

## بررسی و مقایسه درد پس از جراحی در موش‌های صحرایی معتاد به مرفین و موش‌های غیرمعتاد

لیلا رضایی قرایی، معصومه ثابت کسایی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، بخش فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب

### چکیده

درد پس از عمل جراحی و کنترل آن از عمده مسایل در زمینه علوم جراحی و سیستم مراقبت‌های بهداشتی به شمار می‌رود. از سوی دیگر اعتیاد به مواد شبه افیونی در کشور ما از شیوع بالایی برخوردار است. آزمون فرمالین به عنوان روش اندازه‌گیری درد و بی‌دردی در موش‌های صحرایی از سال‌ها قبل مورد استفاده قرار گرفته است. در این تحقیق با استفاده از آزمون فرمالین به بررسی درد پس از عمل جراحی در موش‌های معتاد به مرفین و موش‌های غیرمعتاد پرداخته‌ایم. ۲۶ موش صحرایی انتخاب شده و به دو گروه تقسیم شده‌اند. سپس موش‌های هر دو گروه با اتر استنشاقی بیهوش شده و برش طولی به ابعاد (۱cm) در پوست و فاسیا روی پنجه پای موش ایجاد شده و یک ساعت بعد با تزریق زیر جلدی ۰/۰۵ میلی‌لیتر محلول فرمالین ۲/۵٪ در پنجه پای مقابل رفتار موش‌ها بررسی و ثبت شد. نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که درد حاد (۵ دقیقه نخست آزمون فرمالین) در دو گروه معتاد و غیرمعتاد تفاوت قابل توجهی ندارد اما درد مزمن (دقیقه پانزدهم تا چهل و پنجم آزمون) با اختلاف معنی‌داری در موش‌های صحرایی معتاد به مرفین بیشتر است.

واژه‌های کلیدی: مرفین، درد پس از جراحی، اختلالات وابسته به اوبیوئیدها.

### مقدمه

گواه مسئله است. با این وجود هنوز هم تا رسیدن به هدف نهایی و تسکین آلام بشری راه درازی در پیش است [۲].  
به دلایل گوناگون، از اهداف پزشکی و درمانی گرفته تا استفاده‌های سوء و بیمارگونه، تمایل به مصرف مواد مخدر و اعتیاد به آن از معضلات روزافزون جامعه بشری است.

در نقطه برخورد دو مبحث یادشده به نکاتی برمی‌خوریم که بسیار پرسش برانگیز است. از جمله اینکه

غلبه بر درد پس از جراحی دو هدف اصلی را دنبال می‌کند. اول تسکین درد بیمار تا حد امکان که بر پایه اصول انسانی تعریف می‌شود و دوم برطرف ساختن عوارض ناشی از درمان ناقص درد که به کارکرد اجزاء بدن آسیب می‌رساند [۱].

زمانی طولانیست که مقوله دردهای حاد خصوصاً درد پس از جراحی ذهن پزشکی جدید را اشغال نموده و مطالعات و تحقیقات وسیعی که در این زمینه صورت گرفته،

آسیب بافتی حقیقی یا بالقوه است که نقش مفیدی در جلوگیری از آسیب بافتی دارد اما دردهای پس از جراحی و دردهای مزمن هیچ نقش مثبتی ندارند [۶، ۵]. درد پس از جراحی زیرمجموعه‌ای از درد حاد است که منشاء پوستی، سوماتیک و احشایی دارد و ما در مقاله حاضر به بررسی درد پوستی و سوماتیک پرداخته‌ایم [۵، ۴]. مکانیزم‌های متعددی در انتقال درد حاد دخیل هستند. یعنی پس از تحریک گیرنده خاص و انتقال توسط رشته‌های  $C$ ،  $A\beta$  و  $A\delta$ ، به واسطه پدیده حساس شدن محیطی، آسیب به اعصاب محیطی، دخالت سیستم عصبی سمپاتیک، وقایع شاخ خلفی نخاع، دخالت نوروترانسمیترهای مختلف، پدیده حساس شدن مرکزی، تنظیم در سطوح نخاعی و پدیده کنترل دروازه‌ای و مهار نزولی از مراکز بالاتر، درد منتقل و ادراک می‌شود [۲].

