

Diz Protez Cerrahisinde Preinsizyonel ve Postinsizyonel Epidural, Bupivakain Verapamil ve Ketamin Postoperatif Analjezik Tüketimine Etkileri

Preincisional and Postincisional Epidural Bupivacaine, Ketamin and Verapamil Effects on Postoperative Analgesic Consumption in Knee Replacement Surgery

Enver Özgencil, Feyhan Ökten, Melek Tulunay, Asuman Uysalel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya total diz artroplastisi planlanan 164 hasta dahil edilmiş, hastalar rastgele 8 gruba ayrılmıştır. Grup 1(preB), preinsizyonel bupivakain, postinsizyonel serumfizyolojik (SF); grup 2 (postB), preinsizyonel SF, postinsizyonel bupivakain; grup 3 (preBK), preinsizyonel bupivakain+ketamin, postinsizyonel SF; grup 4 (postBK), preinsizyonel SF, postinsizyonel bupivakain+ketamin; grup 5 (preBKV), preinsizyonel bupivakain+ketamin+verapamil, postinsizyonel SF; grup 6 (postBKV), preinsizyonel SF, postinsizyonel bupivakain+ketamin+verapamil; grup 7 (preBV), preinsizyonel bupivakain+verapamil, postinsizyonel SF; grup 8 (postBV), preinsizyonel SF, postinsizyonel bupivakain+verapamil olarak planlanmıştır. Epidural uygulanan ajanların dozları şu şekildedir: bupivakain, %0.5'lik 50 mg; ketamin 60 mg; verapamil 5 mg ; serum fizyolojik 10 ml. Hastaların epidural kateterleri yerleştirildikten sonra standart monitorizasyon ile genel anestezi verilmiş, preinsizyonel uygulama için cerrahi insizyondan 15 dk. önce, postinsizyonel uygulama içinse cerrahi insizyondan 30 dk. sonra epidural ilaçlar uygulanmıştır. Derlenme, ağrı düzeyi ve analjezik gereksinimi, yan etkiler, hasta ve hekim memnuniyeti kaydedilmiştir. Bulgular: Bupivakaine kıyasla, ketamin ve/veya verapamilli kombinasyonların analjezik etkinlikleri daha iyi bulunmuştur. Postoperatif 24 saat kombinasyon gruplarının analjezik tüketimleri benzer iken, ikinci 24 saatte verapamilli kombinasyonlarındaki daha düşüktür. Tüm preemtif gruplarda analjezik tüketimi postinsizyonel olanlara göre daha düşük, global değerlendirmede ise hasta ve hekim memnuniyeti açısından en iyi grup preBKV bulunmuştur.

Sonuç: Epidural bupivakaine ketamin ve verapamil eklenmesi ile daha etkin ve uzun analjezi sağlanmakta, preemtif uygulama ile postinsizyonel uygulamaya göre postoperatif analjezik gereksinimi azalmaktadır.

Anahtar Sözcükler: *Postoperatif ağrı, diz protez cerrahisi, analjezik tüketimi, bupivakain, ketamin, verapamil, epidural*

Patients and method: 164 patients undergoing total knee arthroplasty were randomly divided into 8 groups. The study groups are, group 1 (preB), preincisional bupivacaine, postincisional saline; group 2 (postB), preincisional saline, postincisional bupivacaine; group 3 (preBK), preincisional bupivacaine+ ketamine, postincisional saline; group 4 (postBK), preincisional saline, postincisional bupivacaine+ ketamine; group 5 (preBKV), preincisional bupivacaine+ ketamine+ verapamil, postincisional saline; group 6 (postBKV), preincisional saline, postincisional bupivacaine+ ketamine+ verapamil; group 7 (preBV), preincisional bupivacaine+ verapamil, postincisional saline; group 8 (postBV), preincisional saline, postincisional bupivacaine+ verapamil. Doses of epidural administered drugs are: 50 mg 0.5% bupivacaine solution, 60 mg ketamine, 5 mg verapamil, 10 mL saline. After placing epidural catheter, general anesthesia was administered with standart monitorisation. Epidural drugs were administered, 15 minutes before surgical incision for preincisional application and 30 minutes after surgical incision for postincisional application. Emergence, pain score and analgesic requirement, side effects, patient and practitioner satisfaction were recorded.

Findings: Ketamine and/or verapamil combinations' analgesic effects are better than bupivacaine administered alone. Analgesic consumptions of combination groups are similar in the first 24 hour period but in the second 24 hour period combinations of verapamil have lesser consumption. Analgesic consumptions of all preemptive groups are lesser than postincisional groups, in the global evaluation, group preBKV is the best group in patient and practitioner satisfaction.

Result: Adding ketamine and verapamil to epidural bupivacaine enhances effectiveness and duration of analgesia, preemptive administration is more effective than the postincisional administration on postoperative analgesic requirements.

Key Words: *Postoperative pain, knee replacement surgery, analgesic consumption, bupivacaine, ketamin, verapamil, epidural*

Başvuru tarihi: 03.05.2011 • Kabul tarihi: 13.05.2011

İletişim

Uz. Dr. Enver ÖZGENÇİL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
Tel : 0 532 365 32 31
E-Posta Adresi: geno6700@hotmail.com

Total diz protezi cerrahisi, şiddetli postoperatif ağrıya yol açan majör ortopedik operasyonlardan biridir. Giderilmemiş akut postoperatif ağrının organ disfonksiyonlarına yol açarak cerrahinin mortalite / morbidite ve maliyetinde artışa neden olduğu iyi bilinmektedir. Postoperatif ağrı tedavisinde genellikle sistemik veya nöroaksiyel opioidler tercih edilir. Bununla beraber opioidlerin solunum depresyonunu da içeren potansiyel yan etkileri mevcuttur. Bu nedenle postoperatif ağrıyı ve kullanılan opioid dozunu azaltan yöntemlerin arayışı devam etmektedir (1-5).

Cerrahi travmayı da içeren periferik doku hasarı, sinir sisteminin yanıtında periferik ve santral sensitizasyon olmak üzere iki önemli değişikliğe neden olur. Periferik sensitizasyon, ağrıyı taşıyan nosiseptif afferentlerin periferik terminallerinin uyarılabilme eşliğinde düşme, bu nedenle de düşük şiddetteki nosiseptif uyarılara cevapta artmaya (primer hiperaleji) neden olur. Santral sensitizasyon ise, spinal kord nöronlarının eksitabilitesinde aktivite bağımlı artışa, klinik olarak da sekonder hiperaleji ve allodiniya neden olur (6).

