

بررسی اثر دکسترومتورفان بر شدت درد پس از عمل جراحی باز کیسه صفرا

نوشین موسوی بیوکی^{۱*}، حسین محمودزاده^۲، علی موافق^۳

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به این که مخدرها عوارض زیادی دارند مطالعات زیادی برای یافتن داروهای دیگری که بتوانند مکمل یا جایگزین مخدرها شوند انجام گرفته‌اند. با توجه به این که درد پس از عمل اثرات نامطلوبی بر سیر بهبودی بیمار دارد، در این مطالعه اثر دکسترومتورفان بر کاهش درد پس از عمل جراحی برداشت کیسه صفرا باز در بیمارستان دکتر شریعتی تهران در سال ۱۳۸۴ و ۱۳۸۵ بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی تصادفی و دوسوکور بر روی ۴۴ بیمار توسط یک تیم واحد جراحی و بیهوشی انجام گرفت. دو ساعت قبل از جراحی به ۲۲ نفر دارونما و به ۲۲ نفر ۴۵ میلی‌گرم دکسترومتورفان به عنوان پیش مداوا به صورت خوراکی داده شد. داروهای بیهوشی مورد استفاده برای دو گروه مشابه بود. یک ساعت، ۶ ساعت و ۲۴ ساعت پس از جراحی شدت درد بیماران بررسی و ثبت گردید. شدت درد بیماران بر اساس درجه‌بندی VAS (Visual Analog Scale) از ۰ تا ۱۰ (=۰ بدون درد، ۱۰= شدیدترین درد قابل تصور) اندازه‌گیری شد. همچنین مقدار مورفین مصرف شده در طی ۲۴ ساعت ثبت گردید. با توجه به اینکه مقادیر بالای دکسترومتورفان می‌تواند باعث خواب‌آلودگی و کاهش سطح هوشیاری شود، وضعیت هوشیاری بیماران بر اساس معیارهای رامزی (Ramsey) یک ساعت پس از عمل ثبت گردید. شدت درد و وضعیت هوشیاری بیماران و مقدار مورفین مصرف شده در طی ۲۴ ساعت بعد از جراحی بین دو گروه مقایسه شد. جهت تجزیه و تحلیل آماری از آزمون‌های t-test, Mann-Whitney-U-test و Chi-square استفاده شد.

نتایج: میانگین شدت درد یک ساعت پس از جراحی بر اساس VAS در گروه شاهد ۹/۵۵ و در گروه دریافت‌کننده ۴۵ میلی‌گرم دکسترومتورفان ۸/۳۳ بود. این کاهش درد از نظر آماری معنی‌دار اما محدود به زمان کوتاهی پس از جراحی بود و ۶ ساعت و ۲۴ ساعت پس از جراحی تفاوتی در شدت درد بیماران بین دو گروه مشاهده نشد. از نظر میانگین مقدار مورفین مصرف شده در طی ۲۴ ساعت تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نگردید. در مقایسه سطح هوشیاری نیز تفاوتی بین بیماران دریافت‌کننده دکسترومتورفان و گروه شاهد مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: ۴۵ میلی‌گرم دکسترومتورفان به صورت خوراکی ۲ ساعت قبل از جراحی می‌تواند باعث کاهش درد در ساعت اول پس از جراحی شود. بنابراین، دکسترومتورفان می‌تواند در کنار مخدرها و سایر داروهای مسکن برای کاهش درد پس از جراحی مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: درد پس از عمل جراحی، دکسترومتورفان، تجویز دارو پیش از عمل جراحی، بی‌دردی

۱- جراح عمومی گروه جراحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۲- استادیار گروه جراحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- دانشیار گروه بیهوشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسوول: نوشین موسوی بیوکی

