



LAMİNEKTOMİ UYGULANAN OLGULARDA PRE-EMPTİF ANALJEZİNİN ETKİSİ

THE EFFECT OF PRE- EMPTIVE ANALGESIA IN PATIENTS UNDERGOING LAMINECTOMY

Meltem UYAR Abdürrahim DERBENT İlkben GÜNÜŞEN Meral SAKLIYAN Elvin KURDOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Bornova, İzmir

Anahtar Sözcükler: postoperatif ağrı, preemptif analjezi, petidin, tramadol, laminektomi.

Key Words: postoperative pain, pre-emptive analgesia, pethidine, tramadol, laminectomy.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı laminektomi uygulanan hastalarda pre-emptif olarak kullanılan petidin ve tramadol'ün postoperatif etkinliğini karşılaştırmaktır. Çalışma, Hastane Etik Kurulu tarafından onaylandı ve hastalardan yazılı izin alındı. Son 24 saat analjezik almamış olan, 18- 60 yaş arası, laminektomi uygulanan 25 hasta (12 K, 13 E) çalışmaya dahil edildi. Olgular randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Birinci grupta 1.5 mg.kg⁻¹ tramadol, 2. Grupta 1.5 mg.kg⁻¹ petidin intramuskuler olarak cerrahiden 30 dk önce yapıldı. Standart genel anestezi induksiyonunda atropin 0.01 mg.kg⁻¹, tiyopental sodyum 5 mg.kg⁻¹, fentanil sitrat 1.5 mcg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ vekuronyum ; anestezi idamesinde % 50 - 50 O₂ -N₂O, % 0.8- 1.5 izofluran kullanıldı. Analjezinin etkinliği ve süresi vizüel analog skala (VAS); 0= ağrı yok ,10= duyulan en şiddetli ağrı; verbal rating skala (VRS) 4= dayanılmaz ağrı, 0= ağrı yok olacak şekilde postoperatif 0.5, 1, 3, 24. saatlerde değerlendirildi. Hastaların ek analjezik gereksinimi olduğunda tenoksikam (Tilcotif®) intramuskuler 20 mg uygulandı. Her iki gruptaki hemodinamik parametreler, ek analjezik ilaçlar ve yan etkiler kaydedildi. Veriler anova, ki- kare ve student's-t testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında yaş, ağırlık, operasyon süresi, hemodinamik parametreler ve VAS, VRS skorları arasında anlamlı fark saptanmadı. Başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında her iki grubun grup içi 24. saatteki VAS skorlarının ve 3. ile 24. saatteki VRS skorlarının anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi (p<0.05). Sonuç olarak laminektomi operasyonlarında postoperatif ağrıyı önlemede iki farklı etki mekanizmasına sahip opioid ajan olan tramadol veya petidin' in pre-emptif analjezi amacıyla kullanılabileceği kanısına varıldı.

SUMMARY

The aim of this study was to compare the postoperative analgesic efficacy of pethidine and tramadol administered preemptively in patients undergoing laminectomy. Twenty- five patients undergoing laminectomy (who didn't take analgesic for 24 hours, ages between 18- 60 years, ASA I- II status, 12 F, 13 M) were included in this study. The protocol was approved by the Institutional Ethical Committee and informed consent were taken from all patients. Cases were randomised in two groups. In group (1) 1.5 mg.kg⁻¹ tramadol, in group (2) 1.5 mg.kg⁻¹ pethidine were administered intramuscularly 30 min before surgery. A standardised general anaesthesia was maintained with 50 - 50 % O₂- N₂O, isoflurane 0.8- 1.5 % after induction with atropine 0.01 mg.kg⁻¹, thiopental sodium 5 mg.kg⁻¹, fentanyl citrate 1.5 mcg.kg⁻¹ intravenously, vecuronium was administered 0.1 mg.kg⁻¹ for tracheal intubation. The efficacy and duration of analgesia were assessed using visual analogue scale (VAS), where 0= no pain , 10= worst pain imaginable; and a verbal rating scale (VRS) to rate the pain suffered as 4= most severe pain, 0= no pain; at 0.5, 1, 3, 24. hours postoperatively. Tenoxicam (Tilcotif®) was administered to the patient when additional analgesic requirement existed. Haemodynamic

