

مقایسه تأثیر تزریق متناوب مورفین عضلانی با بلوس زیرجلدی بر بی دردی پس از جراحی سزارین

دکتر عزیز هنرمند*^۱، دکتر سید محمدرضا صفوی همای*

*استادیار گروه بیهوشی- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

تاریخ دریافت: ۲۲/۱۲/۱۵ تاریخ تأیید: ۱۶/۳/۱۲

چکیده:

زمینه و هدف: به طور معمول مورفین به صورت عضلانی و یا تزریقی وریدی استفاده می شود. در مطالعات اخیر، تزریق مورفین زیرجلدی در دوزهای متفاوت در کاهش درد پس از عمل جراحی مفید گزارش شده و از طریق یک کاتتر زیرجلدی دائمی منجر به ایجاد غلظت خونی مناسبی می شود که مشابه تزریق عضلانی است. هدف از این مطالعه مقایسه تأثیر تزریق متناوب مورفین عضلانی با بلوس زیرجلدی بر بی دردی پس از عمل جراحی سزارین می باشد.

روش بررسی: در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تعداد ۶۰ بیمار ۴۵-۱۶ ساله کاندید عمل جراحی سزارین الکتیو با ASA (American Society of Anesthesiologists) کلاس I و II به طور تصادفی به دو گروه ۳۰ نفره تقسیم شدند. گروه اول بی دردی بعد از عمل جراحی را از طریق مورفین عضلانی (۰/۱۵ mg/kg) و گروه دوم به صورت بلوس زیرجلدی (۰/۱۵ mg/kg) دریافت کردند. درد بیمار پس از عمل جراحی در حالت استراحت و حرکت از طریق پرسشنامه اندازه گیری درد (Visual Analogue Scale=VAS) هر ۴ ساعت ثبت شد. از طریق امتحان حداقل وضعیت مغزی، عملکرد شناختی قبل از عمل جراحی و در ۲، ۴، ۸ و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی و در زمان ترخیص از بیمارستان ثبت گردید. بعلاوه عوارض بطور سیستماتیک طی ۴۸ ساعت اول بعد از عمل جراحی در پرسشنامه وارد شد. داده ها با استفاده از آزمونهای آماری من ویتنی، ویلکاکسون، کای دو و فیشر تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: تفاوت معنی داری بین دو گروه از لحاظ داده های دموگرافیک و پارامترهای حین عمل جراحی وجود نداشت. میانگین درد در حالت استراحت در گروه مورفین زیرجلدی و عضلانی به ترتیب 1 ± 0.1 و 1.3 ± 0.3 بود ($p > 0.05$). در طی حرکت بیماران گروه مورفین زیرجلدی میزان درد پائین تری در ساعات ۱۲، ۱۶ و ۲۰ پس از عمل جراحی داشتند ($p < 0.05$). تفاوت معنی داری در میزان امتحان حداقل وضعیت مغزی پس از عمل جراحی و بروز عوارض بین دو گروه وجود نداشت. نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، مورفین زیرجلدی می تواند به عنوان یک روش جایگزین به جای مورفین عضلانی در کاهش درد پس از عمل جراحی سزارین مفید باشد.

واژه های کلیدی: سزارین، درد، زیرجلدی، عضلانی، مورفین.

مقدمه:

مؤثر است (۴-۱). در این متد فواید متعددی وجود دارد. این روش ارزان، قابل اعتماد و متد ساده ای جهت ایجاد بی دردی حاد پس از عمل جراحی می باشد و جذب سیستمیک دارو یکنواخت تر از روش قبلی است (۵، ۶). تأثیر این روش در بهبود درد

بطور مرسوم اکثراً مورفین بصورت عضلانی یا تزریق وریدی استفاده می شود. ولی از لحاظ تئوریک روش زیرجلدی فوایدی بر دو روش قبلی دارد (۱). مطالعات اخیر ثابت کرد، تزریق زیرجلدی و متناوب مورفین در کاهش درد پس از عمل جراحی

