبه‌بندی

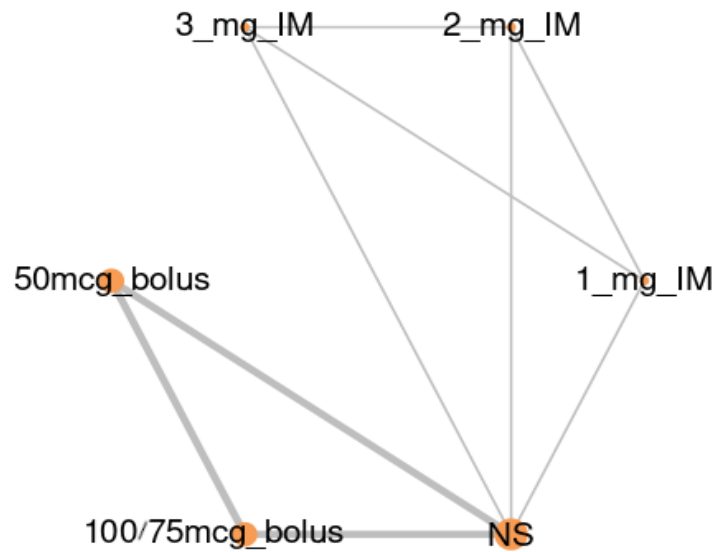


شکل ۱- روندنما PRISMA فرآیند گنجانیدن مطالعه

بیمار بود. تعداد کل رویدادهای افت فشارخون پس از تزریق اکسی‌توسین ۳۰۲ مورد (حداقل یک اپیزود افت فشارخون) در کل شبکه بود. ویژگی‌های پایه مطالعات گنجانده شده در جدول ۱ فهرست شده است. پیامد اولیه همه مطالعات، بروز هایپوتنشن و نیاز به تزریق وازپرسور اضافی بود.

تعداد ۶ مداخله شامل بلوس ۵۰، ۷۵ و ۱۰۰ میکروگرم، تزریق عضلانی ۱، ۲ و ۳ میلی‌گرم دارو و عدم تزریق فنیل‌افرین (تزریق نرمال سالین)، در مجموع ۴ مطالعه با تعداد کل ۹ مقایسه زوجی با داده‌های مستقیم دردسترس بود (شکل ۲)؛ بر این اساس ۶ مقایسه غیرمستقیم سنتز شد. تعداد کل بیماران در شبکه ۶۶۰

### Network plot of all studies



نمودار ۲- شبکه مقایسه‌های انجام شده در مطالعه

### جدول ۱- ویژگی‌های مطالعات گنجانده شده در NMA

شناسه	طراحی	تعداد بیماران	نحوه درمان با فنیل‌افرین	گروه‌های مطالعه	نحوه مایع درمانی	سن	فالوآپ (دقیقه)	عوارض جانبی عمده
گانگه‌رایا و همکاران (۲۰۱۷) (۱۲)	dbRCT <sup>1</sup>	۹۰	همزمان بعد از خارج کردن نوزاد	۳۰ نفر فنیل‌افرین ۵۰ μg، ۳۰ نفر فنیل‌افرین ۷۵ μg، ۳۰ نفر نرمال سالین	پره لود، رینگر، لاکتات	۲۰، ۲۳/۵	۷۵	-
ورما و همکاران (۲۰۲۲) (۱۳)	dbRCT	۴۲۰	همزمان بعد از خارج کردن نوزاد	۳ گروه ۱۴۰ نفره فنیل‌افرین ۵۰ μg، فنیل‌افرین ۷۵ μg و نرمال سالین	پره لود، رینگر، لاکتات	۲۷/۲۸، ۲۷/۵۳، ۲۷/۴۰	۳۵	-
انصاری و همکاران (۲۰۱۱) (۱۴)	dbRCT	۱۱۷	بعد از بلوک نخاعی	۵۴ نفر فنیل‌افرین ۵۰ mcg/min، ۶۳ نفر فنیل‌افرین ۱۰۰ mcg/min	پره لود، رینگر، لاکتات	۳۲/۷، ۳۲/۸	۲۰	NA <sup>2</sup>
توماس (۲۰۲۱) (۱۵)	مطالعه آینده‌نگر	۴۸	همزمان با اکسی‌توسین	۱۶ نفر فنیل‌افرین ۵۰ μg، ۱۶ نفر فنیل‌افرین ۷۵ μg، نرمال سالین	گزارش نشده	در همه شرکت کنندگان ۲۷/۲	NA	NA

