



# Preemptif Uygulanan Ketamin ve Gabapentinin Volatil Ajan Tüketimine, Postoperatif Analjezi Gereksinimine ve Kronik Ağrıya Etkileri

## The Effects of Preemptive Ketamine and Gabapentin on Volatile Agent Consumption, Postoperative Analgesic Requirement and Chronic Pain

Tuna Çelebi<sup>1</sup>, İsmail Serhat Kocamanoğlu<sup>2</sup>, Yasemin Burcu Üstün<sup>2</sup>, Emre Üstün<sup>2</sup>, Haydar Şahinoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yalova Devlet Hastanesi, Anestezi Kliniği, Yalova, Türkiye

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

**Amaç:** Çalışmamızda preemptif uygulanan ketamin ve gabapentinin, intraoperatif volatil ajan tüketimine, postoperatif analjezi gereksinimine ve 12 hafta sonra kronik ağrıya etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

**Yöntemler:** Jinekolojik laparotomi uygulanan 90 hasta, etik kurul izniyle çalışmaya alındı. Hastaların kronik ağrı risk faktörleri sorgulandı. Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı: Standart anestezi uygulanan hastalardan, Grup K'ya insizyondan 5 dakika önce 0,3 mg kg<sup>-1</sup>, cilt kapatılırken 0,2 mg kg<sup>-1</sup> i.v. ketamin yapıldı. Grup G'ye ameliyattan 2 saat önce 600 mg oral gabapentin verildi. Grup SF'e ise insizyondan 5 dakika önce ve cilt kapatılırken serum fizyolojik verildi. Anestezi derinliği bispektral indeks ile sabit düzeyde tutuldu, desfluran tüketimi kaydedildi. Postoperatif analjileri i.v. fentanil HKA ile sağlanan hastaların, postoperatif belirli zaman kesitlerinde istirahat-öksürükle VAS değerleri, ilk butona basma zamanı, toplam butona basma sayısı, toplam fentanil miktarı, ek analjezik ihtiyacı, yan etkiler kaydedildi. Hastalar 12 hafta sonra telefonla aranarak operasyon bölgesindeki ağrı sorgulandı.

**Bulgular:** Grup G'de diğer gruplara göre anlamlı düzeyde fazla hastanın ailesinde ve kendisinde kronik ağrı öyküsü saptandı (p<0,001). HKA'da ilk butona basma zamanları Grup K'da, Grup SF'e göre anlamlı olarak uzun bulundu (p<0,01). Gruplar arasında kronik ağrı açısından anlamlı fark yoktu. Volatil ajan tüketimi ve postoperatif analjezik ihtiyacı gruplar arasında benzer bulundu (p>0,05).

**Sonuç:** Gabapentinin kronik postoperatif ağrıyı engellediğine dair dolaylı işaretler saptanmakla beraber ilave çalışmalara ihtiyaç gözükmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Preemptif analjezi, ketamin, gabapentin, postoperatif ağrı, laparotomi

**Objective:** The aim of our study was to compare the effects of preoperative administration of ketamine or gabapentin on intraoperative volatile agent consumption, postoperative analgesic requirement and chronic pain evaluated after 12 weeks.

**Methods:** Ninety patients undergoing gynaecologic laparotomy were enrolled in the study, with the permission of the ethics committee. Any history of chronic pain was recorded. Patients were randomly allocated to three groups: All groups received the same standard anaesthesiology management – Group K: ketamine IV 0.3 mg.kg<sup>-1</sup> 5 minutes before skin incision and 0.2 mg.kg<sup>-1</sup> during the skin closure; Group G: gabapentin 600 mg orally 2 hours before operation; Group S: saline 5 minutes before skin incision and during skin closure. The depth of anaesthesiology was adjusted according to BIS, and consumption of desflurane was recorded. Postoperative analgesia was achieved with fentanyl PCA IV. The VAS scores of patients at rest and cough, the first button pressing time, the total number of PCA demands, the total amount of fentanyl consumed, additional analgesic requirements and the side effects were recorded. After 12 weeks, patients were asked about the presence of pain in the operative area by phone.

**Results:** A history of chronic pain in patients and their family was more common in Group G (p<0.001). The time to first PCA demand was longer in Group K than in Group S (p<0.01). Volatile agent consumption, postoperative analgesic requirements and chronic pain were similar in all groups (p>0.05).

**Conclusion:** Although there were indirect signs that gabapentin prevents chronic postoperative pain, additional studies are needed.

**Key Words:** Preemptive analgesia, ketamine, gabapentin, postoperative pain, laparotomy

## 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 yüksek sıklık, doku ve sinir hasarının fazla olduğu amputasyon ve torakotomi gibi uygulamalarda görülmektedir. Bunun dışında; sezaryen, histerektomi, jinekolojik laparotomi gibi girişimlerde de postoperatif kronik ağrı görülebilmektedir (3). Histerektomi sonrası %32'ye varan oranlarda kronik ağrı sıklığı bildirilmiştir (4). Diğer risk faktörleri; tekrar girişim, sinir hasarı, orta-ağır preoperatif ve akut postoperatif kronik ağrı öyküsü, nörotoksik radyoterapi veya kemoterapi, yaş, cinsiyet, madde bağımlılığı, genetik duyarlılık (ailede kronik ağrı öyküsü) ve depresyon, nörotik kişilik, anksiyete gibi psikososyal faktörlerdir (3).

