

Postoperatif ağrı sadece nosiseptif ağrı mıdır?

Is postoperative pain only a nociceptive pain?

Dilek CEYHAN,¹ Mehmet Sacit GÜLEÇ¹



Özet

Cerrahi geçiren hastaların dörtte üçünde akut ağrı gelişmektedir. Bu ağrının büyük bir kısmında kronik ağrı şekline dönüşmektedir. Postoperatif ağrının tedavisi günümüzde opioid ağırlıklı olarak yapılmaktadır. Ancak başarılı sonuçlar alınamamaktadır. Postoperatif ağrı cerrahi girişim nedeniyle oluşan doku hasarı ve kas spazmın birlikte olduğu bir ağrı olarak tanımlanmaktadır. Ancak postoperatif ağrı oluşum mekanizmalarında periferik ve santral sensitizasyonun gösterilmesi, postoperatif ağrı tedavisi için antikonvülzan ilaçların kullanılması ve elde edilen başarılı sonuçlar postoperatif ağrı pür nosiseptif bir ağrı mıdır sorusunu gündeme getirmektedir. Yine her cerrahi işlem de bir sinir hasarı söz konusu olduğuna göre postoperatif ağrının nöropatik ağrı karakterleri taşıması şaşırtıcı olmamalıdır. Tüm bunların ışığında postoperatif ağrıyı pür bir ağrı olarak değerlendirmek yerine nosiseptif, enflamatuvar ve nöropatik komponentleri olan kombine bir ağrı olarak tanımlamak daha doğru olacaktır. Uygulanacak tedavide tüm bu komponentleri kapsayacak şekilde planlanmalıdır.

Anahtar sözcükler: Gabapentin; nöropatik ağrı; postoperatif ağrı; pregabalın.

Summary

More than 75% of patients undergoing surgery suffer from acute pain. Most of this pain transforms into chronic pain. Currently, treatment of postoperative pain is based mainly on opioids, but results are not quite satisfactory. Postoperative pain is defined as a condition of tissue injury together with muscle spasm after surgery. Recently, peripheral and central sensitization has been shown within the mechanisms of postoperative pain generation. Accordingly, anti-convulsive drugs have been used successfully for the treatment of postoperative pain. Therefore, the issue of whether postoperative pain is purely a nociceptive pain remains a topic of debate. Considering that every surgical intervention might result in a nerve injury, it is not surprising to find neuropathic pain features within the postoperative pain itself. In light of these findings, it would be more precise to define postoperative pain as a combination of inflammatory and neuropathic components instead of as pure pain. Thus, the appropriate postoperative treatment should be planned involving both of these components.

Key words: Gabapentin; nociceptive pain; postoperative pain; pregabalın.

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, Eskişehir

¹Department of Anesthesiology and Reanimation, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskişehir, Turkey

Başvuru tarihi - 10 Şubat 2010 (Submitted - February 10, 2010) Düzeltme sonrası kabul tarihi - 12 Mart 2010 (Accepted after revision - March 12, 2010)

İletişim (Correspondence): Dr. Dilek Ceyhan. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 26100 Eskişehir, Turkey.

Tel: +90 - 222 - 239 90 52 **e-posta (e-mail):** drdcetinkaya@mynet.com

Çok sayıda yeni ilaç, teknik ve çalışma bulunmasına rağmen akut postoperatif ağrının üstesinden gelmek mümkün olamamaktadır. Cerrahi geçiren hastaların yaklaşık dörtte üçünde akut ağrı gelişmektedir ve bunların %80'inde ağrı orta ve yüksek şiddette olmaktadır.^[1,2] Postoperatif ağrı özellikle torakotomi, üst batin cerrahisi ve radikal kanser cerrahileri gibi majör cerrahi girişimlerden sonra kontrolü zor, solunum, kardiyovasküler, endokrin, immün, gastrointestinal ve lokomotor sistemler üzerine etkileri nedeniyle hasta konforunu bozan, morbidite hatta mortaliteyi arttıran ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ağrılı bir uyaran duyuşal sinir uçlarında algılanarak elektriksel aktiviteye dönüştürülür. Daha sonra bu elektriksel aktivite A delta (miyelinli-hızlı iletim) ve C sinir lifleri (miyelinsiz-yavaş) ile sinir sistemine iletilir. İleti için ilk bağlantı noktası spinal kordun arka boynuzundadır. Ağrı buradan üst merkezlere iletilir. Ağrının algılanması (persepsiyon) ise talamusta olmaktadır.

