

Abdominal Histerektomi Operasyonlarında Adjuvan Ketamin ile Yara Yeri İnfiltrasyonu: Çift Kör, Randomize Kontrollü Çalışma

Wound Infiltration with Adjuvant Ketamine for Abdominal Hysterectomy: A Double-Blind, Randomized Controlled Study

Gülşay ERDOĞAN KAYHAN,^a
Murat BIÇAKCIOĞLU,^a
Mukadder ŞANLI,^a
Nurçin GÜLHAŞ,^a
Feray ERDİL,^a
Saim YOLOĞLU,^b
Mahmut DURMUŞ^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
^bBiyostatistik AD,
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Malatya

Geliş Tarihi/Received: 11.01.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 08.05.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Gülşay ERDOĞAN KAYHAN
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Malatya,
TÜRKİYE/TURKEY
dgulayer@yahoo.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmanın amacı, abdominal histerektomi operasyonu geçiren hastalarda, yara yeri infiltrasyonu için bupivakaine eklenen adjuvan ketaminin postoperatif analjezi kalitesi ve morfin tüketimi üzerine etkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çift kör ve randomize kontrollü bu çalışmaya abdominal histerektomi operasyonu planlanan, 18-65 yaş arası, 63 hasta dâhil edildi. İki hasta çalışma dışı kaldı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Çalışma gruplarından habersiz cerrah abdominal katların kapatılması esnasında derin ve yüzeysel katlara infiltrasyon uygulandı. Grup B'ye (n=31) 40 mL %0,25 bupivakain ve grup K'ya (n=30) 40 mL %0,25 bupivakain+1 mg.kg⁻¹ ketamin ile cerrahi sonunda yara yeri infiltrasyonu uygulandı. Hastalara postoperatif dönemde intravenöz morfin ile hasta kontrollü analjezi başlandı. Operasyondan sonra 48 saat süresince vizüel analog skala (VAS) skorları, analjezik tüketimi ve komplikasyonlar değerlendirildi. **Bulgular:** Gruplardaki demografik veriler, ASA, operasyon süresi ve tipi benzerdi. VAS (dinlenme, öksürük ve hareket) skorları açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu. Tüm değerlendirme zamanlarında morfin tüketimi ve hasta kontrollü analjezi talebi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Kırk sekiz saat sonunda grup B'de tüketilen toplam morfin miktarı 49±24,7 iken, grup K'da 52,0±25,4 idi. Postoperatif takiplerde hiçbir hastada halüsinasyon ya da solunum depresyonu ile karşılaşılma. Bulantı-kusma ve baş dönmesi açısından gruplar arasında fark yoktu. **Sonuç:** Total abdominal histerektomilerde postoperatif yapılan yara yeri infiltrasyon analjezisinde %0,25 bupivakaine ilave edilen 1 mg.kg⁻¹ ketaminin analjezi kalitesini iyileştirmedeği ve analjezik gereksinimini azaltmadığı kamsındayız.

Anahtar Kelimeler: Ketamin; ağrı, postoperatif; histerektomi; anestezi, lokal

ABSTRACT Objective: The aim of this present study was to evaluate the efficacy of infiltration of adjuvant ketamine on postoperative pain relief and morphine consumption after abdominal hysterectomy. **Material and Methods:** Sixty-three patients, aged 18-65 years, scheduled for abdominal hysterectomy, were enrolled in this double-blind and randomized controlled study. Two patients were excluded. Patients were divided into two groups. A surgeon, who is unaware of study groups, infiltrated deep and superficial layers of wound during closure of the abdominal wall. Group B (n=31) received wound infiltration with 40 mL of 0.25% bupivacaine and Group K (n=30) received wound infiltration with 40 mL of 0.25% bupivacaine+ketamine 1 mg.kg⁻¹ after surgery. Patient controlled analgesia with intravenous morphine was administered in the postoperative period. Visual analogue scale (VAS) values, analgesic consumptions, and complications were evaluated for 48 hours after operation. **Results:** The demographical data, ASA status, time and types of operation were similar. There were no statistical differences according to VAS (rest, coughing, and movement) between the two groups. There were no statistical differences according to morphine consumption and demand of patient controlled analgesia between the two groups. Total amount of morphine consumption was 49±24.7 in group B and 52.0±25.4 in group K. We encountered no hallucination or respiratory depression during the postoperative period. There were differences according to nausea, vomiting, and dizziness. **Conclusion:** We think that 1 mg.kg⁻¹ adjuvant ketamine does not enhance bupivacaine-induced wound infiltration and does not reduce analgesic requirement after total abdominal hysterectomy.

