

# مقایسه اثرات تزریق داخل مفصل مسکن‌های مخدر در تسکین درد بعد از عمل مینیسکتومی زانو با آرتروسکوپ

دکتر حمیدرضا آرتی<sup>۱</sup>، دکتر سعید ابریشم‌کار<sup>۲</sup>، دکتر محمود رفیعیان<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> استادیار گروه ارتوپدی، <sup>۲</sup> استادیار گروه جراحی مغز و اعصاب، <sup>۳</sup> دانشیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد

مجله پزشکی هرمزگان سال نهم شماره چهارم زمستان ۸۴ صفحات ۲۴۶ - ۲۴۱

## چکیده

**مقدمه:** عمل مینیسکتومی زانو با آرتروسکوپ سبب ایجاد پیامهای درد گشته و در صورت عدم تسکین، منجر به دردی شدید و طولانی مدت می‌گردد که می‌تواند شروع بازتوانی بیمار را تا دو هفته به تأخیر اندازد. اثرات کاهش درد پس از تزریق داخل مفصلی بعضی از داروهای مسکن دیده شده است. هدف این پژوهش مقایسه اثر تزریق داخل مفصلی مخدرها (مرفین، پتیدین، متادون) در تسکین درد بعد از عمل آرتروسکوپی زانو است.

**روش کار:** در این کار آزمایی بالینی ۱۱۰ بیمار بالغ دارای پارگی مینیسک بصورت تصادفی در چهار گروه قرار گرفتند. تمام بیماران یک تزریق داخل مفصلی شامل ۹/۵ میلی‌لیتر از محلول بوپیواکائین همراه با اپی‌نفرین با غلظت ۲۰۰/۰۰۰:۱ در خاتمه عمل دریافت داشتند و بقیه ۰/۵ میلی‌لیتر از حجم خالی سرنگ ۱۰CC با یکی از سه محلول زیر پر و تزریق شد.

گروه ۱: شامل ۲۸ بیمار، ۵mg متادون، گروه ۲: شامل ۲۷ بیمار، ۵mg مرفین، گروه ۳: شامل ۲۸ بیمار ۰/۵ میلی‌لیتر از محلول نرمال سالین و گروه ۴: شامل ۲۷ بیمار، ۵۰mg پتیدین دریافت کردند. پس از آن تمام داروهای مسکن بر اساس نیاز بیمار، تجویز و ثبت شد و معادل مرفین آن محاسبه گردید. متغیرهای ویژه اندازه گیری شده شامل نیاز بیمار به مسکن در خلال دوران بستری و مراجعات سرپایی از زمان ترخیص تا هفت روز بعد از عمل و امتیاز درد (Pain Scores) بودند. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS 12 توسط آزمون‌های آماری  $X^2$  و آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شدند.

**نتایج:** نیاز بیماران به تجویز داروی مسکن در بیماران بستری ( $P < 0/05$ ) و مراجعات سرپایی بعدی آنها ( $P < 0/05$ ) در مقایسه با سایر گروهها بطور شاخصی کمتر بود و کلاً عارضه‌ای در این بیماران مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** مرفین با دوز ۵ میلی‌گرم داروی مطمئنی در تسکین دردهای بعد از آرتروسکوپی مینیسکتومی زانو است و توصیه می‌شود به داروی بی‌حس‌کننده موضعی، بعد از عمل آرتروسکوپی مینیسکتومی اضافه شود.

