

بروز خارش پس از تجویز فنتانیل درون نخاعی: یک مطالعه مقطعی

دکتر مستانه داهی طالقانی

دانشیار، مرکز تحقیقات بیهوشی، دپارتمان بیهوشی و مراقبت های ویژه بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر مریم وثوقیان^۱

دانشیار، مرکز تحقیقات بیهوشی، دپارتمان بیهوشی و مراقبت های ویژه بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

Incidence of pruritus after intrathecal fentanyl administration: a cross-sectional study

Mastane Dahi Taghani

Associate Professor, Anesthesiology Research Center, Department of Anesthesiology and Special Care, Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

Maryam Vouseoghian

Associate Professor, Anesthesiology Research Center, Department of Anesthesiology and Special Care, Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

ABSTRACT

Introsuction: Itching is one of the main side effects of intrathecal opioids administration. In the present study, prevalence of itching following intrathecal fentanyl administration and its related factors have been investigated in adult patients who were candidates for lower extremity surgeries.

Materials and Methods: 320 patients had participated in the study. Spinal anesthesia was done in a standard setting with a combination of bupivacaine and fentanyl. After confirming and stabilizing block height patients were provided sedation with 1-2mg intravenous midazolam. A nurse anesthetist then collected data regarding pruritis and its severity if applicable.

Results: Itching was reported in 84 patients (27%) with a mean severity score of 4.94. Of the 84 patients who reported pruritus, 70 were in need of treatment. The severity of itching was significantly higher in men than in women ($P=0.029$). None of the indicators of severity and prevalence of itching had a significant relationship with the BMI of the patients ($P>0.05$). The average age of patients in whom itching was reported was significantly lower than the age of other patients ($P=0.044$).

Conclusion: Our results showed that the intensity of itching is significantly higher in men. Moreover, the incidence of itching was also higher in younger patients.

Keywords: intrathecal opioid; opioid; Itching; Fentanyl

چکیده

هدف: خارش یکی از عوارض جانبی اصلی تزریق داخل نخاعی مخدرها است. در مطالعه حاضر، شیوع خارش متعاقب تزریق فنتانیل داخل نخاعی و عوامل مرتبط با آن در بیماران بزرگسال ایرانی کاندید عمل جراحی اندام تحتانی بررسی شده است.

مواد و روش ها: این مطالعه بر روی ۳۲۰ بیمار کاندید جراحی اندام تحتانی تحت بی حسی نخاعی انجام شده است. بی حسی نخاعی در شرایط استریل و با ترکیبی از بوپیواکائین و فنتانیل انجام شد. پس از تأیید و تثبیت سطح بی حسی، به بیماران ۱-۲ میلی گرم میدازولام وریدی داده شد. سپس یک پرستار بیهوش پرسشنامه مربوطه را تکمیل می کرد.

^۱. نویسنده مسؤول: maryam.vosoghian@sbmu.ac.ir

نتایج: خارش در ۸۴ بیمار (۲۷٪) با میانگین نمره شدت ۴.۹۴ گزارش شد. از ۸۴ بیمار که خارش را گزارش کردند، ۷۰ نفر نیاز به درمان داشتند. شدت خارش در مردان به طور معنی‌داری بیشتر از زنان بود ($P=0/029$). هیچ‌یک از شاخص‌های شدت و شیوع خارش با BMI^۲ بیماران ارتباط معنی‌داری نداشت ($P>0/05$). میانگین سنی بیمارانی که در آنها خارش گزارش شده بود به طور معنی‌داری کمتر از سن سایر بیماران بود ($P=0/044$).

نتیجه‌گیری: نتایج ما نشان داد که شدت خارش در مردان به طور قابل توجهی بیشتر است. علاوه بر این، بروز خارش در بیماران جوان‌تر نیز بیشتر بود.

کلواژگان: اپیوئید درون نخاعی؛ اپیوئید، خارش؛ فنتانیل

مقدمه

استفاده از مخدرها در کاهش درد بیماران طی دوره پس از جراحی اولین بار در سال ۱۹۷۹ مورد توجه قرار گرفت (۱). پس از آن، با گسترش دانش ما، استفاده از مخدرها به همراه ترکیبات بی‌حس‌کننده موضعی داخل نخاعی رواج یافت (۸، ۱۱-۲).