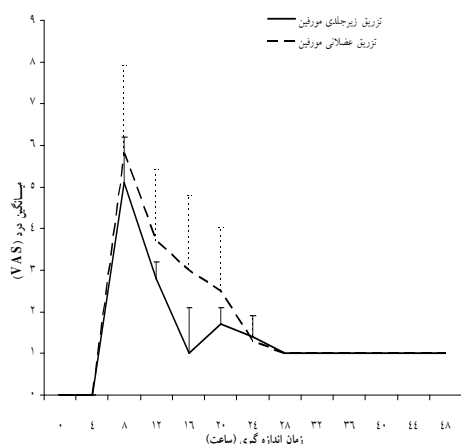
^۱ نویسنده مسئول: اصفهان- خیابان صفا- بیمارستان الزهراء (س)- گروه بیهوشی - تلفن: ۰۹۱۳۳۱۵۲۴۱۶، E-mail: safavi@med.mui.ac.ir

حاد بیمارانی که تحت اعمال جراحی غیر قلبی قرار می‌گیرند به اثبات رسیده است (۶). همچنین در مطالعه انجام شده بر روی بیماران مبتلا به هیپرنفروما، نشان داده شد تزریق زیر جلدی مورفین اثر بیدردی بیشتری نسبت به تزریق مورفین در فضای ساب آراکنوئید داشته است (۲). تزریق زیر جلدی مورفین از طریق کانول دائمی با درد کمتری نسبت به تزریق عضلانی متناوب توأم است، در حالیکه همان سرعت شروع اثر و مدت فعالیت تزریق عضلانی را دارد (۹،۸،۷). با توجه به اینکه در مراکز ما استفاده روتین از بی‌دردی مورفین پس از عمل جراحی سزارین به صورت تزریقات عضلانی است و ما نتوانستیم در هیچ مطالعه‌ای مقایسه‌ای بین تزریق زیر جلدی یا عضلانی متناوب مورفین جهت کاهش درد حاد پس از عمل جراحی این بیماران پیدا کنیم. لذا برآن شدیم با طراحی یک مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی، مقایسه‌ای بین این دو گروه انجام دهیم.

روش بررسی:

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی است که پس از کسب رضایت اخلاقی از کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در مرکز پزشکی شهید بهشتی اصفهان انجام گرفت. ۶۰ بیمار با ASA کلاس I و II در محدوده سنی ۱۶ تا ۴۵ سال جهت سزارین الکتیو پس از اخذ رضایت کتبی از تمام بیماران وارد مطالعه شدند. وضعیت نرمال مغزی قبل از عمل جراحی توسط میزان امتحان حداقل وضعیت مغزی بیش از ۲۶ (۱۱،۱۰)، سزارین الکتیو و نبودن کنتراست‌دیگاسیون جهت استفاده از مورفین به عنوان شرایط ورود به مطالعه در نظر گرفته شد. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه تزریق عضلانی یا زیر جلدی مورفین قرار گرفتند. درد

بیماران توسط میزان VAS سنجیده شد (صفر بدون درد و ۱۰ با درد شدید). در روز قبل از عمل جراحی جهت ثبت میزان پایه امتحان حداقل وضعیت مغزی تمام بیماران ویزیت شدند. در هیچ کدام از گروه‌ها داروهای پره مد دریافت نشد. القاء بیهوشی عمومی با تیوپنتال ۴ mg/kg به صورت وریدی، سوکسینیل کولین ۱/۵ mg/kg به صورت وریدی انجام و سپس بیماران اینتوبه شدند. نگهداری بیهوشی با ۵۰ درصد نیتروس اکسید، ۵۰ درصد اکسیژن و ۰/۷۵ درصد ایزوفلوران تا خروج نوزاد انجام گرفت. سپس دوز ایزوفلوران کاهش و نیتروس اکسید افزایش یافت و حدود ۰/۱ mg/kg مورفین وریدی تزریق شد. ادامه شلی عضلانی با آتراکوریوم صورت گرفت. در انتها بیمار به ریکاوری منتقل و هر ۱۰ دقیقه میزان VAS بیمار تا ترخیص چک شد. در صورت میزان VAS بالای ۳۰، مورفین ۰/۱۵ mg/kg عضلانی یا زیر جلدی هر ۱۰ دقیقه تکرار تا میزان VAS به کمتر از ۳۰ برسد. مورفین زیر جلدی از طریق یک کاتتر شماره ۲۵ پروانه‌ای با طول وسیع تزریق شد. محل تزریق مورفین زیر جلدی فضای اینفراکلاویکول طرف مقابل کاتتری وریدی است که داروهای بیهوشی در آن تزریق شده بود. غلظت مورفین در یک سی‌سی حدود ۱۰ میلی گرم بود. مورفین حدود چهارساعت پس از شروع مطالعه یا در صورتی که درد بیمار زودتر از این زمان به میزان VAS بیش از ۳۰ برسد، تزریق گردید. در هر دو گروه میزان VAS در حالت استراحت و حین حرکت (بالا بردن پا به اندازه ۳۰°) هر ۴ ساعت چک شد. تزریق مورفین به روش عضلانی یا زیر جلدی توسط پرستاران بخش و ارزیابی درد بیماران بر اساس معیار VAS توسط پزشک انجام گرفت. عوارض داروهای بی‌دردی شامل: هیپوتانسیون (فشار سیستول کمتر از ۹۰ میلی متر جیوه)، دپرسیون تنفسی (ریست تنفسی



