

견봉하 관절경 수술 후 진통 작용:
모르핀과 국소마취제 혼합제와 위약의
점액낭 내 지속 주입에 대한 전향적 이중 맹검 연구

단국대학교 의과대학 정형외과학교실, 마취과학교실*

박진영 · 이관우* · 김 룬 · 유문집

— Abstract —

**Analgesia After Subacromial Arthroscopy:
Prospective Double-blind Study of Continuous Mixed Intra-bursal Infusion
with Morphine and Bupivacaine and placebo**

*Department of Orthopaedic Surgery, Department of Anesthesiology,
Dankook University College of Medicine, Chonan, Korea*

Jin-Young Park, M.D., Kwan-Woo Lee*, M.D., Yun Kim, M.D., Moon-Jib Yoo, M.D.

The aim of this study is to determine if intra-bursal morphine and Bupivacaine mixed infusion provided useful analgesia after subacromial arthroscopic operation. At the end of the subacromial arthroscopy, continuous intra-bursal infusion catheter was inserted. In a double-blind randomized trial, Sixty patients were allocated to one of two groups: placebo group(n=30) received continuous saline infusion. Study group received mixed 5ml of 0.5% Bupivacaine, 2mg of morphine and 0.05ml of 1/1000 epinephrine as bolus and mixed solution of 40ml of 0.5% Bupivacaine and 8mg of morphine as maintenance dose with continuous infusion pump(0.5ml hourly). In the placebo group, two patients were discontinued due to leakage and catheter coming out each. Intensity of pain was evaluated preoperatively and postoperatively for 3 days by 10 graded visual analogue scale. Night pain, pain on motion, sleep disturbance, lying on painful shoulder and amounts of intramuscular pain killer were recorded.

Analgesic effect for pain was cleared at 1st and 2nd postoperative day and there was less sleep disturbance for 3 days postoperatively in study group. There was no difference in pain on motion postoperatively. In study group, less pain killers were used in the first 48 hours postoperatively. The continuous intra-bursal infusion decreased perception of pain at resting stage and reduced supplemental analgesic requirement for 2 days postoperatively.

Key Words : Shoulder, Subacromial space, Arthroscopy, Morphine, Bupivacaine, Analgesic effect

※통신저자 : 박진영

충남 천안시 안서동 16-5

단국대학교 의과대학 정형외과학교실

Tel : 041) 550-3953, Fax : 041) 556-3238, E-mail : drpark@chollian.net

서 론

정형외과 영역의 수술 후 심한 통증은 수술 후 48시간 이내에 흔히 관찰되는 현상이다⁴¹⁾. 술 후 통증에 대한 적절한 치료는 환자의 안녕을 위하여 필요할 뿐만 아니라, 조기에 재활 치료를 시도할 수 있어 술 후 빠른 회복을 가져올 수 있다.

슬관절에 대한 관절경적 수술이나 인공관절 전치환술 후에는 수술 후 통증에 대해 수술전후에 관절강 내에 국소 마취제를 주사하거나, 수술 시간이나 기법을 변경하거나, 술 후 국소 신경 마취를 시행하거나 약제를 사용하는 등 많은 치료 방법들이 개발되어 있다^{14, 42, 43)}. 그 중 모르핀^{6, 8, 9, 16, 18, 24, 32, 36, 38)}이나 부피바케인^{20, 21, 25, 26, 30, 39, 40)} 등을 이용한 관절강내 국소 마취제 주입을 이용한 치료법은 술 후 통증 완화를 위하여 잘 알려진 방법이다. 하지만 견관절의 수술 후 통증 완화 방법은 상완 신경총에 대한 지속적 마취⁷⁾나, 환자 자가 통증 조절기(patient-controlled analgesia)⁴⁾, 환자 자가 조절 사각근간 마취법(patient-controlled interscalene analgesia)⁵⁾ 등 간접적인 통증 완화 방법 등이 개발되어 있다.