Ağrı iletimi çeşitli yerlerde modülasyona uğramaktadır. Periferde oluşan modülasyon doku hasarı sonucu substans P, glutamat, bradikinin, histamin, prostoglandinler ve serotonin gibi nörotransmitterlerin salınımı sonucunda olmaktadır. Cerrahinin oluşturduğu doku hasarı ve enflamasyon tekrarlayıcı ağrılı stimuluslar oluşturur. Spinal korda ulaşan ileti inhibitör ya da eksitator nörotransmitterler yolu ile modüle edilmektedir. Bazı impulslar segmental refleks cevapları provoke etmek için anterior ve anterolateral boynuzlara geçer. Diğerleri ise spinotalamik ve kortikal cevapları oluşturdukları üst merkezlere iletilir. Direkt ya da indirekt yoğun nosiseptörlerin aktivasyonu C lifleri yoluyla spinal kordda fasilasyon, ağrılı veya sensoriyal uyarılara artmış cevapların oluşumu; santral sensitizasyon ile sonuçlanır. Santral sensitizasyon MNDA glutamat reseptör iyon kanallarındaki magnezyumun ayrılması yoluyla oluşur.^[3]

Cerrahi nedeniyle oluşan segmental cevaplar iskelet kas tonusunda artma, spazm ve bununla bağlantılı olarak oksijen tüketiminde ve laktik asitte artmadır. Suprasegmental refleks cevaplar ise sempatik tonusta artış ve hipotalamik stimülasyon oluşumudur. Bugün de geçerliliğini koruyan bu bilgiler bize postoperatif ağrının cerrahi girişim nedenli doku hasarı

ve kas spazmının birlikte oluşturduğu nosiseptif bir ağrı olduğunu göstermektedir.

Postoperatif dönemdeki ilk yedi günde görülen ağrı akut ağrı, yedi günü geçerse uzamış ağrı, üç aydan uzun sürerse kronik postoperatif ağrı ya da dirençli postoperatif ağrı olarak tanımlanır. Akut ağrı nosiseptif ağrıdır. Bu akut ağrının kronikleşmesinin sıklığı çeşitli çalışmalarda %5-60 olarak bildirilmektedir.^[4,5]

Kronik postoperatif ağrı büyük cerrahi girişimler (amputasyon, kalça replasmanı vb.) sonrası gelişebileceği gibi küçük cerrahi (henioplasti vb.) girişimler sonrası da olabilir.^[6] İlk 24 saat içinde çok şiddetli ağrısı olanlarda, mastektomi operasyonu geçiren genç bayan hastalarda, özellikle kadın hastalarda, akut ağrının yetersiz tedavisi sonucunda kronik postoperatif ağrı daha sıklıkla görülmektedir. Yine genetik yatkınlıkta bildirilmektedir. Bunun yanında cerrahi işlem sırasında gelişen sinir hasarı da kronikleşmede etkili görülmektedir.

Postoperatif ağrının tedavisi için opioidler, nonsteroid antienflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, epidural ya da perinöral yolla lokal anestezi ve opioid uygulamaları sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Ancak bu yöntemler pek çok hastada özellikle kronik postoperatif ağrıya yetersiz kalmaktadır. Son yıllarda gabapentin ve pregabalin postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.^[7] Her iki ilaçta anti-konvülzan olarak piyasaya sunulmuş, ancak nöropatik ağrı üzerine etkileri görüldükten sonra bu amaçla kullanımları yaygınlaşmıştır. Postoperatif dönemde ağrı şiddetine, morfin tüketimine, hareket ağrısına, kronik postoperatif ağrı oluşumuna, intraoperatif ve postoperatif pek çok parametreye etkilerinin, preemtif özelliğinin araştırıldığı pek çok çalışma vardır. Bu çalışmalarda kullanılan gabapentin dozları 300-1200 mg, pregabalin dozları ise 50-300 mg arasında değişmektedir. Çoğunda tek doz olarak kullanılmıştır. Çalışmaların pek çoğunda gabapentin veya pregabalinin opioid gereksinimini önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir.^[8,9] Uzun süreli ilaç kullanımı (2-10 gün) ve uzun süreli takibin (1-3 ay) olduğu 3 çalışmada kronik nöropatik ağrı insidansının gabapentin kullanan histerektomi ve mastektomili olgularda daha düşük olduğu gözlenmiş, bir çalışmada ise fark olmadığı bildirilmiştir.^[10-12]

Tüm bu çalışmaların ışığında postoperatif ağrı nöropatik ağrı mıdır ya da en azından nöropatik komponentler de içeren bir ağrı mıdır sorusu akla gelmektedir.