آدرس: کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه جراحی

پست الکترونیک: n.moussavi@yahoo.com

تلفن: ۰۳۶۱ ۵۵۵۰۰۲۱

تاریخ دریافت: ۸۶/۵/۱۵

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۷/۴/۱

دورنویس: ۰۳۶۱ ۵۵۵۸۹۰۰

مقدمه درد نه تنها موجب ناراحتی و اضطراب بیمار می‌شود، بلکه در

سیر بهبودی بیمار پس از عمل نیز تاثیر فراوانی دارد. درد پس از عمل باعث تهویه نامناسب ریوی می‌شود؛ تحریک دستگاه

علی‌رغم پیشرفت‌های چشم‌گیر علم پزشکی و فارماکولوژی شمار زیادی از بیمارانی که تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند پس از عمل، متحمل درد نسبتاً شدیدی می‌گردند. این

عصبی سمپاتیک اثر نامطلوبی بر دستگاه قلبی - عروقی دارد؛ بیماران دیرتر به راه می‌افتند که این موضوع منجر به بروز عوارضی مانند ترومبوز وریدی می‌شوند؛ ایلئوس، احتباس ادراری، تغییرات متابولیک ناشی از درد (افزایش سطح خونی گلوکز، اسیدهای چرب آزاد و کتون، احتباس سدیم و آب و غیره) همگی در سیر بهبودی بیمار پس از عمل اختلال ایجاد می‌کنند [۱]. در حال حاضر مخدرها در کنترل درد حین و پس از عمل موثرترین دارو محسوب می‌گردند. اما مخدرها عوارضی دارند که باعث می‌شود در مقدار مصرف آنها محدودیت ایجاد شود. خواب‌آلودگی، آپنه، تهوع و استفراغ و ایلئوس از عمده عوارض مخدرها می‌باشند [۲]. در اغلب موارد برای کاهش این عوارض مقدار کمتری از دارو به بیمار تجویز می‌گردد که قادر به کنترل مناسب درد نیست. با توجه به این مساله توجه به سمت داروهای دیگری جلب گردید که بتوانند در کنار مخدرها (نه به عنوان جایگزین) به کاهش درد بیماران کمک کنند. با اثر کمکی این گونه داروها، مقدار کمتری از مخدرها برای تسکین درد بیماران کفایت خواهد نمود و عوارض جانبی دارو به کمترین مقدار خواهد رسید [۳]. از جمله روش‌هایی که در کنار مخدرها جهت کاهش درد استفاده شده‌اند عبارتند از: تزریق موضعی یا داخل نخاعی مواد بی‌حس‌کننده، تحریک عصبی از راه پوست (TENS) و استفاده از داروهای مثل نیتریک اکسید، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی و مهارکننده‌های گیرنده NMDA مثل کتامین و دکسترومتورفان. گیرنده‌های NMDA (N-Methyl-D-Aspartase) باعث تحریک سلول‌های عصبی و فعال‌تر شدن آنها در پاسخ به تحریک دردناک می‌شوند. بر اساس پدیده «wind up» تحریک اولیه سلول‌های عصبی با پیام دردناک، باعث حساس شدن آنها و ایجاد پاسخ تشدید یافته درد می‌شود. بنابراین مهارکننده گیرنده NMDA قبل از وارد شدن محرک دردناک ممکن است بتواند مانع از بروز پدیده «wind up» در مسیر انتقال پیام عصبی گردد و باعث "preemptive" analgesia شود [۴، ۵]. دکسترومتورفان به عنوان یک مهارکننده NMDA و دارویی ارزان با کمترین عوارض جانبی می‌تواند داروی مناسبی برای کاهش درد پس از عمل جراحی باشد [۶]. در مطالعات متعدد انجام شده در مورد تاثیر دکسترومتورفان در کاهش درد بعد از عمل جراحی نتایج متفاوتی به دست آمده است. در این مطالعات از دکسترومتورفان به صورت خوراکی یا تزریقی در مقادیر متفاوت (بین ۳۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم) و در زمان‌های مختلف (قبل از عمل تا ۲ روز پس از عمل) استفاده شده و میزان کاهش درد در مقایسه با دارونما یا داروهای ضد درد دیگر مثل داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی تعیین شده است.