**کلیدواژه‌ها:** آرتروسکوپی - داروهای مخدر - متادون

نویسنده مسئول:

دکتر محمود رفیعیان

دانشکده پزشکی - گروه

فارماکولوژی دانشگاه علوم

پزشکی شهرکرد

شهرکرد - ایران

تلفن ۰۵۲۱ ۳۳۳۰۰۲۸۱ ۹۸+

پست الکترونیکی:

Rafieian@yahoo.com

دریافت مقاله: ۸۴/۴/۲۱ اصلاح نهایی: ۸۴/۱۰/۲۵ پذیرش مقاله: ۸۴/۱۲/۱۰

## مقدمه:

موضعی به داخل مفصل استفاده می‌شود ولی امروزه توصیه به استفاده از روشهای ترکیبی (multimodal analgesia) می‌گردد تا از اثرات سینرژیک داروها با حداقل دوز تجویزی استفاده گردد (۲). اثر کاهش درد بعضی از داروهای مسکن در درد بعد از عمل

مینیسکتومی زانو با آرتروسکوپ عملی شایع می‌باشد که همراه با درد بعد از عمل است و این درد مهمترین عامل پیشگیری‌کننده از انجام بازتوانی بیمار می‌باشد (۱). در این عمل معمولاً از تزریق داروهای بی‌حس‌کننده

آرتروسکوپی و از جمله اثر مسکن های مخدر به تنهایی و یا همراه با بی‌حس‌کننده‌های موضعی در آرتروسکوپی زانو شامل مینیسکتومی و بازسازی لیگمان مقاطع قدامی نشان داده شده است (۳،۴). مرفین، متادون و پتیدین از جمله مسکن های مخدر هستند که برای این منظور مورد بررسی قرار گرفته اند (۵،۶،۷). دوز تزریق داخل مفصلی مرفین در مقالات مختلف متفاوت ذکر شده است (۸،۹).

متادون یک داروی مسکن قوی و طویل‌الثر با تمایل و فعالیت زیاد در سطح گیرنده‌های اپیوئیدی است که به علت پیوند زیاد به پروتئین و خاصیت جذب اندک در لیپیدهای سرم، نیمه عمر آن حدود ۳۵ ساعت است (۱۰). هنگام تزریق داخل مفصلی متادون، اثرات تسکین دهنده درد آن بیش از ۲۴ ساعت به طول می انجامد. پتیدین نیز یک داروی مسکن اپیوئیدی با نیمه عمر ۴ ساعت است که به هنگام تزریق داخل مفصلی اثر تسکین درد آن ۱۶-۱۲ ساعت بطول می انجامد و منجر به تسکین پایدار درد و کاهش نیاز به مسکن می شود (۱۰). اگر چه در مطالعات متعدد تأثیر اثر ضد درد اپیوئیدهای مختلف مورد بررسی قرار گرفته است ولی با توجه به بررسی های به عمل آمده هیچگونه پژوهشی درباره مقایسه اثرات تزریق داخل مفصلی مرفین، پتیدین و متادون انجام نشده است. هدف پژوهش حاضر بررسی مقایسه ای اثرات تزریق داخل مفصلی مرفین، پتیدین و یا متادون در تسکین درد پس از آرتروسکوپی زانو به همراه بوپیواکائین و مقایسه اثرات آن با گروه کنترل (گروه دریافت کننده محلول نرمال سالین) است.

### روش کار:

در یک کار آزمایشی بالینی، تصادفی دو سویه کور کلیه بیمارانی که دچار پارگی مینیسک شده و بین سالهای ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۳ به مرکز پزشکی آیت الله کاشانی شهرکرد مراجعه کرده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. به کلیه بیماران اطلاعات کافی پیرامون نحوه تسکین درد بعد از عمل داده شد و از آنان رضایت نامه کتبی اخذ گردید. از ۱۶۸ بیمار مورد مطالعه، ۵۸ بیمار به علت داشتن