Ameliyat öncesi uygulanacak preemptif ketamin veya gabapentinin postoperatif analjezik tüketimini ve girişime bağlı akut ağrının kronikleşmesini azaltabileceği ileri sürülmektedir (5). Ketamin antinösetif etkisini opioid reseptörleri ile inen monoaminerjik ağrı kontrol

yollarında, alfa-2 adrenerjik reseptörleri aktive ederek ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonizması ile meydana getirmektedir (6). Düşük ketamin dozlarında da NMDA reseptörüne etkisi gösterilmiştir (7, 8). Yapılan araştırmalarda NMDA reseptör antagonistlerinin, özellikle ketaminin insizyon veya doku hasarına bağlı oluşan ağrılı uyaran nedeniyle oluşan santral hipersensitizasyonu önlediği ileri sürülmektedir (5).

Gabapentin, 1993'te inatçı parsiyel konvülsiyonların tedavisi için üretilmiş, Gama Amino Bütirik Asitin (GABA) yapısal analogu bir ilaçtır (9). Gabapentinin epilepsi tedavisi dışında, en geniş kullanım alanı nöropatik ağrıdır. Son zamanlarda gabapentinin kullanım alanı perioperatif sürecin yönetimine doğru genişlemiştir (10). İlacın analjezik etkisinde, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının  $\alpha_2$ - $\delta_1$  alt birimlerine bağlanmasının rolü olduğu belirtilmektedir (11). Bu kanalların inflamasyon ve nöropatik ağrı süreçlerinde artarak, glutamat ve diğer nörotransmitter salınımını arttırdığı ve hiperaljeziye neden olduğu gösterilmiştir (12-14). Ayrıca gabapentinin doğrudan analjezik etkisi dışında, opioid toleransı gelişimini önlediği ve oluşan opioid toleransını azalttığı da ileri sürülmüştür (15).

Bu prospektif, randomize, çift kör çalışmada; birincil amaç, elektif laparotomi planlanan kadın hastalarda, preemptif olarak uygulanan ketamin ve gabapentinin postoperatif analjezik ihtiyacını azaltacağı ve akut ağrının kronikleşmesini engelleyeceği hipotezini araştırmaktır. İkincil olarak bu ilaçların intraoperatif volatil anestetik ajan tüketimine ve uyanmaya etkileri incelenmiştir.

## Yöntemler

Elektif olarak, jinekolojik girişim amacıyla laparotomi planlanan 18-60 yaş arası, ASA I-II, 90 hasta bu prospektif, çift kör, klinik çalışmaya alındı. Etik Kurul ve hastaların yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya başlandı. İlaçlara karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan, 18 yaş altı ve 60 yaş üstü, vücut kitle indeksi 30'dan fazla, ilaç ya da alkol kötüye kullanımı olan, kontrolsüz hastalığı (hipertansiyon, diyabet, bronşial astım) olan, düzenli gabapentin kullanım öyküsü olan, operasyondan önceki 24 saat içinde analjezik kullanan, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ameliyattan önceki gece hastalarla görüşülerek HKA cihazını nasıl kullanacakları ve Vizüel Analog Skala (VAS; Vizüel Analog Skala; 0=ağrı yok, 10=dayanılmayacak kadar çok ağrı) hakkında eğitim verildi. Tüm hastalar saat 22:00'de oral 5 mg diazepam (Diazem, Deva İlaç Ltd. Şti.) ve 40 mg famotidin (Famodin, İlsan Hexal İlaç Ltd. Şti.), sabah saat 07:00'de 5 mg diazepam ile premedike edildi. Hastalar hastaneye başvuru sıralarına göre ardışık olarak sırayla üç gruba ayrılıp, çalışma gruplarına dağılımı kapalı zarf usulü kura ile belirlendi. Hastalar çalışma konusunda geniş olarak bilgilendirilmekle beraber dahil oldukları gruptan habersizdiler.

Ameliyathaneye alınan hastalara; elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen saturasyonu ( $SpO_2$ ), noninvasif kan basıncı monitörizasyonu ve soluk sonu karbondioksit ( $ETCO_2$ ) monitörizasyonu uygulandıktan sonra antekübital bölgeden 18 G kanül ile damar yolu açıldı. Bispektral İndex (BİS) monitörizasyonu da uygulanan hastalara anestezi indüksiyonu için 2,5 mg  $kg^{-1}$  propofol (Propofol Lipuro %1, Braun Melsungen), 1  $\mu g$   $kg^{-1}$  fentanil (Fentanyl, Janssen-Cilag) ve nöromüsküler blok için 0,1 mg  $kg^{-1}$  iv vekuronyum (Norcuron, Organon- Teknika) verildi. Anestezi idamesinde %33  $O_2$ -%66  $N_2O$  karışımı içinde %4-6 desfluran uygulandı. Nöromüsküler blok, vekuronyum 0,03 mg  $kg^{-1}$  iv idame dozları ile sürdürüldü. Hastaların preoperatif, entübasyon sonrası 5 dk, insizyon, insizyon sonrası 5, 15, 30, 45, 60 ve 90. dakikalarda kalp atım hızları (KAH), ortala-

