



Üroloji Ameliyathanesinde Flank İnsizyon Uygulanan Hastalarda Postoperatif Ağrıya Multimodal Yaklaşımın Değerlendirilmesi

Evaluation of a Multimodal Approach to Postoperative Pain in Patients Undergoing Flank Incision in the Urology Operating Room

Mustafa Nuri Deniz¹, Arzum Erakgun¹, Demet Sergin¹, Elvan Erhan¹, Mehmet Bülent Semerci², Gülden Uğur¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada flank insizyon ile yapılan radikal nefrektomi ve piyeloplasti ameliyatları sonrası ağrı kontrolünde multimodal analjezi yaklaşımına ek subkutan (sc) morfin uygulanmasının etkinliği araştırıldı.

Yöntemler: Bu prospektif ve randomize çalışmaya flank insizyon ile radikal nefrektomi ve piyeloplasti girişimi planlanan 18-85 yaş arası, Amerikan Anesteziyologlar Birliği'nin fiziksel durum sınıflaması (ASA) I-III olan, 49 hasta dahil edildi. Hastalar Grup O (n=25) ve Grup M (n=24) olarak iki gruba ayrıldı. Standart genel anestezi uygulanan tüm hastalara fasya kapatılırken 100 mg tramadol ampul ve 1 gr/100 mL parasetamol verilirken, insizyon hatları 20 mL levobupivakain %0,25 ile infiltre edildi. Grup M'deki hastalara Grup O'daki hastalardan farklı olarak, 0,1 mg kg⁻¹ sc morfin yapıldı. Girişim sonunda tüm hastalara tramadol ile hasta kontrollü analjezi (HKA) uygulandı. Postoperatif 24 saat süreyle ağrı skorları (VAS), yaşamsal bulguları, yan etkiler, ek analjezik gereksinimi ile hasta memnuniyeti kayıt edildi.

Bulgular: Gruplar arasında demografik veriler, ASA dağılımı ve girişim süreleri benzerdi. Postoperatif dönemde HKA ile tramadol tüketimi, ek analjezik gereksinimi, yan etkiler, yaşamsal değişkenler açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Postoperatif ağrı skorları Grup M'de cerrahi sonrası 30, 45, 60 dakika ve 2. saatte Grup O'ya göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Sonuç: Flank insizyon ile nefrektomi ve piyeloplasti geçiren olgularda multimodal analjezik yaklaşıma sc morfin eklenmesi erken postoperatif ağrı skorlarını düşürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Subkutan, morfin, postoperatif ağrı, flank insizyon

Objective: In this study, we evaluated subcutaneous (sc) morphine in combination with multimodal analgesia for postoperative pain control after radical nephrectomy and pyeloplasty with flank incision.

Methods: Forty-nine patients under The American Society of Anesthesiologists Physical Status classification (ASA) I-III aged 18-85 years undergoing radical nephrectomy and pyeloplasty with flank incision were included in this prospective, randomised study. The patients were divided into two groups (Group O [n=25] and Group M [n=24]) and received standard general anaesthesia. Tramadol (100 mg) and paracetamol (100 mg) were given intravenously before fascia closure and 20 mL of 0.25% levobupivacaine was injected locally at surgical incisions in all patients. Patients in Group M also received 0.1 mg kg⁻¹ morphine subcutaneously. Patient-controlled analgesia (PCA) with tramadol was used for postoperative pain control in both groups. Postoperative pain scores (VAS), vital parameters, side effects, the need for rescue analgesia during 24 hours postoperatively, and patient satisfaction were recorded.

Results: Groups were comparable with respect to demographic data, ASA status, and duration of surgery. There were no significant differences between the groups in postoperative PCA tramadol consumption, rescue analgesia, side effects, or vital parameters. Postoperative pain scores (VAS) in Group M were significantly lower at 30, 45, 60, and 120 minutes compared to Group O (p<0.05).

Conclusion: In patients undergoing radical nephrectomy and pyeloplasty with flank incision, subcutaneous morphine in combination with multimodal analgesia decreases early postoperative pain scores compared to multimodal analgesia alone.