مجموعه این رخدادها، پیش زمینه عوارضی خواهند شد که موجب رنجش بیمار، افزایش هزینه و طولانی شدن زمان بستری در بیمارستان می‌شوند.

اوپیوئیدها جزو مسکن‌های انتخابی درد پس از جراحی هستند و مرفین در رأس این گروه، یک مشتق فناترن و آلکالوئید اصلی از شیرۀ تریاک است و راه‌های مصرف گسترده‌ای دارد (خوراکی، وریدی، تزریقی موضعی، داخل پرده‌ها نخاع و ...). مرفین با اتصال به گیرنده‌های خاصی که تعدادی از آنها نظیر  $\mu$ ،  $\delta$ ،  $\kappa$ ،  $\nu$  شناخته شده‌اند، اثرات خود را اعمال می‌کند [۴، ۳، ۱۴].

وابستگی به مرفین در ابعاد جسمی و روانی بروز می‌کند که مشخصه وابستگی جسمانی، سندرم محرومیت به دنبال قطع سریع دارو است که در انسان پس از ۳۶-۴۸ ساعت به اوج خود می‌رسد [۶، ۴].

در پی وابستگی، واژه سوء مصرف داروها تعریف می‌شود که استفاده غیر درمانی به منظور تغییر وضعیت هوشیاری و تقویت بدن از دارو می‌باشد [۴]. وابستگی با

بهترین درمان دردهای حاد استفاده از اوپیوئیدها می‌باشد [۳]. حال آنکه در یک بیمار وابسته به مواد مخدر نسبت به این گروه از داروها تحمل ایجاد می‌شود [۴].

در سال ۱۹۷۵، Fultz و همکاران پیشنهاد کردند که از متادون برای کنترل درد پس از جراحی در معتادان خیابانی استفاده شود [۱۰] اما در سال ۱۹۹۱ متخصصان داروی بوپرنورفین را به واسطه افت تنفسی و وابستگی جسمی کمتری که ایجاد می‌کند، به همین منظور به کار بردند [۱۱].

از طرف دیگر به علت خطرات عدیده‌ای که معتادان مواد اوپیوئیدی با آن روبرو هستند (مشکلات قلبی، ریوی، کبدی، کلیوی، مقاومت به مسکن‌ها و سندرم محرومیت) در تجویز داروها پیش از بیهوشی و حین عمل دقت زیادی لازم است، ضمن آن که هر دو نوع بیهوشی عمومی و موضعی را برای این بیماران جایز شناخته‌اند [۱۲].

در سال ۱۹۹۹ طی مطالعه‌ای مشخص شد که ایجاد تحمل به مرفین پدیده‌ای فارماکو کینتیک نیست و پس از جراحی‌های شکم این تحمل کاهش می‌یابد [۱۳].

در آخرین مقالات ارائه شده از اثرات چشمگیری تزریق مرفین همراه سوپرفنتانیل به صورت اینتراتکال برای تسکین فوری درد حاد پس از توراکوتومی صحبت شده است [۱۴].

برای مرفین اثرات بی‌دردی موضعی نیز قائل شده‌اند که به واسطه نوعی مکانیزم در ناحیه تمپورال صورت می‌گیرد [۱۵].

در آخرین تحقیقات بالینی مجدداً بر مؤثر بودن کنترل درد پس از جراحی به وسیله اوپیوئیدها توسط خود بیمار در کاهش عوارض ریوی تأکید شده است [۱۶]. به علاوه به کارگیری طب سوزنی قبل از جراحی اثر مرفین را تقویت می‌کند [۱۷].

درد تجربه ناخوشایند احساسی و عاطفی همراه با

گروه دوم شامل ۱۲ موش آب معمولی دریافت کردند.

در این مدت هر دو گروه در حیوان‌خانه در شرایط مشابه غذا، نور و حرارت نگهداری شدند.

روش کار: حیوانات یک ساعت قبل از آزمایش برای سازگاری با محیط به آزمایشگاه منتقل می‌شدند. سپس هر موش در ظرف شیشه‌ای در بسته مخصوص به وسیله پنبه آغشته به ۴ سی سی اتر که از قبل در ظرف قرار داده شده بود (بدون تماس فیزیکی با پنبه) بیهوشی استنشاقی دریافت کردند.

