

مقایسه بروز خارش پس از بی حسی نخاعی به دنبال تزریق اینتراتکال فنتانیل با سوفنتانیل در سزارین

سهیل لرد لسمی^۱، دکتر پروین دلاور^۲، دکتر شهرزاد هداوند^{۳*}

۱. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.
۳. استادیار گروه زنان و مامائی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۳/۰۹

خلاصه

مقدمه: مخدرهای داخل نخاعی در ترکیب با بی‌حس‌کننده‌های موضعی به‌طور شایعی برای القاء بی‌دردی و بیهوشی در طی عمل جراحی سزارین مورد استفاده قرار می‌گیرند. مخدرهای محلول در چربی مانند فنتانیل و سوفنتانیل، از جمله پرکاربردترین مخدرهای داخل نخاعی مورد استفاده هستند. خارش از عوارض شایع مخدرها است، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه فراوانی و شدت خارش به‌دنبال تجویز داخل نخاعی فنتانیل یا سوفنتانیل همراه با بوی‌واکائین در جراحی سزارین غیراورژانس انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور در سال ۱۳۹۸ بر روی ۵۰ زن باردار کاندید جراحی سزارین غیراورژانس مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید مصطفی خمینی (ره) تهران انجام شد. افراد به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه ۲۵ میکروگرم فنتانیل و گروه دیگر ۲/۵ میکروگرم سوفنتانیل در همراهی با ۱۲/۵ میلی‌گرم بوی‌واکائین هاپرباریک ۰/۵٪ دریافت کردند. پس از عمل جراحی، اطلاعات مربوط به سن، شاخص توده بدنی، مدت زمان جراحی و خارش مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های آماری تی مستقل و کای اسکور انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بین دو گروه از نظر سن ($p=0/428$)، شاخص توده‌بدنی ($p=0/339$) و مدت زمان جراحی ($p=0/296$) تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. فراوانی خارش در گروه فنتانیل ۶۸٪ و در گروه سوفنتانیل ۸۸٪ بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/088$). شدت خارش ($p=0/361$) و استفاده از داروی ضدخارش ($p=0/333$) نیز بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد.

نتیجه‌گیری: خارش از عوارض شایع استفاده از مخدرهای داخل نخاعی فنتانیل و سوفنتانیل می‌باشد. شواهدی به نفع شیوع بیشتر خارش در گروه سوفنتانیل نسبت به گروه فنتانیل یافت نشد.

کلمات کلیدی: بی‌حسی نخاعی، خارش، سزارین، سوفنتانیل، فنتانیل

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر شهرزاد هداوند؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۶۶۱۳۱-۹؛ پست الکترونیک: dr.hadavand@yahoo.com

مقدمه

سزارین از شایع‌ترین عمل‌های جراحی زنان و بی‌حسی نخاعی، رایج‌ترین روش بیهوشی در جراحی سزارین است، زیرا باعث کاهش مرگ‌ومیر مادران شده و عوارض بیهوشی عمومی بر مادر و جنین را ندارد؛ از جمله احتمال آسپیراسیون ریوی مادر و زجر تنفسی جنین کمتر می‌باشد (۱، ۲). تأثیر بی‌حسی نخاعی بر روی آپگار دقیقه اول نوزادان کمتر از بیهوشی عمومی است (۳).

بی‌حسی نخاعی به بلوک اعصاب نخاعی در فضای تحت عنكبوتیه با بی‌حس‌کننده موضعی گفته می‌شود. عوارض این روش به دو دسته حین بی‌حسی و پس از زمان بی‌حسی تقسیم می‌شود. عوارض حین بی‌حسی شامل: افت فشارخون، تنگی نفس، تهوع، استفراغ و شایع‌ترین عوارض بعد از زمان بی‌حسی، سردرد و کمردرد می‌باشد (۲).

کنترل درد بعد از عمل همواره یکی از دغدغه‌های اصلی متخصصان بیهوشی بوده است. در تلاش برای رسیدن به این هدف، وانگ و همکاران در (۱۹۷۹) اولین بهبودی درد را با مخدر ساب آراکنوئید و اپیدورال گزارش کردند و از آن زمان استفاده از مخدرهای داخل نخاعی رایج گردید (۴). امروزه بی‌حسی نخاعی، روش انتخابی برای اکثر جراحی‌های سزارین می‌باشد. بوپی‌واکائین به‌عنوان داروی بی‌حس‌کننده موضعی انتخابی در این زمینه می‌باشد که از طریق مسدود کردن کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیم عمل می‌کند (۵). بوپی‌واکائین با غلظت ۰/۵٪ به‌دلیل بی‌حسی طولانی‌مدت، ایجاد بلوک حسی جدا از بلوک حرکتی، فقدان ایجاد مقاومت در برابر دارو و انتقال جفتی محدود، به‌عنوان داروی بی‌حسی موضعی انتخابی برای سزارین می‌باشد. برای افزایش دوره بیهوشی و افزایش کیفیت بی‌حسی در طی و بعد از جراحی، اپیوئیدهای اینتراتکال در ترکیب با بی‌حس‌کننده‌های موضعی دارای اثرات تقویت‌کننده هستند (۶). به منظور افزایش کیفیت بی‌دردی و مدت بی‌حسی و کاهش دوز داروی بی‌حس‌کننده مورد نیاز، از ترکیبات دارویی مختلف مانند منیزیوم سولفات، میدازولام، دگزامتازون و مخدرها در ترکیب با بی‌حس‌کننده‌های موضعی به‌طور شایعی استفاده

می‌شود. در بین مخدرها، داروهای محلول در چربی مانند فنتانیل و سوفنتانیل، اثرات فارماکولوژیکی مناسبی را برای بی‌حسی نخاعی فراهم می‌کنند. این داروها دارای شروع اثر سریع و مدت عملکرد متوسط بوده و خطر سرکوب تنفسی را کاهش می‌دهند (۷).