Bilindiği gibi nöropatik ağrı mekanizmaları periferik sensitizasyon, ektojik deşarj, A β liflerinin organizasyonu, santral sensitizasyon ve spinal kordtaki inen modülatuvar ağrı yollarındaki değişiklikleri kapsamaktadır. Bir periferik sinir ya da doku hasarından sonra ortaya çıkan enflamatuvar mediyatörler siniri aktive ederek primer hiperaljeziye yol açarlar. Ayrıca enflamatuvar mediyatörlere ve sitokinlere yanıt olarak SP (substans P) ve CGRP (*calcitonin gene related peptide*) salgılanır. Bu maddeler sonucu sinir ucunda oluşan depolarizasyon dalgası proksimale doğru giderken akson refleksi yoluyla aynı sinire ait diğer hasarsız sinir uçlarında da yayılarak bu bölgelerde de SP ve CGRP salgılanmasına neden olur. Bu maddeler yine mast hücrelerinden histamin salgılatarak hiperaljezinin yayılmasına (sekonder hiperaljezi) neden olur.^[13] Bu artmış duyarlılık reseptörlerin uyarılma eşiklerini düşürerek spontan ağrı oluşumuna neden olabilir. Nosiseptörlerin santral sonlanmaları spinal kordun arka boynuzunda olur. Buraya ulaşan depolarizasyon dalgası yüksek voltajlı kalsiyum kanallarını (VGCC) uyarır. Kalsiyum salınımı sinaptik aralığa nörotransmitter salınımına yol açar. Bu nörotransmitterlerin etkileri sonucu arka boynuz süperfiyel nöronlarının uyarılabilirliği artar. Periferde ağrı olarak algılanan bu durum santral sensitizasyondur.^[14] Arka boynuzda gelen inputlar normalde bir aksiyon potansiyeli oluşturabilecek düzeyde değildir, ancak santral sensitizasyon sonrası bunlar kolaylıkla aksiyon potansiyeli oluştururlar.^[15] Santral sensitizasyonun yol açtığı arka boynuz nöronlarının aktivasyonu saniyeler içerisinde ortaya çıkar ve kalıcı olabilir. Hatta stimulus çok düşük düzeylerde bile sürse santral sensitizasyon kalıcı hale geçebilir.^[16]

Postoperatif ağrı oluşumunda da periferik ve santral sensitizasyon mekanizmalarının görülmesi, cerrahi sonucunda hiperaljezi, hiperestezi ve hipoestezi gibi komponentlerin bulunması nedeniyle postoperatif ağrıyı nöropatik komponentleri de içeren kombine bir ağrı olarak tanımlamak mümkündür.

Son yıllarda akut ağrısı bulunan hastaların nöropa-

tik ağrıdan yakındıkları gözlemlenmektedir. Akut postoperatif nöropatik ağrı olarak tanımlanan bu durumun sıklığı %1-3 olarak bildirilmektedir.^[17]

Bu olguların %78'i postoperatif altı ay, %56'sında bir yıldan uzun süre nöropatik ağrı tanımlamaktadırlar. Bunun için en önemli risk faktörü cerrahi sırasında oluşan sinir hasarıdır. Amputasyon sonrası akut nöropatik ağrı görülme sıklığı %80, torakotomi sonrası ise %22-80 olarak tahmin edilmektedir.^[18] Akut postoperatif nöropatik ağrı tipik olarak yanıcı karakterde sabit bir ağrıdır. Bazen buna eşlik eden, provakasyonla ya da spontan gelebilen çakıcı tarzda bir ağrı ile tanımlanır. Allodini, hiperaljezi ve dizestezi olabilir. Bu ağrı sinir hasarından hemen sonra oluşmaya başlayabilir ve operasyondan saatler ya da birkaç gün sonra ortaya çıkar.

