

## Original Paper

## Comparison of the effect of subcutaneous injection of Ketamine and Lidocaine in reducing postoperative pain in patients undergoing elective inguinal hernia surgery under general anesthesia

**Kazem Kazemnejad (M.D)**, Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

ORCID ID: 0000-0002-5730-5871

**Seyed Masoud Hosseini (M.D)**, Resident in Anesthesiology, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

ORCID ID: 0000-0003-1019-3072

**Ahmad Haydari (M.Sc)**, M.Sc in Biostatistics, Deputy of Research and Technology, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

ORCID ID: 0000-0002-8299-4584

**\*Arazberdi Ghourchaei (M.D)**, **Corresponding Author**, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. E-mail: drghourchaei@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0003-1461-8701

### Abstract

**Background and Objective:** Appropriate analgesia after surgery helps patients feel more comfortable and increase the mobility of them. The purpose of this study was to compare the effect of subcutaneous injection of Ketamine and Lidocaine in reducing postoperative pain in patients undergoing elective inguinal hernia surgery under general anesthesia.

**Methods:** This double blinded, randomized clinical trial study was done on 60 patients undergoing elective inguinal hernia under general anesthesia. Subjects were randomly assigned into three groups including control, Ketamine and Lidocaine groups. Subjects in Ketamine group were received infiltration of subcutaneous Ketamine 0.5 mg/kg/bw after closure of surgical incision. Subjects in Lidocaine group were received infiltration of subcutaneous Lidocaine 1 mg/kg/bw at the time of wound suturing. Subjects in control group did not receive Ketamine and Lidocaine. The visual analogue scale (VAS) of pain and vital signs were continuously assessed. If VAS  $\geq 3$ , 100 mg diclofenac suppository was administered and if there were no response, 30 mg intravenous pethidine was also administered. The complications, including hallucination, nystagmus, nausea, vomiting and drowsiness in patients were also recorded.

**Results:** The mean VAS at 1, 2 hours after surgery were significantly lower in the Ketamine and Lidocaine group in compared to control group ( $P < 0.05$ ). No significant adverse effect was observed in the Ketamine group.

**Conclusion:** For reduction of pain, administration of subcutaneous Ketamine is recommended due to no adverse effect and anti analgesic effect of Ketamine is similar to Lidocaine.

**Keywords:** Pain, Inguinal hernia, Analgesia, Lidocaine, Ketamine

Received 18 Sep 2018

Revised 7 Apr 2019

Accepted 29 Apr 2019

Cite this article as: Kazemnejad K, Hosseini SM, Haydari A, Ghourchaei A. [Comparison of the effect of subcutaneous injection of Ketamine and Lidocaine in reducing postoperative pain in patients undergoing elective inguinal hernia surgery under general anesthesia]. J Gorgan Univ Med Sci. 2020 Spring; 22(1): 1-6. [Article in Persian]

## مقایسه اثر موضعی داروهای کتامین و لیدوکائین بر کاهش درد پس از جراحی هرنی اینگوینال: یک مطالعه کارآزمایی بالینی

ORCID ID: 0000-0002-5730-5871

دکتر کاظم کاظم نژاد، استادیار، گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

ORCID ID: 0000-0003-1019-3072

دکتر سید مسعود حسینی، دانشجوی دستیاری بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

ORCID ID: 0000-0002-8299-4584

احمد حیدری، کارشناس ارشد آمار زیستی، معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

ORCID ID: 0000-0003-1461-8701

\* دکتر ارازپردی قورچایی، دانشیار، گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** کنترل درد پس از جراحی یکی از نگرانی‌های عمده پزشکان و بیماران است. یکی از روش‌های کاهش درد تزریق داروی بیحسی در محل برش جراحی است. این مطالعه به منظور مقایسه اثر موضعی داروهای کتامین و لیدوکائین بر کاهش درد پس از جراحی هرنی اینگوینال انجام شد.

