

Perbandingan Pemberian Morfin 15 mg Topikal dengan Bupivakain 0,25% Topikal pada Luka Operasi Modified Radical Mastectomy terhadap Waktu Bebas Nyeri dan Jumlah Kebutuhan Opioid Pascaoperasi

Irwan Setiadi, M. Andy Prihartono, Erwin Pradian

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Berbagai macam analgetik dapat diberikan untuk mengatasi nyeri pascaoperasi mastektomi, namun tidak ada yang ideal dalam menangani nyeri pascaoperasi. Teknik pemberian topikal adalah teknik terbaru untuk penanganan nyeri akut pascaoperasi modified radical mastectomy. Penelitian ini bertujuan membandingkan waktu bebas nyeri dan jumlah kebutuhan opioid pascaoperasi modified radical mastectomy. Penelitian menggunakan metode uji klinis acak terkontrol buta ganda melibatkan 38 pasien yang menjalani operasi modified radical mastectomy di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada bulan November 2019–Februari 2020. Pasien dibagi menjadi dua kelompok, kelompok morfin 15 mg topikal (kelompok M, n=19) dan kelompok bupivakain 0,25% topikal (kelompok B, n=19). Analisis data menggunakan Uji Mann Whitney karena distribusi data tidak normal berdasar hasil Uji Shapiro-Wilk. Hasil penelitian didapatkan bahwa waktu bebas nyeri lebih lama pada kelompok M (846,78±411,80 menit) dibanding dengan kelompok B (401,52±123,19 menit) dengan perbedaan yang signifikan ($p<0,05$). Total kebutuhan opioid kelompok M lebih sedikit, yaitu sebesar 1,15±0,60 gram dibanding dengan kelompok B sebesar 3,84±0,89 gram dengan perbedaan yang signifikan ($p<0,05$). Simpulan penelitian adalah pemberian morfin topikal memberikan waktu bebas nyeri lebih lama dan jumlah kebutuhan opioid pascaoperasi lebih sedikit dibanding dengan pemberian bupivakain topikal untuk nyeri pascaoperasi modified radical mastectomy.

Kata kunci: Bupivakain topikal, *modified radical mastectomy*, morfin topikal, nyeri pascaoperasi

Comparison of Postoperative Pain Free Duration and Amount of Opioid Need between Topical 15 mg Morphine and 0.25% Bupivacaine Applications on Modified Radical Mastectomy Surgical Wound

Abstract

Various analgesic methods are implemented for reducing postoperative mastectomy pain, but none of them are ideal. Topical administration is the latest technic for managing postoperative pain in modified-radical mastectomy. This study aimed to compare pain free duration and the amount of opioid needed to manage pain after modified-radical mastectomy. This randomized double-blind clinical trial study with 38 patients underwent modified radical mastectomy in Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung, Indonesia, was performed from November 2019 to February 2020. Subjects were divided into two groups, with one group received topical 15 mg morphine group (group M, n=19) and another received topical 0.25% bupivacaine group (group B, n=19). Data were analyzed using Mann Whitney test after they were proven to be non-normally distributed based on the results of the Shapiro-Wilk test. Results showed that the pain free duration was significantly longer in group M (846.78±411.80 minutes) when compared to group B (401.52±123.19 minutes) ($p<0.05$). The total dose needed for group M was 1,15±0,60 grams, which was significantly less than the dose needed in group B (384±0.89 grams) ($p<0.05$). In conclusion, topical morphine administration is associated with a longer pain free duration before the first onset of pain requiring opioid with less total amount of opioid needed when compared to bupivacaine for modified radical mastectomy postoperative pain.

Key words: Modified radical mastectomy, pain postoperative, topical morphine, topical bupivacaine

Korespondensi: Irwan Setiadi, dr, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung, Jl. Pasteur No. 38 Bandung 40161, Tlpn 022-2038285, Email: dr.irwansetiadi@gmail.com.