مطالعات نشان داده‌اند که اضافه کردن فنتانیل یا داروهای چربی‌دوست‌تر از آن مانند سوفنتانیل به بوپی‌واکائین، اثرات بی‌دردی و بی‌حسی نخاعی آن در طی و بعد از جراحی را افزایش خواهند داد (۸). با افزودن فنتانیل به بوپی‌واکائین جهت بی‌حسی نخاعی، می‌توان از دوز متداول آن کم کرد که این کار علاوه بر کاهش عوارض شایع مارکائین، سطح مناسبی از بی‌حسی را ایجاد کرده و بر آپگار نوزاد نیز بی‌تأثیر است (۹).

فنتانیل یک داروی مخدر قوی می‌باشد که ۱۲۵-۷۵ بار قوی‌تر از مورفین است و جهت ایجاد بی‌دردی و بیهوشی استفاده می‌شود. از فنتانیل جهت کاهش تحریک بیمار در اثر لارنگوسکوپ و لوله‌گذاری داخل تراشه قبل از بیهوشی نیز استفاده می‌شود. سوفنتانیل نیز یک داروی مخدر قوی می‌باشد که ۷-۵ برابر فنتانیل قدرت بی‌دردی دارد و از سوفنتانیل نیز جهت کاهش تحریک بیمار در اثر لارنگوسکوپ و لوله‌گذاری داخل تراشه قبل از بیهوشی استفاده می‌شود (۱۰).

در اولین گزارش‌های بالینی از مخدرهای داخل نخاعی، عوارضی چون وقفه تنفسی، تهوع، استفراغ، خارش و احتباس ادراری گزارش شد که در بین مخدرهای مرسوم، فنتانیل از نظر وقفه تنفسی از درجه اطمینان بالایی برخوردار بوده است (۱۱).

شیوع خارش از حدود ۱۰۰-۳۰٪، آن را به‌عنوان عارضه شایع تزریق نوروآگزیکال مخدرها معرفی کرده است (۱۲). در زنان باردار، خارش ناشی از مخدر نوروآگزیکال ۸۳٪ و در بیماران غیرباردار ۶۹٪ گزارش شده است (۱۳، ۱۴). علت بروز بیشتر خارش ناشی از مخدر نوروآگزیکال در زنان باردار را می‌توان به تداخل استروژن بر روی گیرنده‌های مخدری ارتباط داد (۱۳، ۱۴). خارش ایجاد شده به‌وسیله مخدرهای محلول در چربی مانند فنتانیل و سوفنتانیل مدت کوتاه‌تری داشته و استفاده از حداقل دوز مؤثر و اضافه کردن بی‌حس‌کننده‌های موضعی به

تمامی بیماران ۵۰۰-۴۰۰ میلی‌لیتر سرم رینگر تزریق گردید تا از افت شدید فشارخون جلوگیری شود. حجم نمونه با توجه به میزان تخمینی بروز ۵۵٪ برای فنتانیل و ۸۰٪ برای سوفنتانیل و ضریب اطمینان ۹۵٪ و در نظر گرفتن مطالعات مشابه، ۵۰ نفر در نظر گرفته شد که افراد در دو گروه ۲۵ نفره قرار گرفتند. نمونه‌گیری به‌روش آسان و در دسترس انجام گرفت.

بیماران با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه F (گروهی که برای انجام بی‌حسی نخاعی، بوپی‌واکائین اینتراتکال به‌همراه فنتانیل دریافت کردند) و S (گروهی که برای انجام بی‌حسی نخاعی، بوپی‌واکائین به‌همراه سوفنتانیل دریافت کردند) تقسیم شدند.

نوع جراحی، روش بی‌حسی و نحوه پایش برای تمام بیماران توضیح داده شد، اما بیماران از داروی تزریقی به خود اطلاع نداشتند. همچنین فرد ارزیاب (محقق اصلی و مجری طرح) از زمان ورود بیمار به مطالعه و در مدت پیگیری بیمار تا انتهای طرح از گروه بیمار و نوع داروی دریافتی بی‌اطلاع بود. در اتاق عمل یک پزشک متخصص بیهوشی که از نوع ماده تزریقی مطلع بود، با سوزن اسپینال Quincke سایز ۲۶ و ۲۷ در حالت نشسته در سطح L3-L4 یا L4-L5 وارد فضای ساب آراکنوئید می‌شد. سپس در گروه F، ۲/۵ میلی‌لیتر بوپی‌واکائین ۰/۵٪ هاپرباریک (۱۲/۵ میلی‌گرم) به همراه ۲۵ میکروگرم فنتانیل و در گروه S نیز ۲/۵ میلی‌لیتر بوپی‌واکائین ۰/۵٪ هاپرباریک (۱۲/۵ میلی‌گرم) به همراه ۵ میکروگرم سوفنتانیل تزریق گردید (دوز دارو با توجه به کتاب بیهوشی میلی‌ر Miller's که دوز مناسب برای بی‌دردی زایمان و سزارین برای فنتانیل ۲۵ میکروگرم و برای سوفنتانیل ۱۰-۲ میکروگرم پیشنهاد شده، انتخاب گردید) (۱۶).

