

Laparoskopik Kolesistektomi Sonrası Akut Ağrı Tedavisinde Pregabalin ve Ketaminin Karşılaştırılması

A Comparison between Pregabalin and Ketamine in Acute Pain Management After Laparoscopic Cholecystectomy

Murat HALILOGLU¹, Beliz BİLGİLİ¹, Senniye Ülgen ZENGİN², Mehtap OZDEMİR³, Ahmet YILDIRIM³, Nurten BAKAN³

¹Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Marmara University School of Medicine Pendik Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

²Department of Anesthesiology and Reanimation, Bezmialem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

³Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

ÖZ

Amaç: Pregabalin ve ketamin perioperatif ağrı yönetiminde kullanılan popüler adjuvan analjeziklerdir. Bu çift kör plasebo kontrollü çalışmada pregabalin ve ketaminin elektif laparoskopik kolesistektomi sonrası akut ağrı tedavisinde preventif analjezik etkisini karşılaştırdık.

Yöntemler: Laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçirecek yetmiş beş hasta (18-65 yaş arası) rastgele 3 gruba ayrıldı: kontrol grubuna (grup C) operasyondan 1 saat önce oral olarak plasebo kapsül verildi, induksiyonda bolus 5 mL iv serum fizyolojik sonrasında operasyon bitimine kadar serum fizyolojik infüzyonuna devam edildi. Ketamin grubuna (grup K) operasyondan 1 saat önce oral plasebo kapsül verildi. Indüksiyonda bolus 0.5 mg kg⁻¹ ketamin 5 mL serum fizyolojik içinde iv verildi sonrasında operasyon bitimine kadar 10 µg kg⁻¹ dk⁻¹ ketamin infüzyonuna devam edildi. Pregabalin grubu (grup P) operasyondan 1 saat önce oral olarak 300 mg pregabalin kapsül verildi. Indüksiyonda bolus 5 mL iv serum fizyolojik sonrasında operasyon bitimine kadar serum fizyolojik infüzyonuna devam edildi. Anestezi yöntemi standardize edildi. Postoperatif 24 saat boyunca toplam tramadol tüketimi, visual analog skala (VAS), postoperatif bulantı ve kusma (POBK) insidansı, sedasyon skoru, ilaçlara bağlı komplikasyonlar değerlendirildi.

Bulgular: Postoperatif toplam tramadol tüketimi grup C'ye göre pregabalin ve ketamin grubunda anlamlı şekilde düşük bulundu (p=0.001). Tramadol gereksinimi pregabalin ve ketamin grubunda benzerdi. Postoperatif 30. dakika VAS değerleri ketamin ve pregabalin grubunda grup C'ye göre anlamlı düşük bulunmuştur (p=0.001). Ek analjezik ihtiyacı, POBK insidansı ve sedasyon skoru >2 açısından üç grup benzerdi.

Sonuç: Laparoskopik kolesistektomi sonrası ketamin ve pregabalin sedasyon düzeyi veya POBK insidansını etkilemeden tramadol tüketimini azaltarak postoperatif ağrı kontrolüne katkıda bulunur.

Anahtar Kelimeler: Postoperatif ağrı, pregabalin, ketamin, laparoskopik kolesistektomi

ABSTRACT

Objective: Pregabalin and ketamine are popular analgesic adjuvants that improve perioperative pain management. We conducted this double-blind, placebo-controlled study to test and compare the preventive effects of pregabalin and ketamine on postoperative pain management after elective laparoscopic cholecystectomy.

Methods: Seventy five patients (18 to 65 years of age) who had undergone laparoscopic cholecystectomy were randomly assigned to one of the following three groups: those in the control group (group C) received an oral placebo capsule 1 h before the surgery and bolus plus intravenous (iv) infusion of saline during the surgery, those in the ketamine group (group K) received an oral placebo capsule 1 h before the surgery and 0.3 mg kg⁻¹ IV bolus plus a 0.05 mg kg⁻¹ h⁻¹ IV infusion of ketamine during the surgery, and those in the pregabalin group (group P) received 150 mg of oral pregabalin 1 hour before the surgery and bolus plus an IV infusion of saline during the surgery. The anesthetic technique was standardized; total tramadol consumption, visual analog scale (VAS), incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV), sedation score, and complications related to the drugs used in the study were assessed in the postoperative 24 h period.

Results: Postoperative total tramadol consumption was significantly lower in groups P and K than in group C (p=0.001). Tramadol requirement was similar between groups P and K. At 30 min postoperatively, VAS values were lower in groups P and K than in group C (p=0.001). There was no difference among the three groups in the need for supplemental analgesia, incidence of PONV, and sedation score of >2.