آسیب‌های متعدد یا عدم تمایل به ادامه همکاری و یا استفاده از تورنیکه در حین عمل از مطالعه خارج شدند و ۱۱۰ بیمار باقیمانده واجد معیارهای ورود و فاقد معیارهای خروج از مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه، سن بین ۱۸ تا ۶۵ سال، وجود وضعیت سلامتی در کلاس I یا II بر طبق معیارهای انجمن بیهوشی آمریکا (ASA) (۳) و امکان انجام عمل جراحی با بیهوشی عمومی بود. معیارهای خروج از مطالعه عبارتند از حساسیت به هر یک از مواد دارویی بکار رفته در مطالعه (بوپیواکائین، متادون، مرفین و پتیدین)، اعتیاد به مواد مخدر، سابقه درد مزمن، حاملگی یا شیردهی، استفاده از درن یا کاتتر بعد از عمل جراحی، مصرف داروهای مهارکننده آنزیم منوآکسیداز (به علت ایجاد سندرم مپریدین که می تواند منجر به کلاپس قلبی - عروقی و مرگ شود) (۱۱). استفاده پیش از عمل از داروهای اپیوئیدی یا دیگر مسکن ها، استفاده از تورنیکه در حین عمل جراحی و وجود مشکلات یا بیماریهایی که احتمالاً در نتیجه تحقیق تأثیر می‌گذارد، بود.

تمام بیماران تحت بیهوشی عمومی با یک روش استاندارد بیهوشی قرار گرفتند. قبل از عمل جراحی بیماران بصورت تصادفی در یکی از چهار گروه زیر قرار گرفته و تحت تزریق داخل مفصلی شامل، ۱۰ میلی‌لیتر محلول حاوی یکی از سه ترکیب ذکر شده به ترتیب زیر قرار گرفتند: در گروه ۱ بوپیواکائین ۰/۵٪ همراه با اپی‌نفرین ۲۰۰۰۰۰ : ۱ (۹/۵ میلی‌لیتر) و ۵ میلی‌گرم متادون (۰/۵ میلی‌لیتر). در گروه ۲ بوپیواکائین ۰/۵٪ همراه با اپی‌نفرین ۲۰۰۰۰۰ : ۱ (۹/۵ میلی‌لیتر) و ۵ میلی‌گرم مرفین (۰/۵ میلی‌لیتر). در گروه ۳: (گروه کنترل): بوپیواکائین ۰/۵٪ همراه با اپی‌نفرین ۲۰۰۰۰۰ : ۱ (۹/۵ میلی‌لیتر) و نرمال سالین (۰/۵ میلی‌لیتر) و در گروه ۴ بوپیواکائین ۰/۵٪ همراه با اپی‌نفرین ۲۰۰۰۰۰ : ۱ (۹/۵ میلی‌لیتر) و ۵۰ میلی‌گرم پتیدین (۰/۵ میلی‌لیتر) تزریق شد. تصادفی‌سازی مصرف دارو در داروخانه انجام می‌شد. یک سرنگ استریل ۱۰ میلی‌لیتری حاوی یکی از چهار ترکیب ذکر شده، پس از انجام آرتروسکوپی، از ناحیه

میلی‌گرم، در بین گروهها و همچنین ( $P < 0/05$ ) معنی دار در نظر گرفته شد (۱۳).

### نتایج:

از ۱۶۸ بیمار مورد مطالعه، ۵۸ بیمار به علت داشتن آسیب های متعدد یا عدم تمایل به ادامه همکاری و یا استفاده از تورنیکه در حین عمل از مطالعه خارج شدند. در مجموع ۱۱۰ بیمار وارد این مطالعه شدند که از آنها ۲۸ بیمار تحت تجویز داخل مفصلی متادون، ۲۷ بیمار تحت تجویز داخل مفصلی مرفین و ۲۸ بیمار در گروه تجویز نرمال سالین و ۲۷ بیمار در گروه تجویز پتیدین قرار گرفتند. اختلاف دموگرافیک شاخصی بین گروهها از نظر سن، قد، وزن و جنس بیماران یافت نشد. تمام اعمال جراحی نیز بدون بستن تورنیکه انجام شد. تجزیه و تحلیل نیاز به ترکیبات مسکن (با تبدیل به معادل مرفین) نشان‌دهنده اختلاف معنی‌داری در بین گروهها بود (جدول شماره ۱).

