

# Comparison of morphine suppository and intravenous pethidine on postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy

Zahra Pourmehdi, MD

Farahzad Janatmakan, MD

Nozar Nassajian, MD

Seyyed Mohamadreza Gousheh, MD

Reza Baghbanian, MD

## ABSTRACT

**Introduction:** The use of opioid drugs is one of the main methods in controlling pain after surgery. Always, finding effective methods of opioid drugs administration other than intravenous, has been considered and the use of morphine suppository is one option. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of morphine suppositories for postoperative analgesia compared with the usual method of intravenous pethidine.

**Materials and methods:** This double blind study, performed on 46 patients 20- 60 years old, candidate for elective laparoscopic cholecystectomy, in two groups of 23. At the end of surgery, M group received 10 mg morphine suppository and P group received 20mg intravenous pethidine. Pain intensity, time to first analgesic request, the amount of additional analgesic and satisfaction rate, within 6 hours after surgery, in each group was measured and compared in both groups.

**Results:** The pain scores between the two groups had no significant differences for 0, 1, 2 and 6 hours after surgery ( $p>0.05$ ). Although the 4 - hour pain in the M group was significantly lower than P group ( $p=0.019$ ). M Group required analgesic earlier than P group ( $p=0.018$ ). Total additional analgesic dose in M Group was significantly lower than P group ( $p=0.046$ ). Patient satisfaction was similar for both drugs.

**Conclusion:** There were no significant differences, except at 4 - hour, in reducing postoperative pain between the two groups.

**Keywords:** Acute pain, Laparoscopic Cholecystectomy, Morphine sulfate, pethidine

## مقایسه شیاف مورفین و پتیدین وریدی بر درد بعد از عمل کله- سیستکتومی لاپاراسکپی

دکتر زهرا پورمه‌دی

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی  
جندی شاپور اهواز

دکتر فرحزاد جنت مکان

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی  
جندی شاپور اهواز

دکتر نوذر نسا‌جیان

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی  
جندی شاپور اهواز

دکتر سیدمحمد رضا گوشه

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی  
جندی شاپور اهواز

دکتر رضا باغبانیان<sup>۱</sup>

دستیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی جندی  
شاپور اهواز

این تحقیق با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور  
اهواز انجام شده است.

<sup>۱</sup>. نویسنده مسئول: reza.baghbanian@yahoo.com

درد کنترل نشده بعد از عمل، عوارض حادی را ایجاد می‌کند و همچنین عامل اصلی ایجاد کننده درد مزمن است. ایجاد بی‌دردی حول و حوش عمل می‌تواند باعث کاهش ایجاد این عوارض در دوره بعد از عمل و تسریع در ترخیص بیمار و کاهش هزینه‌ها بر سیستم درمانی شود (۱). درمان مؤثر درد یکی از اجزاء مهم مراقبت پس از جراحی است (۲).

روش‌های متفاوتی برای تسکین درد حاد بعد از عمل وجود دارد که هر کدام فواید و مضراتی دارد. داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، برای دردهای ملایم تا متوسط استفاده می‌شود اما عوارض مهمی مانند اختلال در هموستاز و عملکرد کلیه، خونریزی گوارشی و اثر بر ترمیم استخوان دارند. تکنیک‌های بی‌دردی ناحیه‌ای کاربرد محدود دارند. روش PCA<sup>۱</sup>، از نظر عوارض تفاوتی با روش مخدر معمول ندارد، اما نیاز به وسایل و تجهیزات خاص دارد، و در همه جا و توسط همه افراد قابل استفاده نیست (۱).

مخدرها سنگ بنای درمان درد بعد از عمل هستند (۱). راه رکتال برای تجویز مؤثر مخدرها، روشی ارزان است، نیاز به استفاده از تجهیزات تکنیکی خاص یا تجربه زیاد ندارد، به آسانی استفاده می‌شود و عارضه خاصی برای بیمار بر جای نمی‌گذارد. دوز مؤثر رکتال مخدرها تقریباً برابر دوز خوراکی آنها است، هرچند فراهمی زیستی فرم رکتال آنها بیشتر بوده و اثر ضد درد مطلوب‌تری فراهم خواهد کرد، در نتیجه اثرات ضد دردی خود را به مدت طولانی‌تری در بدن نشان خواهد داد (۳).