بلافاصله هر موش روی تخته جراحی قرار گرفته و یک برش طولی یک سانتیمتری روی سطح پلانتار پای عقبی (نیمی از موش‌ها پای راست و بقیه پای چپ) در پوست و فاسیا و عضله با تیغ بیستوری ایجاد شده، با نخ بخیه Polyfile HS26 به روش Continuous دوخته شد. این برش در پژوهش‌های مختلف برای اندازه‌گیری درد پس از جراحی استفاده شده است [۲۲، ۲۱، ۲۰، ۱۹، ۱۸].

سپس موش‌ها جداگانه در محفظه پلکسی گلاس ۳۰×۳۰×۳۰ سانتیمتری که سوراخ‌های ریزی با فواصل ۲/۵ سانتیمتر در کف آن تعبیه شده قرار می‌گرفتند.

آینه بزرگی با زاویه ۴۵ درجه زیر محفظه قرار داده شده بود که تمام حرکات موش‌ها از آن قابل رؤیت باشد.

یک ساعت بعد از زمان بیهوشی با اتر که موش‌ها کاملاً هوشیار بودند، در سطح پلانتار پای مخالف محل جراحی، ۵۰ μl محلول فرمالین ۲/۵٪ با سرنگ انسولین زیرپوستی تزریق شد. از گروه موش‌های معتاد در ۸ موش آزمون فرمالین انجام شد و در ۶ موش دیگر به عنوان شاهد ۵۰ μl محلول استریل سالین ۰/۹٪ به همان روش تزریق شد. در گروه موش‌های غیر معتاد نیز ۶ موش تحت آزمون فرمالین و ۶ موش دیگر به عنوان شاهد تحت تزریق سالین

تغییرات عملکرد cAMP در نورون‌های تگمنتال قدامی ایجاد می‌شود [۷].

با توجه به مطالب گفته شده، در زمینه جراحی و بیهوشی برای بیماران معتاد به مواد اویپوئیدی مشکلاتی از قبیل حساسیت نسبت به بیماری‌های عفونی و عوارض داخلی و همچنین پاسخ ناقص به داروهای بیهوشی پیش می‌آید [۸] و نیز پس از جراحی درد اغراق شده‌ای را تجربه می‌کنند که با دوز متوسط مپریدین و دوز ننگه دارنده متادون قابل کنترل است [۹، ۸].

در این پژوهش به بررسی عینی درد پس از جراحی در موش‌های صحرائی معتاد به مرفین پرداخته‌ایم که امید است نتایج به دست آمده راه‌گشای مطالعات دیگر قرار گیرد.

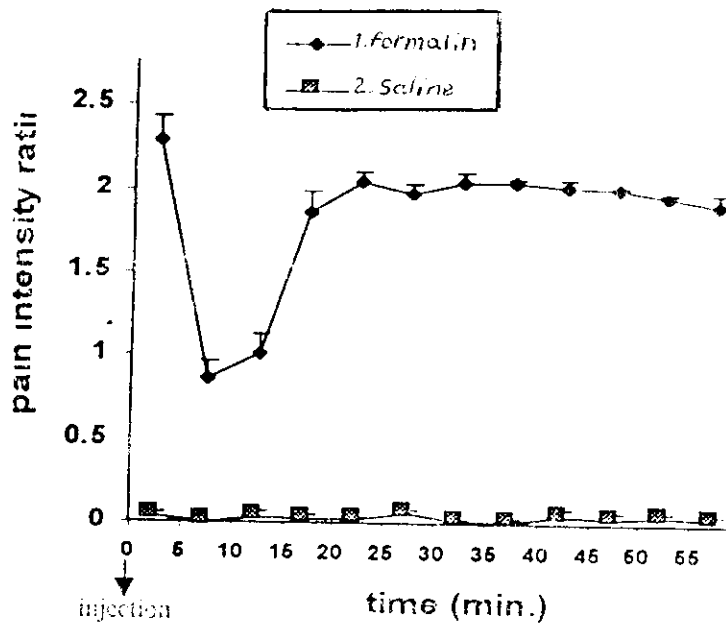
## مواد و روش‌ها

در این آزمایش از پودر سولفات مرفین ساخت کارخانه Macfarlan Smith، محلول فرمالین ۲/۵٪ ساخت کارخانه شیمی ناب و دی‌اتیل اتر ساخت کارخانه پارس شیمی استفاده شده است.