در مرحله اول مطالعه که دوره پس از بی‌هوشی تا هوشیاری کامل بیمار (recovery) بود و در آن اثر داروهای بیهوشی از بین می‌رفت تست توکی معیار درد را در گروه مرفین نسبت به گروه متادون، گروه پتیدین و یا گروه کنترل کمتر نشان داد ( $P < 0/05$ ). میانگین نیاز به مسکن بیماران بستری در گروه ۲ یا گروه تجویز مرفین نسبت به دیگر گروهها در این زمان کمتر بود ( $P < 0/05$ ). مقایسه بین گروهها در این مورد با استفاده از تست توکی اختلاف معنی داری را بین گروه تزریق متادون و یا گروه تزریق پتیدین و گروه کنترل نشان نداد.

در مرحله دوم مطالعه که پس از مرحله recovery تا هنگام ترخیص در روز اول پس از عمل بود، در گروه تجویز مرفین بطور شاخصی درد کمتری نسبت به گروه تجویز متادون، گروه تزریق پتیدین یا گروه کنترل وجود داشت ( $P < 0/05$ ). در مرحله سوم مطالعه که مراجعات سرپائی پس از ترخیص تا ۷ روز پس از عمل بود تجزیه و تحلیل میانگین نیاز به مسکن، اختلاف معنی داری را در بین گروهها نشان داد، بطوریکه نیاز به مسکن در گروه مرفین کمتر از دیگر گروهها ( $P < 0/05$ ) بود (جدول شماره ۱).

فوقانی- خارجی زانو تزریق شد. مواد درون هر سرنگ برای جراح، متخصص بیهوشی و بیمار ناشناخته بود. در داروخانه از یک لیست حاوی شماره سرنگ و ترکیبات درون آن جهت بررسی نهایی استفاده شد. ترکیبات دارویی مورد استفاده در درمان درد پس از عمل شامل تجویز مرفین داخل وریدی و قرصهای استامینوفن کدئین، در مدت بستری تمام بیماران بود که بر اساس نیاز بیمار تجویز می شد. دوز و نحوه تجویز ترکیب دارویی ثبت و دوز معادل مرفین داروی تجویز شده با در نظر گرفتن قدرت اثر ۱۰ میلی‌گرم مرفین سولفات=۱۰ میلی‌گرم متادون هیدروکلراید = ۱۰۰ میلی‌گرم پتیدین هیدروکلراید = ۲۰۰ میلی‌گرم کدئین و تجویز ۶۰۰ میلی‌گرم استامینوفن+۶۰ میلی‌گرم کدئین محاسبه گردید (۱۱،۱۲). امتیاز بیان درد (Verbal numeric rating scores) با هر درخواست مسکن و به فواصل هر ۴ ساعت ثبت می‌شد. در نخستین روز بعد از عمل تمام بیماران با دستور مصرف قرصهای استامینوفن کدئین برای تسکین درد ترخیص شدند. پس از ترخیص، بیمار زمان و میزان مصرف داروی مسکن را ثبت می‌کرد. یافته‌ها تا هفت روز پس از عمل ثبت شدند. تمام بیماران تحت رژیم فیزیوتراپی یکسانی قرار گرفتند. داده‌های یافت شده، توسط پرسشنامه و ابزار چک لیست جمع‌آوری شدند و سپس مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. داده‌های تصادفی با استفاده از آزمون کای اسکوار تجزیه و تحلیل شدند. نیاز به تجویز مسکن پس از عمل، امتیاز بیان درد و امتیاز انقباض عضله چهار سر ران (Quadriceps exercise contraction scores) با استفاده از آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شدند. هنگامی که آنالیز واریانس اختلاف شاخصی را بین گروهها نشان داد، از آزمون توکی (Tukey test) برای نشان دادن اختلاف بین گروهها استفاده شد. معیار میانگین رضایتمندی بیماران از تسکین درد بعد از عمل با استفاده از آزمون Kruskal - Wallis تجزیه و تحلیل شد. ۷ میلی‌گرم اختلاف در معادل مرفین و انحراف معیار ۸

آنالیز داده ها با استفاده از تست توکی اختلاف معنی داری را در این مورد بین گروه متادون و گروه کنترل یا گروه پتیدین و گروه کنترل نشان نداد.

