

بررسی اثر گاباپنتین خوراکی در مقایسه با تیزانیدین خوراکی بر درد پس از عمل جراحی هیستریکتومی الکتنیو در بیمارستان دکتر شریعتی در سال ۱۳۹۱-۱۳۹۰

Analgesic Effect of Gabapentin Compared to Tizanidine after Elective Hysterectomy at Shariati Hospital during 2011-2012

Gita Shoeibi¹, Mostafa Sadeghi¹, Raza Atef Yakta¹,
Seyedeh Sana Esteghamat²

گیتا شعیبی^۱، مصطفی صادقی^۱، رضا عاطف یکتا^۱، سیده ثنا استقامت^۲

1. Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shariati Hospital, Tehran University of medical sciences, Tehran, Iran.
2. School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

۱. بخش بیهوشی و مراقبت های ویژه، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

چکیده

تاریخ دریافت: ۲۰ شهریور ۱۳۹۲
تاریخ پذیرش: ۱۸ مهر ۱۳۹۲

مقدمه: استفاده از پیش دارو قبل از عمل جراحی و با تأثیرات تسکین درد منجر به کاهش حساس شدن و یا مسدود شدن مسیر انتقال درد خواهد شد. از جمله این داروها تیزانیدین و گاباپنتین می باشد. تیزانیدین در مقایسه با گاباپنتین دارای عوارض جانبی بیشتر و طول عمر کوتاهتری می باشد و مطالعات محدودی در رابطه با اثر گاباپنتین به عنوان پیش دارو بر درد بعد از عمل وجود دارد. در این مطالعه به بررسی و مقایسه اثر گاباپنتین خوراکی بر درد پس از عمل جراحی هیستریکتومی الکتنیو با تیزانیدین خوراکی پرداخته شده است. **مواد و روش ها:** مطالعه ای حاضر بر روی ۶۴ بیمار ۳۰ تا ۶۰ ساله کاندید عمل جراحی هیستریکتومی الکتنیو در بیمارستان شریعتی انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۳۲ نفره تقسیم شدند. گروه ۱ (گاباپنتین) که یک ساعت قبل از عمل ۳۰۰ میلی گرم گاباپنتین خوراکی و گروه ۲ (تیزانیدین) که یک ساعت قبل از عمل ۸ میلی گرم تیزانیدین خوراکی دریافت کردند. درد قبل از تجویز این داروها و در ۱۲ ساعت اول پس از عمل با استفاده از (VAS) visual analogue scales ثبت شد. همچنین میزان مورفین مصرفی در ۱۲ ساعت اول و اولین زمان درخواست مورفین از طرف بیمار ثبت و با یکدیگر مقایسه شد. **یافته ها:** میانگین سنی در دو گروه تفاوت معناداری با یکدیگر نداشت. میزان مدهی مخدر مصرفی در گروه یک کاهش معناداری نسبت به گروه دو نشان داد. همچنین اولین زمان درخواست مخدر در گروه یک نسبت به گروه دو افزایش معناداری نشان داد. درد قبل از عمل جراحی میان دو گروه اختلاف آماری معناداری با یکدیگر نداشت. اما ۱ ساعت، ۳ ساعت و ۱۲ ساعت پس از عمل در گروه یک کاهش معناداری نسبت به گروه دو نشان داد. **نتیجه گیری:** بر اساس نتایج مطالعه، گاباپنتین خوراکی پیش از عمل نسبت به تیزانیدین خوراکی قبل عمل سبب کاهش درد و کاهش نیاز به مخدر در حین و پس از عمل جراحی می شود.

کلید واژه:

تیزانیدین،
گاباپنتین،
هیستریکتومی.