Son yıllarda spinal kordun dorsal boynuzundaki nosiseptif transmisyonunda eksitator aminoasitlerin (glutamat, aspartat) ve nöropeptidlerin (takikininler, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, somatostatin, nörotensin, bombesin vb.) önemli rol oynadıkları anlaşılmıştır. Bu peptidlerin hemen hepsi afferent liflerde mevcut olup noksiyus stimulusu yanıt olarak salınırlar. Eksitator aminoasitlerin özellikle de glutamatın etkisi N-metil D-aspartat (NMDA) ve non-NMDA reseptörleri aracılığı ile olmaktadır. Yine son yıllarda cerrahi travmayı da içeren doku travmasının oluşturduğu santral sensitizasyonda NMDA reseptörlerinin önemli rol oynadığı ve NMDA reseptör antagonistlerinin de santral sensitizasyonu önleyerek potent analjezi oluşturduğu saptanmıştır. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu hücre içine kalsiyum akümülyasyonuna neden olarak spinal kordda uzun süreli potansiyasyon ve wind-up gibi santral sensitizasyona yol

açan bir dizi olayın başlamasına neden olur. Santral sensitizasyon cerrahi uyarı ortadan kalksa bile, yara iyileşinceye ve inflamatuvar mediatörler dolaşımdan çekilinceye kadar hastanın ağrı duymasında rol oynayan bir mekanizmadır (7-9). Santral sensitizasyon ketamin ve dekstrometorfan gibi NMDA reseptör antagonistleri yanında, hücre içine kalsiyum girişini engelleyen verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri ile de önlenabilir. Nitekim klinikte kullanılabilen bir NMDA antagonisti olan ketaminin postoperatif ağrıyı ve postoperatif hasta kontrollü morfin tüketimini (HKA) azalttığını gösteren klinik çalışmalar bulunmaktadır (10-15). Kalsiyum kanal blokerlerinin de hayvan deneylerinde antinoseptif etki sağladığı, kronik ağrısı olan vakalarda morfin analjezisini potansiyalize ettiği ve akut postoperatif ağrıda hasta kontrollü analjezi ile opioid tüketimini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (4,5, 16-18).

Biz total diz replasmanı yapılacak hastalarda epidural bupivakaine (presinaptik mekanizmalar ile analjezi sağlar) verapamil ve ketamin eklenmesinin (postsinaptik mekanizmalar ile analjezi sağlar) presinaptik ve postsinaptik mekanizmaların blokajı ile daha güçlü analjezi sağlayabileceği ve ayrıca hasta kontrollü analjezi ile analjezik tüketimini azaltacağı hipotezinden yola çıkarak bu çalışmayı planladık. Bu çalışmada total diz replasmanı yapılacak hastalarda ayrıca belirtilen kombinasyonun preinsizyonal veya postinsizyonal uygulamasının hangisinin daha etkin olacağını saptamayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde "total diz protezi" cerrahisi uygulanan, çalışmaya katılmayı onaylayan ASA I ve II grubu 166 hasta dahil edilmiştir. Hasta seçiminde cinsiyet ayrımı yapılmamış ve hastalar 4 ayrı epidural ilaç kombinasyonunun preinsizyonal (preemptif) ve postinsizyonal uygulaması ile oluşan 8 gruba rastgele dahil edilmiştir. Uygulanan işlem için

yeterli kooperasyon sağlanamayan, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kanama diyatezi, peptik ülser, gastrit, gastrointestinal sistem kanaması, semptomatik kardiyak iletim anomalisi, semptomatik kardiyak aritmi, epilepsi, psikiyatrik hastalığı olan, digital, kinidin, β -bloker, kalsiyum kanal blokeri, opioid kullanan ve opioid, bupivakain, ketamin, verapamil, droperidol veya matamizole aşırı duyarlılığı olan, epidural kateterizasyon, genel anestezi uygulamasının kontrendike olduğu veya işlemlerden herhangi birinin uygulanmasına onay vermeyen hastalar çalışma kapsamına alınmamışlardır.

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastalara operasyondan bir gün önce preoperatif değerlendirme sırasında uygulanacak yöntem ve teknik hakkında bilgi verilip, "hasta bilgilendirme formu" okutulup onayları alınmıştır. Hastalara premedikasyonda İM 0,5 g atropin dışında ilaç verilmemiştir. Hastalar operasyondan yaklaşık 1 saat önce, ortopedi ve travmatoloji ameliyathanesi anestezi preoperatif hasta hazırlama ve girişim odasına alınarak damar yolları açılmış ve rutin EKG, noninvaziv kan basıncı, periferik arteriyel O₂ doyumluğu (SaO₂) monitorizasyonuna başlanmıştır. Aseptik ve antiseptik şartların sağlanmasını takiben lumbal 2-3, 3-4 veya 4-5 intervertebral aralıktan epidural kateterizasyon yapılarak, test dozu lokal anestezi (%2'lik lidokain 2 ml ve ardından 1 ml izotonik serum) uygulanmıştır. "Modifiye bromaj motor blok skorlaması"nda motor bloğu hiç olmayan hastalar çalışmaya kabul edilmiştir.

Operasyon masasına alınan hastalarda rutin EKG, noninvaziv kanbasıncı ve SaO₂ monitorizasyonu yapıldıktan sonra 4-6 mg/kg %2.5'lik sodyum tiyopental (pentotal), 0.1 mg/kg ve-küronyum bromür (norcuron) ile induksiyon yapılmıştır. Endotrakeal entübasyonu takiben %50 oksijen + %50 azot protoksit içinde %1-1.5 konsantrasyonda isofluran (forane) ile anestezi idamesi sağlanmıştır. Cerrahi girişim süresince sürekli olarak end-tidal CO₂ (ETCO₂), inspire ve ekspire edilen in-

halasyon anesteziği konsantrasyonları da izlenmiştir. Girişim süresince inhalasyon anesteziğinin konsantrasyonları hastaların preoperatif kan basıncı ve kalp hızlarının %20 değişimlerine göre artırılıp azaltılmıştır. İntraoperatif dönem boyunca kan basıncı, dakikada kalp atım sayısı, inspire ve ekspire edilen inhalasyon anesteziği ajanı (isofluran) konsantrasyonları her 5 dakikada bir kaydedilmiştir.

Genel anestezi altındaki hastalarda epidural ajanlar cerrahi insizyondan 15 dakika önce (preinsizyonal) veya cerrahi insizyondan 30 dakika sonra (postinsizyonal) uygulanmıştır.

Çalışmanın kapsamına alınan hastalar aşağıdaki şekilde 8 gruba ayrılmıştır ve aşağıda bildirilen ajanlar epidural yolla uygulanmıştır:

Ek 1: Gözlemede Kullanılan Yöntemler

Gruplar:
Grup 1 (Pre B) (n=21): preinsizyonal bupivakain, postinsizyonal serum fizyolojik (SF),
Grup 2 (Post B) (n=20): preinsizyonal SF, postinsizyonal bupivakain,
Grup 3 (Pre BK) (n=20): preinsizyonal bupivakain+ketamin, postinsizyonal SF,
Grup 4 (Post BK) (n=24): preinsizyonal SF, postinsizyonal bupivakain+ketamin,
Grup 5 (Pre BKV) (n=21): preinsizyonal bupivakain+ketamin+verapamil, postinsizyonal SF,
Grup 6 (Post BKV) (n=20): preinsizyonal SF, postinsizyonal bupivakain+ketamin+verapamil,
Grup 7 (Pre BV) (n=20): preinsizyonal bupivakain+verapamil, postinsizyonal SF,
Grup 8 (Post BV) (n=20): preinsizyonal SF, postinsizyonal bupivakain+verapamil.

