

اثر افزودن مورفین بر روی بویپواکاین ۰/۵٪ برای بی دردی داخل فضای جنبی بعد از اعمال جراحی کلیه

دکتر ابراهیم حسینی^۱، دکتر میر موسی آقداشی^۲، دکتر رحمان عباسی وش^۳، دکتر فرهاد حشمتی^۴

تاریخ دریافت 84/9/15 - تاریخ پذیرش 85/8/17

چکیده

پیش زمینه و هدف: بی دردی داخل فضای جنبی با استفاده از بی حس کننده های موضعی یکی از روش های کنترل درد بعد از عمل می باشد، که در اعمال جراحی مربوط به قسمت فوقانی شکم، قفسه سینه یا ناحیه کلیه به کار می رود. در این مطالعه، ما اثر افزودن مورفین داخل فضای جنبی را در بهبود بی دردی با روش فوق بررسی کردیم.

مواد و روش ها: ۳۰ بیمار ASA I ۲۰ تا ۵۰ ساله که جهت اعمال جراحی اکتیو کلیه مراجعه کرده بودند، به طور تصادفی به دو گروه شاهد و مطالعه تقسیم شدند. در گروه مطالعه برای بی دردی بعد از عمل بویپواکاین ۰/۵٪ همراه با مورفین و در گروه شاهد بویپواکاین، همراه با سالین نرمال داخل فضای جنبی تزریق شد. بی دردی بعد از عمل (با استفاده از روش ارزیابی کلامی شدت درد) و میزان مورفین داخل وریدی مصرف شده در طول روز اول بعد از عمل، در دو گروه با هم مقایسه گردید.

یافته ها: میانگین ارزیابی کلامی شدت درد در طی ۶ ساعت بعد از عمل در گروه شاهد و مطالعه به ترتیب ۲/۲۶ و ۱/۵۳ بود ($P < 0.05$). نتایج حاصل در ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل نیز اختلاف معنی داری را نشان می دهند. میانگین مصرف مورفین سیستمیک (بر حسب میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن)، در گروه شاهد و مطالعه در ۲۴ ساعت بعد از عمل به ترتیب 0.33 ± 0.11 و 0.24 ± 0.09 بود ($p > 0.05$).

بحث و نتیجه گیری: افزودن مورفین به بویپواکاین داخل فضای جنبی باعث بهبود کیفیت بی دردی در دوره ۲۴ ساعت اول بعد از عمل می گردد. اگر چه به نظر می رسد مصرف مورفین سیستمیک در طول ۲۴ ساعت اول بعد از عمل، تغییری نمی کند.

کل واژگان: درد بعد از عمل، بی دردی داخل فضای جنبی، بویپواکاین، مورفین

مجله پزشکی ارومیه، سال هجدهم، شماره اول، ص ۳۷۲-۳۶۷، بهار ۱۳۸۶

آدرس مکاتبه: ارومیه - بیمارستان امام خمینی - بخش بی هوشی - شماره تماس ۰۹۱۴۳۸۸۶۱۵۸

E-mail: ehassani@umsu.ac.ir

۱. استاد یار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره) ارومیه (نویسنده مسئول)
۲. استاد یار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، مرکز آموزشی درمانی شهید مطهری ارومیه
۳. استاد یار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره) ارومیه
۴. دانشیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره) ارومیه

مقدمه

درد بعد از عمل یکی از مشکلات مهم در اداره و مراقبت بیماران جراحی می باشد. یکی از روش های کنترل درد بعد از عمل استفاده از بی حسی داخل فضای جنبی^۱ می باشد استفاده از کاتتر داخل فضای جنبی برای کنترل درد بعد از عمل، اولین بار در سال ۱۹۸۶ توسط Reiestad و Stromskag توصیف شد (۱). استفاده از این روش به صورت یک طرفه در کنترل درد بعد از اعمال جراحی کله سیستکتومی، ماستکتومی، نفرکتومی و دیگر اعمال جراحی مربوط به کلیه موفقیت آمیز بوده است (۲).

از مزایای این روش می توان به سهولت انجام تکنیک و تهاجمی بودن کمتر آن نسبت به برخی از روش های دیگر بی دردی بعد از عمل (مثل روش بی دردی داخل فضای اپیدورال و بلوک اعصاب بین دنده ای) (۳،۴)، عدم وجود تغییرات همودینامیک (۵،۶)، بهبود ظرفیت ها و معیارهای تنفسی (به خصوص نسبت به روش تزریق داروهای اوپیویدی) (۷،۸) و کاهش پاسخ های آندوکرینی (۸) اشاره کرد.