Key Words: Ketamine; pain, postoperative; hysterectomy; anesthesia, local

Majör jinekolojik abdominal cerrahilerde orta-şiddetli postoperatif ağrı görülür ve yüksek morfin tüketimini azaltmak için multimodal analjezi rejimi önerilmektedir.¹ Yara yerine lokal anestezi (LA) ile infiltrasyon analjezisi multimodal stratejinin önemli bir komponenti olup potent ve alana spesifik analjezi sağlar. Kolay, güvenli ve ucuz olması nedeniyle tek başına ya da regional analjezi modaliteleri ile kombine edilerek kullanılabilir. Son zamanlarda yara yeri infiltrasyon analjezisi süresini uzatmak için, kateter kullanımı, farklı doku planlarına büyük LA volümlerinin uygulanması ve LA'lara adjuvan ilaçların eklenmesi gibi yeni teknikler geliştirilmiştir.²

Ketamin N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonizması, inhibitör monoaminerjik reseptör aktivasyonu, spinal opioid reseptörler, α -2 adrenoreseptörler ve voltaj sensitif kalsiyum kanalları ile etkileşimi sayesinde antinösetif özelliği olan bir anesteziiktir. Ayrıca, lokal anestezi benzeri etkisi olduğu ve LA'ların etkilerini artırdığı ileri sürülmüştür.³⁻⁶ Subanestezi dozda ketaminin opioid analjezi potensinde artış, opioid toleransında azalma ve opioidlere bağlı hiperaljezi tedavisinde etkili olabileceği vurgulanmaktadır.⁷ Periferik uygulanan ketaminin, yukarıda bahsedilen lokal anestezi benzeri etkilerine ek olarak, C-lif aktivitesinde inhibisyon, santral sensitizasyonun önlenmesi gibi mekanizmalar ile etkili olabileceği ileri sürülmektedir.^{5,6,8,9}

Ketamin akut ağrı tedavisi için perioperatif dönemde intravenöz, epidural, subkutanöz gibi farklı yollarla, tek başına veya adjuvant olarak denenmiştir. Etkili ve güvenli olduğunun ileri sürülmesi dışında, minimal etkili ya da etkisiz olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur.^{1,8-14} Subkutanöz ya da yara yeri infiltrasyonu için daha çok orta ve minör cerrahilerde uygulanmış ve etkili olduğu bildirilmiştir.^{8,9,12,15} Majör abdominal veya jinekolojik cerrahi için kullanıldığında analjezi kalitesi ve opioid tüketimi üzerine etkisi yeterince araştırılmamıştır.

Bu çift kör, randomize kontrollü çalışmada, abdominal histerektomi operasyonu geçiren hastalarda, yara yeri infiltrasyonu için bupivakaine ek-