جدول شماره ۱- میانگین نیاز به مسکن و امتیاز درد در بیماران تحت عمل آرتروسکوپی مینیسکتومی زانو

گروه	تعداد بیمار	امتیاز بیان درد پس از خاتمه بیهوشی تا هنگام هوشیاری کامل	میانگین $\pm$ انحراف معیار نیاز به مسکن در بیماران بستری	میانگین $\pm$ انحراف معیار نیاز سرپایی از هنگام ترخیص تا ۷ روز پس از عمل
۱ (متادون)	۲۸	$3/87 \pm 3/3$	$22 \pm 15/3$	$35 \pm 15/1$
۲ (مرفین)	۲۷	$2/32 \pm 3/4$	$10/5 \pm 9/4$	$23/5 \pm 16$
۳ (نرمال سالین)	۲۸	$5/4 \pm 3/3$	$21/4 \pm 13/3$	$38/1 \pm 19/6$
۴ (پتیدین)	۲۷	$3/41 \pm 2/3$	$23 \pm 17/2$	$34 \pm 14/3$

نیاز به مسکن در بیماران بستری و سرپایی و همچنین امتیاز بیان درد در بیماران گروه دریافت کننده مرفین (گروه ۲) نسبت به دیگر گروهها کمتر بود ولی اختلاف معنی دار نبود.

#### بحث و نتیجه گیری:

در مطالعه حاضر تجویز مرفین در مقایسه با گروه کنترل اثر تسکین بیشتری داشته است. از تزریق داخل مفصلی مرفین برای تسکین درد پس از مینیسکتومی قبلاً استفاده شده است. در مطالعه‌ای که بر روی ۲۰ بیمار پس از تزریق ۵ میلی‌گرم مرفین در ۱۱ نفر و تزریق محلول سالین در ۹ نفر دیگر بدنبال عمل باز سازی لیگمان متقاطع قدامی انجام شده، بیماران تحت درمان با مرفین معیار درد کمتری داشته و نیاز کمتری نیز به استفاده از ترکیبات مسکن در ۲۴ ساعت اول پس از عمل نسبت به گروه کنترل پیدا کردند (۵). نتایج مشابهی با استفاده از دوزهای مختلف تزریق داخل مفصلی مرفین (۲، ۱ و ۵ میلی‌گرم) یافت شده است (۶). گروهی که ۵ میلی‌گرم مرفین دریافت کرده بودند، نیاز کمتری به تجویز مسکن در ۲۴ ساعت اول پس از عمل داشته اند. تجویز داخل مفصلی مرفین در مقایسه با تزریق داخل وریدی نیز تسکین درد بهتری داشته و نیاز بعدی بیمار نیز به مسکن کمتر بوده است (۱۴).

تزریق داخل مفصلی مرفین اثرات طولانی مدت ضد درد به میزان ۸-۱۲ ساعت دارد. وجود گیرنده های