علی‌رغم فواید مخدرها برای کنترل درد بیماران پس از جراحی، تزریق این ترکیبات به صورت داخل نخاعی، در بسیاری از موارد با عوارضی مانند خارش، استفراغ و تهوع، احتباس ادرار و مشکلات تنفسی همراه بوده است. یکی از مهم‌ترین چالش‌ها در هنگام تجویز مخدرها، ایجاد خارش در بیمار به دلیل تحریک تولید ترکیباتی مانند هیستامین است (۸-۱۱). بررسی‌ها نشان داده است که توزیع الگوی خارش در نخاع یکسان نبوده و به همین سبب نخاع و ریشه‌های نخاعی منابع اصلی خارش در بیماران محسوب می‌شوند (۱۲، ۱۳). مطالعه عوارض جانبی مخدرها در ۲۶۴ بیمار نشان داده است که استفاده از مورفین به عنوان مسکن تنها در ۱ درصد از بیماران سبب ایجاد خارش می‌گردد، در حالی که فراوانی خارش در بین بیمارانی که اپیوئیدهای نخاعی دریافت کرده بودند ۴۶ درصد بوده است (۱۴). بنابراین اگرچه هنوز مشخص نیست که تحریک نورون‌های نخاعی باعث احساس خارش می‌شود یا اینکه احساس مزبور ناشی از تزریق مواد اپیوئیدی است، واضح

است که تزریق نخاعی این مواد عامل ایجاد کننده خارش در بسیاری از بیماران است.

فنتانیل یکی از مخدرهای مورد استفاده برای بی‌حسی نخاعی است که از طریق فیبرهای عصبی حسی آوران C در نخاع اثر می‌کند (۱۵). مدت اثر کوتاه فنتانیل (حدود ۴ تا ۶ ساعت) باعث می‌شود که این دارو انتخاب مناسبی برای ترکیب با لوکال آنستیتیک‌ها در بی‌حسی نخاعی باشد. مصرف نخاعی این اپیوئید چربی‌دوست مانند بسیاری از مواد اپیوئیدی دیگر معمولاً عوارض جانبی همچون خارش را به همراه دارد که سبب کاهش رضایت بیمار از روند بیهوشی، افزایش طول مدت بستری بیمار پس از جراحی و افزایش هزینه‌های درمان و مراقبت می‌گردد (۱۶، ۱۷).

همان‌طور که ذکر گردید، بسیاری از اپیوئیدهای نخاعی تجویز شده برای بیماران با خارش به عنوان مهم‌ترین عارضه بعد از جراحی مواجه هستند که شیوع آن در بیماران ۱۰۰ تا ۳۰ درصد برآورد شده است (۱۸). این محدوده وسیع شیوع خارش و عدم وجود آمار دقیق در کشور علت اصلی انجام این مطالعه است.

علی‌رغم اهمیت بسیار توجه به خارش که به عنوان عارضه متعاقب جراحی در بسیاری از بیماران مشاهده می‌گردد، مطالعات اندکی در زمینه خارش پس از تجویز فنتانیل در ستون فقرات در سطح ملی انجام شده است. به همین منظور در مطالعه حاضر بر آن شدیم تا شیوع و شدت احساس خارش پس از تجویز نخاعی فنتانیل و عوامل مؤثر

^۲. Body mass index

بر آن را در بیماران تحت جراحی اندام تحتانی مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به صورت یک بررسی مقطعی با تأیید کمیته اخلاق در تحقیقات زیست پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (IR.SBMU.RETECH.REC.1401.531) در بیمارستان آموزشی طالقانی انجام شده است. بدین منظور ۳۲۰ بیمار (۱ / ۹ / ۱۴۰۱ تا ۳ / ۱ / ۱۴۰۲) با در نظر گرفتن معیارهای ورود به مطالعه (شامل بیماران بزرگسالی که کاندید عمل جراحی اندام تحتانی با مدت زمان کمتر از ۴ ساعت بودند) و معیارهای خروج (شامل امتناع بیمار از بی‌حسی نخاعی، سابقه حساسیت به بی‌حس‌کننده‌های موضعی یا مواد اوپیوئیدی، مصرف داروهای ضد انعقاد، عفونت موضعی کمر، افزایش ICP و اعتیاد به تریاک، افراد غیر ایرانی) پس از اخذ رضایت کتبی وارد مطالعه شدند.

