

HEMORÖİD AMELİYATLARINDA POSTOPERATİF AĞRI İÇİN INTRATEKAL MORFİN KULLANILMASI

Naciye Boysan*

Handan Cuhruk**

Melek Tulunay***

Postoperatif ağrının giderilmesi anestezi ve cerrahinin en önemli sorunlarından biridir. Cerrahi girişimin yapıldığı bölgenin özelliklerine bağlı olarak değişik şiddette oluşan ağrı, hastayı rahatsız ederek postoperatif dönemi olumsuz geçirmesini engeller.

Postoperatif ağrı tedavisinde şimdiye kadar pekçok farmakolojik ajan ve yöntem denenmiştir. Bu amaçla halen kullanılan en yaygın tedavi yöntemi narkotik analjeziklerin uygulanmasıdır. Nevarki yüksek dozlarda narkotik analjeziklerin kullanılması bazı önemli sakıncalar doğurabilmektedir.

Ağrı tedavisinde, intratekal yolla morfin kullanılması son yıllarda pekçok araştırmanın konusu olmuştur. Spinal subaraknoid aralığa verilen opiatların etki mekanizmaları kesin olarak anlaşılamamış olmasına karşın, analjezik etkinin spinal kordda substantia gelatinozadaki opiat reseptörlerine etki ile meydana geldiği düşünülmektedir.

Deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar, intratekal morfinin postoperatif ağrıyı da kapsayan bazı ağrı tiplerinde etkin olacağı düşüncesinin yaygınlaşmasına neden olmuştur. Nitekim bu konu üzerinde yapılan araştırmalar bu düşüncenin yerinde olduğunu kanıtlamıştır.

Anal bölgenin sensitif innervasyonu göz önüne alınacak olursa, hemoroid ameliyatlarından sonra postoperatif ağrı tedavisinde intratekal morfinin yararlı olabileceği düşünülebilir. Bu nedenle hemoroidli hastaların postoperatif dönemi ağrısız geçirmelerinde intratekal morfinin etkinliğini belirleyebilmek amacı ile bu çalışmayı planladık.

* A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

** A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

*** A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Genel Cerrahi Anabilim Dalında hemoroid nedeniyle cerrahi girişim geçiren, solunum ve dolaşım sistemi ile ilgili problemi olmayan 75 sağlıklı hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalar 25'er kişilik üç gruba ayrılmıştır. I. Grup, genel anestezi altında cerrahi girişim geçiren kontrol grubunu içermektedir. II ve III. Gruplar işe intratekal morfin yapılan hastaları kapsamaktadır. II. Gruptaki hastaların cerrahi girişimleri spinal, III. Gruptaki hastaların cerrahi girişimleri genel anestezi altında yapılmıştır.

I. Grup, yaş ortalaması 40.8 olan, 26-64 yaşları arasında 9 kadın 16 erkek hastayı içermektedir.

II. Grup, 27-64 yaşları arasında, yaş ortalamaları 39.3 olan 4 kadın 21 erkek hastayı kapsamaktadır.

III. Grup ise 21-64 yaşları arasında 6 kadın 19 erkek hastadan oluşmuştur. Bu grupta yaş ortalaması 36.4 tür.

Hastaların hepsine cerrahi girişimden 45 dakika önce intramüsküler olarak 0.5 mg atropin ve 10 mg diazem ile premedikasyon yapılmıştır. Hastalar ameliyat masasına alındıklarında nabız ve kan basıncı kontrol ölçümleri yapılmıştır. İntratekal morfin uygulanacak hastalara, ameliyat masasında yan pozisyon verilerek lomber 3-4. aralıktan, 22 numaralı lomber ponksiyon iğnesi kullanılarak lomber ponksiyon yapılmıştır. Subaraknoid mesafeye girildiğinde, bu boşluğa 1 mg morfin klorür enjekte edilmiştir. (Morfin % 0.9 NaCl çözümü ile 1 mg/ml olacak şekilde sulandırılmıştır). Cerrahi girişimleri spinal anestezi ile yapılacak olan II. Gruptaki hastalara morfinin hemen arkasından % 2 lik citanest'ten 100 mg verilerek spinal anestezi yapılmıştır. Daha sonra sırtüstü çevrilen hastaların cerrahi girişimleri başlatılmıştır.

