

بررسی مقایسه ای تأثیر افزودن فنتانیل اینتراتکال در دوزهای ۱۲/۵ و ۲۵ میکروگرم به لیدوکائین هیپرباریک در بیدردی عمل سزارین

دکتر پوران حاجیان*، دکتر مریم داودی*

چکیده:

ترکیب لوکال آنستتیکهای اینتراتکال با مخدرها به عنوان یک روش مطلوب مدتهاست مورد توجه قرار گرفته است و دلیل آن هم این است که این داروها در دو محل مجزا اثر کرده و ترکیب آندو درد را با مکانیسم سینرژیک از بین می برد. در این مطالعه ما اثر دو دوز فنتانیل اینتراتکال را همراه با لیدوکائین هیپرباریک در کیفیت و طول مدت بی درد و شیوع عوارض آنستزی اسپینال در سزارین بررسی می نمائیم.

۴۵ بیمار به طریق مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده شاهددار بصورت دو سوکور مورد بررسی قرار گرفتند و به سه گروه ۱۵ نفری تقسیم شدند. گروه اول ۷۵ میلی گرم لیدوکائین به اضافه ۰/۵ میلی لیتر نرمال سالین، گروه دوم ۷۵ میلی گرم لیدوکائین به اضافه ۱۲/۵ میکروگرم فنتانیل و گروه سوم ۷۵ میلی گرم لیدوکائین به اضافه ۲۵ میکروگرم فنتانیل به صورت اینتراتکال دریافت کردند. مدت زمان شروع بی حسی، کیفیت بی درد حین عمل، در ریکاوری و در دوره پس از عمل بر اساس VAS (Visual Analogue Scale) ثبت شد. اطلاعات به دست آمده با استفاده از آزمونهای آماری χ^2 ، Anova و کروسکال والیس به وسیله نرم افزار EPI6 و SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

اطلاعات دموگرافیک بین سه گروه تفاوتی نداشت. زمان شروع بیحسی در دو گروه فنتانیل ۱۲/۵ و ۲۵ میکروگرم کوتاهتر از گروه پلاسبو بود ($P=0/01$). میزان درد بیماران بر اساس VAS در طول مدت عمل و در ریکاوری در گروه فنتانیل ۲۵ میکروگرم بطور معنی داری کمتر از دو گروه دیگر بود ($P=0/05$) و ($P=0/04$). اما VAS در زمان درخواست اولین آنالژیک در سه گروه تفاوت معنی داری نداشت. افت فشار خون سیستمیک در گروه فنتانیل ۲۵ میکروگرم کمتر از دو گروه دیگر بود ($P=0/022$)، طول مدت بیدردی و نیز میانگین مصرف آنالژیک در دوره پس از عمل و نیز بروز سایر عوارض آنستزی اسپینال در سه گروه اختلاف آماری معنی داری نداشت.

نتیجه نهائی اینکه افزودن فنتانیل اینتراتکال با دوز ۲۵ میکروگرم به لیدوکائین هیپرباریک در آنستزی اسپینال شروع بی حسی را تسریع کرده و کیفیت بیدردی را در مقایسه با دو گروه دیگر بهبود می بخشد و نیز عارضه افت فشارخون ناشی از آنستزی اسپینال را کاهش می دهد.

کلید واژه ها: بیحسی نخاعی / بیدردی / فنتانیل / لیدوکائین

* استادیار گروه بیهوشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

مقدمه :

درد یک احساس ناخوشایند و یک تجربه حسی است که در اثر تخریب بالقوه بافتها ایجاد می شود. توانایی احساس درد بعد از ضایعه فواید و معایبی دارد. برای رفع مؤثر درد لازم نیست که بیمار کاملاً نسبت به جراحی انجام شده غیرحساس باشد بلکه این رفع درد باید اجازه دهد که بیمار به اندازه ای احساس راحتی کند که بتواند به فعالیت فیزیکی خود برگردد و احساس بهتر بودن داشته باشد. سزارین با حرکت زودرس بیمار، تغذیه با شیر مادر و تماس زودرس مادر و نوزاد بعد از زایمان مداخله می کند. همچنین خواب آلودگی بیش از حد و سایر عوارض ناشی از تجویز عضلانی ضد دردها نیز باعث تداخل با اعمال فوق می گردند. معمولاً در مورد در معرض قرار گرفتن نوزاد با داروهای ضد درد نگرانی وجود دارد. از طرفی برخی زنان تمایل دارند که از درمان دارویی بخصوص با مخدرهایی که در شیر مادر تجمع می کنند اجتناب ورزند (۱).

