

Abdominal histerektomilerde postoperatif analjezide intravenöz hasta kontrollü analjezi ile morfin uygulamasına ketamin infüzyonunun eklenmesi

Alihan Pirim*, Semra Karaman*, Meltem Uyar**, Agah Çertuğ*

SUMMARY

Addition of ketamine infusion to patient controlled analgesia with intravenous morphine after abdominal hysterectomy

In our study we aimed to reduce postoperative morphine consumption, prevent adverse effects of morphine, and improve analgesic quality via adding analgesic doses of ketamine infusion to intravenous morphine-patient controlled analgesia (PCA). After local ethics committee approval, 45 patients scheduled for total abdominal hysterectomy were included in the study. In the postoperative period the patients were separated into two groups randomly. After starting morphine-PCA in both groups, one group received ketamine infusion (Group K: n= 22), while the other group received saline infusion (Group S: n= 23) for 24 hours. There was no significant difference between the postoperative systolic and diastolic arterial pressures, heart rate and respiratory rate values. Visual Analogue Scale and Verbal Rating Scale measures was significantly lower in Group K ($p<0.01$). Total morphine consumption was higher in Group S ($p<0.05$). Sedation scores were significantly lower in Group K ($p<0.05$). When adverse effects were evaluated we found that nausea was higher in Group S ($p<0.05$), while there was no difference in the other side effects ($p>0.05$). Patient satisfaction was better in the 24th and 48th hours in Group K and was found to be statistically significant ($p<0.05$). Our results suggest that ketamine infusion added to opioids for postoperative analgesia, reduces total opioid requirement and prevents side effects.

Key words: Postoperative analgesia, intravenous patient controlled analgesia, morphine, infusion of ketamine

ÖZET

Postoperatif analjezi amacıyla intravenöz morfin kullanımına, analjezik dozda ketamin infüzyonu ekleyerek morfin tüketimini ve morfine bağlı yan etkileri azaltmayı ve analjezik tedavinin etkinliğini artırmayı amaçladık. Total abdominal histerektomi uygulanacak 45 hasta, etik kurul izni ile çalışmaya dahil edildi. Her iki gruba da standart genel anestezi indüksiyonu ve idamesi yapıldı. Postoperatif dönemde randomize olarak iki gruba ayrılan hastalara intravenöz hasta kontrollü analjezi ile morfin yükleme dozunu takiben, 1. gruba (Grup K: n= 22) ketamin infüzyonu, 2. gruba (Grup S: n= 23) serum fizyolojik infüzyonu başlanarak 24 saat süreyle uygulandı. Postoperatif sistolik ve diyastolik arter basınçları, kalp atım hızı ve solunum sayısı açısından gruplar arasında fark saptanmazken, görsel Analog Skala ve Sözel Numaralandırma Skalası değerlerinin Grup K'da daha düşük olduğu saptandı ($p<0.01$). Toplam morfin tüketimi Grup S'de anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p<0.05$). Sedasyon skorları ise Grup K'da belirgin olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Bulantı Grup S'de daha fazla saptanırken ($p<0.05$), diğer yan etkiler her iki grupta da farklı değildi ($p>0.05$). Postoperatif 24. ve 48. saatlerdeki hasta memnuniyeti değerlendirmeleri Grup K'da daha iyi olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Sonuç olarak, postoperatif analjezide intravenöz HKA'de morfine ek olarak ketamin infüzyonu uygulanmasının opioid dozunu azaltıp bulantıyı önleyebileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Postoperatif analjezi, intravenöz hasta kontrollü analjezi, morfin, ketamin infüzyonu

(*) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

(**) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji BD

Başvuru adresi:

Dr. Alihan Pirim, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Bornova 35100 İzmir
e-posta: alihan_pirim@hotmail.com Tel: (0232) 390 38 75

(*) Ege University, Faculty of Medicine, Department of Anaesthesiology

(**) Ege University, Faculty of Medicine, Department of Algology

Correspondence to:

Alihan Pirim, M.D., Ege University, Faculty of Medicine, Department of Anaesthesiology, Bornova 35100 İzmir, TURKEY
e-mail: alihan_pirim@hotmail.com Tel: (+90 232) 390 38 75

Giriş

Ağrının fizyopatolojisi konusundaki bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin gelişmesine rağmen, birçok hastada postoperatif analjezinin sağlanmasında halen yetersiz kalınmaktadır.