Yazışma adresi: Meltem Uyar, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Bornova, İzmir
Makalenin geliş tarihi: 18. 04. 2002 : kabul tarihi: 19.08. 2002

parameters, additional analgesic drugs, adverse effects were recorded in both study group. Data were analysed using anova, chi-square and student's-t test. There was no significant difference of age, weight, operation time, haemodynamic parameters, and VAS, VRS scores between the two groups. Postoperative 24th hours VAS scores and g-d ^ 24th ^urs VRS scores were significantly lower when compared baseline values in both groups. In conclusion, it is suggested that tramadol and pethidine, opioids which have two different mechanism of action, can be used as pre-emptive analgesics for preventing postoperative pain in laminectomy operations.

GİRİŞ

Postoperatif ağrının metabolik ve endokrin yanıtlara, organ fonksiyonlarında olumsuz etkilere, kas spazmı ve atelettazi gibi istenmeyen klinik durumlara neden olduğu ortaya konmuştur (1). Günümüzde postoperatif analjezide kullanılan çeşitli yöntemlere rağmen postoperatif ağrı halen önemli bir sorundur. Postoperatif dönemdeki stres yanıt ve yol açabileceği sorunların preoperatif dönemden itibaren başladığı ve bunların önlenmesi için preoperatif dönemden itibaren gereken önlemlerin alınması gerektiği belirtilmektedir (2). Pre-emptif analjezi, ağrılı uyaran oluşmadan önce analjezinin sağlanması, ağrılı uyaran sonucu sinir sisteminde oluşan değişikliklerin önlenmesi ve böylece postoperatif analjezik gereksinimin azaltılması temeline dayanmaktadır (3). Pre-emptif analjezi uygulamasıyla, ağrılı uyaran sonucu sinir sisteminde oluşan ağrı hafızasının geriletilebileceği veya önlenilebileceği öne sürülmektedir (4). Cerrahi insizyon alanında primer hiperanaljezi, komşu bölgelerde ise sekonder hiperanaljezi ve allodini oluşabileceği saptanmıştır. Hiperanaljezi ve allodini oluşumunun, periferden gelen uyanların spinal kordda ortaya çıkardığı santral değişimlerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bunların sonucunda ise ağrı eşliğinin düşmesi ve ağrılı uyaranlara artmış yanıt ortaya çıkar (5). Pre-emptif analjezide; opioidler, lokal anestezi infiltrasyonu, rejyonel teknikler ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanılarak ağrı ile birlikte santral sinir sisteminde oluşan değişikliklerin önlenilebileceği belirtilmektedir (4). Tramadol zayıf opioid agonist aktiviteli bir aminohegzanol türevidir. Tramadol' ün analjezik etkisi sadece opioid mü reseptörleriyle etkileşerek değil, aynı zamanda noradrenalin ve seratonin'in santral sinir sistemine geri alınımını inhibe ederek ortaya çıkar. Morfinle karşılaştırıldığında daha az solunum depresyonu ve daha az bağımlılık yapar. Akut postoperatif ağrı, kronik malignite dışı ağrı ve kanser ağrısında yaygın olarak kullanılmaktadır (10). Petidin özellikle İM yoldan kullanılan santral sinir sisteminde opioid reseptörlere bağlanarak etki gösteren güçlü bir opioid analjeziktir (10). Çalışmamızda, laminektomi uygulanan olgularda pre-emptif analjezi sağlamak için, preoperatif dönemde intramuskuler olarak verilen ve farklı etki mekanizmasına sahip olan tramadol ve petidin' in postoperatif ağrı ve analjezik