

Histerektomi operasyonlarında nitroz oksit ile genel anestezinin postoperatif opioid tüketimi ve kronik ağrı üzerine etkilerinin karşılaştırılması

Comparing the effects of general anesthesia with nitrous oxide on postoperative opioid consumption and chronic pain in hysterectomy operations

Elif Doğan Bakı*, Remziye Gül Sıvacı*, Serdar Kokulu*, Yüksel Ela*, Gülelgül Köken**, Kübra Demir Üstün*, Bekir Serdar Ünlü**, Hanife Uzel***

*Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Afyonkarahisar

**Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Afyonkarahisar

***Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD, Afyonkarahisar

Özet

Amaç: Histerektomi planlanan hastalarda intraoperatif %50 nitroz oksit/oksijen kullanımının postoperatif analjezik ihtiyacını azaltacağı ve akut ağrının kronikleşmesini engelleyeceği hipotezini test etmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Histerektomi planlanan 18-70 yaş arası, Amerikan Anesteziyoloji Cemiyeti (ASA) I-III, 60 hasta çalışmaya alındı. Standart anestezi induksiyonunun ardından, anestezi idamesinde Grup N (n=30); %50 nitroz oksit/oksijen karışımı içinde %1-2 sevofluran, Grup H (n=30) %50 hava/oksijen karışımı içinde %1-2 sevofluran uygulandı. Hastaların demografik verileri, ek hastalıkları olup olmadığı ve operasyon süreleri kaydedildi. Ameliyat sonunda tüm hastalara hasta kontrollü analjezi cihazı ile Tramadol infüzyonu başlandı. Vizuel Analog Skala (VAS) değerleri 4'ün üzerinde olan hastalara ek analjezik olarak diklofenak sodyum uygulanması planlandı. Hastaların postoperatif 0., 4., 12., ve 24. saatlerde kalp atım hızları, ortalama arter basınçları, periferik oksijen saturasyonları ve VAS skorları kaydedildi. Ramsey skorları ise postoperatif derlenme odasında 0.ve 30.dakikalar ve postoperatif 4. ve 12 saatlerde kaydedildi. Ayrıca hastalara ek analjezik uygulanıp uygulanmadığı ve 24 saatlik opioid tüketimi kaydedildi. Ameliyattan 4 ve 12 hafta sonra, hastalarla telefonda görüşülerek günlük aktivitesini sınırlandıran ağrı (VAS 0-10) (varsa: 1 yoksa: 0) olup olmadığı soruldu ve kaydedildi.

Bulgular: Opioid tüketimi ve ek analjezi yapılan hasta sayısı Grup N'de anlamlı bir şekilde daha azdı. Değerlendirilen tüm saatlerde VAS değerleri Grup N'de anlamlı bir şekilde daha düşüktü (p<0.001). Postoperatif 4. ve 12. haftalarda kronik ağrılı hasta sayısı Grup N'de Grup H'ye göre daha düşüktü ve bu 4. haftada anlamlıydı (p=0.038).

Sonuç: Intraoperatif nitroz oksit kullanımıyla; postoperatif erken dönemde daha düşük ağrı skorları, daha az opioid tüketimi ve 4-12 haftalarda daha etkin postoperatif analjezik etkinlik sağlandığı kanaatindeyiz.

Pam Tıp Derg 2014;7(3):190-195

Anahtar sözcükler: Nitroz oksit, akut ağrı, kronik ağrı.

Abstract

Purpose:The aim of this research was to test the hypothesis that intraoperative use of the mixture of 50% nitrous oxide/oxygen could reduce postoperative analgesic requirements and prevent acute pain from becoming chronic in patients who undergo hysterectomy.