Akut postoperatif ağrı tedavisi temelinde opioidler yer almaktadır. Oldukça etkili analjezik olmalarına rağmen yüksek dozlarda opioidlere bağlı yan etkiler ve bağımlılık yapma risklerinden dolayı efektif dozda kullanılmamaları postoperatif analjezinin yetersizliğine neden olabilir. Opioidlerin solunum depresyonu, bulantı, kusma, hipotansiyon, taşikardi, terleme, kaşıntı, vb. gibi yan etkileri vardır. Opioid agonistler arasında morfin, maliyetinin düşük olması ve minimal kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle halen en sık kullanılan ajandır (Adriaenssens et al. 1999).

Doku hasarı, sinir disfonksiyonu ve cerrahi sonrası spinal nosiseptif olayların başlatılması ve sürdürülmesinde NMDA reseptörlerinin büyük önemi olduğu vurgulanmaktadır. Opioidler tek başlarına hipereksitabiliteyi engelleyemezler ancak başlangıcını geciktirebilirler. NMDA antagonistleri ise bu olayı engelleyebilirler. Opioidler ve NMDA antagonistlerinin birlikte kullanımı ise sinerji oluşturabilir. Bu nedenle güç tedavi edilebilen ağrılı durumlarda opioid ve NMDA antagonist kombinasyonu iyi bir seçenek olarak görülmektedir (Dickenson et al. 1997).

Ketamin NMDA reseptör antagonisti olup santral etkileri yanında spinal kord düzeyinde ağrı modülasyonu yapar. Bu ajanın kullanımı, uyanma sırasında yüksek oranda kötü rüya ve ajitasyona neden olması nedeniyle sınırlıdır. Diğer sedatif ve analjeziklerle birlikte kullanıldığında bu problemler daha az sıklıkla ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda postoperatif analjezi amacıyla en sık kullanılan opioid olan morfin ile birlikte bir NMDA antagonisti olan ketamini postoperatif dönemde birlikte uygulayarak, morfin tüketimini ve dolayısıyla morfine bağlı yan etkileri azaltmayı ve analjezik etkinliğini artırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot

Çalışmaya etik kurul izni ve hastaların onayı alındıktan sonra, elektif total abdominal histerektomi uygulanacak ASA I-II grubu 45 hasta dahil edildi. Ameliyat öncesi hastalar Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) kullanımı ve Görsel Analog Skala (VAS; 0 = ağrı yok, 10 = dayanılmayacak kadar çok ağrı)

ve Sözel Numaralandırma Skalası (VRS; 0 = ağrı yok, 4 = dayanılmaz ağrı) hakkında bilgilendirildi.

Standardizasyon sağlamak için; sistemik hastalığı, alkol ve opioid bağımlılığı, kronik ağrı ve/veya analjezik kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bütün hastalara ameliyat gecesi ve sabah ameliyattan 1 saat önce 5 mg diazepam, p.o. ile premedikasyon uygulandı. Ameliyat odasına alınan hastalara SpO₂, 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 induksiyonu 1 mg/kg remifentanil, 1.5-2 mg/kg propofol ve 0.1 mg/kg vekuronyum ile sağlandı. İndüksiyondan sonraki ilk 5 dk'da remifentanil infüzyonu 0.5 mg/kg/dk başlanıp sonrasında yarı doz olan 0.25 mg/kg/dk'a azaltıldı. Anestezi idamesi % 50 azot protoksit/oksijen ve end-tidal % 1-2 sevofluran ile sağlandı. Operasyon bitiminde remifentanil infüzyonu sonlandırıldı. Nöromüsküler blokajı kaldırmak için dekürrarizasyon uygulandı.

Postoperatif dönemde 24 saat monitörize olarak takip edilen hastaların ağrı değerlendirmeleri VAS ve VRS ile yapıldı. Hastaların postoperatif takip ve ağrı değerlendirmeleri, çalışma grupları hakkında bilgisi olmayan bir araştırmacı tarafından yapıldı. Postoperatif analjezide i.v. HKA morfin infüzyonuna başlanmasında VAS skorunun 4'e ulaşması kriter olarak alındı. İntravenöz HKA morfin protokolü; yükleme dozu: 5 mg, bazal infüzyon: 0.3 mg/saat, bolus doz: 1 mg, kilitli kalma süresi: 15 dk, 4 saat limit: yok şeklinde ayarlandı.