Epidural kateterden uygulanan ajanların dozları ise şu şekildedir: Serum fizyolojik 10 ml, bupivakain 50 mg (%0,5'lik 10 ml), ketamin 60 mg (1,2 ml) ve verapamil 5 mg (2 ml). Tüm gruplarda tek başına serum fizyolojik uygulaması dışında diğer ajanların epidural kateterden uygulamalarından sonra kateterden 2 ml serum fizyolojik kateterin ölü boşluğunda bulunan farmakolojik ajanın da epidural aralığa girmesi için yapılmıştır.

Tüm gruplarda cerrahi işlem sonunda cilt sütürleri atılırken inhalasyon anestetikleri kesilmiş ve spontan solunum hareketi başladıktan sonra rezidüel kas gevşetici etkisi 0.04-0.06 mg/kg neostigmin ve ½ gr atropin ile antagone edilmiştir. İntraoperatif ve postoperatif gözlem kayıtları farklı kişiler

tarafından tutulmuş, takibi yapan kişi hastaları randomizasyon numarasına göre takip etmiştir. Hastaların uyanma odasında ağrıdan ilk yakındıkları saat not edilerek, Aldrete-Kroulik derlenme skorlamasına (Ek 1)) göre 9 ve üzeri puanlanan hastalara "hasta kontrollü analjezi" (HKA) cihazı kullanımı tekrar anlatılarak damar yoluna yerleştirilmiştir. HKA solusyonu 100 mg morfin sülfat ve 2.5 mg droperidol 250 ml izotonik serum içine konularak hazırlanmış, bazal infüzyon yapılmadan, 2 mg yükleme dozunu takiben ihtiyaç dozu 1 mg morfin sülfat ve lock-out intervali (hasta düğmeye bassa bile ilaç verilmeyen süre) 10 dakika olarak programlanıp makine klitlenmiştir. Ağrıdan ilk yakınılan saat temel alınarak; 0, ½, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24 ve 48. saatlerde kan basıncı, nabız, sedasyon skoru, HKA tüketim miktarı, deman-

istenmiş, bu değer daha sonra mm olarak ölçülmüştür. Preoperatif dönemde hastalara VAS'ın açıklaması yapılmıştır (başlangıç "ağrı hiç yok", bitiş "dayanılmaz ağrı") (Ek 1).

Postoperatif 24 ve 48. saatlerde hem hastanın kendisi hem de takibini yapan doktor uygulanan yöntemin etkinliğini 5 skor üzerinden global olarak değerlendirmiştir (0 = yetersiz; 1 = vasat; 2 = iyi; 3 = çok iyi; 4 = mükemmel).

Bu çalışmada ayrıca grupların derlenme süreleri, HKA başlama süreleri, 6, 12, 24 ve 48. saatlerde morfin tüketimleri ve 48 saatlik ek analjezik tüketimleri hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizinde demografik özelliklerde cins hariç ANOVA testi kullanılmıştır. 48 saatlik VAS kümülatif HKA değerlerinin zaman eğrisi altında kalan alanları (AUC: Area Under Curve) tüm gruplar için tek yönlü varyans analizi ve grupların ikili karşılaştırmaları ise tek yönlü varyans analizine bağlı Tukey HSD testi (Post Hoc Test) kullanılarak değerlendirilmiştir. Diğer verilerin karşılaştırmasında ise nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanılmış ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Yaş, boy, vücut ağırlığı, kadın/erkek oranı, total anestezi ve cerrahi süreleri bakımından gruplar arasında önemli bir farka rastlanmadı (Tablo 1).

Pre ve postinsizyonal bupivakain+ ketamin+ verapamil grupları ile preinsizyonal bupivakain+ ketamin ve preinsizyonal bupivakain+verapamil gruplarının derlenme süreleri pre ve postinsizyonal bupivakain grupları ve postinsizyonal bupivakain+ketamin grubu ile karşılaştırıldığında önemli derecede kısa bulundu (p<0.05) (Tablo 2.). İntraoperatif tüketilen inhalasyon ajanı konsantrasyonları postinsizyonal gruplarda daha yüksek olmakla

VAS 100 mm'lik horizontal bir çizgi üstünde başlangıç ve bitiş noktalarını gösteren bir işaret olmaksızın hastaya verilmiş ve hastadan bu çizgi üzerinde ağrısına eşdeğer bir nokta işaretlemesi

beraber istatistiksel bir farklılık bulunamadı

Preinsizyonal ve postinsizyonal bupivakain gruplarında HKA başlama süresinin diğer gruplara kıyasla daha kısa olduğu saptandı (sırası ile 51.19 ± 28.5 ; 56.16 ± 16.35 dk). Ancak istatistiksel olarak kıyaslandığında bu iki grupta HKA başlama süresinin yalnız preinsizyonal bupivakain+ketamin+verapamil grubundan (82.14 ± 22.5 dk.) istatistiksel olarak düşük bulunduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 2).

İlk ölçümde (0. saat) pre ve postinsizyonal bupivakain ile pre ve postinsizyonal bupivakain+verapamil gruplarının VAS değerlerinin diğer gruplardan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 3).

6, 12, 24 ve 48. saatlerde pre ve postinsizyonal bupivakain+verapamil gruplarında VAS değerleri, başlangıç VAS değerleri farklı olmamasına rağmen, pre ve postinsizyonal bupivakain gruplarından önemli derecede düşük bulundu ($p < 0.05$) (Tablo3).

6, 12, 24 ve 48. saatlerdeki kümülatif morfin tüketimleri kombinasyon gruplarında, özellikle bupivakain gruplarına göre anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo4).

Gruplardaki 48 saatlik ek analjezik gereksinimi dikkate alındığında pre ve postinsizyonal bupivakain gruplarının ek analjezik gereksinimlerinin diğer gruplardan önemli ölçüde yüksek olduğu ($p < 0.05$), ayrıca postinsizyonal bupivakain grubunda ek analjezik gereksiniminin preinsizyonal bupivakain

Tablo 1: Grupların Demografik Özellikleri (Ort \pm SD)

	Pre B (n=21)	Post B (n=20)	Pre BK (n=20)	Post BK (n=24)	Pre BKV (n=21)	Post BKV (n=20)	Pre BV (n=20)	Post BV (n=20)
YAŞ	67.14 \pm 7.78	65 \pm 6.71	66.15 \pm 8.64	68.62 \pm 6.34	68.85 \pm 7.27	64.85 \pm 8.94	65.45 \pm 7.44	65.60 \pm 7.81
BOY (cm)	160.57 \pm 5.32	161.10 \pm 6.26	161.25 \pm 4.90	159.29 \pm 4.65	161.28 \pm 5.04	159.75 \pm 5.32	160.55 \pm 4.22	164.15 \pm 6.74
AĞIRLIK (kg)	70.57 \pm 8.00	74.55 \pm 11.61	74.10 \pm 7.67	71.87 \pm 6.36	74.47 \pm 9.19	71 \pm 6.15	72.55 \pm 9.99	75.55 \pm 11.29
CİNSİYET K / E Oranı	20 / 1	18 / 2	17 / 3	23 / 1	19 / 2	17 / 3	18 / 2	16 / 4
Total Anestezi Süresi (dk)a	105.71 \pm 19.76	108.75 \pm 19.85	106.25 \pm 13.56	97.50 \pm 14.52	95.47 \pm 18.63	101.50 \pm 15.39	113.25 \pm 34.57	105 \pm 17.24
Total Cerrahi Süresi (dk)b	83.85 \pm 19.16	88.15 \pm 20.36	83.25 \pm 11.72	74.58 \pm 14.73	72.61 \pm 18.20	77.50 \pm 15.26	91 \pm 34.39	82.75 \pm 17.58

Pre, preinsizyonal; Post, postinsizyonal; B, bupivakain; K, ketamin; V, verapamil; K, kadın; E, erkek.