Akut postoperatif nöropatik ağrının yarısından fazlası kronik nöropatik ağrıya dönüşebilmektedir.^[18] Akut postoperatif nöropatik ağrının kronikleşmesi için preoperatif, intraoperatif ve postoperatif prediktif faktörlerden bahsedilmektedir. Genç yaş, cerrahi öncesi ağrı olması, malignite, enfeksiyon ve tekrarlayan cerrahi preoperatif faktörlerdir.^[19] Cerrahi sırasında sinir hasarı, kompleks cerrahi yaklaşımlar ya da postoperatif dönemde tedavi edilmeyen şiddetli ağrılar, radyoterapi ve kemoterapi, anksiyete, depresyon gibi durumlar da intraoperatif ve postoperatif prediktif faktörleri oluşturmaktadır.

Tüm cerrahi işlemde bir kesi yapılmaktadır. Bu da küçükte olsa bir sinir hasarına yol açmaktadır. Bu hasarların hepsi nöropatik ağrıya neden olmamaktadır. Ancak torakotomi sırasında interkostal sinirlerin hasarlanması, ortopedi operasyonlarındaki traksiyon, pozisyon ya da direk travma sonrasında oluşan sinir hasarları veya meme cerrahisinde aksiler diseksiyonda brakial pleksus hasarı gibi durumlar nadir değildir ve bu durumlarda akut nöropatik postoperatif ağrıya neden olmaktadır.

Acaba postoperatif ağrı nöropatik ağrı mıdır sorusuna şöyle bir cevap vermek mümkündür. Postoperatif ağrı pür nosiseptif bir ağrı olarak tanımlanamamalıdır. Nosiseptif, enflamatuvar ve nöropatik komponentleri de olan kombine bir ağrıdır. Dolayısıyla postoperatif ağrı yönetiminde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi

Postoperatif ağrının tedavisi ağrının yeterli kontrolü, cerrahiye bağlı stres yanıtının ortadan kaldırılması, erken dönemde hastaneden çıkış ve hızla normal yaşama dönüşünün sağlanmasını içermelidir.^[2] Tedavi, farmakolojik yöntemler, nonfarmakolojik yöntemler ve reyonel teknikleri içermektedir.

Nonfarmakolojik yöntemler TENS, relaksasyon teknikleri, müzik terapisi, akupunktur ve hipnozdur. Bu yöntemler ancak farmakolojik ve reyonel tekniklerle kullanıldıklarında faydalıdır.

Farmakolojik ajanlardan en sıklıkla opioidler, NSAİ ilaçlar, parasetamol ve ketamin kullanılmaktadır. Parasetamol ve NSAİ ilaçlar tek başlarına hafif ve orta dereceli ağrılarda etkilidir. Ayrıca orta ve şiddetli ağrılarda opioidlerle kombine olarak kullanılmaktadırlar. Opioid tüketiminde azalma gibi yararlı etkileri mevcuttur.^[20] Ancak hemostaziste uzama, renal disfonksiyon, gastrointestinal hemoraji ve kemik iyileşmesi üzerine etkileri gibi yan etkileri mevcuttur. Bunlar kullanımlarını kısıtlamaktadır.^[21]

Postoperatif ağrının tedavisinde en sık tercih edilen ajanlar opioidlerdir. Zayıf opioidlerden tramadol ve meperidin, güçlü opioidlerden de fentanil ve morfinin kullanımı yaygındır. Bu ajanların ağrıyı önlemede yetersiz kaldığı durumlarda ise reyonel teknikler kullanılmaktadır. Spinal, epidural blok ve/veya kateter ya da perinöral kateter yerleştirmek suretiyle ağrı önlenmeye çalışılmaktadır. Ancak bu işlemler özel bilgi, deneyim, malzeme gerektirmeleri yanında oldukça pahalı işlemlerdir. Bu durumlarda kullanımlarını kısıtlamaktadır.