نمودار شماره ۲: مقایسه میزان درد در زمانهای مختلف حرکت در دو گروه.

VAS=Visual Analogue Scale (0 to 10).

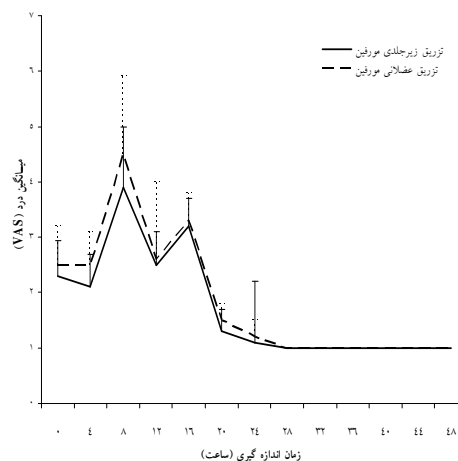
* $p < 0.05$ بین دو گروه.

همچنین میزان پایه امتحان حداقل وضعیت مغزی، مدت بیهوشی، مدت عمل جراحی و مدت بستری وجود نداشت. میانگین VAS در زمان استراحت در زمانهای مختلف تفاوت معنی داری را در دو گروه نشان نداد (نمودار شماره ۱). در حالی که میانگین VAS در زمان حرکت در ۱۶، ۲۰ و ۲۴ ساعت بعد از عمل در گروه بیماران با تزریق زیر جلدی بطور قابل توجهی از گروه بیماران با تزریق عضلانی کمتر بود ($p < 0.05$) (نمودار شماره ۲). بین دو گروه از نظر میانگین مصرف مورفین بعد از عمل تفاوت معنی داری وجود نداشت (جدول شماره ۱). در گروه تزریق زیر جلدی میزان هیپرتانسیون ۱۳ درصد و در گروه تزریق عضلانی ۱۰ درصد بود ($p > 0.05$) در هیچ یک از بیماران دو گروه دپرسیون تنفسی و میزان آرامبخشی بیش از ۲ مشاهده نگردید. اختلاف معنی داری بین دو گروه از نظر بروز تهوع و استفراغ، خارش و میزان امتحان حداقل وضعیت مغزی پس از عمل جراحی وجود نداشت ($p > 0.05$).

کمتر از ۸ عدد در دقیقه)، میزان آرام بخشی (صفر: در حالت بیداری، ۱: حالت خواب با بیدار شدن با فرمان صدا، ۲: حالت خواب و بیدار شدن با تکان دادن، ۳: بدون بیدار شدن)، تهوع و استفراغ (بله یا خیر)، خارش (بله یا خیر) بررسی گردید. مقدار مورفین مورد نیاز در زمانهای صفر ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از عمل جراحی نیز ثبت گردید. میزان امتحان حداقل وضعیت مغزی در ساعات ۲ و ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از عمل جراحی توسط پزشک دیگری که از حد پایه آن اطلاعی نداشت، ثبت شد. تمام میزان های VAS، امتحان حداقل وضعیت مغزی، دوز مورفین در هر دو گروه و داده های دموگرافیکی توسط تست های آماری من ویتنی و ویلکاکسون و داده های دموگرافیکی طبقه بندی شده توسط تست های کای اسکور و فیشر مقایسه شد.