ma kan basınçları (OAB),  $ETCO_2$ ,  $SpO_2$ , BİS ölçümleri ve ameliyat sonundaki toplam tüketilen desfluran miktarları kayıt edildi. İntraoperatif BİS; 45'in altında veya OAB ya da KAH'da bazal değere göre %20 azalma olduğunda desfluran konsantrasyonu %1 azaltıldı, BİS değeri 55'in üzerine çıktığında veya OAB ya da KAH'da bazal değere göre %20 artış olduğunda konsantrasyon %1 artırıldı. Desfluran %6 iken BİS 55 üzerindeyse hastaya 0,5  $\mu g$   $kg^{-1}$  fentanil iv yapıldı. Böylece ameliyat sırasında BİS değerleri 40-60 arasında tutuldu. Grup G'ye; ameliyattan 2 saat önce 600 mg oral gabapentin (Neurontin, Pfizer İlaç) verildi. Grup K'ya insizyondan 5 dk önce 0,3 mg  $kg^{-1}$ , cilt kapatılırken 0,2 mg  $kg^{-1}$  iv ketamin (Ketalar, Pfizer İlaç) yapıldı. Grup SF'e ise insizyondan 5 dk önce ve cilt kapatılırken ketamin yerine serum fizyolojik verildi.

Ameliyatın sonunda dekürrize edilen hastalar, bilinçleri açık ve koopere olarak postoperatif bakım ünitesine alındılar. Analjezik gereksinimleri, fentanil hasta kontrollü analjezi (HKA) ile sağlandı. Hasta kontrollü analjezi solüsyonu fentanil 5  $\mu g$   $mL^{-1}$  olacak şekilde düzenlendi. Bolus 3 mL (15  $\mu g$  fentanil), kilitli kalma süresi 15 dk ve 1 saatlik limit 45  $\mu g$  olacak şekilde ayarlandı. Yükleme dozu verilmedi. Derlenme odasından hastanın ağrısı olursa ek olarak 30  $\mu g$  fentanil iv olarak uygulandı. Hastaların ek analjezik ihtiyacı olduğunda diklofenak sodyum (Diclomec ampul, Abdi İbrahim İlaç San.) 12 saat arayla intramüsküler olarak uygulanması planlandı.

Hastaların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif takipleri, ağrı değerlendirmeleri, çalışma grupları hakkında bilgisi olmayan bir araştırmacı tarafından yapıldı. Hastaların preoperatif; öyküde kronik ağrı varlığı, ailede kronik ağrı varlığı, preoperatif VAS değerleri kaydedildi. Postoperatif 15, 30 ve 45. dakika ile 1. saat KAH, OAB, solunum sayısı, istirahat ve öksürükle VAS, Ramsay Sedasyon Skoru (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), ilk HKA düğmesine basma zamanı, toplam düğmeye basma sayısı, verilen toplam fentanil miktarı, ek analjezik ihtiyacı (diklofenak sodyum), yan etkiler (bulantı-kusma, baş dönmesi, halsizlik, yorgunluk, konstipasyon, diplopi, baş ağrısı, sekresyonlarda artma, kötü rüya görme, halüsinasyon ve ajitasyon) kaydedildi. Hastalar postoperatif 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48, 72 ve 96. saatlerde aynı parametreler açısından değerlendirildi.

Ameliyattan 12 hafta sonra, hastalarla telefonda görüşülerek insizyon bölgesinde ağrısı olup olmadığı soruldu ve kaydedildi.

## İstatistiksel analiz

Çalışmaya başlamadan önce yeterli olgu sayısını saptamak için; daha önce gabapentin kullanılmış bir çalışmada postoperatif fentanil tüketimleri göz önünde bulundurularak hesaplama yapıldı (16). Alfa hata payı %5, beta hata payı %20 olacak şekilde gabapentin grubundaki fentanil tüketimi 221,16±52,39  $\mu g$ , plasebo grubunda 355,86±42,04  $\mu g$  değerleri dikkate alındığında asgari olgu sayısı 28 olarak hesaplandı. Bu nedenle her gruba 30 hasta dahil edildi.

Çalışmada kayıt edilen verilerin istatistik incelemesi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) 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. Normal dağılıma uymayan veriler, üç grup olduğundan nonparametrik Kruskal Wallis testi ile karşılaştırma yapıldı. Tüm istatistik incelemelerinde  $p<0,05$

anlamli kabul edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark çıkanlarda yapılan ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi yapıldı. Çok gözlü düzenlerde Ki-kare testi uygulandı.  $P<0,05$  anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi ameliyat başlamadan hemen önce bakılan VAS değerleri, anestezi ve cerrahi süresi, desfluran tüketimi açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Grup G'de diğer gruplara göre daha fazla hastanın ailesinde ve kendisinde kronik ağrı öyküsü saptandı, bu fark anlamlı düzeyde bulundu (sırasıyla,  $p=0,001$  ve  $p=0,02$ ) (Tablo 2).

Grup G'de uyanma süreleri Grup K ve Grup SF'ye göre kısaydı ( $p=0,003$ ). Grup K ve Grup SF arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,751$ ) (Tablo 1).

Gruplar arasında preoperatif, intraoperatif ve postoperatif KAH ve OAB değerleri açısından anlamlı fark yoktu.

Grupların BİS değerleri benzerdi (Şekil 1).

Gruplarda postoperatif istirahat VAS değerleri benzerdi (Şekil 2). Gruplarda postoperatif öksürükle VAS değerleri de benzer bulundu (Şekil 3).