Weinbroum و همکاران در چند مطالعه مختلف تاثیر دکسترومتورفان در کاهش درد پس از عمل برداشت کیسه صفرا و هرنیورافی را نشان دادند [۷ و ۸]. Wadwha و همکاران در سال ۲۰۰۱ اثر دکسترومتورفان خوراکی با مقدار زیاد (۲۰۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت) را در کاهش درد پس از عمل جراحی زانو بررسی کردند ولی تفاوتی در شدت درد گروه هدف و شاهد دیده نشد [۹]. همچنین در مطالعه انجام شده توسط Cohen, Rose و همکاران در سال ۱۹۹۹ اثر مقدار ۰/۵ mg/kg، ۱/۰ mg/kg و دارونما بر روی ۵۷ بیمار کاندید تونسیلکتومی بررسی شد ولی تفاوتی در شدت درد میان سه گروه مشاهده نشد [۱۰]. در سال ۲۰۰۰ Weinbroum نتایج اثر دکسترومتورفان بر روی جمعا ۵۱۳ بیمار در مطالعات انجام شده تا آن زمان را به صورت متآنالیز جمع‌آوری نمود و به این نتیجه کلی رسید که ۳۰ تا ۹۰ میلی‌گرم دکسترومتورفان قبل از جراحی میزان درد بعد از عمل را ۷۳ درصد کاهش می‌دهد [۱۱]. در مطالعات مذکور و سایر مطالعات نتایج متفاوت و متناقض به دست آمده است. لذا این مطالعه به منظور تعیین اثر دکسترومتورفان بر شدت درد پس از جراحی باز کیسه صفرا انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور انجام گرفت. پس از گرفتن رضایت کتبی از بیماران، ۴۴ بیمار زن و مرد بین ۲۵ تا ۵۵ سال و دسته‌ی فیزیکی یک و دو ASA (بر اساس تقسیم‌بندی جامعه آنستزیولوژی آمریکا) [۱۲] که به علت کوله سیستیت مزمن و سنگ کیسه صفرا در بیمارستان دکتر شریعتی تهران در سال‌های ۱۳۸۴ و ۱۳۸۵ کاندید جراحی کله سیستکتومی باز بودند در این مطالعه قرار گرفتند. بیماران که سابقه دریافت مخدر در ۴۸ ساعت گذشته داشتند، بیماران مبتلا به دردهای مزمن و اختلالات روانی و اعتیاد و زنان حامله و شیرده وارد مطالعه نشدند. روز قبل از جراحی توضیحات لازم در مورد داروی دکسترومتورفان و چگونگی اندازه‌گیری درد به روش Visual Analog Scale (VAS) برای درد به بیماران داده می‌شد. داروها توسط یک متخصص بیهوشی که دخالتی در اداره بیهوشی و ارزیابی بیماران نداشت تجویز می‌شد و مراقبت از بیمار و بررسی درد و وضعیت هوشیاری پس از جراحی توسط جراح انجام می‌گرفت. به این ترتیب مطالعه به صورت دوسوکور اجرا گردید. بیماران به صورت تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند: گروه شاهد (۲۲ نفر) دارونما (دکستروز ۵ درصد) و گروه هدف (۲۲ نفر) ۴۵ میلی‌گرم

جدول ۱- توزیع دو گروه به تفکیک سن و جنس

متغیرها	گروه		P-value
	شاهد	گروه مورد	
سن	۴۷/۲۸	۴۸/۱۷	۰/۹۸
میانگین (سال)	۱۴/۵۲	۱۴/۵۶	
جنس	مرد	۱۰	۹
	زن	۱۲	۱۳