علی رغم وجود مطالعات زیاد در خصوص روش بی دردی داخل فضای جنبی با استفاده از بی حس کننده های موضعی، تحقیقات در مورد اثر افزودن مورفین محدود می باشد. فرضیه ای که در ابتدا برای ما ایجاد شد این بود که، اولاً با توجه به جذب تدریجی بی حس کننده موضعی به داخل سیستم عروقی در فضای جنب، انتظار می رود مورفین نیز در اثر برداشت خونی آن، به تدریج از فضای داخل جنبی وارد سیستم عروقی شده و از طریق سیستمیک بی دردی حاصل از اثر بیحس کننده موضعی را افزایش دهد. ثانیاً از آنجا که برخی از مطالعات نشان می دهد، قسمتی از اثرات بی دردی داروهای اوپیویدی از جمله مورفین، از طریق مکانیسم های محیطی اعمال می شوند (۹)، و از سوی دیگر اوپیویدها اثرات شبیه بی حس کننده موضعی از خود نشان می دهند (۱۰)، شاید این دو اثر باعث تشدید اثرات بی دردی حاصل از وجود بی حس کننده موضعی در داخل فضای جنبی گردد. از سوی دیگر وجود مقالات متعدد در خصوص بی دردی ناشی از تزریق داخل مفصلی مورفین (۱۱، ۱۲) فرضیه ما را تقویت می کند.

مواد و روش

پس از تایید کمیته پژوهشی و کمیته اخلاقی دانشگاه، این مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی دو سوکور بر روی ۳۰ بیمار ۲۰ تا ۵۰ سال در کلاس ASA I که کاندیدای اعمال جراحی کلیه (نفرکتومی، نفرولیتوتومی، پیلولیتوتومی و ...) بودند، طراحی و انجام شد. اساس انتخاب حجم نمونه ۳۰ نفری برای این مطالعه، مراجعه به مطالعات مشابه در این زمینه بود. این ۳۰ نفر با روش نمونه گیری غیر احتمالی آسان^۲ وارد مطالعه شده و بیماران پس از اخذ رضایت با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه مساوی ۱۵ نفری شاهد و مطالعه تقسیم شدند. البته بیماران از تعلق خود به گروه شاهد یا مطالعه آگاه نبودند و نیز فرد ارزیابی کننده علایم حیاتی، شدت درد و میزان مصرف سیستمیک مورفین هم از تعلق بیمار به گروه شاهد یا مطالعه اطلاعی نداشت.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: وجود زمینه اختلال انعقادی، سابقه جراحی قفسه سینه، سابقه بیماری پرده جنب، طولانی شدن مدت عمل (بیشتر از ۳ ساعت)، معیار توده بدن^۳ بیشتر از ۲۸ در مردان و بیشتر از ۲۷ در زنان، اعتیاد به مواد مخدر، بیماران شدیداً مضطرب و بیماران دارای سابقه مصرف داروهای ضد اضطراب و آرامبخش.

تمام بیماران پیش دارو (۲mg) میدازولام و ۱/۵ µg/kg فنتانیل داخل وریدی دریافت کردند. همچنین روش القای بی هوشی (تیوپتال سدیم ۴-۵mg/kg و سوکسینیل کولین با دوز ۱/۵mg/kg داخل وریدی) و نگهداری بی هوشی (مخلوط گازهای O₂/N₂O با نسبت ۱:۱ و با جریان گاز تازه ۶ لیتر در دقیقه همراه با هوشبر استنشاقی هالوتان با غلظت نسبی حدود ۰/۴ تا ۰/۷٪) در تمام بیماران یکسان بود.

در انتهای عمل بعد از پانسمان محل برش جراحی و پیش از اصلاح وضعیت بیمار از حالت خوابیده به پهلو به حالت خوابیده به پشت، تحت شرایط استریل با استفاده از سوزن Tuohy شماره ۱۸ (Mini Tray For Epidural Anesthesia; VYGON) و از طریق فضای بین دنده ای هفتم (یا فاصله ۸-۱۰cm از خط وسط و از لبه فوقانی دنده تحتانی)، کاتتر داخل فضای جنبی برای بیمار تعبیه شد. پس از خارج

^۲ Convenience

^۳ body mass index

^۱ Interpleural analgesia

میانگین شدت درد در ۶ ساعت بعد از عمل در گروه شاهد عدد ۲/۲۷ و در گروه مطالعه عدد ۱/۵۳، بود که این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار می باشد ($p < 0.05$).