امروزه آستزی اسپینال انتخاب مناسب برای اغلب سزارین های الکتیو و اورژانس می باشد (۲). بسیاری از مطالعات در ۲۵ سال اخیر بهبود کیفیت بیدردی را با اضافه کردن مخدرها به لیدوکائین یا بوپروکائین در بیحسی رژیونال گزارش کرده اند. به طور کلی اپیوئیدهای داخل نخاعی بجز میریدین باعث تشدید انتخابی بلوک حسی می شوند ولی بلوک حرکتی و سمپاتیک را تشدید نمی کنند (۳). حتی بعضی شواهد پیشنهاد می کنند که اپیوئیدهای داخل نخاعی باعث کاهش انسیدانس سر درد به دنبال پاره شدن دورا نیز می شود (۴). مطالعات کلینیکی و تجربی زیادی انجام شده تا نشان دهد ترکیب بیحس کننده های موضعی و مخدرها درجاتی از سینرژسم را فراهم می کند که همراه با کاهش عوارض می باشد. در اکثر تحقیقات از ترکیب دوزهای مختلف فنتانیل، سوفنتانیل، میریدین، مورفین، بوتورفانول، بوپرنورفین بخصوص با بوپروکائین اینترتکال در اعمال سزارین استفاده کرده اند و فوایدی نظیر بهبود بیدردی حین عمل، آنالژزی طولانی تر بعد از عمل، نیاز کمتر به آنالژژیک در دوره اوایل بعد از عمل و تخفیف عوارض ناشی از آستزی اسپینال را در مقایسه با لوکال آنستتیک اینترتکال به تنهایی، گزارش نموده اند (۵-۷).

در این مطالعه تعیین تأثیر افزودن فنتانیل

اینترتکال در دوزهای ۱۲/۵ و ۲۵ میکروگرم به لیدوکائین هیپرباریک با هم و در مقایسه با لیدوکائین به تنهایی تنها در بیدردی عمل سزارین مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار:

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور، ۴۵ بیمار حامله ASA I,II که جهت عمل سزارین الکتیو مراجعه کرده بودند تحت بررسی قرار گرفتند و به سه گروه ۱۵ نفره (دو گروه اصلی و یک گروه پلاسبو) تقسیم شدند.

گروه ۱: تحت بیحسی نخاعی با cc ۱/۵ لیدوکائین ۰.۵٪ به اضافه cc ۰/۵ نرمال سالین (گروه پلاسبو یا نرمال سالین)

گروه ۲: تحت بیحسی نخاعی با افزودن ۱۲/۵ میکروگرم فنتانیل cc ۰/۲۵ به cc ۱/۵ لیدوکائین ۰.۵٪ و cc ۰/۲۵ نرمال سالین (گروه ۱۲/۵ میکروگرم)

گروه ۳: تحت بیحسی نخاعی با افزودن ۲۵ میکروگرم فنتانیل cc ۰/۵ به cc ۱/۵ لیدوکائین ۰.۵٪ (گروه فنتانیل ۲۵ میکروگرم)

در روز عمل به تمامی بیماران آموزش لازم در مورد VAS (Visual Analogue Scale) داده شد، پس از تکمیل اطلاعات دموگرافیک پرسشنامه، بیماران ۱۵ دقیقه قبل از شروع بی حسی نخاعی روی تخت عمل در وضعیت خوابیده به پشت با cc ۵۰۰ سرم رینگر از طریق آنژیوکت شماره ۱۸ هیدراته شدند و علائم حیاتی بیمار شامل فشار خون، تعداد تنفس، تعداد نبض ثبت شد. سپس بیحسی نخاعی برای تمام بیماران در وضعیت نشسته با سوزن نخاعی شماره ۲۵ در فضای بین مهره ای L₄-L₅ توسط متخصص بیهوشی که از محتوی سرنگ اطلاعاتی نداشت انجام گرفت و بلافاصله بیمار در وضعیت خوابیده به پشت قرار گرفت تا سطح بیحسی نخاعی T₄-T₆ که برای جراحی سزارین مطلوب است تأمین گردد. سپس علائم حیاتی بیمار شامل فشار خون، تعداد تنفس، تعداد نبض حین عمل هر ۵ دقیقه و بعد از عمل در ریکاوری هر ۱۵ دقیقه اندازه گیری شد. زمان شروع بلوک حسی و VAS در حین عمل هنگام دستکاری پریوتون، در ریکاوری و در زمان درخواست اولین آنالژژیک توسط بیمار ثبت گردید. همچنین زمان دریافت اولین آنالژژیک پس از عمل توسط بیمار و عوارض بیحسی نخاعی و اپیوئید شامل تهوع، استفراغ، لرز، افت فشار خون سیستولیک بیش از ۲۰٪ پایه، دپرسیون تنفسی حین