تمامی شرکت‌کنندگان پس از ورود به اتاق عمل تحت پایش دقیق قرار گرفتند و قبل از انجام بی‌حسی نخاعی ۵۰۰ میلی‌لیتر سالین ایزوتونیک دریافت کردند. بی‌حسی نخاعی در حالت نشسته و به صورت استاندارد با سوزن ۲۵ گویینک با رویکرد مدین یا پارامدین با رعایت تمام ملاحظات آسپتیک انجام شد. ترکیبی از بوپیواکائین نیم درصد، هایپر بار با دوز ۱۵ میلی‌گرم و فنتانیل ۲۵ میکروگرم را به صورت درون نخاعی تجویز کردند. پس از تأیید و تثبیت سطح بی‌حسی، ۱-۲ میلی‌گرم میدازولام وریدی به بیماران تزریق شد. شدت خارش در اتاق ریکاوری با استفاده از NRS ارزیابی شد. نمرات خارش بر اساس مقیاس رتبه بندی عددی (NRS) از خفیف (۱-۳ امتیاز)، متوسط (۴-۶ امتیاز)، شدید (۷-۸ امتیاز)، تا بسیار شدید (۹-۱۰ امتیاز) متغیر بود.

نتایج به دست آمده توسط پرستار بیهوشی اختصاص یافته به بیمار در اتاق عمل و بخش مراقبت پس از بیهوشی ثبت گردید. سپس داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS v.24 تحت آنالیز آماری قرار گرفت. در

تجزیه و تحلیل نتایج جمعیت‌شناختی از شاخص‌های میانگین، انحراف معیار و فراوانی استفاده شد. همچنین برای ارزیابی تحلیلی از آزمون تی زوجی یا معادل ناپارامتری آنها بسته به نتایج آزمون کولموگروف اسمیرنوف (بررسی نرمال بودن) برای مقایسه میانگین‌ها استفاده شد. تمامی آزمون‌های آماری در سطح معنی‌داری ۵ درصد مورد بررسی قرار گرفتند.

برای نمایش داده‌های کیفی از فراوانی و درصد استفاده شد و با آزمون‌های مجذور کای و آزمون دقیق فیشر ارزیابی شدند. داده‌های کمی با میانگین، (انحراف معیار) و میانه نشان داده شد و با آزمون T دو نمونه‌ای مستقل یا آزمون من ویتنی بررسی شد. برای بررسی همبستگی بین دو متغیر کمی نیز از همبستگی اسپیرمن استفاده گردید. مقادیر P-value کمتر از ۰.۰۵ به عنوان تفاوت آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. ارزیابی آزمون‌های آماری با استفاده از محیط نرم‌افزار آماری R نسخه ۴.۲.۳ انجام شد.

نتایج

در مجموع ۳۲۰ شرکت‌کننده از تاریخ ۱-۹-۱۴۰۱ تا ۱-۳-۱۴۰۲ در نظرسنجی مشارکت کردند که از میان آنها ۳۱۳ نفر (۹۷.۸۱٪) با میانگین سنی ۴۵.۰۸ سال داده‌های کاملی در مورد متغیرهای موجود در تحلیل‌های حاضر ارائه دادند. اطلاعات دموگرافیک در جدول ۱ نشان شده است. بر اساس نتایج به دست آمده از بررسی ما، ۲۱۵ نفر (۶۹.۸٪) از کل افراد مرد و ۹۸ نفر (۳۰.۲۰٪) زن بودند. از نظر بیماری زمینه‌ای، ۴۶ نفر (۱۴/۸٪) سابقه فشار خون داشتند و دیابت با ۲۸ مورد (۹/۰٪) و آلرژی با ۶ مورد (۱/۹٪)، شایع‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای بعدی محسوب می‌شدند (جدول ۱).

در ۸۴ بیمار (۲۷٪) با میانگین شدت ۴.۹۴ (حداقل ۱ و حداکثر ۱۰) از احساس خارش شکایت داشتند. بر اساس نتایج جدول ۲، ارتباط معنی‌داری بین شیوع خارش و جنسیت بیماران مشاهده نگردید، این در حالی است که شدت خارش در مردان به طور معنی‌داری بیشتر از زنان بود.

معنی‌داری کمتر از سن سایر بیماران بوده است ($P=0/044$)، اما بر اساس جدول ۴، بین شیوع و شدت خارش با طیف‌های سنی مختلف بیماران رابطه معنی‌داری مشاهده نشد ($P>0/05$).

($P=0/029$). از سوی دیگر، هیچ یک از شاخص‌های شدت و شیوع خارش با BMI بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه ارتباط معنی‌داری نداشت ($P>0/05$).