이에 저자들은 견관절의 견봉하 공간에 대한 관절경적 수술 후에 견봉하 공간에 지속적으로 직접 국소 마취약제인 부피바케인과 모르핀을 혼합 투여하여 슬관절과 유사한 진통 효과가 견관절에도 나타나는지를 관찰하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

견봉하 공간에 관절경적 술식만을 시행한 회전

근 개 파열이 없는 견관절 충돌 증후군, 회전근개 부전층 파열, 견봉쇄골 관절염, 회전근개 의 석회화 건염 환자를 대상으로 하였다. 실험군은 30례로 평균 연령이 52세(범위, 35세~71세)였으며, 남자가 11례, 여자가 19례 이었다. 위약군은 평균 연령이 53세(범위, 27세~72세)이었으며, 남자가 14례, 여자가 16례 이었다. 위약군 중 1명은 누액, 다른 1명은 도관이 빠져 연구에서 제외하였다(Table 1).

모든 수술은 한명의 술자에 의해 시행되었으며, 수술적 치료는 관절경적 견봉하 감압술, 관절경적 원위 쇄골 절제술, 관절경적 칼슘 제거술, 관절경적 변연 절제술, 관절경적 회전근개 봉합술을 시행하였다. 관혈적으로 수술을 시행하거나, 관절경적 치료 도중 관혈적인 방법으로 치료를 전환한 환자는 본 연구에서 제외하였다. 본 연구는 전신마취를 시행한 환자에 한하여 연구하였으며, 술전 비스테로이드성 소염 진통제를 투여 받은 환자는 술 전 일주일 간 약제를 중단하였고, 국소 마취제나 모르핀에 과민성 반응을 보이는 환자는 제외하였다. 술 후 보조기나 석고 붕대를 이용하여 견관절을 고정하거나, 배액관이 필요하였던 환자도 제외하였다.

모든 환자는 병실에서 수술실로 출발하기 전에 midazolam 0.05mgkg⁻¹을 정주하여 진정시켰으며, 전신마취 유도 5분 전에 glycopyrrolate 0.2mg을 정주하였다. Thiopental sodium 5mgkg⁻¹, pancuronium 0.1mgkg⁻¹을 정주하며 전신마취를 유도하고, O₂(2 L min⁻¹) -N₂O(2L min⁻¹) -enflurane(1.5 Vol%)으로 마취 유지하면서 기관내 삽관을 하고, 일회 호흡량 10mgkg⁻¹, 호흡수 10회min⁻¹로 조절호흡을 실시하였다. 환자 감시 장치(M1026A, Hewlett Packard, German)

Table 1. Demographic and clinical data of the study population

	Study group (Bupivacaine+Morphine+Epinephrine) (n=30)	Control group (Saline +Epinephrine) (n=28)
Age (yr)	52(35-71)	53(27-72)
Sex (Male : Female)	11 : 19	14 : 14
Disease entities (No)		
Impingement syndrome	15	12
Partial thickness RCT	12	13
Calcific tendinitis	3	2
DA acromioclavicular joint	0	1

를 이용하여 비침습적으로 혈압, 심박동수, 호기 말 이산화탄소 분압을 측정하였다.

수술이 끝난 후 실험군은 견봉하 공간에 대한 수술적 치료 후 관절경 시하에서 경막외 마취 시 사용하는 도관(epidural catheterization set, Arrow, U.S.A)을 견봉하 점액낭에 삽입하고, 관절경 삽입구를 봉합한 후 0.5% 부피바케인 5 ml와 모르핀 2mg, 1/1000 에피네프린 0.05ml를 혼합하여 일시 주사하였고, 견봉하 공간의 지속적인 약제 주입을 위하여 시간당 0.5ml가 투여 되는 지속 펌프를 사용하여, 0.5% 부피바케인 40ml와 모르핀 8mg을 혼합하여 술 후 3일간 약제를 지속 주입하였다. 위약군은 생리적 식염수 5ml에 에피네프린 0.05ml를 혼합하여 술 후 견봉하 점액낭에 일시 주사 하였으며, 지속 펌프를 사용하여 생리적 식염수 40ml를 지속 주입하였다.

실험군과 위약군은 무작위로 추출하였고, 통증의 측정은 전향적으로 견갑부의 주관적인 동통 정도와 불편감을 객관화 하기 위해 100mm 길이를 0에서 10

까지 10등분으로 나눈 시각 연속 척도표(visual analog scale)를 이용하였다. 측정 항목은 아침에 일어 났을 때의 통증의 정도와 누워 있을 때 편한 정도, 잠자기, 야간통, 운동시 통증의 5개 항목을 조사하였다. 모든 환자는 술전과 술 후 1일, 2일, 3일의 아침 7시에 질문하여 기록하였다.