Hastalar kapalı zarf yöntemiyle randomize olarak bir grupta 22 kişi, diğer grupta 23 kişi olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bütün olgularda; morfin yükleme dozu uygulanmasını takiben, ilk gruba ketamin (Grup K; n = 22), ikinci gruba serum fizyolojik (Grup S; n = 23) infüzyonu başlandı. Ketamin infüzyonu 10 mg/kg/dk ile başlanıp 5 dk sonra 7.5 mg/kg/dk, 30 dk sonra 5 mg/kg/dk, 45 dk sonra 2.5 mg/kg/dk dozuna azaltıldı ve 24 saat boyunca 2.5 mg/kg/dk olarak uygulandı.

Arteriyel basınçlar (sistolik; SAB, diyastolik; DAB), kalp atım hızı (KAH), VAS, VRS, hasta tarafından analjezik isteği (DEM), analjezik sunumu (DEL), morfin tüketimi, sedasyon skoru (Sed S) ve yan etkiler 1., 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerde değerlendirildi. Sedasyon skorunun belirlenmesinde 6 puanlı skorlama sistemi kullanıldı; 1: ajite, yorgun, huzursuz, 2: koopere, oryante, sakin, 3: uyuyor, sesli uyaranla koopere oluyor, 4: uyuyor, hafif dokunmakla uyanıyor, 5: uyuyor ağrılı uyarana göz

açıyor, 6: uyandırılmıyor. Postoperatif 24. saatte ketamin ve serum fizyolojik infüzyonları durdurularak, 24. ve 36. saatlerde 550 mg naproksen sodyum p.o. tüm hastalara verildi. Ek analjezi ihtiyacı durumunda 75 mg diklofenak sodyum i.m. uygulandı. Postoperatif dönemde 48. saate kadar bulantı, kusma, oral sekresyonlar, kötü rüya, çift görme, halüsinasyon ve ajitasyon açısından yan etkiler kaydedildi. Hastalar çalışma sonunda kendilerine uygulanan anestezi ve analjezi ile ilgili izlenimleri, yan etkiler, uyku kaliteleri ve hasta konforu açısından bütün olarak ele alınarak memnuniyetleri sorgulandı (mükemmel = 3, iyi = 2, orta = 1, kötü = 0).

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmede SPSS 10.0 programı kullanıldı. Demografik verilerde Student's-t testi, hemodinamik verilerin karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümler için Repeated Measured ANOVA ve Bonferroni testi, VAS, VRS değerlerinde Mann-Whitney U testi, Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testleri, yan etkilerin karşılaştırılmasında ve hasta memnuniyeti değerlendirmesinde McNemar, cross tabs ve chi-square testleri kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart değer (SD) olarak ifade edildi ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

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

Tablo 1: Demografik veriler.

	Grup K (n=23)	Grup S (n=22)
Yaş (yıl)	46.7 \pm 6.0	45.9 \pm 5.5
Vücut ağırlığı (kg)	69.1 \pm 11.1	64.8 \pm 9.7
Boy (cm)	161.1 \pm 7.6	159.4 \pm 6.0
Operasyon süresi (dk)	120.6 \pm 21.6	122.6 \pm 19.7

Ort \pm SD, $p > 0.05$

Grupların SAB, DAB ve KAH değerleri karşılaştırıldığında; iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

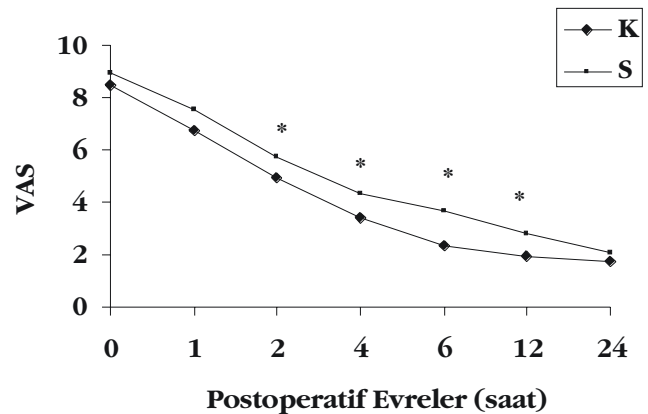
Grupların VAS değerleri karşılaştırıldığında; Grup K'daki hastaların postoperatif bütün saatlerdeki VAS değerleri diğer gruba göre düşük olup, 2., 4., 6. ve 12. saatlerdeki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Grafik 1). VAS'ın 4'ün altına düşme süresi Grup K'da 4 saat iken Grup S'de 6 saat olarak saptandı.