اگرچه نتایج جدول ۳ نشان می‌دهد که میانگین سنی بیمارانی که در آنها خارش گزارش شده است به طور

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک بیماران

مشخصات	تعداد بیماران (%)
سن (سال)	۴۸/۰۵±۲۰/۳۰۳
جنسیت-مرد	۲۱۵ (۶۹/۱۰)
قد (سانتی متر)	۱۶۸/۵۰±۴۲۰/۱۷
وزن (کیلوگرم)	۷۶/۰۸±۱۶/۹۶۸
بیماری‌های زمینه‌ای	دیابت ۲۸ (۹/۰۰) هایپرتانسیون ۴۶ (۱۴/۸) کم‌کاری تیروئید ۵ (۱/۶۰) پرکاری تیروئید ۲ (۰/۶۰) آلرژی ۶ (۱/۹۰) بیماری قلبی ۳ (۱/۰۰) آسم ۴ (۱/۳۰) COPD ۱ (۰/۳۰) IHD ۸ (۲/۸۰)
مصرف سیگار	۳ (۱/۰۰)
ASA	I ۱۴۷ (۴۷/۴۰)
	II ۴۹ (۱۵/۸۰)
	III ۶ (۱/۹۰)
	IV ۱ (۰/۳۰)

جدول ۲: بررسی شیوع و شدت خارش بر اساس جنسیت و BMI بیماران شرکت‌کننده در مطالعه

P-value	خير	بله	متغير		
۰/۸۵۹	۱۵۷ (٪۷۰/۱)	۵۸ (٪۶۹)	مرد	شيوع	جنسيت
	۶۷ (٪۲۹/۹)	۲۶ (٪۳۱)	زن	(تعداد و درصد)	
۰/۰۲۹	۴/۱۱±۱/۷	۵/۲۶±۱/۸۴	شدت (M±SD)		
۰/۱۳۵	۶۸ (٪۴۳)	۱۷ (٪۳۱/۵)	نرمال	شيوع	BMI
	۹۰ (٪۵۷)	۳۷ (٪۶۸/۵)	اضافه وزن و چاق	(تعداد و درصد)	
۰/۱۹۲	۲۶/۱±۵/۳۴	۲۶/۷±۳/۸۵	شدت (M±SD)		

جدول ۳: مقایسه میانگین سنی بیماران مبتلا به خارش و افراد بدون خارش در مطالعه

P-value	خیر	بله	متغیر
۰/۰۴۴	۴۶/۵±۲۰/۵	۴۱/۳±۱۹/۴	خارش

جدول ۴: بررسی مقایسه ای بروز خارش و شدت آن در بیماران بر اساس سن

متغیر	بله	خیر	P-value
شیوع (تعداد و درصد)	<۳۰	۲۷ (/۳۳/۸)	۵۰ (/۲۳/۱)
	۳۰-۴۰	۲۳ (/۲۸/۷)	۵۰ (/۲۳/۱)
	۴۰-۵۰	۶ (/۷/۵)	۳۰ (/۱۳/۹)
	۵۰-۶۰	۸ (/۱۰/۰)	۳۰ (/۱۳/۹)
	۶۰<	۱۶ (/۲۰/۰)	۵۶ (/۲۵/۹)
شدت (M±SD)	<۳۰	۴/۷۵±۱/۷۲	
	۳۰-۴۰	۵/۲۶±۱/۵۶	
	۴۰-۵۰	۵/۰±۱/۸۷	
	۵۰-۶۰	۴/۵۷±۲/۱	
	۶۰<	۵/۰±۲/۴۹	

بحث

نتایج به دست آمده از مطالعه ما که به بررسی شیوع خارش پس از تجویز درون نخاعی فنتانیل پرداخته شد، نشان داد که ۲۷ درصد از بیماران خارش را با شدت ۴/۹۴ (حداکثر ۱۰=) تجربه کردند. نتایج مطالعه حاضر با بررسی آشوکومار^۳ و همکاران که ۹۵ درصد خارش را گزارش کرده بودند و مطالعه پلامر^۴ و همکاران که میزان بروز خارش را ۹۲ درصد تخمین زده بودند، قابل مقایسه است و نشان می دهد که شیوع خارش در بیماران ارتباط معنی داری با دوز فنتانیل ندارد (۲۰، ۱۹).