Materials and methods:Patients aged between 18-70 years, American Society of Anesthesiology (ASA) I-III to undergo hysterectomy were enrolled. After standart anesthesia induction, maintenance of anesthesia was provided in Group N (n=30) with 50% nitrous oxide/oxygen mixture in 1-2% sevoflurane and in Group H with 50% air/oxygen mixture in 1-2% sevoflurane. Patients' demographic data, comorbidities and duration of the surgery were recorded. Tramadol infusion, administered with a patient controlled analgesia device was given to all the patients at the end of the surgery. Additional analgesic, diclofenac sodium implementation was planned in patients whose Visual Analogue Scale (VAS) scores were over 4. Heart rate, mean arterial pressure, peripheral oxygen saturation, and VAS scores were recorded at 0, 4, 12, and 24 hours postoperatively. Ramsey scores were recorded at 0 and 30th minute in the recovery room and at 4 and 12 hours postoperatively. Opioid consumption and whether the patients were given additional analgesics or not within 24 hours were recorded. 4 and 12 weeks after surgery, patients were called to find out if they had any pain that was limiting their daily activities (VAS 0-10) (if applicable: 1 or 0) which was also recorded.

Elif Doğan Bakı

Yazışma Adresi:Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Afyonkarahisar
e-mail: elifbaki1973@mynet.com

Gönderilme tarihi: 23.01.2014

Kabul tarihi: 14.04.2014

Results: Opioid consumption and additional analgesic given to patients were significantly lower in Group N. VAS values that were evaluated at all hours were significantly lower in Group N ($p<0.001$). The number of the patients with chronic pain was lower in Group N than Group H and it was significant at the 4th week postoperatively ($p=0.038$).

Conclusion: The researchers believe that using nitrous oxide intraoperatively provides lower pain scores in the early postoperative period, less opioid consumption and much more effective analgesic effects at 4-12 weeks postoperatively.

Pam Med J 2014;7(3):190-195

Key words: Nitrous oxide, acute pain, chronic pain.

Giriş

Kronik postoperatif ağrı, cerrahi bir girişim sonrasında gelişip, ameliyat sonrası en az iki ay süren ağrı olarak tanımlanır [1]. Bu sorun, %10-50 oranında görülebilmektedir [2]. En iyi belirlenmiş risk faktörü cerrahinin tipidir. En sık doku ve sinir hasarının fazla olduğu amputasyon ve torakotomi gibi uygulamalarda görülürken, sezaryen, histerektomi, jinekolojik laparotomi gibi girişimlerde de postoperatif kronik ağrı görülebilmektedir [3]. Histerektomi sonrası %32'ye varan oranlarda kronik ağrı sıklığı bildirilmiştir [4].

Kronik postoperatif ağrının altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak ya cerrahi esnasında oluşan sinir hasarı yada cerrahiye yanıt olarak oluşan inflamatuvar cevabın devam etmesi yada her ikisi değişmiş bir ağrı algısına yol açabilir. Çeşitli araştırmalar, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aşırı uyarılmasının bu süreçlerin herbirini kapsadığını bildirmişlerdir. Bu nedenle, NMDA reseptörleri cerrahi sonrası oluşan kronik ağrının tedavisi için potansiyel bir hedefdir [5—8]. Preoperatif ve postoperatif maruz kalınan ağrı yoğunluğunun şiddeti, cerrahinin tipi, genetik faktörler ve psikososyal faktörler de rol oynayabilecek risk faktorleridir [2].

Genel anestezide birçok vakada rutin olarak kullandığımız Nitröz oksit (N_2O) bir NMDA reseptör antagonisti olup [9—12] düşük konsantrasyonlarda orta derecede analjezi sağlayan farmakolojik olarak aktif bir ajandır. N_2O insanlarda operasyona bağlı akut ağrılarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Biz bu çalışmada histerektomi planlanan hastalarda intraoperatif %50 nitröz oksit/oksijen kullanımının postoperatif opioid tüketimine ve kronik ağrıya etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Elektif histerektomi planlanan 18-70 yaş arası, American Anesteziyoloji Cemiyeti (ASA) I-III, 60 hasta etik kurul (10.05.2012/108) ve hastaların

yazılı onamları alındıktan sonra prospektif klinik çalışmaya dahil edildi. Kronik ağrısı olanlar ve opioid kullananlar, psikiyatrik bozukluğu olanlar, vücut kitle indeksi 30'dan fazla, kronik alkol tüketimi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalarla ameliyattan önceki gece görüşülerek hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazını nasıl kullanacakları ve Vizuel Analog Skala (VAS; 0=ağrı yok, 10=en dayanılmaz ağrı) ile ilgili bilgi verildi, hastaların oral 5mg Diazepam ile premedikasyonu sağlandı. Hastalar hastaneye başvuru sıralarına göre ardışık olarak sırayla iki gruba ayrılıp, çalışma gruplarına dağılımı kapalı zarf usulü kura ile belirlendi.

