

## Abdominal histerektomi operasyonlarında ketaminin preemptif analjezik etkisi var mı?

Semra Karaman\*, Seden Kocabaş\*, Çiler Zincircioğlu\*, Vicdan Fırat\*

### SUMMARY

#### Has ketamine preemptive analgesic effect in patients undergoing abdominal hysterectomy?

The aim of this study was to determine if preemptive use of the NMDA receptor antagonist ketamine decreases postoperative pain in patients undergoing abdominal hysterectomy.

A total of 60 patients admitted for total abdominal hysterectomy were included in this study after the approval of the ethic committee, and the patients were randomly classified into three groups. After standart general anaesthesia, before or after incision patients received bolus saline or ketamine. Group S received only saline while Group Kpre received ketamine 0.4 mg/kg before incision and saline after incision, and Group Kpost received saline before incision and 0.4 mg/kg ketamine after incision. Postoperatif analgesia was maintained with i.v. PCA morphine. Pain scores were assessed with Vizüel Analog Scale (VAS), Verbal Rating Scale (VRS) at 1., 2, 3., 4., 8., 12. ve 24. hours postoperatively. First analgesic requirement time, morphine consumption and side effects were recorded.

There were no significant differences between groups with respect to VAS / VRS scores, the time for first analgesic dose, and morphine consumption ( $p>0.05$ ). Patients in Group S had significantly lower sedation scores than either of the ketamine treated groups ( $p<0.05$ ). In conclusion, a single dose of ketamin had no preemptive analgesic effect in patients undergoing abdominal hysterectomy, but further investigation is needed for different operation types and dose regimens

**Key words:** Ketamine, preemptive analgesia, hysterectomy

### ÖZET

Çalışmada, NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin intravenöz yolla insizyon öncesi ve sonrası uygulamalarının preemptif etkisinin araştırılması amaçlandı.

Total abdominal histerektomi uygulanacak 60 hasta, etik komite izni ile çalışmaya dahil edilerek, rastgele üç gruba ayrıldı. Standart anestezi uygulanan bütün hastalara insizyon öncesi ve insizyon sonrası olmak üzere, sırasıyla kontrol grubu olan Grup S'de serum fizyolojik (SF), Grup Kpre'de ketamin 0.4 mg/kg ve SF, Grup Kpost'da SF ve ketamin 0.4 mg/kg uygulandı. Postoperatif analjezileri i.v. morfin PCA ile sağlanan hastaların ağrıları 1., 2., 3., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde Vizüel Analog Skala (VAS), Sözel Ağrı Skalası (VRS) ile değerlendirildi. İlk analjezik zamanları, tüketilen morfin miktarları ve yan etkiler kaydedildi. Postoperatif VAS, VRS, toplam morfin, ilk PCA zamanı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). SF uygulanan Grup S'de sedasyon skorları daha düşük olup, ketamin kullanılan gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Sonuçta abdominal histerektomi operasyonlarında preemptif intravenöz ketaminin analjezik etkinliğinin olmadığı, doz ve uygulama zamanı yönünden farklı operasyon türlerine göre daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Ketamin, preemptif analjezi, histerektomi

(\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

#### Başvuru adresi:

Dr. Semra Karaman, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İzmir  
Tel: (0232) 390 38 75 e-posta: skaraman@med.ege.edu.tr

(\* Ege University Faculty of Medicine, Anaesthesiology and Reanimation Department

#### Correspondence to:

Semra Karaman, MD, Ege University Faculty of Medicine, Anaesthesiology and Reanimation Department, İzmir, TURKEY  
Tel.: (+90 232) 390 38 75 e-mail: skaraman@med.ege.edu.tr

## Giriş

Operasyon öncesi uygulanan ilaç ya da çeşitli tekniklerle, stres yanıtın engellenerek postoperatif ağrının kontrol altına alınması preemtif analjezi kavramını gündeme getirmiştir. Preemtif analjezi, spinal duyarlılığı cerrahi insizyondan önce inhibe ederek postoperatif ağrıyı azaltma yöntemi olarak tanımlanabilir.

Preemtif analjeziyle ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda lokal anestezipler, analjezik ilaçlar kullanılmış; değişik periferik ve santral sinir blokları uygulanmıştır. Preemtif analjezi uygulamasında, hangi yolun ve hangi ajanın seçilmesinin daha uygun olacağı konusunda halen tartışmalar devam etmektedir. Yapılan araştırmalarda N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistlerinin, ağrılı uyarının arka boynuz hücrelerinin alışımlı cevabını değiştirmeksizin santral hipersensitizasyonu önlediği gösterilmiştir. Bu araştırmalar preemtif analjezide NMDA reseptör antagonistlerinin kullanılabilmesi görüşünü gündeme getirmiştir (Özyalçın 1995).

Ketamin antinöseptif etkisini opioid reseptörleri ile inen monoaminerjik ağrı kontrol yollarında alfa-2 adrenerjik reseptörleri aktive ederek ve N-metil-D-aspartat reseptör antagonizması ile meydana getirmektedir (Aida ve ark. 1999). Ketaminin NMDA reseptörlerine olan afinitesi, opioid reseptörlerine (mü, delta ve kapa), monoamin transport bölgelerine ve diğer reseptörlere (asetilkolinesteraz ve delta reseptörleri) göre daha fazladır. Bu da NMDA reseptörü ile etkileşiminin düşük ketamin dozlarında daha selektif olacağını düşündürmektedir (Launo ve ark. 2004, Tverskoy ve ark. 1994, Woolf ve ark. 1993).

