

Efficacy of Prophylactic Paracetamol Injection on Pain Reduction after Cesarean

Fakhrolmolouk Yassaee*, Sahar Yahyapour

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received:2019/05/4

Accept: 2019/12/2)

Abstract

Background: Postoperative pain is an important adverse effect after cesarean section and pain management is an issue of importance in these cases. The purpose of the present study was to determine the efficacy of prophylactic paracetamol injection for pain reduction after cesarean.

Methods and Materials: In the current interventional study that was performed as a randomized clinical trial, 60 consecutive pregnant women referring to Taleghani Hospital during 2017 and 2018 for cesarean section were enrolled and randomly assigned to receive either paracetamol 1 gram or placebo. The postoperative pain (VAS) and patient's satisfaction was compared between the two groups in the first 24 postoperative hours.

Results: The results demonstrated that postoperative pain was significantly lower and the patient's satisfaction was higher in the first 24 postoperative hours in paracetamol versus placebo group ($P < 0.05$)

Conclusion: Totally, according to the obtained results, it may be concluded that paracetamol is an effective option for postoperative pain management in cesarean cases and using this therapeutic regimen is recommended.

Keywords: Postoperative Pain; Cesarean; Paracetamol

* Corresponding Author: fakhrolmolook yasayi

Email:Dr_fyass@yahoo.com

بررسی تاثیر پاراستامول تزریقی پروفیلاکتیک بر میزان کاهش درد عمل سزارین

فخرالملوک یاسایی*، سحر یحیی پور

گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۹/۱۱

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۲/۰۴

چکیده:

سابقه و هدف: درد بعد از عمل از مهم ترین مشکلات پس از عمل جراحی سزارین محسوب می شود و کاهش آن اهمیت بسزایی در افزایش رضایتمندی بیماران و بهبود شرایط آن ها دارد. بنابراین، این مطالعه برای تعیین تاثیر پاراستامول تزریقی پروفیلاکتیک بر میزان کاهش درد عمل سزارین انجام شده است. **روش مطالعه:** در این کارآزمایی بالینی تصادفی شاهددار، ۶۰ نفر از زنان باردار کاندیدای سزارین در سال های ۹۶ و ۹۷ که به بیمارستان طالقانی مراجعه کردند، بررسی شده و به صورت تصادفی با متد Block در یکی از دو گروه دریافت کننده پاراستامول (یک گرم) یا پلاسبو قبل از عمل قرار گرفتند و سپس شدت درد بر اساس VAS ۱۱ عددی و همچنین میزان رضایتمندی بیماران در ساعت های یک، شش، ۱۸ و ۲۴ بعد از عمل، در دو گروه تعیین و با برنامه آماری SPSS مقایسه شد. این مساله که دارونما داده شد، اخلاقی بوده و کد IRCT برای مطالعه گرفته شده است. **یافته ها:** شدت درد دارای اعداد شش، هشت، پنج و سه در گروه دارونما و چهار، شش، چهار و دو در گروه شاهد بودند که در گروه پاراستامول به میزان معناداری در قیاس با گروه شاهد در ۲۴ ساعت نخست پس از عمل کاهش یافته بود ($P=0.0001$). میزان رضایتمندی بیماران در ساعت های اول و ششم، ۱۸ و ۲۴ در گروه پاراستامول به میزان معناداری در قیاس با گروه شاهد بیشتر بود ($P > 0.05$). **نتیجه گیری:** پاراستامول تزریقی پروفیلاکتیک تاثیر خوبی روی کاهش درد بعد از عمل سزارین در زنان باردار دارد، بنابراین استفاده از آن توصیه می شود.

واژگان کلیدی: درد بعد از عمل، سزارین، پاراستامول

مقدمه:

می شود که عامل خطر اصلی ایجاد این عوارض، الکتیو یا اورژانسی بودن سزارین است. میزان بروز عوارض در زایمان به شیوه سزارین الکتیو کمتر از موارد اورژانسی است (۵).