gereksinim üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Disk hernisi nedeniyle elektif laminektomi operasyonu uygulanan olgularda, postoperatif analjezinin sağlanması için, gerek preoperatif ve pre-emptif olarak gerekse intraoperatif veya postoperatif olarak nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, lokal anestezi infiltrasyonu, opioidlerin kullanımına ilişkin çalışmalar vardır. Fakat bu konuda farklı görüşler mevcuttur. Çalışmamızda disk hernisi nedeniyle elektif laminektomi operasyonu uygulanan olgulara operasyon öncesi intramuskuler yolla tramadol veya petidin verilerek postoperatif dönemde ortaya çıkabilecek ağrının pre-emptif olarak giderilmesi amaçlanmıştır. Etik kurul ve hasta onayı alındıktan sonra çalışmaya ASA I- II grubundan elektif laminektomi operasyonu uygulanacak, en az 24 saat analjezik ilaç almamış olan 18- 60 yaş arası 25 olgu dahil edildi. Tramadol veya petidin' e bilinen allerjisi olan, MAO inhibitörü ilaç kullanan, bilinen alkol veya opioid ilaç bağımlılığı olan olgular çalışma kapsamı dışında tutuldu. Olgular randomize olarak 2 gruba ayrıldı ve hepsine operasyondan 1 gece önce premedikasyon amacıyla 10 mg diazepam PO verildi. Operasyondan önceki gün hastalara, ağrının değerlendirilmesi amacıyla kullanılacak olan vizüel analog skala (VAS) ve verbal rating skala (VRS) hakkında bilgi verildi. Olgular operasyondan önce hazırlık bölümüne alınarak sistemik arteriyel basınç, nabız, oksijen saturasyonu değerleri kaydedildi. Bu izlem postoperatif dönemde de sürdürüldü. Pre-emptif analjezinin sağlanması amacıyla 1. Gruba 1.5 mg.kg⁻¹ tramadol (Contramal®), 2. Gruba 1.5 mg.kg⁻¹ petidin (Aldolan®) intramuskuler olarak operasyondan 30 dk önce uygulandı. Standart genel anestezi indüksiyonunda 10//g.kg⁻¹ atropin, 5 mg.kg⁻¹ tiyopental sodyum, 1.5/vg.kg⁻¹ fentanil, 0.1 mg.kg⁻¹ vekuronyum kullanıldı. Endotrakeal entübasyonun gerçekleştirilmesinden sonra anestezi idamesi % 0.8- 1.5 izofluran ve % 50- 50 N2O- O2 karışımı ile sürdürüldü. Postoperatif dönemde olgular 24 saat gözlem altında tutuldu, vital fonksiyonlar ve yan etkiler açısından izlendi. Olguların postoperatif ağrı değerlendirilmesinde vizüel analog skala (VAS) ve verbal rating skala (VRS) kullanıldı. VAS yönteminde özel bir cetvel aracılığıyla en şiddetli ağrı 10 olacak şekilde 0 ila 10 arasında; VRS yönteminde ise 0: ağrı yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli ağrı 4: dayanılmaz ağrı olarak belirlendi. Ayrıca olguların kullanılan analjeziği değerlendirmeleri istendi ve bu; etkisiz: 0, hafif: 1, orta: 2, iyi: 3, çok iyi: 4 olarak kaydedildi. VAS skoru > 5 olan olgulara ek analjezik olarak tenoksikam (Tilcotil®) 20 mg

İM yapıldı. Operasyon sonrası 24 saat içinde hastaların ek analjezik gereksinimi olup olmadığı, yan etkiler; postoperatif 0.5, 1, 3 ve 24. saatlerdeki VAS, VRS, hasta değerlendirme skorları ve hemodinamik parametreler karşılaştırıldı. Grup içi karşılaştırmalarda anova, gruplar arası karşılaştırmalarda ise ki-kare ve student's t testi kullanıldı.

BULGULAR

Her iki gruptaki olguların demografik verileri ve operasyon süreleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların demografik verileri ve operasyon süreleri.