Pendahuluan

Modified radical mastectomy atau MRM merupakan jenis operasi mastektomi yang mengangkat keseluruhan jaringan payudara, otot *pectoralis minor*, dan nodus limfatikus aksilar. Salah satu permasalahan tindakan MRM adalah skor nyeri pascaoperasi yang tinggi dengan perkiraan skor *visual analogue scale* (VAS) ≥ 5 . Nyeri tersebut terutama dikarenakan insisi pada saraf *intercostobrachial* (*cutaneous brach of T1-T2*) saat diseksi aksila.^{1,2} Nyeri pascaoperasi mastektomi dapat berlangsung hingga 30–60 hari pascaoperasi dan dapat berkembang menjadi nyeri kronis sehingga mengganggu kualitas hidup.³

Beberapa metode telah digunakan untuk mengatasi nyeri pascaoperasi. Medikasi yang menjadi pilihan utama adalah pemberian opioid intravena, namun pemberian opioid sering menimbulkan efek samping mual, muntah, dan sedasi. Teknik anestesi regional seperti blok paravertebral, blok pleksus brakialis, blokepidural torakal secara signifikan menurunkan skor nyeri pascaoperasi dan menurunkan konsumsi opioid, namun teknik tersebut sulit dilakukan dan berhubungan dengan komplikasi seperti cedera saraf. Teknik lain adalah infiltrasi anestesi lokal, namun teknik ini tidak dianjurkan karena dapat menyebabkan penyebaran dan pertumbuhan sel tumor.³⁻⁵

Pemberian anestesi lokal atau opioid secara topikal menjadi alternatif pilihan yang mudah dan efektif pada beberapa penelitian dan tidak menimbulkan efek samping sistemik seperti sedasi, mual, muntah, dan adiksi. Pemberian bupivakain 0,25% topikal pada pasien pascaoperasi MRM memberikan durasi bebas nyeri pascaoperasi yang lebih lama dan kebutuhan analgetik *rescue* selama 24 jam lebih sedikit dibanding dengan grup kontrol. Pemberian topikal kombinasi bupivakain 0,25% dengan morfin 15 mg memiliki efek analgetik lebih lama dibanding dengan pemberian bupivakain 0,25% tunggal.^{3,6}

Pemberian morfin secara topikal adalah teknik terbaru untuk penanganan nyeri pascaoperasi MRM. Teknik morfin topikal ini

telah memperlihatkan keberhasilan dalam memperlama waktu bebas nyeri pascaoperasi dan mengurangi total kebutuhan analgetik *rescue* opioid pascaoperasi MRM dalam anestesi umum.³

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbandingan waktu bebas nyeri dan jumlah kebutuhan analgetik *rescue* dalam 24 jam antara kelompok morfin topikal 15 mg dan bupivakain topikal 0,25% pada pasien pascaoperasi MRM.

Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan uji klinis dengan rancangan *double blind randomized control trial*. Penelitian dilakukan pada bulan Oktober 2019 sampai Februari 2020 di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung (RSHS).

Subjek penelitian adalah wanita yang menjalani operasi *modified radical* (MRM) unilateral dengan anestesi umum. Kriteria inklusi adalah usia 20–60 tahun, status fisik *American Society of Anesthesiologists* (ASA) kelas I atau II. Kriteria eksklusi, yaitu pasien menolak untuk diberikan analgetik topikal, riwayat alergi terhadap obat anestesi, infeksi kulit di lokasi pemberian topikal, riwayat pengobatan nyeri kronik, dan pasien dengan riwayat penyakit gastritis. Kriteria pengeluaran, yaitu terjadi perubahan tindakan operasi *modified radical mastectomy* menjadi prosedur operasi payudara lain, terjadi reaksi alergi, dan toksisitas obat anestesi lokal.

Penentuan besar sampel dilaksanakan berdasar atas perhitungan statistik dengan menetapkan taraf kepercayaan 95% dan uji kuasa (*power test*) 90%. Penentuan besar sampel ditentukan berdasar atas perhitungan untuk penelitian komparasi kategorik numerik tidak berpasangan dan didapat jumlah 38 subjek. Pemilihan subjek penelitian berdasar atas *consecutive sampling* dan alokasi subjek ke dalam kelompok perlakuan dilakukan dengan randomisasi blok permutasi (*permuted block randomization*). Subjek dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok morfin 15 mg topikal (kelompok M, n=19) dan kelompok bupivakain 0,25% topikal (kelompok B, n=19).