수술 후 상용으로 시간을 정하여 진통제를 투여 하지 않았으나, 환자의 요구 시 약효 기간이 3내지 4시간인 Tridol(Tramadol HCl, 50mg ample¹, 유한양행)을 앰플 단위로 주사하였다.

양군의 시각 연속 척도에 대한 비교는 비모수를 위한Mann-Whitney U-검정을 시행하였으며, 진통제의 투여는 앰플 단위로 Student t 검정을 시행하였다. 통계학적으로 p<0.05 이하의 가능성이 있을 때 의미 있는 것으로 보았다.

결 과

술전 통증은 실험군과 위약군의 차이가 없었으

Table 2. Comparisons between study group and placebo group

		Study group (Bupivacaine+Morphine+Epinephrine)	Placebo group (Saline +Epinephrine)
Pain	Preoperative	6.0±1.4(4-10) [†]	5.4±1.5(2-8)
	Postoperative 1D	2.6±1.7(1-10)* [†]	4.7±2.2(1-8)*
	Postoperative 2D	2.1±1.9(0-10)*	3.6±2.3(1-9)*
	Postoperative 3D	1.7±1.6(0-8)*	3.4±2.4(0-9)*
Pain on lying	Postoperative 1D	1.9±1.7(0-10)*	3.5±2.0(1-8)*
	Postoperative 2D	1.1±1.9(0-10)*	3.2±2.3(1-8)*
	Postoperative 3D	0.8±1.7(0-5)*	1.9±1.8(0-7)*
Pain on Sleeping	Postoperative 1D	1.6±2.0(0-10)*	3.6±2.6(1-9)*
	Postoperative 2D	0.7±1.7(0-9)*	2.8±2.5(1-8)*
	Postoperative 3D	0.5±1.4(0-6)*	1.6±1.6(0-6)*
Night pain	Postoperative 1D	1.9±1.6(0-9)*	4.2±2.1(1-8)*
	Postoperative 2D	1.7±1.6(0-9)*	3.4±2.3(1-8)*
	Postoperative 3D	1.4±1.0(0-4)	2.4±2.1(0-8)
Pain on ROM exercise	Postoperative 1D	5.8±2.6(3-10)	6.8±2.6(2-10)
	Postoperative 2D	5.3±2.8(2-10)	5.2±2.9(1-9)
	Postoperative 3D	4.1±1.0(2-7)	5.3±2.6(2-9)
Injections	Postoperative 1D	0.1±0.3(0-1) [†]	0.8±1.09(0-3) [†]
	Postoperative 2D	0.1±0.3(0-1) [†]	0.5±0.7(0-2) [†]
	Postoperative 3D	0.0±0.2(0-1)	0.2±0.5(0-2)

* P<0.05 between study group and placebo group in the Mann-Whitney U-test

[†]p<0.05 between preoperative and postoperative 1 day data in Mann-Whitney U-test

[†]p<0.05 between study group and placebo group in Student t-test

나, 술 후 1일의 통증은 술전과 비교할 때 실험군에서는 통증 완화 효과가 있었으나, 위약군에서는 술전의 통증과 차이가 없었다. 즉, 실험군에서 술전 통증 정도와 술 후 통증 정도를 비교할 때 술 후 1일부터 술전에 비하여 통증 완화 효과를 보였다(Table 2).

아침에 측정한 통증의 정도는 술 후 1일에서 3일에 위약군에 비하여 실험군에서 현저한 통증 완화 효과를 보였다. 부피바케인과 모르핀을 투여한 실험군에서 야간통에 대해 술 후 2일까지 효과가 있었으며, 술 후 3일에는 효과가 없었다. 야간에 편하게 잠을 잘 수 있는 정도와 침대에 누웠을 때 편한 정도는 실험군에서 술 후 1일에서 3일까지 좋은 효과를 보였다.

진통제의 투여는 술 후 1일과 2일에 위약군에 비하여 투여량의 감소를 보였다.

술 후 높은 통증을 호소한 실험군 1명(통증 점수: 술 후 1일;10, 술 후 2일;10, 술 후 3일;8)은 지속 펌프의 이상으로 3일간 약제의 견봉하 투입이 되지 않았다. 상기 환자는 실험군으로 포함되었다.