	Tramadol	Petidin
Cinsiyet	5K, 6 E	7K, 7 E
Yaş (yıl, Ort SD)	41.45± 5.39	43.76±11.19
Ağırlık (kg, Ort SD)	74.36± 14.43	73.71±21.03
Operasyon süresi (dk, Ort± SD)	69.45± 11.93	75.57±21.03

Her iki gruptaki olguların hemodinamik verileri açısından farklılık gözlenmedi. Tramadol grubundaki VAS skorları 24. saatte anlamlı olarak azaldı ($p < 0.05$). VRS skorlarının tramadol grubunda 3. ve 24. saatlerde anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Petidin grubunda VAS skorlarının 24. saatte anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p < 0.05$). VRS skorlarının ise 3. ve 24. saatlerde anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Petidin grubunda VAS ve VRS skorları.

	Tramadol (n= 11)	Petidin (n= 14)
VAS 0.5 saat	3.45± 2.58	4.86±2.91
VAS 1 saat	3.64± 1.80	4.14±2.74
VAS 3 saat	2.09± 1.22	3.21±2.15
VAS 24 saat	1.36±0.92*	2.36±1.78*
VRS 0.5 saat	1.55±0.69	1.79±0.89
VRS 1 saat	1.45± 0.52	1.29± 0.73
VRS 3 saat	0.73± 0.47*	1.14±0.53*
VRS 24 saat	0.64± 0.50*	0.64± 0.84*
Hasta değerlendirme skoru	3.20± 0.79	3.29± 0.63

* $p < 0.05$. Grup içi karşılaştırmada başlangıç değerine göre anlamlı.

VAS, VRS ve hasta değerlendirme skorlarının gruplar arası karşılaştırılmasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Tramadol grubunda 5 hastada, petidin grubunda 7 hastada ek analjezik gereksinimi oldu ve 20 mg tenoksikam İM olarak yapıldı. Olguların postoperatif izleminde herhangi bir yan etki veya komplikasyon gözlenmedi.

TARTIŞMA

Preoperatif olarak hastalarda oluşan stres yanıtı hastanın operasyona iyi hazırlanması ve modern anestezi tekniklerinin kullanılması ile engellenebilmektedir (4). Günümüzde kullanılan çeşitli yöntemlere rağmen halen önemli bir problem olan postoperatif ağrı, hastalarda anksiyeteye ve stres yanıtına neden olmakta bu ise metabolik ve endokrin değişikliklere, organ fonksiyonlarında olumsuz etkilere neden olabilmektedir (1). Bu nedenle postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasının da stres yanıtının önlenmesinde önemli bir faktör olduğu ortaya konması, "pre-emptif analjezi" kavramını gündeme getirmiştir (4). Genel anestezi sırasında kullanılan anestezi ajanlarına rağmen cerrahi uygulanan bölge den gelen nosiseptif uyarıların spinal kord'a iletiliminin engellenemediği ortaya konmuştur (6). Spinal korda gelen uyarı yalnızca elektrofizyolojik değişiklikler oluşturmakla kalmaz aynı zamanda bazı uzun süreli moleküler değişimler ortaya çıkarır (7). Bu değişikliklerin sonunda postoperatif ağrı, hiper ekzitabilite ve hiperaljezi ortaya çıkar (8). Bu değişiklikleri önlemek amacıyla cerrahi insizyon öncesinde nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), sistemik veya rejonel uygulanan opioidler, lokal infiltrasyon veya rejonel sinir bloklarıyla lokal anestezikler kullanılmaktadır (6, 8). Bu konudaki ilk çalışmalarda deneysel olarak opioid ve lokal anestezi verilerinde ağrıya olan C lifi cevabının büyük oranda azaldığı ortaya konmuştur (3). Tverskoy ve ark (8) preemptif olarak uygulanan opioidlerin spinal kordda oluşan elektrofizyolojik değişiklikleri postoperatif verilene oranla 10 kat azalttığı belirtmektedirler. Koskinen ve ark (9) ise yaptıkları çalışmada preoperatif 30 //g.kg⁻¹ alfentanil bolus dozundan sonra intraoperatif 40//g.kg⁻¹.s⁻¹ alfentanil infüzyonu uygulamışlar ve olgulardaki postoperatif ağrı skorlarında, olguların ek analjezik gereksinimlerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark saptamamışlardır. Koskinen ve ark' dan farklı olarak, çalışmamızda preemptif analjezi sağlamak amacıyla laminektomi operasyonu öncesinde tramadol ve petidin' i intramuskuler olarak uyguladık. İntravenöz olarak uygulanan alfentanil' e göre intramuskuler kullandığımız petidin ve tramadol' ün etkinliği ve etki süresi farklıdır. Her iki grupta VAS skorları 24. saatte, VRS skorları ise 3. ve 24. saatlerde anlamlı olarak daha azdı. Her iki gruptaki olgular memnuniyet açısından yöntemi "iyi" olarak değerlendirdi. Ayrıca operasyon bölgesinden nosiseptif uyarı toplanmasının uygulanan analjeziğin etkisi geçtikten sonra da devam ettiği belirtilmektedir (10). Bu durumda Koskinen ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, alfentanile karşın kullandığımız tramadol ve petidin' in daha uzun etki süreleri nedeniyle, analjezik etkinlik saptamış olduğumuz düşünülebilir. Farklı hasta gruplarında pre-emptif analjezi amaçlı farklı ilaçlar kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Çalışmamızın sonuçları Kissin ve ark' ın (11) lomber disk prolapsus cerrahisi olgularında