مورفین برای تسکین درد متوسط تا شدید، همچنین برای تسکین اضطراب همراه با درد شدید و نیز به عنوان یک خواب‌آور وقتی که بی‌خوابی ناشی از درد شدید است، استفاده می‌شود. امروزه شیاف‌های مورفین در دسترس با خصوصیات و ویژگی‌های با ارزشی که در کنترل درد بیماران از خود نشان می‌دهند، جایگاه خود را به خوبی در مدیریت درد بیماران پیدا کرده‌اند. مورفین به صورت

زمینه: استفاده از داروهای مخدر از روش‌های اصلی کنترل درد بعد از عمل محسوب می‌گردد. یافتن روش‌های مؤثر تجویز داروهای مخدر غیر از راه وریدی همواره مد نظر بوده و استفاده از شیاف مورفین یکی از گزینه‌ها است. این مطالعه با هدف بررسی اثربخشی شیاف مورفین برای بی‌دردی پس از عمل نسبت به روش معمول پتیدین وریدی انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه دوسویه‌کور، بر روی ۴۶ بیمار ۶۰ - ۲۰ سال کاندید کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، در دو گروه ۲۳ نفری انجام شد. در انتهای عمل، گروه M شیاف مورفین ۱۰ میلی‌گرم و گروه P پتیدین وریدی ۲۰ میلی‌گرم دریافت کردند. شدت درد بیماران، زمان اولین درخواست مسکن، مقدار مسکن اضافی و میزان رضایت‌مندی بیماران طی ۶ ساعت بعد از عمل در هر گروه سنجیده و در دو گروه با هم مقایسه شد.

**یافته‌ها:** میانگین شدت درد بین دو گروه، در ساعات ۰، ۱، ۲ و ۶ پس از عمل تفاوت قابل ملاحظه نداشتند ( $p > 0/05$ )، اگرچه در ساعت ۴ شدت درد در گروه M کمتر از گروه P بود ( $p = 0/019$ ). گروه M زودتر از گروه P نیاز به دریافت مسکن داشتند ( $p = 0/018$ ) و دوز کلی دریافت مسکن اضافی در گروه M به طور معناداری کمتر از گروه P بود ( $p = 0/046$ ). میزان رضایت‌مندی بیماران از دو دارو یکسان بود.

**نتیجه‌گیری:** هیچ تفاوت معناداری، به جز در ساعت ۴، در کاهش شدت درد بعد از عمل بین دو گروه مشاهده نشد.

**کلواژگان:** درد حاد، کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، پتیدین، مورفین سولفات.

<sup>1</sup>. Patient Controlled Analgesia

شیاف رکتال در دوزهای ۱۰ تا ۳۰ میلی‌گرم هر ۴ ساعت استفاده می‌شود(۴).

پتیدین یک مخدر سنتتیک است که حدود یک دهم مورفین قدرت دارد و مدت اثر ۲ تا ۳ ساعت دارد. به دلیل محلول بودن زیاد در چربی (نسبت به مورفین در چربی محلول‌تر است) و اثرات مغزی سریع امکان سوء استفاده از آن زیاد است و ممکن است وقتی کنترل سریع درد حاد لازم باشد به مورفین ترجیح داده شود(۵). پتیدین به روش تزریق آهسته وریدی در دوزهای ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم هر ۴ ساعت استفاده می‌شود (۱). زمان لازم برای رسیدن به اوج غلظت پلاسمایی مخدرها، حدود ۳۰ دقیقه پس از مصرف از راه رکتال و ۶ تا ۱۰ دقیقه پس از تزریق داخل وریدی آنها است(۳).