İntratekal morfin yapılan III. Grup ile, intratekal morfin yapılmayan I. Gruptaki hastaların genel anestezileri sırasında indüksiyon tiyopental ve süksünilkolin ile başlatılmış, endotrakeal entübasyondan sonra ise 4 lt/dk Oksijen % 2-0.5 halotan ile anestezi idamesi sağlanmıştır.

Hastaların hepsi, postoperatif dönemde ağrının mevcut olup olmaması, mevcutsa şiddetli, süresi, kullanılan analjezik cinsi ve dozu ile gelişen yan etkiler bakımından yakından izlenmiştir.

Ağrı ve şiddeti sübjektif olarak saptanmıştır. Hastalara ağrısının olup olmadığı sorularak, eğer mevcutsa şiddetini belirlemesi söylenmiştir. Hastalara ağrı şiddetini belirlemede nelere dikkat etmesi gerektiği anlatılmıştır. Şöyleki :

- Hafif şiddette ağrı : Kolaylıkla tolere edilebilen, süreklilik göstermeyen ağrı
- Orta şiddette ağrı : Hastayı rahatsız etmekle birlikte süreklilik göstermeyen ağrı
- Şiddetli ağrı : Hastayı rahatsız eden ve süreklilik gösteren ağrı
- Çok şiddetli ağrı : Hastayı son derece rahatsız eden sürekli ağrı

Bu çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel incelemesinde chi-square (χ^2) testi kullanılmış.

BULGULAR

Cerrahi girişim için uygulanan anestezinin etkisinin ortadan kalkmasından sonra ağrı şikayetinin başlama saatleri ve ağrının şiddetinin gruplara göre dağılımı TABLO I de gösterilmiştir.

TABLO I. Ağrının başlama saatleri ve şiddetinin gruplara göre dağılımı.

GRUPLAR		AĞRILI HASTALAR (postoperatif)			AĞRSIZ Hastalar	
		2-12 saat	12-24 saat	48-72 saat		
GRUP I.	Hasta Sayısı	25++++	25++++	25++++	25++++	—
	% Oranı	100	100	100	100	—
GRUP II.	Hasta Sayısı	1++++	1++++	—	6+	17*
	% Oranı	4	4	—	24	68
GRUP III.	Hasta Sayısı	1+++	1++	6+	2+	15*
	% Oranı	4	4	24	8	60

+ Hafif şiddette ağrı

++ Orta şiddette ağrı

+++ Şiddetli ağrı

++++ Çok şiddetli ağrı

* ($p < 0.001$) I. Grup ile karşılaştırıldığında

Tüm gruplarda analjezik alan hasta sayısı, analjeziğin cinsi ve verilme saatleri TABLO II de belirtilmiştir.

TABLO II. Analjezik alan hasta sayısı, analjeziğin cinsi ve alındığı saatler.

GRUPLAR		Post oper. analjezik alışı saatleri				Analjezik almayan hastalar
		2-12 saat	12-24 saat	24-48 saat	48-72 saat	
I. GRUP	Hasta Sayısı	25 ⁺	25x [*]	25 [*]	25x	—
	% Oranı	100	100	100	100	—
II. GRUP	Hasta Sayısı	1 ⁺	—	—	3x	21 ^{**}
	% Oranı	4	—	—	12	84
III. GRUP	Hasta Sayısı	1x	—	3x	1x	20 ^{**}
	% Oranı	4	—	12	4	80

+ 200 mg/gün i.m Narkotik analjezik

x2 gr/gün i.m Non-narkotik analjezik

* 140 mg/gün p.o. Narkotik analjezik

** p<0.000.1 Chi-square göre I. Grup ile karşılaştırıldığında.

Kontrol Grubu ve intratekal morfin yapılan hastalarda görülen komplikasyonların gruplara göre dağılımı TABLO III de özetlenmiştir.

TABLO III. Komplikeasyonların gruplara göre dağılımı.

Komplikasyonlar	G R U P L A R					
	I Grup		II. Grup		III. Grup	
	Hasta Sayısı	% Oranı	Hasta Sayısı	% Oranı	Has. Say.	% Oranı
Solunum depresyonu	—	—	—	—	1	4
Bulantı-kusma	—	—	13 [*]	52	9 [*]	36
Kaşıntı	—	—	—	—	3	12
İdrar retansiyonu	20	80	16	64	14	56
Hipotansiyon	—	—	3	12	1	4
Miyozis	—	—	—	—	1	4
Sommolans	—	—	—	—	1	4

* p<0.001 I. Grup ile chi-square testine göre karşılaştırıldığında.