**روش بررسی:** این کارآزمایی بالینی دوسوکور روی ۶۰ بیمار کاندید جراحی هرنی اینگوینال با بیهوشی عمومی انجام شد. بیماران به صورت تصادفی در سه گروه ۲۰ نفری شامل گروه کنترل (بدون داروی تزریقی)، گروه مداخله اول (تزریق زیر جلدی ۰/۵ mg/kg کتامین در ناحیه بخیه محل جراحی) و گروه مداخله دوم (تزریق زیر جلدی ۱ mg/kg لیدوکائین در ناحیه بخیه محل جراحی) قرار گرفتند. سپس درد بعد از عمل در هر سه گروه با مقیاس بصری درد (VAS) مورد مقایسه قرار گرفت و علائم حیاتی ثبت گردید. بیماران با نمرات درد ۳ و بیشتر، شیف دیکلوفناک سدیم (۱۰۰ mg) و در صورت عدم پاسخ، پتیدین وریدی ۳۰ mg (۰/۵ mg/kg) دریافت نمودند. عوارضی مثل تهوع و استفراغ، گیجی، نیستاگموس و هالوسینیشن ثبت گردید.

**یافته‌ها:** کاهش درد در گروه مداخله اول و دوم در ساعات اول و دوم پس از عمل دیده شد که در مقایسه با گروه کنترل درد کمتری داشتند ( $P < 0/05$ )؛ اما بین دو گروه مداخله در ساعات اول و دوم پس از عمل جراحی تفاوتی دیده نشد.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد می‌توان برای کاهش درد در محل برش جراحی به جای لیدوکائین از تزریق کتامین استفاده کرد که تقریباً مشابه لیدوکائین اثر دارد.

**کلید واژه‌ها:** درد، هرنی اینگوینال، بیهوشی، لیدوکائین، کتامین

\* نویسنده مسؤل: دکتر ارازپردی قورچایی، پست الکترونیکی drghourchaei@yahoo.com

نشانی: گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، دانشکده پزشکی، گروه بیهوشی، تلفن ۳۲۴۵۲۶۵۱ و ۳۲۴۵۲۶۵۲-۰۱۷

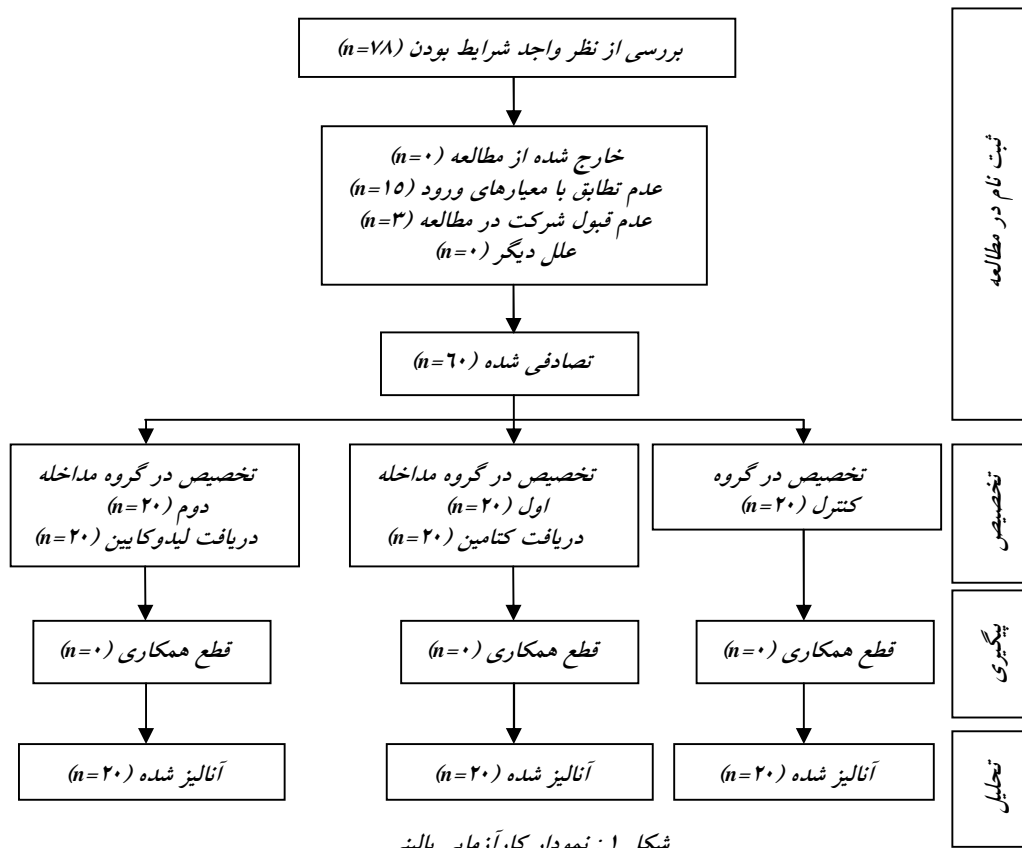
وصول مقاله: ۱۳۹۷/۶/۲۷، اصلاح نهایی: ۱۳۹۸/۱/۱۸، پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۲/۹