از جمله عوارض مهم عمل جراحی سزارین، دردهای بعد از عمل، خونریزی هنگام عمل و بعد از عمل، نیاز به تزریق خون و عفونت های متعاقب عمل است که البته میزان آن ها در موارد سزارین الکتیو و زنانی که هیچ عامل خطری ندارند، کمتر است (۳۶). اما در هر صورت باید در جهت کاهش عوارض هنگام و بعد از عمل اقدام های مقتضی انجام داد تا افزایش رضایتمندی بیماران را فراهم آورد (۷). یکی از مواردی که انتظار می رود روی میزان رضایت بیماران تحت سزارین موثر باشد، بی دردی هنگام عمل و بی دردی طولانی تر در فاز پس از عمل است. تسکین ناکافی درد بعد از عمل، عوارضی چون دوره نقاهت طولانی، طول دوره بستری طولانی، عدم شیردهی مناسب نوزاد، بروز افسردگی بعد زایمان، بروز دردهای مزمن، افزایش هزینه های بیمارستانی و کاهش رضایت بیمار را به دنبال دارد (۸).

مدیریت موثر درد بعد از عمل، در حال حاضر جزئی از فرآیند جراحی است و نه تنها رنج بیمار، بلکه مرگومیر را نیز کاهش می دهد و سبب بهبود سریع و ترخیص زود

درد یکی از مشکلاتی است که همواره انسان را آزار می دهد و عوارض ناخواسته زیادی دارد. بر اساس تعریف انجمن بین المللی مطالعه درد (IASP)، درد یک تجربه عاطفی و حسی ناخوشایند همراه با آسیب بالقوه یا حقیقی بافتی است. در این میان، یکی از بدترین دردهایی که انسان ها تحمل می کنند، دردهای حاد پس از عمل است و این درد هر قدر شدیدتر باشد، پاسخ های همودینامیک و متابولیک نامطلوب تری برای بیماران ایجاد می کند. حدود ۲۱ درصد از بیماران، درد متوسط تا شدیدی را بعد از عمل تجربه می کنند (۱، ۲). سزارین از جمله رایج ترین اعمال جراحی در طب زنان و زایمان محسوب می شود که میزان انجام آن از ۵۸ درصد در کشورهای در حال توسعه تا ۱۹ درصد در کشورهای توسعه یافته جهان متفاوت است (۳، ۴). دلیل انجام سزارین به ترتیب شیوع شامل سابقه سزارین قبلی، دیسترس جنینی، عدم پیشرفت زایمانی، تناسب نداشتن سر جنین با لگن مادر (CPD)، پوزانتاسیون غیرطبیعی و خونریزی پیش از زایمان هستند (۳). هر چند عمل سزارین یک عمل جراحی کم عارضه محسوب می شود، اما گاهی سبب ایجاد عوارضی در مادر و جنین

نویسنده مسئول: فخرالملوک یاسایی

پست الکترونیکی: Dr_fyass@yahoo.com

درد در گروه پاراستامول به میزان معناداری در قیاس با گروه شاهد در ۲۴ ساعت نخست پس از عمل کمتر بود ($P=0.0001$).

جدول ۱- توزیع فراوانی شدت درد در دو گروه بررسی شده

گروه	ساعت اول	ساعت ششم	ساعت ۱۸	ساعت ۲۴
پاراستامول	۵	۸	۵	۳
دارونما	۴	۶	۴	۲

جدول ۲- توزیع فراوانی میزان رضایتمندی بالا در دو گروه بررسی شده

زمان	گروه مداخله	گروه شاهد
ساعت اول	۳۳/۳ درصد	۳۳/۳ درصد
ساعت ششم	۲۶/۷ درصد	۳۳/۳ درصد
ساعت ۱۸	۴۰ درصد	۱۶/۷ درصد
ساعت ۲۴	۵۳/۳ درصد	۲۰ درصد

بر اساس آزمون کای اسکوار، میزان رضایتمندی بیماران در ساعت اول در گروه پاراستامول به میزان معناداری در قیاس با گروه شاهد بیشتر بود ($P=0.0001$) و $۳۳/۳$ درصد در گروه مداخله و $۳۳/۳$ درصد در گروه شاهد رضایتمندی بالا داشتند. بر اساس آزمون کای اسکوار، میزان رضایتمندی بیماران در ساعت ششم در گروه پاراستامول به میزان معناداری در قیاس با گروه شاهد بیشتر بود ($P=0.0001$). بر اساس آزمون کای اسکوار، میزان رضایتمندی بیماران در ساعت ۱۸ در گروه پاراستامول به میزان معناداری در قیاس با گروه شاهد بیشتر بود ($P=0.004$). بر اساس آزمون کای اسکوار، میزان رضایتمندی بیماران در ساعت ۲۴ در گروه پاراستامول به میزان معناداری در قیاس با گروه شاهد بیشتر بود ($P=0.004$).