lenen adjuvan ketaminin analjezi kalitesi, morfin tüketimi, ek analjezik ihtiyacı ve komplikasyonlar üzerine etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospektif, kontrollü ve randomize çalışmaya etik kurul izni (Etik kurul no: 2011/183) alındıktan sonra başlandı. ASA I-II, 18-65 yaş arası, Phannenstiel insizyon ile total abdominal histerektomi ve/veya bilateral salpingo-ooforektomi operasyonu planlanan 61 hasta çalışmaya dâhil edildi. Kooperasyon kurmada güçlük yaşanan, psikiyatrik hastalığı, kronik ağrı sendromu öyküsü ve çalışma ilaçlarına alerjisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar operasyondan bir gün önce çalışma, ağrı skorlaması ve hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı konusunda bilgilendirildi ve çalışma için onayları alındı. Premedikasyon uygulanmayan hastalara operasyon masasında rutin monitörizasyon (noninvasif kan basıncı, kalp hızı, periferik oksijen saturasyonu) uygulandı ve 18 G intraket ile damar yolu açıldı. Cerrahi işlem başlamadan önce hastalar zarf yöntemiyle grup B ve grup K olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Belirlenen gruba göre çalışma ilaçları toplam volüm 40 mL olacak şekilde hazırlandı. İlaç hazırlama işlemi, çalışmaya dâhil olmayan anesteziistin önerisi doğrultusunda cerrahi hemşiresi tarafından steril olarak yapıldı.

Tüm hastalara 1,5 mg.kg⁻¹ lidokain, 2 mg.kg⁻¹ propofol, 2 µg.kg⁻¹ fentanil, 0,1 mg.kg⁻¹ vekuronyum ile standart anestezi indüksiyonu yapıldı. Yeterli anestezi derinliği sağlandığında endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesi 4 L.dk⁻¹ %50/50 O₂/N₂O içinde %2 sevofluran ile sağlandı. Gerektiğinde ek fentanil ve kas gevşetici yapıldı ve operasyon süresince yapılan ek dozlar kaydedildi.

Operasyon sonunda Grup B'ye 40 mL %0,25 bupivakain ve Grup K'ya 40 mL %0,25 bupivakain+1 mg.kg⁻¹ ketamin hidroklorür ile yara yeri infiltrasyonu yapıldı. İnfiltrasyon cerrahi insizyon hattı kapatılmadan önce peritoneal kaviteye, kaslara, cilt ve cilt-altı dokuya, çalışma gruplarından habersiz tek bir cerrah tarafından gerçekleştirildi.

Cerrahi sonrası 0,05 mg.kg⁻¹ neostigmin ve 0,02 mg.kg⁻¹ atropin ile nöromusküler blok geri döndürüldü ve inhalasyon ajanı kesildi. Ekstübasyon sonrası Modifiye Aldrete skorlaması 9 olan hastalar derlenme odasına alındı. İlk cerrahi insizyondan son cerrahi suture kadar olan zaman operasyon süresi olarak kaydedildi.

Derlenme odasında verbal rating skala (VRS; 1-yok, 2-hafif, 3-orta, 4-şiddetli) ile hastaların ağrı düzeyleri sorgulandı. Orta ve şiddetli ağrı tarifleyen hastalara 2 mg intravenöz (iv) morfin yapıldı. Ayrıca, 1 mg bolus, 10 dk kilitli kalma süresi olacak şekilde iv morfin (100 mg/100cc morfin) ile HKA başlandı. Derlenme odasındaki ve servisteki tüm takipler çalışma gruplarından habersiz anesteziist tarafından yapıldı. Postoperatif dönemde 2, 4, 6, 12, 18, 24, 36 ve 48. saatlerdeki dinlenme, öksürük ve harekette vizüel analog skala (VAS) (VAS; 0-10: 0=ağrı yok, 10=dayanılmaz ağrı) skalası ile ağrı düzeyleri değerlendirildi. Hareket supin pozisyondayken oturur pozisyona gelmek olarak standardize edildi. Takiplerde VAS dinlenme değeri >4 ise non steroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) (intravenöz lornoksikam) yapıldı. Morfin tüketimi, HKA talebi, ilk NSAİİ gereksinim zamanı ve 48 saat süresince toplam kaç kez NSAİİ uygulandığı not edildi.

Ek olarak, postoperatif dönemdeki sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, kalp hızı verileri kaydedildi. Ramsey sedasyon skoru (1, anksiyete, ajitasyon huzursuz; 2, koopere, oryante, sakin; 3, sadece komutlara cevap veriyor; 4, hafif glabellar uyarı, gürlütülü uyarıya yanıt var; 5, glabellar uyarı ve sese yanıt var; 6, cevap yok) ile sedasyon düzeyi belirlendi. Ayrıca hastalar bulantı-kusma, solunum depresyonu, halüsinasyon ve baş dönmesi gibi komplikasyonlar açısından sorgulandı.