### مقدمه

احتباس آب و نمک، افزایش گلوکز سرم و افزایش لاکتات) و روانشناختی است. درد پس از جراحی، تشخیص از ریکآوری و ترخیص از بیمارستان را به تاخیر انداخته و افزایش هزینه‌های بیمارستانی را علاوه بر دیگر مسایل به دنبال دارد (۵و۴).

پس از برش پوست توسط جراح حساس شدن سیستم اعصاب مرکزی و افزایش تحریک‌پذیری سیستم سمپاتیک رخ داده و باعث تقویت و تشدید درد پس از جراحی می‌شود. بیحسی پیشگیرانه باعث کاهش حساسیت به درد شده و انتقال درد به سیستم اعصاب مرکزی را کاهش می‌دهد. همچنین از وقوع تحریک‌پذیری سیستم اعصاب مرکزی جلوگیری کرده و از این طریق درد بعد از عمل و آسیب بافتی را کاهش می‌دهد. امروزه گستره زیادی از داروها و روش‌ها از جمله مخدرهای سیستمیک و مسکن‌های غیراستروئیدی و بیحسی‌های موضعی برای بیحسی پیشگیرانه استفاده می‌شوند که

کنترل درد پس از جراحی یک نگرانی عمده هم برای پزشکان و هم برای بیماران است. به دنبال اغلب اعمال جراحی درد حاد وجود دارد. هدف از کاهش درد پس از جراحی، رسیدن به یک حد قابل قبول از بی‌دردی و تسریع بازگشت به عملکرد طبیعی بیمار است (۳-۱). پاسخ‌های فیزیولوژیک به درد و ترومای جراحی شامل آثار تنفسی (عدم توانایی در تنفس عمیق و عدم سرفه موثر)، قلبی و عروقی (افزایش فعالیت سمپاتیک منجر به افزایش مصرف اکسیژن میوکارد و افزایش شانس سکته قلبی و ایسکمی میوکارد)، گوارشی (تاخیر در سیستم اعصاب برگشت عملکرد روده‌ها)، ادراری، نورواندوکراین (افزایش مدیاتورهای التهابی موضعی و سیستمیک و افزایش تون سمپاتیک)، متابولیک (افزایش هورمون‌های کاتابولیک مثل گلوکاگن و کورتیزول و آلدوسترون منجر به عوارضی مثل



معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل پرفشاری خون، هیپرتیرویدیسم، سابقه تشنج، بیماری اعصاب و روان، علائم افزایش فشار داخل جمجمه، آلرژی به کتامین یا لیدوکائین، نارسایی کبد و کلیه، سوء مصرف مواد یا سوء مصرف الکل، عدم رضایت بیمار برای شرکت در مطالعه، اختلالات انعقادی، عفونت‌های موضعی محل، اختلالات عصبی و آنمی شدید بودند (۱۴-۱۰).

از بیماران رضایت‌نامه کتبی آگاهانه شرکت در مطالعه اخذ گردید. بیماران (۶۰ نفر) کاندید عمل هرنی اینگوینال الکتیو تحت بیهوشی عمومی با ASA کلاس ۱ و ۲ به صورت بلوک‌های تصادفی شش تایی در ۳ گروه ۲۰ نفری به شرح زیر قرار گرفتند (شکل یک).