Received: 11 Sept. 2013

Accepted: 10 Oct. 2013

ABSTRACT

Introduction Premedication with analgesics prior to surgery leads to reduction in sensitivity and/or blockage of the pain transmission pathway. Gabapentin and Tizanidine are used as premedication drugs. There are limited studies on the effect of Gabapentin as premedication on post-operative pain. Tizanidine compared with Gabapentin has more side effects and a shorter life span. In this study, we compared the analgesic effects of Gabapentin and Tizanidine on pain after elective hysterectomy. **Materials & Methods** This study was performed on 64 patients (30-60 years old) who were referred to Shariati hospital for elective hysterectomy. Patients were randomly divided into two groups (n = 32); Group 1, patients who took 300 mg Gabapentin orally one hour prior to surgery and Group 2, patients who took 8 mg of Tizanidine orally one hour prior to surgery. Pain levels were recorded via Visual Analogue Scales prior to intake of drugs and 12 hours after surgery. Furthermore, morphine intakes in the first 12 hours were compared with the intake at the time of patient's first request for morphine. **Results** There was a significant reduction in the intake dosage of opioid in group 1 in comparison with group 2. The first group requested opioid significantly later than the second group. Both groups had the same level of pain prior to surgery. However, there was significant reduction in pain at 1, 3 and 12 hours after surgery. **Conclusion** Overall, in comparison with Tizanidine, the use of Gabapentin prior to the surgery decreased pain and the need for opioid during and after the surgery.

Key words:

Tizanidine,
Gabapentin,
Hysterectomy.

* Corresponding Author:

Seyedeh Sana Esteghamat
E-mail: s.esteghamat@yahoo.com

• نویسنده مسئول:

سیده ثنا استقامت
آدرس الکترونیکی: s.esteghamat@yahoo.com

مقدمه

پیشگیری و درمان درد پس از عمل جراحی از موضوعات مهم در مراقبت بعد از عمل است و نقش مهمی در وضعیت عمومی بیماران تحت جراحی دارد. تلاش های زیادی صورت گرفته است تا درد پس از عمل جراحی و یا درد حین جراحی به حداقل برسد. از طرف دیگر سعی شده است که نیاز بیماران به ضد دردها از جمله ترکیبات اپیوئیدی به حداقل برسد (۱-۲). اگرچه مخدرها اثر بخشی زیادی در درمان درد دارند اما اثرات جانبی همچون دپرسیون تنفسی، تهوع و استفراغ دارند. عوارض جانبی ذکر شده معمول بوده و استفاده از این داروها را به عنوان ضد درد بعد از عمل محدود می کند (۳).

درد حین عمل و بعد از آن منجر به ورود پیام های عصبی به طناب نخاعی و آزاد شدن آمینواسیدهای تحریکی و نوروپپتیدها از رشته های نازک آوران C می شود که خود باعث ایجاد وضعیت افزایش تحریک پذیری در نورونهای شاخ خلفی نخاع می شود. این اثر پذیری سیستم عصبی مرکزی به عنوان حساس کردن مرکزی گفته شده که می تواند منجر به درد طولانی شود. رسپتور ان متیل دی آسپاراتات (NMDA) نقش مهمی در فرایند حساس کردن مرکزی دارد. آمینو اسیدهای تحریکی از قبیل گلوتامات و آسپاراتات، رسپتور NMDA را فعال کرده و منجر به افزایش کلسیم داخل سلولی و فعال شدن پیامبرهای ثانویه شده، پروتئین کیناز را تحریک می کند و تحریک پذیری عصبی را تغییر می دهد. اگر این اتصال، متوقف یا مهار شود درد نوروپاتی ناشی از التهاب و جراحی کاهش می یابد (۴).

یکی از داروهایی که در حال حاضر استفاده می شود تیزانیدین است. تیزانیدین یک آگونیست α_2 آدرنورسپتور و مشتقی از کلونیدین می باشد که اثرات مشابهی با کلونیدین داشته (ایجاد آرامش، کاهش اضطراب و بی دردی) در حالی که اثرات افت فشار خون و برادیکاردی آن کمتر است. تیزانیدین به عنوان شل کننده عضلاتی با اثر مرکزی نیز استفاده می شود (۵). این دارو بسته به دوز مصرفی دارای عوارضی همچون خواب آلودگی، خستگی، ضعف، برادیکاردی، افت فشار خون، اختلالات گوارش و کبدی، خشکی دهان، اضطراب و سردرد می باشد. تیزانیدین باعث افزایش اثر داروهای کاهنده فشارخون می شود. این دارو از دستگاه گوارش به خوبی جذب شده و بیشینه غلظت پلاسمایی آن طی ۱-۲ ساعت ایجاد شده و نیمه عمر دفعی آن ۴-۲ ساعت است (۵).