بلافاصله بیمار در حالت خوابیده قرار گرفته و پایش علائم حیاتی انجام شد. پایش استاندارد شامل ارزیابی نوار قلب، تعداد ضربان قلب، فشارخون و پالس‌اکسیمتری برای تمام بیماران در اتاق عمل انجام شد. داروهای دریافتی بیماران در اتاق عمل، شامل یک دوز دگزامتازون و ۲ میلی‌گرم میدازولام و در صورت افت فشارخون به کمتر از ۱۰۰ میلی‌متر جیوه، آفدرین

نظر، شیوع و شدت خارش را کاهش می‌دهد (۱۳). خارش ناشی از مخدرها ممکن است ژنرالیزه باشد، اما عمدتاً محدود به نواحی صورت، گردن و قسمت فوقانی قفسه سینه است. خارش شدید نادر است و تنها در ۱٪ بیماران مشاهده می‌شود، اما اغلب بیماران خارش را تنها پس از سؤال پرسیدن گزارش می‌کنند. خارش معمولاً در ساعات کمی پس از تزریق اتفاق می‌افتد و ممکن است شروع بی‌دردی را پیشگویی کند (۱۵).

با توجه به شیوع بالای خارش به‌دنبال استفاده از داروهای بی‌حس‌کننده و اپیوئیدهای داخل نخاعی در طی جراحی سزارین، مطالعه حاضر با هدف مقایسه فراوانی و شدت خارش ایجاد شده به‌دنبال تجویز دو داروی فنتانیل و سوفنتانیل اینتراتکال در عمل سزارین انجام شد.

روش کار

این مطالعه دوسوکور پس از تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد (با کد IR.SHAHED.REC 1398.081) و کسب مجوزهای لازم در سال ۱۳۹۸ بر روی ۵۰ مادر کاندید سزارین غیراورژانس مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید مصطفی خمینی (ره) تهران وابسته به دانشگاه شاهد انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: محدوده سنی ۴۰-۱۸ سال، قرار داشت در طبقه‌بندی انجمن بیهوشی آمریکا (ASA)^۱ در کلاس یک و دو، فاقد ممنوعیت برای بی‌حسی نخاعی از جمله عدم رضایت بیمار به انجام بی‌حسی، اختلالات نورولوژیک، مشکل انعقادی، عفونت پوستی موضعی در محل تزریق، فشار بالای مایع مغزی نخاعی و حساسیت به بی‌حس‌کننده‌های موضعی بود. همچنین بیمارانی که شرح حال خارش در بارداری یا حساسیت خاص قبلی داشتند، وارد مطالعه نشدند و در صورت بروز عوارض ناخواسته از جمله بروز حساسیت دارویی، عوارض تنفسی، خونریزی شدید و تغییر در روش بیهوشی، بیمار از مطالعه خارج می‌شد. قبل از شروع بی‌حسی نخاعی، به

¹ American Society of anesthesiologists

کمی از آزمون آماری تی مستقل و برای بررسی متغیرهای کیفی در دو گروه مطالعه از آزمون آماری کای اسکوئر استفاده شد. میزان p کمتر از $0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این کارآزمایی بالینی آینده‌نگر دوسوکور، ۵۰ زن باردار کاندید جراحی سزارین غیراورژانس مراجعه کننده به بیمارستان شهید مصطفی خمینی (ره) تهران به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه ۲۵ میکروگرم فنتانیل و گروه دیگر ۵ میکروگرم سوفنتانیل در همراهی با $12/5$ میلی‌گرم بویواکائین هایپرباریک $0/05\%$ دریافت کردند.

میانگین سن زنان باردار مورد بررسی $32/54 \pm 5/45$ سال با میانه سن ۳۳ سال، محدوده سنی جامعه آماری مورد بررسی بین ۲۱-۴۳ سال و متوسط شاخص توده بدنی زنان باردار $28/84 \pm 3/22$ کیلوگرم بر مترمربع و در محدوده ۲۳-۳۵ کیلوگرم بر مترمربع بود. مادران باردار در محدوده ۳۶-۴۰ هفته حاملگی قرار داشتند و میانه سن حاملگی، ۳۸ هفته بود. متوسط مدت زمان جراحی در مجموع $51/58 \pm 4/42$ دقیقه و بین ۴۲-۶۵ دقیقه بود. قبل از انجام آزمون‌های آماری و بررسی ارتباط بین متغیرها، ابتدا عوامل احتمالی مخدوش‌گر مانند سن مادر، شاخص توده بدنی، مدت زمان جراحی و سن حاملگی در هر یک از گروه‌های دریافت‌کننده فنتانیل و سوفنتانیل مورد بررسی قرار گرفتند که تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($p > 0/05$) (جدول ۱).