امروزه کله سیستکتومی لاپاراسکوپیک اغلب یک روش جراحی سرپایی است که با عوارض کوتاه مدت بعد از عمل از قبیل درد، تهوع و استفراغ همراه است (۶). اگرچه درد بعد از کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک نسبت به روش جراحی باز کمتر است با این حال بسیاری از بیماران نیازمند مسکن قوی بعد از عمل هستند(۷). به طور معمول برای کنترل درد بعد از این عمل و جراحی‌های مشابه در بخش‌های ریکواری و جراحی از پتیدین وریدی با دوز حداکثر ۲۰ میلی‌گرم استفاده می‌شود. بنابراین بر آن شدیم تا ضمن استفاده از شیاف مورفین، اثر ضد درد و میزان رضایت‌مندی بیماران از آن را با پتیدین وریدی مقایسه کنیم تا به نتیجه مطلوبی برای تسکین درد بعد از عمل بیماران برسیم.

## مواد و روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی دو سویه کور تعداد ۴۶ بیمار کاندید عمل جراحی کله سیستکتومی لاپاراسکوپیک که در تاریخ اول بهمن ماه سال ۱۳۹۱ تا پایان تیرماه سال ۱۳۹۲ در بیمارستان رازی اهواز پذیرش شده بودند، به طور تصادفی به دو گروه ۲۳ نفری تقسیم شدند؛ گروه M دریافت‌کننده شیاف مورفین ۱۰ میلی‌گرم و گروه P دریافت‌کننده پتیدین وریدی ۲۰ میلی‌گرم. معیارهای ورود به

مطالعه شامل بیماران با ASA<sup>۱</sup> کلاس یک و دو، سن ۲۰ تا ۶۰ سال و معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماران با حساسیت شناخته شده به مخدرها، مصرف مخدر قبل از عمل، بیماران با سوء مصرف دارویی (اعتیاد به مواد مخدر یا مشروبات الکلی)، بیماران با نارسایی تنفسی حاد، افراد با هرگونه سابقه نارسایی کلیوی و نارسایی کبد یا اختلالات تشنجی و افراد با سندرم‌های درد مزمن بود. همه بیماران تحت القاء بیهوشی یکسان با میدازولام وریدی ۲ میلی‌گرم، فنتانیل وریدی ۳ میکروگرم / کیلوگرم، تیوپنتال وریدی ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم و آتراکوریوم وریدی ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم قرار گرفتند. برای حفظ بیهوشی، انفوزیون پروپوفول ۱۰۰ میکروگرم / کیلوگرم / دقیقه و انفوزیون رمی فنتانیل ۰/۱ میکروگرم / کیلوگرم / دقیقه و ترکیب ۵۰٪ اکسیژن و ۵۰٪ نایتروس اکساید دریافت می‌کردند. پارامترهای تنفسی حین عمل جراحی به گونه‌ای تنظیم شد که اشباع اکسیژن شریانی ۱۰۰ - ۹۶٪، دی‌اکسید کربن انتهای بازدمی ۴۵ - ۳۵ میلی‌متر جیوه و حجم تنفسی بازدمی ۱۰ - ۸ سی‌سی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن باشد. در مدت عمل جراحی، برای بیماران هر ۱۵ دقیقه آتراکوریوم ۰/۲ میلی‌گرم / کیلوگرم تکرار می‌گردید. در انتهای عمل جراحی و بلافاصله قبل از ریورس کردن، گروه M شیاف مورفین ۱۰ میلی‌گرم (ساخت شرکت داروسازی ابوریحان) و گروه P پتیدین وریدی ۲۰ میلی‌گرم (ساخت شرکت Hameln آلمان) دریافت کردند. در پایان عمل، بلوک عضلانی با استفاده از نفوستیگمین ۰/۰۵ میلی‌گرم / کیلوگرم و آتروپین ۰/۰۲ میلی‌گرم / کیلوگرم ریورس و لوله تراشه خارج می‌شد. زمان صفر، زمان خارج کردن لوله تراشه در نظر گرفته شد. شدت درد بیماران تا ۶ ساعت پس از عمل به فواصل زمانی صفر، ۱، ۲، ۴ و ۶ ساعت پس از خارج‌سازی لوله تراشه با VAS<sup>۲</sup> که در آن حداقل درد معادل صفر و شدیدترین درد قابل تصور معادل

<sup>۱</sup>. The American Society of Anesthesiologists (=ASA)

<sup>۲</sup>. Visual Analogue Scale(=VAS)

آماري کاي دو استفاده شد ( $p = 0/12$ )،  $5/84 = 46 = (X^2, N = 3)$ .