Tablo 2: Postoperatif SAB, DAB ve KAH değişimleri.

	Grup K (n= 23)	Grup S (n= 22)
SAB		
0. saat	121.2 \pm 3.6	118.1 \pm 3.5
1. saat	118.6 \pm 3.9	109.7 \pm 3.8
2. saat	114.7 \pm 3.2	109.0 \pm 3.4
4. saat	114.9 \pm 2.2	107.6 \pm 3.1
6. saat	116.2 \pm 4.6	106.6 \pm 4.5
12. saat	120.8 \pm 2.9	117.8 \pm 2.8
24. saat	121.1 \pm 2.6	118.0 \pm 2.5
DAB		
0. saat	79.0 \pm 2.4	77.3 \pm 2.3
1. saat	76.3 \pm 2.3	70.5 \pm 2.2
2. saat	73.6 \pm 2.1	70.4 \pm 2.1
4. saat	74.2 \pm 2.2	69.6 \pm 2.2
6. saat	74.5 \pm 2.2	73.9 \pm 2.1
12. saat	76.0 \pm 1.8	72.7 \pm 2.1
24. saat	74.5 \pm 1.8	73.1 \pm 1.7
KAH		
0. saat	75.9 \pm 1.9	79.0 \pm 1.9
1. saat	76.6 \pm 1.4	75.4 \pm 1.3
2. saat	77.9 \pm 1.4	76.1 \pm 1.4
4. saat	76.9 \pm 1.7	79.3 \pm 1.7
6. saat	78.4 \pm 1.5	80.7 \pm 1.4
12. saat	81.5 \pm 1.4	81.6 \pm 1.4
24. saat	80.4 \pm 1.1	80.9 \pm 1.1

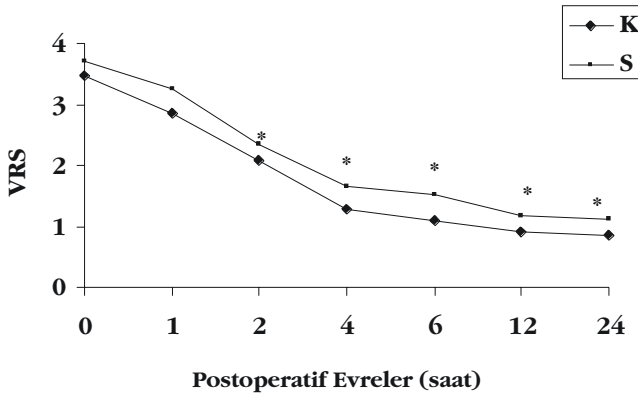
Ort. \pm SD, $p > 0.05$

Grupların VRS değerleri karşılaştırıldığında; postoperatif saatlerdeki bütün VRS değerleri Grup K'da diğer gruba göre düşük olup 2., 4., 6., 12. ve 24.



Grafik 1: Grupların postoperatif VAS değeri değişimleri.

* $p < 0.05$, gruplar arası



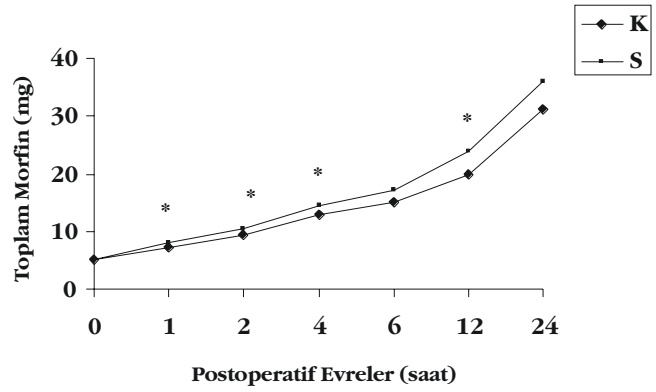
Grafik 2: Grupların postoperatif VRS değeri değişimleri.

* $p<0.05$, gruplar arası

saatlerdeki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Grafik 2).