(۵ میلی‌گرم داخل وریدی) بود. کاهش تعداد تنفس به کمتر از ۱۰ بار در دقیقه و کاهش اشباع اکسیژن به زیر 90% به‌عنوان سرکوب تنفسی در نظر گرفته شدند و در این موارد حمایت تنفسی با ماسک اکسیژن انجام شد. پس از انجام بی‌حسی، بیماران از نظر وجود خارش حین عمل و پس از آن تا ۲۴ ساعت توسط ارزیابی که از گروه بیماران بی‌اطلاع بود، مانیتور شدند. هیدراتاسیون بیمار با ۳ لیتر سرم رینگر در ۲۴ ساعت انجام شد. ۶-۸ ساعت پس از عمل، تغذیه خوراکی برای بیماران آغاز شد.

در صورت بروز خارش، از آمپول پرومتازین ۵۰ میلی‌گرم عضلانی استفاده شد. همچنین در صورت بروز تهوع و استفراغ از آمپول اوندانسترون ۴ میلی‌گرم یا متوکلوپرامید ۱۰ میلی‌گرم به‌صورت تزریق وریدی آهسته استفاده شد.

در نهایت داده‌های دموگرافیک بیماران شامل سن، شاخص توده بدنی و همچنین اطلاعات مربوط به مدت زمان جراحی ثبت گردید. در مورد بروز خارش، حین عمل، در ریکاوری و بلافاصله بعد از ورود به بخش از بیماران سؤال شد و در صورت وجود خارش، شدت آن براساس گستردگی ناحیه خارش تعیین شد؛ بدین‌ترتیب که خارش در یک ناحیه از بدن به‌عنوان خفیف، خارش در دو ناحیه متفاوت بدن به‌عنوان متوسط و خارش در سه منطقه مجزا یا بیشتر (خارش ژنرالیزه) به‌عنوان شدید در نظر گرفته شد (۱۷).

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) انجام شد. برای بیان آمار توصیفی از شاخص‌های میانگین، انحراف معیار و درصد فراوانی استفاده شد. همچنین برای بررسی تحلیلی متغیرهای

جدول ۱- مقایسه سن، شاخص توده بدنی، مدت زمان جراحی و سن حاملگی بین گروه‌ها

سطح معنی‌داری	سوفنتانیل	فنتانیل	گروه	متغیر
۰/۴۲۸	$31/92 \pm 5/61$	$33/16 \pm 5/33$	سن (سال)	
۰/۳۳۹	$29/28 \pm 3/10$	$28/40 \pm 3/34$	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	
۰/۲۹۶	$52/24 \pm 4/78$	$50/92 \pm 4$	مدت زمان جراحی (دقیقه)	
۰/۶۶۴	$38/12 \pm 1/09$	$38/24 \pm 0/83$	سن حاملگی (هفته)	

فراوانی خارش به دنبال تجویز اینتراتکال مخدرهای فنتانیل و سوفنتانیل در مجموع ۳۹ نفر (۰/۷۸) بود که این میزان در گروه دریافت‌کننده فنتانیل ۱۷ نفر (۰/۶۸) و در گروه دریافت‌کننده سوفنتانیل ۲۲ نفر (۰/۸۸) بود. علی‌رغم بالاتر بودن فراوانی خارش در گروه سوفنتانیل، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/088$) (جدول ۲).

جدول ۲- فراوانی خارش در گروه فنتانیل و سوفنتانیل

وضعیت خارش	گروه		سطح معنی‌داری
	فنتانیل	سوفنتانیل	
مثبت	۱۷ (۰/۶۸)	۲۲ (۰/۸۸)	۰/۰۸۸
منفی	۸ (۰/۳۲)	۳ (۰/۱۲)	

در بررسی شدت خارش، جمعاً ۱۴ نفر (۰/۳۵) بیماران دارای شدت خارش خفیف، ۱۶ نفر (۰/۴۱) خارش متوسط و ۹ نفر (۰/۲۳) خارش شدید داشتند. مقایسه شدت خارش در دو گروه دریافت‌کننده فنتانیل و سوفنتانیل، بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد ($p>0/05$) (جدول ۳).

جدول ۳- فراوانی شدت خارش در گروه فنتانیل و سوفنتانیل

شدت خارش	گروه		مجموع
	فنتانیل	سوفنتانیل	
خفیف	۸ (۰/۴۷/۰۵)	۶ (۰/۲۷/۲۷)	۱۴ (۰/۳۵/۸۹)
متوسط	۵ (۰/۲۹/۴۲)	۱۱ (۰/۵۰)	۱۶ (۰/۴۱/۰۲)
شدید	۴ (۰/۲۳/۵۳)	۵ (۰/۲۲/۷۳)	۹ (۰/۲۳/۰۷)
سطح معنی‌داری			۰/۳۶۱

از مجموع ۳۹ زنی که پس از درمان دچار خارش شدند جمعاً ۱۳ نفر (۰/۳۳/۳۳) نیاز به داروی ضدخارش برای کنترل این عارضه پیدا کردند که این میزان در گروه دریافت‌کننده فنتانیل ۵ نفر (۰/۲۰) و در گروه دریافت‌کننده سوفنتانیل ۸ نفر (۰/۳۲) بود و تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه در استفاده از داروی ضدخارش مشاهده نشد ($p=0/333$) (جدول ۴).