در ساعات ۱۲ و ۲۴ بعد از عمل نیز نتایج مشابهی به دست آمد. به طوری که در ۱۲ ساعت بعد از عمل میانگین شدت درد در گروه شاهد عدد ۲/۰۷ و در گروه مطالعه عدد ۱/۱۳، و در ۲۴ ساعت بعد از عمل این میانگین در گروه های شاهد و مطالعه به ترتیب اعداد ۱/۵۳ و ۰/۸۷ بود ($p < 0.05$) (جدول ۲). در این مطالعه، مقایسه و آنالیز آماری میزان مصرف مورفین سیستمیک در دوره پیرامون عمل در بین دو گروه حاکی از معنی دار نبودن اختلاف در بین دو گروه است. میانگین مصرف مورفین سیستمیک (داخل وریدی) در ۶ ساعت بعد از عمل در گروه شاهد و مطالعه به ترتیب، ۰/۳۱ و ۰/۲۱ میلی گرم به ازای گیلوگرم وزن بدن؛ در ۱۲ ساعت بعد از عمل، به ترتیب ۰/۶۷ و ۰/۴۹ میلی گرم به ازای گیلوگرم وزن بدن؛ و در نهایت در ۲۴ ساعت بعد از عمل به ترتیب ۰/۱۷ و ۰/۰۹۶ میلی گرم به ازای گیلوگرم وزن بدن بود ($p > 0.05$) (جدول ۳).

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین سن، وزن و معیار توده بدن ($BMI^{\dagger}$) و توزیع جنسی بیماران در بین دو گروه

	سن [†] (سال)	جنس [‡]		وزن [†] (کیلو گرم)	BMI^* (kg/cm^2)
		مرد (نفر)	زن (نفر)		
گروه شاهد	۳۴/۶	۸	۷	۶۹/۸	۲۵/۲۷
گروه مطالعه	۳۶/۵	۹	۶	۷۱/۳	۲۵/۱۴

†. با استفاده از آزمون Student T test و $p > 0.05$

‡. با استفاده از آزمون Mann-Whitney U و $p > 0.05$

*. Body mass index

کردن لوله داخل تراشه و اصلاح وضعیت بیمار، محلول بی حس کننده در گروه مطالعه [بوپروکائین ۰/۵% (Bucain®) ساخت شرکت Curasan) با حجم ۲۰ ml به اضافه ۰/۵ mg/kg (۰/۵ ml/kg) از محلول (۱ mg/ml) مورفین (ساخت شرکت البرز درمان) و در گروه شاهد (بوپروکائین ۰/۵% با حجم ۲۰ ml به اضافه ۰/۵ ml/kg محلول سالین نرمال) را از طریق کاتتر به داخل فضای جنبی تجویز کردیم.

سپس بیماران به ریکاوری منتقل شده و بعد از تثبیت علائم حیاتی و عدم وجود عارضه خاص، پس از ۳۰ دقیقه به بخش انتقال یافتند. در بخش نیز بر اساس درخواست بیمار در هنگام درد ۰/۵ mg/kg مورفین داخل وریدی به بیمار تجویز می شد. فرد ارزیابی کننده متغیر ها، در زمان های ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل، بر بالین بیمار حاضر شده، پس از ارزیابی و ثبت شدت درد بیمار و میزان مورفین مصرف شده در بخش، دوز دوم (۶ ساعت) و سوم (۱۲ ساعت بعد از عمل) محلول بی حس کننده را با همان ترکیب و مقدار قبلی برای بیماران هر گروه (بدون آن که از محتوای سرنگ مطلع باشد)، از طریق کاتتر فضای داخل جنبی، به بیماران تجویز می کرد. ما در مطالعه خود برای ارزیابی شدت درد از روش درجه بندی کلامی درد^۱ بر اساس پاسخ کلامی بیمار، استفاده کردیم. به طوری که برای پاسخ بدون درد (None)، عدد ۰؛ درد خفیف (Mild)، عدد ۱؛ درد متوسط (Moderate)، عدد ۲؛ درد شدید (Severe)، عدد ۳؛ درد خیلی شدید (Very Severe)، عدد ۴، در نظر گرفتیم.

در نهایت، اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS تحت آنالیز آماری (در مورد متغیرهای با توزیع نرمال، آزمون Student's t-test و در مورد متغیرهای بدون توزیع نرمال، آزمون Mann-Whitney U) قرار گرفت.