Postoperatif 24. saat sonunda ortalama toplam analjezik tüketimlerine bakıldığında Grup M'de toplam ketamin tüketiminin 267.9 mg (11.2 mg/saat) ve toplam morfin tüketiminin 31 mg, Grup S'de ise morfin tüketiminin 36 mg olduğu saptandı ($p<0.05$). Morfin tüketiminin zamana göre değişimi incelendiğinde bu artışın 1., 2., 4. ve 12. saatlerde Grup S'de daha fazla olmak üzere anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$) (Grafik 3). Bu zamansal artışlara paralel olarak analjezik isteği (DEM) her iki grup arasında değerlendirildiğinde 1. ve 12. saatlerde Grup S'de Grup K'ya göre arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Hastaya analjezik sunumu (DEL) 1., 2., 6. ve 12. saatlerde yine Grup S'de daha fazla bulundu (Tablo 3). Morfin tüketimi açısından 12. ve 24. saatler arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Gruplar sedasyon açısından değerlendirildiğinde Grup K'da sedasyon skorları tüm ölçüm zamanlarında diğer gruba göre daha yüksek olup 0., 1., 2. ve 6. saatlerdeki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ancak sedasyon skorlarının 24. saatte eşitlendiği görüldü ($p<0.05$) (Grafik 4).



Grafik 3: Grupların postoperatif toplam morfin tüketimleri.

* $p<0.05$, gruplar arası

Yan etkiler bulantı ve kusma açısından karşılaştırıldığında Grup S'de daha fazla olduğu görüldü ve bulantı açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). Oral sekresyonlar, kötü rüya görme, çift görme, halüsinasyonlar ve ajitasyon açısından ise gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Postoperatif 24-48. saatler arası ek analjezik gereksinimi Grup S'de daha fazla görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Grup K: %36,4; Grup S: %43.5) ($p>0.05$).

Gruplar hasta memnuniyeti açısından değerlendirildiğinde postoperatif 24. saatte Grup K'da 8 hasta (%36.4), Grup S'de 1 hasta (%4.3), postoperatif 48. saatte ise Grup K'da 7 hasta (%31.8), Grup S'de 1 hasta (%4.3) tarafından mükemmel değerlendirilmesi yapıldı ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 5).

Tartışma

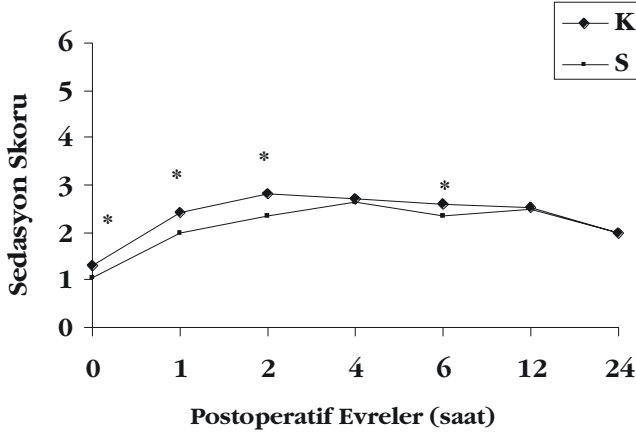
Opioidlerin yüksek dozlarına rağmen analjezide etkisiz kalabilmesi opioidlere tolerans gelişmesi ile ilgili bulunmuştur. NMDA reseptör aktivasyonu opioidlere akut tolerans gelişimini kuvvetlendirebildiğinden, patolojik ağrı ve opioid toleransının bir NMDA reseptör antagonisti olan ketamin ile

Tablo 3: HKA analjezik istek ve sunum değişimleri.

	Grup K		Grup S	
	DEL	DEM	DEL	DEM
1. saat	1.9±0.2*	14.5±3.9*	2.6±0.2	28.4±3.9
2. saat	3.8±0.3*	25.2±6.1	4.9±0.3	40.3±6
4. saat	6.5±2.2	32.4±7.3	8.3±0.6	48.1±7.1
6. saat	8.4±0.8	36.1±7.8	10.7±0.7	56.6±7.6
12. saat	11.2±1.2*	40.5±8.1*	15.6±1.2	64.7±7.9
24. saat	19.2±2.4	58.5±9.4	25.1±2.4	81.8±9.2

Ort. ± SD, $p<0.05$ gruplar arası

DEL: analjezik sunumu, DEM: hasta analjezik isteği



Grafik 4: Grupların postoperatif sedasyon skorları.

* $p < 0.05$, gruplar arası

durdurulabileceği düşünülmektedir (Trujillo et al. 1994).