جدول ۴- فراوانی استفاده از داروی ضدخارش در گروه فنتانیل و سوفنتانیل

استفاده از داروی ضد خارش	گروه		سطح معنی‌داری
	فنتانیل	سوفنتانیل	
مثبت	۵ (۰/۲۰)	۸ (۰/۳۲)	۰/۳۳۳
منفی	۲۰ (۰/۸۰)	۱۷ (۰/۶۸)	

داده‌اند (۷). در مطالعات دیگر بی‌دردی کافی حین و بعد از عمل در مورد سوفنتانیل با دوز ۵ میکروگرم بدون هیچ واکنش مادری و جنینی خطرناکی استفاده شده است (۷). در مطالعه براگا (۲۰۰۳) که کارایی دوزهای مختلف سوفنتانیل (۲/۵، ۵ و ۷/۵ میکروگرم) در ترکیب با بوپی‌واکائین در بیماران تحت جراحی سزارین تحت بی‌حسی زیرعنکبوتیه بررسی شد، دوز ۵ میکروگرم سوفنتانیل، نتایج بهتری را در مقایسه با دوز

بحث

در این مطالعه برای ایجاد بی‌دردی پس از جراحی سزارین از دوز ۲۵ میکروگرم فنتانیل و ۵ میکروگرم سوفنتانیل در ترکیب با بوپی‌واکائین استفاده شد. چندین مطالعه با استفاده از دوزهای مختلف فنتانیل از ۶/۲۵ میکروگرم تا ۵۰ میکروگرم در ترکیب با بوپی‌واکائین هاپیبرباریک اینتراتکال در طی جراحی سزارین انجام شده است که نتایج خوبی را در زمینه کیفیت بی‌حسی حین عمل و بی‌دردی بعد از آن نشان

(۲۰). در این مطالعات از دوزهای ۷/۵-۵ میکروگرم سوفنتانیل استفاده شد. در مطالعه اوزیلکان و همکاران (۲۰۱۳) در کشور ترکیه نیز فراوانی خارش در گروه دریافت‌کننده سوفنتانیل به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه فنتانیل بود (۲۱).

در مطالعه دمیراران و همکاران (۲۰۰۶) که در کشور ترکیه انجام شد نیز خارش در گروه‌های دریافت‌کننده سوفنتانیل با دوز ۲/۵ و ۵ میکروگرم به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه‌های دریافت‌کننده سوفنتانیل با دوز ۱/۵ میکروگرم و پلاسبو بود که مطرح‌کننده اثر وابسته به دوز این دارو در بروز خارش در زنان باردار است (۲۲). البته در مورد فنتانیل، نتایج متناقضی نیز در این زمینه وجود داشته است، از جمله مطالعه پالم و همکاران (۱۹۹۸) که در آن دوزهای مختلف فنتانیل اینتراتکال از ۴۵-۵ میکروگرم مورد بررسی قرار گرفت، نشان داد خارش یک عارضه غیروابسته به دوز بوده و در تمام بیماران مشاهده شده است (۲۳).

در مطالعه حاضر شدت خارش ایجاد شده در دو گروه فنتانیل و سوفنتانیل تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. در مطالعه دلاور و همکاران (۲۰۱۱) نیز شدت خارش در دو گروه مورد بررسی تفاوت معنی‌داری را نشان نداد که مشابه مطالعه حاضر بود. هرچند تعریف شدت خارش در دو مطالعه متفاوت بود، اما اکثر بیماران دارای شدت خارش خفیف و متوسط بودند؛ به‌طوری‌که در مطالعه ما حدود ۳۵٪ بیماران شدت خارش خفیف و ۴۱٪ خارش متوسط داشتند، درحالی‌که در مطالعه دلاور و همکاران (۲۰۱۱) که در زنان مورد زایمان طبیعی بدون درد صورت گرفت، ۵۴٪ زنان خارش خفیف و ۳۳٪ خارش متوسط داشتند (۱۹). علت این تفاوت می‌تواند علاوه بر متفاوت بودن روش زایمان، تفاوت در تعریف شدت خارش بین دو مطالعه باشد. در مطالعه قبلی، تعریف شدت خارش بر اساس معیارهای ذهنی مادر و احساس شخصی وی تعریف شد، اما در مطالعه حاضر برای قضاوت بهتر در این زمینه از معیارهای عینی بر اساس مناطق مختلف دچار خارش در بدن استفاده شد تا بتوان تا حدودی اثر تفاوت‌های فردی را از بین برد.

۲/۵ میکروگرم نشان داد. ضمن اینکه هیچ اثر بیشتری در دوزهای بالاتر این دارو مشاهده نشد (۱۸).