Bu prospektif, randomize, çift kör ve kontrollü çalışmada, total abdominal histerektomilerde intravenöz (i.v.) yolla insizyon öncesi ve sonrası uygulanan ketaminin preemtif analjezik etkisi ile postoperatif morfin tüketimi üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

## Materyal ve Metot

Elektif koşullarda total abdominal histerektomi operasyonu planlanan ASA I ve II grubuna dahil, 30-60 yaşları arasında 60 hasta çalışma kapsamına alındı. Etik kurul ve hastaların yazılı onayları alındıktan sonra başlatılan bu çalışmada, standardizasyon sağlamak için; kardiyovasküler sistem bozukluğu, renal, hepatik, pulmoner fonksiyon bozuklukları olanlar, alkol ve opioid bağımlılığı, kronik ağrı ve/veya analjezik kullanım öyküsü olanlar,

obez olanlar, alerji öyküsü bulunanlar çalışma dışı bırakıldı. Ameliyat öncesi hastalar Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) kullanımı ve Vizüel Analog Skala (VAS 0 = ağrı yok, VAS 10 = dayanılmayacak kadar çok ağrı) / dört dereceli Sözel Ağrı Skalası (VRS; 0 = ağrı yok, 4 = dayanılmaz ağrı) hakkında bilgilendirildi. Ayrıca uyku kalitesi (5 dereceli skorlama sistemine göre; 1 = iyi, 5 = çok huzursuz) ve ambulasyon açısından aktivite düzeyini (4 dereceli skorlama sistemine göre; 1 = minimal aktivite, 4 = normal aktivite) değerlendirmeleri hakkında bilgilendirildi. Prospektif ve çift kör yapılan çalışmada hastalar kapalı zarf yöntemiyle randomize olarak yirmişer kişilik üç gruba ayrıldı.

Ameliyat odasına alınan hastalara periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>), kalp atım hızı ve non-invazif kan basıncı monitörizasyonu (Hewlett Packard, Viridia 24 C) uygulandıktan sonra antekübital bölgeden 18 G kanül ile damar yolu açıldı. Anestezi indüksiyonunda fentanil 2 mg/kg, propofol 2 mg/kg, atrakuryum 0.5 mg/kg uygulandıktan sonra anestezi idamesi sevofluran end-tidal konsantrasyonu % 1-2 ve % 66 N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> karışımı ile sağlandı. İntraoperatif dönemde ek doz opioid yapılmadı. İntraoperatif streslere karşı otonomik ve hemodinamik yanıtların oluşması halinde sevofluran end-tidal konsantrasyonunun % 1 artırılması planlandı. İntraoperatif otonomik yanıt; terleme, hemodinamik yanıtlar (kan basıncı ve/veya kalp atım hızının başlangıç değerine oranla % 20'nin üzerinde artış göstermesi) olarak değerlendirildi.

Grup S'de insizyon öncesi ve insizyonun kapatılmasından önce serum fizyolojik (SF) i.v.; Grup Kpre'de insizyon öncesi ketamin 0.4 mg/kg i.v. ve insizyonun kapatılmasından önce SF i.v.; Grup Kpost'da insizyon öncesi SF i.v. ve insizyonun kapatılmasından önce ketamin 0.4 mg/kg i.v. uygulandı. İlk intravenöz enjeksiyon cilt insizyonundan 5 dk önce ve ikinci enjeksiyon cilt kapanmasından hemen önce 5 ml volümde SF ya da ketamin 0.4 mg/kg içecek şekilde yapıldı. Çalışma çift kör olduğundan enjektörler PRE ve POST olarak etiketlendi. Operasyon sonunda, spontan solunumları döndürülerek deküarize edilen hastalar, bilinç açık ve koopere olarak postoperatif bakım ünitesine alındılar. Burada ilk 24 saat monitörize olarak takip edilen hastaların analjezik gereksinimleri postoperatif üniteye çıkarılmalarını takiben hemen başlanan intravenöz morfin HKA (APM®, Abbott Lab.) ile sağlandı. HKA pompası, morfin yükleme dozu: 5 mg, bazal infüzyon 0.3 mg/saat, bolus doz: 1 mg, kilitli kalma süresi: 15 dk olacak şekilde ayarlandı.

**Tablo1:** Demografik veriler.

	<b>Grup S (n = 20)</b>	<b>Grup Kpre (n = 20)</b>	<b>Grup Kpost (n = 20)</b>
Yaş (yıl)	46.4±3.5	49.1±6.7	47.3±3.3
Vücut ağırlığı (kg)	69.1±10.3	72.9±12.2	68.9±8.6
Boy (cm)	163.1±7.6	161.4±6.0	164.2±7.1
ASA (I/II)	8/12	9/11	8/12
Anestezi süresi (dk)	99.3±15.3	101.3±16.2	106.1±15.38
Operasyon süresi (dk)	114.2±17.1	117.1±18.3	119.75±18.1