جدول ۲- شاخص‌های آماری میزان مورفین مصرف شده و شدت درد بر اساس VAS پس از عمل جراحی در گروه شاهد و گروه دریافت کننده ۴۵ میلی گرم دکسترومتورفان

متغیرها	گروه شاهد		P-value
	گروه مورد	(دریافت کننده)	
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
مورفین مصرف شده در ۲۴ ساعت (mg)	۹/۶۲±۵/۲۹	۱۰/۳۹±۵/۲۴	۰/۶۲
شدت درد بر اساس VAS پس از یک ساعت	۹/۵۵±۱/۳۸	۸/۳۳±۲/۱۴	۰/۰۴
شدت درد بر اساس VAS پس از ۶ ساعت	۷/۸۳±۲/۳۹	۷/۲۲±۲/۳۶	۰/۴۰
شدت درد بر اساس VAS پس از ۲۴ ساعت	۵/۶۲±۲/۹۲	۶/۰۰±۲/۵۰	۰/۶۵

شدت درد بیماران یک ساعت، ۶ ساعت و ۲۴ ساعت بعد از جراحی بر اساس VAS، در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. میانگین و انحراف معیار شدت درد یک ساعت پس از جراحی بر اساس VAS در گروه شاهد $9/55 \pm 1/38$ و در گروه هدف (دریافت کننده ۴۵ میلی گرم دکسترومتورفان) $8/33 \pm 2/14$ بود. شدت درد در ساعت اول در گروه دریافت کننده ۴۵ میلی گرم دکسترومتورفان نسبت به گروه شاهد به طور معنی دار کمتر بود. اما این تفاوت، محدود به زمان کوتاهی پس از جراحی بود به طوری که ۶ ساعت و ۲۴ ساعت پس از جراحی تفاوتی در درد بیماران گروه شاهد و گروه دریافت کننده ۴۵ میلی گرم دکسترومتورفان مشاهده نشد. از نظر سطح هوشیاری بیماران یک ساعت پس از جراحی بر اساس معیارهای رامزی تفاوت معنی دار

دکسترومتورفان به صورت خوراکی ۲ ساعت قبل از جراحی دریافت می نمودند. دکسترومتورفان به شکل شربت با غلظت ۴ mg/ml (شرکت داروپخش) استفاده می گردید. در اتاق عمل تمام بیماران با استفاده از دستگاه پالس اکسی متری و کاپنوگرافی پایش می شدند و مایع وریدی رینگر ۷ سی سی به ازای کیلوگرم وزن بدن آغاز می شد. پس از تجویز $0/3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ سوفتانیل، القای بیهوشی با $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ پروپوفول انجام و لوله گذاری تراشه با تجویز $0/15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ سپس آتراکوریوم انجام شد. در ادامه، بیهوشی با ایزوفلوران و N_2O حفظ می شد. سپس آتراکوریوم $0/5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ و سوفتانیل $0/2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ جهت فلج عضلانی و بی دردی هر نیم ساعت تجویز می شد. در پایان عمل نئوستیگمین (50 mg/kg) و آتروپین (20 mg/kg) تزریق می شد. در حین عمل از بی حسی موضعی و ناحیه ای استفاده نگردید. پس از جراحی در بخش، بیماران می توانستند در صورت بروز درد ۵ میلی گرم مورفین دریافت کنند. کمترین فاصله بین دفعات دریافت مورفین ۳ ساعت تعیین شده بود. دریافت یا عدم دریافت مورفین توسط بیمار در چگونگی و زمان اندازه گیری شدت درد و سطح هوشیاری تاثیر داده نمی شد. مقدار مورفین مصرف شده در ۲۴ ساعت برای هر بیمار ثبت می شد. یک ساعت، ۶ ساعت و ۲۴ ساعت پس از جراحی شدت درد بیماران بررسی و ثبت می گردید. شدت درد توسط بیماران روی خط کش شماره گذاری شده از ۰ تا ۱۰ علامت گذاری می شد (۰= بدون درد، ۱۰= شدیدترین درد قابل تصور). وضعیت هوشیاری بیماران بر اساس معیارهای Ramsey یک ساعت پس از جراحی ثبت می شد (۱= بیدار و مضطرب، ۲= بیدار و آرام، ۳= خواب آلود و آرام، ۴= خواب آلود و بیدار شدن متناوب به علت درد، ۵= sedate و آرام، ۶= sedate و بیدار شدن متناوب به علت درد همراه با گیجی). تجزیه و تحلیل داده ها توسط نرم افزار رایانه ای SPSS 11.05 انجام شد. جهت تجزیه و تحلیل آماری از آزمون های t-test، Mann-Whitney-U-test و Chi-square استفاده شد.