مرفینی در رشته‌های اعصاب محیطی به اثبات رسیده است. دو مکانیسم مسئول اثر ضد درد تجویز موضعی مرفین عبارتند از برداشته شدن غلاف عصبی در انتهای اعصاب که اجازه دسترسی آسان مواد مرفینی به گیرنده های عصبی را می‌دهد و وجود التهاب که سبب فعال شدن گیرنده های غیر فعال مرفینی شده و سبب افزایش پیوند بافتی موضعی به مواد مرفینی می‌گردد و هر دو این مکانیسم در عمل مینیسکتومی زانو با آرتروسکوپ ایجاد می‌شود (۷). تزریق مستقیم مرفین به داخل بافت ملتهب مینیسک یا سینوویوم سبب افزایش مدت و قدرت اثر آن می‌گردد (۴). ۱۰ دقیقه پس از باد کردن تورنیکه مواد مرفینی اثرات مسکنی شدیدی پیدا می‌کنند که احتمالاً به علت افزایش پیوند بافتی است (۷، ۱۵، ۱۶) و به همین علت در این پژوهش از تورنیکه استفاده نشد. عامل دیگری که بر اثربخشی تزریق داخل مفصلی مرفین اثر می‌گذارد دوز دارو است. دوز زیاد مرفین با اثر بر سیستم اعصاب مرکزی همراه است و تزریق داخل مفصلی مرفین سبب کاهش نیاز به دارو، تسکین درد و کاهش عوارض جانبی آن می‌گردد. در مطالعه حاضر دوز مرفین ۵ میلی‌گرم انتخاب شد زیرا با این دوز اثرات جانبی آن بسیار اندک است. از نتایج قابل توجه و دور از انتظار این مطالعه نداشتن اثر تسکین قابل توجه متادون و پتیدین است، زیرا این دو دارو مانند مرفین اثر تسکینی خود را با تحریک گیرنده های اپیوئیدی اعمال می‌کنند. یکی از دلایل احتمالی عدم

کارآئی سایر داروها در این مطالعه اختلاف خواص فارماکوکینتیک آنها است (۲).

احتمالاً مرفین توان رسیدن به گیرنده های اپیوئیدی محیطی را داشته ولی متادون و پتیدین قادر به رسیدن به این گیرنده ها به اندازه کافی نبوده اند. اثر بخشی دوز ۵ میلی گرمی تجویز داخل مفصلی مرفین پس از بازسازی لیگمان متقاطع قبلاً نشان داده شده بود (۱۷،۵) و در عمل مینیسکتومی نیز در این پژوهش نشان داده شد. تزریق ۱۰ میلی گرم مرفین داخل مفصلی دوز حداکثر داخل مفصلی در مقالات گزارش شده است ولی بطور مستقیم این دوز با دوز شایع مورد استفاده که کمتر یا برابر ۵ میلی گرم است مقایسه نشده است. هنوز امکان استفاده از متادون داخل مفصلی با دوز بالاتر از ۵ میلی گرم به علت عوارض آن اجازه داده نشده است ولی تزریق داخل مفصلی ۵ میلی گرم در روز متادون بی خطر است. در مطالعه حاضر، هیچ عارضه ای در بین بیماران دیده نشد و لذا احتمالاً تزریق داخل مفصلی این دوز از این مخدرها در انسان بی خطر است. این مطالعه نشان داد که تزریق داخل مفصلی مرفین با دوز ۵ میلی گرم برای کاهش نیاز به استفاده از مسکن بسیار سودمند است. ولی این اثر فقط در ۲۴ ساعت اول پس از عمل شاخص و معنی دار است که شاید بخاطر بهبود واکنش التهابی پس از این مدت باشد. دوز ۵۰ میلی گرمی پتیدین نیز اثرات تسکین دهنده کافی برای تسکین درد پس از آرتروسکوپی ندارد و نیاز به بررسی دوزهای بیشتر آن در مطالعات آینده می باشد. همچنین در این پژوهش از رژیم چند دارویی

ترکیبی که شامل داروهای بوپیواکائین، اپی نفرین و مسکن داخل مفصلی بود استفاده شد تا از حداقل دوز و عوارض و حداکثر خواص سینرژیک احتمالی داروها استفاده گردد. به علاوه از تورنیکه حین عمل استفاده نشد زیرا تصور می شد که خود تورنیکه علت مستقل درد بعد از عمل است که بسته به زمان پر بودن آن از باد دارد و نیز سبب افزایش پیوند مرفین به گیرنده های خود و تشدید اثرات ضد درد آن می گشت و با این کار یکی از بسیاری از متغیرهای وابسته به درد پس از عمل حذف شد. با توجه به نتایج فوق بر خلاف متادون یا پتیدین که در بهبود یا تسکین دراز مدت درد پس از مینیسکتومی زانو با آرتروسکوپ اثر بخشی ندارند، بنظر می رسد دوز ۵ میلی گرمی داخل مفصلی مرفین برای تسکین درد پس از عمل مینیسکتومی زانو با آرتروسکوپ بی خطر و مفید باشد و استفاده از این دارو همراه با بوپیواکائین در عمل مینیسکتومی زانو با آرتروسکوپ پیشنهاد می شود.