Değerler ort±SD, *p*>0.05

Hastaların postoperatif takip ve ağrı değerlendirme-leri, çalışma grupları hakkında bilgisi olmayan bir araştırmacı tarafından yapıldı. Postoperatif dönemdeki ağrı değerlendirmeleri 1., 2., 3., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde VAS ve VRS ile yapıldı ve aynı zamanda hasta tarafından analjezik isteği (DEM), analjezik sunumu (DEL), morfin tüketimleri kaydedildi. Hastaların ağrıdan ilk yakınmaya başladıkları ve analjezik uygulandığı zaman, hastaların koopedre olarak uyandırma odasına alındıkları andan itibaren hesaplanarak kaydedildi. Postoperatif 24 saat sonunda yan etkiler (bulantı, kusma, oral sekres-

yonlarda artış, kötü rüya, çift görme, halüsinasyon ve ajitasyon) değerlendirildi ve HKA morfin tüketimine bakıldı. İkinci gün servise gönderilen hastaların analjezisi 75 mg diklofenak sodyum ile 12 saat arayla sağlandı. Hastalar postoperatif 3. güne kadar uyku kalitesi ve ambulasyon açısından aktivite düzeyini değerlendirmeleri yönünden sorgulandı.

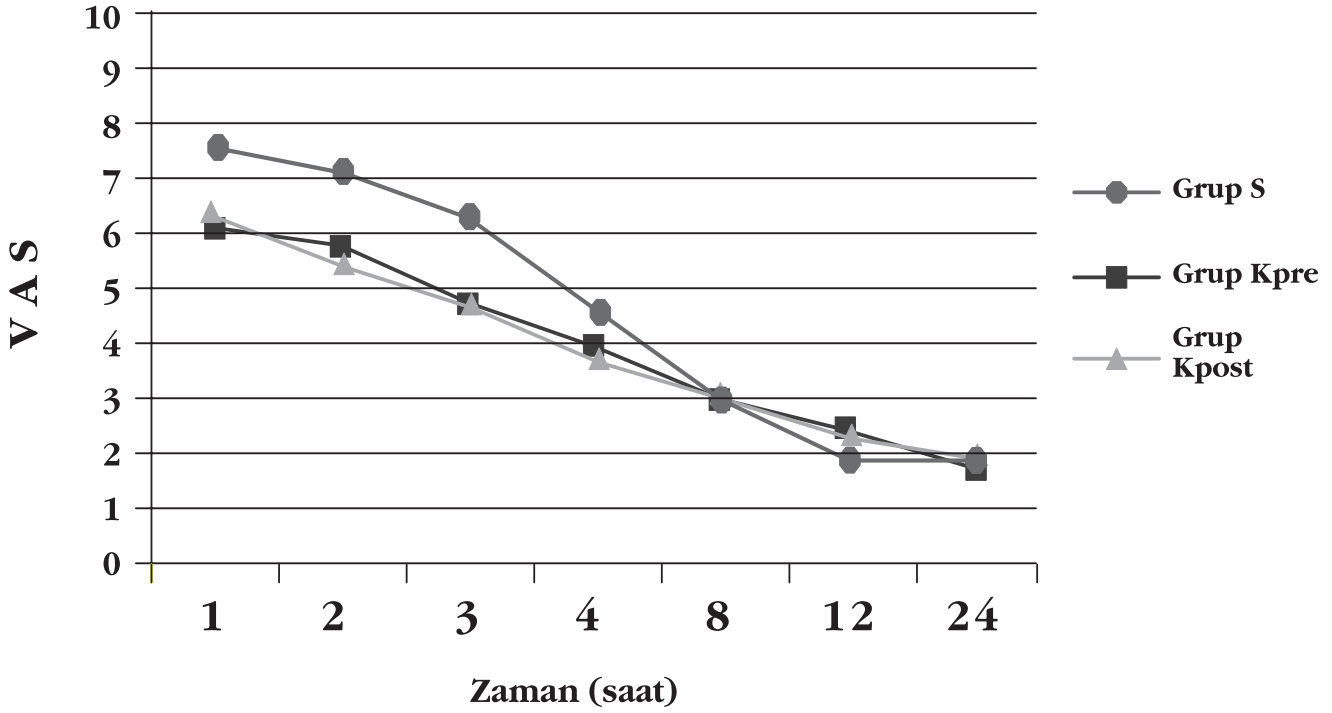
Sedasyon değerlendirilmesinde 4 puanlı skorlama sistemi kullanıldı: 0=sedasyon yok, hasta konuşmayı başlatabilir, 1=hafif sedasyon, gözler açık, konuşmayı başlatamaz, 2=gözler kapalı, soru so-

**Tablo 2:** HKA analjezik istek ve sunum değişimleri.

	<b>Grup S (n = 20)</b>		<b>Grup Kpre (n = 20)</b>		<b>Grup Kpost (n = 20)</b>	
	<b>DEL</b>	<b>DEM</b>	<b>DEL</b>	<b>DEM</b>	<b>DEL</b>	<b>DEM</b>
<b>1. saat</b>	1.2±0.2	6.5±5.7	1.1±0.3	4.9±5.3	1.2±0.2	4.2±4.9
<b>2. saat</b>	3.1±0.6	14.2±5.3	2.8±0.5	11.3±4.7	2.8±0.4	12.7±5.1
<b>3. saat</b>	4.4±1.2	18.3±6.3	3.7±1.6	17.4±6.1	3.8±1.5	16.8±5.8
<b>4. saat</b>	5.9±1.4	19.3±6.1	5.5±1.1	17.7±6.3	5.4±1.3	17.6±5.9
<b>8. saat</b>	7.7±1.9	28.1±7.9	8.4±1.4	29.4±7.1	9.7±1.3	31.7±7.4
<b>12. saat</b>	10.5±2.3	30.8±8.9	9.7±2.13	31.3±7.8	10.4±1.7	33.8±8.6
<b>24. saat</b>	14.6±4.1	42.7±9.1	13.8±3.9	44.7±8.9	13.7±4.3	43.9±9.3