اما علاوه بر تیزانیدین داروهای دیگری همچون گاباپنتین نیز به عنوان پیش دارو قبل از عمل جراحی کاربرد دارد. گاباپنتین یک آنالوگ ساختاری آمینوبوتریک اسید^۱ می باشد که به عنوان داروی ضد تشنج به کار می رود. علاوه بر این، این دارو در دردهای نوروپاتیکی^۲ موثر است و می تواند آن را مهار کند (۶). این دارو

باعث مهار GABA Reuptake می گردد و نیز سنتز GABA را افزایش می دهد و می تواند برای کاهش درد پس از عمل استفاده شود (۷). این دارو در ایران بیشتر در دردهای نوروپاتیکی و نوروپاتی دیابتی به کار می رود (۸-۷). گاباپنتین در مطالعات زیادی به عنوان پیش دارو برای کنترل درد به کار رفته است که در اکثر این مطالعات تاثیر ضد دردی آن به اثبات رسیده (۱۰-۹)، در عین حال اثرات جانبی کمتری داشته، به خوبی تحمل می شود و نیمه عمر ۱۰ ساعته دارد (۱۱).

توران و همکاران در سال ۲۰۰۴ در مطالعه ای که به طریق تصادفی و دو سو کور انجام شد، اثرات ضد درد گاباپنتین را در بیماران بعد از هیسترکتومی از راه شکم مورد بررسی قرار دادند. محققین به این نتیجه رسیدند که مصرف گاباپنتین خوراکی، درد و مصرف ترامادول را بعد از هیسترکتومی از طریق شکم کاهش می دهد (۱۰).

در مطالعه ای ایمانی و همکارانش در سال ۲۰۰۹ با هدف بررسی تاثیر پیش داروی خوراکی گاباپنتین بر میزان درد پس از عمل توراکتومی که به طریق کارآزمایی بالینی انجام شد، محققین نتیجه گرفتند که استفاده از یک دوز ۶۰۰ میلی گرمی گاباپنتین خوراکی به صورت پیش دارو، می تواند درد ساعت اول پس از توراکتومی و میزان مورفین مصرفی طی ۱۲ ساعت پس از عمل را کاهش دهد (۱۲).

در این مطالعه می خواهیم اثر ۳۰۰ میلی گرم گاباپنتین خوراکی را با ۸ میلی گرم تیزانیدین خوراکی به عنوان پیش دارو، بر روی درد بعد از عمل جراحی هیسترکتومی الکتیو، میزان ماده مخدر مصرفی بعد از عمل، اولین زمان درخواست مخدر از سوی بیمار بعد از به هوش آمدن و علائم همودینامیک حین عمل با یکدیگر مقایسه کنیم.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع کار آزمایی بالینی تصادفی دو سو کور است. بر روی ۶۴ بیمار ۳۰ تا ۶۰ ساله، با ASA^۳ یک یا دو که کاندید جراحی هیسترکتومی الکتیو بودند، انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه

بیماران زن ۳۰ تا ۶۰ ساله، با ASA یک و دو، که کاندید عمل جراحی هیسترکتومی الکتیو بودند.

لازم به ذکر است که ASA، طبقه بندی وضعیت فیزیکی بیمار قبل از انجام عمل جراحی می باشد و به ۶ دسته تقسیم می شود:

۱. فرد سالم، ۲. بیماری سیستمیک خفیف، ۳. بیماری سیستمیک شدید، ۴. بیماری سیستمیک شدید که تهدید کننده حیات است، ۵. فردی که انتظار نمی رود بدون عمل جراحی زنده بماند، ۶. فردی که مرگ مغزی شده و می توانند اعضای مختلف بدن را به فرد دیگری پیوند بزنند.