Hasta kontrollü analjezi için ilk düğmeye basma zamanları Grup K'da, Grup SF'e göre anlamlı olarak uzun bulundu ( $p=0,025$ ) (Tablo 3).

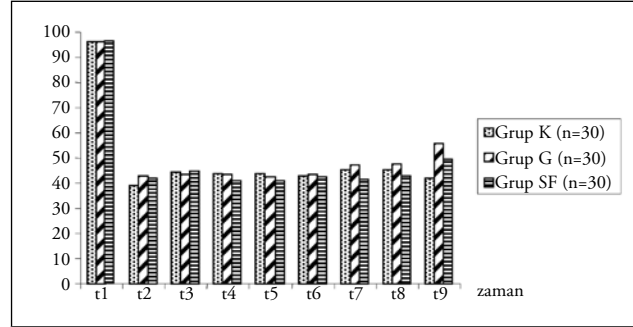
Gruplarda toplam düğmeye basma sayıları benzerdi (Şekil 4).

Gruplar arasında HKA ile postoperatif fentanil tüketimi (Şekil 5), toplam fentanil tüketimi ( $p=0,988$ ) ve toplam ek analjezik tüketimi (diklofenak sodyum) ( $p=0,980$ ) açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Gruplar arasında 12. haftada bakılan kronik ağrı açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,551$ ) (Tablo 4).

## Tartışma

Preemptif analjezi, spinal duyarlılığı cerrahi insizyondan önce inhibe ederek postoperatif ağrıyı azaltma yöntemi olarak tanımlanabilir (17). Clements ve ark. (18) ketaminin analjezik etkisinin düşük plazma konsantrasyonlarında ( $100-200 \text{ ng mL}^{-1}$ ) saptandığını bildirmiş olup, seçtiğimiz doz klinik olarak preemptif analjezi sağlayacak doz limitleri içindedir.



Şekil 1. Grupların preoperatif ve intraoperatif BİS değerleri (\*:  $p<0,05$ , diğer zamanlara göre)

- t1: preoperatif BİS  
t2: entübasyon sonrası 5. dk BİS  
t3: insizyonda BİS  
t4: insizyon sonrası 5. dk BİS  
t5: insizyon sonrası 15. dk BİS  
t6: insizyon sonrası 30. dk BİS  
t7: insizyon sonrası 45. dk BİS  
t8: insizyon sonrası 60. dk BİS  
t9: insizyon sonrası 90. dk BİS

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri, uyanma süreleri, toplam desfluran tüketimleri

	Grup K (n=30)	Grup G (n=30)	Grup SF (n=30)	P
Yaş (yıl)	41,50 (25-55)	45,00 (25-60)	45,00 (32-58)	0,073*
Vücut kitle indeksi ( $\text{kg m}^{-2}$ )	24,03±3,26	25,27±2,83	25,57±2,61	0,103**
Preoperatif VAS	0,00 (0-2)	0,00 (0-2)	0,00 (0-1)	0,140*
Anestezi süresi (dk)	85,00 (45-210)	80,00 (55-135)	77,50 (55-170)	0,890*
Girişim süresi (dk)	72,50 (35-180)	70,00 (45-125)	65,00 (35-155)	0,841*
Uyanma süresi (dk)	6,50 (4-20)	5,00 (1-8) <sup>††</sup>	6,00 (2-15)	0,003*/ <sup>†</sup>
Desfluran (mL)	92,50 (25-170)	82,50 (40-160)	80,00 (50-165)	0,312*

\*: Kruskal-Wallis testi (ortanca (min-max))

\*\* : One-Way Anova

<sup>†</sup>: Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi

<sup>††</sup>:  $p=0,001$ ;  $p=0,008$ , Grup K ve Grup SF'e göre, sırasıyla

Grup K: Ketamin grubu, Grup G: Gabapentin grubu, Grup SF: Serum fizyolojik grubu

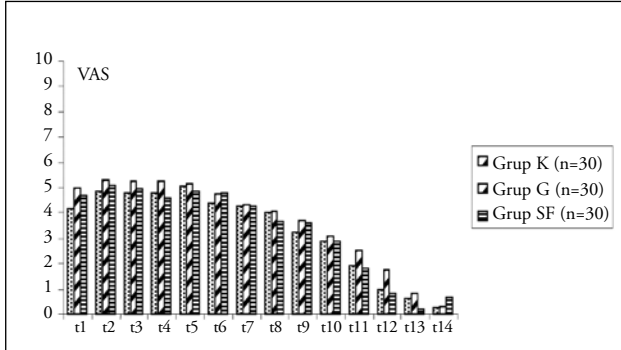
Tablo 2. Kendisinde ve ailesinde kronik ağrı öyküsü [n, (%)]

Kronik ağrı öyküsü varlığı	Grup K (n=30)	Grup G* (n=30)	Grup SF (n=30)	p*
Ailesinde	5 (16,6)	18 (60) <sup>†</sup>	4 (13,3)	0,001
Kendisinde	11 (36,7)	20 (66,7) <sup>†</sup>	7 (23,3)	0,002