نتایج

۴۴ بیمار در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. از نظر میانگین سنی و توزیع جنسی (جدول شماره ۱) تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نگردید. توزیع بیماران از نظر دسته ASA در دو گروه برابر بود. میانگین و انحراف معیار مورفین دریافتی در کل بیماران مورد مطالعه $10/39 \pm 5/02$ میلی گرم در ۲۴ ساعت بود. تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر میانگین مورفین مصرف شده وجود نداشت (جدول شماره ۲).

بین گروه شاهد و گروه دریافت کننده ۴۵ میلی گرم دکسترومتورفان مشاهده نشد ($p=0.62$).

بحث

در این مطالعه کاهش اندکی درد پس از عمل در گروه دریافت کننده ۴۵ میلی گرم دکسترومتورفان در مقایسه با گروه شاهد مشاهده گردید. این کاهش درد محدود به ساعت اول پس از عمل بود و پس از ۶ ساعت و ۲۴ ساعت تفاوتی در شدت درد بیماران مشاهده نگردید. شماری از مطالعات انجام شده قبلی نتوانستند اثربخشی دکسترومتورفان در کاهش درد پس از جراحی را نشان دهند. همان طوری که Wadhwa و همکاران حتی با استفاده از ۲۰۰ میلی گرم دکسترومتورفان اثر چشم گیری در کاهش درد پس از عمل جراحی مشاهده نکردند [۷]، Choir و همکاران نیز نتوانستند اثربخشی دکسترومتورفان را در کاهش درد پس از عمل جراحی سزارین نشان دهند [۱۳]. Rose و همکاران نیز با تجویز ۰/۵ mg/kg و ۱ mg/kg دکسترومتورفان قبل از انجام جراحی لوزه در کودکان تأثیری در کاهش درد پس از عمل یا مقدار مصرف مخدر مشاهده نکردند [۱۰]. هر چند شمار معدودی از مطالعات اثربخشی دکسترومتورفان را تأیید نکردند، اغلب مطالعات دیگر نشان دهنده‌ی اثر ضد درد این دارو هستند. Weinbroum و همکاران توانستند اثر دکسترومتورفان خوراکی را در کاهش درد پس از عمل نشان دهند. تجویز ۹۰ میلی گرم دکسترومتورفان قبل از جراحی شدت درد و مقدار مصرف مسکن را تا ۳ روز بعد از عمل کله سیستکتومی لاپاروسکوپی [۷] و جراحی نسج نرم [۸] کاهش داده بود. در مطالعه ما نیز اثر مشابهی مشاهده شد. نکته قابل توجه در مطالعه Weinbroum و همکاران این بود که با تجویز یک دوز واحد دارو پیش از جراحی، کاهش درد تا ۷۲ ساعت پس از جراحی مشاهده شده بود. توجیه Weinbroum برای این پدیده پیشگیری کننده، مهار گیرنده‌های NMDA در سلول‌های عصبی بود که بر اساس آن سلول‌های عصبی قبل از این که توسط محرک دردناک تحریک شوند به طور کامل بلوک شده و از انتقال پیام درد ناتوان می‌شوند (بی دردی "پیشگیری کننده" یا preemptive analgesia). یکی از اثرات دکسترومتورفان مهار گیرنده‌های NMDA است و ممکن است اثربخشی دارو مربوط به مهار این گیرنده باشد. در مطالعه ما این اثر ضد درد محدود به ساعت اول پس از جراحی بود. دکسترومتورفان علاوه بر مهار گیرنده‌های NMDA باعث تحریک گیرنده‌های مو (mu) و مهار بازجذب مونوآمین (Monoamine - inhibition) نیز می‌گردد و شاید این ویژگی‌ها توجیه کننده اثر ضد درد اندکی و کوتاه مدتی است که در مطالعه