- ۱) گروه کنترل: بدون داروی تزریقی.
  - ۲) گروه مداخله اول: تزریق زیر جلدی ۰/۵ mg/kg کتامین در ناحیه بخیه محل جراحی.
  - ۳) گروه مداخله دوم: تزریق زیر جلدی ۱ mg/kg لیدوکائین در ناحیه بخیه محل جراحی.
- فرد ارزیابی کننده درد و تزریق کننده دارو از محتویات سرنگ تزریق شده اطلاع نداشتند.
- وزن بیماران پس از ورود به اتاق عمل توسط ترازوی یکسان

هر کدام دارای مزایا و عوارضی است (۹-۶). کتامین (فن سیکلیدین) در سال ۱۹۶۲ توسط استیونس ساخته شد و نخستین بار در سال ۱۹۶۵ توسط کارسن و دومینو در انسان به عنوان داروی بیهوشی استفاده گردید. کتامین سبب کاهش سطح هوشیاری و بی‌دردی وابسته به دوز می‌گردد. کتامین از طریق گیرنده‌های زیادی مثل NMDA، گیرنده مخدری و گیرنده مونوآمینژیک عمل می‌کند. در غلظت بالای کتامین، گیرنده‌های مخدری متاثر شده و گیرنده‌های موسکارینی بلوک و نوروترانسمیتر GABA تسریع می‌شود (۴). این مطالعه به منظور مقایسه اثر موضعی داروهای کتامین و لیدوکائین بر کاهش درد پس از جراحی هرنی اینگوینال انجام شد.

### روش بررسی

این کارآزمایی بالینی دوسوکور روی ۶۰ بیمار کاندید جراحی هرنی اینگوینال با بیهوشی عمومی مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر شهر گرگان در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ انجام شد. مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گلستان (IR.GOUMS.REC.1396.129) قرار گرفت و در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با شماره IRCT20171004036561N3 به ثبت رسید.

معیارهای ورود به مطالعه شامل محدوده سنی ۱۸ تا ۶۰ سال و کاندید شدن برای عمل هرنی اینگوینال تحت بیهوشی عمومی بود.

باتوجه به اثرات کتامین بر روی ریسپتورهای مختلف مثل ریسپتورهای مخدري که در مغز و نخاع و مناطق ديگر وجود دارد و همچنين اثرات بر روی ریسپتورها و گیرنده‌های موسکاريני در سرتاسر بدن، می‌توان نتیجه گرفت هم اثرات مرکزی و هم اثرات محیطی دارد و باتوجه به تزریق موضعی بیشتر اثرات محیطی آن مدنظر بوده است (۴).

عوارضی مانند توهم، نیست‌گموس، تهوع و استفراغ و سطح خواب آلودگی بیمار در همان زمان‌های معین بررسی و در پرسشنامه ثبت شد (۱۱ و ۱۷-۱۵).

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-18 و آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری تجزیه و تحلیل شدند. از آزمون بن فرونی برای مقایسه درون گروهی و از آزمون توکی برای مقایسه بین گروهی استفاده شد. سطح معنی‌داری همه آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار نمرات درد در جدول یک آمده است. اثر گروه و زمان بر مقادیر درد از نظر آماری معنی‌دار بودند (۰/۰۰۱ < P). اثر متقابل گروه در زمان نیز از نظر آماری معنی‌دار بود (۰/۰۰۱ < P). در مقایسه دوه دو گروه‌ها در زمان‌های مختلف، بین دو گروه مداخله با گروه کنترل تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت (۰/۰۵ < P). در بررسی اثر زمان مشاهده گردید که در طول زمان درد تغییر نموده است. به طوری که میزان درد در هر گروه با ساعت قبل تفاوت داشت. همچنین اثر متقابل گروه در زمان معنی‌دار بود (۰/۰۵ < P). بدین معنی که در طول زمان میزان تغییر درد در گروه‌های مختلف متفاوت بود. میزان درد بین گروه کنترل با دو گروه مداخله در زمان‌های یک ساعت و ۲ ساعت تفاوت آماری معنی‌داری داشت (۰/۰۵ < P). در سایر زمان‌ها تفاوتی بین سه گروه مورد مطالعه یافت نشد. نتایج مقایسه دو به دو گروه‌ها و مقایسه دو

اندازه‌گیری شد. آموزش‌های لازم در رابطه با اندازه‌گیری درد بر مبنای مقیاس بصری درد (Visual Analogue Scale: VAS) توسط خط کش ۱۰ سانتی‌متری به بیماران داده شد (۱۱).