^a İnhalasyon anesteziğinin açılmasından kapatılmasına kadar geçen süre,

^b Cilt insizyonundan son cilt sütürünün atılmasına kadar geçen süre.

Tablo 2: Gruplarda Aldrete-Kroulik Derlenme, HKA başlama süresi ve intraoperatif inhalasyon ajanı konsantrasyonu (Ort \pm SD)

	Pre B (n=21)	Post B (n=20)	Pre BK (n=20)	Post BK (n=24)	Pre BKV (n=21)	Post BKV (n=20)	Pre BV (n=20)	Post BV (n=20)
Aldrete Kroulik Derlenme Süresi (dk)a	37.09 \pm 12.69	35.55 \pm 6.2	26.75 \pm 5.19*	32.91 \pm 5.5	24.28 \pm 6.18*	25.25 \pm 5.72*	27.5 \pm 5.5*	29.75 \pm 6-78
HKA Başlama Süresi (dk)b	51.19 \pm 28.18	56 \pm 16.35	69.5 \pm 16.29	77.7 \pm 28.47	82.14 \pm 22.57†	67 \pm 19.35	58.75 \pm 25.01	71.75 \pm 25.5
İntraoperatif inhalasyon ajanı konsantrasyonu	0.94 \pm 0.38	1.16 \pm 0.32	0.77 \pm 0.24	1.11 \pm 0.29	0.70 \pm 0.25	1.12 \pm 0.25	0.74 \pm 0.23	1.13 \pm 0.35

Pre, preinsizyonal; Post, postinsizyonal; B, bupivakain; K, ketamin; V, verapamil; HKA, hasta kontrollü analjezi.

^a İnhalasyon anesteziğinin kapatılmasından Aldrete-Kroulik derlenme skorunun 9 ve üzeri punlanmasına kadar geçen süre,

^b İnhalasyon anesteziğinin kapatılmasından hastaya HKA ile morfin uygulanmasına kadar geçen süre.

* $p < 0.05$ pre B, post B ve post BK grupları ile kıyaslandığında

† $p < 0.05$ pre B ve post B gruplarına kıyasla.

Tablo 3: Grupların 0, 6, 12, 24 ve 48. saatlerdeki VAS değerleri (ort±sd)

	VAS0	VAS6	VAS12	VAS24	VAS48
Pre B	80,66±17,03 *	25,47±17,76 †	22,28±19,2 †	12,38±7,44 †	6,14±4,91 †
Post B	71,55±15,9 *	25±16,18 †	25,1±20,15 †	11,85±10,25†	6±6,77 †
Pre BK	59,45±13,8	12,05±10,14 †	14,9±17,14 †	10,45±15,58 †	4,7±7,97 †
Post BK	61,7±13	13,95±10,53 †	12,95±11,84 †	8,83±9,03 †	2,2±3,4 †
Pre BKV	60,71±14,94	8,8±9,64 †	5,38±4,67 †	4,52±6,02†	2,28±3,43 †
Post BKV	57,1±12,07	5,55±4,54 †	11,85±8,17 †	8,7±10,61 †	1,6±1,63 †
Pre BV	70±21,94 *	9,9±12,72 ††	7,85±11,45 ††	4,1±5,37 ††	0,85±1,42 ††
Post BV	75,4±19,62 *	7,95±7,28 ††	9,2±12,94 ††	2,8±3,22 ††	0,65±0,93 ††

Pre, preinsizyonal; post, postinsizyonal; B, bupivakain; K, ketamin; V, verapamil; VAS, visüel analog skala.

* p<0.05 pre ve post BK, pre ve post BKV grupları ile kıyaslandığında,

† p<0.05 başlangıç (0.saat) VAS değerleri ile kıyaslandığında,

‡ p<0.05 pre ve post B grupları ile kıyaslandığında.

Tablo 4: Grupların 6, 12, 24 ve 48. saatlerdeki morfin tüketimi (mg) (Ort ± Sd).

	VAS 6	VAS 12	VAS 24	VAS 48
Pre B	34,66±3,18 *	50,04±8,29 *	70,9±12,56 *	91,52±9,72 *
Post B	35±5,05 *	54,5±14,36 *	77,2±15,36 *†	97,75±14,95 *†
Pre BK	25,6±4,98	38,4±6,97 ‡	56,4±10,71 ‡	81,75±10,61 ‡
Post BK	25,91±4,13	37,95±6,45 ‡	55±8,09 ‡	83,87±8,02 ‡
Pre BKV	21,47±4,88	27,66±7,16	39,28±12,28 #	55,28±11,38 #
Post BKV	22,5±4,39	32,1±7,05	44,9±8,23	62,7±20,7
Pre BV	20,7±4,18	27,3±7,25	41,5±13,8 d	56,7±21,8 d
Post BV	24,6±7,05	32,75±10,37	50,85±14,21	66,36±14,03

Pre, preinsizyonal; post, postinsizyonal; B, bupivakain; K, ketamin; V, verapamil

* p<0.05 pre ve post BK, pre ve post BKV ve pre ve post BV grupları ile kıyaslandığında,

† p<0.05 pre B grubu ile kıyaslandığında,

‡ p<0.05 pre ve post BKV ve pre ve post BV grupları ile kıyaslandığında,

p<0.05 24. saatte post BKV ve pre BV dışında tüm gruplar, 48. saatte pre BV dışında tüm gruplar ile kıyaslandığında.

□ p<0.05 24. saatte pre BKV ve post BKV dışında tüm gruplar, 48. saatte preBKV dışında tüm gruplar ile kıyaslandığında.

grubuna kıyasla belirgin derecede fazla olduğu (p<0.05) saptanmıştır (Şekil 1).

Uygulanan yöntemin 48 saatlik etkinliğinin hasta tarafından değerlendirilmesinde pre ve postinsizyonal bupivakain+ ketamin, bupivakain+ ketamin+ verapamil ve bupivakain+verapamil gruplarının skorları pre ve post bupivakain gruplarından yüksek bulunmuştur (p<0.05). Pre ve postinsizyonal bupivakain+ketamin+verapamil grupları ile pre ve postinsizyonal bupivakain+verapamil gruplarının (verapamilli gruplar) skorlarının pre ve post bupivakain+ketamin gruplarından yüksek olduğu da saptanmıştır (p<0.05) (Şekil 2).