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS ("Statistical Package for Social Sciences") for Windows version 13.0 programı kullanıldı. Nicel verilerin tanımlanmasında ortalamaya±standart deviasyon (SD) veya ortanca (en küçük-en büyük); nitel verilerin tanımlanmasında ise sayı ve yüzde kullanıldı. Nicel değişkenlere ilişkin verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk normallik testi ile test edildi. Normal

dağılım gösteren nicel değişkenlerin istatistiksel değerlendirmesinde "paired" *t* testi ve "unpaired" *t* testi, göstermeyen nicel değişkenlerde Wilcoxon testi ve Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin istatistiksel değerlendirmesi Pearson ki-kare analizi ve Fisher'in kesin ki-kare analizi ile yapıldı. *p* <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 63 hasta alındı fakat grup B'deki bir hasta hipertansif ensefalopati, bir hasta da aşırı bulantı-kusma nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Dolayısıyla grup B'de 31 ve grup K'da 30 hastanın verileri değerlendirildi. Gruplar arasında demografik veriler, ASA, operasyon süresi ve tipi açısından istatistiksel fark yoktu (Tablo 1).

VAS dinlenme, VAS öksürük ve VAS hareket skorları açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu (Tablo 2). Tüm değerlendirme zamanlarında morfin tüketimi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Şekil 1). Derlenme odasında yapılan ağrı sorgulamasına göre grup B'de ve grup K'da 25'er hastaya 2 mg morfin uygulandı (Tablo 3). Kırk sekiz saat sonunda grup B'de tüketilen toplam morfin miktarı 49±24,7 iken, grup K'da 52,0±25,4 idi. HKA talebi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Şekil 2). Benzer şekilde, ilk NSAİİ uygulama zamanı ve 48 saat süresince uygulanan toplam NSAİİ miktarı açısından gruplar arasında fark yoktu (Tablo 3).

Gruplardaki postoperatif hemodinami ve Ramsey sedasyon skoru değerleri benzerdi. Posto-

TABLO 1: Demografik özellikler.

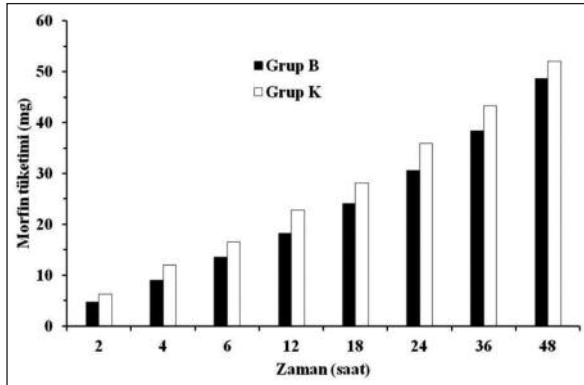
Parametreler	Grup B (n=31)	Grup K (n=30)	p değeri
Yaş (yıl)	48,4±6,3	48,1±6,4	0,8
Kilo (kg)	76,4±13,0	73,4±14,3	0,4
Boy (cm)	158,8±5,4	159,1±4,9	0,8
ASA (I/II)	14/17	19/11	0,1
Operasyon süresi (dk)	90,0±18,2	82,4±20,4	0,1
Operasyon tipi			
TAH/TAH-BSO*	15/16	13/17	0,6

*TAH: Total abdominal histerektomi; TAH-BSO: Total abdominal histerektomi-bilateral salpingo-ooforektomi.

TABLO 2: Operasyon sonrası ilk 48 saatteki vizüel analog skala (dinlenme, öksürük, hareket) skorları (ortalama±SD).

