

Total Abdominal Histerektomi Olgularında Preinsizyonel Ropivakain İnfiltrasyonu ile Preemptif Analjezi

PREEMPTIVE ANALGESIA WITH PREINCISIONEL BUPIVACAINE INFILTRATION IN PATIENTS UNDERGOING TOTAL ABDOMINAL HYSTERECTOMY

Dr. Gülay OK,^a Dr. Koray ERBÜYÜN,^a Dr. Ümit İNCEBOZ,^b Dr. İdil TEKİN MİRZAI^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi MANİSA

Özet

Amaç: Çalışmamızda total abdominal histerektomi (TAH) planlanan olgularda preinsizyonel ropivakain infiltrasyonunun postoperatif analjezi üzerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Etik kurul onayı ve olguların izni alındıktan sonra, vertikal orta hat insizyon ile TAH planlanan 20-60 yaş arası, American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II grubu, 50 kg'ın üstü 40 olgu çalışmaya dahil edildi. 2mg kg⁻¹ propofol, 3 mcg kg⁻¹ fentanyl, 0.1 mgkg⁻¹ vekuronyum ile genel anestezi induksiyonu yapıldıktan sonra, anestezi idamesi %50 O₂ + N₂O ve %2-3 sevofloran ile sağlandı. Hemodinamik parametreler ve ek doz fentanyl ihtiyacı kaydedildi. Olgular randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Cerrahi insizyon bölgesine, Grup I'de 20 ml %7.5'lük (150 mg) ropivakain, Grup II'de 20 ml serum fizyolojik solüsyonu infiltre edildi. Tüm hastalara postoperatif dönemde fentanyl ile intravenöz hasta kontrolü analjezi (HKA) uygulandı. Toplam fentanyl tüketimi, postoperatif dönemde 2,4,6,12 ve 24. saatlerde ölçüldü. Aynı zaman aralıklarında kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB), Vizüel Analog Skala (VAS) değerleri ve ek analjezik ihtiyaçları kaydedildi. VAS 4 ve üzerinde ise 75 mg diklofenak im uygulandı.

Bulgular: Olguların demografik özellikleri ve operasyon süreleri benzerdi. Tüm ölçüm zamanlarında KAH, OAB, VAS değerleri ve toplam fentanyl tüketimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Grup I'de 12/ saatte toplam fentanyl tüketimi yüksek olmasına rağmen, tüm ölçüm zamanlarında toplam fentanyl tüketimi açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Postoperatif ek analjezik ihtiyacı Grup I'de, Grup II'ye oranla anlamlı derecede düşüktü (p<0.01).

Sonuç: TAH operasyonu öncesinde insizyon bölgesine uygulanan preemptif % 7.5'lük ropivakain uygulamasının postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Total abdominal histerektomi; preemptif analjezi, ropivakain; preinsizyonel

Abstract

Objective: In our study, the effects of preincisional ropivacaine infiltration on postoperative analgesia in patients scheduled to have total abdominal hysterectomy (TAH) were investigated.

Material and Methods: After obtaining ethics committee's approval and written informed consents of the patients, 40 female patients (20-60 yrs, American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II, over 50 kg) who were scheduled for total abdominal hysterectomy were included in the study. After the induction of general anesthesia was performed with fentanyl 3mcg kg⁻¹, propofol 2mg kg⁻¹, vecuronium 0.1mg kg⁻¹ intravenously, the general anesthesia was maintained with sevoflurane %2-3 in nitrous oxide + 50 % in oxygen mixture. Haemodynamic parameters and additional fentanyl requirements were recorded. Patients were randomly assigned into 2 groups. While in group I 150 mg of 7.5% ropivacaine was infiltrated into the surgical area before the incision; in group II, 20 ml saline solution was infiltrated. After the operation, fentanyl was administered to all the patients with a patient-controlled analgesia device. Total fentanyl consumption was measured at 0, 2, 4, 6, 12, 24th hours after the operation. Heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), visual analogue scale (VAS) values and additional analgesic requirements were recorded at the same time intervals. When VAS assessed 4 or more, 75 mg diclofenac was injected intramuscularly.

Results: The demographic parameters and durations of the operation were similar in both groups. There were no statistically significant differences between the two groups in respect to HR, MAP, VAS values and total fentanyl consumption at all the measurement times. Although, in group I, total fentanyl consumption was higher at postoperative 12 hours, there were no statistically significant differences between the two groups regarding total fentanyl consumption at all the measurement times. Additional analgesic requirements in the postoperative period were significantly lower in group I than in group II (p<0.01).