در مطالعه ما، شدت خارش در مردان به طور معنی داری بیشتر از بیماران زن بود، اما تفاوت معنی داری در فراوانی خارش در بیماران با جنسیت های مختلف مشاهده نگردید. علی رغم نتایج به دست آمده از مطالعه ما، مطالعات قبلی تفاوتی را در جنسیت های مختلف و بروز عوارضی مانند اسهال، سرگیجه و عوارض پوستی نشان ندادند (۲۱، ۲۲). لازم به ذکر است که برخی مطالعات شیوع خارش را در زنان بیشتر از مردان گزارش کرده اند (۲۳). این تفاوت های جنسیتی می تواند ناشی از تأثیر هورمون های جنسی و برخی مسیرهای عصبی باشد که تحت تأثیر گیرنده های ترکیبات اپیوئیدی و گیرنده های درد یا چرخه های وابسته

به جنسیت مؤثر بر فعالیت مواد اپیوئیدی هستند (۶، ۹، ۲۴-۲۶). به نظر می رسد جنسیت را می توان یکی از عوامل مؤثر بر فارماکودینامیک مواد اپیوئیدی دانست. با این حال، درک رابطه بین ژنوتیپ های مختلف و جنسیت بر روی واکنش ها و مسیرهای فعال شده توسط دارونیزامند مطالعات بیشتری است. مطالعات آینده می تواند الگوهای عوارض ناشی از تجویز مواد اپیوئیدی را با بررسی شرایط متأثر از جنسیت مانند یائسگی محرز نماید.

نتایج یک متاآنالیز نشان داد که تجویز فنتانیل نوراکسیال همان اثربخشی مورفین نوراکسیال را در بیماران داشته و سبب خارش در بیماران می گردد (۲۷). در متاآنالیز دیگری، پوپینگ و همکاران دریافتند که استفاده از دوز پایین فنتانیل نخاعی در مقایسه با بی حس کننده های موضعی با افزایش سرعت بهبود بلوک های حرکتی همراه است، اما احساس خارش را در بیماران افزایش می دهد (۲۸). مکانیسم پاتوفیزیولوژیک خارش ناشی از مواد اپیوئیدی در دستگاه نخاعی هنوز به طور دقیق مشخص نشده است. محققان بر این باورند که عواملی مانند تحریک پروستاگلاندین ها، مسیرهای سروتونرژیک در نخاع، فعالیت انتقال دهنده های عصبی و تحریک شاخ پشتی مدولاری می توانند در این زمینه مؤثر واقع شوند (۲۹).

و صورت باشد که منجر به خارش می‌شود (۳۴). مطالعات CSF با مطالعه مسیر داروهای دارای مواد رادیواکتیو از ستون فقرات به ساقه مغز و تأثیر آن بر خارش صورت، نقش مسیرهای عصبی ذکر شده در بروز خارش تحت تأثیر مواد اوپیوئیدی را نشان می‌دهد (۳۵). مسیرهای مرتبط با CSF ممکن است توسط عواملی مانند عطسه، سرفه یا فشارهای دیگر و همچنین جریان مایع مغزی نخاعی تحریک شده و در نتیجه سبب افزایش خارش بیماران شوند.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که شدت خارش در مردان و همچنین میزان بروز خارش در بیماران جوانتر بیشتر از سایر بیماران بوده است. با این حال، اجرای مطالعات چند مرکزی با جامعه آماری بزرگتر می‌تواند به دست یافتن به نتایج متقن کمک نماید.

تشکر و قدردانی

منابع مالی: مطالعه حاضر فاقد حامی مالی بوده است.

تعارض منافع: هیچگونه تضاد منافی در رابطه با این مطالعه وجود ندارد.