Tablo I in incelenmesinden anlaşılacağı üzere intratekal morfin uygulanan II. Gruptaki olgulardan 17 sinde postoperatif evrede hiç ağrı yakınması olmamıştır. Bu gruptan 1 hastada çok şiddetli ağrı yakınması spinal anestezinin etkisinin geçmesinden hemen sonra başlamış, bir diğerinde 12-24 saat içinde görülmüş, 6 sında ise postoperatif 48-72 saatler arasında hafif ağrı olmuştur.

İntratekal morfin ve genel anestezi uygulanan III. Gruptaki hastalardan 15 inde postoperatif evrede hiç ağrı yakınması olmamıştır. Bu gruptaki hastalardan yalnızca birinde postoperatif onuncu saatte şiddetli ağrı olmuş, birinde 12-24 saatler arasında orta şiddette ağrı görülmüş, 8 inde ise 24-72 saatler arasında hafif ağrı meydana gelmiştir.

Kontrol grubundaki tüm hastalarda ise postoperatif üç gün süresince çok şiddetli ağrı olduğu gözlenmiştir.

Ağrı bakımından II. ve III. grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak da önemli farklılık bulunmuştur. ($p < 0.0001$).

İntratekal morfin yapılan hastalar ile yapılmayanlar aldıkları analjeziklerin dozu ve cinsi bakımından da incelenmiştir.

Morfin yapılan II. ve III. grup hastalardan 41 i ağrıları olmadığı için analjezik almamışlardır. İntratekal morfin yapılmayan kontrol grubundaki hastalarda ise anestezinin etkisinin kalkmasından hemen sonra şiddetli ağrı oluşması nedeniyle 12 saat içinde i.m olarak toplam 200 mg narkotik analjezik (Dolantin) verilmiştir. Bundan sonraki 12 saatte ise bu gruptaki hastalara non-narkotik bir analjezik (novaljin) 2 gr/24 saat p.o ve 140 mg/24 p.o narkotik analjezik (Darval : Propoxiphene hydrochloride) verilmiştir. Bu gruptaki hastaların ağrıları postoperatif üçüncü günde hafiflemiş olup bunlar taburcu olana dek aynı dozlarda narkotik analjezik almaya devam etmişlerdir.

Analjezik almayan II. ve III. grup hastalar I. grup ile karşılaştırıldığında, bu gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak da önem taşıdığı görülmüştür ($p < 0.0001$).

Komplikasyonlar bakımından intratekal morfin yapılanlar ile yapılmayan kontrol grubu karşılaştırıldığında, yalnızca bulantı-kusmanın II. ve III. grupta, I. gruba göre istatistiksel olarak önem taşıdığı anlaşılmıştır.

TARTIŞMA

Morfin ağrı tedavisinde alışlagelmiş yollarla yıllardan beri yaygın olarak kullanılan bir alandır. Ağrı tedavisi amacıyla spinal subaraknoid boşluğa morfin verilmesi ise nisbeten yeni bir uygulama yöntemidir.

Spinal subaraknoid boşluğa verilen morfinin etkilerini inceleyen araştırmacıların başında Yaksh ve Rudy (16,17) gelmektedir. Bu araştırmacılar, yaptıkları deneysel çalışmalar sonunda morfinin spinal kord düzeyinde etki oluşturduğunu, spinal yayılma ve venöz absorpsiyonla merkezi etkiye neden olmadığını bulmuşlardır.

Yaksh (18,20), daha sonra kedi ve maymunlar üzerinde yaptığı çalışmalarında, intratekal morfinin ağrıyı ortadan kaldırmasına karşın, motor fonksiyon, solunum ve pupilde değişiklik oluşturmadığını saptamıştır. Yaksh ve arkadaşlarının çalışmaları intratekal yolla verilen opiatların supraspinal sistem yerine spinal sinir sistemini etkilediklerini göstermesi bakımından önem taşımaktadır.