۲۶ موش صحرائی از نژاد Sprague-Dawley در وزن‌های ۲۳۰-۳۳۰ gr انتخاب شدند. همه حیوانات در شرایط مشابه نگهداری می‌شدند. دمای آزمایشگاه و حیوان‌خانه در طول آزمایش‌ها ۲۳-۲۹ °C بوده و موش‌ها دسترسی به آب و غذا داشته‌اند.

موش‌ها به دو گروه جداگانه تقسیم شدند:

گروه اول شامل ۱۴ موش، آب حاوی پودر سولفات مرفین + شکر ۵ mg/cc به شکل زیر برای آشامیدن دریافت کردند: ۴۸ ساعت اول ۰/۱ میلی‌گرم سولفات مرفین در هر سی سی آب، ۴۸ ساعت دوم ۰/۲ mg/cc، ۴۸ ساعت سوم ۰/۳ mg/cc و از آن پس تا آخر روز ۲۱، ۰/۴ mg/cc.



قرار گرفتند.

بلافاصله پس از تزریق، موش‌ها در محفظه پلکسی گلاس قرار گرفته و بر اساس آزمون فرمالین به روش Dubuisson and Dennis حالات رفتاری آنها در هر ۱۵ ثانیه برای ۶۰ دقیقه ثبت شد و سپس میانگین امتیازات مربوطه در هر ۵ دقیقه محاسبه شد. ضمناً از گروه‌های معتاد دو موش بعد از اتمام آزمون، تزریق داخل صفاقی نالوکسان دریافت کردند و بروز علائم محرومیت در آنها مشاهده شد [۲۳، ۲۴، ۲۵، ۲۶، ۲۷].

تجزیه و تحلیل آماری: بررسی‌های آماری روی میانگین امتیازات با استفاده از آزمون Mann-Whitney انجام شد و اختلافات با  $P < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## نتایج

پس از جراحی با استفاده از آزمون فرمالین در موش‌های معتاد، میانگین درد در فواصل پنج دقیقه‌ای به مدت یک ساعت به دست آمد و برای رد سایر عوامل محیطی، گروه شاهد با سالین تست شدند.

سپس به کمک روش‌های آماری بین دو گروه مقایسه به عمل آمد و با اختلاف بسیار معنی‌دار  $P < 0.003$  تزریق فرمالین درد بیشتری در موش‌های معتاد به مرفین ایجاد می‌کرد (نمودار ۱).

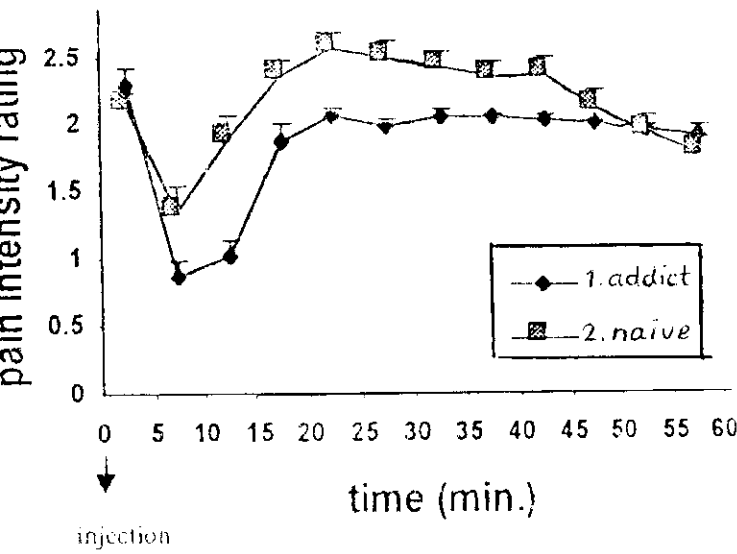
در موش‌های غیر معتاد نیز پس از جراحی و با استفاده از آزمون فرمالین، یک سری داده‌های آماری به صورت میانگین درد در فواصل ۵ دقیقه‌ای برای مدت یک ساعت محاسبه شد و برای رد سایر عوامل محیطی در دوز، گروه شاهد با سالین تست شدند. پس از تجزیه و تحلیل با روش‌های آماری، مشخص شد که تزریق فرمالین با اختلاف معنی‌داری ( $P < 0.005$ ) درد بیشتری در موش‌های غیر معتاد به مرفین ایجاد می‌کرد (نمودار ۲).