Penelitian dilakukan setelah mendapatkan persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung Nomor: LB.02.01/X.6.5/293/2019 Subjek diberikan penjelasan tentang penelitian yang akan dilakukan serta menandatangani persetujuan (*informed consent*), pemberian analgetik topikal setelah tindakan MRM, penanganan nyeri, dan cara menggunakan alat PCA morfin. Pasien dibawa ke kamar operasi dan dilakukan monitoring tekanan darah, elektrokardiografi, laju nadi, laju napas dan oksimeter, kemudian dilakukan anestesi umum dengan intubasi endotrakeal. Rumatan anestesi diberikan isofluran dalam 50% oksigen dan udara dengan tambahan atrakurium dan fentanil sesuai kebutuhan anestesi. Kedua kelompok dilakukan prosedur tindakan operasi. Sebelum penutupan kulit, dilakukan irigasi obat pada luka operasi yang dilakukan oleh dokter bedah yang sudah diberikan edukasi sebelumnya. Pada kelompok M diberikan larutan morfin 15 mg yang telah dilarutkan dengan akuades menjadi 20 mL. Kelompok B diberikan larutan bupivakain 0,5% sebanyak 10 mL yang dilarutkan dengan akuades menjadi 20 mL dengan perbandingan 1:1. Setelah prosedur irigasi, dilakukan klem pada drain selama 30 menit, lalu dilakukan penutupan kulit.

Menjelang operasi akan selesai diberikan ketorolak 0,5 mg/kgBB secara bolus intravena, deksametason 0,15 mg/kgBB bolus intravena diberikan untuk mencegah pasien muntah dan gas inhalasi dihentikan. Ekstubasi dilaksanakan setelah pasien memperlihatkan respons terhadap perintah verbal, kemudian dipindahkan ke ruang pemulihan. Di ruang pemulihan seluruh pasien dipasang monitor, PCA morfin, dan alat *stopwatch*. Pompa PCA di isi dengan morfin 0,2 mg/mL dan diatur untuk memberikan bolus dengan dosis 1 mg sesuai permintaan dengan *lockout period* 5 menit tanpa pengaturan dosis infus basal kontinu dan *lockout* 1 jam atau 4 jam. Total pemberian morfin diatur sehingga memberikan dosis 6 mg/jam. Waktu bebas nyeri yang ditentukan berdasar atas permintaan pertama PCA morfin dan jumlah

morfin yang disuntikkan selama 24 jam dicatat.

Waktu bebas nyeri didefinisikan sebagai waktu sejak pasien sadar (GCS 15) sampai dengan pasien memerlukan pemberian opioid pertama dengan menekan PCA di ruang pemulihan dalam menit. Kebutuhan total morfin adalah jumlah total morfin yang diperlukan subjek penelitian selama 24 jam untuk mengurangi nyeri pascaoperasi *modified radical mastectomy*. Pengumpulan data dilakukan oleh personel yang tidak mengetahui grup yang diberikan morfin topikal atau bupivakain topikal. Personil tersebut sebelumnya dibekali pengetahuan tentang tata cara pengukuran waktu bebas nyeri yang ditandai dengan permintaan pertama morfin menggunakan alat *stopwatch* dan pengoperasian PCA. Data yang dikumpulkan, yaitu waktu awal pemberian morfin dan penilaian total kebutuhan morfin dengan PCA dilakukan di jam ke-0 sampai 4, 4 sampai 12, dan 12 sampai 24.

Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Data disajikan dalam bentuk persentase (%) untuk variabel kategorik dan rerata, median, dan rentang untuk variabel numerik. Uji statistik dilakukan dengan uji *chi-square* dan Uji Kolmogorov Smirnov sebagai alternatif apabila syarat uji *chi-square* tidak terpenuhi untuk variabel kategorik. Uji statistik dilakukan dengan uji-t tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal dan Uji Mann Whitney apabila data tidak berdistribusi normal untuk variabel numerik. Data dinyatakan bermakna secara statistik apabila $p < 0,05$. Data diolah dengan program *statistical product and service solutions* (SPSS) versi 24.0 *for windows*.