یافته ها:

تفاوت معنی داری بین دو گروه از لحاظ داده های دموگرافیکی (سن، جنس، وزن و قد، وضعیت ASA) و پارامترهای حین عمل جراحی و



نمودار شماره ۱: مقایسه میزان درد در زمانهای مختلف استراحت در دو گروه.

VAS=Visual Analogue Scale (0 to 10).

- $p > 0.05$ در کلیه زمانها بین دو گروه

جدول شماره ۱: میانگین مصرف مورفین بعد از عمل بر حسب میلی گرم در دو گروه

متغیر	گروه	تزریق زیر جلدی	تزریق عضلانی
زمان صفر		۵±۰/۱	۵±۰/۴
یک روز بعد از عمل		۱۴/۸±۰/۶	۱۵/۰±۰/۱
دو روز بعد از عمل		۱۰/۶±۰/۳	۱۰/۷±۰/۵

* ۰/۰۵ > p بین دو گروه در هر سه زمان داده ها به صورت "انحراف معیار میانگین" بیان شده است.

بحث:

در این مطالعه در زمان استراحت، تزریق مورفین از راه زیر جلدی تأثیری کاملاً مشابه با تزریق مورفین به روش عضلانی در طی ۴۸ ساعت اول بعد از عمل جراحی داشت. تأثیر بی دردی مورفین زیر جلدی در زمان حرکت در ساعات ۱۲ و ۱۶ و ۲۰ بعد از عمل جراحی از تأثیر تزریق مورفین به روش عضلانی بیشتر بود در حالی که تأثیر دو تکنیک در بقیه زمانها در دو روش مشابه بود.

نتایج این مطالعه تأکیدی بر مطالعات قبلی است که پیشنهاد می کند مورفین زیر جلدی در کاهش درد پس از عمل جراحی تأثیر قابل توجهی دارد (۳، ۶، ۱۲-۱۴). تفاوت مطالعه حاضر با مطالعات قبلی این است که اولاً مطالعه بر روی درد بعد از عمل سزارین انجام گرفته که تاکنون مطالعه ای مشابه آن صورت نگرفته، ثانیاً در مطالعه حاضر دو روش تزریق زیر جلدی و عضلانی که تاکنون در درد بعد از جراحی سزارین بررسی نشده مورد تحقیق قرار گرفته است.

مورفین زیر جلدی به دلیل اینکه اولاً در این مدت از انجام تزریقات مکرر جلوگیری می شود. ثانیاً از لحاظ کادر پرستاری این روش راحت تر و رضایت بیمار بیشتر است نسبت به سایر روشها ارجحیت دارد. ثالثاً این تکنیک ساده و ارزان است (۱۵).

ابتدا از مورفین زیر جلدی در تسکین دردهای مزمن استفاده می شد (۳، ۱۲). مطالعات بعدی توسط Semple و همکارانش نشان داد که این روش در تسکین درد حاد بیماران در اعمال جراحی غیر قلبی نیز مؤثر است (۶). تزریق مورفین زیر جلدی در بیمارانی که تحت عمل جراحی فیوژن مهره های کمری قرار می گیرند می تواند بطور مؤثری باعث کاهش درد بعد از عمل جراحی گردد (۱۶). تکنیک تزریق زیر جلدی مورفین می تواند نقش مؤثری در کنترل درد بیماران بعد از عمل جراحی اسکولیوز داشته باشد (۱۷). اخیراً مطالعه ای در نوزادان نشان داد تزریق زیر جلدی مورفین می تواند جایگزین مناسبی نسبت به تزریق داخل عروقی آن جهت کنترل درد بعد از عمل باشد (۱۸). تأثیر مناسب مورفین زیر جلدی بصورت تزریق بلوس یا انفوزیون مداوم در کاهش درد پس از اعمال جراحی بزرگ شکمی به اثبات رسیده است (۱۹).