اینکه چگونه تزریق مواد اوپیوئیدی نخاعی سبب خارش می‌شود هنوز مورد بحث است. به نظر می‌رسد تزریق این مواد به نخاع باعث تحریک گیرنده‌های مدولا و پشت نخاع می‌شود (۱۰). از طرفی تحریک این گیرنده‌ها در ژلاتینوزای نخاع باعث ایجاد خارش در تنه بیمار می‌شود (۱۱). مطالعات نشان می‌دهد که خارش زیاد هیپوکلاگوسی نشان‌دهنده وجود نواحی آناتومیکی مختلف است که اثر و عملکرد ترکیبات اوپیوئیدی را می‌پذیرند (۳۰). در بسیاری از موارد، احساس خارش مربوط به سطح سگمنتال بدن در محل تزریق است (۳۱). با گذشت زمان، به دلیل تحریک گیرنده در ناحیه مدولار عقب و درگیری عصب سه‌قلو، این احساس به نواحی بالاتر به ویژه صورت گسترش می‌یابد (۳۲). ناحیه عصب سه‌قلو که تا دهانه رحم تا C3 امتداد دارد، محل اصلی خارش است. ساب‌نوکلوئوس کودالیس دارای گیرنده‌های اوپیوئیدی زیادی است. محققان گزارش کرده‌اند که تجویز نخاعی اوپیوئیدها باعث تحریک مدول و فعال شدن گیرنده‌ها در شرایط احساس خارش می‌گردد (۳۳). محققان نشان داده‌اند که سطح تزریق می‌تواند تحت تأثیر تزریق مواد اوپیوئیدی و گیرنده‌های تحریک‌شده مغز

REFERENCES

- 1- Hindle A. Intrathecal opioids in the management of acute postoperative pain. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2008 Jun 1;8(3):81-5.
- 2- Han SR, Lee CS, Bae JH, Lee HJ, Yoon MR, Lee YS, Al-Sawat A, Shim JW, Hong SH, Lee IK. The additional analgesic effects of transverse abdominis plane block in patients receiving low-dose intrathecal morphine for minimally invasive colorectal surgery: a randomized, single-blinded study. *Annals of Surgical Treatment and Research*. 2021 Oct 1;101(4):221-30.
- 3- Vitola E, Buraka N, Erts R, Golubovska I, Miscuks A. Effect of different low doses of intrathecal morphine (0.1 and 0.2 mg) on pain and vital functions in patients undergoing total hip arthroplasty: a randomised controlled study. *BMC anesthesiology*. 2022 Dec;22(1):1-9.
- 4- Al-Sawat A, Lee CS, Hong SH, Shim JW, Chae MS, Han SR, Bae JH, Lee IK, Lee D, Lee YS. Clinical effect of rectus sheath block compared to intrathecal morphine injection for minimally invasive colorectal cancer surgery: a propensity score-matched study. *International Journal of Colorectal Disease*. 2022 Mar;37(3):665-72.
- 5- Sindt JE, Odell DW, Tariq R, Presson AP, Zhang C, Brogan SE. Initial intrathecal dose titration and predictors of early dose escalation in patients with cancer using a 100: 1 oral to intrathecal morphine conversion ratio. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2021 Oct;24(7):1157-66.
- 6- Harris HM, Gul W, ElSohly MA, Sufka KJ. Effects of Cannabidiol and a Novel Cannabidiol Analog against Tactile Allodynia in a Murine Model of Cisplatin-Induced Neuropathy: Enhanced Effects of Sub-Analgesic Doses of Morphine. *Medical Cannabis and Cannabinoids*. 2018 Jun 12;1(1):54-9.
- 7- Li Y, Hong RA, Robbins CB, Gibbons KM, Holman AE, Caird MS, Farley FA, Abbott MD, Burke MC. Intrathecal morphine and oral analgesics provide safe and effective pain control after posterior spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2018 Jan 15;43(2):E98-104.
- 8- Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2009 Jun;64(6):643-51.
- 9- Abdallah FW, Halpern SH, Margarido CB. Transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after Caesarean delivery performed under spinal anaesthesia? A systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia*. 2012 Nov 1;109(5):679-87.