<sup>1</sup> double-blinded randomized clinical trial (کارآزمایی بالینی دوسوکور)

<sup>2</sup> not addressed

داده شده است. ریسک وقوع افت فشارخون در گروه با تزریق بلوس دوز بالای فنیل‌افرین (۷۵ یا ۱۰۰ میکروگرمی) برابر (۰/۳۱-۰/۰۱ CI: ۰/۹۵) گروه با تزریق نرمال سالین بود. سایر مقایسه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت.

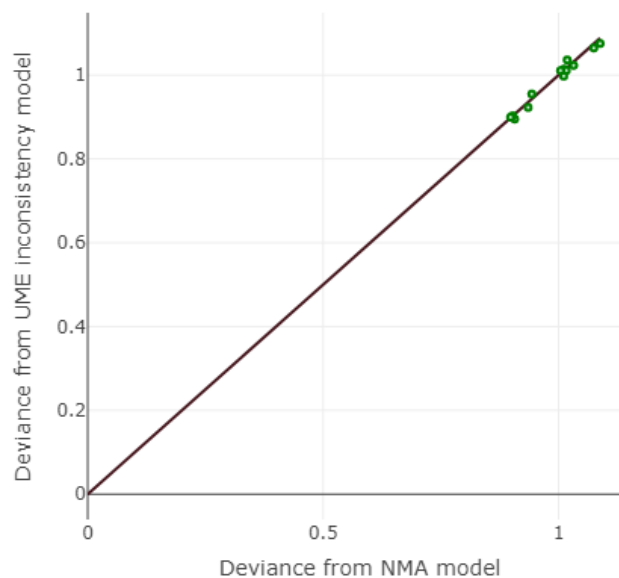
بر اساس مدل اثر تصادفی، تزریق بلوس دوز بالای فنیل-افرین (۷۵ یا ۱۰۰ میکروگرمی) به‌صورت معنی‌داری با نسبت ریسک ۰/۰۷ برابر (۰/۴۸-۰/۰۱ CI: ۰/۹۵) کمتر از بلوس ۵۰ میکروگرمی با وقوع افت فشارخون همراه بود. در جدول ۲، روابط معنی‌دار به‌صورت برجسته نشان

جدول ۲- نسبت شانس (OR) مقایسه‌های دوجه‌دو در رویکرد Bayesian برای وقوع افت فشارخون با فاصله اطمینان ۹۵٪

دوز دارویی	نرمال سالین	بلوس با دوز پایین	عضلانی ۱ میلی‌گرم	عضلانی ۲ میلی‌گرم	عضلانی ۳ میلی‌گرم	بلوس با دوز بالا
عضلانی ۳ میلی‌گرم			۱			۱/۰۳ (۰/۰۲، ۰/۰۶)
عضلانی ۲ میلی‌گرم				۱		۰/۱۴ (۰، ۰/۳۵)
عضلانی ۱ میلی‌گرم					۰/۶۱ (۰/۰۲، ۰/۱۸)	۰/۰۸ (۰، ۰/۲۵)
بلوس با دوز پایین		۱				۰/۰۷ (۰/۰۱، ۰/۴۸)
نرمال سالین	۱	۰/۶۴ (۰/۰۹، ۰/۷۴)	۰/۵۰ (۰/۰۱، ۰/۸۶)	۰/۳۰ (۰/۰۱، ۰/۸۴)	۰/۰۴ (۰، ۰/۴۲)	۰/۰۴ (۰/۰۱، ۰/۳۱)

داده‌ها از مدل غیرمستقیم رسم شد که نشان‌دهنده عدم ناهمخوانی بین مطالعات مستقیم و غیرمستقیم بود (نمودار ۳).