ما و مطالعات مشابه مشاهده شده است. این یافته که اثر دکسترومتورفان در مطالعه ما محدود به ساعت اول پس از عمل جراحی بود بیشتر مطرح کننده اثر مستقیم دکسترومتورفان بر گیرنده‌های مو می‌باشد تا اثر «preemptive» از طریق مهار گیرنده‌های NMDA. در مطالعات مختلف انجام شده قبلی مقادیر متفاوت دارو در زمان‌های مختلف استفاده شده بود. Wu و همکاران نتایج مشابهی با مقادیر کم دکسترومتورفان به دست آوردند. تجویز ۴۰ میلی گرم دکسترومتورفان خوراکی، نیم ساعت قبل از جراحی، درد پس از جراحی کله سیستکتومی لاپاروسکوپی [۱۴، ۱۵] و ماستکتومی [۱۶] را تا ۴۸ ساعت پس از عمل کاهش داده بود. نتایج مشابه در عمل جراحی هموروئیدکتومی مشاهده شد [۱۷]. Weinbroum مقدار ۹۰ میلی گرم دکسترومتورفان را ۹۰ دقیقه قبل از جراحی تجویز نموده بود [۷]. مقادیر بالاتر دکسترومتورفان (تا ۲۰۰ میلی گرم) در مطالعه Wadhwa و همکاران مورد استفاده قرار گرفتند که قبل از جراحی و سپس هر ۸ ساعت پس از جراحی تا ۲۴ ساعت ادامه داشت. این مقدار با بروز عوارض جانبی همراه بود و برخلاف مطالعات قبلی حتی این بیشترین دوز قابل تحمل، فقط اثر محدودی در کاهش مصرف مسکن پس از عمل جراحی داشت [۹]. با در نظر گرفتن این نتایج، ما در مطالعه خود از مقدار ۴۵ میلی گرم استفاده کردیم که دو ساعت قبل از جراحی تجویز می‌گردید. طبق نتایج به دست آمده در مطالعه ما ۴۵ میلی گرم دکسترومتورفان برای دستیابی به اثر ضد درد دارو کافی است اما اثر آن محدود به ساعت اول پس از جراحی می‌باشد. در ضمن با توجه به این که تفاوتی در سطح هوشیاری بین دو گروه مشاهده نشد، نگرانی از نظر ایجاد خواب‌آلودگی و کاهش سطح هوشیاری با تجویز مقدار ۴۵ میلی گرم دکسترومتورفان وجود ندارد.

نتیجه گیری

تجویز ۴۵ میلی گرم دکسترومتورفان قبل از عمل جراحی، درد پس از عمل را اندکی کاهش می‌دهد که محدود به ساعت اول پس از عمل جراحی می‌باشد و بیشتر مطرح کننده‌ی اثر مستقیم دکسترومتورفان بر گیرنده‌های μ می‌باشد نه اثر «preemptive» از طریق مهار گیرنده‌های NMDA. مقدار ۴۵ میلی گرم دکسترومتورفان باعث کاهش سطح هوشیاری و خواب‌آلودگی پس از عمل نشده و می‌توان از آن جهت کاهش درد پس از جراحی در کنار سایر مسکن‌ها استفاده کرد. با توجه به مدت کوتاه اثربخشی دارو در این مطالعه انجام مطالعات دیگر با استفاده از دوزهای متوالی دکسترومتورفان در طی ساعت‌های پس از جراحی پیشنهاد می‌شود.