یافته ها

میانگین سن، وزن، معیار توده بدن (Body Mass Index) و توزیع جنسی بیماران در بین دو گروه اختلاف معنی داری نداشتند ($p > 0.05$) (جدول ۱). مدت زمان عمل هم در تمام بیماران کمتر از ۳ ساعت بود.

¹ Verbal pain score - VPS

نظر اثر افزایش سن روی سشیتولوژی غیر طبیعی سرویکس ارتباط آماری معنی دار به دست نیامد. از نظر تاثیر پاریتی، مصرف سیگار، دفعات ازدواج، ازدواج در سن کمتر از ۱۷ سال و مصرف متناوب یا متوالی OCP بر روی سشیتولوژی غیرطبیعی سرویکس در هیچ یک از دو گروه تفاوت آماری معنی دار به دست نیامد ($p < 0.05$).

برای بررسی تاثیر سن در نتایج سشیتولوژی افراد هر گروه به دو رده سنی ۴۰ سال یا بالاتر و زیر ۴۰ سال تقسیم شدند. در افراد بالای ۴۰ سال گروه مصرف کننده ۵۷ OCP مورد ($19/9\%$) سشیتولوژی طبیعی و ۵ مورد ($8/1\%$) سشیتولوژی غیر طبیعی گزارش شد. طبق آزمون کای اسکوتر تفاوت معنی دار بین سن بالای ۴۰ سال و درصد فراوانی سشیتولوژی غیر طبیعی مشاهده گردید ($p > 0.05$)، (جدول شماره ۲). در بررسی گروه شاهد از

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین عددی شدت درد در زمان های مختلف بعد از عمل در بین دو گروه شاهد و مطالعه

میانگین عددی شدت درد	SD	SE	p value
گروه شاهد	۲/۲۷	۰/۱۵	0.015 [†]
	۱/۵۳	۰/۱۹	
گروه مطالعه	۲/۰۷	۰/۱۸	0.001 [‡]
	۱/۱۳	۰/۱۷	
گروه شاهد	۱/۵۳	۰/۱۳	0.009 [‡]
	۰/۸۷	۰/۱۹	

†. با استفاده از آزمون Mann-Whitney U

‡. با استفاده از آزمون Student T test

جدول شماره ۳: میانگین مورفین سیستمیک مصرف شده (mg/Kg) در زمان های مختلف بعد از عمل در بین دو گروه

میانگین مورفین سیستمیک مصرف شده (mg/kg)	SD	SE	p value
گروه شاهد	۰/۳۱	۰/۰۲۴	0.352 [†]
	۰/۲۱	۰/۰۲۳	
گروه مطالعه	۰/۰۶۷	۰/۰۰۸	0.107 [‡]
	۰/۰۴۹	۰/۰۰۶	
گروه شاهد	۰/۱۱۷	۰/۰۰۸	0.051 [‡]
	۰/۰۹۶	۰/۰۰۶	

†. با استفاده از آزمون Mann-Whitney U

‡. با استفاده از آزمون Student T test

بحث و نتیجه گیری

با این وجود در هر ۳ مرحله (۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل) که درد بیماران بررسی شده است، شدت درد بیماران گروه مطالعه در مقایسه با گروه شاهد کمتر بود. در سال ۲۰۰۳، Demian و همکارانش در مصر در تحقیق مشابهی اثرات بیدردی بعد از عمل مخلوط دارویی بیوپواکائین با مورفین در روش دو طرفه داخل فضای جنبی را با روش ثابت شده بی درد اپیدورال مقایسه کردند (۱۳). آنها که

این مطالعه نشان داد که افزودن مورفین با دوز ۰/۰۵mg/kg به محلول بیوپواکائین در بی دردی داخل فضای جنبی، باعث بهبود کیفیت بی دردی بعد از عمل در جراحی های مربوط به کلیه می شود. البته در این مطالعه بیماران تنها در یک دوره ۲۴ ساعت بعد از عمل مورد ارزیابی قرار گرفته اند و در روزهای دوم و سوم بعد از عمل شدت درد بیماران بررسی نشده است.

مطالعه خود را در اعمال جراحی فوقانی شکم طراحی کرده بودند، دریافتند که، در روش بی دردی داخل فضای جنبی دو طرفه نیز، مخلوط دارویی مورفین و بویپروکائین منجر به بی دردی قابل قبولی همانند روش اپیدورال می شود. آنها نتیجه گرفتند که، در اعمال جراحی فوقانی شکم، زمانی که روش های دیگر بی دردی، منع مصرف داشته باشد، این روش می تواند بی دردی مناسبی ایجاد بکند.