Değerler ort.±SD

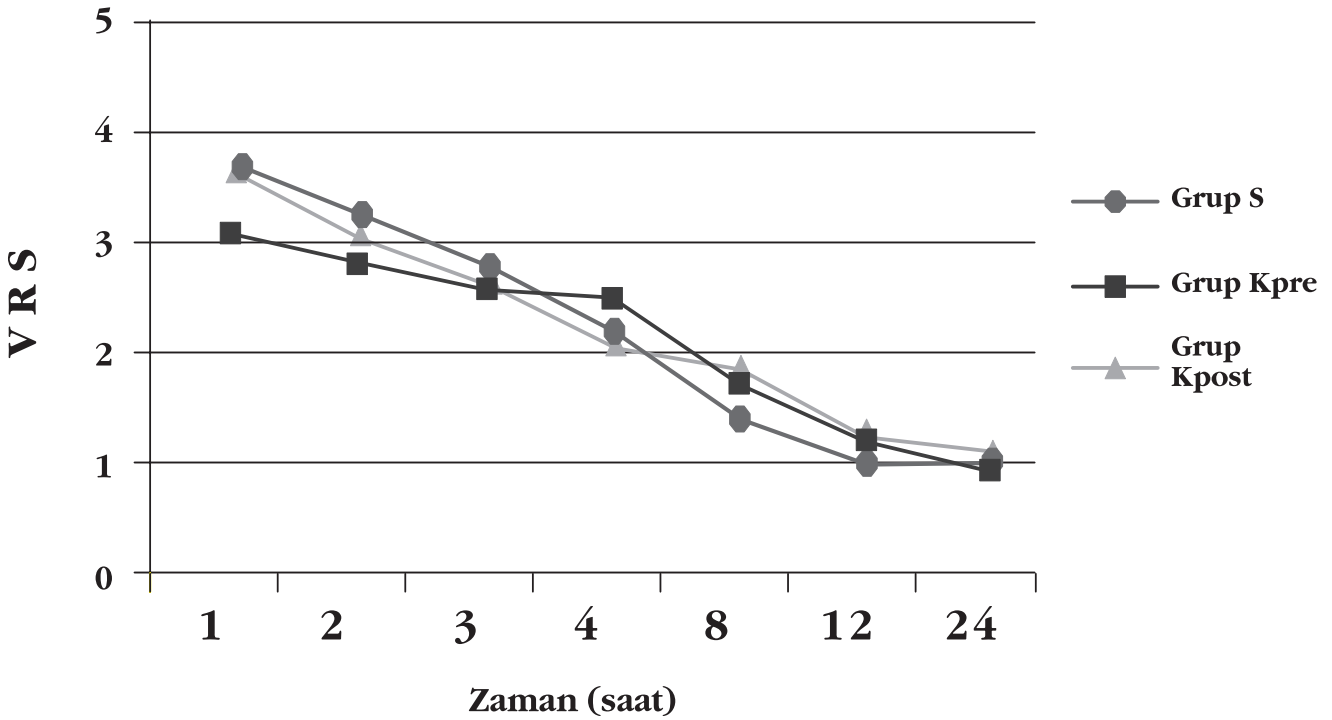
DEL: analjezik sunumu, DEM: hasta analjezik isteği



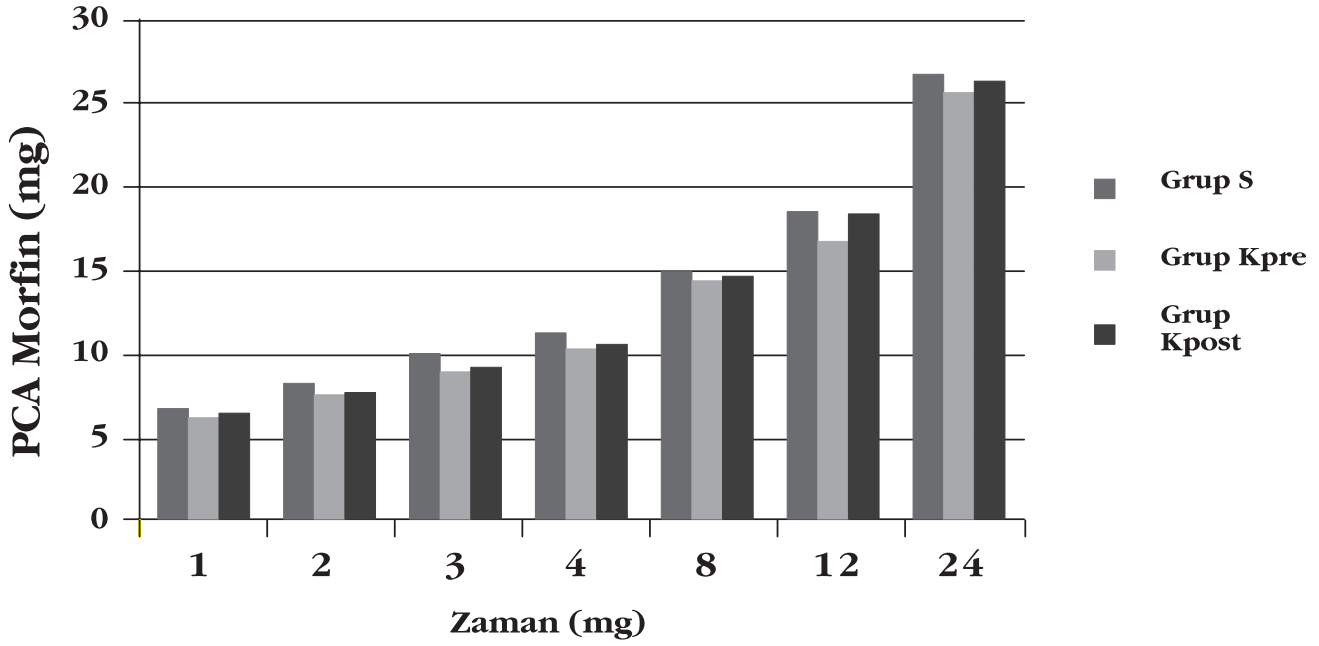
**Grafik 1:** Gruplar arası VAS değışiklikleri.  
Değerler ort±SD,  $p>0.05$  gruplar arası