ابتدا به بیماران ۲ میلی‌گرم میدازولام و ۱۰۰ میکروگرم فنتانیل تجویز شد و با ماسک اکسیژن رسانی انجام گردید و با تیوپنتال سدیم (دوز ۳ mg/kg) و آتراکوریوم (دوز ۰/۵ mg/kg) بیهوشی انجام گردید و بیماران اینتوبه شدند. هر نیم ساعت ۵۰ میکروگرم فنتانیل و ۰/۰۱ mg/kg آتراکوریوم تکرار شد (۱۱ و ۱۴). در انتهای جراحی پس از بسته شدن پریتونن ۰/۵ mg/kg کتامین را به حجم ۱۰ میلی‌لیتر در گروه کتامین رسانده و سپس در محل برش جراحی تزریق زیرجلدی انجام شد (۱۱). در گروه لیدوکائین ۱ mg/kg به حجم ۱۰ میلی‌لیتر رسانده شد و تزریق زیرجلدی در محل برش جراحی انجام شد (۱۱ و ۱۴). در گروه کنترل در محل برش جراحی دارونما تزریق نشد. به دلیل آن که به دلیل اتساع در محل تزریق می‌تواند ایجاد درد مختصر نماید که با اخلاق پزشکی منافات داشت.

پس از انتقال بیمار به ریکاوری و نگهداری یکساعته، علائم حیاتی بیماران و میزان درد برحسب معیار VAS در زمان‌های یکساعت بعد از جراحی (قبل از خروج از ریکاوری)، ۲، ۴، ۶ و ۸ ساعت بررسی و ثبت شد.

بیماران با نمرات درد ۳ و بیشتر، شیاف دیکلوفناک سدیم (۱۰۰ mg) و در صورت عدم پاسخ، پتیدین وریدی ۳۰ mg (۰/۵ mg/kg) دریافت نمودند.

تعداد دفعات دریافت شیاف دیکلوفناک سدیم در ۸ ساعت و در صورت تجویز مخدر، تعداد دفعات دریافت پتیدین و دوز تجویز شده در هر نوبت و مقدار کل مخدر مصرفی در ۸ ساعت، به‌طور جداگانه ثبت شد. این افراد همچنان در مطالعه باقی ماندند.

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار نمرات درد به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه در زمان‌های مختلف

زمان اندازه‌گیری درد	گروه‌ها (n=۲۰)	میانگین و انحراف معیار نمره درد
ساعت اول	کنترل	۲/۴۵±۰/۱۲۵
	کتامین	۰/۲۵±۰/۴۴۴
	لیدوکائین	۰/۳±۰/۴۷۰
ساعت دوم	کنترل	۲±۰/۳۲۴
	کتامین	۰/۹±۰/۳۰۷
	لیدوکائین	۰/۱۵±۰/۳۶۶
ساعت چهارم	کنترل	۱/۱۵±۰/۱۱۲
	کتامین	۱/۱۵±۱/۰۳۹
	لیدوکائین	۱/۳۵±۰/۷۴۵
ساعت ششم	کنترل	۱/۴۵±۱/۰۵۰
	کتامین	۱/۰۵±۰/۶۰۴
	لیدوکائین	۱/۳±۰/۷۶۷
ساعت هشتم	کنترل	۰/۵±۰/۵۱۲
	کتامین	۰/۲۵±۰/۴۴۴
	لیدوکائین	۰/۴۵±۰/۵۱۰

به دو زمانها در جداول ۲ و ۳ آمده است.

بین گروه های مداخله اول و دوم در ساعات اول و دوم پس از عمل جراحی تفاوتی مشاهده نشد.

جدول ۲: نتایج آزمون توکی برای مقایسه دو به دو گروهها

گروهها	p-value
کنترل - لیدوکائین	۰/۰۰۱
کنترل - کتامین	۰/۰۰۱
لیدوکائین - کتامین	۰/۹۶۶

جدول ۳: نتایج آزمون بن فرونی برای مقایسه دو به دو زمانها

ساعت	ساعت	p-value
اول	۲	۰/۰۳۱
اول	۴	۰/۰۰۱
اول	۶	۰/۶۱۱
اول	۸	۰/۰۰۱
دوم	۴	۰/۰۰۴
دوم	۶	۱
دوم	۸	۰/۰۰۱
چهارم	۶	۰/۰۰۹
چهارم	۸	۰/۰۰۱
ششم	۸	۰/۰۰۱

## بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، میزان درد بین گروه کنترل با گروه های مداخله (کتامین و لیدوکائین) در زمان های یک ساعت و ۲ ساعت پس از عمل جراحی هرنی اینگوینال تفاوت آماری معنی داری نشان داد.