در گروه فنتانیل ۱۲/۵ میکروگرم و ۲/۱ ساعت در گروه نرمال سالیین بود که از لحاظ آماری این اختلاف معنی دار نبود ($P > 0.05$) (جدول ۲).

جدول ۲: میانگین طول مدت بی دردی در گروههای مورد مطالعه

گروه	تعداد	میانگین طول مدت بیدردی (ساعت)	انحراف معیار	میانها	نما	P.value
نرمال سالیین	۱۵	۲/۱	۱/۶	۱/۵۳	۰/۵۳	P=۰/۷۶ F=۰/۲۷۶
فنتانیل	۱۵	۲/۶	۱/۵۲	۲/۱۵	۱/۱۷	
۲۵ میکروگرم	۱۵	۲/۳۵	۲/۲۸	۱/۴۵	۱/۳۸	

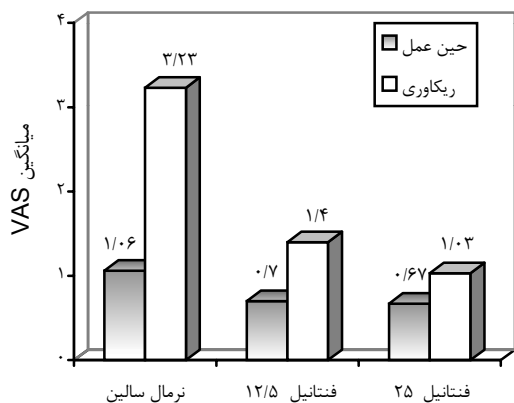
ANOVA test

میانگین مصرف آنالژزیک پس از عمل سزارین در هر سه گروه به طور تقریب یکسان بود ($P > 0.05$) (جدول ۳)، اما کیفیت بیدردی که با استفاده از (VAS) ارزیابی شد در حین عمل و ریکاوری در گروه فنتانیل ۲۵ میکروگرم به طور قابل ملاحظه ای نسبت به دو گروه دیگر بهبود یافت ($P < 0.05$) (نمودار ۱).

جدول ۳: میانگین تعداد آنالژزیک تجویز شده به بیماران گروههای مورد مطالعه

گروه	تعداد	میانگین مصرف آنالژزیک	انحراف معیار	میانها	نما	P.value
نرمال سالیین	۱۵	۱/۸۶	۰/۳۵	۲	۲	P=۰/۵۰ F=۰/۷۱۹
فنتانیل	۱۵	۱/۸۶	۰/۳۵	۲	۲	
۲۵ میکروگرم	۱۵	۱/۷۱	۰/۴۶	۲	۲	

ANOVA test



نمودار ۱: میانگین VAS حین عمل و در ریکاوری در گروههای مورد مطالعه

عمل و تا ۱۲ ساعت پس از عمل ثبت شد. اگر در حین عمل نیاز به دارویی جهت رفع عوارض می شد در فرم قید می گردید.

متخصص بیهوشی، بیمار و پرستار در بخش ریکاوری و بخش از محتوی داروی تزریق اینتراتکال، اطلاعاتی نداشتند. اگر عوارضی بجز موارد مذکور در پرسشنامه ایجاد می شد، در فرم ثبت می گردید. درمان درد پس از عمل با دیکلوفناک، درمان خارش با دیفن هیدرامین و درمان دپرسیون تنفسی با نالوکسان انجام می گرفت. پس از جمع آوری نمونه ها و اطلاعات مورد نیاز، داده ها توسط نرم افزار آماری EPI6 و SPSS وارد کامپیوتر و با همین برنامه ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آزمون های آماری بکار رفته کای اسکوئیر، ANOVA و کروسکال والیس بود.