Conclusion: It can be concluded that the infiltration of preemptive 7.5 % ropivacaine before the incision decreases the postoperative analgesic requirements in patients undergoing total abdominal hysterectomy.

Key Words: Analgesia, obstetrical; ropivacaine

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2007, 5:113-117

Geliş Tarihi/Received: 26.02.2007 Kabul Tarihi/Accepted: 10.07.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Gülay OK
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, MANİSA
gulayok@bayar.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2007, 5

Cerrahi girişimlerde, insizyon bölgesinden kalkan nosiseptif afferent uyarıların medulla spinalis arka boynuzunda ve sant-ral sinir sisteminde (SSS) değerlendirilmesi ile postoperatif ağrı oluşur.¹ Postoperatif ağrı cerrahi

olgulardaki en önemli sorunlardan biri olup, çoğu kez hastanın geçirdiği operasyonda memnuniyetini belirleyici faktörlerin başında gelmektedir. Preemptif analjezi, nosiseptif afferent ağrı yollarının periferik ve SSS'de bloke edilmesi ile santral sensitizasyonu engellemeyi ve postoperatif ağrıyı sınırlamayı amaçlar.^{2,3} Ayrıca nosiseptif afferent uyarılar, doku hasarının derecesine paralel olarak cerrahi stres yanıt oluşumunda da rol alırlar.⁴ Bu nedenle de preemptif analjezi ile cerrahi stres yanıtının da azaltılıp, önlenebileceği öne sürülmektedir.⁵

İnfiltrasyon amacı ile lokal anesteziğin kullanımının, uygulamanın ucuz, basit ve güvenli olması, narkotik analjezik gereksinimini, ek komplikasyonları ve hastanede kalış süresini azaltması ile birlikte, küçük ve orta büyüklükteki cerrahi prosedürlerde efektif postoperatif analjezi sağlanması nedeniyle 80'li yıllardan beri gittikçe popüleritesi artmıştır.^{6,7} Bu amaçla kullanılacak olan lokal anesteziğin etki süresinin uzun, toksik doz sınırının geniş, yan etkilerinin minimal olması beklenir.

Ropivakain ülkemizde son yıllarda kullanıma girmiş, uzun etkili amid tipi bir lokal anesteziğdir; gerek kardiyovasküler gerekse SSS'ne toksik etkilerinin diğer uzun etkili lokal anesteziğe göre minimal olduğu bildirilmiştir.^{8,9}

Çalışmamızda total abdominal histerektomi (TAH) planlanan olgularda preinsizyonel ropivakain infiltrasyonunun postoperatif analjezi üzerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler

Etik kurul onayı alındıktan sonra, vertikal orta hat insizyon ile TAH planlanan 20-60 yaş arası, ASA I-II grubu, 50 kg'ın üstü 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Preoperatif anestezi vizitinde değerlendirilen olgulara çalışma hakkında bilgi verilerek, onayları alındı. Ciddi sistemik hastalık öyküsü, kronik ağrı hikayesi, allerji öyküsü, 50 kg'ın ve 18 yaşın altında olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

2mg kg⁻¹ propofol, 3µ.kg⁻¹ fentanyl, 0,1mg.kg⁻¹ vekuronyum ile genel anestezi induksiyonu yapıldıktan sonra, anestezi idamesi %50 O₂ + N₂O ve

%2-3 sevofluran ile sağlandı. Hemodinamik parametreler ve ek doz fentanyl ihtiyacı kaydedildi. Olgular randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Ropivakain dozu, benzer araştırmalar göz önüne alınarak % 7.5'luk konsantrasyonda, 20ml volüm ve 150 mg olarak toksik dozu geçmeyecek şekilde belirlendi.¹⁰ Preinsizyonel olarak Grup I'de 20 ml %7.5'luk (150 mg) ropivakain, Grup II'de 20 ml serum fizyolojik solüsyonu uygulandı.

Tüm hastalara preoperatif dönemde hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi anlatıldı. Postoperatif dönemde fentanyl ile intravenöz HKA (bolus 25µ; kilitli kalma süresi 20 dak; bazal infüzyon miktarı 10µ) uygulandı. Toplam fentanyl tüketimi, postoperatif dönemde 2,4,6,12 ve 24. saatlerde ölçüldü. Aynı zaman aralıklarında kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB), Vizüel Analog Skala (VAS) değerleri ve ek analjezik ihtiyaçları kaydedildi. VAS 4 ve üzerinde ise 75 mg diklofenak im uygulandı.