برای بررسی سازگاری مدل‌های فرضی ایجاد شده بر اساس داده‌های مقایسات غیرمستقیم، نمودار انحراف از مدل شبکه‌ای در مقایسه‌های مستقیم بر اساس انحراف



نمودار ۳- بررسی ناسازگاری بین مقایسه‌های مستقیم و غیرمستقیم؛ این نمودار سهم هر نقطه داده را در انحراف باقی‌مانده برای NMA با مدل‌های ناسازگاری سازگاری (محور افقی) و اثر میانگین نامرتب (محور عمودی) همراه با خط برابری را نشان می‌دهد. نقاط روی خط برابری به این معنی است که هنگام استفاده از مدل ناسازگاری، هیچ شواهدی دال بر تناقض وجود ندارد.

بررسی کیفیت مطالعات بر اساس ابزار خطر سوگیری کاکرین در نمودار ۴ خلاصه شده است.

تولید دنباله ای از اعداد تصادفی (سوگیری انتخاب)	+	+	+	+	+	+	+
پنهان سازی تخصیص (سوگیری انتخاب)	+	+	+	+	+	+	+
گورسازی شرکت کنندگان و محققان (سوگیری کارایی)	+	+	+	+	+	+	+
گورسازی بررسی پیامد (سوگیری کشف)	+	+	+	+	+	+	+
اطلاعات ناکامل پیامد (سوگیری فرسایش)	+	+	+	+	+	+	+
گزارش انتخابی (سوگیری گزارش)	+	+	+	+	+	+	+
دیگر سوگیری ها	+	+	+	+	+	+	+

انصاری	+	+	+	+	+	+	+
گانگهرا یا	+	+	+	+	+	+	+
توماس	+	+	+	+	+	+	+
ورما	+	+	+	+	+	+	+

نمودار ۴- خطر سوگیری مطالعات وارد شده بر اساس قضاوت نویسندگان. علامت سبز به معنی خطر کم سوگیری، زرد به معنی خطر سوگیری نامشخص و قرمز به معنی خطر بالای سوگیری است.

### بحث

هایپوتنسیون نداشت. تاکنون مقایسه مشابهی که به صورت مرور نظام مند به بررسی دوزها و فرمهای مختلف دارویی فنیل‌افرین پرداخته باشد، انجام نشده است؛ با این حال در مقایسه با سایر داروها، شواهد تجمیع شده زیادی در قالب مطالعات متآنالیز منتشر شده است. مطالعه متآنالیز زو و همکاران (۲۰۱۸) که به مقایسه فنیل‌افرین و افدرین در زایمان سزارین انتخابی تحت بی‌حسی نخاعی پرداختند، نشان داد فنیل‌افرین و افدرین هر دو در حفظ تعادل همودینامیک مادر مؤثر هستند. در مقایسه با افدرین، فنیل‌افرین تأثیر بهتری برای پیامدهای نوزادی داشت (۱۶)، اما مطالعه حاضر با توجه به کمبود داده‌ها نتوانست یافته‌ای در مورد پیامدهای نوزادی سنتز کند. در بررسی مطالعات مرور نظام مند مشابه، برخی فاکتور-های مخدوش کننده نتایج مطالعه حاضر روشن می-شود؛ مطالعه متآنالیز شبکه‌ای ریچس و همکاران

مطالعه حاضر که به بررسی راه‌های و دوزهای مختلف دارورسانی انتخابی فنیل‌افرین برای سزارین پرداخت، نشان داد تزریق بلوس ۷۵ میکروگرمی تأثیر بهتری از نظر بروز هایپوتنسیون نسبت به بلوس ۵۰ میکروگرمی یا سرم‌تراپی با سرم کریستالوئیدی نرمال سالین دارد. همچنین مطالعه حاضر یافته‌هایی در مورد مداخلاتی که هیچ‌وقت با هم مقایسه نشده بودند، سنتز کرد. این اطلاعات نشان داد هیچ یک از روش‌های تزریق عضلانی دارو با دوزهای مختلف و تزریق وریدی یا تزریق کریستالوئید تفاوت معنی‌داری از نظر بروز هایپوتنسیون با هم ندارند. تنها دوز ۷۵ میکروگرمی دارو بود که به صورت معنی‌داری از تزریق بلوس با دوز پایین‌تر یا سرم‌تراپی به تنهایی نتایج بهتری داشت و با این حال این دوز نیز بر اساس داده‌های فرضی بر اساس مدل بازمین، تفاوتی با روش عضلانی دارورسانی از نظر بروز

که در این مطالعه بحث نشدند. در مطالعه انصاری و همکاران (۲۰۱۱)، بلوس سریع کریستالوئیدی و انفوزیون ۵۰ میکروگرم در دقیقه فنیل‌افرین با دوز ۱۰۰ میکروگرم در دقیقه دارو (بدون هیدریشن) مقایسه شد و برخلاف مطالعه حاضر، انفوزیون با دوز پایین‌تر تأثیر بهتری داشت (۲۱). با این حال مطالعاتی که به بررسی این روش تجویز دارو به صورت انفوزیون پرداخته بودند، به اندازه‌ای نبودند تا بتوان بازوهای برای آنها در محاسبات شبکه‌ای در نظر گرفت.