rulduğunda hemen cevap alınır, 3=ancak birkaç kez seslenmeye veya dokunmaya cevap alınır, 4=uyandırılması güçtür, kuvvetli bir stimulus ile uyandırılabilir.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde; Kruskal-Wallis varyans analizi, Mann-Whitney U testi, Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testleri ve Student's t-testi kullanıldı. Sonuçlar (ort) ± standart



**Grafik 2:** Gruplar arası VRS değışiklikleri.  
Değerler ort±SD,  $p>0.05$  gruplar arası



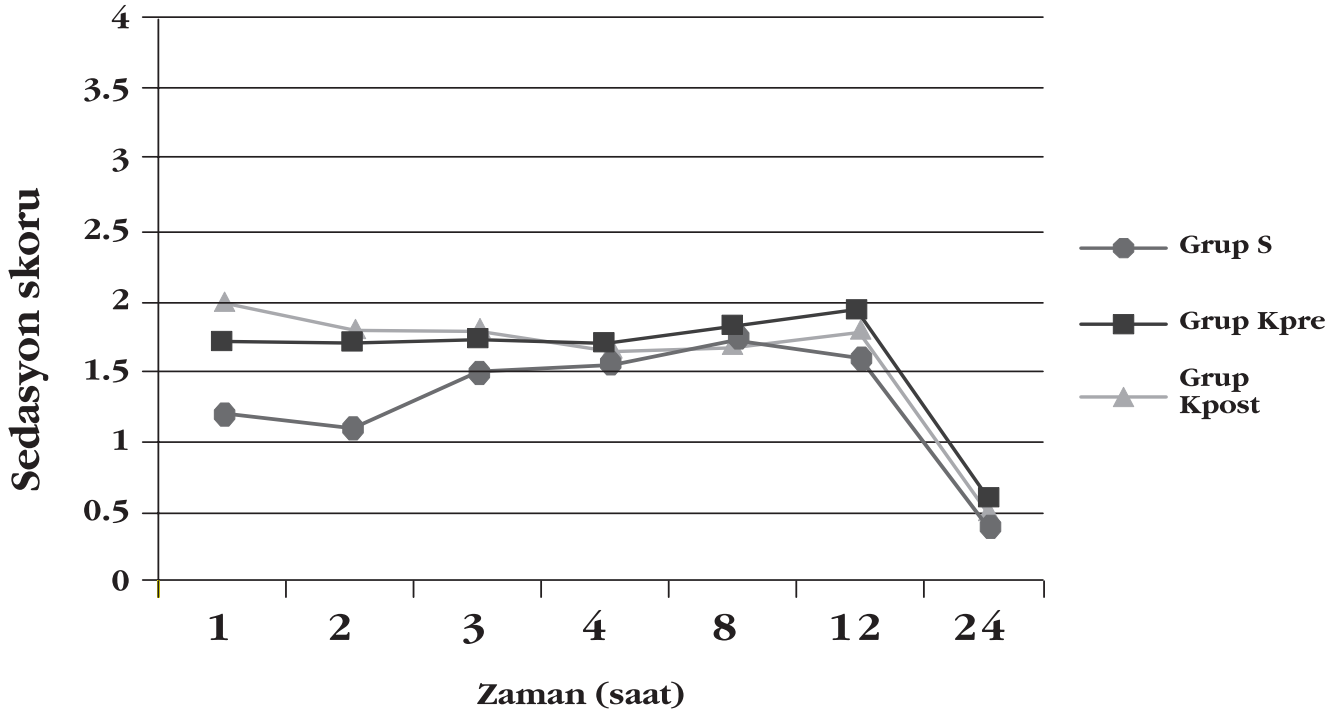
**Grafik 3:** Postoperatif toplam morfin tüketimi.  
Değerler ort±SD,  $p>0.05$  gruplar arası

deviasyon (SD) olarak ifade edildi ve  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Gruplar arasında yaş, boy, ağırlık, anestezi ve operasyon süreleri bakımından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 1).