نمودار ۱- منحنی اندازه‌گیری درد بر اساس داده‌های کمی از دو گروه موش‌های صحرائی معتاد به مرفین پس از تزریق فرمالین (●) و سالین (■).

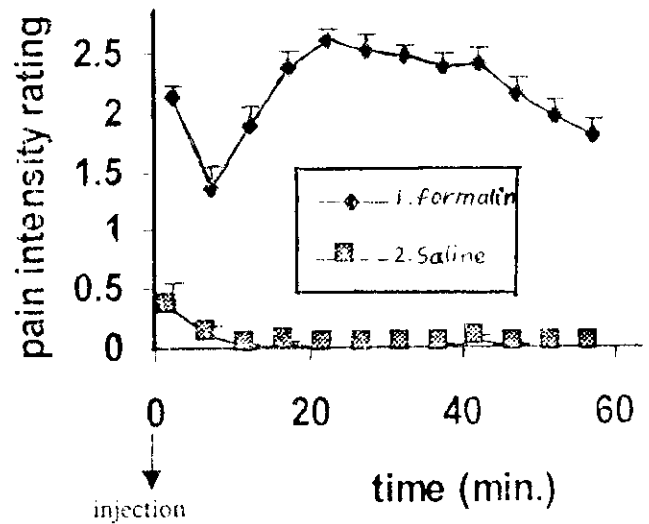
پاسخ به درد بلافاصله پس از تزریق ۰/۱۰ ml فرمالین ۲/۵٪ به دو گروه مورد و ۰/۱۰ ml سالین ۰/۹٪ به گروه شاهد. روی محور عمودی امتیازات شدت درد و روی محور افقی زمان در فواصل ۵ دقیقه ثبت شده است. هر نقطه نشان‌گر Mean  $\pm$  S.E می‌باشد.

در جدول زیر میانگین ثبت شده از آزمون فرمالین در گروه معتاد به مرفین و گروه غیر معتاد به عنوان شاهد، در فاز اول آزمون (دقیقه ۰-۵) که مبتنی بر درد حاد می‌باشد را به کمک روش‌های آماری مقایسه کردیم که با  $P = 0.04$  اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌داد و شدت درد این دو گروه تفاوتی ندارد.

مقایسه میانگین شدت درد در فاز دوم آزمون فرمالین (دقیقه ۴۵-۱۵) که مبتنی بر درد مزمن است، چه در مجموع دقیق و چه در تک‌تک فواصل‌های پنج دقیقه‌ای با  $P < 0.04$  اختلاف معنی‌داری دارند و شدت درد در موش‌های معتاد به مرفین بیشتر است.



نمودار ۴- منحنی اندازه‌گیری درد بر اساس داده‌های کمی از آزمون فرمالین در موش‌های معتاد به مرفین (◆) و مقایسه با موش‌های غیر معتاد (■).



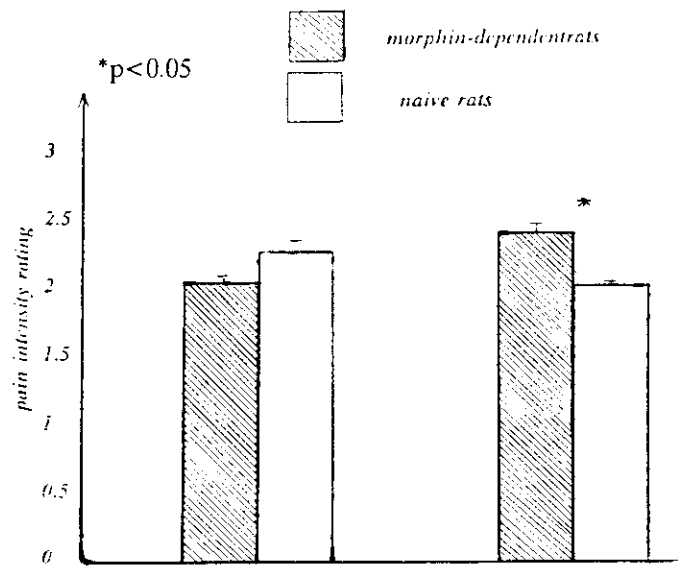
نمودار ۲- منحنی اندازه‌گیری درد بر اساس داده‌های کمی از دو گروه موش‌های صحرائی غیر معتاد به مرفین پس از تزریق فرمالین (◆) و سالین (■).