علت تأثیر تزریق زیر جلدی و عضلانی مورفین در بی دردی را باید در بررسی فارماکودینامیک استفاده از دو تکنیک مذکور جستجو کرد. پس از تزریق زیر جلدی مورفین، سطح سرمی آن سریعاً بعد از ۷±۱۶ دقیقه به پیک می رسد (۵). مطالعاتی که روی فارموکوکینتیک مورفین صورت گرفت ثابت

بدنبال تزریق مکرر مورفین از راه عضلانی یا زیر جلدی مشابه می باشد که علت این مسئله می تواند ناشی از یکسان بودن سرعت جذب و زمان به پیک رسیدن اثر خونی در دو روش مذکور باشد.

از لحاظ تکنیکی طراحی مطالعه دوسویه کور جهت مقایسه تزریق مورفین زیرجلدی با سایر متدهای متداول مثل تزریق عضلانی مشکل است (۲۳) که از محدودیت های این مطالعه می باشد.

در مطالعه حاضر ما میزان رضایتمندی و سختی کار پرستاران در استفاده از دو تکنیک فوق را مورد ارزیابی قرار ندادیم که خود می تواند موضوعی برای انجام مطالعات آینده باشد. مقایسه استفاده از روش تزریق زیر جلدی مورفین با روشهای متداول دیگر در سایر اعمال جراحی نیز موضوعی است که می تواند در انجام مطالعات آینده مد نظر باشد.

نتیجه گیری:

مطالعه حاضر نشان داد که می توان از روش تزریق زیرجلدی مورفین به عنوان یک متد جایگزین، قابل قبول و با حداقل عوارض به جای تزریق عضلانی در کاهش درد پس از عمل جراحی سزارین استفاده کرد.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از زحمات خانم دکتر زیلا همایی که تلاش فراوانی را جهت انجام مطالعه انجام دادند تشکر و قدردانی می گردد.

کرد، سرعت جذب زیرجلدی دارو به اندازه جذب عضلانی است (۸). در سایر مطالعات نیز نشان داده شده است که سطح سرمی مورفین در خون ۳۰-۱۰ دقیقه پس از انفوزیون مداوم از طریق کاتتر دائمی به پیک می رسد. از طرف دیگر پیک اثر خونی مورفین پس از تزریق عضلانی نیز در حد ۲۷/۸-۱۷/۵ دقیقه که تقریباً معادل روش زیر جلدی است بوده است (۲۰، ۷). Semple و همکارانش نشان دادند، تزریق زیرجلدی مورفین توسط کاتتر دائمی منجر به افزایش غلظت خونی مشابه با تزریق عضلانی می شود (۵). این بررسی ها نشان می دهد که سرعت جذب مورفین از طریق زیرجلدی نسبت به عضلانی تفاوت چندانی ندارد. با توجه به یکسان بودن سرعت جذب و زمان به پیک رسیدن تزریق مورفین از راه دو روش مذکور، چنین استنباط می گردد که تأثیر کلینیکی این دو روش نیز باید مشابه باشد که مطالعه ما و دیگران آن را به اثبات رساندند.

روش تزریق عضلانی مورفین در اغلب موارد بدلیل انجام تزریقات مکرر و دردناک برای بیمار ناخوشایند می باشد (۲۱). علاوه بر فواید استفاده از کاتتر زیرجلدی که از طریق آن می توان تزریقات مکرر را بدون ایجاد درد حین تزریق نسبت به تزریقات مکرر و دردآور عضلانی انجام داد، از طریق این کاتتر می توان تزریق داروهای ضد استفراغ (مثل سیکلیزین) را هم انجام داد (۲۲). از طرف دیگر در مطالعه ما و دیگران مشخص شد که بروز عوارض

منابع:

1. Cooper IM. Morphine for postoperative analgesia: a comparison of intramuscular and subcutaneous routes of administration. *Anaesth Intensive Care*. 1996 Oct; 24(5): 574-8.
2. Devulder JE. Subcutaneous morphine is superior to intrathecal morphine for pain control in a patient with hypernephroma. *J Clin Anesth*. 1998 Mar; 10(2): 163-5.