Gruplar VAS, VRS açısından değerlendirildiğinde postoperatif ilk iki saatte postinsizyonel grupta VAS değerleri daha düşük bulunmakla birlikte istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Grafik 1, 2). Postoperatif ilk analjezik gereksinim zamanı gruplara göre sırasıyla Grup S'de  $34.5 \pm 20.1$  dk, Grup Kpre'de  $43.50 \pm 28.3$  dk, Grup Kpost'da  $45.5$



**Grafik 4:** Postoperatif sedasyon skorları.

Değerler ort±SD,  $p<0.05$  Grup Kpre ve Grup Kpost'a göre (Sedasyon skoru; 0= sedasyon yok, 4= uyandırılması güç, kuvvetli bir stimulus ile uyandırılabilir)

**Tablo 3:** Postoperatif yan etkilerin gruplara göre dağılımı.

	<b>Grup S</b> <b>(n = 20)</b> <b>n / %</b>	<b>Grup Kpre</b> <b>(n = 20)</b> <b>n / %</b>	<b>Grup Kpost</b> <b>(n = 20)</b> <b>n / %</b>
Bulantı	12 (%60)	11 (%55)	9 (%45)
Kusma	3 (%15)	2 (%10)	2 (10)
Oral sekresyonlarda artış	0	0	0
Kötü rüya	0	0	0
Çift görme	0	0	0
Halüsinasyon	0	0	0
Ajitasyon	0	0	0

*p*>0.05, gruplar arası

± 28.3 dk olup, aralarında istatistiksel olarak fark bulunmadı (*p*>0.05). Postoperatif DEL, DEM ve morfin tüketimleri değerlendirildiğinde tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel farklılık saptanmadı (*p*>0.05) (Tablo 2) (Grafik 3).

Sedasyon açısından insizyon öncesi ve sonrası SF uygulanan Grup S'de sedasyon skorları daha düşük olup, ketamin kullanılan gruplarla karşılaştırıldığında 1. ve 2. saatlerde fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (*p*<0.05) (Grafik 4).

Postoperatif 24 saat sonunda bulantı ve kusma yan etkileri yönünden değerlendirildiğinde gruplar arası fark saptanmadı (*p*>0.05) (Tablo 3). Oral sekresyonlar, kötü rüya görme, çift görme, halüsinasyonlar ve ajitasyon yan etkileri ise hiçbir grupta saptanmadı.

Uyku kalitesi postoperatif ikinci günde Grup S'de diğer gruplara göre daha kötü olup, fark anlamlı iken (*p*<0.05), 3. günde fark bulunmadı (*p*>0.05). Postoperatif 2. ve 3. günde aktivite yönünden değerlendirildiklerinde her üç grup arasında fark saptanmadı (*p*>0.05).

## Tartışma

Çalışmamızda, postoperatif analjezi amacı ile abdominal histerektomi operasyonlarında preemtif uygulanan ketaminin 0.4 mg/kg intravenöz dozunun, ağrı skorlarında ve morfin tüketiminde azalmaya neden olmadığı ve postoperatif erken dönemde sedasyon düzeyini artırdığı görüldü.

Preemtif analjezi kavramının yaygınlaşmasıyla çeşitli operasyon türlerinde değişik ajanlar ile yapılan çalışmalar artış göstermiştir. Cliff ve arkadaşlarının akut postoperatif ağrıda preemtif analjezinin etkinliğini araştıran meta-analizlerinde postoperatif ağrının tedavisinde konvansiyonel yaklaşımlara oranla preemtif analjezik yaklaşımların daha etkili olup olmadığının tartışmalı olduğu belirtilmiştir (Cliff ve ark. 2005). Dolayısıyla; hayvan çalışmalarında preemtif analjeziye ait kanıtların çok inandırıcı olduğu (Wall 1988), buna karşın insan klinik çalışmalarından elde edilen sonuçların tutarsız olduğu görülmektedir.

Ketaminin NMDA reseptörlerine afinitesi etkileşime girdiği diğer reseptörlerden (mü, kappa, delta, monoaminerjik) çok daha fazla olduğundan düşük dozlarda verildiğinde NMDA reseptörleri ile çok daha selektif olarak etkileşime girmesi beklenir. Ketaminin preemtif dozu için çeşitli görüşler olup çalışmamızda ketaminin 0.4 mg/kg dozunu kullandık. Clements ve ark. ketaminin analjezik etkisinin düşük plazma konsantrasyonlarında (100-200 ng/mL) saptandığını bildirmiş olup, seçtiğimiz doz klinik olarak preemtif analjezi sağlayacak doz olarak belirtilmiştir (Clements ve ark. 1981). Kullandığımız ketaminin 0.4 mg/kg dozu Royblat ve ark. ile Adam ve ark.'nın kullandıkları dozlardan yaklaşık 3 kat fazladır (Adam ve ark. 1999, Royblat ve ark. 1993). Ancak bu yüksek doza rağmen biz de daha önce yapılan çalışmalara (Dahl ve ark. 2000, Adam ve ark. 1999) benzer olarak preemtif analjezik etki saptamadık. Adam ve arkadaşları total mastektomi operasyonlarında