#### نقاط قوت و محدودیت‌های مطالعه:

استفاده از متآنالیز شبکه برای سنتز مطالعات فرضی بر اساس آمارهای Bayesian (بیزی) به محققین کمک می‌کند نتایج کارآزمایی‌های بالینی در آینده بر روی این موضوعات را پیش‌بینی کنند، اگرچه محدودیت‌هایی وجود دارد و تفسیر نتایج باید با دقت انجام شود. محدودیت (اول) مطالعه حاضر این بود که در این مطالعه برای سنجش کارایی مقایسه‌های غیرمستقیم، ناسازگاری بین نتایج مستقیم و غیرمستقیم آزمایش شدند که نشان از عدم وجود ناسازگاری بود. محدودیت (دوم) مطالعه حاضر، دامنه وسیع تعاریف افت فشارخون در میان مطالعات وارد شده بود که گاهاً تعریف دقیقی در مقالات ذکر نشده بود. محدودیت (سوم) مطالعه حاضر، عدم آنالیز کمی تغییرات فشارخون و پیامدهای کمی بود که داده کافی برای این امر موجود نبود. محدودیت (چهارم) مطالعه حاضر این بود که با وجود اینکه یک استراتژی جستجو جامع طراحی شده بود، ممکن است برخی مطالعات در جستجو یافت نشده باشند و یا اینکه برخی مطالعات انجام شده به دلایل متفاوتی منتشر نشده باشند. همچنین مطالعات غیرفارسی یا انگلیسی زبان وارد مطالعه نشدند. محدودیت (پنجم) این مطالعه این بود که روش‌های دارویی و غیردارویی زیادی در دوران بارداری و عمل جراحی سزارین برای کنترل درد، تهوع و استفراغ و لرز مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۸-۲۲) که ممکن است برخی داروها و روش‌های مورد استفاده در بین مطالعات یکسان نباشند.

(۲۰۲۰) نشان داد که سرم‌تراپی قبل از شروع جراحی با استفاده از سرم‌های کریستالوئیدی یا کلوئیدی می‌تواند نتایج بسیار متفاوتی داشته باشد. متآنالیز آنها نشان داد که سرم‌تراپی قبل از شروع جراحی با سرم کریستالوئیدی با ۱/۴۸ برابر شانس بیشتر افت فشارخون مادر نسبت به سرم کلوئیدی مرتبط است (۱۷). زمان‌بندی سرم‌تراپی در قبل از عمل یا حین عمل و همچنین نوع سرم از متغیرهایی بود که در مطالعه حاضر در انتخاب مطالعات دخیل نبود؛ با این حال، تمام مطالعات بررسی شده در مرور نظام‌مند حاضر از سرم رینگر لاکتات به‌عنوان سرم‌تراپی قبل از شروع جراحی استفاده کرده بودند (به جز یک مطالعه که این موضوع را توضیح نداده بود)؛ بنابراین به نظر نمی‌رسد این فاکتور، تأثیر عمده‌ای در نتایج حاضر داشته باشد. در مطالعه ریجس و همکاران (۲۰۲۰) تنها ۳ مطالعه از ۴۹ مطالعه بررسی شده در متآنالیز آنها از یک وازوپرسور به صورت پیشگیرانه استفاده کرده بودند؛ این در حالی است که در تمامی مطالعات آنالیز حاضر استفاده پروپیل‌اکتیک داروها مدنظر بوده است. متآنالیز شبکه‌ای فیتزگارد و همکاران (۲۰۲۰) که در مورد اقدامات برای جلوگیری از افت فشارخون انجام شد، عمدتاً بر روی وازوپرسورهای متفاوت زیادی متمرکز شده بود (۱۸)، بنابراین مطالعه آنها قابل قیاس با نتایج مطالعه حاضر نیست.