	2	4	6	12	18	24	36	48
Grup B								
VASdinlenme	7,4±2,5	5,6±2,3	3,9±1,7	2,7±1,5	2,1±1,1	2,1±1,1	1,7±1,0	1,3±0,7
VASöksürük	7,9±2,1	6,0±2,1	4,8±1,6	3,8±1,5	3,1±1,4	2,7±1,5	2,1±1,2	1,6±0,8
VAShareket	8,1±2,1	6,0±2,0	4,8±1,6	4,0±1,6	3,3±1,5	2,9±1,5	2,2±1,3	1,7±0,8
Grup K								
VASdinlenme	6,7±2,6	4,9±2,0	3,6±1,6	2,6±1,0	2,5±1,5	2,0±0,9	1,8±1,1	1,2±0,7
VASöksürük	7,3±2,2	5,7±1,7	4,3±1,4	3,6±0,9	3,1±1,4	2,5±1,1	2,3±1,1	1,5±0,8
VAShareket	7,4±2,2	5,7±1,7	4,5±1,5	3,7±1,1	3,4±1,4	2,7±1,2	2,4±1,1	1,7±1,2

p>0,05

**ŞEKİL 1:** Postoperatif morfin tüketimi (mg) (ortalama±SD). Grup B: Bupivakain; Grup K: Ketamin+Bupivakain. Tüm ölçüm zamanlarında p>0,05.

peratif takiplerde hiçbir hastada halüsinasyon ya da solunum depresyonu ile karşılaşmadı. Bulantı-kusma ve baş dönmesi açısından gruplar arasında fark yoktu (Tablo 4).

TARTIŞMA

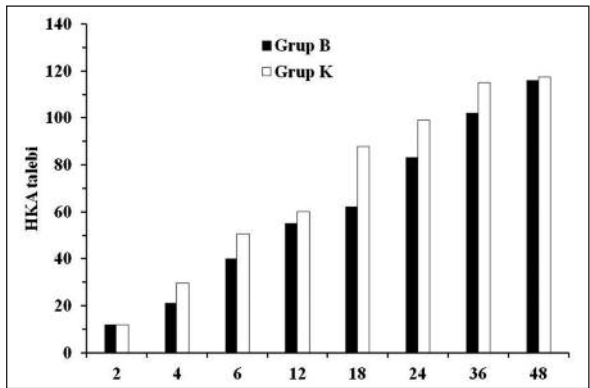
Phannenstiel insizyon ile operasyon geçiren hastaların seçildiği çalışmamızda yara yerine yüksek volümde %0,25 bupivakain ile 1 mg.kg⁻¹ dozda adjuvan ketamin infiltrasyonu sadece %0,25 bupivakain uygulanan gruba göre postoperatif analjezi düzeyi ve süresi, morfin tüketimi ve ek analjezik ihtiyacı açısından herhangi bir avantaj sağlamıştır.

Primer afferent aksonlarda NMDA ve non-NMDA reseptörlerin olduğu ve bunların inflamasyon varlığında arttığı gösterilmiştir. Bu reseptörlerin glutamat ile stimülasyonunun hiperaljeziye ve alodiniye neden olabileceği bildirilmektedir.^{16,17} Ketaminin periferik uygulanmasının yanık hasarına

TABLO 3: Derlenme odasında morfin gereksinimi olan hasta sayısı ve oranı, ilk NSAİİ* zamanı (dk), uygulanan toplam NSAİİ miktarı [sayı (yüzde), ortalama±SD veya ortanca (en küçük-en büyük)].

	Grup B (n=31)	Grup K (n=30)	p değeri
Derlenmede morfin gereksinimi olan hastalar	25 (%80,6)	25 (%83,3)	0,78
İlk NSAİİ zamanı (dk)	120 (120-360)	120 (120-360)	0,82
	131,6±47,5	134,4±52,7	
	2 (1-5)	2,5 (0-5)	0,90
NSAİİ miktarı	2,39±1,3	2,4±1,4	

NSAİİ: Non steroidal anti-inflamatuar ilaç.