بحث و نتیجه گیری:

تحقیق نشان داد که شدت درد در گروه پاراستامول به میزان معناداری در قیاس با گروه شاهد در ۲۴ ساعت نخست پس از عمل کاهش یافته بود و همچنین میزان رضایتمندی بیماران در تمام زمان‌ها در گروه پاراستامول به میزان معناداری در قیاس با گروه شاهد بیشتر بود. در مطالعه‌ای مداخله‌ای که Alipour و همکاران در ایران انجام دادند و نتایج آن در سال ۲۰۱۴ منتشر شد، با بررسی ۳۳۶ بیمار در شش گروه دریافت‌کننده انداسترون، پاراستامول، گراناسترون، لیدوکائین، سولفات منیزیم و دارونما قبل از عمل اعلام شد که همه داروها سبب کاهش مشخصی در شدت درد در قیاس با دارونما می‌شدند (۱۲) که با نتایج مطالعه ما در مورد پاراستامول همخوانی نشان می‌دهد.

در مطالعه‌ای تجربی که Minville و همکاران در فرانسه انجام دادند و نتایج آن در سال ۲۰۱۱ منتشر شد، نمونه‌های موشی پس از شکستگی استخوان تیبیا به دو پروتکل تقسیم شدند. در پروتکل اول موش‌ها پس از شکستگی تیبیا به چهار گروه تقسیم شدند. تزریق داخل پری‌توتن پاراستامول ۳۰mg/kg پاراستامول ۵۰mg/kg پاراستامول ۱۰۰mg/kg ، یا سالین. در پروتکل دوم پاراستامول ۱۰۰mg/kg به همراه سالین پاراستامول ۱۰۰mg/kg به همراه انداسترون ۲mg/kg یا سالین به همراه سالین داخل پری‌توتن تزریق شد و در کل مشاهده شد که کاهش شدت درد به میزان معناداری در مورد پاراستامول بیشتر از انداسترون بود (۱۳) که این اثربخشی خوب پاراستامول در مطالعه ما در نمونه‌های انسانی هم تأیید شد. در مطالعه مداخله‌ای به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی که Khalili و همکاران در ایران انجام دادند و نتایج آن در سال ۲۰۱۳ منتشر شد، با بررسی ۷۵ بیمار تحت عمل جراحی، مشاهده شد تزریق پاراستامول قبل از جراحی اثر قابل ملاحظه‌ای روی میزان درد بعد از جراحی ارتوپدی نسبت به دارونما داشت (۱۴) که این نتیجه در مطالعه ما در مورد

هنگام از بیمارستان، بهبود کیفیت زندگی بیمار و کاهش هزینه‌ها می‌شود. مدیریت موثر درد بعد از عمل شامل یک رویکرد چند روشی (Multimodal approach) می‌شود که در آن داروهای مختلف با مکانیسم‌ها و روش‌های تجویز مختلف استفاده می‌شوند (۹). امروزه درمان‌های مختلفی برای کاهش درد بعد از اعمال سزارین وجود دارد که هر یک کارایی و اثربخشی خاص خود را دارند. این روش‌ها شامل تجویز داروهای مسکن (مانند پاراستامول و دیکلوفناک) و مخدر قبل یا هنگام عمل (مانند مورفین، پتدین) است که البته برای انتخاب بهترین شیوه درمانی نیاز به مقایسه روش‌های مختلف تسکین درد با هم وجود دارد و با این که داروهای دیگری مطرح هستند تا زمانی که اثربخشی هر یک در قیاس با دارونما اثبات نشود، نمی‌توان دارونما نداد و باید دارو را با دارونما مقایسه کرد. استفاده از مسکن‌های غیراپیویدی مانند پاراستامول نسبت به مسکن‌های اپیویدی مانند پتدین عوارض جانبی کمتر دارد (۱۰، ۱۱). به همین دلیل، با توجه به اهمیت مطلب و در راستای کاهش ابعاد درد پس از عمل، کاهش مصرف مسکن‌های بعد از عمل و کاهش بروز عوارض جانبی مسکن‌ها به ویژه اپیویدها و افزایش رضایت پس از عمل، در این مطالعه به بررسی تاثیر پاراستامول تزریقی پروفیلاکتیک بر میزان کاهش درد عمل سزارین در مراجعان به بیمارستان طالقانی در سال ۹۷ پرداختیم.