پاسخ به درد بلافاصله پس از تزریق ۰/۰۵ ml فرمالین ۲/۵٪ به گروه مورد و ۰/۰۵ ml سالین ۰/۹٪ به گروه شاهد. روی محور عمودی امتیازات شدت درد و روی محور افقی زمان در فواصل ۵ دقیقه‌ای ثبت شده است. هر نقطه نشان گر Mean ± S.E می‌باشد.

### بحث

سولفات مرفین نمکی از گروه اویونیدهاست که پس از ورود به بدن از راه‌های گوناگون (خوراکی، تزریقی و رییدی، عضلانی، اینتراتکال، اپی‌دورال و ...) به گیرنده‌های خاص اویونیدها در سیستم عصبی متصل شده و اثرات گسترده خود را (بی‌دردی، سرخوشی، تغییرات ارگان‌های داخلی و وابستگی جسمی) اعمال می‌کند [۴، ۶].

گیرنده‌ها با پدیدۀ وابستگی و سندرم محرومیت در ارتباط است. مرفین با دوز کافی و در زمان مناسب با اثر بر این گیرنده، تغییرات فیزیولوژیک مربوط به وابستگی را در طناب نخاعی و هسته Ceruleus ایجاد می‌کند [۶، ۷].



نمودار ۳- مقایسه میان شدت درد در آزمون فرمالین (فاز اول و دوم) در موش‌های صحرائی معتاد به مرفین و غیر معتاد. هر ستون نمایان گر Mean ± S.E می‌باشد.

دیگر پس از جراحی پاسخ می‌دهند. روش‌های دیگر پیشنهادی عبارتند از: بی‌حسی موضعی ممتد، اوبیوئیدهای نوروآکسیال و تحریک پوستی الکتریکی [۹].

در عین حال بر اغراق آمیز بودن درد بیمار تأکید شده و از بیمار برای درخواست درمان سلب اعتماد شده است.

در این پژوهش تمام شرایط حیوانات اعم از نوع غذا، محل نگهداری، فصل و زمان آزمایش، نوع بیهوشی و جراحی و آزمون را مشابه هم در نظر گرفتیم و تنها اختلافی که بین دو گروه ایجاد کردیم، تجویز مرفین خوراکی به گروه مورد بود تا حدی که با اطمینان کامل به آن وابسته شود، یعنی تغییرات مخصوص وابستگی در سطح سلولی ایجاد شده و با آزمون‌های مربوط به سندرم محرومیت آشکار شود.

در بررسی آماری نتایج دیدیم که درد حاد بین دو گروه در ۵ دقیقه اول تفاوت معنی‌داری نداشت. چند جنبه مختلف را می‌توان در نظر گرفت. اول اینکه تغییرات ایجاد شده ناشی از مصرف مرفین در سطح سلول‌ها اثر بر مکانیزم درد حاد نداشته و شدت درد همانند یک موش سالم در مراکز عصبی مخابره و ادراک شده است. دومین نکته‌ای که در آزمون فرمالین موش‌های معتاد به چشم می‌خورد، شروع تأخیری درد برای مدت تقریبی ۱۵ ثانیه پس از تزریق فرمالین بود که میانگین فاز حاد را کاهش می‌داد و در اینجا نیاز به بررسی بیشتر احساس می‌شود اما در فاز دوم آزمون، از دقیقه ۱۵ تا ۴۵، درد ملایم و مداوم به دلیل تغییرات عملکردی در شاخ خلفی و واکنش‌های التهابی در بافت محیطی است. در اینجا شدت درد با اختلاف معنی‌داری در موش‌های معتاد به مرفین بیشتر بود... با مروری بر مکانیزم‌های وابستگی و درد حاد چند توجیه احتمالی را مطرح می‌کنیم. اول کاهش ذخایر اوبیوئیدهای اندوژن مثل انکفالین و اندروفین است. چرا که از زمان جدا کردن موش‌ها از آب حاوی مرفین تا پایان آزمون فرمالین بنا بر منابع مختلف زمان