Cerrahiye gidecek olan hastalarda ağrılı uyarı gelmeden yani cerrahi insizyondan önce etkili bir analjezi sağlanırsa ya da periferik ve santral sensitizasyon engellenebilirse teorik olarak postoperatif analjezik ihtiyacı önemli ölçüde düşecektir. Bu durum preempitif analjezi olarak tanımlanmaktadır. Bu amaçla periferik sensitizasyonu engellemek üzere postoperatif dönemde NSAİ ilaçlar,^[22] nosiseptif uyarının iletimini engellemek için periferik ve nöroaksiyel bloklar,^[23] santral modülasyon için sistemik ve nöroaksiyel opioidler,^[24] ketamin gibi NMDA antagonistleri,^[25] antikonvülzanlar, $\alpha 2$ agonistler,^[26] antidepresanlar^[27] ve daha pek çok ajan ve yöntem kul-

lanılmıştır. Deneysel olarak iyi sonuçlar alınan preempitif analjezi uygulamalarından klinik çalışmalarda istenilen fayda yeterince sağlanamamıştır. İstenilen başarıya ulaşılamaması genellikle preoperatif dönemde tek doz ve tek ilaç uygulamasına bağlanmıştır. Cerrahi insizyonla başlayan ağrının perioperatif dönemde de devam eden dinamik bir süreçtir, bu yüzden tek doz sensitizasyonu engellemede yetersiz kalmaktadır. Çünkü tek ilaç ya da sensitizasyon süreçlerindeki tek bir noktayı hedef alan uygulamalar periferik veya santral sensitizasyon tek bir madde ya da tek bir yol üzerinden gerçekleşmediği için yetersiz kalabilmektedir.

İnsizyonun oluşturduğu nosisepsiyon ve nöronal hipersensitivite sensitize nosiseptörlerin afferent dallarıyla devam ettirilir. Bu da nosiseptif girişlerin perioperatif periyotta da devam ettiğini, yani santral sensitizasyonun perioperatif dönemde de oluşabileceğini gösterir. Bu durumda postoperatif dönemde hiperalji olmaması için analjezinin zamanlamasından çok süresi ve etkinliği önem kazanır.^[28] Analjezi uygulamalarının postoperatif dönemde analjezi ve antihiperaljezi oluşturabilmeleri için bu şartları sağlamaları gerektiği prelinik ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir.^[29,30] Postoperatif dönemdeki santral sensitizasyonu engellemek için yapılan bu yaklaşım preventif analjezi olarak adlandırılmaktadır.^[31] Preventif tedavi için preoperatif dönemde pek çok ilaç ve yöntem denenmiştir. Bu amaçla gabapentin/pregabalin gibi antikonvülzanların kullanımı ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Sistemik gabapentin kullanımı ile kronik postoperatif ağrı oluşumunda, opioid tüketiminde ve hiperaljezide azalma gözlenmiştir.^[32,33]

Gabapentinin postoperatif ağrı için kullanıldığı çalışmaların meta-analizinde ilk 24 saat içinde istirahat ağrısında ağrı skorunda %27-39 azalma gözlenmiştir. İlk 12 saatte hareket ağrı skorunda ise %18-28 azalma tespit edilmiştir.^[1]

Agarwal ve arkadaşları laparoskopik cerrahi uygulanacak hastalara cerrahi öncesi tek doz 150 mg pregabalin vermişlerdir. Bu doz ile postoperatif ağrıyı daha iyi kontrol ettiklerini ve hastaların fentanil tüketimlerinde azalma olduğunu belirtmişlerdir.^[34]

Tüm bunların ışığında postoperatif ağrı yönetimi nosiseptif, enflamatuvar ve nöropatik komponentle-

ri içerecek şekilde yapılmalıdır. Bu durum hastanın daha rahat olmasının yanında ağrının kronikleşmesini önlemek açısından da gereklidir. Ağrı tedavisine preoperatif dönemde başlanması ağrı kontrolünde daha başarılı olunmasını sağlar. Nosiseptif ağrı tedavisi için NSAİ ilaçlar ve opioid kombinasyonuna NMDA reseptör antagonisti ya da antikonvülzan eklenerek ağrının kronikleşmesi önlenmeye çalışılmalıdır. Akut postoperatif tedavide ise antikonvülzan veya antidepresan kullanılması gerekmektedir. Kronik nöropatik ağrı da ise antikonvülzan veya antidepresan kullanımı kaçınılmazdır.