본 실험 도중 오심, 구토, 호흡 곤란, 졸림 및 요 정체 등의 부작용은 관찰되지 않았으며, 전술한 1례에서 지속 펌프의 작동 불량으로 인하여 도관 삽입부위의 삼출 현상이 발견되었고, 위약군 1례는 누액으로, 다른 1례는 술 후 1일에 도관이 견봉하 공간에서 빠져 위약군에서 제외하였다. 도관의 삽입으로 인한 염증은 없었다.

고 찰

견관절에 대한 관절경적 수술 후 술 후 진통에 대하여 연구는 상완 신경총 마취를 연장하거나, 환자가 통증 조절기를 이용한 전신적인 약제의 작용을 통한 연구 등 몇 예에 불과하다^{4,5,7}. 하지만 슬관절에 대한 연구는 과거 10여년 동안 많은 연구가 되어 왔으며, 진통 작용을 이용하여 관절경 수술 후 임상에서 많이 사용되고 있다^{6,8,9,16-18,20,21,24-26,30,32,36,38-40}.

슬관절의 관절강내 주사 약제는 크게 부피바케인 등의 지속성 국소 마취제, 모르핀 등의 아편, 비스테로이드성 소염 진통제의 3가지로 나눌 수 있다. 부피바케인의 효과를 검사하기 위한 논문

중 지속성 국소 마취제가 술 후 진통 효과가 있다는 논문들^{6,11,15-17,19,20,31,32,40}과 효과가 없다는 논문들^{2,17,32,38}이 있으며, 대체적으로 국소 마취제의 술 후 투입이 효과가 있으며, 지속성 국소 마취제의 효과가 슬관절에서 관절경적 수술 후에 투입할 때 3시간에서 4시간 정도 지속된다고 하였다.

모르핀에 대한 효과는 중추 신경계에 대한 작용과 말초 신경계에 대한 작용으로 크게 나누고 있으며, 1991년 Stein 등⁴⁰에 의하여 활액막에도 마약에 대한 항침해 반응(antinociceptive reaction)이 있는 것이 주장되면서 관절강내의 술 후 진통 효과에 사용되었다. 하지만 저자에 따라 모르핀이나 이의 유도체가 효과가 있다고 주장하기도 하였고^{20,21,25,26,30,39,40}, 효과가 없다고 주장되기도 하였다^{1,12,13,22,27,33,37}. 모르핀의 작용은 진통작용의 발현 시작 시간에 따라 조기 발현형^{20,21,30}과 지연 발현형^{25,26,39,40}의 2가지 형태로 나누어 지고, 1회의 주입으로 24시간 이상의 장기간의 효과를 기대하기 위해서는 모르핀의 관절강내 주입이 필요하다고 주장되고 있다^{25,39}.

Wasudev 등⁴⁴은 많은 양의 활액막 절제술이 시행되지 않는다면 관절내 주입된 부피바케인은 혈액내 독성 수준에는 이르지 않는다고 하였다^{8,23,29,31,44,45}. 하지만 관절강내 주입된 부피바케인의 체내 혈중 치가 걱정되는 경우는 에피네프린의 혼합 사용으로 낮출 수 있다고 하였고⁸, 슬관절의 관절강내 부피바케인과 모르핀의 혼합주사는 별다른 부작용을 일으키지 않으며 효과적이라고 하였다^{3,25}.

저자들은 견봉하 공간에 대한 술 후 진통 작용에 대하여 과거 실험된 바가 없던 새로운 시도를 함에 있어 가능한 시행착오의 가능성을 감소시키기 위하여 전술한 바와 같이 효과가 있다고 생각되는 부피바케인과 모르핀의 혼합투여를 시도하였다. 또한 관절경적 견봉하 감압술이나 원위 쇄골 절제술, 점액낭 절제술 등과 같이 슬관절에 대한 관절경적 수술보다 연부 조직 손상의 가능성이 잠재적으로 높아 체내 독성 효과를 감소시키기 위하여 에피네프린을 주입 약제에 혼합하였다. 또한 국소 마취와 전신마취를 동시에 시행할 때는 술 후 진통작용에 대한 연구는 적절한 판단이 힘들 것으로 생각되어 연구에 포함시킨 모든 환자에 대해 전신마취를 시행하였다¹⁶.