preoperatif olarak opioid verildiğinde ilk analjezik yapıma zamanının uzadığı ve toplam analjezik gereksiniminin azaldığı sonucuyla uyumlu olmuştur. Aynı tür disk operasyonlarında opioidlerin yanısıra NSAİİ lar kullanılarak da preemptif analjezi elde edilmiştir. Babacan ve ark (12) diskektomi uygulanan olgularda preemptif olarak NSAİİ, fokal anestezik infiltrasyonu ve her ikisini birden kombine kullanmışlar; rektal diklofenak, diklofenak ve lokal anestezik kombinasyonunun pre-emptif analjezik etkide olduğunu ve postoperatif ağrının etkin bir şekilde giderildiğini saptamışlardır. Nissen ve ark da (13) lomber disk hernisi operasyonlarında preoperatif verilen indometazin' in postoperatif verilen indometazin' e oranla daha düşük VAS skorları ve daha az analjezik gereksinim sağladığını gözlemlemiştir.

Ağrı sübjektif bir his olduğundan ve objektif olarak ölçümü mümkün olmadığından, ancak kişinin bildirimine dayalı yöntemlere göre değerlendirildiğinden; operasyonun torakotomi, abdominal girişim ya da lomber disk operasyonu olmasına göre, hasta tarafından algılanan ağrının şiddeti değişebileceğinden, farklı sonuçların ortaya çıkmış olması olağandır.

Dierking ve ark (14) preoperatif alfentanil infüzyonu yanısıra inguinal blok yaptıkları ve blok yapmadıkları olgular arasında pre-emptif analjezik etkinlik açısından fark saptamamışlardır. Katz ve ark ise (15) bu çalışmanın kritiğini yaparak: postoperatif dönemde zaten VAS skoru düşük olan hastalarda ağrı az olduğundan pre-emptif analjezinin etkinliğinin gösterilmesinin zor olduğunu belirtmişlerdir. Wall (16) preoperatif pre-emptif analjezinin etki süresinin bu amaçla kullanılan ilaçların etki süresinden daha uzun süreli olabileceğini öne sürmüştür. Rawall (10) ise omurilik nöronlarının operasyon bölgesinden

sürekli olarak nosiseptif uyarı toplamasının önceden yapılmış analjeziğin etki süresi geçtikten sonra da devam ettiğini belirtmektedir. Bu nedenle, pre-emptif analjezi uygulamasının operasyon öncesi başlanıp operasyon sonrasında da analjezik etkinlik sürdüğünde anlam taşıdığını belirtmektedir.