Ameliyathaneye alınan hastalara; elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen satürasyonu (SPO_2), noninvaziv kan basıncı monitörizasyonu ve end tidal karbondioksit ($ETCO_2$) monitörizasyonu uygulandı. Antekubital bölgeden 18 G damar yolu açılan hastalara, %100 oksijenle preoksijenizasyon sonrası standart anestezi induksiyonu uygulandı. Anestezi induksiyonunda tüm hastalara 2 mg/kg propofol (Propofol® Lipuro %1, Braun Melsungen), 2 mcg/kg fentanil (Fentanyl, Janssen-Cilag) ve 0,6 mg/kg rokuronyum (Esmeron® 50 mg.5 ml⁻¹ N.V. Organon, Oss, Holland) uygulandı. Anestezi idamesinde Grup N (n=30); %50 nitröz oksit/oksijen karışımı içinde %1-2 sevofluran, Grup H (n=30) %50 hava/oksijen karışımı içinde %1-2 sevofluran uygulandı. Operasyon sonunda dekürrarize edilen hastalar, bilinçleri açık ve koopere olarak postoperatif bakım ünitesine alındılar. Hastaların demografik verileri (yaş, kilo, boy), ek hastalıkları olup olmadığı ve operasyon süreleri kaydedildi. Ameliyat sonunda tüm hastalara 0.5 mg/kg iv Tramadol uygulanıp, HKA cihazı Tramadol infuzyonu (10 mg bazal infuzyon, 20 mg demand, yarım saat kilitli kalma süresi) başlandı. VAS değerleri 4'ün üzerinde olan hastalara ek analjezik olarak diklofenak sodyum (Diclomec ampul, Abdi İbrahim İlaç San.) IM uygulanması planlandı. Hastaların postoperatif 0., 4., 12., ve 24. saatlerde kalp atım hızları (KAH), ortalama arter basınçları (OAB), periferik oksijen saturasyonları

(SPO₂), VAS skorları kaydedildi. Ramsey skorları (1=Anksiyetesi bulunan ve ajite hasta, 2=Koopere, oryante ve sakin hasta, 3=Basit emirleri yerine getiren hasta, 4=Glabellaya uygulanan hafif uyarıya ve yüksek sesli uyarıya canlı cevap veren hasta, 5=Tüm uyarılara daha yavaş cevap veren hasta, 6=Tüm uyarılara cevapsız hasta) ise postoperatif derlenme odasında 0.ve 30.dakikalar ve postoperatif 4. ve 12 saatlerde kaydedildi. Ayrıca hastalara ek analjezik uygulanıp uygulanmadığı hemşire gözlemlerinden ve 24 saatlik opioid tüketimi HKA cihazının hafızasından kaydedildi.

Ameliyattan 4 hafta ve 12 hafta sonra, hastalarla telefonda görüşülerek günlük aktivitesini sınırlandıran ağrı (VAS 0-10) (varsa: 1 yoksa: 0) olup olmadığı soruldu ve kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Çalışmada kayıt edilen verilerin istatistik incelemesi IBM SPSS Statistics 20 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği araştırıldı. Normal dağılıma uyanlar Ortalama±SS (standart sapma), diğer veriler aksi belirtilmediği sürece Ortanca (min-max) olarak ifade edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodları kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı

Kolmogorov - Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student-t testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında eşlendirilmiş t-testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında karşılaştırmalarda Ki-kare testi kullanıldı. $p<0.05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Gruplar arasında yaş, kilo, boy, operasyon süresi ve hastaların ek hastalığa sahip olmaları açısından anlamlı fark yoktu. Grup N'de, opioid tüketimi (Grup H=74.40 ± 5.97, Grup N= 66.30 ± 7.53, $p<0.001$) ve ek analjezi yapılan hasta sayısı (Grup H=28, Grup N=21, $p=0.020$) anlamlı bir şekilde daha azdı (Tablo 1). Gruplar arasında postoperatif ilk 24.saatte kaydedilen OAB, KAH ve SPO₂ değerleri her iki grupta birbirine benzerdi ($p>0.05$) (Şekil 1). Her iki grup postoperatif VAS skorları açısından karşılaştırıldığında, değerlendirilen tüm saatlerde VAS değerleri Grup N'de anlamlı bir şekilde daha düşüktü ($p<0.001$) (Şekil 2).