می‌شوند. ۷۵٪ این گیرنده‌ها در شاخ خلفی در موقعیت پیش‌سیناپسی واقع شده‌اند و فعال شدن آنها منجر به کاهش آزاد شدن نوروترانسمیترهای اولیه آوران درد می‌شود. گیرنده‌های NMDA نیز در ایجاد مقاومت نسبت به اوبیوئیدها دخالت دارند چنانکه آنتاگونیست این گیرنده جلوی بروز سندرم محرومیت را در نمونه حیوانی می‌گیرد [۲].

در این بررسی از آزمون فرمالین استفاده کردیم، چرا که این آزمون دردی در مسیر نورون‌های شاخ خلفی ایجاد می‌کند که شبیه درد پس از جراحی است. به علاوه یک آزمون آماری Valid به شمار می‌رود که درد در آن ماهیت پیوسته دارد و محدودیتی برای حیوان ایجاد نمی‌کند [۲۳، ۲۴، ۲۶].

از آنجا که کنترل درد پس از جراحی بیشتر در میدان عمل تخصصی بیهوشی و کلینیک درد قرار دارد، با مراجعه به منابع علم بیهوشی مشاهده می‌کنیم که مشکلات عدیده‌ای در بیهوشی دادن عمومی و موضعی به افراد معتاد وجود دارد اما مسئله‌ای که کمتر به آن پرداخته شده، نحوه کنترل درد پس از جراحی در این بیماران می‌باشد [۸، ۹].

در زمینه بیهوشی، به علت پدیده Cross-tolerance داروهای مختلف مثل داروهای تضعیف سیستم عصبی و بیهوش کننده‌های استنشاقی مثل اکسید نیترو و سلما خود اوبیوئیدها، استفاده از مقادیر بالاتر از دوز معمول و یا انواع خاصی از داروها برای جلوگیری از بروز سندرم محرومیت حین جراحی توصیه شده است. این Cross-tolerance حتی در استفاده از بی‌حسی موضعی نیز دیده می‌شود [۸، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۲۸].

در منابع Anesthesiology ذکر شده که معتادان به اوبیوئیدها احتمالاً درجات اغراق شده‌ای از درد را تجربه می‌کنند و به دلایل نسامعلومی به دوز متوسطی از Meperidine همراه با تأمین نیاز روزانه متادون یا اوبیوئید

شاخ خلفی که محل مؤثر در فاز دوم آزمون است به مراکز بالاتر مخابره می‌شود. در ادامه پیشنهاد می‌شود که برای علت‌یابی فزونی درد در فاز دوم در موش‌های معتاد از روش‌هایی نظیر میکروآنالیز اویپوئیدهای اندوژن در سیستم عصبی استفاده شود و نیز برای بررسی تغییرات سلولی از ساختار دارویی مؤثر بر تجمع cAMP در برابر مرفین کمک گرفت.

کافی برای کاهش مرفین‌اگزوزن و ظهور علائم محرومیت وجود ندارد و دوم مقاومت سلول‌های عصبی به علت Up-regulation آنزیم آدنیل سیکلاز و نتیجتاً عدم پاسخ به مقدار موجود از اویپوئیدهای اندوژن است [۷]. انکفالیین یکی از واسطه‌های مؤثر بر مهار مسیر نزولی است که این مسیر از مغز میانی و ساقه مغز منشاء می‌گیرد [۲]. با کاهش این واسطه یا مقاومت نسبت به آن، ایمپالس‌های بیشتری از