Uygulanan yöntemin 48 saatlik etkinliğinin doktor tarafından değerlendirilmesinde pre ve postinsizyonal bupivakain gruplarına kıyasla diğer grupların skorları önemli ölçüde yüksek bulundu (p<0.05). Pre ve postinsizyonal bupivakain+ketamin gruplarının değerlendirme skorları pre ve postinsizyonal bupivakain grupları ile karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek, pre ve postinsizyonal bupivakain+ketamin+verapamil ve bupivakain+verapamil grupları ile kıyaslandığında önemli derecede düşük olduğu saptandı (p<0.05) (Şekil 3).

48 saatlik VAS ve 48 saatlik morfin tüketimi zaman eğrisi altında kalan alan de-

ğerleri (Ortalama ± Sd.) tablo 3 ve şekil 10'da gösterilmiştir. Pre ve postinsizyonal bupivakain grupları VAS zaman eğrisi altında kalan alanları preinsizyonal bupivakain+ketamin grubu dışındaki diğer gruplardan önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0.05). Preinsizyonal bupivakain+ketamin+verapamil grubunun 48 saatlik morfin tüketimi zaman eğrisi altında kalan alanı postinsizyonal bupivakain+ketamin+verapamil ve preinsizyonal bupivakain+verapamil grubu dışında diğer bütün gruplardan önemli ölçüde düşük bulunmuştur (p<0.05). Postinsizyonal bupivakain grubu morfin tüketimi eğri altında kalan alanı ise preinsizyonal bupivakain grubu dışında diğer bütün gruplardan

önemli derecede yüksektir ($p < 0.05$) (Tablo 5, Şekil 4).

Yan etkiler yönünden gruplarımızın karşılaştırılması tablo 6 da gösterilmiştir. Bulantı, kusma ve solunum depresyonu bakımından gruplar arasında önemli bir fark bulunamamıştır. Bununla birlikte kaşıntı ve idrar retansiyonu yan etkileri karşılaştırıldığında pre ve postinsizyonal bupivakain gruplarında kaşıntı ve idrar retansiyonu pre ve post bupivakain+ketamin, pre ve post bupivakain+ketamin+verapamil ile pre ve post bupivakain+verapamil gruplarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 6).

Tartışma

Total diz artroplastisi uygulanan vakalarda postoperatif ağrının giderilmesinde epidural yoldan uygulanan bupivakaine ek olarak verilen ketamin + verapamil kombinasyonunun; postoperatif dönemde daha düşük ağrı skorlarına neden olması, daha az morfin tüketimi, daha az ek analjezik gereksiniminin yanında, daha iyi hasta ve doktor etkinliğinin global değerlendirme skorlarına ve minimal yan etki ile daha etkin postoperatif analjezik etkinlik sağladığını göstermektedir.

Sinir sisteminde biyoelektrik sinyallerin iletiminde ve hücrel eksitabilitede kalsiyum ve sodyum başta olmak üzere potasyum ve klorid gibi iyon kanalları, sekonder ulak sistemler, sinaptik nörotransmitter salınımı ve bazı hücrel enzim sistemleri ve metabolit aktiviteleri önemli rol oynamaktadır (1,2,19). Periferik doku hasarı periferik ve santral sensitizasyona neden olur. Periferik sensitizasyon nosiseptör afferent periferik terminallerin uyarılabilme eşliğinde azalma sonucunda oluşurken, santral sensitizasyon ise aktivite bağımlı olarak spinal nöronların eksitabilitesinde artma sonucu oluşur. Eksitör aminoasitlerin ve peptidlerin spinal kord dorsal boynuzda nosiseptif transmisyonadaki görevleri bilinmektedir. Eksitör aminoasitlerin etkileri NMDA (n-metil-d-aspartat) ve non-NMDA reseptörlerin aktivasyonu ile

Tablo 5: 48 saatlik VAS ve morfin tüketimi zaman eğrisi altında kalan alan (ort. ± sd)

	VAS	MORFIN TÜKETİMİ
Pre B	873 ± 347	3042 ± 373
Post B	880 ± 433	3270 ± 566†
Pre BK	595 ± 501	2510 ± 363
Post BK	504 ± 247*	2507 ± 363
Pre BKV	320 ± 160*	1766 ± 547†
Post BKV	408 ± 248*	2001 ± 357
Pre BV	340 ± 279*	1812 ± 559
Post BV	324 ± 209*	2186 ± 522

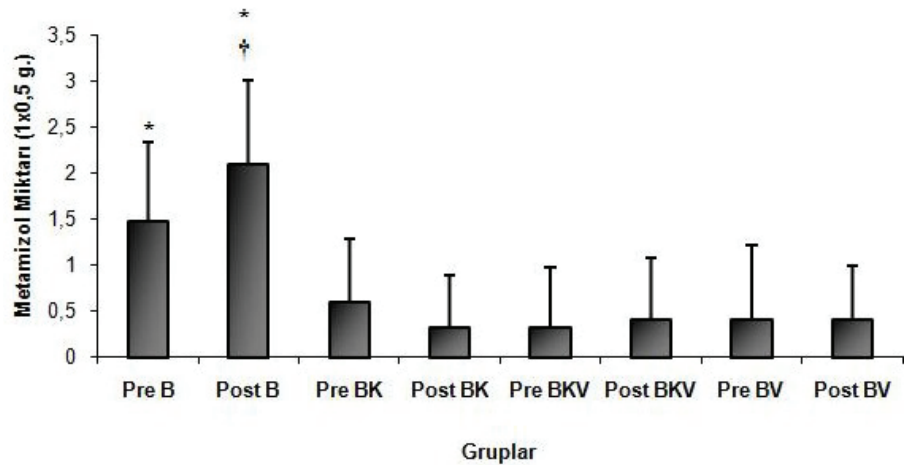
Pre, preinsizyonal; post, postinsizyonal; B, bupivakain; K, ketamin; V, verapamil; VAS, visüel analog skala.

* $p < 0.05$ pre ve post B ile kıyaslandığında,

† $p < 0.05$ pre ve post B, pre ve post BK, post BV ile kıyaslandığında,

‡ $p < 0.05$ pre ve post BK, pre ve post BKV, pre ve post BV ile kıyaslandığında.

48 Saatlik Ek Analjezik Gereksinimi

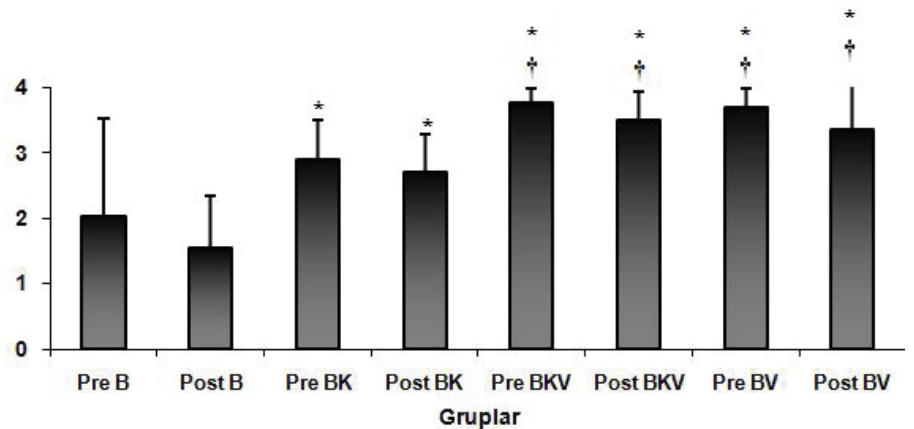


Şekil 1: 48 saatlik kümülatif ek analjezik gereksinimi (Ort. ± Sd) (Ölçek: 1=0,5 g metamizol)

Pre, preinsizyonal; post, postinsizyonal; B, bupivakain; K, ketamin; V, verapamil

* $p < 0.05$ pre ve post BK, pre ve post BKV ve pre ve post BV grupları ile kıyaslandığında,

† $p < 0.05$ pre B grubu ile kıyaslandığında.