\*Ki-Kare testi

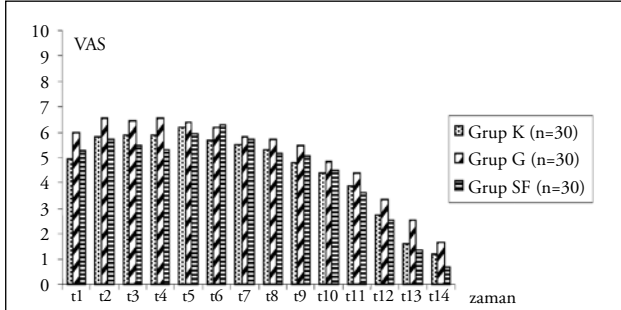
<sup>†</sup>:  $p<0,001$ ;  $p=0,002$  Grup K ve Grup SF'e göre, sırasıyla

Grup K: Ketamin grubu, Grup G: Gabapentin grubu, Grup SF: Serum fizyolojik grubu



Şekil 2. Grupların postoperatif istirahat VAS değerleri

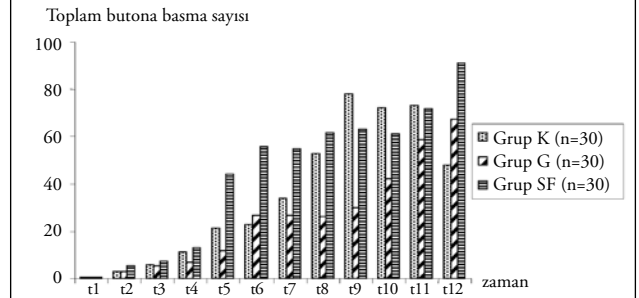
t1: postoperatif 15. dk  
t2: postoperatif 30. dk  
t3: postoperatif 45. dk  
t4: postoperatif 1. saat  
t5: postoperatif 2. saat  
t6: postoperatif 4. saat  
t7: postoperatif 6. saat  
t8: postoperatif 8. saat  
t9: postoperatif 12. saat  
t11: postoperatif 24. saat  
t12: postoperatif 48. saat  
t13: postoperatif 72. saat  
t14: postoperatif 96. saat



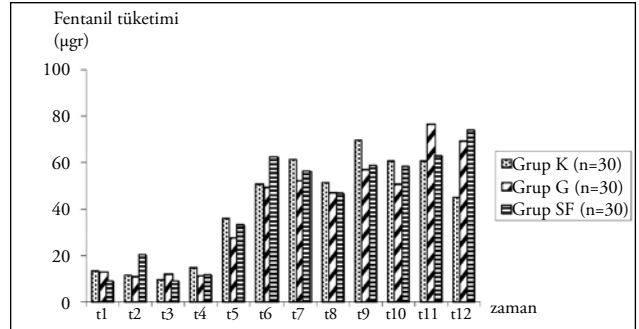
Şekil 3. Grupların postoperatif öksürükle VAS değerleri

Önceki çalışmalarda gabapentin, çeşitli cerrahi tiplerinde 300 ile 1800 mg arasında değişen dozlarda kullanılmıştır. Optimal dozu belirlemeye yönelik doz karşılaştırmalı bir çalışmada araştırmacılar, lomber diskektomi cerrahisinde preoperatif optimal gabapentin dozunun 600 mg olduğu sonucuna varmışlardır (19). Biz de gabapentinin yüksek dozlarda oluşabilecek muhtemel yan etkilerini de dikkate alarak, çalışmamızda 600 mg gabapentin kullanmayı uygun bulduk.

Öğün ve ark. (20) ekstübasyon sürelerinin ketamin ve fentanil kullanılan gruplarda, plasebo grubuna göre anlamlı derecede uzun



Şekil 4. Grupların toplam düğmeye basma sayıları



Şekil 5. Grupların HKA ile postoperatif verilen fentanil miktarları

Tablo 3. Hastaların düğmeye ilk basma zamanları (ortanca (%25-%75)), toplam fentanil ve diklofenak sodyum tüketimleri (ort±SS)

	Grup K (n=30)	Grup G (n=30)	Grup SF (n=30)	p*/**
Düğmeye ilk basma zamanı (dk) <sup>††</sup>	30,00 (26,25-60) <sup>†</sup>	30,00 (15-45)	30,00 (15-30)	0,025
Toplam fentanil tüketimi (µg)	555,00 (330-660)	570,00 (270-630)	570,00 (435-630)	0,988
Toplam diklofenak sodyum tüketimi (mg)	7,00 (4-8)	6,00 (5-8)	6,00 (5-8)	0,980

\*: Kruskal-Wallis testi (ortanca (min-max))

\*\* : Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi

†: p=0.008, Grup SF'e göre

†† : Ortanca (%25-%75)

Grup K: Ketamin grubu, Grup G: Gabapentin grubu, Grup SF: Serum fizyolojik grubu

Tablo 4. Grupların 12. hafta kronik ağrı değerleri [n, (%)]

Postoperatif 12. hafta kronik ağrı	Grup K (n=30)	Grup G (n=30)	Grup SF (n=30)	p*
Var	17 (56,7)	20 (66,7)	16 (53,3)	0,551
Yok	13 (43,3)	10 (33,3)	14 (46,7)	

\*: Ki-kare testi

Grup K: Ketamin grubu, Grup G: Gabapentin grubu, Grup SF: Serum fizyolojik grubu

olduğunu tespit etmişlerdir. Kooperasyon kurma zamanları arasında da, anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Gabapentin kullanımında uyanma zamanlarını değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda; gabapentin grubunda uyanma zamanını ketamin ve SF grubuna göre anlamlı olarak kısa bulduk. Cilt kapatılırken yapılan 0,2 mg kg<sup>-1</sup> iv ketaminin anestetik etkinliği nedeniyle ketamin grubunda uyanma zamanı uzayabilir. Ayrıca ameliyat bitimine yakın BIS değerlerine bakıldığında; gabapentin grubundaki değerlerin hedeflenen aralıkta diğer gruplara göre daha yüksek olması da uyanma süresinin daha kısa olmasını desteklemektedir.