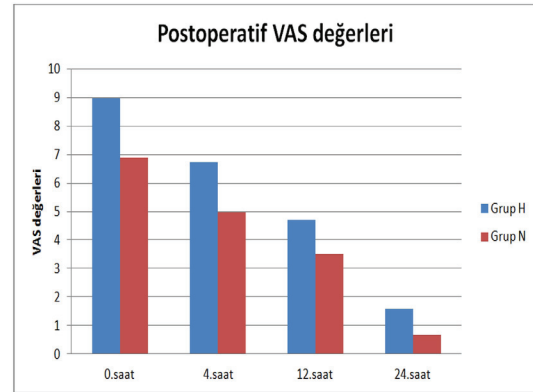
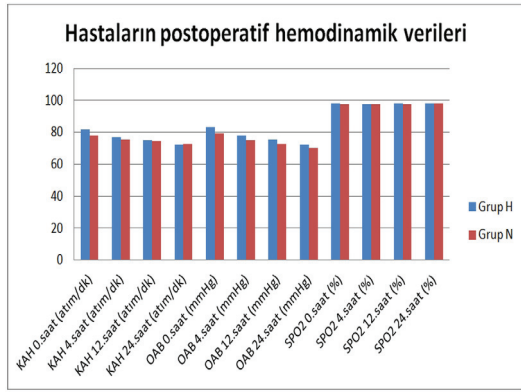
Tablo 1. Grupların demografik özellikleri, operasyon süresi, toplam opioid tüketimi

	Grup H (n=30; ortalama±SS)	Grup N (n=30; Ortalama ± SS)	P
Yaş (yıl)	52.87 ± 12.79	51.27 ± 10.38	0.075
Kilo (kg)	68.57 ± 9,76	66.00 ± 8.36	0.054
Boy (cm)	159.20 ± 2.88	160.87± 4.86	0.176
Ek hastalık, var/yok	11/19	13/17	0.598
Operasyon süresi (dk)	74.40 ± 5.97	66.30 ± 7.5	0.748
Opioid tüketimi (ml)	74.40 ± 5,97	66.30 ± 7.53	<0.001*
Ek analjezi, yapılan/yapılmayan	28 /2	21 /9	0.020*

* $p<0.05$, 1ml opioid 4mg Tramadol içermektedir.

Kronik ağrı yönüyle her iki grup değerlendirildiğinde, postoperatif 4. ve 12. haftalarda kronik ağrılı hasta sayısı Grup N'de Grup H'ye göre daha düşüktü ve bu 4. haftada istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.038$) (Tablo 2). Hastaların postoperatif Ramsey

skorları değerlendirildiğinde derlenme odasına kabulünde (0.saat) ve postoperatif 30.dakika her iki grupta anlamlı olarak farklıydı ($p<0.05$). Postoperatif 4. saat ve 12. saat Ramsey değerleri her iki grupta benzer bulundu (Tablo 3).



Şekil 1. Hastaların postoperatif 0., 4., 12. ve 24. saatlerdeki hemodinamik verileri. KAH: Kalp atım hızı, OAB: Ortalama arter basıncı, SPO₂: periferik oksijen saturasyonu. $p < 0.05$: istatistiksel olarak anlamlı, Mann-Whitney U.

Şekil 2. Hastaların postoperatif ilk 24 saat VAS (visual analog skala) skorları. Tüm saatlerde $p < 0.05$, Mann-Whitney U.