Klinik çalışmalar, insanlarda opioidlere akut tolerans gelişiminin 24 saatten sonra geliştiğini göstermektedir (Trujillo et al. 1994, Mc Quay et al. 1981). Hayvanlarda oluşturulan ağrı modelleriyle opioidlere hızlı akut tolerans gelişimi gösterilmiştir (Kissin et al. 2000, Miyamoto et al. 2000, Kissin et al. 1991). Bununla birlikte opioidlere akut tole-

rans gelişiminin kısa etkili opioid analjezik kullanımıyla (alfentanil, remifentanil) insanlarda da çok daha hızlı gelişebileceği gösterilmiştir (Guignard et al. 2000, Vinik et al. 1998). Gönüllüler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada remifentanil infüzyonu ile saatler içerisinde akut tolerans gelişebileceği gösterilmiştir (Vinik et al. 1998). Guignard ve arkadaşlarının perioperatif dönemde remifentanil ve desfluran kullanılan 50 hastada yaptıkları bir çalışmada, postoperatif analjezi için morfin kullanılmıştır (Guignard et al. 2000). Çalışmanın sonucunda perioperatif dönemde yüksek doz remifentanil kullanılan grupta postoperatif morfin tüketimi artmış olarak saptanmış ve bu da remifentanilin hızlı akut opioid toleransı oluşmasına ve hiperaljeziye bağlanmıştır.

Ketamin 30 yıldan fazla süredir klinik kullanımda olmasına rağmen psikomimetik yan etkilerinden dolayı anestezi pratiğinde tam yerini bulamamıştır. Bu eski ilacın NMDA reseptör antagonisti olduğu ve NMDA kanallarında fensiklidin reseptörlerine bağlanarak glutamat aktivasyonunu non-kompetitif olarak inhibe ettiği bilinmektedir. Birçok ağrı tipi primer afferent nöronların, özellikle de C polimodal nosiseptörlerin uyarımı ile başlar. Cer-

Tablo 4: Postoperatif yan etkilerin gruplara göre dağılımı.

	24. saat		48. saat	
	Grup K (n=22) n (%)	Grup S (n=23) n (%)	Grup K (n=22) n (%)	Grup S (n=23) n (%)
Bulanti	13 (%59)	19 (%82.6)*	0	2 (%8.6)
Kusma	3 (%13.6)	8 (%34.8)	0	0
Oral sekresyonlarda artış	0	0	0	0
Kötü rüya	0	0	0	2 (%8.6)
Çift görme	1 (%4.5)	0	0	0
Halüsinasyon	0	0	0	0
Ajitasyon	0	0	0	0

* $p < 0.05$ gruplar arası

Tablo 5: Postoperatif 24. ve 48. saatlerde hasta memnuniyeti değerlendirmeleri.

	24. saat		48. saat	
	Grup K (n=22) n (%)	Grup S (n=23) n (%)	Grup K (n=22) n (%)	Grup S (n=23) n (%)
0	-	3 (13)	-	3 (13)
1	3 (13.6)	11 (50)	-	1 (4.3)
2	2 (11)	16 (69.6)	15 (68.2)	18 (78.3)
3	8 (36.4)	1 (4.3)	7 (31.8)	1 (4.3)

Değerler hasta sayısı ve yüzde olarak verilmiştir.
3= mükemmel, 2= iyi, 1= orta, 0= kötü.

rahi insizyon alanında primer hiperaleji oluşurken, komşu bölgelerde sekonder hiperaleji ve alodini oluşur. Uzamış sensoryal afferent aktivasyon NMDA reseptörlerini aktive eden glutamat ile ilgilidir. Bu aktivasyon santral hiperalejiye (wind-up) neden olur. Ketaminin NMDA reseptör antagonizması wind-up'ı önler (Edwards et al. 1993, Reich et al. 1989).

Ketaminin postoperatif dönemde intravenöz opioidler ile birlikte infüzyonu ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (Subramaniam et al. 2004). Bu konu ile ilgili çalışmalar tarandığında toplam yedi çalışmadan dört tanesinde ağrı skorları ve analjezik tüketimlerinde azalma saptanırken, üç tanesinde farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda VAS skorları açısından elde ettiğimiz veriler Adriaenssens ve arkadaşlarının çalışmalarına benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada postoperatif dönemde aynı dozda ketamin infüzyonu uygulanmış, özellikle birinci saatte istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, diğer saatlerde de VAS skorlarının ketamin uygulanan grupta daha iyi olduğu saptanmıştır (Adriaenssens et al. 1999). Guillou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise subanestezi fakat daha düşük dozda (ilk 24 saat 2 mg/kg/dk, ikinci 24 saat 1 mg/kg/dk) ketamin infüzyonu uygulanarak daha az morfin tüketimiyle benzer VAS skorları elde edilmiştir (Guillou et al. 2003). Düşük dozlarda uygulanan ketaminin (1-2 mg/kg/dk) NMDA reseptörlerine daha spesifik olduğu bildirilmiştir (Guillou et al. 2003). Bizim çalışmamızda olduğu gibi daha yüksek dozda uygulanan ketaminin ise opioid reseptörleri üzerinden de analjezik etkinlik gösterebileceği bildirilmiştir (White et al. 1982). Çalışmamızda daha iyi VAS skorlarına ulaşmamızı morfin-ketamin kombinasyonunun additif ve sinerjistik etkisi ile açıklayabilmekteyiz.