با وجود اینکه مطالعه حاضر نشان داد تزریق بلوس ۷۵ یا ۱۰۰ میکروگرمی فنیل‌افرین با کمترین شانس افت فشارخون همراه است، در مطالعات دیگری که در این مرور نظام‌مند وارد نشدند، دوز ۱۰۰ میکروگرم دارو با داروهای دیگر مقایسه شده بود و یا پیامدهای مورد نظر مطالعه حاضر برای ورود به آنالیز جمع شده را نداشتند. به‌عنوان مثال در مطالعه وکیلی و همکاران (۲۰۱۷)، میزان بروز افت فشارخون گزارش نشده بود، اما دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرمی دارو مقایسه شده بود (۱۹). در مطالعه سالم و همکاران (۲۰۱۸) تأثیر فنیل‌افرین در تزریق نرمال سالیین مقایسه شده بود (۲۰). روش‌های تجویز فنیل‌افرین به صورت بلوس یا افیوژن نیز موضوع تحقیقات متفاوتی بوده‌اند

## نتیجه‌گیری

هیچ یک از روش‌های تزریق عضلانی دارو و تزریق وریدی با دوزهای مختلف یا تزریق کریستالوئید تفاوت معنی‌داری از نظر بروز هایپوتنسیون با هم ندارند. تنها دوز بالاتر دارو به‌صورت معنی‌داری از تزریق بلوس با دوز پایین‌تر یا سرم‌تراپی به‌تنهایی نتایج بهتری داشت.

## تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان پیمانیه شهرستان جهرم بابت همکاری در اجرای این مطالعه، تشکر و قدردانی می‌گردد.

## تضاد منافع

نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه تضاد منافی را ذکر نکردند.

## منابع

1. Edhi MM, Aslam HM, Naqvi Z, Hashmi H. Post partum hemorrhage: causes and management. *BMC Res Not* 2013; 6(1):1-6.
2. Chaleur C, Fangeit C, Tourne G, Levy R, Larchez C, Seffert P. Serious primary post-partum hemorrhage, arterial embolization and future fertility: a retrospective study of 46 cases. *Hum Reprod* 2008; 23(7):1553-9.
3. Wee MY, Brown H, Reynolds F. The National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidelines for caesarean sections: implications for the anaesthetist. *Int J of Obs Anest* 2005; 14(2):147-58.
4. Roach MK, Abramovici A, Tita AT. Dose and duration of oxytocin to prevent postpartum hemorrhage: a review. *Amrc J Perinatol* 2013; 30(07):523-8.
5. Khadem N, Sharaphy A, Latifnejad R, Hammod N, Ibrahimzadeh S. Comparing the efficacy of dates and oxytocin in the management of postpartum hemorrhage. *Shiraz E-Med J* 2007; 8(2).
6. Grotgeut CA, Paglia MJ, Johnson LN, Thames B, James AH. Oxytocin exposure during labor among women with postpartum hemorrhage secondary to uterine atony. *Amrc J Obs Gyn* 2011; 204(1):56-e1.
7. Hall PA, Bennett A, Wilkes MP, Lewis M. Spinal anaesthesia for caesarean section: comparison of infusions of phenylephrine and ephedrine. *Brit J Anest* 1994; 73(4):471-4.
8. Saravanan S, Kocarev M, Wilson RC, Watkins E, Columb MO, Lyons G. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in Caesarean section. *Brit J Anest* 2006; 96(1):95-9.
9. Mercier FJ, Riley ET, Frederickson WL, Roger-Christoph S, Benhamou D, Cohen SE. Phenylephrine added to prophylactic ephedrine infusion during spinal anesthesia for elective cesarean section. *J Amer Soc Anest* 2001; 95(3):668-74.
10. Owen RK, Bradbury N, Xin Y, Cooper N, Sutton A. MetaInsight: an interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. *Res Synt Meth* 2019; 10(4):569-81.
11. Lin L, Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2018; 74(3):785-94.
12. Gangadharaiah R, Duggappa DR, Kannan S, Lokesh SB, Harsoor K, Sunanda KM, et al. Effect of co-administration of different doses of phenylephrine with oxytocin on the prevention of oxytocin-induced hypotension in caesarean section under spinal anaesthesia: A randomised comparative study. *Ind J Anest* 2017; 61(11):916.
13. Verma D, Irshad Sheikh M, Maurya A, Tungria H, Kumar Dindor B, Avinash. prevention of oxytocin induced hypotension by co-administration of different doses of phenylephrine with oxytocin in lower segment caesarean section under sub arachnoid block: a randomized comparative study. *Int J Sci Res* 2022; 11(6):69-71.
14. Ansari T, Hashem MM, Hassan AA, Gamassy A, Saleh A. Comparison between two phenylephrine infusion rates with moderate co-loading for the prevention of spinal anaesthesia-induced hypotension during elective caesarean section. *Mid Est J Anestol* 2011; 21(3):361-6.
15. Thomas N. Assessment of Effect Phenylephrine with Oxytocin on the Prevention of Oxytocin-Induced Hypotension in Caesarean Section under Spinal Anaesthesia. *Asia J Med Res* 2021; 10(2):5-8.
16. Xu C, Liu S, Huang Y, Guo X, Xiao H, Qi D. Phenylephrine vs ephedrine in cesarean delivery under spinal anesthesia: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Surg* 2018; 60:48-59.
17. Rijs K, Mercier FJ, Lucas DN, Rossaint R, Klimek M, Heesen M. Fluid loading therapy to prevent spinal hypotension in women undergoing elective caesarean section: Network meta-analysis, trial sequential analysis and meta-regression. *Europ J Anestol* 2020; 37(12):1126.
18. Fitzgerald JP, Fedoruk KA, Jadin SM, Carvalho B, Halpern SH. Prevention of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia* 2020; 75(1):109-21.