Conclusion: Pregabalin and ketamine improved postoperative pain control and decreased analgesic consumption after laparoscopic cholecystectomy with a good safety profile without any change in the sedation level or PONV.

Keywords: Postoperative pain, pregabalin, ketamine, laparoscopic cholecystectomy

Giriş

Günümüzde laparoskopik cerrahi yaygın olarak uygulanmaktadır (1). Laparoskopik cerrahi geçiren hastalar postoperatif dönemde açık cerrahiye benzer, hatta daha şiddetli ağrı deneyimi yaşamaktadırlar (2, 3). Son yirmi yılda ağrı ve ağrı yönetimi konusunda bilgilerimizin artmasına, yeni farmakolojik ajanların klinik kullanıma girmesine ve uygulama yöntemlerindeki teknolojik gelişmelere rağmen, hastaların %50'sinden fazlası yeterli tedavi edilmeyen postoperatif ağrı deneyimi yaşamaya devam etmektedirler (1, 4-6).

Postoperatif ağrı multimodal, preventif yaklaşımla daha etkili kontrol edilebilir (1). Bu nedenle günümüzde opioidler, yaygın lolarak nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, lokal anestezikler, α 2-adrenerjik agonistler, gabapentinoidler ve ketamine ile birlikte kullanılmaktadırlar (7, 8).

Antikonvulsan ajan olarak kliniğe giren gabapentinoidlerin (gabapentin ve pregabalin), daha sonra anti-nosiseptif etkileri olduğu anlaşılmıştır. Pregabalin, gabapentin benzeri antikonvulsan, antihiperaljezik ve anksiyolitik etkileri olmasının yanı sıra daha olumlu farmakokinetik profile sahiptir. Birçok çalışmada pregabalinin ameliyat sonrası ağrı kontrolü için iyi bir analjezik profile sahip olduğu gösterilmiştir (9, 10).

N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin glutamat ve aspartat gibi eksitör nörotransmitterler tarafından aktivasyonu santral sensitizasyon, ağrı iletimi ve modülasyonunda etkili olduğu bilinmektedir. Ketamin nonkompetitif NMDA reseptör antagonistidir, depolarizasyonu azaltarak eksitör iletimi bloke eder.

Pregabalin ve ketaminin postoperatif ağrı kontrolüne etkisinin değerlendirildiği çalışmaların bazılarında preventif analjezik etkileri olduğu gösterilirken (11, 12), etkisiz olduklarının gösterildiği çalışmalar da bulunmaktadır (13, 14).

Bu çalışmanın amacı, laparoskopik kolesistektomi operasyonu öncesinde uygulanan pregabalin veya düşük doz ketaminin erken postoperatif ağrı düzeyi ve analjezik ihtiyacı üzerine etkilerini araştırmaktır.

Yöntemler

Bu prospektif, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya, Yerel Etik Kurul onayı (NO: 78, 28.04.2011) ve hastaların yazılı onayı alındıktan sonra, ASAI-II sınıfında, 18-65 yaş arası ve elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan 75 hasta dahil edildi. Operasyondan bir gece önce çalışmaya katılacak hastalara hasta kontrollü analjezi aygıtı ve Vizüel Analog Skalası (VAS) anlatıldı. Araştırmaya katılmayı reddeden, açık cerrahi uygulanan hastalar, ciddi kalp, böbrek veya karaciğer yetmezliği, kronik analjezik, ketamin, pregabalin kullanımı veya nöbet öyküsü olan, hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı kullanmak için yetersizliği ve iletişim zorluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar kapalı zarf yöntemi ile randomize edilerek 3 gruba (n=25) ayrıldı: kontrol grubu (grup C), pregabalin grubu (grup P) ve ketamin grubu (grup K). Tüm ilaçlar hastane eczanesi tarafından hazırlandı ve her hastaya uygun kot numarası verildi.

Kontrol grubu (grup C)

Anestezi induksiyonundan 1 saat önce oral olarak plasebo kapsül verildi. Indüksiyonda bolus 5 mL iv serum fizyolojik sonrasında operasyon bitimine kadar serum fizyolojik infüzyonuna devam edildi.

Pregabalin grubu (grup P)

Anestezi induksiyonundan 1 saat önce oral olarak 300 mg pregabalin kapsül verildi. Indüksiyonda bolus 5 mL iv serum fizyolojik sonrasında operasyon bitimine kadar serum fizyolojik infüzyonuna devam edildi.