Tablo 2. Grupların 4.ve 12.haftalardaki kronik ağrı değerleri [(n (%))]

	Grup H (n=30)	Grup N (n=30)	p
Kronik ağrı 4. hafta			
Var	28 (46.7)	21 (35)	0.038*
Yok	2 (3.3)	9 (15)	
Kronik ağrı 12. Hafta			
Var	13 (21.7)	7 (11.7)	0.100
Yok	17 (28.3)	23 (38.3)	

* $p < 0.05$

Tablo 3. Grupların postoperatif Ramsey Skorları [n (%)]

	Grup H (n=30)	Grup N (n=30)	p
Ramsey 0.saat			
Ramsey 1	24 (40.0)	10 (16.7)	0.01*
Ramsey 3	3 (5.0)	15 (25.0)	
Ramsey 4	3 (5.0)	5 (8.3)	
Ramsey 30.dakika			
Ramsey 1	1 (1.7)	0	0.014*
Ramsey 2	10 (16.7)	21 (35.0)	
Ramsey 3	19 (31.7)	9 (15.0)	
Ramsey 4.saat			
Ramsey 2	30 (50.0)	30 (50.0)	
Ramsey 12.saat			
Ramsey 2	30 (50.0)	30 (50.0)	

* $p < 0.05$. Ramsey 1=Anksiyetesi bulunan ve ajite hasta, Ramsey 2=Koopere, oryante ve sakin hasta, Ramsey 3=Basit emirleri yerine getiren hasta, Ramsey 4=Glabellaya uygulanan hafif uyarıya ve yüksek sesli uyarıya canlı cevap veren hasta

Tartışma

Postoperatif erken ve geç dönemdeki ağrının önlenmesi anestezi ve cerrahların en önemli sorunlarından [2]. Bu nedenle sadece prosedürler değil, perioperatif müdahalelerinde klinik çalışmalarda test edilmesi gerekir. Mekanizmaların çeşitliliği göz önüne alınırsa postoperatif ağrı tedavisinde opioidler, opioid olmayan analjezikler ve bölgesel anestezi yöntemlerini kapsayan multimodal analjezi kullanımı bu süreci kolaylaştıracaktır [13]. Bu çalışmada intraoperatif N₂O kullanılan grupta, postoperatif ilk 24 saat HKÁ cihazıyla uygulanan opioid miktarının ve ek analjezi uygulamasının daha az olduğu ve VAS skorlarının daha düşük olduğu görüldü. Kronik ağrı açısından baktığımızda, postoperatif 4. ve 12. haftalarda N₂O grubunda kronik ağrı tarifleyen hasta sayısının daha az olduğu ve bunun 4. haftada istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğu saptandı.

N₂O insanlarda operasyona bağlı akut ağrılarda yaygın olarak kullanılmaktadır. %50 N₂O ve %50 oksijen karışımı etkili ve güvenli olarak akut ağrıyı azaltmak için sistoskopi, prostat biyopsisi, kolonoskopi, obstetrikte, dis hekimliğinde, pediatri ve acil servislerdeki bir çok cerrahi işlemlerde önemli bir yan etki olmadan kullanılmaktadır [14-21]. N₂O genel anestezi uygulamalarında, hızlı başlangıçlı, düşük çözünürlüğü ve kardiyovasküler ve solunum sistemi yan etkilerinin az olmasından ve eklenen volatil ajanın minimum alveolar konsantrasyonunu düşürücü etkisinden dolayı volatil ajana ek olarak sıklıkla tercih edilmektedir [22,23]. Kang ve ark. [24] kronik spinal kord hasarı olan hastaların ameliyatlarında N₂O ve remifentanilin sevofluran kullanımına ve stres yanıtına etkisini değerlendirmişler, N₂O veya remifentanil kullanımının sevofluran kullanımını benzer şekilde azalttığı ve stres cevaba etkilerinde benzer olduğu gösterilmiştir.