Hasil

Gambaran karakteristik subjek penelitian berdasar atas usia, indeks massa tubuh, pendidikan, status fisik ASA, kebutuhan total fentanil intraoperasi, dan lama operasi antara kedua kelompok tidak ada perbedaan bermakna ($p > 0,05$; Tabel 1).

Waktu bebas nyeri pada kelompok M

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok		Nilai p
	M (n=19)	B (n=19)	
Usia (tahun)			0,181
Rerata (SD)	48,89±7,852	50,47±7,441	
Rentang	36-60	27-59	
Indeks massa tubuh (kg/m ²)			0,598
Rerata	22,17±2,182	22,66±3,355	
Rentang	18,37-27,77	17,35±28,76	
Pendidikan, n			1,000
SD	3	1	
SLTP	4	5	
SLTA	12	13	
ASA, n			1,000
I	0	0	
II	19	19	
Kebutuhan total fentanil intraoperasi (mcg)			0,972
100	3	2	
125	10	8	
150	6	8	
200	0	1	
Lama operasi (menit)			0,835
Rerata (SD)	112,63±11,710	111,84±11,451	
Rentang	90-135	90-135	

Keterangan: nilai kemaknaan berdasar atas nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

lebih lama ($846,78 \pm 411,80$ menit) dibanding dengan kelompok B ($401,52 \pm 123,193$ menit) dengan perbedaan bermakna ($p < 0,05$; Tabel 2).

Kebutuhan total morfin pada kelompok M secara signifikan lebih sedikit pada jam

ke-4 sampai ke-12, dan ke-12 sampai ke-24 dibanding dengan kelompok B ($p < 0,05$). Namun, pada jam ke-0 sampai ke-4 perbedaan total kebutuhan morfin tidak signifikan pada kelompok M dan kelompok B tidak signifikan ($p > 0,05$; Tabel 3).

Tabel 2 Waktu Bebas Nyeri

Waktu Bebas Nyeri	Kelompok		Nilai p*
	M (n=19)	B (n=19)	
Rerata±SD (menit)	846,78±411,800	401,52±123,193	0,0001**
Rentang (menit)	0-1345	192-625	

Keterangan: nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

Tabel 3 Total Kebutuhan Morfin

Kebutuhan Morfin (mg)	Kelompok		Nilai p*
	M (n=19)	B (n=19)	
Jam ke 0-4:			0,583
Median	0	0	
Rentang	0	0-1	
Jam ke 4-12:			0,0001**
Median	0	2	
Rentang	0-1	1-2	
Jam ke 12-24:			0,0001**
Median	1	2	
Rentang	0-1	1-3	
Total kebutuhan morfin dalam 24 jam:			0,0001**
Rerata (SD)	1,15±0,602	3,84±0,898	
Rentang	0-2	3-6	

Keterangan: nilai kemaknaan berdasar atas nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

Pembahasan

Karakteristik umum pada kedua kelompok berdasar atas usia, indeks massa tubuh, tingkat pendidikan, dan status fisik ASA tidak berbeda bermakna sehingga kedua kelompok dianggap homogen dan layak untuk dibandingkan. Usia lebih dari 60 tahun terjadi perubahan proses sensorik dan persepsi nyeri akibat penurunan kepadatan serabut saraf, degenerasi serabut sensorik, dan penurunan kecepatan konduksi saraf sehingga akan menurunkan respons terhadap nyeri dibanding dengan usia muda.⁷ Indeks massa tubuh menentukan tingkat keparahan nyeri. Pasien obesitas memiliki nilai ambang nyeri yang lebih rendah, hal ini dikarenakan jaringan lemak visceral yang banyak meningkatkan pelepasan mediator pro-inflamasi sehingga menghasilkan respons nyeri yang tinggi dibanding dengan pasien tidak obesitas.⁸ Penelitian lain menyatakan bahwa, status fisik ASA I dan II membutuhkan konsumsi opioid lebih banyak dibanding dengan status fisik ASA III dan IV.⁹ Pasien ASA III dan IV disertai penyakit penyerta kronis yang biasanya menimbulkan nyeri kronis sehingga memiliki nilai ambang nyeri yang