مواد و روش‌ها:

مطالعه حاضر به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور بود که در آن ۶۰ زن باردار ۲۰ تا ۳۵ ساله با بارداری تک قلو، بیش از ۳۸ هفته تحت سزارین الکتیو تحت بیهوشی نخاعی مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن ۲۰ تا ۳۵ سال، بارداری تک قلو، بارداری بیش از ۳۸ هفته، سزارین الکتیو و بیهوشی نخاعی بودند و معیارهای خروج شامل: ناراضی بودن بیماران، ابتلای آن‌ها به اعتیاد، بیماری قلبی، ریوی، کبدی مزمن و حساسیت دارویی بودند. در این مطالعه، اطلاعات افراد محرمانه ماند و کسی مجبور به شرکت در مطالعه نشد. از کلیه بیماران رضایتنامه کتبی دریافت و مفاد کنوانسیون هلسینکی رعایت شد و هزینه‌ها بر عهده محققان بود. این مساله که دارونما داده شد، اخلاقی بوده و کد IRCT برای مطالعه گرفته شده است. بیماران به طور تصادفی (block randomized) به دو گروه مساوی دریافت‌کننده دارونما یا پاراستامول تقسیم می‌شدند. چگونگی بلاک این گونه بوده است که ۶۰ نفر قرار بود وارد تحقیق شوند. ما بلوک شش تایی اول را دارو، بلوک شش تایی دوم را دارونما، سوم را دارو، چهارم را دارونما و الی آخر دادیم زیرا نمی‌خواستیم از متد بی‌اهمیتی مثل رندوم استفاده کنیم و به بلاک روی آوردیم تا بر ارزش کار بیفزاید. افراد به گروه دریافت‌کننده پاراستامول ۱گرم (۱۰۰سی سی) پاراستامول وریدی و به گروه دریافت‌کننده دارونما ۱۰۰سی سی نرمال سالین ۰.۹% درصد وریدی ۱۵ دقیقه قبل از شروع بیهوشی داده شد. داروهای بیهوشی مصرفی برای بیماران شامل فتانتیل، میدازولام، نسدونال و آتراکوریوم برای اینداکشن و پروپوفول و مخدر بر حسب نیاز بر اساس وزن بیمار برای نگهداری بیهوشی بود که در هر دو گروه یکسان سازی شد. تکنیک جراحی در هر دو گروه یکسان با برش فاشتیل و برش Kersh رحمی بود. به بیماران بعد از جراحی و ورود به بخش، یک دوز پتدین و پرومتازین با توجه به وزن به طور مساوی داده شد. بیماران در ساعت‌های یک، شش، ۱۸ و ۲۴ بعد از عمل ویزیت می‌شدند و شدت درد بر اساس VAS ۱۱ عددی بعد از دریافت مسکن مساوی توسط دستیار زنان از بیمار پرسیده و ثبت می‌شد. همچنین میزان رضایتمندی بیماران در زمان‌های مذکور پرسیده و ثبت می‌شد و بین دو گروه دارو و دارونما هم VAS و هم میزان رضایتمندی بیماران تا ۲۴ ساعت مقایسه شد. در نهایت داده‌های تمامی بیماران بررسی شده در دو گروه، وارد نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۴ شد و برای متغیرهای کمی میانگین و انحراف معیار و برای متغیرهای کیفی فراوانی مطلق و نسبی ثبت شد و همچنین از آزمون‌های کای اسکوار و Repeated-Measure ANOVA برای مقایسه نتایج به دست آمده در دو گروه استفاده و سطح معناداری ۵% درصد لحاظ شد.