yaptıkları randomize, çift kör çalışmalarında 0.15 mg/kg ketamini intravenöz yolla preinsizyonel ve postinsizyonel uygulamışlar, postoperatif ağrı şiddetinde ve analjezik tüketiminde fark bulamamışlardır (Adam ve ark. 1999). Bunun olası nedenlerinden birini seçilen cerrahi operasyon türüne bağlamışlar ve bütün cerrahi operasyonların aynı santral sensitizasyonu oluşturmayacağını bildirmişlerdir. Diğer olası nedenin ise uygulanan anestezi yöntemi olabileceğini ve bütün hastalarda anestezi indüksiyonunda fentanil kullanıldığını ve bunun ketaminin preemptif etkisini maskeleyebileceğini bildirmişlerdir (Adam ve ark. 1999). Kwok ve arkadaşları da opioidlerin ve azotproksitin preemptif analjezi oluştururken inhalasyon anesteziklerinin bu etkiyi antagonize ettiğini belirtmişlerdir (Kwok ve ark. 2004). Bu yüzden klinik çalışmalarda kullanılan anestezi yöntemleri ya preemptif etkiyi arttıracak ya da engelleyecektir. Bizim çalışmamızda da indüksiyonda opioid ve idamede kullanılan volatil ajanlar ve azotproksit ketaminin preemptif analjezik etkinliğini azaltmış olabilir. Ancak bu çalışmadaki grupların başka bir anestezi yöntemine (örneğin; TİVA) eşlik eden aynı doz ve zamanda uygulanan preemptif ketamin ile karşılaştırılmasının daha rasyonel olacağı ve anestezi yöntemine bağlı olarak gelişebileceği öne sürülen preemptif etkinin masklenmesi olasılığına açıklık getireceği kanısına vardık.

Preemptif analjezinin etkinliği, postoperatif ilk 24–48 saatteki VAS, VRS gibi çeşitli ağrı skorları ile ağrının değerlendirilmesinin yanı sıra ilk analjezik alım zamanını ne kadar geciktirdiği ve total analjezik ihtiyacını ne kadar azalttığıyla orantılı olup, çalışmamızda ağrının değerlendirilmesinde VAS'ın yanı sıra HKA ile kullanılan opioid dozu da dikkate alınarak subjektif farklılıkların önlenmesi amaçlanmıştır.

Alt abdominal cerrahi ve total abdominal histerektomilerde uygulanan preemptif analjezi yöntemleri ve bunların sonuçları da çok farklıdır. Katz ve arkadaşları, çalışmalarında genel anestezi altında total abdominal histerektomi yapılan olgularda preemptif i.v. ketamin uyguladıkları grubu kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında; iyi bir postoperatif analjezi sağlandığını göstermekle kalmayıp, plazma kortizol ve prolaktin düzeylerini de anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (Katz ve ark. 1993). Dahl ve arkadaşları genel anestezi altında total abdominal histerektomi uygulanan 99 hastada yaptıkları çalışmalarında, intravenöz ketamini preinsizyonel ve postinsizyonel uyguladığı grup-

ları kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. VAS değerlerini postoperatif erken devrede postinsizyonel grupta daha düşük bulurken, preinsizyonel grupta farklılık saptamamışlardır (Dahl ve ark. 2000). Bizim çalışmamızda VAS değerleri, ketaminin postinsizyonel uygulandığı grupta ilk saatte biraz daha düşük bulunmakla beraber istatistiksel olarak gruplar arasında fark saptanmadı.

NMDA antagonistlerinin sistemik preinsizyonel ve postinsizyonel karşılaştırıldıkları çalışmalar, ilk analjezik gereksinimi yönünden değerlendirildiğinde; Wu ve arkadaşları ile Helmy ve arkadaşları preinsizyonel uygulanan gruplarda istatistiksel farklılık saptamışlarken (Helmy ve ark. 2001, Wu ve ark. 1999), Adam ve arkadaşları ile Menigaux ve arkadaşları fark bulmamışlardır (Menigaux ve ark. 2000, Adam ve ark. 1999). Bizim çalışmamızda da ilk analjezik gereksinimleri yönünden fark görülmemiştir.

Preemptif analjezik etkinliğin göstergelerinden biri olan analjezik tüketimi yönünden daha önce yapılan üç çalışmada (Helmy ve ark. 2001, Chia ve ark. 1999, Wu ve ark. 1999) NMDA reseptör antagonistlerinin preinsizyonel uygulandığı gruplarda istatistiksel farklılık saptanırken, diğer çalışmalarda (Dahl ve ark. 2000, Menigaux ve ark. 2000, Adam ve ark. 1999, Mathisen ve ark. 1999) preinsizyonel gruplarda fark olmadığı ya da postinsizyonel gruplarda istatistiksel farklılık gösterdiği saptanmıştır. Fu ve arkadaşları ise preemptif 0.5 mg/kg bolus ve cerrahi süresince 10 µg/kg/dk devamlı infüzyonla ketamin verilen olgularla, postoperatif tek doz 0.5 mg/kg ketamin uygulanan olgulardaki postoperatif analjezik ihtiyacını karşılaştırmış ve ketaminin preemptif olarak kullanıldığı grupta postoperatif 48 saatlik süreçte morfin ihtiyacının azalmış olduğunu saptamışlardır (Fu ve ark. 1997). İnsizyon öncesi ve sonrası total ketamin dozları farklı verildiğinden dolayı bu çalışmanın preemptif etkisi tartışmalıdır. Dahl ve arkadaşları bu çalışma ile ilgili eleştirilerinde preemptif gruplarında ketaminin postoperatif dönemde opioid tüketimini azaltıcı etkisinin operasyon süresince ilacın yüksek dozlarda uygulanmasına ve preemptif grupta anestezi derinliğinin daha fazla olmasıyla wind-up fenomeninin daha efektif bloke edilmesine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (Dahl ve ark. 2000). İnsanlardaki klinik çalışmalarda genel anestezinin bir parçası olarak adjuvan ilaçların kullanımının cerrahi stimulusun etkilerine karşı santral duyarlılığı etkileyebileceği bildirildiğinden preemptif etkiyi saptamak zordur.