lebih tinggi dibanding dengan pasien dengan status fisik ASA I dan II. Tingkat pendidikan juga berpengaruh dalam meningkatkan angka kejadian nyeri. Penelitian di Korea tingkat pendidikan yang lebih rendah memiliki tingkat kecemasan yang tinggi, gangguan *mood* seperti depresi, dan kesulitan dalam memahami penjelasan tenaga medis dalam edukasi yang meningkatkan kejadian angka nyeri pascaoperasi.¹⁰

Analgetik mempunyai peranan penting dalam menghambat rangsang nosiseptif guna menangani nyeri akut saat operasi sampai pascaoperasi.¹¹ Pada pascaoperasi MRM, nyeri akut yang tidak tertangani dengan baik akan meningkatkan risiko terjadi nyeri kronik yang berlangsung hingga 30-60 hari pascaoperasi bahkan mencapai tahunan yang dapat berkembang menjadi gangguan suasana hati, pekerjaan, dan gangguan tidur.^{3,12}

Sebuah penelitian tentang pemeriksaan *immunohistochemistry* menemukan bahwa reseptor μ -opioid terdapat pada epidermis, dermis, dan keratinosit manusia. Hal ini dibuktikan dengan terdapat mRNA reseptor μ -opioid level *in vivo*. Hasil ini menjadi dasar pemberian morfin secara topikal untuk

digunakan sebagai analgetik.¹³

Morfin topikal bekerja langsung pada reseptor opioid di saraf perifer dengan memengaruhi substansi inflamasi serta rangsang nosiseptif pada jaras nyeri. Morfin topikal menghasilkan efek analgetik dengan mengaktivasi reseptor opioid yang terletak pada saraf sensorik aferen terminal. Morfin topikal menghambat proses produksi *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) dan ikatan G-protein dengan Ca^{2+} sehingga akan terjadi perubahan rangsangan nosiseptif menjadi antinosiseptif dan anti-inflamasi. Penelitian menunjukkan bahwa pada jaringan perifer yang mengalami inflamasi terjadi peningkatan produksi dan afinitas reseptor opioid.^{13,14}

Blokade saraf perifer dengan anestesi lokal seperti bupivakain secara topikal bekerja pada elemen transmisi nyeri dengan mencegah input nosiseptif dengan cara memblokir *N-methyl-D-Aspartate* (NMDA) dan pelepasan mediator inflamasi sehingga mengoptimalkan efek analgetik.⁶

Penelitian ini menunjukkan bahwa waktu bebas nyeri pada kelompok M lebih lama dibanding dengan kelompok B. Hal ini dapat disebabkan oleh durasi kerja bupivakain secara topikal lebih singkat dengan waktu rerata 5 jam dengan rentang antara 4 sampai 6 jam.¹⁵ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa morfin dosis 15 mg yang diberikan secara topikal dapat memberikan efek waktu bebas nyeri selama 48 jam dengan waktu yang lebih lama dibanding dengan dosis morfin 5 mg dan 10 mg.³ Morfin memiliki sifat kelarutan lemak yang lebih rendah sehingga mencegah penyerapan sistemik dan memperpanjang durasi obat pada pemberian topikal.³

Penelitian ini menunjukkan total kebutuhan morfin pada kelompok M lebih sedikit pada jam ke-4 sampai ke-12, dan jam ke-12 sampai ke-24 dibanding pada kelompok B (nilai $p < 0,05$). Namun, pada jam ke-0 sampai ke-4 perbedaan total kebutuhan morfin pada kelompok M dan kelompok B tidak signifikan (nilai $p > 0,05$). Hasil tersebut dipengaruhi kedua kelompok memiliki *onset* yang cepat karena cara kerja yang berikatan langsung dengan saraf perifer. Pemberian morfin secara topikal memberikan

efek waktu bebas nyeri selama 48 jam dan bupivakain secara topikal memiliki durasi dengan waktu rerata 5 jam sehingga kedua kelompok memberikan efek analgetik yang baik pada rentang waktu tersebut.^{3,15} Penelitian sebelumnya mengungkapkan hasil yang sama, yaitu jumlah kebutuhan opioid berkurang pascaoperasi MRM pada penggunaan morfin 15 mg secara topikal pada luka operasi.³

Keterbatasan penelitian ini adalah peneliti tidak menyertakan kelompok kontrol. Selain itu, peneliti tidak menilai efek samping opioid seperti pruritus, mual, muntah, dan efek sedasi.