۱. Aminobutyric acid
۲. neuropathic

۳. American Society of Anesthesiologists

معیارهای خروج از مطالعه

بیماران با سن بالاتر از ۶۰ و پایین‌تر از ۳۰، وزن بالا ($BMI > 25$)، سابقه حساسیت به گاباپنتین یا تیزانیدین، سابقه سوء مصرف مواد مخدر و الکل، بیماری‌های طبعی همراه نظیر آسم، فشار خون، دیابت، سابقه دردهای مزمن، اختلال عملکرد کبد و کلیه، تجویز داروی بی‌دردی طی ۶ ساعت پیش از مراجعه به اتاق عمل، طول مدت جراحی بیش از ۳ ساعت.

پس از اخذ مجوز اخلاقی از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی و اخذ رضایت نامه کتبی از بیماران، بر اساس برنامه کامپیوتری اعداد تصادفی با روش Block Permuted Randomization تعیین شد و نیز جهت مخفی‌سازی روند تصادفی‌سازی Concealment پس از تصادفی‌سازی بیماران، داروها در پاکت‌هایی با شماره‌های مشخص گذاشته شد که این پاکت‌ها به هنگام تجویز توسط پرستار بیهوشی در ریکاوری که از محتوای پاکت‌ها اطلاعی نداشت به بیماران داده شد. در نتیجه بیماران به طور تصادفی به ۲ گروه ۳۲ نفره تقسیم شدند. گروه گاباپنتین یک ساعت قبل از عمل ۳۰۰ میلی گرم گاباپنتین خوراکی و گروه تیزانیدین یک ساعت قبل از عمل ۸ میلی گرم تیزانیدین خوراکی دریافت کردند.

روش گردآوری داده‌ها

درد قبل از تجویز این داروها، در ۱، ۳، ۶ و ۱۲ ساعت بعد از عمل بر اساس Visual Analogue Scale (VAS) ثبت گردید. VAS یک خط کش ۱۰ سانتی متری (۱۰۰ میلی متری) است. در دو انتهای این خط، دو توصیف با عنوان عدم وجود درد و درد زیاد وجود دارد. بیماران شدت درد را با علامت زدن در نقطه‌ای از این خط نشان دادند و نمره درد با اندازه‌گیری فاصله این علامت تا نقطه عدم وجود درد (نقطه صفر) تعیین شد (۱۳).

اطلاعات VAS بر اساس توضیحات ارائه شده به بیمار به صورت شفاهی و علامت زدن شدت درد بر اساس نشان دادن نقطه درد توسط بیمار ثبت شد.

اطلاعات مربوط به همودینامیک حین عمل، زمان درخواست اولین دوز مورفین از طرف بیمار و کل دوز مصرفی مورفین در ۱۲ ساعت اول بعد از عمل جراحی در پرونده ثبت گردید.

برای توصیف داده‌ها از میانگین، انحراف معیار، فراوانی درصد و میانه استفاده شد. برای مقایسه نتایج میان گروه‌ها از آزمون آماری کای اسکور، آزمون دقیق فیشر (برای متغیرهای کیفی) و آزمون T (برای متغیرهای کمی) استفاده شد. برای لحاظ کردن مقایسات چندگانه از روش بنفرونی استفاده شد. اولین زمان نیاز به داروی اضافه‌تر با استفاده از آزمون من ویتنی مورد مقایسه قرار گرفت. برای مقایسه VAS در صورت نرمال بودن توزیع بین دو گروه در ساعات مختلف اندازه‌گیری شده از Repeated Mea-

ANOVA sure استفاده شد و در صورت عدم توزیع نرمال از من ویتنی استفاده شد. p-value کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد. تمامی نتایج به وسیله نرم افزار SPSS نسخه ۱۸ تجزیه و تحلیل شد.

ملاحظات اخلاقی

۱. کلیه اطلاعات بیماران محرمانه باقی ماند.
۲. اصول اخلاقی درج در معاهده هلسینکی رعایت گردید.
۳. از بیماران جهت ورود به مطالعه رضایتنامه کتبی اخذ گردید.
۴. هیچگونه هزینه اضافی بر بیماران تحمیل نشد.