### نتايج

دو گروه از نظر خصوصيات دموگرافيك (سن، جنس و وزن بدن) و نيز طول مدت بيهوشي و جراحی مشابه يکديگر بودند ( $p > 0/05$ )، جدول ۱).  $65/22\%$  بيماران هر گروه زن و  $34/78\%$  مرد بودند. ميانگين شدت درد بين دو گروه در ساعات ۰، ۱، ۲ و ۶ ساعت اول پس از عمل تفاوت قابل ملاحظه‌اي نداشت ( $p > 0/05$ )، نمودار ۱) اگرچه در ساعت ۴ پس از عمل درد در گروه M نسبت به گروه P به صورت معناداري کاهش يافت ( $p = 0/019$ )، نمودار ۱). از نظر زمان اولين مسکن اضافي دريافتي پس از عمل نيز گروه M زودتر از گروه P نياز به دريافت مسکن داشتند و تفاوت بين دو گروه از لحاظ آماري معنادار بود ( $p = 0/018$ )، جدول ۲). همچنين دوز کلي دريافت مسکن اضافي در گروه M کمتر از گروه P بود و اختلاف دو گروه معنادار بود ( $p = 0/046$ )، جدول ۲). از نظر احساس رضايتمندي، تفاوت معناداري بين گروه‌ها وجود نداشت ( $p > 0/05$ )، نمودار ۲، جدول ۳).

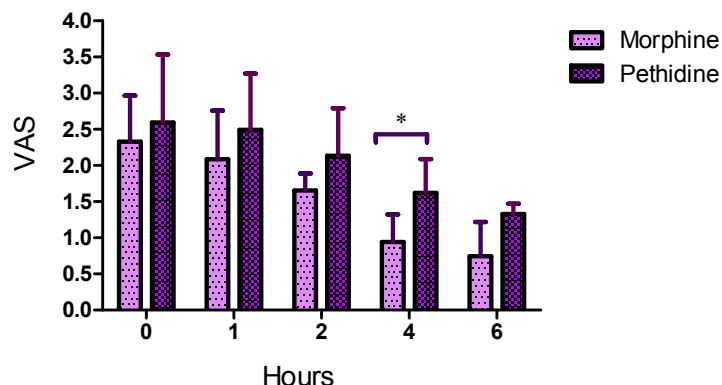
۱۰ است، در هر گروه سنجيده و در دو گروه با هم مقايسه شد. اولين زمان شکايت بيماران از درد در هر گروه ثبت و در دو گروه با هم مقايسه شد. در صورت VAS بيشتر از ۴، بيمار ۱۰ ميلي گرم پتيدين وردي دريافت مي‌کرد. ميزان دوز مخدر اضافي دريافتي در هر گروه سنجيده و سپس در دو گروه با هم مقايسه شد. در نهايت از بيماران خواسته مي‌شد که ميزان رضايتمندي خود را از كيفيت تسکين درد به صورت ضعيف، متوسط، خوب يا عالي ذکر کنند و اين ميزان رضايتمندي در دو گروه با هم مقايسه گرديد.

آناليزهاي آماري با استفاده از نرم‌افزار آماري SPSS-Version 16 صورت گرفت. براي مقايسه گروه‌هاي تحت مطالعه از نظر متغيرهاي کمي، پس از آناليز توزيع طبيعي داده‌ها و همساني واريانس‌ها از آزمون آماري تست تي مستقل استفاده گرديد. تمامي داده‌ها بر حسب ميانگين  $\pm$  انحراف معيار گزارش شد و معناداري داده‌ها در سطح  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد. همچنين براي مقايسه گروه‌ها از نظر متغيرهاي کيفي (احساس رضايتمندي) از آزمون

**جدول ۱:** خصوصيات دموگرافيك (سن، جنس و وزن بدن)، طول مدت بيهوشي و جراحی شرکت کنندگان ارائه شده است. (داده‌ها بر اساس ميانگين  $\pm$  انحراف معيار است و تفاوت معناداري بين گروه‌ها وجود نداشت  $p > 0/05$ ).