References:

- [1] Dorian RS. Anesthesia of the Surgical Patient. In: Brunicaardi FC. Editor. Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2005. p.1857-70.
- [2] Sherwood E. Williams CG. Prough DS. Anesthesiology Principles. In: Townsend CM. editor. Sabiston Textbook of Surgery. 18th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004:435-36
- [3] Ready LB. Acute Perioperative Pain. In: Miller RD. Editor. Millers Anesthesia. 6th ed. Philadelphia, Elsevier; 2005: 2729-2762
- [4] Bennett GJ. Update on the Neurophysiology of Pain Transmission and Modulation: Focus on the NMDA Receptor. *J Pain Symptom Manag* 2000; 19(1 suppl): S2-6
- [5] Fisher K. Coderre TJ. Hagen NA. Targeting the N-Methyl-D-Aspartate Receptor for Chronic Pain Management: Preclinical Animal Studies, Recent Clinical Experience and Future Research Directions. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20(5): 358-373
- [6] Clark W. editor. Medical Pharmacology: 13th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone; 1992. P.333
- [7] Weinbroum AA. Gorodezky A. Niv D. Ben-Abraham R. Rudick V. Szold A. Dextromethorphan attenuation of postoperative pain and primary and secondary thermal hyperalgesia. *Can. J Anesth* 2001; 48(2):167-174
- [8] Weinbroum AA. Dextromethorphan Reduces Immediate and Late Postoperative Analgesic Requirements and Improves Patients Subjective Scorings after Epidural Lidocaine and General Anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94(6): 1547 -52
- [9] Wadhwa A. Clark D. Goodchild CS. Young D. Large-Dose oral Dextromethorphan as an Adjunct to Patient-Controlled Analgesia with Morphine after Knee Surgery. *Anesth Analg*. 2001; 92(2): 448-454
- [10] Rose JB. Cuy R. Cohen DE. Schreiner MS. Preoperative Oral Dextromethorphan Does Not Reduce Pain or Analgesic Consumption in Children After Adenotonsillectomy. *Anesth Analg* 1999; 88(4): 749-53
- [11] Weinbroum AA. Rudick V. Paret G. Ben-Abraham R. The role of dextromethorphan in pain control. *Can J Anesth* 2000; 47(6): 585-596.
- [12] Sherwood E. Williams CG. Prough DS. Anesthesiology Principles. In: Townsend CM. Editor. Sabiston Textbook of Surgery. 18th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004 p.420
- [13] Choi DMA. Kliffer AP. Douglas MJ. Dextromethorphan and intrathecal morphine for analgesia after Caesarean section under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90(5): 653-658
- [14] Wu CT. Yu JC. Yeh CC. Liu ST. Li CY. Ho ST, et al. Preincisional Dextromethorphan Treatment Decreases Postoperative Pain and Opioid Requirement After Laparoscopic Cholecystectomy. *Anesth Analg* 1999; 88(6):1331-4
- [15] Yeh CC. Wu CT. Lee MS. Yu JC. Yang CP. Lu CH. et al. Analgesic effects of preincisional administration of dextromethorphan and tenoxicam following laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anesthesiologica Scandinavia* 2004; 48(8): 1049-53
- [16] Wong CS. Wu CT. Yu JC. Yeh CC. Lee MM. Tao PL. Preincisional dextromethorphan decreases postoperative pain and opioid requirement after modified radical mastectomy. *Can J Anesth* 2000; 46:1122-1126
- [17] Liu ST. Wu CT. Yeh CC. Ho ST. Wong CS. Jao SW. et al. Premedication with dextromethorphan provides posthemorrhoidectomy pain relief. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(4): 507-10