نتایج:

مشخصات دموگرافیک بیماران شامل میانگین سن و میزان تحصیلات از لحاظ آماری در گروهها معنی دار نبود ($P > 0.05$). علائم حیاتی قبل از شروع بیحسی نخاعی شامل میانگین فشار خون، ضربان قلب و تعداد تنفس در گروههای مورد مطالعه از نظر آماری معنی دار نبود ($P > 0.05$). زمان شروع اثر بیحسی در گروههای فنتانیل ۲۵ میکروگرم و فنتانیل ۱۲/۵ میکروگرم سریعتر از گروه نرمال سالیین بود و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.05$)، لیکن در گروههای فنتانیل ۱۲/۵ و ۲۵ میکروگرم اختلاف مشاهده شده معنی دار نبود ($P > 0.05$) (جدول ۱).

جدول ۱: میانگین زمان شروع اثر بیحسی در گروههای مورد مطالعه

گروه	تعداد	میانگین زمان شروع اثر بیحسی (دقیقه)	انحراف معیار	میانها	نما	P.value
نرمال سالیین	۱۵	۳/۵۳	۱/۹۵	۳	۳	P=۰/۰۲۹ H=۸/۸۲ df=۲
فنتانیل	۱۵	۲/۴۶	۰/۵۱	۲	۲	
۲۵ میکروگرم	۱۵	۲/۳۳	۰/۹۷	۲	۲	

Kerasusal Walis test

میانگین طول مدت بیدردی در گروههای تحت مطالعه ۲/۶ ساعت در گروه فنتانیل ۲۵ میکروگرم، ۲/۳۵ ساعت

بود به طوریکه میانگین مصرف افسردین در این گروه ۱۲/۸ میلی گرم ، در گروه فنتانیل ۱۲/۵ میکروگرم ۱۵ میلی گرم و در گروه نرمال سالین ۱۹ میلی گرم بود و جمعاً در گروه فنتانیل ۲۵ میکروگرم ۶۰٪ بیماران و در گروه نرمال سالین ۷۳/۳٪ از بیماران نیاز به تزریق افسردین پیدا کردند.

میانگین کاهش ضربان قلب در گروه فنتانیل ۲۵ میکروگرم بیشتر از دو گروه دیگر بود و از لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0.05$) ، اما این کاهش ضربان قلب هیچگاه به حد نامطلوب برادیکاردی نرسیده و میانگین آن ۸۶ ضربه در دقیقه بود.

بحث:

همانطور که قبلاً ذکر شد بیحسی رژیونال روش انتخابی و مطلوب برای اکثر سزارینه‌های الکتیو و اورژانسی می باشد (۲) و جهت مطلوب ساختن بیدردی و به حداقل رساندن عوارض حین بیحسی رژیونال مطالعات بسیار زیادی صورت گرفته است. در سال ۱۹۷۹ Wang اولین گزارش از تجویز داخل نخاعی مخدر (مرفین) را در انسان گزارش نمود (۸) و از آن به بعد انواع مخدرها در ترکیب با بیحس کننده های موضعی رایج شد.

مطالعه حاضر نیز به منظور تعیین تأثیر افزودن دو دوز مختلف فنتانیل داخل نخاعی به لیدوکائین ۰.۵٪ در بیدردی عمل سزارین صورت گرفت و نتایج حاصل از آن نشان داد که افزودن فنتانیل با دو دوز ۲۵ و ۱۲/۵ میکروگرم به لیدوکائین ۰.۵٪ باعث تسریع شروع بیحسی نخاعی می شود اگرچه طول مدت بیدردی در دو گروه فنتانیل نسبت به گروه نرمال سالین افزایش نیافت و مصرف آنالژزیک پس از عمل را در بیماران کاهش نداد اما کیفیت بیدردی که با استفاده از VAS ارزیابی شد هم در حین عمل و هم در ریکاوری با فنتانیل ۲۵ میکروگرم به طور قابل ملاحظه ای نسبت به دو گروه فنتانیل ۱۲/۵ میکروگرم و نرمال سالین بهبود یافت و بیماران راحتتر به بخش منتقل شدند و عوارض ناشی از مصرف مخدر اینتراتکال از قبیل تهوع ، استفراغ ، خارش در بین گروهها یکسان بود.