19. Vakili H, Enayati H, Dashipour A. Comparing intravenous phenylephrine and ephedrine for hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean section: a randomized double-blind clinical trial. *Iran Red Cres Med J* 2017; 19(10).
20. Saleem M, Qadri AA, Ali S, Shabbir A. Effect of phenylephrine co-administration on prevention of oxytocin induced hemodynamic effects. *Anaesthesia, Pain Intens Care* 2018; 22(4).
21. Ansari T, Hashem MM, Hassan AA, Gamassy A, Saleh A. Comparison between two phenylephrine infusion rates with moderate co-loading for the prevention of spinal anaesthesia-induced hypotension during elective caesarean section. *Mid Est J Anestol* 2011; 21(3):361-6.
22. Zabetian H, Rahmanian M, Tadayon N, Kalani N. Comparison of pain with bupivacaine and bupivacaine-sufentanil combination in women undergoing cesarean section with spinal anesthesia: A double-blind randomized clinical trial. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2022; 25(8): 8-18.
23. Adibi P, Kalani N, Razavi BM, Mehrpour S, Zarei T, Malekshoar M, et al. Pharmacological and non-pharmacological methods of pain control in women undergoing caesarean section: a narrative review. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2022; 25(7): 91-112.
24. Zabetian H, Rahmanian M, Damshenas M, Rastgarian A, Nabipour M, Hatami N, et al. The effect of adding pethidine to bupivacaine 0.5% and ropivacaine 0.5% on pain intensity in women undergoing elective cesarean section with spinal anesthesia: A double-blind randomized clinical trial study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2022; 25(2):1-12.
25. Malekshoar M, Vatankhah M, Rasekh Jahromi A, Ghasemloo H, Mogharab F, Ghaedi M, et al. Shivering control in women under spinal anesthesia: A narrative review on the role of drugs. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2021; 24(7):61-69.
26. Ghasemloo H, Sadeghi SE, Jarineshin H, Rastgarian A, Taheri L, Rasekh Jahromi A, et al. Control of nausea and vomiting in women undergoing cesarean section with spinal anesthesia: A narrative review study on the role of drugs. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2021; 24(7):98-107.
27. Jarineshin H, Sadeghi SE, Malekshoar M, Sanie Jahromi MS, Rahmanian F, Hatami N, et al. Non-pharmacological methods of controlling nausea and vomiting during pregnancy in Iran: A narrative review study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2022; 24(12):110-23.
28. Masoumi Z, Keramat A, Hajiaghaee R. Systematic review on effect of herbal medicine on pain after perineal episiotomy and cesarean cutting. *Journal of Medicinal Plants* 2011; 10(40):1-16.