견관절의 견봉하 공간에 대한 수술 후 조기에 운동을 시작하는 것이 술 후 재활 치료에 미치는 효과는 큰 것으로 사료되며³⁴⁾, 저자들은 경막외 마취 시 사용하는 도관을 견봉하 공간에 삽입하여 술 후 3일간 지속 주입을 시도하여 술 후 계속적인 진통작용을 얻고자 하였다. 하지만 본 연구에서 밝혀진 바와 같이 술 후 견관절 운동 중에는 진통 효과를 얻을 수 없었다.

저자들이 전술한 논문^{5, 9, 16-18, 20, 24-26, 30, 32, 36, 38-40)} 보다 모르핀이나 부피바케인 혹은 혼합투여로 얻은 효과보다 좋거나, 비슷한 결과를 얻은 원인은 크게 두 가지로 나눌 수 있을 것으로 생각된다. 먼저 부피바케인의 지속적인 주입으로 길지 않은 진통작용의 발현 시간을 계속적으로 연장하여 좋은 진통효과를 얻은 것으로 사료된다. 둘째, 모르핀의 국소 진통 효과는 염증 반응이 있는 곳에만 작용을 한다³⁵⁾. 저자들이 시행한 견관절의 견봉하 공간에 대한 견봉하 감압술이나 칼습 제거술 등의 수술은 슬관절에서 시행하는 반월상 연골판 절제술이나, 연골판 봉합술, 진단적 관절경 수술, 연골 성형술 등에 비하여 많은 연부 조직, 특히 점액낭의 절제가 필요하므로 많은 염증 반응을 일으켰을 것으로 생각되며, 이는 모르핀에 대한 좋은 진통 효과를 유도할 수 있었을 것으로 사료된다. 하지만, 점액낭에 대한 모르핀에 대한 항침해 반응 수용체가 증명되어 있지 않으므로 이에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다⁴⁰⁾.

Dahlstrom 등¹⁰⁾은 $16 \pm 0.9 \text{ ng/mL}$ 이 전체 전신 순환계에 진통 작용을 유도할 수 있는 최소량이라고 하였고, Lawrence 등²⁸⁾은 5mg의 관절강내 모르핀의 주사는 주사 후 1시간 내에 잠시 전신 순환계에 진통작용을 일으킬 수 있는 수준에 도달한다고 하였다. 비록 본 연구에서 전신 순환계에서 모르핀의 양을 측정하지 않았으나, 초기 투여된 모르핀의 양이 2mg이고 에피네프린과 같이 투여하였으므로 견봉하 공간에 투여된 모르핀이 전신 순환계에 미치는 영향은 미미할 것으로 사료된다.

결 론

견봉하 관절경 수술 후 진통 작용을 위한 모르핀과 부피바케인의 혼합 약제의 점액낭 내 지속

주입은 술 후 2일간 좋은 동통 효과를 보이며, 술 후 2일간 진통제 투여량을 감소시킬 수 있을 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Aasbø V, Ræder JC, Grøgaard B and Røise O : No additional analgesic effect of intra-articular morphine or Bupivacaine compared with placebo after elective knee arthroscopy, *Acta Anaesthesiol Scand*, 40:585-588, 1996.
- 2) Ates Y, Kinik H and Binnet MS : comparison of prilocaine and Bupivacaine for post-arthroscopy analgesia; A placebo-controlled double-blind trial, *Arthroscopy*, 10:109-109, 1994.
- 3) Boden BP, Fassler S, Cooper S, Marchetto PA and Moyer RA : Analgesic Effect of Intraarticular morphine, Bupivacaine, and morphine/ Bupivacaine after arthroscopic knee surgery, *Arthroscopy*, 10:104-107, 1994.
- 4) Borgeat A, Schappi B, Biasca N and Gerber C : Patient-controlled analgesia after major shoulder surgery; PCIA versus PCA, *Anesthesiology*, 87:1343-1347, 1997.
- 5) Borgeat, Tewes E, Biasca N and Gerber C : Patient-controlled interscalene analgesia with ropivacaine after major shoulder surgery; PCIA vs PCA, *Br J Anaesthesia*, 81:603-605:1998.
- 6) Broadman L, Hannallah R, DeLeon E and Reff R : Intra-articular Bupivacaine does not decrease narcotic requirements after arthroscopic surgery in adolescents. *Canadian J Anesthesia*, 37:S51, 1990.
- 7) Brown AR, Weiss R, Greenberg C, Flatow EL and Bigliani LU : Interscalene block for shoulder arthroscopy; comparison with general anesthesia, *Arthroscopy*, 9:295-300,1993.
- 8) Butterworth JF IV, Carnes RS III, Samuel MP, Janeway D and Poehling GC : Effect of adrenaline on plasma concentrations of Bupivacaine following intra-articular injection of Bupivacaine for knee arthroscopy, *Br. J Anesth*, 65:537-539, 1990.
- 9) Chirwa SS, MacLeod BA and Day B : Intra-articular Bupivacaine(Marcaine) after arthroscopic meniscectomy: a randomized double-blind controlled study, *Arthroscopy*, 5:33-35, 1989.
- 10) Dahlstrom B, tamsen A, Paalzow L and Hartvig P : Patient controlled analgesic therap,