Şekil 2: Uygulanan yöntemin 48 saatlik etkinliğinin hasta tarafından değerlendirilmesi (Ort. ± Sd). Skorlar: 4, mükemmel; 3, çok iyi; 2, iyi; 1, vasat; 0, yetersiz.

Pre, preinsizyonal; post, postinsizyonal; B, bupivakain; K, ketamin; V, verapamil.

* $p < 0.05$ pre ve post B grupları ile karşılaştırıldığında,

† $p < 0.05$ pre ve post BK grupları ile kıyaslandığında,

ortaya çıkmaktadır. NMDA reseptör aktivasyonu hücre içine kalsiyum akımına yol açarak, wind-up, uzun süreli potansiyalizasyon ve nöronal plastisite olarak da bilinen santral sensitizasyonda etkili mekanizmalarda önemli rol oynamaktadır (20,21). Çalışmada kullanılan bupivakain gibi Na kanalları blokajına, ketamin gibi bir NMDA reseptör blokörü eklenmesi ile lokal anesteziğin etkisi modüle edilirken, bu kombinasyona verapamil gibi bir kalsiyum kanal blokörü eklenmesi ile modülasyonun daha da artışının tespiti bu literatür bilgisi ile uyumludur.

NMDA antagonistlerinden ketaminin intravenöz, epidural, intratekal ve subkütan kullanımı ile akut ve kronik ağrıdaki analjezik etkinliği gösterilmiştir (1-3,10-15, 22-25). Ancak ketaminin dozu bilinen psikotropik yan etkileri nedeniyle kısıtlanmak zorunda kalırsa da (26), çalışmamızda uyguladığımız yöntemle elde edilen veriler özellikle erken postoperatif dönemde epidural kataminin analjezik etkinliğini desteklemektedir. Bizim olgularımızda da uyguladığımız epidural 60 mg ketamin ile, doz azaltılmasını gerektirecek herhangi bir yan etki de gözlenmemiştir.

Postoperatif ağrı çalışmalarında epidural yolla uzun zamandır kullanılan lokal anestezişikler sinir köklerinde ve spinal kordun uzun traktlarında sodyum kanal blokajı yaparak sinir impuls iletimini aksonal membran düzeyinde bloke ederler. Bupivakain voltaj bağımlı sodyum kanallarını inaktive ederek etki göstermektedir (27). Bu kanalların aktivasyonu sinir membran depolarizasyonu oluşumunun altında yatan primer olaydır. Çalışmamızda da elde edilen veriler epidural bupivakainin intraoperatif ve erken postoperatif döneme dek analjezik etki sağladığını, ancak bu dönemden itibaren sağlanan analjezik etkinliğin bupivakaine ketamin ve/veya verapamil eklenerek epidural uygulanan gruplarda daha yüksek olduğunu göstermektedir.

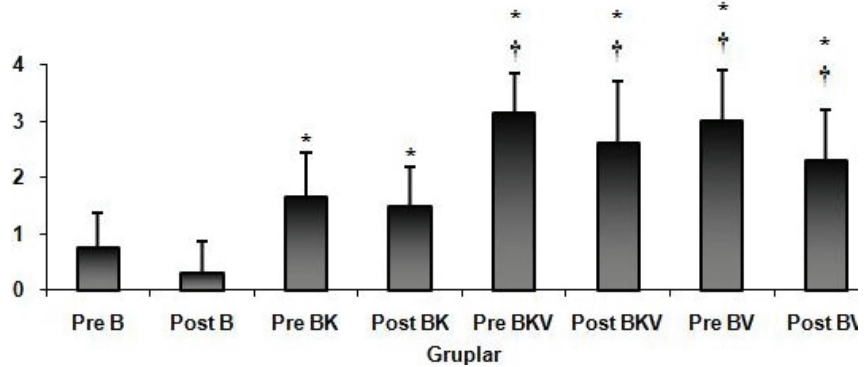
Çalışmamızda morfin verilmesine başlandı andaki (ilk analjezik gereksinimi) VAS değerlerine göre; her grubun

Tablo 6: Yan etkiler yönünden gruplardaki hasta sayıları ve yüzdeleri

	Bulantı	Kusma	Kaşıntı	İdrar Retansiyonu	Solunum Depresyonu
Pre B (n=21)	10 (47.6)	6 (28.5)	7 (33.3)	6 (28.5)	1 (4.76)
Post B (n=20)	12 (60)	6 (30)	7 (35)	5 (25)	1 (5)
PreBK (n=20)	7 (35)	5 (25)	2 (10)*	1 (5)†	0 (0)
Post BK (n=24)	8 (33.3)	5 (20.8)	3 (12.5)*	0 (0)†	0 (0)
Pre BKV (n=21)	7 (33.3)	5 (23.8)	1 (4.76)*	0 (0)†	0 (0)
PostBKV(n=20)	8 (40)	6 (30)	1 (5)*	1 (5)†	0 (0)
Pre BV (n=20)	8 (40)	5 (25)	1 (5)*	1 (5)†	0 (0)
Post BV (n=20)	8 (40)	6 (30)	2 (10)*	1 (5)†	0 (0)

Pre, preinsizyonal; post, postinsizyonal; B, bupivakain; K, ketamin; V, verapamil; n, gruptaki total hasta sayısı; değerler hasta sayısı ve parantez içindeki değerler gruptaki hasta sayısına göre % değerlerdir.

* p<0.05 pre ve post BK, pre ve post BKV ve pre ve post BV ile karşılaştırıldığında, † p<0.05 pre ve post BK, pre ve post BKV ve pre ve post BV ile karşılaştırıldığında.