در مطالعه حاضر فراوانی خارش به‌دنبال تجویز اینتراتکال مخدرهای فنتانیل و سوفنتانیل در مجموع ۷۸٪ بود که این میزان در گروه دریافت‌کننده فنتانیل، ۶۸٪ و در گروه دریافت‌کننده سوفنتانیل ۸۸٪ بود. علی‌رغم بالاتر بودن فراوانی خارش در گروه سوفنتانیل، این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. البته ممکن است با افزایش جامعه آماری، تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شود. خارش ایجاد شده به‌وسیله مخدرهای محلول در چربی مانند فنتانیل و سوفنتانیل مدت کوتاه‌تری داشته و استفاده از حداقل دوز مؤثر و اضافه‌کردن بی‌حس‌کننده‌های موضعی، شیوع و شدت خارش را کاهش می‌دهد (۱۳). در مطالعه براگا و همکاران (۲۰۱۴) نیز تفاوت آماری معنی‌داری بین خارش ایجاد شده با دو داروی فنتانیل و سوفنتانیل مشاهده نشد، هرچند فراوانی بروز خارش در گروه سوفنتانیل بیشتر بود که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۷). البته در مطالعه براگا، فراوانی بروز خارش در گروه فنتانیل ۴۳٪ و در گروه سوفنتانیل ۵۳٪ و کمتر از مطالعه حاضر بود. در مطالعه دلاور و همکاران (۲۰۱۱) که در بیمارستان نجمیه تهران در زنان باردار طی زایمان طبیعی بدون درد انجام شد، خارش در تمام زنان باردار در هر دو گروه فنتانیل و سوفنتانیل گزارش شد که بیشتر از مطالعه حاضر بود (۱۹). البته دوز داروی استفاده شده در مطالعه دلاور بیشتر از مطالعه حاضر بود که می‌تواند در افزایش بروز خارش گزارش شده در آن مطالعه مؤثر بوده باشد. در مطالعه فرضی و همکاران (۲۰۱۷) فراوانی خارش در گروه فنتانیل به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه سوفنتانیل بود که برخلاف نتایج مطالعه حاضر بود (۶). البته در مطالعه فرضی از دوز ۲/۵ میکروگرم سوفنتانیل استفاده شد که کمتر از مطالعه حاضر بود و می‌تواند در تفاوت نتایج مشاهده شده در این دو مطالعه مؤثر باشد. در مطالعه دورادو و همکاران (۲۰۱۶) در زنان تحت جراحی سزارین، فراوانی خارش به‌دنبال استفاده از سوفنتانیل به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه فنتانیل بود

مخدرها متوقف شود، نورون‌های خارش‌ی مجدداً فعال شده و سبب بروز خارش بدون تحریک اعصاب محیطی آوران می‌شود (۲۶). آغاز تحریک نخاعی خارش به‌ویژه با فعال‌سازی گیرنده‌های نخاعی مو مشاهده می‌شود، اگرچه گیرنده‌های مخدری کاپا، خارش را مهار می‌کنند (۲۶، ۲۷).

با توجه به مکانیسم‌های مطرح شده در بالا، درمان خارش القاء شده به‌وسیله مخدرها، شامل آنتی‌هیستامین‌ها، آنتاگونیست‌های اپیوئیدی، پروپوفول، داروهای ضدالتهای غیراستروئیدی، آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT₃ (اوندانسترون) و غیره می‌باشد که به‌طور شایعی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۲۸). در مطالعه حاضر نیز از داروی پرومتازین استفاده شد که یک آنتی‌هیستامین نسل اول از گروه فنوتیازین‌ها است و موجب انسداد گیرنده هیستامین-۱ در بافت‌ها می‌شود. این دارو همچنین دارای اثرات ضد‌موسکارینی و آنتاگونیستی گیرنده سروتونین 5-HT₃ می‌باشد که می‌تواند در مهار خارش مؤثر باشد (۱۳).

به‌رحال درمان خارش ناشی از مخدرهای نورواگزینال حتی بعد از تحقیقات قابل توجه در این زمینه همچنان پیچیده است و هنوز یک درمان قطعی در این زمینه تعریف نشده است. اعتقاد بر این است که پیشگیری از خارش، بهتر و آسان‌تر از درمان آن است. لذا مطالعات به استفاده از حداقل دوزهای ضد‌درد مخدرهای نورواگزینال و استفاده از مخدرهای نورواگزینال در ترکیب با یک بی‌حس‌کننده موضعی توصیه می‌کنند که این امر یک بی‌دردی رضایت‌بخش را با بروز پایین خارش فراهم می‌کند (۲۹). همچنین داروهایی مانند تنوکسیکام، دیکلوفناک مقعدی، گاباپنتین خوراکی پیش از عمل، آنتاگونیست‌های داخل وریدی 5-HT₃، دوروپریدول و دوز مناسب پروپوفول، نتایج مثبتی را برای پیشگیری از خارش ناشی از مخدرها نشان داده‌اند، بنابراین می‌توانند به‌عنوان درمان‌های مناسب پیشگیری‌کننده از خارش در نظر گرفته شوند (۱۳).

در مطالعه حاضر استفاده از فنتانیل یا سوفنتانیل در همراهی با بوپی‌واکائین داخل نخاعی طی جراحی سزارین، تفاوت آماری معنی‌داری را در مدت زمان عمل

در مجموع همان‌طور که نتایج مطالعه حاضر و اکثر مطالعات انجام شده در این زمینه نشان می‌دهد، خارش از جمله عوارض شایع استفاده از مخدرهای داخل نخاعی از جمله مخدرهای محلول در چربی فنتانیل و سوفنتانیل است، اما به‌رحال مکانیسم دقیق ایجاد خارش ناشی از این مخدرها همچنان کاملاً مشخص نیست. بسیاری از مکانیسم‌ها در این زمینه مطرح شده است، اما یک مکانیسم به‌تنهایی نمی‌تواند تمام شرایط موجود را توضیح دهد. از جمله مکانیسم‌های مطرح شده در این زمینه می‌توان به وجود مرکز خارش در سیستم عصبی مرکزی، فعال‌سازی شاخ خلفی مدولاری نخاع و اثر آنتاگونیستی انتقال‌دهنده‌های عصبی مهارکننده، تعدیل مسیر سروتونرژیک و تئوری‌های ارتباط دهنده درد و خارش اشاره کرد (۱۳).