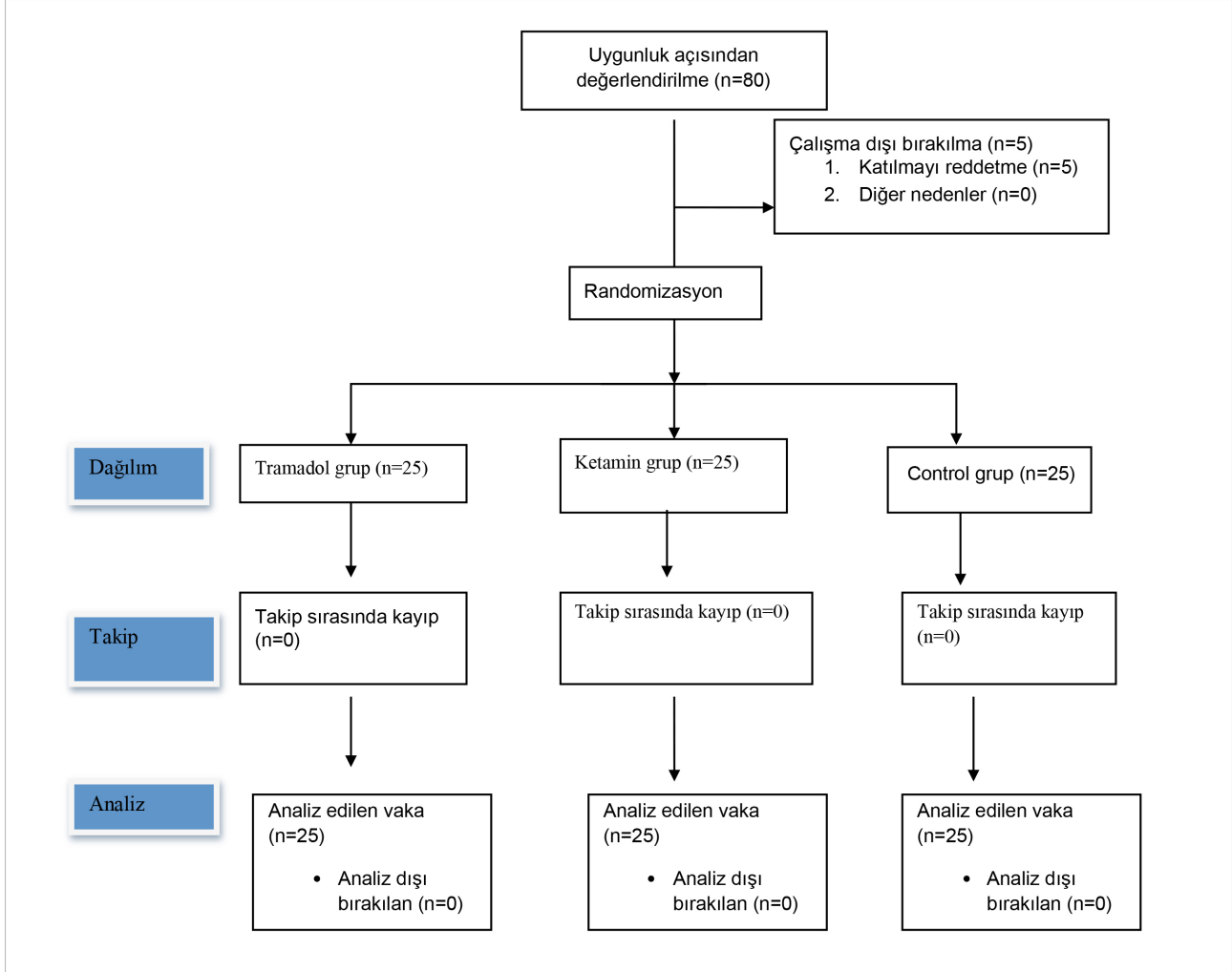
Ketamin grubu (grup K)

Anestezi induksiyonundan 1 saat önce oral olarak plasebo kapsül verildi. Indüksiyonda bolus 0.5 mg kg⁻¹ ketamin 5 mL serum fizyolojik içinde iv verildi sonrasında operasyon bitimine kadar 10 µg kg⁻¹ dk⁻¹ ketamin infüzyonuna devam edildi.