Key Words: Subcutaneous, morphine, postoperative pain, flank incision

Giriş

Üst üriner sistem hastalıklarının cerrahi tedavisinde, minimal invazif yöntemlerin daha popüler olmasına rağmen, hala bazı durumlarda açık cerrahi tekniklerin uygulanma zorunluluğu doğabilmektedir. Bu zorunluluğun uygulandığı durumlardan biri, flank insizyon yapılan radikal nefrektomi ve piyeloplasti ameliyatlarıdır (1). Bu insizyon şekline dolaylı olarak oluşan insizyon ağrısı ve abdominal asimetri postoperatif morbiditeyi arttırmaktadır (2). Flank insizyona bağlı oluşan ağrıyı engellemek için çeşitli yaklaşımlar uygulanabilir. Bu yaklaşımlardan biri daha etkili analjezi sağlamak için değişik yollarla birkaç farklı analjeziğin verilmesi olan multimodal analjezidir (3). Kulla-

nilan en eski opioid olan morfin de subkutan (sc) yol ile 1872 yılından beri uygulanmaktadır (4).

Bu çalışmada da flank insizyon ile yapılan radikal nefrektomi ve piyeloplasti girişimlerinde insizyona bağlı oluşan postoperatif ağrı kontrolünde multimodal analjezi yaklaşımı ile birlikte sc morfin kullanımının etkinliği araştırılmıştır.

Yöntemler

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'nun 05.01.2010 tarih 09-11.1/32 numaralı onayı alındıktan sonra, üroloji ameliyathanesinde, flank insizyon ile nefrektomi ve piyeloplasti uygulanacak 18-85 yaş arası, ASA I-III olan 49 hasta onayları alındıktan sonra prospektif, randomize çalışmaya dahil edildi. Ameliyathaneye alındıktan sonra standart monitörizasyon (noninvazif arter basıncı, EKG, SpO₂) uygulanıp 18 G kanül ile damar yolu açılan hastalar, bilgisayar ile hazırlanan randomizasyon şemasına uyularak Grup M (n=25) ve Grup O (n=24) olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Premedikasyon yapılmayan hastalara anestezi induksiyonu intravenöz (iv) atropin 0,5 mg, propofol 2 mg kg⁻¹ iv, remifentanil 1 µg kg⁻¹ 30-60 saniye (sn) süreyle iv ve rokuronyum 0,6 mg kg⁻¹ iv ile sağlandıktan sonra; anestezi idamesi O₂, hava ve sevofluran ve remifentanil 0,25 µg kg⁻¹ dk⁻¹ iv infüzyon ile gerçekleştirildi. Girişim sonunda fasya kapatılmasına geçildiğinde Grup M de yer alan hastalara 0,1 mg kg⁻¹ morfin deltoid kasın olduğu bölgeden sc uygulandı. Grup O'da yer alan hastalara ek herhangi bir uygulama yapılmadı. Daha sonra tüm hastalara ameliyat sonuna doğru, fasya kapatılmasına geçildiğinde 100 mg tramadol ve 1 gr/100 mL parasetamol yavaş infüzyon (20 dk.'dan az olmayacak sürede) olarak verildi, ameliyat bitiminde cilt kapatılırken insizyon hattı 20 mL %0,25 levobupivakain ile infiltre edildi. Atropin 0,5 mg iv ve neostigmin 1,0 mg iv ile deküarizasyon sağlanan tüm hastalara postoperatif dönemde ağrı kontrolü için hasta kontrollü analjezi (HKA) (tramadol HKA; 4 amp tramadol 100 mg/100 mL %0,9 NaCl içine konup, bolus 20 mg, kilit süresi 15 dk, 4 saatlik limit 200 mg olacak şekilde) uygulandı. Postoperatif dönemde ilk 24 saatte, 6 saat ara ile 1 gr/100 mL parasetamol iv yavaş infüzyon (20 dk.'dan kısa olmayacak sürede) olarak tekrarlandı. Postoperatif 24 saat boyunca Görsel Analog Skala (VAS; 0=ağrı yok ve 10=olabilecek en şiddetli ağrı) skorları, yaşamsal bulgular ve yan etkiler (bulantı, kusma) 0, 15, 30, 60 ve 2, 4, 6, 12 ve 24 saatlerde kaydedildi. İlk 24. saat sonunda HKA ile tramadol tüketimi ve hasta memnuniyeti (çok iyi, iyi, orta ve kötü) değerlendirildi. Postoperatif dönemde şiddetli ağrıda (VAS >4) ek analjezik olarak diklofenak Na, im olarak yapıldı, ağrı düzeyleri hala VAS >4 devam eden hastalara 50 mg petidin HCl iv yapıldı.