İstatistiksel değerlendirmede; yaş, boy, ağırlık gibi demografik veriler ile operasyon süresi, KAH, OAB, toplam fentanyl tüketimi ve VAS skorlarının her iki grupta ve grup içi karşılaştırılması iki yönlü tekrarlı ölçümler varyans analizi (two way repeated measures ANOVA) ile yapıldı. Tüketilen diklofenak sodyum miktarının (mg) karşılaştırılması "Student- t testi" ile yapıldı. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değerler aritmetik ortalama ± SD (standart deviasyon) olarak verildi.

Bulgular

Hastaların demografik özellikleri ve operasyon süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1) (p>0.05).

KAH, OAB, VAS değerleri ve toplam fentanyl tüketimi tüm ölçüm zamanlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Grup içi karşılaştırmalarda, kontrol grubunda 12 ve 24. saatlerde, ropivakain grubunda ise 4. saat ile karşılaştırıldığında 6 ve 24. saatlerde toplam fentanyl tüketiminin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenirken, toplam fentanyl tüketimi açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri ve operasyon süresi (Ort ±SD).

	I. Grup	II. Grup
Olgu sayısı (n)	20	20
Yaş (yıl)	48.2 ± 7.8	47.1 ± 9.3
Ağırlık (kg)	74.8 ± 7.4	77.2 ± 5.3
Boy (cm)	162.5 ± 4.3	160.2 ± 5.1
ASA (I-II)	11/9	13/7
Operasyon süresi	122.4 ± 7.1	126.2 ± 4.3

anamlı bir fark bulunmadı. Postoperatif ek analjezik ihtiyacı Grup I'de, Grup II'ye oranla anlamlı derecede düşüktü ($p<0.01$), (Tablo 2).

Çalışmamızda her iki grupta da lokal ve sistemik komplikasyon (bulantı-kusma vb.) gözlenmedi.

Tartışma

Cerrahi tedavi uygulanan olgularda postoperatif ağrının verdiği rahatsızlık, olguların mobilizasyonunda kısıtlılık ve solunum fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak postoperatif morbiditede artışa neden olmaktadır. Cerrahi stres yanıtı oluşturan nosiseptif impulslar, ağrı duyusunda olduğu gibi A delta ve C afferent lifleri ile SSS'ne ulaştırılır.¹¹ Bu nedenle, cerrahi insizyondan önce uygulanan lokal anestezi infiltrasyonu ile nosiseptif afferent sistemde blokaj ile postoperatif analjezi ihtiyacını azaltmayı amaçlayan preemptif analjezi yöntemlerinin cerrahi stres yanıtı da engelleyebileceği öne sürülmüştür.^{12,13}

İnfiltratif tedavinin postoperatif etkinliği birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bunlar cerrahinin tipi, infiltrasyonun uygulama zamanı, yeri, lokal anesteziğin konsantrasyonu ve hacmi, lokal anestezi ajana adjuvan ilaç eklenip eklenmemesi ve ölçüm yöntemleridir.¹⁴

Bupivakain infiltrasyonunun, postoperatif ağrı üzerine etkisini araştırmak için yapılan yeterince çalışma mevcut olduğu halde, ropivakainin postoperatif ağrı üzerine etkinliği ile ilgili çalışmalar daha az orandadır.

Ropivakainin infiltrasyon anestezisi amacıyla farklı hacim ve konsantrasyonlarda (%0.25-0.75) kullanılmıştır.⁹ Ancak literatürde çok değişik insizyonlarda kullanılan bu yöntemin etkinliği konusunda çelişkili sonuçlar vardır.

Johansson ve ark.¹⁵ meme cerrahisi sonrası 3.75 mg mL⁻¹ ropivakain infiltrasyonu ile serum fizyolojik grubu arasında postoperatif analjezi sıklığını benzer bulmuştur. Bizim gibi abdominal histerektomi planlanan olgularda araştırma yapan Cobby ve Reid,¹⁶ cerrahi sonrası subkutanöz infiltrasyon uyguladıkları olgularda ilk 6 saatteki opioid ihtiyacı açısından bupivakain ile kontrol grubu arasında fark saptamamışlardır. Bunun nedenini de sadece subkutanöz infiltrasyon yapılmasına bağlamışlar, karın duvarının tüm katlarının infiltrasyonu ile postoperatif opioid gereksiniminde belirgin azalma kaydedilebileceğini vurgulamışlardır. Klein ve ark.¹⁷ büyük jinekolojik girişimler sonrası derin ve yüzeysel katların lokal anesteziyle infiltrasyonunun postoperatif analje-

Tablo 2. Grupların KAH, OAB değerleri, VAS skorları, toplam fentanil tüketimleri ve toplam diklofenak sodyum miktarı (Ort±SD).