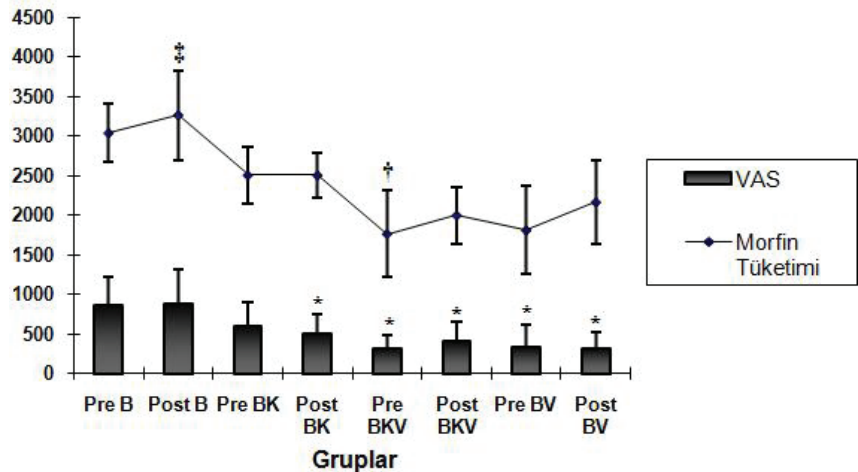


Şekil 3: Uygulanan yöntemin 48 saatlik etkinliğinin doktor tarafından değerlendirilmesi (Ort ± Sd). Skorlar: 4, mükemmel; 3, çok iyi; 2, iyi; 1, vasat; 0, yetersiz.

Pre, preinsizyonal; post, postinsizyonal; B, bupivakain; K, ketamin; V, verapamil.

* p<0.05 Pre ve post B grupları ile kıyaslandığında,

† p<0.05 Pre ve post BK gruplarına kıyasla.



Şekil 4: 48 saatlik VAS ve morfin tüketimi zaman eğrisi altında kalan alanlar (Ort ± Sd).

Pre, preinsizyonal; post, postinsizyonal; B, bupivakain; K, ketamin; V, verapamil; VAS, visüel analog skala.

* p<0.05 pre ve post B ile kıyaslandığında,

† p<0.05 pre ve post B, pre ve post BK, post BV ile kıyaslandığında,

‡ p<0.05 pre ve post BK, pre ve post BKV, pre ve post BV ile kıyaslandığında.

kendi içinde herbir ölçüm dönemi için VAS değerlerinin başlangıç VAS değerlerinden düşük bulunması, her grup için uygulanan analjezik yöntemin kendi içinde etkin olduğunu göstermektedir. Ancak pre ve postinsizyonal bupivakain ile pre ve postinsizyonal bupivakain+verapamil grupları başlangıç VAS değerlerinin ketaminli gruplardan yüksek oluşu, erken postoperatif dönemde henüz morfin verilmeye başlamadan verapamil ile elde edilen analjezik etkinliğin ketaminden daha etkin olmadığını göstermekle birlikte, ilk 6 saat sonunda morfin tüketimi ile birlikte, pre ve postinsizyonal bupivakain+verapamil grubunda VAS değerlerinin pre ve postinsizyonal bupivakain grubuna göre daha düşük seviyelere inmesi ve diğer ölçüm dönemlerinde de bu özelliğin devamı ketaminli gruplarda ilk 6 saatlik peri-yoddaki analjezik etkinliğin ketamin etkisi ile olma ihtimalini artırmakta (1-3, 10-15), bupivakain+verapamil gruplarında ise ilk 6 satten sonra ortaya çıkan analjezik etkinlik verapamilin morfinin antinosiseptik etkisini potansiyalize ettiği ve/veya spinal kordda kalsiyum kanal blokerleri ile morfinin sinerjik etkili olduğunu göstermektedir(4,5,16).

Intratekal uygulanan L tip kalsiyum antagonistlerinin miks tip antinosiseptik etkileri hayvan deneylerinde gösterilmiş, bir seri çalışmada verapamilin ratlarda tek başına tail-flick testinde düşük efektifite göstermesine rağmen, düşük dozlarda morfinin etkisini potansiyalize ettiği görülmüştür. Bu çalışmadaki bupivakain+verapamil gruplarının başlangıçta yüksek olan VAS değerlerinin, morfin kullanılmaya başladıktan sonra dramatik bir şekilde düşmesi kalsiyum kanal blokerlerinin morfin etkisini potansiyelize ettikleri görüşünü desteklemektedir (5,16,28-30).

Çalışmamız sonucunda elde edilen veriler morfin tüketimi yönünden değerlendirildiğinde pre ve postinsizyonal bupivakain gruplarının morfin tüketiminin tüm ölçüm dönemlerinde kombinasyonlu gruplardan yüksek olduğu görülmüştür. Bu bupivakaine

epidural yolla ketamin ve/veya verapamil eklenmesinin postoperatif analjezik etkinliği önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. Epidural yolla ketamin uygulanarak yapılan çalışmalarda (11,12,14), ve epidural bupivakain ile bupivakain+verapamil kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada (4) da sonuçlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Bupivakaine sadece ketamin eklenen gruplarımızda morfin tüketiminde de preemtif etki görülmemiştir. Laparoskopik kolesistektomilerde yapılan bir çalışmada 1 mg/kg dozunda İ.V. olarak uygulanan ketaminin pre ve postinsizyonal etkinliği değerlendirilmiş ve preoperatif uygulama da preemtif bir etki görülmediği vurgulanmıştır (10). Ancak preinsizyonal kullanımında postoperatif 1. ve 2. günler morfin gereksinimi önemli ölçüde düşürerek, kendi etki süresinden beklenmeyen daha uzun süreli bir analjezi sağladığı (2), epidural olarak 60 mg ketaminin morfine adjuvan olarak pre ve postinsizyonal uygulanmasının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise hastaların postoperatif dönemde istirahat ağrısından ilk yakındıkları sürenin preinsizyonal uygulamada daha fazla olduğu ve postoperatif dönemde daha az morfin tüketimine yol açtığı saptanmıştır (11). Ketamin etkisinin major intratorasik veya major üst abdominal cerrahi işlem geçiren 91 olguda karşılaştırıldığı bir çalışmada ise epidural bupivakain, morfin ve epinefrinin hasta kontrollü analjezi ile uygulandığı kombinasyona ketamin eklenmesi ile ketamin eklenmeyen gruptan postoperatif 3 gün boyunca daha düşük ortalama VAS skorları elde edilerek ketaminin multimodal analjezik uygulamadaki etkinitesi de gösterilmektedir (12).

48 saatlik morfin tüketimi ve VAS skorlarının birlikte değerlendirmeleri göz önüne alındığında üçlü kombinasyonun (bupivakain+ketamin+verapamil) daha efektif postoperatif analjezi sağladığı söylenebilir. Morfin tüketimi açısından bulgularımız 24 ve 48 saatlerde preinsizyonal bupivakain grubu tüketiminin postinsiz-

yonal gruptan düşük, 48 saatlik kümülatif tüketimde ise preinsizyonal bupivakain+ketamin+verapamil grubu ve preinsizyonal bupivakain+verapamil gruplarının postinsizyonal uygulamalarına göre daha az morfin tüketimleri preemtif analjezik etkinlikle uyumlu görülmektedir (7,11,31). Bupivakaine sadece ketaminin eklendiği kombinasyonda ise preinsizyonal ile postinsizyonal uygulama arasında fark bulunamamıştır. Deneysel çalışmalar preemtif analjezinin etkinliğini güvenilir olarak göstermesine rağmen, klinik çalışmalarda sıklıkla preinsizyonal ve postinsizyonal uygulama farkına rastlanmamaktadır (6,8). Bu farklılığın olası nedeni olabilecek 5 problem tanımlanmaktadır (32,33). Bunlar; terminolojideki farklılıklar, yetersiz afferent blokaj oluşturulması, kontrol grubu olarak verilen postinsizyonal ajanların parsiyel preemtif etkileri, noksiyus stimulus yoğunluklarının değişikliği ve sonuçların ölçüm ve değerlendirilmesindeki olası problemlerdir.Çalışma gruplarımızda preemtive postinsizyonal karşılaştırmalarda gruplar arasındaki farklılıklar bu olası problemlerin etkisi ile olabilir.