Bunlar gözönüne alındığında, preoperatif olarak kullandığımız petidin ve tramadol' ün etkisi azaldığında ek olarak yapılmış olan tenoksikam' in postoperatif analjezinin sağlanmasında katkıda bulunduğu söylenilebilir. Fakat aynı zamanda her iki grupta da hastaların en az yarısının ek analjezik gereksinimi olmaması, her iki ilacın da pre-emptif analjezik etkinliği olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanısıra, VAS ve VRS skorlarındaki azalma, hastaların yöntemi başarılı sayılabilecek olan 'iyi' şeklinde değerlendirilmesi nedeniyle yöntemin etkin olduğunu düşündürmektedir. Tenoksikam' in katkısı gözönüne alındığında Kehlet ve ark' nın (1) multimodal, dengeli analjezi kavramını akla getirmektedir. Kehlet ve ark' nın (1) önerdiği, postoperatif ağrıda tek bir ilaç veya tek bir yöntem yerine, kombine ilaç ve kombine yöntem olan multimodal dengeli analjezi yaklaşımının, hem pre-emptif analjezi hem de postoperatif erken analjezinin birlikte kullanımının olumlu sonuçları gözardı edilmemelidir. Bunun yanısıra Niv (17) preoperatif kullanılan opioid, NSAİİ ve rejyonel tekniklerin postoperatif analjezide yararları olabileceğini belirtmektedir.

Sonuç olarak, hastalarımızdaki VAS, VRS skorlarının düşük olması, hasta memnuniyetinin ' iyi ' olması ve her iki grupta da olguların en az yarısında ek analjezik gereksinimi olmaması nedeniyle hem tramadol hem de petidin' in preoperatif pre-emptif analjezik amaçlı kullanılmasının yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Kehlet H, Dahi JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*, 1993; 77: 1048-1060.
2. Dahi JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993; 70:434- 439.
3. Mc Quay HJ. Pre-emptive analgesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 1- 3.
4. özyalçın S. Preemptif analjezi. *Ağrı dergisi* 1995; 7: 5-10.
5. Woolf CJ, Chong M. Pre-emptive analgesia , treating pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-369.
6. Tverskoy M, Cozacov C, Ayache M, et al. Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different type of anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 70: 29-35.
7. Munglani R, Jones JG, Hunt S. Pre-emptive analgesia use of immediate early genes expression as markers of neuronal stimulation. *Br J Anaesth* 1993; 71: 458.
8. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I. Pre-emptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 205- 210.
9. Koskinen R, Tigerstedt I, Tommisto T. The effect of preoperative alfentanil on the need for immediate postoperative pain relief. *Açta Anaesth Scand* 1991; 35 (suppl): 021.
10. Rawall N. Postoperatif ağrı tedavisi. *Ağrı*, ed: Serdar Erdine, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2000: 124-141.
11. Kissin IE, Kilian M. Does opiate premedication influence postoperative analgesia? A prospective study. *Pain* 1992; 48: 157-158.

12. Babacan A, Günaydın B, Ayhan G, Gökağaçlı R, ve ark. Diskektomi geçirecek olgularda preemtif analjezinin etkisi. Ağrı dergisi 1997; 9: 32-37.
13. Nissen I, Jensen KA, Öhström JK. Indometacin in the management of postoperative pain. Br J Anaesth 1992; 69 : 304- 306.
14. Dierking GW, Dahi JB, Konstrup J, Kehlet H. Effect of pre vs post operative inguinal field block on postoperative pain after hemiorrhaphy. Br J Anaesth 1992; 68: 344- 348.
15. Katz J, Kavanagh BP, Sandler A. Effect of preoperative opioid administration on postoperative pain. Br J Anaesth 1992; 69 (4): 424.
16. Wall PD. The prevention of postoperative pain. (editorial) Pain 1988; 33: 289- 290.
17. Niv D. Is preemptive analgesia still a valid concept. Pain practice. 2nd World Congress of WIP, abstract book. Ed: Raj PP, Blackwell Science, Massachusetts. 2001:36.