Tüm hastalara operasyonda 45 dakika önce premedikasyon için 0.07 mg kg⁻¹ midazolam intramusküler olarak uygulandı. Anestezi ve cerrahi tekniği tüm gruplarda standardize edildi. Anestezi induksiyonu fentanil 2 µg kg⁻¹, propofol 2 mg kg⁻¹ ve rokuronyum 0,6 mg kg⁻¹ ile sağlandı. Endotrakeal entübasyonu takiben anestezi idamesi oksijen içinde %70 N₂O ve sevofluran (soluk sonu sevofluran konsantrasyonu 1,2-1,3) ile BIS değeri 60 altında olacak şekilde sürdürüldü. Ventilasyonu volüm-kontrol modda, inspiratuvar: ekspiratuvar oranı 1:2, ekspirum sonu pozitif basınç (PEEP) 5 cmH₂O ve tidal hacim 8 ml kg⁻¹ olacak şekilde sağlandı (Primus, Draeger™, Luebeck, Germany). Solunum hızı soluk sonu karbondiyoksit (EtCO₂) 30-35 mmHg olacak şekilde ayarlandı. Hastalarda intraoperatif dönemde kan basıncı ve kalp hızı bazal değerlerin % 20'sinden daha fazla artarsa ek fentanil dozu iv olarak uygulandı.

Tüm hastalara sistik arter kliplendikten sonra tramadol (Contramal 100 mg/ 2 mL, Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye) 1 mg kg⁻¹ iv olarak uygulandı. Operasyon sonunda rezidüel nöromusküler blok atropin 0,02 mg kg⁻¹ iv ve neostigmin 0,04 mg kg⁻¹ iv ile antagonize edildikten sonra hasta tamamen uyanık iken ekstübe edildi. Hastalara derlenme odasında 5 mg mL⁻¹ tramadol içeren solüsyon ile bolus 10 mg, kilitli kalma süresi 10 dk olacak şekilde HKA başlandı. Eğer HKA'ya rağmen yeterli analjezi sağlanamıyorsa, ek analjezik olarak 75 mg diklofenak iv uygulandı ve aşağıdaki parametreler bakımından 24 saat boyunca izlendi:

1. Postoperatif 30. dk, 2.,6., 12. ve 24. st VAS skorları
2. 24 saatlik tramadol tüketimi ve ek analjezik ihtiyacı (kullanılan diklofenak miktarı)
3. 4 puanlık skala ile sedasyon durumu (15): 0-uyanık; 1-hafif sedatize, 2-orta düzeyde sedatize; sarsarak uyandırılabilir; 3-derin sedatize, sarsarak zor uyandırılıyor.
4. Komplikasyonlar ve yan etkiler



Şekil 1. Akış diagramı

Nazogastrik sonda uygulaması sonrası, infra-umbilikal 1 cm'lik cilt insizyonundan Werres iğnesi yardımıyla CO₂ insüflasyonu ve pnömoperitoneum sağlandı. Ameliyat süresince intraperitoneal CO₂ basıncı 10–12 mmHg arasında tutuldu. Tüm hastaların ameliyatları ikisi 5 cm'lik, ikisi 10 cm'lik toplam dört trokar yardımıyla gerçekleştirildi. Safra kesesi fundusundan endoklich ile sağ omuza doğru retrakte edildi. Callot üçgeninden yaklaşılarak kese peritonu endohoog ve elektrokoter yardımı ile eksize edildi. Sistik kanal ve sistik arter endodisektör yardımı ile disseke edilerek ortaya konuldu. Sistik kanal ve sistik arter ayrı ayrı multiple kliplenerek eksize edildi. Safra kesesi elektrokoter ve elektrohoog yardımı ile karaciğerden etap etap eksize edildi. 10 mm subxifoid trokar yerinden kese batın içinden alındı. Kese yatağında kanama kontrolünün ardından desüflasyon sağlanarak trokar yerleri anatomik planda kapatıldı.

Örneklem büyüklüğü hesaplama amacıyla, biz 24 saatlik tramadol tüketiminde %25 mutlak azalmayı klinik olarak önemli olduğunu kabul ettik. Pilot çalışmalara dayanarak, kontrol grubunda 24 saatlik tramadol gereksinimini 540 ± 65 mg olarak öngördük (16). Üç eşit büyüklükte grup içeren çalışma için grup başına 25 hasta gerekli olacağını hesapladık ($\alpha=0,05$, $\beta=0,2$)