peratif 24 saat boyunca Görsel Analog Skala (VAS; 0=ağrı yok ve 10=olabilecek en şiddetli ağrı) skorları, yaşamsal bulgular ve yan etkiler (bulantı, kusma) 0, 15, 30, 60 ve 2, 4, 6, 12 ve 24 saatlerde kaydedildi. İlk 24. saat sonunda HKA ile tramadol tüketimi ve hasta memnuniyeti (çok iyi, iyi, orta ve kötü) değerlendirildi. Postoperatif dönemde şiddetli ağrıda (VAS >4) ek analjezik olarak diklofenak Na, im olarak yapıldı, ağrı düzeyleri hala VAS >4 devam eden hastalara 50 mg petidin HCl iv yapıldı.

İstatistiksel analiz

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin istatistik değerlendirilmesinde cinsiyet, ASA, hasta memnuniyeti ve yan etki için Chi-Square Testi, diğer veriler için Independent Samples Test kullanıldı.

Bulgular

Tüm hastaların demografik verileri, ASA dağılımı ve ameliyat süreleri benzerdi (Tablo 1). Postoperatif dönemde HKA ile tramadol tüketimi ve ek analjezik gereksinimi (diklofenak Na) açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 2). Postoperatif ağrı skorları değerlendirildiğinde cerrahi sonrası 30, 45, 60. dakika ve 2. saat sc morfin uygulanan grupta, kontrol grubuna göre ağrı skorları anlamlı olarak düşük bulundu (Şekil 1). Yan etki (bulantı ve kusma) ve hasta memnuniyeti gruplar arasında benzer bulundu. Morfin grubundaki hiçbir hastada kaşıntı görülmedi (Tablo 2). Postoperatif hemodinamik verilerde her iki grup arasında istatistiksel bir fark görülmedi.

Tartışma

Flank insizyon ile yapılan ameliyatlarda oldukça fazla adale kesildiği için hastaların postoperatif dönemdeki ağrıları çok fazla olmaktadır (5). Postoperatif ağrının hastaların konforunu, memnuniyetini, hastanede kalış sürelerini ve girişim sonrası komplikasyonları artırmaktadır (6). Genel anesteziyi takiben de postoperatif maksimum ağrı ilk 9-12 saatlerde görülmektedir (7). Bu nedenle flank insizyon ile ameliyat edilen hastalarda postoperatif ilk saatlerde etkili analjezi sağlanması çok önemlidir.

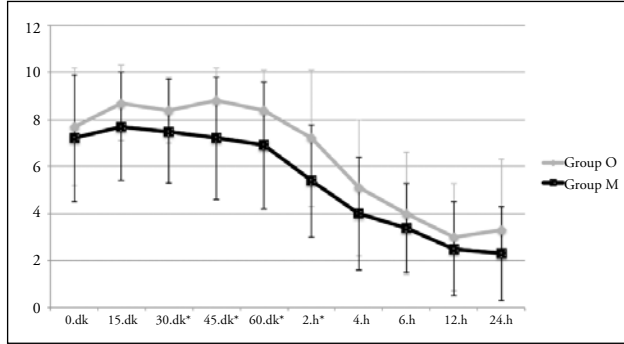
Değişik etki mekanizmaları olan farklı sınıflı analjeziklerin birlikte kullanılması ile güçlü analjezi ve daha az yan etki sağlanabilmesi günümüz ağrı tedavisinin önemli bir parçasıdır (5, 6, 8).