Simpulan

Pemberian morfin 15 mg secara topikal pada luka operasi MRM menghasilkan waktu bebas nyeri lebih lama dan jumlah kebutuhan morfin yang lebih sedikit dibanding dengan pemberian bupivakain 0,25% secara topikal.

Daftar Pustaka

1. Lazaraviciute G, Chaturvedi S. Mastectomy - a critical review. *Open J Clin Diagnostics*. 2017;7:58–66.
2. Amaya F, Hosokawa T, Okamoto A, Matsuda M, Yamaguchi Y, Yamakita S, dkk. Can acute pain treatment reduce postsurgical comorbidity after breast cancer surgery? a literature review. *Bio Med Res Int*. 2015;2015:1–8.
3. Mohamed SA, Abdel-Ghaffar HS, Kamal SM, Fares KM, Hamza HM. Effect of topical morfin on acute and chronic postmastectomy pain. *Am Soc Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(6):704–10.
4. Khalefa BI, Shaqura M, Al-Khaesani M. Relative contribution of peripheral versus supra-spinal or spinal opioid receptors to the anti-nociception of systemic opioid. *Eur J Pain*. 2012;16(5):690–705.
5. Loughran CF, Keeling CR. Seeding of tumour cells following breast biopsy: literature review. *Br J Radiol*. 2011;84(1006):869–74.
6. Jonnavithula N, Khandelia H, Durga

- P, Ramachandran G. Role of wound installation with bupivakain through surgical drains for postoperative analgesia in modified radical mastectomy. *Indian J Anaesth.* 2015;59:15–20.
7. Eltumi HG, Tashani OA. Effect of age, sex and gender on pain sensitivity: a narrative review. *Open Pain J.* 2017;10:44–55.
 8. Helmond NV, Timmerman H, Dasselaar NT, Carmen C, Olesen S, Drewes AM, dkk. High body mass index is a potential risk factor for persistent postoperative pain after breast cancer treatment. *Pain Physician.* 2017;20:E661–71.
 9. Admassu WS, Hailekiros AG, Abdisa ZD. Severity and risk factors of post-operative pain in University of Gondar Hospital, Northeast Ethiopia. *J. Anesth Clin Res.* 2016;7(10):1–7.
 10. Lanitis S, Mimigianni C, Raptis D, Sourtse G, Sgourakis G, Karaliotas C. The Impact of educational status on the postoperative perception of pain. *Korean J Pain.* 2015;28(4):265–74.
 11. Macres SM, Moore PG, Fishman SM. Acute pain management. Dalam: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R, dkk., penyunting. *Clinical anesthesia.* Edisi ke-8. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. hlm. 3919–30.
 12. Elzohry AAM, Elhamed MFA, Mahran MH. Mastectomy pain is no longer nightmare. *J Pain Manage Med.* 2018;4:1.
 13. Leong C, Neumann C, Ramasamy S, Rout B, Wee LY, Bigliardi-Qi M, dkk. Investigating endogenous μ -opioid receptors in human keratinocytes as pharmacological targets using novel fluorescent ligand. *PLoS ONE* 2017;12(12):e0188607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone0188607>.
 14. Stein C, Julia L. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. department of anaesthesiology and intensive care medicine freie Univercity Berlin Germany. *J Elsevier. Curr Opini Pharmacol.* 2009;9:3–8.
 15. Mohamed SA, Abdel-Ghaffar HS. Effect of the addition of clonidine to locally administered bupivacaine on acute and chronic postmastectomy pain. *J Clin Anesth.* 2013;25:20–7.