Erolcay و همکارانش نیز در ترکیه از مورفین داخل فضای جنبی (با دوز 0.3 mg/kg) به عنوان بی دردی Preemptive استفاده کردند (۱۴).

از سوی دیگر، Schulte-Steinberg H و همکارانش مطالعه دو سوکوری بر روی ۱۱۰ بیماری که تحت عمل جراحی کوله سیستکتومی با روش لاپاراسکوپي قرار گرفته بودند، انجام دادند. آنها که در مطالعه خود از مورفین 5 mg داخل 30 ml سالین استفاده کرده بودند، نتوانستند اثرات بی دردی قابل توجه مورفین داخل فضای جنبی را نشان دهند. به گمان محققین فوق، علت عدم تأثیر مورفین داخل فضای جنبی، وجود پرده جنب جداری سالم و بدون التهاب می باشد که به عنوان یک سد در برابر مولکول های مورفین عمل کرده و مانع رسیدن مولکول های اوپیویدی به گیرنده های محیطی اوپیویدی می گردد (۱۵). شاید دوز و غلظت کم مورفین در مطالعه مذکور از علت عدم بروز اثرات بی دردی داخل فضای جنبی مورفین بوده است. در صورتی که مطالعه ما با دوزی تقریباً ۲ برابر مطالعه فوق، اثرات بهبود بی دردی با مورفین داخل فضای جنبی را نشان می دهد.

در سال ۱۹۹۵ Stobie و همکارانش در یک مطالعه حیوانی بر روی ۱۸ سگ، اثرات بی دردی مورفین عضلانی، داخل فضای جنبی و بویپروکائین داخل فضای جنبی، به دنبال توراکتومی را مورد بررسی قرار دادند. آنها نشان دادند که، از لحاظ درجه بندی درد، ۳ گروه مشابه بوده و از سوی دیگر، تجویز داخل فضای جنبی مورفین از لحاظ ایجاد بی دردی یا عملکرد ریوی، مزیتی نسبت به روش داخل عضلانی ندارد (۱۶). در سال ۱۹۹۲ Welte M و همکارانش نیز در یک مطالعه مشابه انسانی بر روی بیماران توراکتومی شده، اثرات بی دردی مورفین داخل وریدی و داخل فضای جنبی را مشابه یافته بودند (۱۷).

اگر چه ما در مطالعه خود قصد نداشتیم اثر مورفین داخل فضای جنبی را با مورفین سیستمیک مقایسه کنیم، اما بیان یک مسأله در خصوص مطالعات فوق را ضروری می دانیم. کاربرد بی دردی بعد از عمل با روش داخل فضای جنبی، در اعمال جراحی قفسه سینه (توراکتومی ها) اغلب با موفقیت همراه نبوده است (۲). علل احتمالی در این زمینه وجود مایع در داخل فضای جنب (ثانویه به بیماری زمینه ای یا تکنیک جراحی) و رقیق شدن ماده بی حس کننده، و نیز وجود لوله قفسه سینه^۲ و خروج ماده بی حس کننده از طریق این لوله درون فضای داخل جنبی است (۱۸). بنابراین، اگر در اعمال توراکتومی، اثر مورفین داخل فضای جنبی تقریباً مشابه مورفین سیستمیک است، شاید اثر مورفین داخل فضای جنبی در اعمال جراحی کلیه بیشتر از مورفین سیستمیک تظاهر کند. در مطالعه حاضر میزان مصرف مورفین سیستمیک در بین دو گروه اختلاف معنی داری را نشان نداد. به نظر می رسد علت آن این است که، اغلب در چنین مطالعاتی میزان مصرف ضد درد سیستمیک بر حسب مصرف آن از طریق روش بی دردی تحت کنترل بیمار PCA^۳ سنجیده می شود، و ما در مطالعه خود از این روش استفاده نکرده ایم. ما میزان مصرف ضد درد سیستمیک (دوزهای 0.5 mg/kg مورفین داخل وریدی - تزریق آهسته) را بر اساس درخواست بیمار و از سوی دیگر، دخالت پرستار قرار داده بودیم. این روش در مقایسه با روش تجویز با PCA، از