### منابع

- [1] Beauchamp, Evers and Mattox, Sabiston textbook of surgery, In: *Pain Management*, (2000) 283-239.
- [2] Wall, P. and melzack, R. Textbook of pain, In: Cousins M. & Power, I. *Acute and postop, Pain*, Churchill, (1999) 447-483.
- [3] Collin-Dollery, *Therapeutic drugs*, In: Morphine, Churchill, (1999) 225-230.
- [4] Katzung, B.G. *Basic and Clinical pharmacology*, Appleton & Lange, Sanfransisco, (1998).
- [5] Stoelting, R. *Pharmacology and physiology in Anesthetic practice*, Lippincot-Raven, Philadelphia, (1999) 628-634.
- [6] Rang, Dale and Ritter, *Pharmacology*, In: Analgesic drugs, Churchill, (1995) 609-629.
- [7] Braunwald, F. kasper and Hauser, *Harrison's principles of internal medicine*, In: Drug Dependency, 2 (2001) 2557-2570.
- [8] Stoelting, R.K. and Dierdorf, S.F. *Anesthesia and Co-existing disease*, Churchill, Indiana, (1993).
- [9] Miller, R.D. and Stoeling, R. *Basics of Anesthesia*, In: opioid and ... , (2000).
- [10] Fultz, J.M., Senay, E.C. Guidelines for the management of hospitalized narcotic addicts, *Ann. Intern. Med.*, 82 (1975) 815-818.
- [11] Hughes, J.R., Bickel, W.K. Buprenorphine for pain relief in a patient with drug abuse, *J. Drug Abuse*, 17 (1991) 451-455.
- [12] Jage, J. Anesthesia and analgesia in opiate dependence, *Anaesthetist*, 37 (1988) 470-482.
- [13] Ho, S.T., Wang, J.J. Surgical pain attenuates acute morphine tolerance in rats, *J. Anesth*, (1999) 82.
- [14] Mason, N., Gondret, R., Junca, A., Bonnet, F. Intrathecal sufentanil and morphine for post-thoracotomy pain relief, *Br. J. Anaesth*, 86 (2001) 236-240.
- [15] Gupta, A. Bodin, L., Holmstrom, B., Berggren, L. A systematic review of the preperal analgesic effects of intraarticular morphine, *Anesth Analg*, 93 (2001) 761-770.
- [16] Walder, B., Schafer, M., Henzi, I., Tramer, M.R. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute perioperative pain review, *Acta Anesthesiol Scand*, 45 (2001) 795-804.
- [17] Kotani, N., Hashimoto, H., Sato, Y. Preoperative intradermal acupuncture reduces post operative pain, *Anesthesiology*, 95 (2001) 349-356.
- [18] Nakatsuka, T., Fujikakae, N. Role of uterine contraction in the pathogenesis of fetal wavy rib in mice, *J. Toxicol. Sci.*, 18 (1993) 375.
- [19] Bennan, T.J., Vandermulen, E.P. Characterization of a rat model of incisional pain, *Pain*, 64 (1996) 493-501.
- [20] Zahn, P.K., Brennan, T.J. Primary and secondary hyperalgesia in a rat model, *Anesth*, 90 (1999) 863-872.

- [21] Yamamoto, T., Sakashita, Y. The role of spinal opioid receptor in maintaining post op, pain in rats, *Anesth, Analg*, 89 (1999) 1203-1208.
- [22] Cheng, J.K., Pan, H.L. Antiallodynic effect of intrathecal gabapentin in rat model of post op, Pain, *Anesth*, 92 (2000) 1126-1131.
- [23] Dubuisson, D. and Dennis, S.G. The Formalin test, *Pain*, 4 (1977) 161-174.
- [24] Shibata, M., Ohkubo, T., Takahashi, H., Inoki, R. Modified formalin test: Characteristic biphasic pain response, *Pain*, 38 (1989) 374-352.
- [25] Tjolsen, A., Berge, O.G., Hunskaar, S. The formalin test: An evaluation of the method, *Pain*, 51 (1992) 5-17.
- [26] Hunskaar, S., Fasmer, O.B. Formalin test in mice: A useful technique, *J. Neurosci*, 14 (1985) 69-79.
- [27] Ronald, J.H., Tjolsen, A. The formalin test in mice: Effect of formalin concentration, *Pain*, 42 (1990) 235-242.
- [28] Hoffman, M., Provas, A. Pain management in the opioid-addicted patients, *Cancer*, 65 (1991) 1121-1122.