Genellikle cerrahi lezyonlar ya da inflamasyonlarla ilişkili doku hasarı periferik ve santral sensitizasyona neden olduğu kabul edilmektedir. Bu uzun süreli uyarı sürekli hiperaljezi, allodini ve kalıcı ağrıya neden olmaktadır [25, 26]. 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 [27]. Santral sensitizasyon cerrahi uyarı ortadan kalksa bile, yara iyileşinceye ve inflamatuvar mediatörler dolaşımdan çekilinceye kadar hastanın ağrı duymasında rol oynayan bir

mekanizmadır [28,29]. NMDA reseptörlerinin inhibisyonuyla santral sensitizasyonun azaltılması en umut verici girişimler arasındadır, ketamin, dekstrometorfan bu amaçla kullanılan ajanlardır. Ketaminin nöropatik ağrı belirtilerini önlediği [30] ve postoperative ağrıda uzun süreli etkilerinin gözlemlendiği [31] hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Şen ve ark. [32] histerektomi yapılan hastalarda ketamin ve gabapentinin akut ve kronik ağrıda etkinliğini karşılaştırmışlar, erken dönemde ikisinde etkinliğini aynı bulurken gabapentinin kronik ağrıda daha etkin olduğunu göstermişler.

N₂O, bir NMDA reseptör antagonisti olduğu son zamanlarda gösterilmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, nitroz oksitin düşük konsantrasyonlarda bile (%2-50), opioid tüketimini ve inflamasyon ve cerrahinin indüklediği hiperaljeziyi azalttığı ileri sürülmüştür [33]. Bu nedenle, intraoperatif düşük doz nitroz oksit önleyici bir analjezik olarak hizmet edebilir. Bizim çalışmamızda da N₂O uygulanan grupta postoperatif ilk 24 saatte opioid tüketiminin ve ek analjezi uygulamasının daha az olduğunu gördük. Ayrıca hastaların postoperatif VAS değerlerinin N₂O grubunda anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu görüldü.