Kaynaklar

1. Peng PW, Wijesundera DN, Li CC. Use of gabapentin for perioperative pain control - a meta-analysis. *Pain Res Manag* 2007;12(2):85-92.
2. Pyati S, Gan TJ. Perioperative pain management. *CNS Drugs* 2007;21(3):185-211.
3. Lake APJ. Chronic post-surgical pain: prevention remains better than cure. *Int J Anesthesiol* 2008;15:2.
4. Gehling M, Scherit CE, Niebergall H, Kocaoğlu E, Tryba M, Geiger K. Persistent pain after elective trauma surgery. *Acute Pain* 1992;2:110-4.
5. Tasmuth T, Kataja M, Blomqvist C, von Smitten K, Kalso E. Treatment-related factors predisposing to chronic pain in patients with breast cancer--a multivariate approach. *Acta Oncol* 1997;36(6):625-30.
6. Akaya T, Özkan D. Chronic postsurgical pain. *Ağrı* 2009;21(1):1-9.
7. Gilron I. Review article: the role of anticonvulsant drugs in postoperative pain management: a bench-to bedside perspective. *Can J Anaesth* 2006;53(6):562-71.
8. Mikkelsen S, Hilsted KL, Andersen PJ, Hjortsø NC, Enggaard TP, Jørgensen DG, et al. The effect of gabapentin on postoperative pain following tonsillectomy in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50(7):809-15.
9. 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(10):986-9.
10. Fassoulaki A, Stamatakis E, Petropoulos G, Sifaki I, Hassiakos D, Sarantopoulos C. Gabapentin attenuates late but not acute pain after abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23(2):136-41.
11. Fassoulaki A, Triga A, Melemenis A, Sarantopoulos C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2005;101(5):1427-32.
12. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002;95(4):985-91.
13. Coutaux A, Adam F, Willer JC, Le Bars D. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. *Joint Bone Spine* 2005;72(5):359-71.
14. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003;26(12):696-705.
15. Woolf CJ, King AE. Subthreshold components of the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat lumbar spinal cord. *J Neurophysiol* 1989;62(4):907-16.
16. Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ. Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. *Pain* 1992;51(2):175-94.
17. Schug SA. Is neuropathic pain an acute problem? *Acute Pain* 2002;4(2):43.
18. Hayes C, Brown S, Lantry G, Burstal R. Neuropathic pain in the acute pain service: a prospective survey. *Acute Pain* 2002;4(2):45-8.
19. Yogasakaran S, Menzes F. Acute neuropathic pain after surgery: Are we treating them early/late? *Acute Pain* 2005;7:145-9.
20. Ballantyne JC. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for acute pain management. *Probl Anesth* 1998;10:23.
21. Souter AJ, Fredman B, White PF. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg* 1994;79(6):1178-90.
22. Akural EI, Salomäki TE, Tekay AH, Bloigu AH, Alahuhta SM. Pre-emptive effect of epidural sufentanil in abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2002;88(6):803-8.
23. Esmaoğlu A, Cuha Y, Boyacı A. Pre-emptive efficacy of epidural fentanyl in elective abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18(1):59-63.
24. Karaman Y, Kebapci E, Gurkan A. The preemptive analgesic effect of lornoxicam in patients undergoing major abdominal surgery: a randomised controlled study. *Int J Surg* 2008;6(3):193-6.
25. Gilibert Morell A, Sánchez Pérez C. Effect of low-dose intravenous ketamine in postoperative analgesia for hysterectomy and adnexectomy. [Article in Spanish] *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002;49(5):247-53.
26. Holthausen H, Backhaus P, Boeminghaus F, Breulmann M, Lipfert P. Preemptive analgesia: no relevant advantage of preoperative compared with postoperative intravenous administration of morphine, ketamine, and clonidine in patients undergoing transperitoneal tumor nephrectomy. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27(3):249-53.
27. Chen CC, Lin CS, Ko YP, Hung YC, Lao HC, Hsu YW. Pre-medication with mirtazapine reduces preoperative anxiety and postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2008;106(1):109-13.
28. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002;96(3):725-41.
29. Brennan TJ, Kehlet H. Preventive analgesia to reduce wound hyperalgesia and persistent postsurgical pain: not an easy path. *Anesthesiology* 2005;103(4):681-3.
30. Katz J, McCartney CJ. Current status of preemptive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002;15(4):435-41.
31. Kissin I. Preemptive analgesia: terminology and clinical relevance. *Anesth Analg* 1994;79(4):809-10.

32. Seib RK, Paul JE. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2006;53(5):461-9.
33. Dahl JB, Mathiesen O, Møiniche S. 'Protective premedication': an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48(9):1130-6.
34. Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh PK, Singh U. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 2008;101(5):700-4.