- 10-Bujedo BM, Santos SG, Azpiazu AU. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. *J Opioid Manag.* 2012 May 1;8(3):177-92.
- 11-Шарипова ВХ, Сиябаев ФХ, Валиханов АА. THE ROLE OF REGIONAL ANALGESIA METHODS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENT PATIENTS. *Вестник экстренной медицины.* 2023;16(1):55-61.
- 12-Zangouei A, Zahraei SA, Sabertanha A, Nademi A, Golafshan Z, Zangoue M. Effect of low-dose intravenous ketamine on prevention of headache after spinal anesthesia in patients undergoing elective cesarean section: A double-blind clinical trial study. *Anesthesiology and pain medicine.* 2019 Dec;9(6).
- 13-Lee H, Ko MC. Distinct functions of opioid-related peptides and gastrin-releasing peptide in regulating itch and pain in the spinal cord of primates. *Scientific reports.* 2015 Jun 29;5(1):11676.
- 14-Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain.* 1988 May 1;33(2):149-60.
- 15-Hamber EA, Viscomi CM. Intrathecal lipophilic opioids as adjuncts to surgical spinal anesthesia. *Regional anesthesia and pain medicine.* 1999 May 1;24(3):255-63.
- 16-Sawi W, Choy YC. A comparative study of post operative analgesia, side effects profile and patient satisfaction using intrathecal fentanyl with and without morphine 0.1 mg in caesarean section. *Middle East J Anaesthesiol.* 2013 Feb 1;22(1):21-6.
- 17-Yesuf KA, Gebremedhn EG, Melkie TB. Analgesic effect of intrathecal fentanyl as an adjuvant to spinal anaesthesia in comparison with spinal anaesthesia with bupivacaine only for mothers delivered by emergency cesarean section. *J Anesth Crit Care Open Access.* 2017;7(5):00278.
- 18-Prin M, Guglielminotti J, Moitra V, Li G. Prophylactic ondansetron for the prevention of intrathecal fentanyl-or sufentanil-mediated pruritus: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesia & Analgesia.* 2016 Feb 1;122(2):402-9.
- 19-Palmer CM, Cork RC, Hays R, Van Maren G, Alves D. The dose-response relation of intrathecal fentanyl for labor analgesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists.* 1998 Feb 1;88(2):355-61.
- 20-Asokumar B, Newman LM, McCarthy RJ, Ivankovich AD, Tuman KJ. Intrathecal bupivacaine reduces pruritus and prolongs duration of fentanyl analgesia during labor: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesia & Analgesia.* 1998 Dec 1;87(6):1309-15.
- 21-Lopes GS, Bielinski S, Moyer AM, Jacobson DJ, Wang L, Jiang R, Larson NB, Miller VM, Zhu Y, Cavanaugh DC, St Sauver J. Sex differences in type and occurrence of adverse reactions to opioid analgesics: a retrospective cohort study. *BMJ open.* 2021 Jun 1;11(6):e044157.
- 22-Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Payne R, Obbens EA. Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. *Drug Safety.* 2003 Nov;26:951-73.
- 23-Reich A, Szepletowski JC. Opioid-induced pruritus: an update. *Clinical and experimental dermatology.* 2010 Jan 1;35(1):2-6.
- 24-Shen Z, Li W, Chang W, Yue N, Yu J. Sex differences in chronic pain-induced mental disorders: Mechanisms of cerebral circuitry. *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2023 Feb 20;16:1102808.
- 25-Fang S, Qin Y, Yang S, Zhang H, Zheng J, Wen S, Li W, Liang Z, Zhang X, Li B, Huang L. Differences in the neural basis and transcriptomic patterns in acute and persistent pain-related anxiety-like behaviors. *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2023 May 26;16:1185243.
- 26-Morgan MM, Ataras K. Sex differences in the impact of pain, morphine administration and morphine withdrawal on quality of life in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2022 Sep 1;219:173451.
- 27-Youssef N, Orlov D, Alie T, Chong M, Cheng J, Thabane L, Paul J. What epidural opioid results in the best analgesia outcomes and fewest side effects after surgery?: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesia & Analgesia.* 2014 Oct 1;119(4):965-77.
- 28-Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramer MR, Warner DS, Warner MA. Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomized trials. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists.* 2009 Aug 1;111(2):406-15.
- 29-Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: a review. *Journal of clinical anesthesia.* 2003 May 1;15(3):234-9.
- 30-Bromage PR, Camporesi EM, Durant PA, Nielsen CH. Rostral spread of epidural morphine. *Anesthesiology.* 1982 Jun;56(6):431-6.
- 31-Sultan P, Gutierrez MC, Carvalho B. Neuraxial morphine and respiratory depression: finding the right balance. *Drugs.* 2011 Oct;71:1807-19.
- 32-Waxler B, Dadabhoy ZP, Stojiljkovic L, Rabito SF, Wartier DC. Primer of postoperative pruritus for anesthesiologists. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists.* 2005 Jul 1;103(1):168-78.
- 33-Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain.* 1988 May 1;33(2):149-60.
- 34-Scott PV, Fischer HB. Spinal opiate analgesia and facial pruritus: a neural theory. *Postgraduate Medical Journal.* 1982 Sep;58(683):531-5.
- 35-Jennett S. *Churchill Livingstone's Dictionary of Sport and Exercise Science and Medicine E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2008 Apr 1.