Ek analjezik gereksinimi yönünden bulgularımızın karşılaştırılması da bupivakaine ketamin ve/veya verapamil eklenmesi ile pre ve postinsizyonal bupivakain gruplarına kıyasla daha az ek analjezik gereksinimi ile kombinasyonlarda daha etkin analjezi sağlandığı hipotezimizi desteklemektedir. Ek analjezik gereksinimi yönünden preinsizyonal postinsizyonal farkı postinsizyonal uygulamada daha yüksek ek analjezik gereksinimi ile bupivakain grubunda görülmüştür.

Yan etkiler yönünden verilerimiz değerlendirildiğinde, bulantı, kusma ve solunum depresyonu insidansı bakımından hiçbir bir grubun birbirine üstünlüğü bulunamamış olmasına rağmen, kaşıntı ve idrar retansiyonu yan etkileri görülme insidansı pre ve postinsizyonal bupivakain gruplarında diğer gruplara oranla daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda bu grupların morfin tüketimlerinin de diğer

gruplardan yüksek oluşu morfinin bulantı, kusma, solunum depresyonu, kaşıntı ve idrar retansiyonu gibi yan etkilerinin bupivakain gruplarında arttığını ve daha az morfin tüketimine yol açan kombinasyonlu gruplarda ise azaldığını göstermektedir.

Çalışmamız sonunda elde edilen veri-

ler, epidural bupivakine ketamin ve verapamil eklenmesi ile oluşturulan kombinasyonun; postoperatif daha az morfin tüketimi, daha az ek analjezik gereksinimi, daha düşük ağrı skorlama değerleri, daha iyi hasta, doktor memnuniyeti ve daha az yan etki ile daha etkin postoperatif analjezi sağlandığını göstermekte, gerek verapamil, gerekse

ketaminin postoperatif akut ağrının giderilmesinde uygulanan standart yöntemlerin etkisini artırma bakımından daha kapsamlı çalışmalarla araştırılıp, daha efektif dozların tespit edilmesine ışık tutacak çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994;78:205-9.
2. Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997;84:1086-90.
3. Rabben T, Skjelbred P, Oye I. Prolonged analgesic effect of ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor inhibitor, in patients with chronic pain. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999;289:1060-66.
4. Choe H, Kim J-S, Ko S-H, Kim D-C, Han Y-J, Song H-S. Epidural verapamil reduces analgesic consumption after lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 1998;86:786-90.
5. Omote K, Kawamoto M, Satoh O, Iwasaki H, Namiki A. Spinal antinociceptive action of an N-type voltage-dependent calcium channel blocker and the synergistic interaction with morphine. *Anesthesiology* 1996;84:636-43.
6. Besson JM, Chouch A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiological Reviews* 1987;67:67-186.
7. Woolf CJ, Chong M. Preemptive analgesia-Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
8. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-285.
9. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of postinjury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-299.
10. Mathisen LC, Aasbo V, Reder J. Lack of preemptive analgesic effect of (R)-ketamine in laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:220-24.
11. Choe H, Choi Y-S, Kim Y-H, Ko S-H, Choi H-G, Han Y-J, Song H-S. Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: Improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg* 1997;84:560-3.
12. Chia Y-Y, Liu K, Liu Y-C, Chang H-C, Wong C-S. Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anesth Analg* 1998;86:1245-9.
13. Ilkjaer S, Nikolajsen L, Hansen TM, Wernberg M, Brennum J, Dahl JB. Effect of i.v. ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and wound tenderness after renal surgery. *Br J Anaesth* 1998;81:707-712.
14. Abdel-Gaffar ME, Abdulatif M, Al_Ghamdi A, Mowati H, Anwar A. Epidural ketamine reduces post-operative epidural PCA consumption of fentanyl/bupivacaine. *Can J Anaesth* 1998;45(2):103-9.
15. Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. NMDA receptor blockade in chronic neurophatic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1995;64:283-291.
16. Omote K, Sonada H, Kawamoto M, Iwasaki H, Namiki A. Potentiation of antinociceptive effects of morphine by calcium-channel blockers at the level of the spinal cord. *Anesthesiology* 1993;79:746-752.
17. Malmberg AB, Yaksh TL. Voltage sensitive calcium channels in spinal nociceptive processing. *J Neurosci* 1994;14:4882-90.
18. Lynch C, Pancrazio JJ. Is there a role for calcium channels in anesthetic mechanisms? *Anesthesiology* 1994;81:1-5.
19. Haganir RL, Jhan R. Signalling mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology* 2000; 10: 289-292.
20. Mason P. Central mechanisms of pain modulation. *Current Opinion in Neurobiology* 1999; 9: 436-441.
21. Pockett S. Spinal cord synaptic plasticity and chronic pain. *Anesth Analg* 1995; 80: 173-9.
22. Hawksworth C, Serpell M. Intrathecal anesthesia with ketamine. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1998;23:283-8.

23. Eide PK, Stubhaug A, Oye I, Breivik H. Continuous subcutaneous administration of N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain* 1995;61:221-8.
24. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arend-Nielsen L, Jensen TS. The effect of ketamine on phantom pain: A central neurophatic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 1996;67:69-77.
25. Andersen OK, Felsby S, Nicolaisen L, Bjerring P, Jensen TS, Arendt-Nielsen L. The effect of ketamine on stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin- a double blind, placebo-controlled, human experimental study. *Pain* 1996;66:51-62.
26. Reich DL, Silvey G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 1989;36:186-97.
27. Young ER, Mac Kenzie TA. The pharmacology of local anesthetics. A review of the literature. *J Can Dent Assoc* 1992;58:34-42.
28. Bowersox SS, Gadbois T, Singh T, Pettus M, Wang YX, Luther RR. Selective N-type neuronal voltage sensitive calcium channel blocker, SNX-111, produces spinal antinociception in rat models of acute, persistent and neurophatic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:1243-9.
29. Hora K, Saito Y, Kirihara Y, Sakura S, Kosaka Y. Antinociceptive effects of intrathecal L-type calcium channel blockers on visceral and somatic stimuli in the rat. *Anesth Analg* 1998;87:382-7.
30. Sluka KA. Blockade of calcium channels can prevent the onset of secondary hyperalgesia and allodynia induced by intradermal injection of capsaicin in rats. *Pain* 1997;71:157-64.
31. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ. Preoperative morphine pre-empts postoperative pain. *The Lancet* 1993; 342: 73-75.
32. Kissin I. Preemptive analgesia, why its effect is not always obvious? *Anesthesiology* 1996;84:1015-9.
33. Kurt E, Toker T. Ağrının Taksonomi ve Fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3(45):1-8.