Diñçer ve ark. (21) büyük abdominal cerrahi uygulanan bir gruba multimodal preemtif analjezi, diğer gruba da serum fizyolojik uyguladıkları çalışmada, multimodal preemtif analjezi grubunda sevofluran tüketiminin anlamlı olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Anestezi derinliğini BIS ile kontrol ettiğimiz çalışmamızdaysa, gruplar arasında toplam desfluran tüketim miktarları açısından fark bulamadık. Kullandığımız ketamin ve gabapentinin dozlarının düşük olması intraoperatif volatil ajan ihtiyacında belirgin azalmaya yol açmamış olabilir.

Ketaminin postoperatif analjezideki etkinliğinin incelendiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar görülmektedir. Ögün ve ark. (20) preemtif ketamin ve fentanil kullanımını benzer bulmuşlardır. Yorumlarında ilaçların insizyon öncesi uygulamasının yeterli olmadığını, yara kapanmasından önce de uygulanması gerektiğini belirtmişlerdir. Karaman ve ark. (22) abdominal histerektomilerde insizyon öncesi ve insizyon sonrası ketaminin preemtif etkisini araştırdıkları çalışmada; postoperatif ağrı skorlarını plasebo grubuyla benzer bulmuşlardır.

Ameliyat öncesi uygulanan gabapentinin postoperatif ağrı üzerine etkisinin araştırdığı çok sayıdaki çalışmada, gabapentinin, istirahat ağrısı ve hareketle oluşan ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. Pandey ve ark. (16, 19, 23) laparoskopik kolesistektomi ve lomber diskektomilerde ameliyattan 2 saat önce 300 mg veya 600 mg gabapentin vermiş ve VAS skorlarında düşme tespit etmişlerdir. Buna karşın Gregg ve ark. (24) laparoskopik kolesistektomilerde yaptıkları başka bir çalışmada preoperatif 300 mg gabapentinin postoperatif ağrı üzerine belirgin bir etkisi olmadığı ileri sürülmüştür. Yine cerrahinin farklı tipleri sonrası ağrı değişkendir. Spinal cerrahi somatik ağrıya neden olurken, abdominal cerrahilerde hem somatik hem de visseral ağrı görülmektedir. Spinal girişimlerde, harekette ya da istirahatte ağrı şiddetinde fazla değişiklik oluşmaz ancak, abdominal cerrahilerde hareketle daha da şiddetlenebilir. Yine postoperatif dönemde, istirahatte ve harekette ağrının mekanizmalarının farklı olduğu ve hareketle ağrının, santral sensitizasyonla arttığı belirtilmiştir (25). Çalışmamızda bu sebepleri göz önünde tutarak hem harekette, hem de istirahatteki ağrıyı değerlendirdik. Ancak gruplar arasında anlamlı fark bulamadık. Bunkdaki en önemli neden doz yetersizliği gibi gözükmektedir.

Preemtif analjezinin etkinliği, ilk analjezik alım zamanını ne kadar geciktirdiği ve toplam analjezik ihtiyacını ne kadar azalttığıyla orantılı beklenir. NMDA antagonistlerinin sistemik, insizyon öncesi ve sonrası karşılaştırıldıkları çalışmalar, ilk analjezik gereksinimi yönünden değerlendirildiğinde; Helmy ve ark. (26) ile Wu ve ark. (27) insizyon öncesi uygulanan gruplarda istatistik olarak farklılık saptamışlarken, Adam ve ark. (28) ile Menigaux ve ark. (29) fark bulamamışlardır. Literatürde gabapentinle ilgili ilk analjezik istek zamanından bahseden yalnızca 5 çalışma bulunmaktadır ve bunlardan sadece ikisinde gabapentinin kontrol grubuna göre ilk analjezik istek zamanında anlamlı fark bulunmuştur (30, 31). Çalışmamızda ketamini hem insizyon öncesi hem de cilt kapanmasında uyguladık. Ketamin grubunda ilk HKA butonuna basma zamanının SF grubuna göre an-

lamli olarak geç, gabapentin grubu ile benzer olduğunu gördük. Bu sonucun ketaminin anestetik etkisiyle ilgili olduğunu söyleyebiliriz.

Preemtif analjezik etkinliğin göstergelerinden biri olan analjezik tüketimi yönünden daha önce yapılan 5 çalışmada NMDA reseptör antagonistlerinin insizyon öncesi uygulandığı gruplarda istatistiksel farklılık saptanmıştır (27, 28, 32-34). Diğer çalışmalarda insizyon öncesi gruplarda fark olmadığı ya da insizyon sonrası gruplarda istatistiksel farklılık gösterdiği saptanmıştır (22, 29, 30). Pandey ve ark. (23) gabapentinle tramadolün etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmada; gabapentin grubunda postoperatif fentanil tüketimini anlamlı oranda düşük bulmuşlardır. Radhakrishnan ve ark. (35) 800 mg preemtif gabapentinin lomber laminektomi ve diskektomilerde postoperatif morfin tüketimlerini azalttığını saptamışlardır. Çalışmamızdaysa; postoperatif fentanil tüketimi ve ek analjezik isteğini gruplar arasında benzer bulduk. Bu sonuca göre kullandığımız ketamin ve gabapentin dozlarının postoperatif analjezik ihtiyacını azaltmada yetersiz kaldığını söyleyebiliriz.