Tablo 1. Demografik veriler, ASA dağılımı ve ameliyat süreleri

Grup	Grup O	Grup M	P value
Cinsiyet (E/K)	14/11	15/9	0,64
ASA (1/2)	12/13	10/14	0,65
Yaş (yıl)	58±11,8	50,7±15	0,06
Kilo (kg)	74±14	77±15	0,47
Boy (cm)	166,5±8,7	168,6±9,8	0,42
Ameliyat süresi (dk)	99,4±42	129±41	0,77
ASA: Amerikan Anesteziyologlar Birliği'nin fiziksel durum sınıflaması			

Tablo 2. Postoperatif analjezi verileri, hasta memnuniyeti ve yan etkiler

Grup	O grup	M grup	P value
Toplam tramadol tüketimi (mg)	314,7±91	295±116	0,51
Hasta memnuniyeti (çok iyi/iyi/orta/kötü)	3/12/7/3	3/19/1/1	0,7
Yan etki (bulantı ve kusma-var/yok)	20/5	17/7	0,45
Ek analjezik ihtiyacı	16	14	0,7



Şekil 1. Postoperatif döneme göre ağrı skorları *p<0,05 (gruplar arası anlamlı fark)

Böylece farklı etki mekanizmaları olan analjezik ilaçların birbirine olan katkısı ve sinerjik etkisi sayesinde, uygun dozlarda kullanılarak ilaç yan etkilerinin en aza indirilebilmesi de amaçlanmaktadır (9). Bu sayede hastalarda komplikasyonlar azalmakta, memnuniyet artmakta ve hastanede kalış süreleri azalmaktadır (10).

Postoperatif ağrı tedavisinde en basit ve etkili yollardan biri olan yara yerinin lokal anestetik kullanılarak infiltrasyonu postoperatif analjezi süresini uzatabilmektedir (11, 12). Aynı zamanda parasetamol ve tramadol kombinasyonu düşük yan etki ile yüksek analjezik etkiye sahip olduklarından birçok çalışmada kullanılmış ve etkinliği kanıtlanmıştır (13-16). Ayrıca morfinin iv ve sc uygulanması ile aynı klinik etki ve etkinlik sağlanmakla birlikte (17, 18), Stuart-Harris ve ark.(19) iv morfin uygulanmasından sonra morfinin aktif metabolitleri olan morfin-6-glukuronat (M6G) ve morfin-3-glukuronat'ın (M3G) çok yüksek miktarlarda ortaya çıktığını belirtmektedirler. Bu aktif metabolitlerden M3G de opioid hiperaljezisine neden olmaktadır (20). Bu çalışmada da flank insizyon ile ameliyat edilen hastalarda nonopioid, lokal anestetik infiltrasyonu ve tramadol ile postoperatif HKA uygulamasına eklenen sc morfinin etkinliği araştırılmıştır.

Morfinin sc verilmesi ile 10 dakikada analjezik etki başlar (21), 15-30 dakikada plazma düzeyi doruğa ulaşır, her 4 saatte bir tekrarlanabilir (22), Aschenbrenner ve ark. (23) etki süresinin 4-7 saat olduğunu belirtmişlerdir, Gades ve ark. (24) farelerde yaptıkları çalışmada sc verilen morfinin en yüksek analjezik etkisini 2-3 saat içinde gösterdiğini ve doz aralığının 2-3 saat olduğunu söylemişlerdir. Semple ve ark. (25) subkutan enjeksiyon sonrası tepe serum morfin düzeylerinin 16±7 dakikada görüldüğünü bildirmiştir. Morfinin sc uygulanması, intramüsküler (im) uygulanmasına göre daha erken postoperatif ağrı kontrolü sağlamaktadır, çünkü morfinin im uygulanması ile tepe plazma konsantrasyonuna 17,5 ile 27,8 dakikada ulaşmaktadır (26, 27). Morfinin sc yol ile uygulanmasının diğer multimodal analjezi yöntemleriyle kombinasyonu flank insizyon uygulanan daha önceki olgularda çalışılmıştır. Bu çalışmamızda fasya kapatılırken sc morfin uygulanan grupta, kontrol grubuna göre postope-

ratif ilk 24 saatteki VAS skorlarının daha düşük seyretmekle birlikte, özellikle erken dönemde (30, 45, 60. dakika ve 2. saat) bu farkın istatistik olarak anlamlı düzeye eriştiğini gözledik.