Çalışmamızda VAS skorlarının anlamlı olarak daha iyi saptanması yanında değerlendirilen tüm zamanlarda ketamin uygulanan grupta, morfin tüketiminin daha az olduğu saptandı. Adriaenssens ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada morfin tüketiminin ilk 12 saatte benzer, 24, 36, 48. saatlerde ketamin uygulanan grupta daha az olduğu saptanmıştır (Adriaenssens et al. 1999). Burada dikkat edilmesi gereken bir nokta bu çalışmada perioperatif dönemde fentanil, bizim yaptığımız çalışmada ise remifentanil kullanıldığıdır. Daha önce de belirttiğimiz gibi normalde opioidlere akut tolerans gelişimi genellikle 24 saatten sonra olmakla birlikte remifentanil, alfentanil gibi kısa etkili opioid analjezikler hızlı bir şekilde opioid toleransı oluşturabilmektedir. Yine Guillou ve ar-

kadaşları tarafından abdominal cerrahi geçiren toplam 93 hastada yapılan bir çalışmada postoperatif dönemde 41 hastaya ketamin ve morfin, 52 hastaya morfin infüzyonu HKA ile uygulanmıştır (Guillou et al. 2003). Bu çalışmada ketamin infüzyon dozları ilk 24 saat için 2 mg/kg/dk, ikinci 24 saat için ise 1 mg/kg/dk olarak belirlenmiştir. Her iki grup arasında benzer VAS skorlarıyla birlikte morfin tüketiminin ketamin uygulanan grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu etki ketaminin NMDA reseptörlerini bloke edip hiperalejiyi önlemesine bağlanmıştır.

Yaptığımız çalışmada morfin tüketimi kümülatif olarak değerlendirildiğinde ketamin grubunda anlamlı olarak daha az olduğu tespit edilmiş olmakla birlikte istatistiksel olarak 12. ve 24. saatler arasında morfin tüketimi arasında fark bulunmadı. Bu nedenle bu çalışmada ketamin kullanarak akut opioid toleransının önlenip önleyemeyeceği konusunda net bir görüş ortaya koyamamaktayız. Bu konuda yapılan çalışmalar da farklı sonuçlar içermektedir. Cortinez ve arkadaşlarının yaptığı ve jinekolojik operasyon geçiren 60 olguyu içeren çalışmada iki gruba ayrılan hastalarda, intraoperatif analjezi bir grupta yüksek doz remifentanil, diğer grupta düşük doz remifentanil ve sevofluran ağırlıklı olarak sağlanmış, postoperatif morfin tüketiminde giderek artan bir fark saptanmamış ve akut opioid toleransı gösterilmemiştir (Cortinez et al. 2001). Guignard ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise intraoperatif olarak remifentanil ve desfluran bazlı anestezinin postoperatif morfin tüketimi üzerine etkisi karşılaştırıldığında; remifentanil grubunda postoperatif morfin tüketimi desfluran grubuna göre iki kat fazla bulunmuş, bu da akut opioid toleransına bağlanmıştır (Guignard et al. 2000). Çalışmamızda 12. ve 24. saatler arasında morfin tüketiminde istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya konmasa da morfin tüketiminin azaldığı görülmüştür. Hasta sayısı artırılarak ve perioperatif dönemde farklı dozlarda remifentanil alan gruplar oluşturularak bu konuda daha net değerlendirmelerin yapılabileceği görüşündeyiz.