Calvillo (2,3) ve Le Bars (9), yaptıkları iontoforetik çalışmalar ile morfin ve diğer opiat preparatlarının, medulla spinalisin arka boynuzundaki Lamina I,IV,V ve özellikle Lamina VI nöronlarını deprese ettiğini bulmuşlardır.

Kitahata (7) nin araştırmasına göre, narkotikler spinal kord düzeyinde etki göstermekte ve opiat reseptörlerinden zengin substantia gelatinözaya yakın bölgelere morfin uygulanması, stimulusları alan nöronlarda depresyon yaparak ağrıyı ortadan kaldırmaktadır.

Opiatların intratekal yolla uygulanması ile ilgili araştırmalar git-tikçe yoğunlaşmaktadır.

Intratekal morfin ile yapılan araştırmaların sonuçları, Wang ve arkadaşlarını (14,15) inoperabl kanser nedeniyle ağrısı olan hastaların ağrısını, intratekal morfinle tedavi etmeye yöneltmiştir. Böylece intratekal morfin bu araştırmacılar tarafından ilk kez insanlarda denenmiştir. Bu konudaki araştırmalar yoğunlaştıkça, intratekal morfinin uygulama alanları da genişlemiştir. Bunlar arasında obstetrikte ve postoperatif ağrı tedavisinde intratekal morfin kullanılması sayılabilir (10,21,11).

Bizim intratekal morfin uyguladığımız hastalarımızda, intratekal morfin post-operatif ağrı tedavisinde oldukça etkin olmuştur. Bu etkinlik istatistiksel olarak da önemli bulunmaktadır. İntratekal morfin uyguladığımız hastalarda, seçilen anestezi yönteminin postoperatif ağrı üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı anlaşılmaktadır (Tablo I).

Analjezi bakımından istenilen etkiyi sağlayan intratekal morfin uygulamasının yaygınlaştırılabilmesi için kuşkusuz böyle bir uygulamanın oluşturabileceği komplikasyonların da bilinmesi gerekmektedir. Kaynak taramasında bu konuda azımsanmayacak sayıda yayına rastlanmaktadır. İntratekal morfin uygulamasına ait komplikasyonlar arasında en çok sözü edilen solunum depresyonudur (4,5, 8,11).

Örneğin Samii ve arkadaşları (12), postoperatif ağrı tedavisi amacıyla hiperbarik morfin kullandıkları hastalarında, solunum depresyonu meydana geldiğini ve yeterli solunum sağlayabilmek için müteaddit defalar iv olarak nalokson uyguladıklarını bildirmektedirler.

Scott ve arkadaşları da (12), aynı amaçla yaptıkları çalışmalarında, intratekal morfin uygulamasından sonra solunum depresyonunun nisbeten yüksek dozda intratekal morfin verilmesinden yarım saat sonra ortaya çıktığı, bu depresyonu ortadan kaldırmak için verilen naloksonun solunum depresyonunu düzeltmesine karşın analjezik etkiyi ortadan kaldırmadığını vurgulamaktadır.

Bizim çalışmamızda kullanılan morfin dozu 1 mg gibi düşük bir dozdur. Tablo I de de görülebileceği gibi hastalarımızdan yalnızca birinde solunum depresyonu oluşmuştur. Bu hastada solunum depresyonu nalokson kullanılmaksızın, yalnız oksijen inhalasyonu ile tedavi edilmiştir. Bu hastada cerrahi girişimin genel anestezi ile yapıldığı ve solunum depresyonunun oksijen inhalasyonu ile düzeldiği göz önüne alınacak olursa, solunum depresyonunun intratekal morfinden çok genel anesteziye bağlı olarak gelişmiş olması akla daha uygun gelebilir. Ancak aynı hastada, solunum depresyonu ile birlikte, hipotansiyon, miyozis ve somnolansın görülmesi, bu tabloda genel anesteziyenin çok morfinin sorumlu olabileceğini göstermektedir.

İntratekal morfin uygulamasına bağlı olarak solunum ve dolaşım komplikasyonlarının görülmesinin nedenleri bugün için kesin olarak açıklanamamaktadır. Ancak yüksek dozda morfin verilmesi halinde, subaraknoid aralıktan ventriküler sisteme geçerek solunum ve dolaşım merkezlerini direkt olarak deprese edebileceği düşünülmektedir (5,8).