Saat	I. grup (Ropivakain) (n:20)					II. grup (Kontrol) (n:20)				
	2	4	6	12	24	2	4	6	12	24
KAH	82±5.6	85±6.2	80±4.5	82±4.5	86±6.7	84±7.8	88±5.4	86±8.7	84±6.7	88±8.2
OAB	86±8.9	90±7.6	86±9.1	88±7.5	90±8.8	90±4.2	92±5.3	90±3.8	88±5.9	92±6.2
VAS	4.2±3.0	4.4±2.4	3.2±2.4	1.6±0.8	1.0±0.8	4.8±1.4	4.4±1.5	3.8±2.2	1.8±2.3	1.0±1.3
Toplam fentanil tüketimi (µg)	6.5±5.8	13.4±8.9	21.6±7.2 [§]	28.2±7.9	38.2±9.9 [§]	6.0±4.2	11.4±6.5	20.8±9.7	21.6±8.8 [¶]	36.8±9.4 [¶]
T.diklofenak sodyum miktarı (mg)	300±8.3*					1950±7.4				

[§]p<0.05 4. saatteki değere göre grup içi karşılaştırma,

[¶]p<0.05 Grup içi karşılaştırma,

*p<0.01 Gruplar arası karşılaştırma

Tip 1 hata (α) düzeyi % 5, tip 2 hata düzeyi %20 yani testin gücü %80, 2. saat VAS skor ortalamaları arasındaki fark 1 ve standart sapma 1 alınarak örnek büyüklüğü hesaplanmış ve deney ve kontrol gruplarına 14'er kişi alınmasının yeterli olduğu saptanmıştır.

zi süresi ve hasta kontrollü analjezide kullanılan morfin ihtiyacında azalma üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Updike ve ark.¹⁰ da jinekolojik operasyonlarda, insizyon bölgesine subkutiküler doku ve fasiyaya 5mg/ml 30 ml ropivakain uyguladıkları olgularla, 30 ml serum fizyolojik uygulananlar arasında VAS değerleri, postoperatif ilk analjezik ihtiyacına kadar geçen süre, toplam opioid tüketimini benzer bulmuşlardır. Ancak düşük konsantrasyonda ve daha yüksek volümde lokal anestezi kullanarak preemtif etkinliğin sağlanabileceğini bildirmişlerdir.

Ancak preemtif infiltrasyon anestezisinin etkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar da vardır. Memiş ve ark.,¹⁸ abdominal histerektomi planlanan olgularda, ropivakain ve serum fizyolojik uyguladıkları kontrol grubunu karşılaştırdıklarında, kontrol grubunda postoperatif ilk analjezik ihtiyacına kadar geçen süreyi anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Ancak ciddi anlamda postoperatif opioid ihtiyacında azalma isteniyorsa, lokal anestezi ajana epinefrin eklenmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Papagiannopoulou ve ark.nın,¹⁹ laparoskopik kolesistektomi planlanan olgularda, preinsizyonel levobupivakain ve ropivakainin infiltrasyonu ile kontrol grubunu karşılaştırdıklarında, levobupivakain ve ropivakain gruplarında VAS değerlerini ve tüketilen analjezik miktarını kontrol grubuna oranla anlamlı oranda düşük bulmuşlardır. Arıkan ve ark.nın²⁰ çalışmasında, tonsillektomi planlanan erişkin olgularda, tonsiller fossanın birine preinsizyonel ropivakain ve epinefrin infiltre edilirken, diğer tonsiller fossaya serum fizyolojik ve epinefrin infiltrasyonu uygulanmış; postoperatif ağrı ropivakain infiltre edilen tarafta, diğer tarafa oranla belirgin oranda düşük bulunmuştur. Aynı şekilde Özyılmaz ve ark.nın²¹ laparoskopik kolesis-tektomi olgularında, preemtif ketamin ve intrape-ritoneal ropivakain uygulanan grup ile preemtif iv serum fizyolojik ve intraperitoneal aynı doz ve volümde ropivakain uygulamışlar ve preemtif intraperitoneal ropivakain enjeksiyonunun etkili olduğunu, fakat bunun intravenöz ketamin ile kombin edilmesinin yarar sağlamadığı sonucuna varmışlardır.

Biz de çalışmamızda TAH planlanan olgularda, preinsizyonel ropivakain infiltrasyonunun

postoperatif analjezi üzerine etkisini araştırdık. 7.5 mg/ml 20 ml ropivakain ile 20 ml serum fizyolojik uygulanan gruplar arasında ilk analjezik ihtiyacına kadar geçen süre açısından anlamlı bir fark izlemedik ve postoperatif opioid ihtiyacı açısından ropivakain ile kontrol grubu arasında fark saptamadık. Ancak ropivakain grubunda ek analjezik tüketimini kontrol grubundan anlamlı olarak fazla bulduk. Sonuçlarımız literatürdeki diğer çalışmaların çoğunda olduğu gibi preemtif analjezinin postoperatif analjeziye katkı sağladığını düşündürmektedir.