به‌نظر می‌رسد درد و خارش به‌وسیله جمعیت مشابهی از نورون‌های حسی به نام فیبرهای عصبی غیرمیلینه کوچک (فیبرهای C)، منتقل می‌شوند. آزادسازی پروستاگلاندین‌های E₁ و E₂، پیام‌رسانی فیبرهای عصبی مذکور به سیستم عصبی مرکزی را افزایش داده و خارش را تقویت می‌کند (۲۴).

تراکم بالای گیرنده ۵-هیدروکسی تریپتامین (5-HT₃) و گیرنده‌های مو، در لایه‌های سطحی شاخ خلفی نخاع و در هسته مجرای نخاعی عصب تریژمینال در مدولا وجود دارند. هسته تریژمینال نخاعی که به‌طور سطحی در مدولا واقع شده، یک مرکز یک‌پارچه‌کننده برای تکانه‌های حسی از صورت و ناحیه‌ای است که به‌عنوان مرکز خارش شناخته می‌شود. مهاجرت رو به بالای مخدرهای نورواگزینال به سمت این مرکز خارش و فعال‌سازی گیرنده‌های 5-HT₃ به‌وسیله مخدرها ممکن است در ایجاد خارش القاء شده به‌وسیله مخدرهای نورواگزینال نقش داشته باشد (۲۵، ۲۶).

مخدرها همچنین می‌توانند سبب القاء خارش در سطح نخاع به‌وسیله نورون‌های ثانویه انتخابی خارش در مسیر اسپینوتالامیک لامینا در شاخ خلفی شوند. محدوده دینامیک وسیع فعال یا نورون‌های اختصاصی حس درد در شاخ خلفی نخاع، این نورون‌های مسئول انتقال حس خارش نخاعی را مهار می‌کنند. اگر این مهار به‌وسیله

میکروگرم و ۵ میکروگرم در همراهی با بویی واکائین هایپرباریک ۰/۵٪ می‌باشد. در مطالعه حاضر فراوانی و شدت خارش در گروه دریافت‌کننده سوفنتانیل کمی بیشتر از گروه دریافت‌کننده فنتانیل بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. بنابراین انتخاب هر یک از این داروها توسط پزشک از نظر خارش تفاوت چندانی ندارد، اما از نظر سایر عوارض احتمالی استفاده از مخدرهای داخل نخاعی و متغیرهای مربوط به زمان و اثر بی‌دردی، نیاز به بررسی سایر مطالعات و انجام مطالعات بیشتری در این زمینه است.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر منتج از پایان‌نامه دکترای پزشکی با شناسه اخلاق IR.SHAHED.REC.1398.081 دانشگاه علوم پزشکی شاهد می‌باشد. بدین‌وسیله از دانشگاه علوم پزشکی شاهد بابت حمایت مالی پژوهش و همچنین از مدیران پژوهشی و پرسنل دانشگاه شاهد و بیمارستان شهید مصطفی خمینی و زنان باردار شرکت‌کننده در طرح پژوهشی که ما را در انجام این تحقیق یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

جراحی نشان نداد. همچنین در مطالعات فرضی و همکاران (۲۰۱۷)، اوزیلکان و همکاران (۲۰۱۳) و براگا و همکاران (۲۰۱۴) نیز تفاوت آماری معنی‌داری در مدت زمان جراحی سزارین در گروه‌های دریافت‌کننده فنتانیل و سوفنتانیل مشاهده نشد که مشابه نتایج مطالعه حاضر بود و نشان می‌دهد این دو دارو تفاوت چندانی در کیفیت و مدت زمان عمل جراحی در زنان مورد جراحی سزارین غیراورژانس ایجاد نمی‌کنند و از این نظر برتری بر یکدیگر ندارند (۶، ۷، ۲۱).

به‌رحال این مطالعه دارای محدودیت‌هایی بود که باید در تفسیر نتایج مورد توجه قرار گیرد. از جمله اینکه جمعیت مورد بررسی در این مطالعه محدود بوده و فقط در یک مرکز درمانی انجام شده، بنابراین نیاز به مطالعات بیشتر در جمعیت‌های مختلف وجود دارد. همچنین در این مطالعه تنها یک دوز داروهای فنتانیل و سوفنتانیل مورد بررسی قرار گرفتند و ممکن است دوزهای دیگر این داروها اثرات متفاوتی داشته باشند.