یافته‌ها

در ابتدای مطالعه تعداد ۶۴ بیمار در دو گروه ۳۲ نفری وارد مطالعه شدند. میانگین سنی در گروه یک (گاباپنتین) $51/2 \pm 7/1$ سال و در گروه دو (تیزانیدین) $50/9 \pm 7/6$ سال بوده است ($P > 0/05$). میانگین و انحراف معیار فشارخون سیستولیک، دیاستولیک و ضربان قلب در گروه یک به ترتیب $113/7 \pm 6/5$ میلیمتر جیوه، $77/1 \pm 7/7$ میلیمتر جیوه و $9/1 \pm 7/9$ ضربه در دقیقه بوده است و در گروه دو نیز به ترتیب $111/6 \pm 12/7$ میلیمتر جیوه، $82/6 \pm 7/6$ میلیمتر جیوه و $77/5 \pm 7/1$ ضربه در دقیقه بوده است. میان دو گروه از نظر فشار سیستولیک ($P < 0/001$) و فشار دیاستولیک ($P < 0/001$) اختلاف آماری معناداری دیده شد اما از نظر نبض اختلاف آماری معناداری دیده نشد ($P > 0/05$).

از نظر میزان ماده‌ی مخدر مصرفی در گروه یک، $36/7 \pm 21/04$ میلی گرم و در گروه دو، $85/1 \pm 13/9$ میلی گرم استفاده شد ($P < 0/001$). زمان دریافت اولین دوز ماده‌ی مخدر در گروه یک $1/06 \pm 0/98$ ساعت بعد از به هوش آمدن و در گروه دو $0/29 \pm 0/94$ ساعت بعد از به هوش آمدن بوده است ($P < 0/001$). میان دو گروه پیش از انجام مداخله و ۶ ساعت بعد از عمل اختلاف آماری معناداری دیده نشد ($P > 0/05$) اما ۱ ساعت ($P < 0/001$)، ۳ ساعت ($P < 0/05$) و ۱۲ ساعت ($P < 0/001$) پس از عمل اختلاف آماری معنادار دیده شد (نمودار ۱).

بحث و نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر مصرف ۳۰۰ میلی گرم گاباپنتین یک ساعت قبل از عمل نسبت به دریافت ۸ میلی گرم تیزانیدین در زمان مشابه موجب کاهش معناداری در میزان درد و ماده‌ی مخدر مصرفی شده است. همچنین بیماران تحت درمان با گاباپنتین دارای علایم بالینی پایدارتری بوده و با تأخیر زمانی بیشتری پس از عمل، مخدر دریافت کرده‌اند.

درد حاد پس از عمل جراحی واکنش فیزیولوژیک پیچیده‌ای است که به علت آسیب بافتی، کشش احشاء یا بیماری به وجود می‌آید. این درد باعث بروز اثرات فیزیولوژیک متعددی می‌شود

را کاهش می دهد و در کوله سیستمی لاپاراسکوپي نیاز به مسکن را کاهش می دهد (۲۲).

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۹ انجام شد گاباپنتین در مقایسه با ملوکسیکام درد بعد از عمل لاپاراسکوپي را به طور قابل توجهی کاهش داده است (۲۳).

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۷ در سنگاپور انجام شده نشان داد مصرف گاباپنتین قبل از عمل به طور قابل توجهی درد بعد از عمل و نیاز به مورفین را در جراحی های ارتوپدی اندام تحتانی کاهش می دهد (۲۴).

همچنین مطالعه ای که در سال ۲۰۰۶ در اروپا در مرکز جراحی قلب انجام شد، نشان داد که گاباپنتین نقش قابل توجهی در کاهش درد در جراحی های توراکس داشته است (۲۵).