میانگین تعداد تنفس بیماران در حین عمل در

همچنین در میزان عوارض ناشی از مصرف مخدر به صورت اینتراتکال یعنی تهوع ، استفراغ و خارش در هر سه گروه تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد ($P > 0.05$). کاهش تعداد تنفس حین عمل بیماران گروه فنتانیل ۲۵ و ۱۲/۵ میکروگرم در مقایسه با گروه نرمال سالین از لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0.05$) ولی کمترین عدد میانگین تعداد تنفس در دو گروه فوق از ۱۵ تنفس در دقیقه کمتر نبود. تعداد تنفس بیماران تا ۱۲ ساعت بعد از عمل در ساعات ۱ و ۲ و ۵ و ۷ و ۱۲ پس از ورود به بخش اندازه گیری شد که میانگین آن در هیچ یک از گروههای مطالعه اختلاف معنی داری نداشت ($P > 0.05$).

افت فشار خون سیستولیک در گروه فنتانیل ۲۵ میکروگرم به طور معنی داری نسبت به دو گروه دیگر کمتر بود ($P < 0.05$) (جدول ۴).

جدول ۴: آنالیز واریانس مشاهدات تکراری به منظور بررسی تغییرات فشارخون سیستولیک

در گروههای مورد مطالعه

گروه	نرمال سالین	فنتانیل ۲۵ میکروگرم	فنتانیل ۱۲/۵ میکروگرم
تعداد	۱۵	۱۵	۱۵
Mean ± SD فشار خون قبل از اینداکشن	۱۱۱/۳±۱۴/۱	۱۱۳±۱۱/۳	۱۱۶±۱۱/۲
Mean ± SD فشارخون ۵ دقیقه بعد از اینداکشن	۹۰/۶۶±۱۷/۵	۹۸/۶۶±۱۵/۹	۹۸/۳۳±۱۸/۶
Mean ± SD فشار خون ۱۵ دقیقه بعد از اینداکشن	۱۰۹/۳۳±۱۳/۸	۱۰۴/۶۶±۱۴/۶	۱۰۶/۶۶±۱۱/۷
Mean ± SD فشارخون ۳۰ دقیقه بعد از اینداکشن	۱۰۴/۲۸±۱۴/۵	۱۰۲/۶۶±۱۰/۹	۱۰۰/۶۶±۱۲/۲
Mean ± SD فشارخون در ریکاوری	۱۱۳/۵۷±۱۳/۴	۱۰۵/۶۶±۹/۱	۱۰۳/۹۲±۱۱/۵
P.value تغییرات میانگین فشار خون	۰/۰۰۰	۰/۰۲۲	۰/۰۰۲

نیاز به داروی وازوپرسور و توزیع فراوانی استفاده از افسردین در سه گروه از لحاظ آماری اختلاف معنی داری نداشت ($P > 0.05$). هرچند که نیاز گروه فنتانیل ۲۵ میکروگرم به داروی وازوپرسور جهت فشار خون کمتر

بهتری نسبت به فنتانیل دارد ولی نتیجه ای در مقایسه با مرفین به تنهایی ذکر نکردند (۱۰).

Feldman و همکاران مپریدین را با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی گرم به همراه بوپیواکائین به کار بردند و مشاهده نمودند که در مقایسه با پلاسبو کیفیت بیدردی در حین سزارین بهتر بود، از طرفی بلوک سگمنتال وسیع و هیپوتانسیون هم در مقایسه با پلاسبو بیشتر نبود (۷).

با توجه به نتایج بدست آمده از مطالعه حاضر و مقایسه با سایر گزارشات بدست آمده از محققین میتوان اعلام کرد که افزودن فنتانیل به لیدوکائین ۵٪ در بیحسی نخاعی جهت عمل سزارین نسبت به لیدوکائین به تنهایی باعث تسریع شروع بیحسی اسپینال می شود و عوارض قابل توجهی به همراه ندارد و دوز ۲۵ میکروگرم آن در مقایسه با ۱۲/۵ میکروگرم، کیفیت بیدردی حین عمل و ریکواری را بهبودمی بخشد و نیز عارضه افت فشار خون ناشی از آنستزی اسپینال را کاهش میدهد.