یافته‌ها:

با توجه به جدول ۱ و ۲ و بر اساس آزمون Repeated-Measure ANOVA شدت

برای کاهش دردهای بعد از عمل دارد (۱۷) که به این ترتیب با نتایج به دست آمده در مطالعه ما همخوانی نشان می‌دهد.

در مجموع یافته با ارزش این تحقیق این است که پاراستامول تزریقی پروفیلاکتیک تاثیر خوبی روی کاهش درد بعد از عمل سزارین در زنان باردار دارد و عوارض چندانی هم ندارد، بنابراین استفاده از آن برای توصیه می‌شود. محدودیت این کار این بود که تعداد بیماران بررسی شده در مطالعه ما، منتج به Power در حد متوسط شد که به همین دلیل از بررسی برخی متغیرها مانند میزان مسکن بعد از عمل صرف نظر شد. دیگر محدودیت این بود که با توجه به انجام مطالعه در یک مرکز، از امکان تعمیم‌پذیری نتایج کاسته می‌شود. در پایان توصیه می‌شود مطالعه‌های بیشتری برای تایید یافته‌های به دست آمده در این مطالعه با حجم نمونه بالاتر و به صورت چندمرکزی انجام شوند و علاوه بر آن، بررسی‌های بیشتری در مورد سایر داروهای مسکن غیراپیوئیدی نیز برای مطالعه‌های آینده مدنظر باشد. البته ما در این تحقیق متوجه نشدیم چرا و چگونه پاراستامول سبب کاهش درد می‌شود چون این یک تحقیق بالینی بود و ما از ابتدا حتی نمی‌دانستیم آیا پاراستامول کاهش درد خوبی به دنبال دارد یا خیر، بنابراین به دنبال دلیل و چرا و چگونگی آن هم نرفتیم، ولی می‌تواند موضوع جذابی برای بعضی متخصصان رشته‌های دیگر باشد و بررسی‌های بیشتری در آینده انجام شود. همچنین پیشنهاد می‌شود با برنامه‌ریزی‌های لازم به دنبال کاهش درد پس از عمل سزارین و افزایش رضایتمندی در بیماران تحت عمل باشیم.

منابع:

- Shang AB, Gan TJ. Optimising postoperative pain management in the ambulatory patient. *Drugs*. 2003;63(9):855-67.
- Gramke HF, de Rijke JM, van Kleef M, Raps F, Kessels AG, Peters ML, et al. The prevalence of postoperative pain in a cross-sectional group of patients after day-case surgery in a university hospital. *Clin J Pain*. 2007 Jul-Aug;23(6):543-8.
- Labib NY, Mortada MM, Guirguis WW, Abd El-Aziz HM. Cesarean section deliveries in one health insurance hospital in Alexandria. *J Egypt Public Health Assoc*. 2007; 82(3-4):299-317.
- Tampakoudis P, Assimakopoulos E, Grimbizis G, et al. Cesarean section rates and indications in Greece: data from a 24-year period in a teaching hospital. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2004;31(4):289-92.
- Atanasov A. The risks for fetus and mother depending on the type of cesarean section. *Akush Ginekolo (Sofia)*. 1991; 30(1):1-5.
- Chua SC, Joung SJ, Aziz R. Incidence and risk factors predicting blood transfusion in caesarean section. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009 Oct;49(5):490-3.
- Dharmalingam TK, Zainuddin NA. Survey on maternal satisfaction in receiving spinal anaesthesia for caesarean section. *Malaysian Journal of Medical Sciences*. 2013; 20(3):51-4.
- Samin J, Collange O, Pourtalès MC, Ravaz T, Calon B, Pottecher T. Assessment of quality in day-case hand surgery. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009 Sep;28(9):735-42.
- Robaux S, Coulibaly Y, Konaté B, Boileau S, Cornet C, Dautel G, et al. Impact of 2 strategies of analgesia on postoperative pain after emergency hand surgery performed on an ambulatory basis. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2003 Oct;22(8):691-6.
- Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative

عمل جراحی سزارین به اثبات رسید.