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, frekans, oran) yanısıra normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ ve $p<0,01$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Seksen hasta çalışmaya uygunluk açısından tarandı, ancak 75 hastadan yazılı onam alınabildi. Çalışma toplam 75 olgu üzerinde yapılmıştır (Şekil 1). Olguların yaşları 18 ile 65 arasında değişmekte olup ortalama yaş $44,76 \pm 11,93$ 'dür. Demografik veriler üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta demografik özelliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup C (n=25)	Grup P (n=25)	Grup K (n=25)	p
Yaş (Yıl)	48,36±11,96	40,84±13,71	44,36±10,53	0,165
Boy (cm)	166,48±6,44	164,80±10,75	162,28±6,55	0,261
Kilo (kg)	80,04±8,60	75,12±13,46	74,60±13,37	0,345
*ASA skoru	1,52±0,51	1,44±0,51	1,44±0,51	0,784
Operasyon süresi	80,88±39,41	78,24±30,65	70,68±20,40	0,357
İnsüflasyon süresi	57,12±37,54	56,92±27,76	49,68±17,92	0,573

Oneway ANOVA.

*Kruskal Wallis Test

ASA: American Society of Anesthesiology

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 2. VAS değerlerinin karşılaştırılması

	Grup C (n=25)	Grup P (n=25)	Grup K (n=25)	p
VAS 30.dk (dinlenimde)	7,5±1,6	4,2±1,2 ^a	4,3±1,3 ^a	0,001
VAS 2. St (dinlenimde)	2,8±1,4	2,3±1,2	2,6±1,5	>0,05
VAS 6.st (hareket anında)	1,5±1,4	1,5±1,1	1,6±1,3	>0,05
VAS 12. St (hareket anında)	1,7±1,3	1,4±1,5	1,5±0,9	>0,05
VAS 24. St (hareket anında)	1±1,1	0,9±0,5	1±0,6	>0,05

Kruskal Wallis

VAS: Visüel Analog Skala

^aKontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı p=0,001

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Postoperatif 30. dakika VAS değerleri grup K ve T'de grup C'ye göre anlamlı düşük bulunmuştur (p=0,001) (Tablo 2, 3). Diğer zamanlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 2, 3).

24 saatlik toplam tramadol tüketimi grup C'ye göre grup P ve grup K'da istatistiksel olarak düşük bulunmuştur (p=0,001) (Tablo 4). Grup C'de 7, grup P'de 5, grup K'da 6 hastanda ek analjezik (diklofenak) ihtiyacı olmuştur, toplam ek analjezik dozu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4).

İlk 24 saatlik sedasyon skoru< 2 oranı, üç grup arasında benzer bulundu (p>0,05) (Tablo 3). Postoperatif 24 saatlik bulantı kusma oranları gruplar arasında farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 3). Postoperatif 24 saat boyunca diğer komplikasyonlar (baş dönmesi, görme bozukluğu, kabus, halüsinasyon) hiçbir hastada görülmedi (p>0,05) (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmada, laparoskopik kolesistektomi operasyonundan 1 saat önce oral olarak verilen 300 mg pregabalin veya indüksi-

Tablo 3. VAS ölçümlerinin gruplar arası değerlendirilmeleri

	Kontrol/ Ketamin	Kontrol/ Pregabalin	Pregabalin/ Ketamine	p
VAS 30. dk (dinlenimde)	0,022	0,029	0,97	
VAS 2. St (dinlenimde)	0,23	0,09	0,66	
VAS 6. St (hareket anında)	0,52	0,25	0,99	
VAS 12. St (hareket anında)	0,78	0,76	0,871	
VAS 24. St (hareket anında)	0,97	0,78	0,97	

Tukey HSD Test

Tablo 4. Toplam tramadol tüketimi, ek analjezik dozu ve komplikasyonlar

	Grup C (n=25)	Grup P (n=25)	Grup K (n=25)	p
Toplam tramadol dozu (mg)	565±67,9	401,7±100,3 ^a	408,3±105 ^a	0,001
Toplam ek analjezik (diklofenak) dozu (mg)	18,5±32,2	12±25,9	17,5±32,2	>0,05
POBK	4	5	4	>0,05
Sedasyon skoru>2	0	1	0	>0,05
Baş dönmesi	0	0	0	>0,05
Görme bozukluğu	0	0	0	>0,05
Kabus	0	0	0	>0,05
Halüsinasyon	0	0	0	>0,05

Ki-Kare Test

Değerler ortalama±standart sapma ve sayı olarak verilmiştir.

^aKontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı p=0,001

yonda 0,5 mg kg⁻¹ bolus sonrası 10 µg kg⁻¹ dk⁻¹ cerrahi süresince ketamin infüzyonunun postoperatif analjezik tüketimini azalttığı gözlemlendi. Ayrıca 30. dakika VAS değeri pregabalin ve ketamin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşüktü. Postoperatif dönemde 30. dakika sonrası daha az analjezik ajan tüketimine rağmen benzer ağrı kontrolü sağlanabilmektedir.

Laparoskopik cerrahi geçiren hastalar özellikle postoperatif ilk 4. ve 12. saatler arasında şiddetli ağrı deneyimi yaşamaktadırlar (2, 17, 18). Bu hastalarda ağrı multifaktöryeldir, frenik sinirin gerilimine, insüfle edilen gazın sıcaklığına, rezüdü gazın hacmine, dren varlığına, insizyonun büyüklüğüne, hastanın sosyokültürel düzeyine bağlı olarak ağrının şiddeti değişebilir (19-21). Ayrıca laparoskopik cerrahi sonrası ligasyon bölgesinde iskemi ve nekroza bağlı ağrı da gelişebilir (1). İskemiye bağlı ağrının düşük doz geleneksel analjeziklerle kontrol edilmesi zordur (22). Yeterli tedavi edilemeyen postoperatif ağrı derin ven trombozu, pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü, pnömoni ve kötü yara iyileşmesine neden olur (23).

Günümüzde sistemik opioid ve non-opioid analjeziklerin kombine edildiği multimodal tedavi yaklaşımı laparoskopik cerrahi sonrası postoperatif ağrıyı kontrol etmek için önerilmektedir (1). Analjezik etkisi olduğu gösterilmiş olan gabapentinoidler (gabapentin ve pregabalin) multimodal tedavi yaklaşımında kullanılmaktadır (24). Pregabalin eksitator pronosiseptif nörotransmitterlerin salınımını azaltarak hiperaljezi ve santral sensitizasyonu önler (25). Yapılan çalışmalarda gabapentine göre preoperatif tek doz kullanılan pregabalinin analjezi süresini daha etkin şekilde uzattığı gösterilmiştir (26, 27). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada spinal anestezi altında sezaryan operasyonu geçiren hastalarda perioperatif olarak kullanılan gabapentinin yüksek oranda sedasyona neden olurken klinik olarak analjezik etkinliği görülmemiştir (28).

Pregabalin oral alım sonrası pik plazma düzeyine 1 st içinde ulaştığından dolayı, çalışmamızda operasyondan 1 st önce uygulandı (29). Baidya ve ark. (30) yaptığı çalışmada pregabalinin ilk 6 saatte etkin olduğu sonrasında yarılanma ömrü nedeniyle etkin plazma seviyesinin düştüğünü göstermişlerdir. Ancak biz VAS skoruna 30. dk ve 2. 6. 12. ve 24. saatte baktığımız için pregabalinin etkisinin kesin olarak ne zaman sona erdiğini saptayamadık.

Son 15 yıl içinde ketaminin postoperatif ağrı kontrolünde kullanımıyla ilgili birçok çalışma yapılmasına karşın sonuçlar çelişkilidir (31). Etkin preventif analjezi için nosiseptif uyarının ve NMDA reseptörlerinin tam olarak bloke edilmesi gerekir. Bu nedenle cerrahi uyarın boyunca sürekli analjezik uygulanmalıdır. Yapılan çalışmalarda 0,15-1 mg kg⁻¹ iv bolus sonrası intraabdominal cerrahi boyunca 0,1-0,5 mg kg st⁻¹ ketamin infüzyonunun postoperatif opioid ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (32, 33). Bu nedenle çalışmamızda indüksiyonda 0,5 mg kg⁻¹ iv bolus sonrası operasyon bitimine kadar 10 µg kg⁻¹ dk¹ iv ketamin infüzyonu uyguladık.

Klinik pratikte yan etki profilini azaltabilmek için düşük doz ketamin (intramusküler uygulama için <2 mg kg⁻¹; intravenöz ve epidural uygulama için < 1 mg kg⁻¹; sürekli iv uygulama için ≤ 20 µg kg⁻¹ dk¹) kullanımı önerilmektedir (34). Analjezik etki için ketamin plazma konsantrasyonu ≥100 ng mL⁻¹ olmalıdır, indüksiyonda uygulanan 1mg kg⁻¹ iv ketamin sonrası postoperatif ilk 1-2 st'de etkin plazma konsantrasyonu korunur (35). Çalışmamızda 0,5 mg kg⁻¹ iv bolus sonrası 10 µg kg dk¹ infüzyon uygulaması ile postoperatif ilk 2 st'de analjezik etki için gerekli ketamin plazma konsantrasyonuna ulaştığımız kanısındayız. Ketamin grubunda postoperatif ilk 24 saatteki toplam tramadol tüketimi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunması ketaminin preventif analjezik etkisinin olduğunu düşündürmektedir.