منابع:

1. Wittles B , Scott DT , Sinatra R. Esogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: A preliminary study. *Anesthesiology* 1990; 73: 684-9.
2. Ackerman WE , Juneja MM. Epidural fentanyl significantly decrease nausea and vomiting during uterine manipulation in a wake patient under going cesarean section. *Anesthesiology* 1988;69: 679.
3. Pennig JP , Yaksh TL. Interaction of intrathecal morphine with bupivacaine and lidocaine in the rat. *Anesthesiology* 1992; 77: 1186-200.
4. Johnson MD, Hertwig L , Vehring PH. Intrathecal fentanyl may reduce the incidence of spinal headache. *Anesthesiology* 1989; 71: A 911.
5. Belzarena SD. Clinical effects of intrathecal fentanyl in patient under going cesarean section. *Anesth Analg* 1992; 17: 274-8.
6. Dahlgren G , Hultstrand C , Jakkobson J . Intrathecal sufental , fentanyl or placebo added to bupivacain for cesarean

دقایق مختلف در دو گروه فنتانیل نسبت به گروه نرمال سالین کاهش آماری معنی داری پیدا کرد اما از لحاظ کلینیکی قابل توجه نبود زیرا هیچگاه کمتر از ۱۵ تنفس در دقیقه نشد و به حد دپرسیون تنفسی نرسید(کمتر از ۸ تنفس در دقیقه). همچنین تا چند ساعت پس از تزریق تعداد تنفس در بخش نیز اندازه گیری شد که کاهش قابل ملاحظه ای نداشت.

عارضه شایع هیپوتانسیون حین آنستزی اسپینال در گروه فنتانیل ۲۵ میکروگرم به طور معنی داری نسبت به دو گروه دیگر کاهش یافت و در نتیجه نیاز این گروه به وازوپرسور (افدرین) جهت حفظ فشار خون نیز کمتر بود. هر چند این کاهش نیز از لحاظ آماری معنی دار نبود.

میانگین ضربان قلب در دقایق مختلف حین عمل در گروه فنتانیل ۲۵ میکروگرم نسبت به دو گروه دیگر کاهش داشت و با وجود معنی دار بودن از لحاظ آماری، این کاهش ضربان قلب هیچگاه به حد نامطلوب برادیکاردی نرسید و میانگین آن ۸۶ ضربه در دقیقه بود که از لحاظ کلینیکی قابل ملاحظه محسوب نمی شود.

لازم به ذکر است که در بررسیهایی که ما با امکانات موجود در پایگاههای اطلاع رسانی ماشینی و کتابخانه ای انجام دادیم به مطالعه ای که مشابه مطالعه حاضر باشد برخورد نکردیم و اکثر مطالعات با اضافه کردن یک نوع مخدر یا ترکیب آنها به بوپیواکائین صورت گرفته، بطوریکه Belzarena و همکاران از فنتانیل داخل نخاعی با دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵ و ۰/۷۵ میکروگرم بر کیلوگرم به همراه بوپیواکائین برای بررسی طول مدت بیدردی پس از عمل سزارین استفاده نموده اند که متوسط زمان بیدردی ۳۰۵±۸۹ تا ۷۸۷±۱۶۱ دقیقه بود و با بالاترین دوز تهوع و خارش مشاهده شد (۹).

Dahlgren و همکاران سوفنتانیل را با دوزهای ۲/۵ و ۵ میکروگرم با ۱۰ میکروگرم فنتانیل به همراه بوپیواکائین مقایسه کردند و دریافتند در سه گروه مخدر، بیدردی کامل بیشتر از گروه بوپیواکائین تنها بود و میزان مصرف ضد تهوع در حین عمل در گروه سوفنتانیل کمتر بود (۶).

Sabilla و همکاران از ترکیب فنتانیل ۲۵ میکروگرم به اضافه ۰/۱ میلی گرم مورفین با بوپیواکائین استفاده نمودند و گزارش کردند این ترکیب آنالژزی

- section. *Anesth Analg* 1997; 85: 1288-93.
7. Feldman JM , Griffin F , Fermo L. Intratechal morphine for pain after cesarean delivery: Efficacy and dose response. *Anesthesiology* 1992; 77: A 1011.
 8. Wang J , Nauss LA , Thomas JE. Pain relief by intratechally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149-50.
 9. Belzarena SD. Clinical effects of intrathecaly administered fentanyl in patient undergoing cesarean section. *Anesth Analg* 1992; 74: 653-7.
 10. Sabilla C , Albertazzi P , Zateli R. Preoperative analgesia for cesarean section : Comparison of intratechal morphine and fentanyl alone of in combination. *Int J Obstet Anesth* 1997; 6: 43-8.