از مطالعه حاضر می توان نتیجه گرفت که تجویز گاباپنتین خوراکی پیش از عمل نسبت به تیزانیدین خوراکی قبل از عمل سبب کاهش درد و کاهش نیاز به مخدر بیشتری در حین عمل جراحی و پس از آن می شود و در بیمارانی که منعی جهت مصرف گاباپنتین قبل از عمل ندارند استفاده از این دارو به عنوان یک پیش داروی خوراکی مؤثر در یک ساعت پیش از القاء بیهوشی توصیه می شود.

پیشنهاد می شود در مطالعات بعدی، استفاده از مونیتورینگ عمق بیهوشی حین عمل جهت ارزیابی میزان بیهوشی یا بیداری بیمار مد نظر قرار گیرد. همچنین دوزهای مختلف از این دو دارو با یکدیگر مورد مقایسه و بررسی قرار گیرند.

که به عنوان مثال کاهش تهویه ریوی و در نتیجه آتلکتازی را می توان نام برد (۱۴). ممکن است درد، بیمار را محدود کند و شانس ایجاد ترومبوز ورید عمقی را به خاطر بی حرکتی بالا برد (۱۵، ۱۶)، یا باعث افزایش فشارخون و ضربان قلب شود (۱۷).

در یک مطالعه که سه دوز ۴، ۸ و ۱۲ میلی گرم تیزانیدین را با ۳۰۶ میکروگرم کلونیدین مقایسه نمودند عوارض کلونیدین نسبت به تیزانیدین خوراکی بیشتر بوده در نتیجه آنها پیشنهاد نمودند که داروی تیزانیدین می تواند جایگزین کلونیدین قبل از عمل جراحی باشد (۱۸).

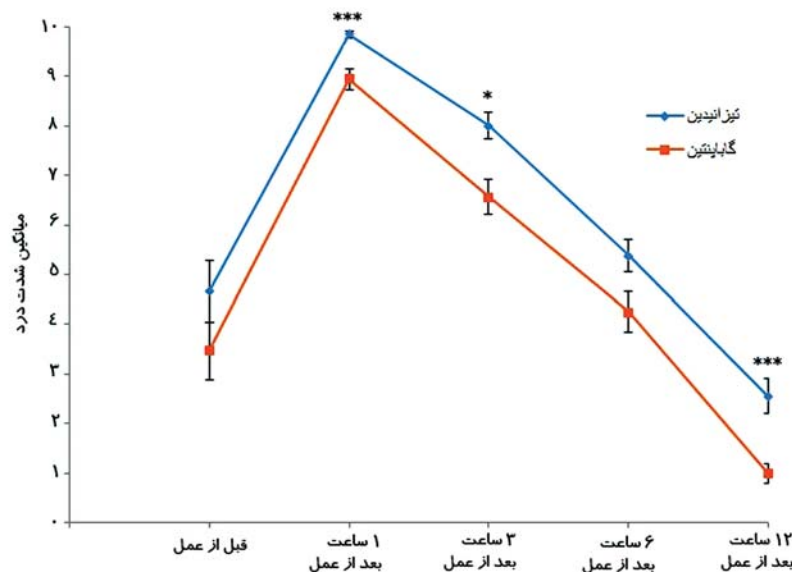
در مطالعه ی دیگری که توسط Fassoulaki و همکارانش به انجام رسید، نشان داده شد تجویز تیزانیدین ۱/۵ ساعت پیش از عمل از افزایش فشارخون جلوگیری می کند (۱۹).

همچنین بررسی اثر تیزانیدین در مطالعه ای دیگر نشان داده که مصرف ۳ میلی گرم خوراکی از این دارو قبل از ورود به اتاق عمل درد ناشی از انفیلتراسیون بی حسی موضعی را به میزان قابل توجهی کاهش داده است (۲۰).

در مطالعه ای که توسط Turan و همکارانش به انجام رسید به بررسی اثر ضد دردی گاباپنتین پرداخته شد، بر اساس نتایج این مطالعه گاباپنتین نسبت به گروه پلاسبو موجب کاهش معنادار فشارخون سیستمیک شد (۱۰).