نتیجه‌گیری

خارش از عوارض شایع استفاده از مخدرهای داخل نخاعی فنتانیل و سوفنتانیل به‌ترتیب با دوزهای ۲۵

منابع

1. Cunningham FG, Kenneth J, Bloom SL, Spong CY, Dash JS, Hoffman BL, et al. Williams obstetrics. 24nd ed. New York: McGraw-Hill; 2014
2. Hamzei A, Basiri-Moghadam M, Pasban-Noghabi S. Effect of dexamethasone on incidence of headache after spinal anesthesia in cesarean section. A single blind randomized controlled trial. Saudi Med J 2012; 33(9):948-53.
3. Nooripoor S, Moradan S, Gorbani R, Hemmati AA, Delghandi M. Comparison of the effects of general anesthesia and spinal analgesia on newborns' Apgar score in cesarean section. The Iran J Obstet Gynecol Infertil 2015; 17(135):1-8.
4. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. Survey of Anesthesiology 1979; 23(6):384.
5. Nasr IA, Elokda SA. Safety and efficacy of intrathecal adjuvants for cesarean section: bupivacaine, sufentanil, or dexmedetomidine. Ain-Shams Journal of Anaesthesiology 2015; 8(3):388.
6. Farzi F, Mirmansouri A, Naderi Nabi B, Atrkar Roushan Z, Ghazanfar Tehran S, Nematollahi Sani M, et al. Comparing the Effect of Adding Fentanyl, Sufentanil, and Placebo with Intrathecal Bupivacaine on Duration of Analgesia and Complications of Spinal Anesthesia in Patients Undergoing Cesarean Section. Anesth Pain Med 2017; 7(5):e12738.
7. Braga Ade F, Braga FS, Hirata ES, Pereira RI, Frias JA, Antunes IF. Association of lipophilic opioids and hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia for elective cesarean section. Randomized controlled study. Acta Cir Bras 2014; 29(11):752-8.
8. Yahya M, Sriramamurthy K, Farhat S, Kumari S. Effect of addiction of fentanyl to low dose bupivacaine in cesarean under spinal anesthesia. Eur J Pharm Med Res 2017; 4(2):568-72.
9. Zirak N, Hafizi L, Eftekhazadeh S, Ghomian N, Moradifar M, Golmakani E. Evaluating the effect of regular-dose of bupivacain against its low-dose plus fentanyl in spinal anesthesia of elective cesarean

- section on term neonatal apgar score and time of sensory-block regression. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2012; 15(20):12-18.
10. LaBella FS, Kim RS, Templeton J. Opiate receptor binding activity of 17-alpha estrogenic steroids. *Life Sci* 1978; 23(17-18):1797-804.
 11. Stoelting RK, Miller RD: *Basics of anesthesia*. 5nd ed. London Churchill Livingstone; 2007.
 12. Bujedo BM. An Update on Neuraxial Opioid Induced Pruritus Prevention. *J Anesth Crit Care Open Access* 2016; 6(2):00226.
 13. Kumar K, Singh SI. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29(3):303-7.
 14. Bujedo BM. Current Update in the Management of Post-operative Neuraxial Opioid-induced Pruritus. *Journal of Clinical Research in Anesthesiology* 2018; 1(1):1-0.
 15. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 1995; 42(10):891-903.
 16. Gropper MA, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Leslie K, Wiener-Kronish Jp. *Miller's Anesthesia*. 9nd ed; 2020.
 17. Reich A, Szepietowski JC. Pruritus intensity assessment: challenge for clinicians. *Expert Review of Dermatology* 2013; 8(3):291-9.
 18. Braga Ade F, Braga FS, Potério GM, Pereira RI, Reis E, Cremonesi E. Sufentanil added to hyperbaric bupivacaine for subarachnoid block in Caesarean section. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20(8):631-5.
 19. Delavar P, Ghadyani S, Seyyed Salehi T, Gholami Fasharaki M. Evaluation of the effects and side effects of intrathecal fentanyl and fufentanil in painless labor. *Daneshvar Medicine* 2011; 18(94):45-52.
 20. Dourado AD, Filho RL, Fernandes RA, Gondim MC, Nogueira EV. Sufentanil in combination with low-dose hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia for cesarean section: a randomized clinical trial. *Braz J Anesthesiol* 2016; 66(6):622-627.
 21. Ozyilkan NB, Kocum A, Sener M, Caliskan E, Tarim E, Ergenoglu P, et al. Comparison of intrathecal levobupivacaine combined with sufentanil, fentanyl, or placebo for elective caesarean section: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Current therapeutic research* 2013; 75:64-70.
 22. Demiraran Y, Ozdemir I, Kocaman B, Yucel O. Intrathecal sufentanil (1.5 microg) added to hyperbaric bupivacaine (0.5%) for elective cesarean section provides adequate analgesia without need for pruritus therapy. *J Anesth* 2006; 20(4):274-8.
 23. Palmer CM, Cork RC, Hays R, Van Maren G, Alves D. The dose-response relation of intrathecal fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology* 1998; 88(2):355-61.
 24. Gulhas N, Erdil FA, Sagir O, Gedik E, Togal T, Begec Z, et al. Lornoxicam and ondansetron for the prevention of intrathecal fentanyl-induced pruritus. *J Anesth* 2007; 21(2):159-63.
 25. Ganesh A, Maxwell LG. Pathophysiology and management of opioid-induced pruritus. *Drugs* 2007; 67(16):2323-33.
 26. Schmelz M. Opioidinduzierter Pruritus. Mechanismen und therapeutische Ansätze [Opioid-induced pruritus. Mechanisms and treatment regimens]. *Anaesthesist* 2009; 58(1):61-5.
 27. Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci* 2001; 4(1):72-7.
 28. Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: a review. *J Clin Anesth* 2003; 15(3):234-9.
 29. Charuluxananan S, Somboonviboon W, Kyokong O, Nimcharoendee K. Ondansetron for treatment of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25(5):535-9.