#### سپاسگزاری:

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد که هزینه این طرح پژوهشی را تقبل کردند سپاسگزاری می گردد.

## References

## منابع

1. Dye SF, Vaupel GL, Dye CC. Conscious neurosensory mapping of the internal structures of the human knee without intraarticular anesthesia. *Am J Sports Med.* 1998;26(6):773-777.
2. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993;77(5):1048-1056.
3. Stein O, Yassouridis A. Peripheral morphine analgesia. *Pain.* 1997;71(2):119-121.
4. Kalso E, Smith L, McQuay HJ, Andrew Moore R. No pain, no gain: clinical excellence and scientific rigour –lessons learned from IA morphine. *Pain.* 2002;98(3):269-275.
5. Joshi GP, McCarroll SM, Brady OH, Hurson BJ, Walsh G. Intraarticular morphine for pain relief after anterior cruciate ligament repair. *Br J Anaesth.* 1993;70:87-88.
6. Denti M, Randelli P, Bigoni M, Vitale G, Marino MR, Frascini N. Pre- and postoperative intraarticular analgesia for arthroscopic surgery of the knee and arthroscopy-assisted anterior cruciate ligament reconstruction. A double-blind randomized, prospective study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 1997;5(4):206-212.
7. Richardson MD, Bjorksten AR, Hart JA, McCullough K. The efficacy of intraarticular morphine for postoperative knee arthroscopy analgesia. *Arthroscopy.* 1997;13:584-589.
8. Aasbo V, Raeder JC, Groggaard B, Roise O. No additional analgesic effect of intraarticular morphine or bupivacaine compared with placebo after elective knee arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996;40:585-588.
9. Likar R, Kapral S, Steinkellner H, Stein C, Schafer M. Dose-dependency of intraarticular morphine analgesia. *Br J Anesth.* 1999;83(12):241-244.
10. Rosow CE, Dershwitz M. Pharmacology of opioid analgetic agents. In: Longnecker DE, Tinker JH, Morgan GE. Principles and practice of anesthesiology. 2<sup>nd</sup> ed. St Louis: Mosby.1998;1245-1248.
11. Walter LW, Leon W, Howard L. Opioid analgesics and antagonists. In: Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Appleton and Lange;1999:493-505.
12. Chary S, Goughnour BR, Moulin DE, Thorpe WR, Harsanyi Z, Darke AC. The dose-response relationship of controlled-release codein (codeine-contin) in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1994;9(6):363-371.
13. Gupta A, Bodin L, Holmstrom B, Berggren L. A systemic review of the peripheral analgesic effects of intraarticular morphine. *Anesth Analg.* 2001;93(3):761-770.
14. Brandsson S, Karlsson J, Morberg P, Rydgren B, Eriksson BI, Hedner T. Intraarticular morphine after arthroscopic ACL reconstruction: A double-blind placebo-controlled study of 40 patients. *Acta Orthop Scand.* 2000;71(3):280-285.
15. American society of anesthesiology. New classification of physical status. *Anesthesiology.* 1963;24:111-114.
16. Reuben SS, Sklar J. Pain management in patients who undergo outpatient arthroscopic surgery of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82-A(12):1754-1766.
17. Joshi GP, McCarroll SM, McSwiney M, O'Rourke P, Hurson BJ. Effects of intraarticular morphine on analgesic requirements after anterior cruciate ligament repair. *Reg Anesth.* 1993;18(4):254-257.