Çalışmamızda sc morfin verilmesi, hastaların ek analjezik ihtiyacında ve HKA kullanım miktarlarında istatistik olarak anlamlı olmamakla birlikte, bir azalma yaptığını tespit ettik. Hastalarda sc morfin uygulamasına bağlı olarak düşük sıklıkta bulantı ve kusma meydana gelmektedir (28). Choinie ve ark. (29) yaptıkları bir çalışmada sc morfin uygulanan grupta %30 oranında bulantı ve kusma tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da sc morfin uygulanan grupta %29, kontrol grubunda %20 oranında bulantı ve kusma gözlenmiştir. Her iki grup arasında bulantı ve kusma açısından bir fark saptamadık. Bulgularımız sc morfinin 0,5 mg kg⁻¹ dozda uygulanmasının kontrol grubuna kıyasla yan etki insidansını etkilemediğini ve güvenli bir doz olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç

Flank insizyon ile nefrektomi ve piyeloplasti geçiren olgularda postoperatif ağrı kontrolünde lokal anestetik infiltrasyonu, iv parasetamol ve tramadol uygulanmasına ek olarak uygulanan 0,5 mg kg⁻¹ sc morfinin, erken postoperatif ağrı skorlarını düşürdüğü ve bu dozda güvenli olduğu kanısına varıldı.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden (05.01.2010, 09-11.1/32) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.N.D., E.E.; Tasarım - M.N.D., E.E., G.U.; Denetleme - E.E., G.U., M.B.S.; Kaynaklar - M.N.D.; Malzemeler - M.N.D.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - M.N.D., E.E., A.E., D.S.; Analiz ve/veya yorum - M.N.D., E.E., A.E., D.S., M.B.S.; Literatür taraması - M.N.D., E.E., G.U.; Yazıyı yazan - M.N.D., E.E., G.U., A.E., D.S.; Eleştirel İnceleme - M.N.D., E.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ege University School of Medicine (05.01.2010, 09-11.1/32).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.N.D., E.E.; Design - M.N.D., E.E., G.U.; Supervision - E.E., G.U., M.B.S.; Funding - M.N.D.; Materials - M.N.D.; Data Collection and/or Processing - M.N.D., E.E., A.E., D.S.; Analysis and/or Interpretation - M.N.D., E.E.,