Olgularımızda intratekal morfin uygulamasından sonra sık olarak rastladığımız komplikasyonlardan biri bulantı-kusmadır. Kontrol grubu hastalarımızda bu komplikasyona rastlamamıza karşın, intratekal morfin yapılanlarda % 44 oranında rastlamamız dikkat çekicidir. Kaynak taramasında da bu komplikasyondan söz edildiği görülmüştür (11,12,13,14).

İntratekal morfin uyguladığımız hastalarımızdan hiçbirinde motor fonksiyon bozukluğu meydana gelmemiştir.

İntratekal morfin uyguladığımız hastalardan 6 sında görülen kaşıntı, kaynaklarda rastlanana oranla daha düşüktür (1,11). Ürtiker belirtileri olmadan generalize bir şekilde görülen kaşıntı, bu olayın allerjik kökenli olmadığını düşündürmektedir.

Bizim en sık karşılaştığımız sorun intratekal morfin uygulamasından sonra hastalarda idrar retansiyonu görülmesidir. Bu komplikasyon II. Grupta ki hastaların % 64 ünde, III. Gruptakilerin % 56 sında meydana gelmiştir. Bu durum ilk bakışta morfine bağlı bir sfinkter spazmı sonucu meydana gelmiş gibi görünebilir^e de intratekal morfin uygulanmayan kontrol grubunda % 80 gibi daha yüksek oranda ortaya çıkmaktadır. Bu durum bize idrar retansiyonunun daha başka bir mekanizma ile meydana geldiğini düşündürmektedir.

Aynı tip komplikasyonla karşılaşan Nelson ve arkadaşları (11) da, hastalarında intratekal morfiden sonra % 40 oranında rastladıkları idrar retansiyonunun nedenini açıklayamadıklarını bildirmekteler.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerin ışığında sonuç olarak şunu söyleyebiliriz : İntratekal yolla morfin uygulanması uzun süreli etkin analjezi oluşturmakla birlikte önemli bazı komplikasyonlara neden olabilmektedir. Analjezi bakımından çok olumlu sonuçlar alınmasına karşın, bugün henüz cevaplandırılmamış bazı sorular mevcuttur ve bu tür bir uygulama yalnızca komplikasyonları bilen ve bunlara müdahale etme koşullarına sahip, bu konuda özelleştirilmiş ünitelerce gerçekleştirilmelidir.

ÖZET

Çalışmamız hemoroidektomili hastalarda intratekal olarak enjekte edilen morfinin postoperatif analjezisi ve yan etkilerini saptamak amacı ile yapılmıştır. 75 erişkin hasta üç gruba ayrılmıştır. Her grup 25 hastadan oluşmaktadır. Bu hastalardan I. Grup kontrol grubu, II ve III. Grup intratekal morfin yapılan hastaları içermektedir. I. Grup ve III. Grubun cerrahi girişimleri genel, II. Grubun ise spinal anestezi altında yapılmıştır.

Cerrahi girişimden önce intratekal morfin yapılacak hastalara subaraknoid ponksiyon yapılarak 1 mg morfin subaraknoid mesafeye verilmiştir. Postoperatif 72 saat hastalar cerrahi bölgede duyulan ağrı (yok, hafif, orta şiddetle, şiddetli, çok şiddetli), analjezik gereksinimi

(analjeziğin verilme saati ve dozu), ve yan etkiler (bulantı-kusma, hipotansiyon, solunum depresyonu, miyozis, somnolans, idrar retansiyonu, kaşıntı) bakımından dikkatli bir şekilde gözlem altında tutulmuştur.

Elde edilen verilen istatistiksel olarak da değerlendirilmiştir.

Sonuçlar intratekal yolla uygulanan morfinin postoperatif ağrıyla gidermede etkin olduğunu, hastaların bu evredeki analjezik gereksinimini azalttığını göstermektedir. Buna karşın bu uygulamaya bağlı bazı yan etkiler de görülebilmektedir. Bunlar arasında en sık karşılaşılanı idrar retansiyonu ve bulantı kusmadır. Komplikasyonlar göz önüne alındığında, intratekal morfinin kullanılmasının ancak bu iş için özel ünitelerde yapılması gerekliliği kendiliğinden ortaya çıkmaktadır.