- part IV. Pharmacokinetics and analgesic plasma concentrations of morphine, *Clin Pharmacokinet*, 7:266-279, 1982.
- 11) **Dalsgaard J, Felsby S, Juelsgaard P and Frokjaer J** : Low-dose intra-articular morphine analgesia in day case knee arthroscopy; a randomized double-blinded prospective study. *Pain*, 56:151-154, 1992.
 - 12) **Dickstein R, Raja SN and Johnson C** : Comparison of intra-articular Bupivacaine and morphine for analgesia following arthroscopic knee surgery. *Anesthesiology*, 75:A767, 1991.
 - 13) **Dierking GW, østergaard HT, Dissing CK and Kristensen JE** : Analgesic effect of intra-articular morphine after arthroscopic meniscectomy, *Anaesthesia*, 49:627-629, 1994.
 - 14) **Egbert LD, Batitt GE, Welch CE and Bartlett MK** : Reduction of postoperative pain by encouragement and introduction of patients, *N Eng J Med*, 16:825-827, 1964.
 - 15) **Haynes TK, Appadurai IR, rosen M, Grant A** : Intra-articular morphine and Bupivacaine analgesia after arthroscopic knee surgery, *Anaesthesia*, 49:54-56, 1994.
 - 16) **Heard SO, Edwards WT, Ferrari D, Hanna D, Wong PD, Liland A and Willock MM** : Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery; a randomized, double-blind study. *Anesthesia and Analgesia*, 74:822-826, 1992.
 - 17) **Henderson RC, Champion ER, DeMasi RA and Taft TN** : Postarthroscopy analgesia with Bupivacaine. A prospective randomized, blinded evaluation, *Am J Sports Med*, 18:14-17, 1990.
 - 18) **Hughes DG** : Intra-articular Bupivacaine for pain relief in arthroscopic surgery, *Anesthesia*, 40:821, 1985.
 - 19) **Jaureguito JW, Wilco JF, Cohn SJ, Thisted RA and Reider B** : A comparison of intraarticular morphine and Bupivacaine for pain control after outpatient knee arthroscopy; a Prospective, randomized, double-blinded study. *Am J Sports Med*, 23:350-353, 1995.
 - 20) **Joshi GP, McCarroll SM, Cooney CM, Blunnie WP, O'Brien TM and Lawrence J** : Intra-articular morphine for pain relief after knee arthroscopy, *J Bone Joint Surg*, 74-B:745-751, 1992.
 - 21) **Joshi GP, McCarroll SM, O'Brien TM and Lenance P** : Intraarticular analgesia following knee arthroscopy. *Anesthesiology*, 77:A817, 1992.
 - 22) **Kalso E, Tramer MR, Carroll D, McQuay HJ and Moore RA** : Pain relief from intra-articular morphine after knee surgery; a qualitative systematic review. *Pain*, 71:127-134, 1997.
 - 23) **Katz J, Kaeding CS and Hill JR** : The pharmacokinetics of Bupivacaine when injected intra-articularly after knee arthroscopy, *anesthetics aanalgesia*, 67:872-875, 1988.
 - 24) **Keading CC, Hill JA, Katz J and Benson L** : Bupivacaine use after knee arthroscopy: pharmacokinetics and pain control study, *Arthroscopy*, 6:33-39, 1990.
 - 25) **Khoury GF, Chen AC, Garland DE and Stein C** : Intraarticular morphine, Bupivacaine, and morphine/ Bupivacaine for pain control after knee videoarthroscopy, *Anesthesiology*, 77:263-266, 1992.
 - 26) **Khoury GF, Stein C and Garland DE** : Intra-articular morphine for pain after knee arthroscopy, *Lancet*, 336:871, 1990.
 - 27) **Laurent SC, Nolan JP, Pozo JL and Jones J** : Addition of morphine to intra-articular bupivacaine does not improve analgesia after day-case arthroscopy, *Br J Anaesth*, 72:170-173, 1994.
 - 28) **Lawrence AJ, Joshi GP, Michalkiewicz A, Blunnie WP and Moriarty DC** : Evidence for analgesia mediated by peripheral opioid receptors in inflamed synovial tissue, *Eur J clin Pharmacol*, 43:351-355, 1992.
 - 29) **Limbird TJ, Wasudev G and England R** : Blood levels of Bupivacaine following arthroscopy of the knee joint. *Arthroscopy*, 5:161-164, 1989.
 - 30) **McSwiney MM, Joshi GP, Kenny P and McCarroll SM** : Analgesia following arthroscopic knee surgery; A controlled study of intra-articular morphine, Bupivacaine or both combined, *Anesthesia and Intensive Care*, 21:201-203, 1993.
 - 31) **Meinig RP, Holtgrewe JL, wiedel JD, Christie DB and Kestin KJ** : Plasma Bupivacaine levels following single dose intraarticular instillation for arthroscopy, *Am J Sports med*, 16:295-300, 1988.
 - 32) **Milligan KA, Mowbray MJ, Mulrooney L and Standen PJ** : Intraarticular bupivaine for pain relief after arthroscopic surgery of the knee joint in day case patients, *Anesthesia*, 43:563-564, 1988.