3. Dickson RJ, Russell PS. Continuous subcutaneous analgesics for terminal care at home. *Lancet*. 1982 Jan; 1(8264): 165.
4. Keita H, Geachan N, Dahmani S, Couderc E, Armand C, Quazza M, et al. Comparison between patient-controlled analgesia and subcutaneous morphine in elderly patients after total hip replacement. *Br J Anaesth*. 2003 Jan; 90(1): 53-7.
5. Semple TJ, Upton RN, Macintyre PE, Runciman WB, Mather LE. Morphine blood concentrations in elderly postoperative patients following administration via an indwelling subcutaneous cannula. *Anaesthesia*. 1997 Apr; 52(4): 318-23.
6. Semple TJ, Macintyre PE, Southall EG. Subcutaneous morphine. *Anaesth Intensive Care*. 1990 May; 18(2): 267-8.
7. Kirkpatrick T, Henderson PD, Nimmo WS. Plasma morphine concentrations after intramuscular injection into the deltoid or gluteal muscles. *Anaesthesia*. 1988 Apr; 43(4): 293-5.
8. Semple TJ, Southall EG, Macintyre PE. Pharmacokinetics of subcutaneous morphine in the elderly postoperative patient. *Pain*. 1990; 5(Suppl 1): S240.
9. Vijayan R. Subcutaneous morphine: a simple technique for postoperative analgesia. *Acute Pain*. 1997; 1: 21-6.
10. Harkins S, Price D. Are there special needs for pain assessment in the elderly? *Am Pain Soc Bull*. 1993; 3: 4-6.
11. Anthony JC, LeResche L, Niaz U, von Korff MR, Folstein MF. Limits of the Mini-Mental State as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med*. 1982 May; 12(2): 397-408.
12. Crane RA. Intermittent subcutaneous infusion of opioids in hospice home care: an effective, economical, manageable option. *Am J Hosp Palliat Care*. 1994 Jan-Feb; 11(1): 8-12.
13. Steagall PV, Carnicelli P, Taylor PM, Luna SP, Dixon M, Ferreira TH. Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats. *J Vet Pharmacol Ther*. 2006 Dec; 29(6): 531-7.
14. Walsh D, Perin ML, McIver B. Parenteral morphine prescribing patterns among inpatients with pain from advanced cancer: a prospective survey of intravenous and subcutaneous use. *Am J Hosp Palliat Care*. 2006 Oct-Nov; 23(5): 353-9.
15. Munro AJ, Long GT, Sleigh JW. Nurse-administered subcutaneous morphine is a satisfactory alternative to intravenous patient-controlled analgesia morphine after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1998 Jul; 87(1): 11-5.
16. Yukawa Y, Kato F, Ito K, Terashima T, Horie Y. A prospective randomized study of preemptive analgesia for postoperative pain in the patients undergoing posterior lumbar interbody fusion: continuous subcutaneous morphine, continuous epidural morphine and diclofenac sodium. *Spine*. 2005 Nov; 30(21): 2357-61.
17. Machida M, Imamura Y, Usui T, Asai T. Effects of preemptive analgesia using continuous subcutaneous morphine for postoperative pain in scoliosis surgery: a randomized study. *J Pediatr Orthop*. 2004 Sep-Oct; 24(5): 576-80.
18. Rouss K, Gerber A, Albisetti M, Hug M, Bernet V. Long-term subcutaneous morphine administration after surgery in newborns. *J Perinat Med*. 2007; 35(1): 79-81.
19. Nirmalan M, Bopitiya UI, Jayawardene J, Attygalle D. Subcutaneous morphine for postoperative analgesia. *Ceylon Med J*. 1994 Mar; 39(1): 19-22.

20. Rigg JR, Browne RA, Davis C, Khandelwal JK, Goldsmith CH. Variation in the disposition of morphine after i.m. administration in surgical patients. *Br J Anaesth.* 1978 Nov; 50(11): 1125-30.
21. Lavies NG, Wandless JG. Subcutaneous morphine in children: taking the sting out of postoperative analgesia. *Anaesthesia.* 1989 Dec; 44(12): 1000-1.
22. Gregg AK, Jones M. Intermittent subcutaneous injections for postoperative pain relief. *Anaesthesia.* 1999 Feb; 54(2): 200.
23. Chan VW, Chung F, McQuestion M, Gomez M. Impact of patient-controlled analgesia on required nursing time and duration of postoperative recovery. *Reg Anesth.* 1995 Nov-Dec; 20(6): 506-14.