A.E., D.S., M.B.S.; Literature Review - M.N.D., E.E., G.U.; Writer - M.N.D., E.E., G.U., A.E., D.S.; Critical Review - M.N.D., E.E.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Resnick MI. Flank incision. *J Urol* 2004; 172: 823. [CrossRef]
2. Johnson EM, Remucal MJ, Gillingham KJ, Dahms RA, Najarian JS, Matas AJ. Complications and risks of living donor nephrectomy. *Transplantation* 1997; 64: 1124-8. [CrossRef]
3. Mugabure Bujedo B, Tranque Bizueta I, González Santos S, Adrián Garde R. [Multimodal approaches to postoperative pain management and convalescence]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2007; 54: 29-40.
4. Brenizer AG. Scopolamine-morphine-cocaine anaesthesia surgery. *NJ Med J* 1915; 101: 1215-8.
5. Göktaş C, Cangüven Ö, Horuz R, Albayrak S. Dorsal Lumbotomi: Minimal İnvaziv Bir İnsizyon. *J Kartal TR* 2004; 15: 5-7.
6. Bajaj P. Postoperative pain management: organisation and audits. *Indian Journal of Anaesthesia* 2007; 51: 441-3.
7. Meena N, Cherian MD, Mohan P, Mathews MD, Mathew J, Chandy M. Local wound infiltration with bupivacaine in lumbar laminectomy. *Surg Neurol* 1997; 47: 120-3. [CrossRef]
8. Rawal N. Postdischarge complications and rehabilitation after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 736-42. [CrossRef]
9. Hartrick CT. Multimodal postoperative pain management. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 4-10.
10. Skinner HB. Multimodal acute pain management. *Am J Orthop* 2004; 33: 5-9.
11. Ersayli DT, Gurbet A, Bekar A, Uckunkaya N, Bilgin H. Effects of perioperatively administered bupivacaine and bupivacaine-methylprednisolone on pain after lumbar discectomy. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: 2221-6. [CrossRef]
12. Kamaz A, Söğüt Ö, Öksüz H. Lomber hernisi nedeni ile opere edilen hastalarda postoperatif analjezi sağlamak için yara yerine infiltre edilen bupivakain ve levobupivakainin karşılaştırılması. *Anatol J Clin Investig* 2008; 2: 141-5.
13. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N, et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg* 2004; 187: 521-7. [CrossRef]
14. Schnitzer T. The new analgesic combination tramadol/acetaminophen. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2003; 28: 13-7.
15. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003; 114: 537-45. [CrossRef]
16. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 121-30. [CrossRef]
17. Hanks GW, De Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-93. [CrossRef]
18. Elsner F, Radbruch L, Loick G, Gärtner J, Sabatowski R. Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain. *J Palliat Med* 2005; 8: 743-50. [CrossRef]
19. Stuart-Harris R, Joel SP, McDonald P, Currow D, Slevin ML. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronide metabolites after subcutaneous bolus injection and subcutaneous infusion of morphine. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 207-14. [CrossRef]
20. Faura CC, Olaso MJ, Cabanes GC, Horga JF. Lack of morphine-6-glucuronide antinociception after morphine treatment. Is morphine-3-glucuronide involved? *Pain* 1996; 65: 25-30. [CrossRef]
21. Davies A. *Cancer-related Breakthrough Pain* second Edition Oxford University Press 2012.p.59. [CrossRef]
22. Życzkowska J, Wordliczek J. Subcutaneous and intravenous administration of analgesics in palliative medicine. *Adv Pall Med* 2009; 4: 153-60.
23. Aschenbrenner DS, Venable SJ. *Drugs Treating Severe Pain*, unite 6, chapter 23. *Drug Therapy in Nursing*, 3rd Edition. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins 2009; 373-98.
24. Gades NM, Danneman PJ, Wixson SK, Tolley EA. The magnitude and duration of the analgesic effect of morphine, butorphanol, and buprenorphine in rats and mice. *Contemp Top Lab Anim Sci* 2000; 39: 8-13.
25. Semple TJ, Upton RN, Macintyre PE, Runciman WB, Mather LE. Morphine blood concentrations in elderly postoperative patient following administration via an indwelling subcutaneous cannula. *Anaesthesia* 1997; 52: 318-23. [CrossRef]
26. Kirkpatrick T, Henderson PD, Nimmo WS. Plasma morphine concentrations after intramuscular injections into the deltoid or gluteal muscles. *Anaesthesia* 1988; 54: 293-5.
27. Rigg JRA, Braune RA, Davis C, Khadelwal JK, Goldsmith CH. Variation in the disposition of morphine after IM administration in surgical patients. *Br J Anesth* 1978; 50: 1125-30. [CrossRef]
28. McDonald P, Graham P, Clayton M, Buhagiar A, Stuart-Harris R. Regular subcutaneous bolus morphine via an indwelling cannula for pain from advanced cancer. *Palliat. Med* 1991; 5: 323-9. [CrossRef]
29. Choinière M, Rittenhouse BE, Perreault S, Chartrand D, Rousseau P, Smith B, et al. Efficacy and costs of patient-controlled analgesia versus regularly administered intramuscular opioid therapy. *Anesthesiology* 1998; 89: 1377-88. [CrossRef]