- 33) **Niemi L, Pitkanen M, Touminen M and Rosenberg PH** : Intraarticular morphine for pain relief after knee arthroscopy performed under regional anesthesia, *Acta anaesthesiol Scand*, 38, 402-405, 1994.
- 34) **Rasmussen s, Larsen AS Thomsen ST and Kehlet H** : Intra-articular glucocorticoid, Bupivacaine and morphine reduces pain, inflammatory response and convalescence after arthroscopic meniscectomy, *Pain*, 78:131-134, 1998.
- 35) **Richardson MD, Bjorksten AR, Hart JAL and McCullough K** : The efficacy of intra-articular morphine for postoperative knee arthroscopy analgesia, *Arthroscopy*, 13:584-589, 1997.
- 36) **Smith I, Van Hemelrijck J, White PF and Shively R** : Effects of local anesthesia on recovery after outpatient arthroscopy. *Anesthesia and Analgesia*, 73:536-539, 1991.
- 37) **Soderlind A, Westman L, Ersmark E, Valentin A and Ekblom A** : Analgesia following arthroscopy; a comparison of intraarticular morphine, pethidine and fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand*, 41:6-11, 1997.
- 38) **Sørensen TS, Sørensen AI and Strange K** : The effect of intraarticular instillation of Bupivacaine on postarthroscopic morbidity: a placebo-controlled, double-blind trial, *Arthroscopy*, 7:364:367, 1991.
- 39) **St Amand M, Allen GC, Lui A, Johnson DH and Heard M** : Intra-articular morphine and Bupivacaine for analgesia following outpatient arthroscopic knee surgery. *Anesthesiology*, 7:A817, 1992.
- 40) **Stein C, Comisel K, Haimerl E, Yassouridis A, Lehrberger K, Herz A and Peter K** : Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery, *New Eng J Med*, 325:1123-1126, 1991.
- 41) **Tuominen M, Pitkanen M and Rosenberg PH** : Postoperative pain relief and bupivacaine plasma levels during continuous interscalene brachial plexus block, *ACTA Aneesthesiologica Scan*, 31:276-278, 1987.
- 42) **Turner JA, Dayo RA, Loeser JD, von Kroff M and Fordyce WE** : The importance of placebo effects in pain treatment, *JAMA*, 271:1609-1614, 1994.
- 43) **Wall PD** : The prevention of postoperative pain, *Pain*, 33:289-290, 1988.
- 44) **Wasudev G, Smith BE and Limbird TJ** : Blood levels of Bupivacaine after arthroscopy of the knee joint, *Arthroscopy*, 6-40-42, 1990.
- 45) **Weiker FF, Kuivila TE and Pippingier CE** : Serum lidocaine and Bupivacaine levels in local technique knee arthroscopy, *Am J Sports Med*, 19:499-502, 1991.