در مطالعه‌ای که Ozmete و همکاران در ترکیه انجام دادند و نتایج آن در سال ۲۰۱۶ منتشر شد و به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی انجام شد، میزان درد پس از عمل جراحی سزارین و میزان مصرف مسکن بعد از عمل به میزان قابل توجهی در گروه دریافت‌کننده پاراستامول کمتر از دارونما بود (۱۵) که همراستا با نتایج به دست آمده در تحقیق ماست. در مطالعه‌ای مداخله‌ای که توسط Bhosale و همکاران در آمریکا انجام و نتایج آن در سال ۲۰۱۵ منتشر شد، با بررسی ۳۲ بیمار در دو گروه دریافت‌کننده پاراستامول، همراه با اندانسترون، یا پلاسبو در پایان عمل اعلام شد که میزان اثربخشی اندانسترون همراه با پاراستامول در کنترل درد پس از عمل بیش از پلاسبو همراه با پاراستامول است (۱۱). البته با توجه به اثربخشی خوب پاراستامول در مطالعه ما، می‌توان این مساله را در بیماران ایرانی نیز با بررسی اثربخشی درمان‌های ترکیبی بررسی کرد.

در مطالعه‌ای مداخله‌ای که Jokela و همکاران در فنلاند انجام دادند و نتایج آن در سال ۲۰۱۰ منتشر شد، با بررسی ۱۳۴ بیمار تحت عمل جراحی در سه گروه اندانسترون همراه با پاراستامول، پاراستامول همراه با پلاسبو و پلاسبو همراه با پلاسبو قرار گرفتند و مشاهده شد که اثر ضددردی پاراستامول تفاوتی پس از افزودن اندانسترون نداشت (۱۶) که همانند مطالعه ما نشان می‌دهد پاراستامول دارویی موثر است. در مطالعه‌ای مداخله‌ای که Memis و همکاران در ترکیه انجام دادند و نتایج آن در سال ۲۰۱۰ منتشر شد، با بررسی ۴۰ بیمار که ۲۰ نفر پاراستامول و ۲۰ نفر دارونما پس از عمل دریافت کردند، اعلام شد که پاراستامول اثر ضددردی خوبی

pain management. *Yale J Biol Med*. 2010 Mar;83(1):11-25.

Bhosale UA, Khobragade R, Naik C, Yegnanarayan R, Kale J. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the pharmacodynamic interaction of 5-HT3 antagonist ondansetron and paracetamol in postoperative patients operated in an ENT department under local anesthesia. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2015; 26(3):217-22.

Alipour M, Tabari M, Paracetamol, ondansetron, granisetron, magnesium sulfate and lidocaine and reduced propofol injection pain. *Iran Red Crescent Med J*. 2014 Mar;16(3):e16086.

Minville V, Fourcade O, Mazoit JX, Girolami JP, Tack I. Ondansetron does not block paracetamol-induced analgesia in a mouse model of fracture pain. *Br J Anaesth*. 2011 Jan;106(1):112-8.

Khalili G, Janghorbani M, Saryazdi H, Emaminejad A. Effect of preemptive and preventive acetaminophen on postoperative pain score: a randomized, double blind patients undergoing lower extremity surgery. *J Of Clinical Anesthesia*. 2013. 25: 188- 192.

Ozmete O, Bali C, Yalcin Coc O, Ergenoglu P, Bozdogan N. Preoperative paracetamol improves post-cesarean delivery pain management: a prospective double-blind, Placebo-Controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia* (2016) 33, 51-57.

Jokela R, Ahonen J, Seitsonen E, Marjakangas P, Korttila K. The influence of ondansetron on the analgesic effect of acetaminophen after laparoscopic hysterectomy. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Jun;87(6):672-8.

Memis D, Inal MT, Kavalci G, Sezer A, Sut N. Intravenous paracetamol reduced the use of opioids, extubation time, and opioid-related adverse effects after major surgery in intensive care unit. *J Crit Care*. 2010; 11(1):1-5.