Düşük doz ketaminin POBK oranını azalttığı gösterilmiştir, ancak çalışmamızda POBK üç grupta benzer bulunmuştur (36). Çalışmamızda ketamin grubunda diğerlerinden farklı düzeyde POBK görülmemesi cerrahi tipi kaynaklı olabileceği kanısındayız.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında başlıca VAS skorunun kullanılması gelmektedir. Ağrı; tek boyutlu ve çok boyutlu ölçüm yöntemleri kullanılarak ölçülebilir. Tek boyutlu yöntemler içinde yer alan vizüel analog skala ile daha çok ağrının şiddeti ve tedavisinin etkinliği ölçülür (37). Ancak ağrı tek boyutlu bir duygu olmayıp sonsuz sayıda niteliklere sahiptir (38). Ağrının değerlendirilmesinde çok boyutlu yöntem kullanılabilir. Postoperatif dönemde ilk 24 saati gözlemediğimiz için, düşük doz ketamin ve pregabalinin kronik ağrı gelişimini üzerine etkilerini değerlendiremedik.

Sonuç

Bu çalışmada laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren hastalarda yan etki oranını arttırmadan düşük doz ketamin veya 300 mg pregabalin uygulanmasının postoperatif analjezik tüketimini azalttığı ve 30. dakika VAS skoru üzerine etkili olduğunu saptadık. Sonuç olarak düşük doz ketamin veya 300 mg pregabalin multimodal analjezik tedavinin bir bileşeni olarak yan etki insidansını arttırmadan güvenle kullanılabileceği kanısındayız.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı alınmıştır.

Hasta Onamı: Hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.H.; Tasarım - M.H., M.Ö., N.B.; Denetleme - M.H., B.B., S.Ü.Z.; Kaynaklar - N.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.H., B.B., A.Y.; Analiz ve/veya Yorum - M.H., A.Y.; Literatür Taraması - M.H., B.B., M.Ö.; Yazıyı Yazan - M.H., B.B., M.Ö., S.Ü.Z.; Eleştirel İnceleme - N.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study.

Informed Consent: Informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.H.; Design - M.H., M.Ö., N.B.; Supervision - M.H., B.B., S.Ü.Z.; Funding - N.B.; Data Collection and/or Processing - M.H., B.B., A.Y.; Analysis and/or Interpretation - M.H., A.Y.; Literature Review - M.H., B.B., M.Ö.; Writing - M.H., B.B., M.Ö., S.Ü.Z.; Critical Review - N.B.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Sjövall S, Kokki M, Kokki H. Laparoscopic surgery: a narrative review of pharmacotherapy in pain management. *Drugs* 2015; 75: 1867-89.
2. Ekstein P, Szold A, Sagie B, Werbin N, Klausner JM, Weinbroum AA. Laparoscopic surgery may be associated with severe pain and high analgesia requirements in the immediate postoperative period. *Annals of Surgery* 2006; 243: 41-6.