**ŞEKİL 2:** Hasta kontrollü analjezi (HKA) (ortalama±SD). Grup B: Bupivakain; Grup K: Ketamin+Bupivakain. Tüm ölçüm zamanlarında p>0,05.**TABLO 4:** Komplikasyon oranları [sayı (yüzde)].

Parametreler	Grup B (n=31)	Grup K (n=30)	p değeri
Bulantı	22 (%71)	15 (%50)	0,09
Kusma	11 (%35)	11 (%36)	0,9
Solunum depresyonu	0	0	-
Halüsinasyon	0	0	-
Baş dönmesi	5 (%16)	4 (%13)	0,7

bağlı sekonder hiperaljezi gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir.⁵ Bu bilgilere rağmen, santral etkileri iyi anlaşılmalı olan ketaminin periferik etki mekanizmaları net değildir ve klinikte elde edilen veriler çelişkilidir.¹⁴

Zohar ve ark., çalışmamıza benzer konsantrasyonda bupivakain ve ketamini, sezaryen sonrası ağrı tedavisi için yara yerine yerleştirdikleri kateter aracılığıyla hasta kontrollü analjezide uygulamışlardır. Sonuçlarımızla korele olarak, bupivakaine adjuvan olarak eklenen ketaminin bupivakainin etkinliğini ve morfin tüketimini değiştirmediklerini saptamışlardır. Bu sonucu multifaktöriyel nedenlere bağladıkları çalışmalarında periferik ketaminin analjezik etkinliğinin doz bağımlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bir diğer neden olarak, lokal ketaminin NSAİİ'ye benzer şekilde 'tavan etkisi' olabileceğini ve lokal anesteziğe bağlı yeterli analjezi oluşmadığında adjuvan ketaminin antihiperaljezik etkinliğinin önemsiz olabileceğini ileri sürmüşlerdir.¹⁴

Tverskoy ve ark., herniografi sonrası postoperatif analjezi sağlamak için %0,5 bupivakain, %0,3 ketamin kombinasyonu ile yara yeri infiltrasyonu uygulamışlar ve sadece bupivakain infiltrasyonuna göre lokal anestezi ve analjezi süresinde uzama olduğunu saptamışlardır. Ancak o çalışmada lokal anesteziğin konsantrasyonu ve ketaminin dozu çalışmamızda kullanılanlardan daha yüksektir. Ayrıca, hasta sayısı 18 gibi az olup, meperidin gereksinimi açısından da fark olmadığı bildirilmiştir.⁶

Clerc ve ark., herniografilerde yüksek konsantrasyon (%0,5) ve düşük volümde (30 mL) bupivakain ile kombine edilen benzer oranda S(+) ketaminin, bupivakainin etkisini minimal arttırdı-

ğını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada ketamin bizimkinden farklı olarak preoperatif dönemde uygulanmış ve postoperatif ilioinguinal ve iliohipogastrik blokla kombine edilmiştir.¹³

Çalışmamızda ketaminin etkinliğini görmemizin diğer bir nedeni ketamini post insizyonel uygulamış olmamız olabilir. Çünkü yakın zamanda yapılmış ve subkutanöz ketamin infiltrasyonu ile preinsizyonel analjezi uygulanan çalışmalarda analjezi kalitesinin arttığı gözlenmiştir. Tan ve ark., sünnet cerrahisi öncesi 3 mL %0,3 ketamin ile subkutanöz ring infiltrasyonu uygulamışlar ve sadece salın verilen hastalara göre ağrı kalitesinin arttığını, analjezik ihtiyacının azaldığını bildirmişlerdir.⁹ Honarmand ve ark., appendektomi operasyonlarından 15 dk önce, insizyon alanına infiltre edilen 0,5 mg/kg ketaminin ağrı skorlarını azalttığını bulmuşlardır.¹² Yine, adenotonsillektomi operasyonlarında 0,5 ve 1 mg.kg⁻¹ dozda ketamin ile preinsizyonel, peritonsiller infiltrasyonun 24 saat boyunca yan etki oluşturmaksızın yeterli ağrı sağaltımı sağladığı bildirilmiştir.¹⁵ Minör cerrahilerde gerçekleştirilmiş bu çalışmalarda ketamini kombine etmeden yalın kullanmaları da etkinliğin başka bir nedeni olabilir.