متغير / گروه	جنسيت (زن / مرد)	سن (سال)	وزن (کيلوگرم)	مدت بيهوشي (دقيقه)	مدت جراحی (دقيقه)
M	۵ / ۱۸	$40/26 \pm 10/78$	$75/34 \pm 4/46$	$89/78 \pm 19/50$	$74/13 \pm 19/98$
P	۵ / ۱۸	$37/56 \pm 12/72$	$76/73 \pm 4/91$	$90/86 \pm 16/21$	$76/52 \pm 15/91$

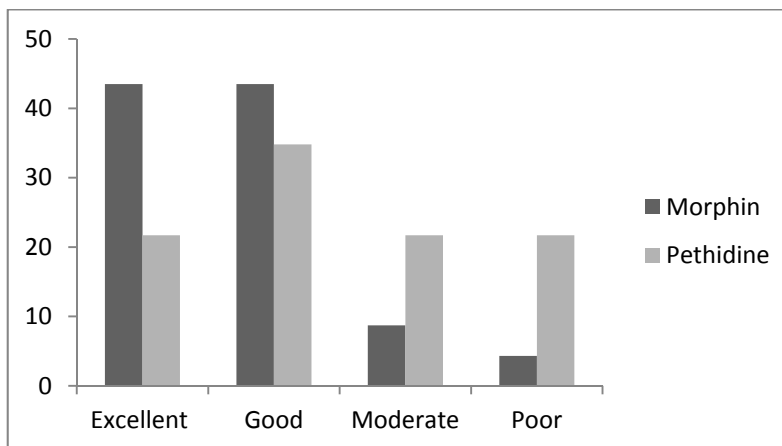
نمودار ۱- میانگین و انحراف معیار شدت درد (VAS) ارائه شده است، \* نشان دهنده وجود تفاوت معنادار بین گروه ها می باشد (  $p < 0.05$  ).



جدول ۲- اولین زمان درخواست مسکن و دوز مسکن اضافی درخواستی ارائه شده است. داده ها بر اساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده است. علامت \* نشان دهنده وجود اختلاف معنادار بین گروه ها است (  $p \leq 0.05$  ).

گروه ها	اولین زمان درخواست مسکن (دقیقه)	دوز مسکن درخواستی اضافی (میلی گرم)
M	$3/47 \pm 2/91$ *	$1/30 \pm 0/57$ *
P	$20/43 \pm 11/96$	$5/21 \pm 2/90$

نمودار ۲- میزان احساس رضایت مندی بیماران (بر اساس درصد) ارائه شده است. تفاوت معناداری بین گروه ها مشاهده نشد. (  $P > 0.05$  ).



جدول ۲. درصد میزان احساس رضایت مندی بیماران

گروه ها / کیفیت	عالی	خوب	متوسط	ضعیف
مورفین	43/5	43/5	8/7	4/3
پتیدین	21/7	34/8	21/7	21/7

## بحث

کانسری مقایسه شد که تفاوت نمره درد، زمان شروع درد و بهترین زمان تسکین درد در هر دو گروه از نظر آماری قابل ملاحظه نبود (۱۰).

در یک مطالعه دیگر که در سال ۲۰۰۰ توسط اکائر<sup>۴</sup> و همکارانش در استرالیا انجام شد، کارآیی مورفین و پتیدین وریدی برای درد کولیک کلیوی<sup>۵</sup> مقایسه شد و نتیجه اینکه هیچ تفاوتی در کارآیی ضد درد و عوارض مورفین و پتیدین وجود نداشت و میزان رضایت‌مندی دو گروه مشابه بود (۵).