3. Lee E, Teeple M, Bagrodia N, Hannallah J, Yazzie NP, Adamas-Rappaport WJ. Postoperative pain assessment and analgesic administration in Native American patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *JAMA Surg* 2013; 148: 91-3.
4. Gilron I. Review article: the role of anticonvulsant drugs in postoperative pain management: a bench-to bedside perspective. *Can J Anaesth* 2006; 53: 562-71.
5. Pyati S, Gan TJ. Perioperative pain management. *CNS drugs* 2007; 21: 185-211.
6. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesthesia & Analgesia* 2003; 97: 534-40.
7. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2004; 98: 153-8.
8. Weinbroum AA. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. *Pharmacological research* 2012; 65: 411-29.
9. Kumar KP, Kulkarni DK, Gurajala I, Gopinath R. Pregabalin versus tramadol for postoperative pain management in patients undergoing lumbar laminectomy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *J Pain Res* 2013; 6: 471-8.
10. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpaa M, Korttila K. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain* 2008 ; 134: 106-12.
11. Haliloglu M, Ozdemir M, Uzturk N, Cenksoy PO, Bakan N. Perioperative low-dose ketamine improves postoperative analgesia following Cesarean delivery with general anesthesia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2016; 29: 962-6.
12. Behdad A, Hosseinpour M, Khorasani P. Preemptive use of ketamine on post operative pain of appendectomy. *Korean J Pain* 2011; 24: 137-40.
13. Reza FM, Zahra F, Esmael F, Hossein A. Preemptive analgesic effect of ketamine in patients undergoing elective cesarean section. *Clin J Pain* 2010; 26: 223-6.
14. Bauchat JR, Higgins N, Wojciechowski KG, McCarthy RJ, Toledo P, Wong CA. Low-dose ketamine with multimodal postcesarean delivery analgesia: a randomized controlled trial. *Int J Obstet Anesth* 2011; 20: 3-9.
15. 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. *Anesthesia & Analgesia* 1998; 86: 1245-9.
16. Demiraran Y, Albayrak M, Yorulmaz IS, Ozdemir I. Tramadol and levobupivacaine wound infiltration at cesarean delivery for postoperative analgesia. *J Anesth* 2013; 27: 175-9.
17. Joris J, Thiry E, Paris P, Weerts J, Lamy M. Pain after laparoscopic cholecystectomy: characteristics and effect of intraperitoneal bupivacaine. *Anesthesia & Analgesia* 1995; 81: 379-84.
18. Sarac AM, Aktan AO, Baykan N, Yegen C, Yalin R. The effect and timing of local anesthesia in laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques* 1996; 6: 362-6.
19. Demco L. Effect of heating and humidifying gas on patients undergoing awake laparoscopy. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 2001; 8: 247-51.
20. Aitola P, Airo I, Kaukinen S, Ylitalo P. Comparison of N2O and CO2 pneumoperitoneums during laparoscopic cholecystectomy with special reference to postoperative pain. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques* 1998; 8: 140-4.
21. Mouton W, Bessell J, Otten K, Maddern G. Pain after laparoscopy. *Surg Endosc* 1999; 13: 445-8.
22. Savaris RF, Chicar LL, Cristovam RS, Moraes GS, Miguel OA. Does bupivacaine in laparoscopic ports reduce postsurgery pain in tubal ligation by electrocoagulation? A randomized controlled trial. *Contraception* 2010; 81: 542-6.
23. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999; 353: 2051-8.
24. Imani F, Rahimzadeh P. Gabapentinoids: gabapentin and pregabalin for postoperative pain management. *Anesth Pain Med* 2012; 2: 52-3.
25. Chizh B, Göhring M, Tröster A, Quartey G, Schmelz M, Koppert W. Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers. *Br J Anaesth* 2007; 98: 246-54.
26. Bafna U, Rajarajeshwaran K, Khandelwal M, Verma AP. A comparison of effect of preemptive use of oral gabapentin and pregabalin for acute post-operative pain after surgery under spinal anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014; 30: 373-7.
27. Ghai A, Gupta M, Hooda S, Singla D, Wadhera R. A randomized controlled trial to compare pregabalin with gabapentin for postoperative pain in abdominal hysterectomy. *Saudi J Anaesth* 2011; 5: 252-7.
28. Monks DT, Hoppe DW, Downey K, Shah V, Bernstein P, Carvalho JC. A Perioperative Course of Gabapentin Does Not Produce a Clinically Meaningful Improvement in Analgesia after Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2015; 123: 320-6.
29. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004; 45: 13-8.
30. Baidya DK, Agarwal A, Khanna P, Arora MK. Pregabalin in acute and chronic pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011; 27: 307-14.
31. Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain—a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005; 113: 61-70.
32. Zakine J, Samarcq D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, Beloucif S, et al. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesthesia & Analgesia* 2008; 106: 1856-61.
33. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, Branger B, Campion J-P, Mallédant Y. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2003; 97: 843-7.
34. Becke K, Albrecht S, Schmitz B, Rech D, Koppert W, SCHÜTTLER J, et al. Intraoperative low-dose S-ketamine has no preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major urological surgery in children. *Pediatric Anesthesia* 2005; 15: 484-90.
35. Kee WDN, Khaw KS, Ma ML, Mainland P-A, Gin T. Postoperative analgesic requirement after cesarean section: a comparison of anesthetic induction with ketamine or thiopental. *Anesthesia & Analgesia* 1997; 85: 1294-8.
36. Chandrakantan A, Glass P. Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting, and pain. *Br J Anaesth* 2011; 107: i27-i40.
37. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg* 1998; 86: 102-6.
38. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement: an overview. *Pain* 1985 22: 1-31.