Ketamine bağlı olarak deliryum ve halüsinasyonlar gibi istenmeyen psikolojik reaksiyonlar gözlemlenebileceği bildirilmiştir (Donatru et al. 1992). Edwards ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yaşlı olgularda ketaminin morfinle beraber 20 mg/saat kullanıldığı grupta %10 olguda oldukça kötü rüyalar görülmesi nedeniyle infüzyon kesilmek zorunda kalınmıştır (Edwards et al. 1993). Reeves ve arkadaşları tarafından 71 hastada yapılan çalışmada ketaminin postoperatif analjeziye katkısı olmadığı ve kötü rüya ve halüsinasyon görüldü-

ği belirtilmiştir (Reeves et al. 2001). Bu çalışmada ortalama 3.2 mg/saat ketamin kullanılırken, bizim çalışmamızda 2.5 mg/kg/dk infüzyon yani ortalama 70 kg olan bir hasta için 10 mg/saat ketamin kullanıldı. Reeves ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada bizim kullandığımız dozun üçte biri kadar dozda ketamin kullanılmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ketamin grubunda kötü rüya ve halüsinasyon görme gibi yan etkiler daha fazla görülmüştür (Reeves et al. 2001). Çalışmamızda halüsinasyon görülmesi ve 48 saat içerisinde sadece morfin uygulanan grupta iki hastanın kötü rüya gördüğünü belirtmesinin, kullandığımız ketamin dozunun düşük ve dolayısıyla psikomimetik yan etkileri oluşturmayacak düzeyde olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Hasta memnuniyetinin de ketamin uygulanan grupta daha iyi olması, daha iyi VAS skorlarına ve daha az bulantı-kusma görülmesine bağlanabilir.

Sonuç olarak; postoperatif analjezide ketaminin diğer opioid analjeziklere ek olarak kullanımının opioid dozunu azalttığını, daha az opioidle daha iyi VAS skorları ve hasta memnuniyeti sağladığını tespit ettik. Bu etkilerin santral sensitizasyonu önleyerek ya da morfine additif veya sinerjistik etkisi sonucu geliştiği düşünülmektedir.

Düşük doz ketamin infüzyonunun ciddi yan etkilere yol açmayacağı ve opioidlere ketamin gibi bir NMDA antagonisti eklenmesinin analjezik etkinliği yeterli olmayan postoperatif dönemde kullanılabilir etkin bir yöntem olduğu görüşündeyiz.

Kaynaklar

Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hofman VLH, Mertens E, Adriaenssens HF: Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999; 83: 393-396.

- Cortinez LI, Brondeß V, Munoz HR, Guerro ME: No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 866-869.
- Dickenson AH: NMDA receptor antagonists: interaction with opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 112-115.
- Donatruie P, Pineen P, Howard B, Jhonson K, Gregory GA: Emergency delirium following oral ketamine. *Anesthesiology* 1992; 77: 3.
- Edwards ND, Fletcher A, Cole JR, Peacock JE: Combined infusions of morphine and ketamine for postoperative pain in elderly patients. *Anaesthesia* 1993; 48: 124-127.
- Guignard B, Bossard AE, Coste C: Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93: 409-417.
- Guillou N, Tanguy M, Sequin P, Branger B, Campion JP, Malledant Y: The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care units patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003; 97: 843-847.
- Kissin I, Bright CA, Bradley EL Jr: The effect of ketamine on opioid induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations?. *Anesth Analg* 2000; 91: 1483-1488.
- Kissin I, Brown PT, Robinson A, Bradley EL: Acute tolerance in morphine analgesia: continuous infusion and single injection in rats. *Anesthesiology* 1991; 74: 166-171.
- Mc Quay HJ, Bullinghah RES, Moore RA: Acute opiate tolerance in man. *Life Sci* 1981; 28: 2513-2517.
- Miyamoto H, Saito Y, Kirihara Y: Spinal coadministration of ketamine reduces the development of tolerance to visceral as well as somatic antinociception during spinal morphine infusion. *Anesth Analg* 2000; 90: 136-141.
- Reeves M, Lindholm DE, Myles PS, Fletcher H, Hunt JO: Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a double-blinded randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2001; 93: 116-120.
- Reich DL: Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 1989; 36: 186-197.
- Subramaniam K, Balachundhar S, Steinbrook RA: Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004; 99: 482-495.
- Trujillo KA, Akil H: Inhibition of opiate tolerance by nociceptive N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Brain Res* 1994; 633: 178-188.
- Vinik RH, Kissin I: Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg* 1998; 86: 1307-1311.
- White PF, Way WC, Trevar AJ: Ketamine it's pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 11.