در مطالعه هرنمند و همکاران کتامین زیر جلدی و وریدی به دنبال آپاندکتومی با هم مقایسه شدند. ۹۰ بیمار به سه گروه ۳۰ تایی تقسیم شدند و گروهی ۰/۵ mg/kg کتامین وریدی و گروهی ۰/۵ mg/kg کتامین زیر جلدی و گروهی ۳ میلی لیتر نرمال سالین زیر جلدی دریافت نمودند و در هر دو گروه کتامین تا ۲۴ ساعت کاهش درد مثبت گزارش گردید و در گروه زیر جلدی کاهش درد در ۶ ساعت اول بیشتر گزارش شد (۳). در مطالعه Rakic و Golembiewski تزریق زیر جلدی کتامین سبب کاهش درد محل برش جراحی گردید (۶).

در مطالعه Suppa و همکاران در محل برش سزارین بیماران اسپاینال، کتامین تزریق شد و در کاهش درد محل برش جراحی

مفید ارزیابی شد. بیماران در دو گروه ۲۸ تایی با بویواکائین ۸ تا ۱۰ میلی گرم و ۵ میکروگرم سوپنتانیل اسپاینال شدند و ۰/۰۲ mg/kg و ۰/۰۵ mg/kg و وریدی گرفتند و ۱۰ دقیقه بعد تولد کودک تزریق شد و کاهش درد به میزان ۳۱ درصد دیده شد و عوارض جانبی شدید دیده نشد (۷).

در مطالعه صفوی و همکاران تزریق کتامین در ناحیه تونسیلکتومی در ۷۵ بیمار ۳ تا ۱۲ سال در ۳ گروه ۲۵ تایی بررسی شد. کتامین با دوزهای ۰/۵ mg/kg و ۱ mg/kg با پلاسبو مقایسه گردید. کتامین باعث کاهش درد ناحیه عمل شد؛ ولی بین دو گروه کتامین تفاوتی دیده نشد (۸).

در مطالعه دیگر انجام شده توسط صفوی و همکاران تزریق کتامین زیر جلدی در ناحیه برش کوله سیستکتومی باعث کاهش درد در ناحیه برش گردید. ۱۲۰ بیمار ۱۸ تا ۶۰ ساله به ۴ گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند. گروه اول و دوم ۱ mg/kg و ۲ mg/kg کتامین زیر جلدی و گروه سوم ۱ mg/kg کتامین وریدی و گروه ۴ به عنوان دارونما ۲۰ میلی لیتر نرمال سالین زیر جلدی دریافت کردند. ترکیب گروه دوم یعنی ۲ mg/kg کتامین زیر جلدی یا ترکیب گروه سوم ۱ mg/kg کتامین وریدی، ترکیب مفیدی گزارش شد (۱۰).

پیشنهاد می شود مطالعات تکمیلی بعدی با حجم نمونه بیشتر و با کنترل عوامل مخدوش کننده به منظور اثبات یافته های مطالعه انجام شود. علاوه بر این عوارض جانبی دارو با دوزهای مختلف طی مراحل مختلف بعد از عمل بررسی شود.

## نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که در مجموع شدت و بروز درد، بیشتر در گروه کنترل و بعد در گروه کتامین و سپس در گروه لیدوکائین دیده شد. غیر از درد در ساعت چهار که شدت درد در تزریق کتامین کمتر از لیدوکائین بود؛ به نظر می رسد می توان برای کاهش درد در محل برش جراحی به جای لیدوکائین از تزریق کتامین استفاده کرد که تقریباً مشابه لیدوکائین اثر داشت.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه (شماره ۱۹۳) آقای دکتر سیدمسعود حسینی برای اخذ تخصص در رشته بیهوشی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود. بدین وسیله از همکاری معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان تشکر می گردد.