Ketamin ile sedasyonun doza bağımlı olduğu, doz arttıkça sedasyonun da arttığı, ancak istenmeyen yan etkilerin görülme sıklığının da artabileceği belirtilmektedir (Ok ve ark. 2004). Biz çalışmamızda postoperatif dönemde ilk saatlerde ketamin gruplarını daha sedatif bulduk. Ketaminin, kullandığımız dozlarda sedatif etkisi beklenmediğinden ve opioid tüketiminde farklılık olmaması nedenlerinden dolayı bu sonuç çelişki yaratmaktadır. Ancak postoperatif yan etki olarak değerlendirilen sedasyon düzeyinin her iki ketamin grubunda klinik olarak istenilen ve hastayı riske sokmayacak düzeyde olduğu gözlenmiştir.

Ketaminin yüksek dozlarda (>2 mg/kg) kullanımı psikomimetik etkiler, sersemlik, korkulu rüyalar, depersonalizasyon ve hallüsinasyon gibi yan etkilere yol açtığından dolayı postoperatif analjezide klinik olarak kullanımını kısıtlamaktadır. Çalışmamızda bu yan etkileri saptamamızın nedenini, kullandığımız ketamin dozunun düşük ve dolayısıyla psikomimetik yan etkileri oluşturmayacak düzeyde olmasına bağlı olduğu görüşündeyiz. Ancak ketaminin 0.15-0.5 mg/kg dozlarında bile yan etkilere neden olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (De Kock ve ark. 2001, Schmid ve ark. 1999).

Postoperatif dönemde erken mobilizasyon, komplikasyonların önlenmesinde ve hastanın erken taburcu olmasında önemli rol oynar. Major abdominal operasyon sonrası postoperatif ağrının normal aktiviteye dönülmesi üzerine etkilerini değerlendiren çok az çalışma vardır. Kwok ve arkadaşları jinekolojik laparoskopik operasyonlarda preemptif 0.15 mg/kg ketamin uyguladıkları olgularda normal aktiviteye dönüş zamanını 0.5-1 gün daha kısa bulduklarını bildirmişlerdir (Kwok ve ark. 2004). Fakat çalışmalarının gruplar arasında derlenme skorlarının farklılığını saptamaya yönelik planlanmadığını, bu yüzden daha geniş sayıda hasta içeren çalışmaların düzenlenmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda postoperatif dönemde ambulasyon açısından preemptif ketamin herhangi bir klinik yarar sağlamamıştır.

Bugüne kadar yapılan preemptif çalışmalara ait çelişkili sonuçların; cerrahinin büyüklüğü, girişimin yeri, kullanılan analjezik ajanlar, bunların uygulama şekli ve zamanına bağlı olarak değişebilirliği ile açıklanabileceği bildirilmiştir (Aida ve ark. 1999). Sonuç olarak; abdominal histerektomi operasyonlarında preemptif amaçla intravenöz 0.4 mg/kg dozda uygulanan ketaminin analjezik etkinliğinin olmadığı, doz, uygulama zamanı ve

anestezi yöntemleri yönünden farklı operasyon türlerine göre daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği kanısına vardık.

## Kaynaklar

- 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: 444-447.
- Aida S, Baba H, Yamakura T, Taga K, Fukura S, Shimoji K: The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized double-blind study. *Anesth Analg* 1999; 89: 711-716.
- Chia YY, Liu K, Chow LH, Lee TY: Preoperative administration of intravenous dextromethorphan reduces postoperative morphine consumption. *Anesth Analg* 1999; 89: 748-752.
- Clements JA, Nimmo WS: Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981; 53: 27-30.
- Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Reader JC, White PF: Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg* 2000; 90: 1419-1422.
- De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H: Balanced analgesia in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001; 92: 373-380.
- Fu ES, Miguel R, Scharf JE: Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 84(5): 1086-1090.
- Helmy AK, Ayham B: The effect of the preemptive use of NMDA receptor antagonist dextromethorphan on postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg* 2001; 92: 739-744.
- Katz J: Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Can J Anesth* 2001; 48: 105-114.
- Kwok RFK, Lim J, Chan MTV, Gin T, Chiu WKY: Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 1044-1049.
- Launo C, Bassi C, Spagnolo L, Badano S, Ricci C, Lizzi A, Molinoro M: Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol* 2004; 70: 727-738.
- Mathisen LC, Aasø V, Ræder J: Lack of pre-emptive analgesic effect of (R)-ketamine in laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 220-224.
- McCartney CJL, Sinha A, Katz J: A qualitative systematic review of the role of N-metil-D-aspartate receptor antagonist in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004; 98: 1385-1400.
- Mc Quay HJ: Pre-emptive analgesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 1-3.
- Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M: The benefits intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg* 2000; 90: 129-135.
- Ok G, Tekin Mirzai İ, Leblebici H, Erbüyük K: Pediyatrik olgularda intranasal ketamin ile midazolam premedikasyonunun karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2004; 32: 296-301.



Özyalçın S: Preemptif analjezi. *Ağrı Dergisi* 1995; 7: 5-10.

Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greemberg L, Fisher A: Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 1161-1165.

Schmid RL, Sandler AN, Katz J: Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82: 111-125.

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: 205-209.

Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-379.

Wu CT, Yu JC, Yeh CC, Liu ST, Li CY, Ho ST, Wong CS: Preincisional dextromethorphan treatment decreases postoperative pain and opioid requirement after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1999; 88: 1331-1334.