Çalışmalarda gabapentinin somnolans, baş dönmesi, konfüzyon, baş ağrısı, ataksi ve kilo artışı gibi yan etkiler bildirilmiştir (36). Bu çalışmaların çoğu, gabapentinin kronik kullanımında bildirilmiş olmakla birlikte, postoperatif hastalarda da en sık görülen yan etkiler baş dönmesi, somnolans ve sedasyon olarak belirtilmiştir (37). Çalışmamızda bulantı-kusma ve baş dönmesi dışında yan etkiye rastlamadık.

Çalışmamızdaki öncelikli hipotezimiz, jinekolojik lapatomilerde preemtif kullanılan düşük doz ketamin ve gabapentinin postoperatif akut ağrının kronikleşmesini azaltacağı idi. Literatürde jinekolojik laparotomi sonrası operasyon alanında kronik ağrı gelişiminin %32'lere varan oranlarda olduğu belirtilmektedir (4). Çalışmamızda ise ağrı skorlamasına bir alt sınır koymadan (1/10 dahi olsa ağrı var kabul ettik), 12. haftada telefonla yaptığımız insizyon yeri ağrısı insidansını %66,7'e varan sıklıkta saptadık. Bunda Türk toplumunda ağrı şikayetine genellikle yaygın olması ve bizim hafif de olsa tüm şiddetteki ağrıyı sorgulamaya dahil etmiş olmamız etkili olabilir. Nitekim Şen ve ark. (38) tarafından ülkemizde yapılan benzer çalışmada histerektomi girişimlerinde ketamin ve gabapentinin daha yüksek dozlarda kullanmalarına karşın, postoperatif 3. ayda ortalama 2-3/10 şiddetinde kronik ağrı saptamış olmaları sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Randomize yaptığımız bu çalışmada ailesi ve kendi özgeçmişinde kronik ağrı öyküsü olan hastaların çoğunluğu rastlantısal olarak gabapentin grubuna dahil oldu. Postoperatif kronik ağrı gelişiminde önemli risk faktörlerinden olan bu iki durum doğal olarak gabapentin grubunda daha yüksek oranda kronik ağrı gelişimine neden olması beklentisi oluşturur. Diğer yandan ketamin ve gabapentinin kronik ağrı gelişimini engelleyerek gruplarındaki hastalarda daha düşük oranda kronik ağrı gelişmesi gerekir. Fakat biz 3. aydaki ağrı sıklıklarını tüm gruplarda benzer bulduk. Ketamin grubunda risk faktörlerinin benzer olmasına rağmen kontrol grubuyla benzer oranda kronik ağrı gelişmesi örneklem sayısı da yeterli olduğuna göre kullandığımız dozlarda ketaminin kronik ağrı gelişimini engellemediğini göstermektedir. Fakat aynı şeyleri gabapentin için söyleyemeyiz. Çünkü gabapentin grubunda kronik ağrı gelişme riski diğer gruplardan yüksek olmasına rağmen 3. ayda kronik ağrı bildiren hasta sayısı benzer bulundu. Bu sonuç da gabapentinin kronik ağrı gelişimini engellemede etkin olabileceğine işaret olarak değerlendirilebilir. Daha güçlü ve belirgin etki ortaya çıkması için daha yüksek gabapentin dozlarına ihtiyaç olabilir.

## Sonuç

Gabapentin grubundaki hastaların daha hızlı uyandığını, bununla beraber preemtif uyguladığımız ketamin ve gabapentinin intrao-

peratif volatıl ajan tüketimini azaltmadığını, postoperatif analjezik ihtiyacı azaltmadığını ve kronik ağrı gelişimi önlemede etkileri olmadığını gözledik. Ancak, gabapentinin postoperatif kronik ağrıda etkinliğini saptamak için daha yüksek doz ve farklı uygulama protokolleri ile yeni çalışmalara ihtiyaç gözükmektedir.

#### Çıkar Çatışması / Conflict of Interest

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

*No conflict of interest was declared by the authors.*

#### Yazar Katkıları / Author Contributions

Fikir / Concept - İ.S.K.; Tasarım / Design - T.Ç., İ.S.K.; Denetleme / Supervision - T.Ç., İ.S.K.; Kaynaklar / Funding - T.Ç., İ.S.K.; Malzemeler / Materials - T.Ç.; Veri toplanması ve/veya işlemesi / Data Collection and/or Processing - T.Ç.; Analiz ve/veya yorum / Analysis and/or Interpretation - T.Ç., İ.S.K., Y.B.Ü., E.Ü., H.Ş.; Literatür taraması / Literature Review - T.Ç., İ.S.K., Y.B.Ü.; Yazı yazarı / Writer - T.Ç., İ.S.K.; Eleştirel İnceleme / Critical Review - T.Ç., İ.S.K., Y.B.Ü., E.Ü., H.Ş.; Diğer / Other - T.Ç., İ.S.K., Y.B.Ü.