## References

- Arroyo-Novoa CM, Figueroa-Ramos MI, Miaskowski C, Padilla G, Paul SM, Rodriguez-Ortiz P, et al. Efficacy of small doses of ketamine with morphine to decrease procedural pain responses during open wound care. Clin J Pain. 2011 Sep; 27(7): 561-66. doi: 10.1097/AJP.0b013e318211936a
- Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, González-Guillermo T, Ferial M. A strategy for conversion from subcutaneous to oral ketamine in cancer pain patients: effect of a 1:1 ratio. J Pain

Symptom Manage. 2011 Jun; 41(6): 1098-105. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.08.017

- 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

4. Hurley RW, Wu CL. Acute postoperative pain. In: Miller RD (ed). Miller's Anesthesiology. Philadelphia: Churchill Livingstone.

2015; pp: 2974-96.

5. Durmus M, Kadir But A, Saricicek V, Ilksen Toprak H, Ozcan Ersoy M. The post-operative analgesic effects of a combination of gabapentin and paracetamol in patients undergoing abdominal hysterectomy: a randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007 Mar; 51(3): 299-304. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.01237.x

6. Rakic AM, Golembiewski J. Low-dose ketamine infusion for postoperative pain management. *J Perianesth Nurs.* 2009 Aug; 24(4): 254-57. doi: 10.1016/j.jopan.2009.05.097

7. Suppa E, Valente A, Catarci S, Zanfini BA, Draisci G. A study of low-dose S-ketamine infusion as "preventive" pain treatment for cesarean section with spinal anesthesia: benefits and side effects. *Minerva Anesthesiol.* 2012 Jul; 78(7): 774-81.

8. Safavi MR, Honarmand A, Barati B, Mahjobipor H. [The pre-emptive analgesic effect of peritonsillar infiltration of ketamine for postoperative pain relief in children following tonsillectomy]. *Med J Mashhad Univ Med Sci.* 2009; 52(1): 37-42. [Article in Persian]

9. Gu X, Wu X, Liu Y, Cui S, Ma Z. Tyrosine phosphorylation of the N-Methyl-D-Aspartate receptor 2B subunit in spinal cord contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine. *Mol Pain.* 2009 Dec; 5: 76. doi: 10.1186/1744-8069-5-76

10. Safavi M, Honarmand A, Nematollahy Z. Pre-incisional 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 Sep; 12(9): 1418-26. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01205.x

11. Manouchehrian N, Behboodi S. [The Effect of Subcutaneous

Ketamine Infiltration on Postoperative Pain in Elective Cesarean Section under Spinal Anesthesia]. *Avicenna J Clin Med.* 2015; 21(4): 286-93. [Article in Persian]

12. Sacevich C, Semakuba B, McKay WP, Thakore S, Twagirumugabe T, Nyiligira J. Subcutaneous ketamine for postoperative pain relief in Rwanda: a randomized clinical trial. *Can J Anaesth.* 2018 Feb; 65(2): 170-77. doi: 10.1007/s12630-017-1009-7

13. Tawfic QA. A review of the use of ketamine in pain management. *J Opioid Manag.* 2013 Sep-Oct; 9(5): 379-88. doi: 10.5055/jom.2013.0180

14. Zekry O, Gibson SB, Aggarwal A. Subanesthetic, Subcutaneous Ketamine Infusion Therapy in the Treatment of Chronic Nonmalignant Pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2016 Jun; 30(2): 91-98. doi: 10.3109/15360288.2016.1161690

15. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, Plummer J, Eckermann S, Agar M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol.* 2012 Oct; 30(29): 3611-17. doi: 10.1200/JCO.2012.42.1081

16. Behaeen K, Soltanzadeh M, Nesioonpour Sh, Ebadi A, Olapour AR, Salani SMM. Analgesic Effect of Low Dose Subcutaneous Ketamine Administration Before and after Cesarean Section. *Iran Red Crescent Med J.* 2014; 16(3): e15506. doi: 10.5812/ircmj.15506

17. Tuchscherer J, McKay WP, Twagirumugabe T. Low-dose subcutaneous ketamine for postoperative pain management in Rwanda: a dose-finding study. *Can J Anaesth.* 2017 Sep; 64(9): 928-34. doi: 10.1007/s12630-017-0914-0