SUMMARY

Intrathecal Morphine for Postoperative Pain Relief in Patients with Hemorrhoidectomy

Our study was performed to evaluate postoperative analgesia and side effects of intrathecally injected morphine in the patients with hemorrhoidectomy. 75 adult patients were divided into three groups. Each group consisted of 25 patients. Group I consisted of control and Group II, Group III intrathecally injected morphine group. Surgical intervention of Group I and Group III were induced with general anesthesia, but Group II under spinal anesthesia.

In morphine administered patients, following subarachnoid puncture, 1 mg morphine chlorur was injected into subarachnoid space before surgical procedures. Patients were carefully observed until the first postoperative 72 hours for the severity of pain at the site of surgery (none, mild, moderate, severe, very severe), time of onset of severe postoperative pain, the additional need of analgesics (dose, time of administration) and side effects (nausea-vomiting, hypotension, respiratory depression, miyosis, somnolans, urine retention, pruritus).

The data were evaluated statistically.

Results indicate that intrathecally administered morphine is effective in postoperative pain relief and reduces the need of postoperative analgesic. However, this practice may cause some side effects. The most frequent side effects were urine retention and nausea-vomiting. Regarding these complications, it appears that using intrathecal morphine should be only performed in the specific units.

KAYNAKLAR

1. Baroke A, Noucihid R : Intrathecal injection of morphine for obstetric analgesia, *Anesthesiology* 54 : 136, 1981.
2. Calvillo O, Henry JL, Neuman RS : Effects of morphine and naloxone on dorsal horn neurons in cat, *Can. J. Physiol Pharmacol.* 52 : 1207, 1974.
3. Calvillo O, Henry JL, Neuman RS : Actions of narcotic analgesic and antagonists on spinal units responding to natural stimulation in the cat, *Can. J. Physiol Pharmacol.* 57 : 652, 1979.
4. Davies GK, Tolhurst-Clever CL, James TL : CNS Depression from intrathecal morphine, *Anesthesiology* 52 : 280, 1980.
5. Glynn CJ, Mather LE, Consins MJ : Spinal narcotics and respiratory depression, *Lancet* 2 : 356, 1976.
- 6 - Kitahata LM, Kosaka Y, Taub A, Bonicos C, Hoffert M : Lamina specific suppression of dorsal horn unit activity by morphine sulfate, *Anesthesiology* 41 : 39, 1974.
7. Kitahata LM, Collins JC : Spinal action of narcotic analgesics, *Anesthesiology* 54 : 158, 1981.
8. Liolios A, Andersen FH : Selective spinal analgesia, *Lancet* 2 : 357, 1979.
- 9 Le Bars D, Menetrey D, Conseiller C, Besson JM : Depressive effects of morphine upon lamina V cells activities in the dorsal horn of spinal cat, *Brain Res* 98 : 261, 1977.
10. Milton HA : Intrathecal morphine. A new method of obstetric analgesia. *Anesthesiology* 51 : 378, 1979.
11. Nelson W, Katz J : Intrathecal morphine for postoperative pain relief, *Abst. American Society of Anesthesiologist*, 1980, sayfa 218.
12. Samii K, Feret J, Harari A : Selective spinal analgesia, *Lancet* 126 : 1142, 1979.
13. Scott DB, Mc Ciuro J : Selective spinal analgesia, *Lancet* 1 : 1140, 1979.
14. Wang JK : Analgesic effect of intrathecally administered morphine, *Reg Anesth.* 2 : 3, 1977.
15. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE : Pain relief by intrathecally applied morphine in man, *Anesthesiology* 50 : 149, 1979.
16. Yaksh TL, Rudy TA : Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics, *Science* 192 : 1357, 1976.
17. Yaksh TL, Rudy TA : Studies on the direct spinal action of narcotics in the production of analgesia in the rat, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 202 : 411, 1977.
18. Yaksh TL : Analgesic actions of intrathecal opiates in cat primate, *Brain Res.* 153 : 205, 1978.
- 19 - Yaksh TL : Opiate receptors of behavioral analgesia resemble those related to the depression of spinal nociceptive neurons, *Science* 199 : 1231, 1978.
- 20 - Yaksh TL, Wilson RP, Kakio RF : Analgesia produced by spinal action of morphine and effects upon parturition in the rat, *Anesthesiology* 51 : 386, 1979.