Hasta kontrollü analjezi yöntemiyle kullanılan opioidlerin dozuna bağlı olarak solunum depresyonu, sedasyon, bulantı-kusma, idrar retansiyonu ve kaşıntı gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Aşırı sedasyon solunum depresyonunun erken bir göstergesi olabilir. Sedasyon takibi için en çok kullanılan Ramsey sedasyon skalasıdır [34]. Biz de çalışmamızda Ramsey skalasını kullanarak postoperatif sedasyon takibi yaptık. Hava grubundaki hastaların derlenme odasında daha ajite olduğunu, azot grubundakilerin daha sakin uyandıklarını saptadık. Her iki gruba standart HKA ile opioid verdiğimizden, bu durumun intraoperatif N₂O kullanımına bağlı olabileceğini düşündük. Ama hasta sayımızın kısıtlı olması daha kesin yargılara ulaşmamızı engelledi. Çalışmamızın kısıtlı olduğu taraflardan biri de; bu çalışmanın sadece bayan hastaları içermesiydi. Uygun sayıda erkek hastaları da içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, histerektomi uygulanan vakalarda intraoperatif N₂O kullanımının; postoperatif erken dönemde daha düşük ağrı skorlarına neden olduğu, daha az opioid tüketimi, daha az ek analjezik gereksinimin yanında postoperatif 4-12 haftalarda daha etkin postoperatif analjezik etkinlik sağladığı kanaatindeyiz.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001;87:88-98.
2. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain. *Lancet* 2006;367: 1618-1625.
3. Visser JE. Chronic post-surgical pain: epidemiology and clinical implications for acute pain management. *Acute Pain* 2006;8:73-81.
4. Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT, Kehlet H, Jensen TS. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology* 2007;106:1003-1012.
5. Bennett GJ. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:2-6.
6. Chizh BA, Headley PM. NMDA antagonists and neuropathic pain: multiple drug targets and multiple uses. *Curr Pharm Des* 2005;11:2977-2994.
7. Eide PK. Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *Eur J Pain* 2000;4:5-15.
8. Parsons CG. NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429:71-78.
9. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* 1998;4:460-463.
10. Ranft A, Kurz J, Becker K, et al. Nitrous oxide (N₂O) pre- and postsynaptically attenuates NMDA receptor-mediated neurotransmission in the amygdala. *Neuropharmacology* 2007;52:716-723.
11. Georgiev SK, Kohno T, Ikoma M, Yamakura T, Baba H. Nitrous oxide inhibits glutamatergic transmission in spinal dorsal horn neurons. *Pain* 2008;134: 24-31.
12. Georgiev SK, Baba H, Kohno T. Nitrous oxide and the inhibitory synaptic transmission in rat dorsal horn neurons. *Eur J Pain* 2010;14:17-22.
13. De Cosmo G, Aceto P, Gualtieri E, Congedo E. Analgesia in thoracic surgery: review. *Minerva Anesthesiol* 2008;75:393-400.
14. Callear JG, Masood J, Van Mallaerts R, Barua JM. Nitrous oxide inhalation to improve patient acceptance and reduce procedure related pain of flexible cystoscopy for men younger than 55 years. *J Urol* 2007;178:184-188.
15. Maslekar S, Gardiner A, Hughes M, Culbert B, Duthie GS. Randomized clinical trial of Entonox versus midazolam-fentanyl sedation for colonoscopy. *Br J Surg* 2009;96: 361-368.
16. Talebi H, Nourozi A, Jamilian M, Baharfar N, Eghtesadi-Araghi P. Entonox for labor pain: a randomized placebo controlled trial. *Pak J Biol Sci* 2009;12:1217-1221.
17. Holroyd I, Roberts GJ. Inhalation sedation with nitrous oxide: a review. *Dent Update* 2000;27:141-146.
18. Holroyd I. Conscious sedation in pediatric dentistry. A short review of the current UK guidelines and the technique of inhalational sedation with nitrous oxide. *Paediatr Anaesth* 2008;18:13-17.
19. Malamed SF, Clark MS. Nitrous oxide-oxygen: a new look at a very old technique. *J Calif Dent Assoc* 2003;31: 397-403.
20. Fauroux B, Onody P, Gall O, Tourniaire B, Koscielny S, Clement A. The efficacy of pre-mixed nitrous oxide and oxygen for fiberoptic bronchoscopy in pediatric patients: a randomized, double-blind, controlled study. *Chest* 2004;125:315-321.
21. Faddy SC, Garlick SR. A systematic review of the safety of analgesia with 50% nitrous oxide: can lay responders use analgesic gases in the prehospital setting? *Emerg Med J* 2005;22:901-908.
22. Eger EI. Inhaled anesthetics: uptake and distribution. In: Miller R editor. *Miller's anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2009. pp. 539-559.
23. Kihara S, Yaguchi Y, Inomata S, et al. Influence of nitrous oxide on minimum alveolar concentration of sevoflurane for laryngeal mask insertion in children. *Anesthesiology* 2003;99:1055-1058.
24. Kang D, Lee SH, Kim SJ, et al. Anesthetic requirements and stress hormone responses in chronic spinal cord-injured patients undergoing surgery below the level of injury: nitrous oxide vs remifentanyl. *Korean J Anesthesiol* 2013;65:531-538.
25. Coderre TJ. The role of excitatory amino acid receptors and intracellular messengers in persistent nociception after tissue injury in rats. *Mol Neurobiol* 1993;7:229-246.
26. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765-1769.
27. Özgencil E, Ökten F, Tulunay M, Uysalel A. Diz protez cerrahisinde preinsizyonel ve postinsizyonel epidural, bupivakain verapamil ve ketamin postoperatif analjezik tüketimine etkileri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2011;64:36-45.
28. Woolf CJ, Chong M. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:362-379.
29. 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.
30. Burton AW, Lee DH, Saab C, Chung JM. Preemptive intrathecal ketamine injection produces a long lasting decrease in neuropathic pain behaviors in a rat model. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:208-213.
31. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg* 2003;97:1108-1116.
32. Sen H, Sızlan A, Yanarates O, et al. Comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth Analg* 2009;109:1645-1650.
33. Richebé P, Rivat C, Creton C, et al. Nitrous oxide revisited: evidence for potent antihyperalgesic properties. *Anesthesiology* 2005;103:845-854.
34. Kadioğlu AG, Türker G, Gurbet A, Demirci A, Hülagü İ. Elektif laparotomi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde preemtif deksketoprofenin analjezik etkinliği. *Türk J Anaesth Reanim* 2013;41:75-79.