Postoperatif analjezi sağlarken komplikasyonların da en aza indirilmesi amaçlanmalıdır. Bu nedenle postoperatif kullanılacak opioidlerin yan etkileri nedeniyle ne kadar az tercih edilirse o kadar avantajlı olacaktır. Ropivakain grubunda ek analjezik dozunun azalması, analjezik ilaçlara bağlı yan etkilerin de azalacağını öngörülmesini sağlayabilir. Çalışmamızda ropivakain uygulanan grupta ve kontrol grubunda lokal ve sistemik komplikasyonlar gözlenmedi.

Sonuç olarak total abdominal histerektomi planlanan olgularda insizyon öncesinde uygulanan ropivakain infiltrasyonunun postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığı ve preemtif analjezik etkinliğinin olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 1989; 63:139-46.
2. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33:289-90.
3. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77:362-79.
4. Dahl JB, Ericson CJ, Kehlet H. Pain sensation and nociceptive reflex excitability in surgical patients and human volunteers. *Br J Anesth* 1992; 69:117-21.
5. Schulze S, Sommer P, Bigler D, et al. Effect of combined prednisolone, epidural analgesia and indomethacin on the systemic response after colonic surgery. *Arch Surg* 1992; 127:325-31.
6. Patel JM, Lanzafame RJ, Williams JS, Mullen BV, Hinshaw JR. The effect of incisional infiltration of bupivacaine hydrochloride upon pulmonary functions, atelectasis and narcotic need following elective cholecystectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 157:338-40.

7. Rawal N, Axelsson K, Hylander J, et al. Postoperative patient controlled local anesthetics administration at home. *Anesth Analg* 1998; 86:86-9.
8. Scott DB, Lee A, Fagan D, et al. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg* 1989; 69:563-9.
9. McClure JH. Ropivacaine. *Br J Anaesth* 1996, 76:300-9.
10. Updike GM, Manolitsas TP, Cohn DE et al. Pre-emptive analgesia in gynecologic surgical procedures: Preoperative wound infiltration with ropivacaine in patients who undergo laparotomy through a midline vertical incision. *Am J Obstet Gynecol* 2003;1884: 901-05.
11. Kehlet H. Surgical stress: The role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989; 63: 189-95.
12. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73:308-27.
13. Joshi GP. Postoperative pain management. *Int Anesthesiol Clin* 1994; 32:113-26.
14. Zohar E, Fredman B, Phillipov A, Jedeikin R, Shapiro A. The analgesic efficacy of patient-controlled bupivacaine wound instillation after total abdominal hysterectomy with bilateral salphingo-oophorectomy. *Anesth Analg* 2001; 93:482-7.
15. Johansson A, Axelson J, Ingvar C, Luttröpp HH, Lundberg J. Preoperative ropivacaine infiltration in breast surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:1093-8.
16. Cobby TF, Reid MF. Wound infiltration with local anaesthetic after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1997; 78:431-32.
17. Klein JR, Heaton JP, Thompson JP, et al. Infiltration of the abdominal wall with local anesthetic after total abdominal hysterectomy has no opioid-sparing effect. *Br J Anaesth* 2000; 84:248-9.
18. Memiş D, Alpaydın T, Özden A, Pamukçu Z. İnsizyon bölgesine bupivakain ve ropivakain infiltrasyonunun, geniş karın insizyonuna bağlı postoperatif ağrı üzerine etkisi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1999; 27:437-41.
19. Papaıannopoulou P, Argiriadou H, Georgiou M, Papaziogas B, Sfyra E, Kanakoudis F. Preincisional local infiltration of levobupivacaine vs ropivacaine for pain control after laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy* 2003;17:1961-4.
20. Arıkan OK, Ozcan S, Kazkayası M, Akpınar S, Koc C. Preincisional infiltration of tonsils with ropivacaine in post-tonsillectomy pain relief: double-blind, randomized, placebo-controlled intraindividual study. *J Otolaryngol* 2006;35:167-72.
21. Özyılmaz MA, Ölmez G, Şimşek E. Laparoskopik Kolesistektomilerde Genel Anestezi Altında Preemptif Ketamin ile İntraperitoneal Ropivakain Kombinasyonunun Postoperatif Analjezik Etkinliklerinin Karşılaştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2006;11:116-20.