در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۵ در آمریکا توسط بروئرا<sup>۶</sup> و همکاران انجام شد، کارآیی بالینی و ایمنی شیاف آهسته رهش مورفین و مورفین زیرجلدی در درمان درد ناشی از کانسر مقایسه شد. نتیجه اینکه شیاف آهسته رهش مورفین با کاربرد هر ۱۲ ساعت اثر ضد درد قابل مقایسه با مورفین زیر جلدی ایجاد کرده و یک روش قابل اطمینان و غیر تهاجمی جایگزین برای کنترل درد در بیماران است که نمی‌توانند مورفین خوراکی مصرف کنند (۱۱).

در مطالعه‌ای در سال جاری در اهواز، اثر شیاف مورفین و شیاف دیکلوفناک در پیشگیری از درد بعد از عمل کله سیستکتومی لاپاراسکوپیک، توسط سالاری و همکاران مقایسه گردید. کل دوز مسکن مصرفی در ۸ ساعت اول آشکارا در گروه مورفین کمتر از گروه دیکلوفناک بود. شدت درد آشکارا در ساعات ۳، ۴ و ۵ در گروه مورفین کمتر از گروه دیکلوفناک بود، ولی در ساعات ۰، ۱، ۲، ۶، ۷ و ۸ تفاوت آشکاری در بین دو گروه مشاهده نشد (۱۲).

در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۹۱ در اصفهان توسط غلامرضا خلیلی و همکاران برای مقایسه تأثیر مورفین وریدی با شیاف مورفین سولفات در کنترل درد در اعمال جراحی آرتروپلاستی اندام تحتانی انجام گرفت، میانگین شدت درد و میزان رضایت‌مندی در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت (۱۳).

در این مطالعه میانگین شدت درد بین دو گروه در ساعات ۰، ۱، ۲ و ۶ پس از عمل تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت، اگرچه در ساعت ۴ پس از عمل درد در گروه M نسبت به گروه P به صورت معناداری کاهش یافت که می‌تواند به دلیل مدت اثر کمتر از ۴ ساعت پتیدین باشد. عدم تفاوت شدت درد در ساعت ۶ در دو گروه هم می‌تواند به علت کاهش شدت درد جراحی باشد. گروه M به دلیل اینکه شیاف مورفین شروع اثر دیرتر داشته و دیرتر به اوج اثر می‌رسد، میانگین زمان اولین مسکن درخواستی کمتر داشت، اما مجموع دوز مسکن دریافتی در گروه P بیشتر بود. از نظر میزان رضایت‌مندی هم تفاوت معناداری بین دو گروه یافت نشد.

در این مطالعه ما دارو را به صورت تک دوز استفاده کردیم اما در عمده مطالعات مشابه این دو دارو با روش PCA مقایسه شده بود که در آنجا هم هیچ اختلاف مشخصی در تسکین درد بعد از عمل و میزان رضایت‌مندی از دو دارو وجود نداشت.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ در ترکیه توسط حکی<sup>۱</sup> و همکارانش انجام شد، اثر ضد درد مورفین، پتیدین و ترامادول با روش PCA برای اداره درد بعد از عمل هیسترتکتومی شکمی مقایسه شد. مورفین و پتیدین به طور برابر برای درد بعد از عمل مؤثر بودند، اما مورفین ضد درد بهتری از ترامادول ایجاد کرد (۸).

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۵ توسط افسون<sup>۲</sup> و همکارانش در سوئد انجام شد، اثر مورفین و پتیدین وریدی بر روی درد زایمان بررسی شد که حتی بعد از دوزهای تکراری تا ۰/۱۵ میلی‌گرم / کیلوگرم مورفین و ۱۵ میلی‌گرم / کیلوگرم پتیدین یافته‌ها مشابه بود (۹).