#### Kaynaklar

- Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001; 87: 88-98. [CrossRef]
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain. *Lancet* 2006; 367: 1618-25. [CrossRef]
- Visser JE. Chronic post-surgical pain: Epidemiology and clinical implications for acute pain management. *Acute Pain* 2006; 8: 73-81. [CrossRef]
- Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT, Kehlet H, Jensen TS. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anaesthesiology* 2007; 106: 1003-12. [CrossRef]
- Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* 2010; 83: 11-25.
- Aida S, Baba H, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1999; 89: 711-6. [CrossRef]
- Launo C, Bassi C, Spagnolo L, Badano S, Ricci C, Lizzi A, et al. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anestesiol* 2004; 70: 727-38.
- Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79. [CrossRef]
- Taylor CP, Gee NS, Su TZ, Kocsis JD, Welty DE, Brown JP, et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 1998; 29: 233-49. [CrossRef]
- Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007; 104: 1545-56. [CrossRef]
- Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996; 271: 5768-76. [CrossRef]
- Dirks J, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB. Gabapentin suppresses cutaneous hyperalgesia following heat-capsaicin sensitization. *Anesthesiology* 2002; 97: 102-7. [CrossRef]
- Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorokin LS, Stauderman KA, Williams ME, et al. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 2001; 21: 1868-75.
- Shimoyama M, Shimoyama N, Hori Y. Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. *Pain* 2000; 85: 405-14. [CrossRef]
- Gilron I, Biederman J, Jhamandas K, Hong M. Gabapentin blocks and reverses antinociceptive morphine tolerance in the rat paw-pressure and tail-flick tests. *Anesthesiology* 2003; 98: 1288-92. [CrossRef]
- Pandey CK, Priye S, Singh S, Singh U, Singh RB, Singh PK. Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 2004; 51: 358-63. [CrossRef]
- Özayalın S. Preemptif analjezi. *Ağrı* 1995; 7: 5-10.
- Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981; 53: 27-30. [CrossRef]
- Pandey CK, Navkar DV, Giri PJ, Raza M, Behari S, Singh RB, et al. Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 65-8. [CrossRef]
- Öğün C, Duman A, Ökesli S. Mastektomi operasyonlarında preemptif uygulanan ketamin ve fentanilin postoperatif analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması. *Ağrı* 2001; 13: 2-3.
- Diñer G, Ünver S, Çetintaş Y, Karadeniz Ü, Ayoğlu H, Erdemli Ö. Multimodal preemptif analjezinin intraoperatif sevofluran tüketimi ve postoperatif analjezik gereksinime etkisi. *Anestezi* 2003; 11: 40-5.
- Karaman S, Kocabaş S, Zincircioğlu C, Fırat V. [Has ketamine preemptive analgesic effect in patients undergoing abdominal hysterectomy?]. *Agri* 2006; 18: 36-44.
- Pandey CK, Sahay S, Gupta D, Ambesh SP, Singh RB, Raza M, et al. Preemptive gabapentin decreases postoperative pain after lumbar discectomy. *Can J Anaesth* 2004; 51: 986-9. [CrossRef]
- Gregg AK, Francis S, Sharpe P, Rowbotham DJ. Analgesic effect of gabapentin premedication in laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2001; 87: 174.
- Brennan TJ. Frontiers in translational research: the etiology of incisional and postoperative pain. *Anesthesiology* 2002; 97: 535-7. [CrossRef]
- Helmy AK, Ayham B. The effect of the preemptive use of NMDA receptor antagonist dextromethorphan on postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg* 2001; 92: 739-44. [CrossRef]
- Wu CT, Yu JC, Yeh CC, Liu ST, Li CY, Ho ST, et al. Preincisional dextromethorphan treatment decreases postoperative pain and opioid requirement after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1999; 88: 1331-4. [CrossRef]
- Adam F, Libier M, Oszustowicz T, Lefebvre D, Beal J, Meynadier J. Preoperative small-dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy. *Anesth Analg* 1999; 89: 444-7. [CrossRef]
- Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg* 2000; 90: 129-35. [CrossRef]
- Ménigaux C, Adam F, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 1394-9. [CrossRef]
- Turan A, Kaya G, Karamanlioglu B, Pamukçu Z, Apfel CC. Effect of oral gabapentin on postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2006; 96: 242-6. [CrossRef]
- Pirim A, Karaman S, Uyar M, Certuğ A. [Addition of ketamine infusion to patient controlled analgesia with intravenous morphine after abdominal hysterectomy]. *Agri* 2006; 18: 52-8.
- Grape S, Tramer M. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 51-63. [CrossRef]
- Chia YY, Liu K, Chow LH, Lee TY. The preoperative administration of intravenous dextromethorphan reduces postoperative morphine consumption. *Anesth Analg* 1999; 89: 748-52. [CrossRef]
- Radhakrishnan M, Bithal PK, Chaturvedi A. Effect of preemptive gabapentin on postoperative pain relief and morphine consumption following lumbar laminectomy and discectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 125-8. [CrossRef]
- Rose MS, Kam PC. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anesthesiology* 2002; 57: 451-62.
- Dirks J, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB. Gabapentin suppresses cutaneous hyperalgesia following heat-capsaicin sensitization. *Anesthesiology* 2002; 97: 102-7. [CrossRef]
- Sen H, Sızlan A, Yanarates O, Emirkadi H, Ozkan S, Dagli G, et al. A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth Analg* 2009; 109: 1645-50. [CrossRef]