دقت و حساسیت کمتری برخوردار است. بنابر این، به نظر می رسد نتایج حاصل از این مطالعه در رابطه با میزان مصرف اوپیوید سیستمیک قابل تعمیم نبوده و نیاز به مطالعات بیشتر و دقیق تری است. از طرف دیگر، شاید حجم نمونه مطالعه حاضر کم بوده است و احتمالاً مطالعات دیگر با حجم نمونه بزرگتر می توانند نتایج دیگری را نشان دهند. به نظر می رسد هنوز نیاز به طراحی و انجام تحقیقاتی دیگری در خصوص اثر افزودن داروهای اوپیویدی دیگر (نظیر فنتانیل، سوفتانیل و پتیدین) به رژیم بی دردی داخل فضای جنبی می باشد. همچنین، توصیه می کنیم برای بررسی اثر اوپیوید داخل فضای

^۲ Chest tube

^۳ Patient Control Analgesiaz

^۱ Pain score

بعد از عمل با تکنولوژی PCA استفاده شود.

جنبی بر میزان مصرف ضد درد سیستمیک، از روش کنترل درد

References:

01. Wedel DJ, Horlocker TT. Nerve blocks. In: Miller R, Editor. Miller's Anesthesia. 6th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. P. 1686-1717.
02. Strichartz GR, Brede CB. Local Anesthetics. In: Miller R, Editor. Miller's Anesthesia. 6th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. P. 573-603.
03. Ohlmer A, Leger R, Scheiderer U, Elfeldt R, Wulf H. Pain therapy after thoracotomies-systemic patient-controlled analgesia (PCA) with opioid versus intercostal block and interpleural analgesia. *Anaesth Reanim* 1997; 22:159-63.
04. Main A. Interpleural analgesia in the management of esophageal perforation. *Reg Anesth* 1997; 22:185-7.
05. Orliaguet G, Carli P. Intrapleural analgesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13:233-47.
06. Stromskag KE, Pillgram-Larsen J, Reiestad F, Steen PA. Hemodynamic effects of interpleural analgesia in pigs. *Acta Anaesth Scand* 1990; 34:342-5.
07. VadeBoncouer TR, Riegler FX, Gautt RS, Weinberg GL. A randomized, double-blind comparison of the effects of interpleural bupivacaine and saline on morphine requirements and pulmonary function after cholecystectomy. *J Anesth* 1989; 71:339-43.
08. Rademaker BM, Sih IL, Kalkman CJ, Henny CP, Filedt Kok JC, Endert E, et al. Effects of interpleurally administered bupivacaine 0.5% on opioid analgesic requirements and endocrine response during and after cholecystectomy: A randomized double-blind controlled study. *Acta Anaesth Scand* 1991; 35:108-12.
09. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 1995; 332: 1685.
10. Frank GB. Stereospecific opioid drug receptors on excitable cell membranes. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63:1023.
11. Reuben SS, Connelly NR. Postarthroscopic meniscus repair analgesia with intraarticular ketorolac or morphine. *Anesth-Analg* 1996; 82: 1036-9.
12. Jaureguito JW, Wilcox JF, Cohn SJ. A comparison of intraarticular morphine and bupivacaine for pain control after outpatient knee arthroscopy. A prospective, randomized, double-blinded study. *Am J Sports Med* 1995; 23: 350-3.
13. Demian AD, Wahba AM, Atia EM. Bilateral interpleural versus lumbar epidural bupivacaine-morphine analgesia for upper abdominal surgery. *M E J Anesth* 2003; 17:347-58.
14. Erolcay H, Yuceyar L. Intravenous patient-controlled analgesia after thoracotomy: a comparison of morphine with tramadol. *Eur J Anaesth*. 2003; 20:141-6.
15. Schulte-Steinberg H, Weninger E, Jokisch D, Hofstetter B, Misera A, Lange V, et al. Intraperitoneal versus interpleural morphine or bupivacaine for pain after laparoscopic cholecystectomy. *J Anesth* 1995; 82:634-40.
16. Stobie D, Caywood DD, Rozanski EA, Bing DR, Dhokarika P, Raffae MR et al. Evaluation of pulmonary function and analgesia in dogs after intercostals thoracotomy and use of morphine administered intramuscularly or intrapleurally and bupivacaine administered intrapleurally. *Am J Vet Res* 1995; 56:1098-109.
17. Welte M, Haimerl E, Groh J, Briegel J, Sunder-Plassmann L, Herz A, et al. Effect of interpleural morphine on postoperative pain and pulmonary function after thoracotomy. *Br J Anaesth* 1992; 69:637-9.
18. Wilson WC, Benumof JL. Anesthesia for thoracic surgery. In: Miller R, Editor. Miller's Anesthesia. 6th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. P. 1847-1939.