در یک مطالعه که توسط شاشان<sup>۳</sup> و همکاران از مارس ۲۰۰۵ تا مارس ۲۰۰۶ در چین انجام شد، اثر شیاف مورفین و قرص مورفین سولفات در بیماران

4. Oconnor

5. Renal colic

6. Bruera

1. Hakki

2. Olofsson

3. Shashan

## نتیجه‌گیری

هرچند شدت درد (به جز در ساعت ۴) و میزان رضایت‌مندی بین دو گروه، تفاوت قابل ملاحظه نداشت اما به دلیل استفاده کمتر گروه M از مسکن اضافی و سهولت استفاده از شیاف مورفین به نظر می‌رسد داروی مناسب‌تری برای کنترل درد باشد، اما به دلیل اینکه اثر ضد درد شیاف مورفین دیرتر از پتیدین وریدی شروع می‌شود و اثر ضد درد طولانی‌تر دارد، بهتر است آن‌گونه تجویز شود که اوج

اثرش بعد از بیدار شدن بیمار باشد و در صورتی که درد بعد از عمل طولانی باشد، به صورت دوزهای تکراری تجویز شود.

پیشنهاد می‌شود برای تکمیل نتایج، مطالعات بیشتر در سایر اعمال جراحی و با دوزهای تکراری شیاف مورفین و در مقایسه با دیگر داروهای مسکن انجام شود.

## REFERENCES

1. Hurley RW, Wu Ch L. **Acute Postoperative Pain**. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. *Miller's Anesthesia*. seventh ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 2758 – 2772.
2. Lavies N, Hart L, Rounsefel B, et al. **Identification of patients and nursing staff attitudes to postoperative opioid analgesia: stage 1 of a longitudinal study of postoperative analgesia**. Pain 1992; 48: 313–319.  
۳- شایسته ن. تجویز رکتال جایگزینی برای تجویز خوراکی اوبیوئیدها. سلامتیران ۱۳۹۱؛ ۳۱۳: صفحه ۱۲.
4. Fukuda K. **Opioids**. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. *Miller's Anesthesia*. seventh ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 792-793.
5. Oconnor A, Schug SA, Cardwell H. **A comparison of the efficacy and safety of morphine and pethidine as analgesia for suspected renal colic in the emergency setting**. Emerg Med 2000; 17: 261-264.
6. Jensen K, Kehlet H, Lund CM. **Post-operative recovery profile after laparoscopic cholecystectomy: a prospective, observational study of a multimodal anaesthetic regime**. Acta Anaesthesiol Scand 2007; 51(4): 464-471.
7. Golubovic S, Golubovic V, Tokmadzic VS. **Intraperitoneal analgesia for laparoscopic cholecystectomy**. Periodicum biologorum J 2009; 111(2): 263-266.
8. Unlugenc H, Vardar MA, Tetiker S. **A Comparative study of the analgesic effect of patient - controlled morphine, pethidine and tramadol for postoperative pain management after abdominal hysterectomy**. Anesth Analg 2008; 106: 309-312.
9. Olofsson Ch, Ekblom A, Ekman G, Hjelm A, Irestedt L. **Lack of analgesic effect of systemically administered morphine or pethidine on labour pain**. BJOG 1996; 103: 968–972.
10. Shanshan Li, Jianzhi Liu, Liejun Liu, et al. **Analgesic efficacy of 10mg morphine sulfate suppository on severe chronic cancer pain and its adverse reactions: analysis of 64 cases**. J Third Mil Med Univ 2012; 32: 963- 966.
11. Bruera E, Fainsinger R, Spachynski K, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. **Clinical efficacy and safety of a novel controlled-release morphine suppository and subcutaneous morphine in cancer pain**. JCO 1995; 13: 1520-1527.
- ۱۲- سلاری ا، آخوندزاده ر، سلطانی ف، پورمه‌دی ز، امیری ف. تأثیر بی‌دردی شیاف مورفین در مقایسه با شیاف دیکلوفناک در درمان درد بعد از عمل کله سیستمی لاپاراسکوپی. مجله انجمن آنستزیولوژی و مراقبت‌های ویژه ایران "press in"
- ۱۳- خلیلی غ، حیدری س م، سورانی حیدری م. مقایسه تأثیر مورفین وریدی با شیاف مورفین سولفات در کنترل درد در اعمال جراحی آرتروپلاستی اندام تحتانی. مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل ۱۳۹۲؛ ۱۵ (۶): ۲۴-۱۹.