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda cerrahi uyarı sonrası ve tek doz uygulama, cerrahi insizyon alanının daha geniş ve derin olması gibi faktörler diğer çalışmalardan farklı sonuç elde etmemizin nedeni olabilir. Sonuç olarak, total abdominal histerektomilerde postoperatif yapılan yara yeri infiltrasyonu analjezisinde %0,25 bupivakaine ilave edilen 1 mg.kg⁻¹ ketaminin analjezi kalitesini iyileştirmedikçe ve analjezik gereksinimini azaltmadığı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Aubrun F, Gaillat C, Rosenthal D, Dupuis M, Mottet P, Marchetti F, et al. Effect of a low-dose ketamine regimen on pain, mood, cognitive function and memory after major gynaecological surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25(2):97-105.
2. Gupta A. Wound infiltration with local anaesthetics in ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23(6):708-13.
3. Dowdy EG, Kaya K, Gocho Y. Some pharmacologic similarities of ketamine, lidocaine, and procaine. *Anesth Analg* 1973;52(5):839-42.
4. Weber WV, Jawalekar KS, Jawalekar SR. The effect of ketamine on nerve conduction in isolated sciatic nerves of the toad. *Neurosci Lett* 1975;1(2):115-20.
5. Warncke T, Jørum E, Stubhaug A. Local treatment with the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine, inhibit development of secondary hyperalgesia in man by a peripheral action. *Neurosci Lett* 1997;227(1):1-4.
6. Tverskoy M, Oren M, Vaskovich M, Dashkovsky I, Kissin I. Ketamine enhances local anesthetic and analgesic effects of bupivacaine by peripheral mechanism: a study in postoperative patients. *Neurosci Lett* 1996; 215(1):5-8.

7. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: new uses for an old drug? *Br J Anaesth* 2011;107(2):123-6.
8. Safavi M, Honarmand A, Nematollahy Z. Preincisional analgesia with intravenous or subcutaneous infiltration of ketamine reduces postoperative pain in patients after open cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Med* 2011; 12(9):1418-26.
9. Tan PH, Cheng JT, Kuo CH, Tseng FJ, Chung HC, Wu JI, et al. Preincisional subcutaneous infiltration of ketamine suppresses postoperative pain after circumcision surgery. *Clin J Pain* 2007;23(3):214-8.
10. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(10):1405-28.
11. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99(2):482-95, table of contents.
12. Honarmand A, Safavi M, Karaky H. Preincisional administration of intravenous or subcutaneous infiltration of low-dose ketamine suppresses postoperative pain after appendectomy. *J Pain Res* 2012;5:1-6. doi: 10.2147/JPR.S26476.
13. Clerc S, Vuilleumier H, Frascarolo P, Spahn DR, Gardaz JP. Is the effect of inguinal field block with 0.5% bupivacaine on postoperative pain after hernia repair enhanced by addition of ketorolac or S(+) ketamine? *Clin J Pain* 2005;21(1):101-5.
14. Zohar E, Luban I, Zunser I, Shapiro A, Jedeikin R, Fredman B. Patient-controlled bupivacaine wound instillation following cesarean section: the lack of efficacy of adjuvant ketamine. *J Clin Anesth* 2002;14(7):505-11.
15. Honarmand A, Safavi MR, Jamshidi M. The preventative analgesic effect of preincisional peritonsillar infiltration of two low doses of ketamine for postoperative pain relief in children following adenotonsillectomy. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Paediatr Anaesth* 2008;18(6):508-14.
16. Carlton SM, Coggeshall RE. Inflammation-induced changes in peripheral glutamate receptor populations. *Brain Res* 1999;820(1-2): 63-70.
17. Du J, Koltzenburg M, Carlton SM. Glutamate-induced excitation and sensitization of nociceptors in rat glabrous skin. *Pain* 2001; 89(2-3):187-98.