در مطالعه ای مصرف ۸۰۰ میلی گرم گاباپنتین ۱ ساعت قبل از عمل در جلوگیری از افزایش ضربان قلب مؤثر نشان داده شده است (۲۱).

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۴ انجام شد، مشخص شد که مصرف قبل از عمل گاباپنتین به طور بارزی درد بعد از عمل



منابع

1. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet*. 2003; 362: 1921-8.
2. Katz J. George Washington Crile, anoci-association, and pre-emptive analgesia. *Pain*. 1993; 53: 243-5.
3. Karamanlioglu B, Turan A, Memis D, Ture M. Preoperative oral rofecoxib reduces postoperative pain and tramadol consumption in patients after abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*. 2004; 98: 1039-43.
4. Dionne R. Preemptive vs preventive analgesia: which approach improves clinical outcomes? *Compend Contin Educ Dent*. 2000; 21: 51-4.
5. Wajima Z, Yoshikawa T, Ogura A, Imanaga K, Shiga T, Inoue T, et al. Oral tizanidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, reduces the minimum alveolar concentration of sevoflurane in human adults. *Anesth Analg*. 2002; 95: 393-6.
6. Mao J, Chen LL. Gabapentin in pain management. *Anesth Analg*. 2000; 91: 680-7.
7. Cesena RM, Calcutt NA. Gabapentin prevents hyperalgesia during the formalin test in diabetic rats. *Neurosci Lett*. 1999; 262: 101-4.
8. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 280: 1831-6.
9. Dierking G, Duedahl TH, Rasmussen ML, Fomsgaard JS, Moiniche S, Romsing J, et al. Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48: 322-7.
10. Turan A, Karamanlioglu B, Memis D, Usar P, Pamukcu Z, Ture M. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*. 2004; 98: 1370-3.
11. Wallace SJ. Newer antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. *Brain Dev*. 2001; 23: 277-83.
12. Imani F, Rahimzadeh P. Gabapentinoids: gabapentin and pregabalin for postoperative pain management. *Anesth Pain Med*. 2012; 2: 52-3.
13. Fadaizadeh L, Emami H, Samii K. Comparison of visual analogue scale and faces rating scale in measuring acute postoperative pain. *Arch Iran Med*. 2009; 12: 73-5.
14. Kafka H. Precordial pain with electrocardiographic changes as a postoperative complication. *Cas Lek Cesk*. 1950; 89: 750-3.
15. Schwann TA, Kistler L, Engoren MC, Habib RH. Incidence and predictors of postoperative deep vein thrombosis in cardiac surgery in the era of aggressive thromboprophylaxis. *Ann Thorac Surg*. 2010; 90: 760-6.
16. Gerard M. Postoperative complications. Gerard M, Quan-Yung, Michael G, Armando E, Scott L, Mark R, et al. *Current surgical Diagnosis and Treatment*. 11nd ed. McGraw-Hill. 2002; p.44-6.
17. Neal L. Antihypertensive agents. Bertram G, Henry R, Nicholas H, Barry A, Brian B, Neal L, et al. *Basic & clinical pharmacology*. 9nd ed. McGraw-Hill; 2003. p.498-9.
18. Omote K, Satoh O, Sonoda H, Kumeta Y, Yamaya K, Namiki A. Effects of oral alpha 2 adrenergic agonists, clonidine and tizanidine, on tetracaine spinal anesthesia. *Masui*. 1995; 44: 816-23.
19. Fassoulaki A, Chatziara V, Melemenis A, Zotou M, Sarantopoulos C. Preoperative gabapentin: the effect on ropivacaine subarachnoid block and hemodynamics. *Anesth Analg*. 2008; 106: 334-8.
20. Imanaga K, Wajima Z, Inoue T, Ogawa R. Effect of oral tizanidine on local-anesthetic infiltration pain during epidural catheterization. *J Nippon Med Sch*. 2004; 71: 105-10.
21. Adam F, Menigaux C, Sessler DI, Chauvin M. A single preoperative dose of gabapentin (800 milligrams) does not augment postoperative analgesia in patients given interscalene brachial plexus blocks for arthroscopic shoulder surgery. *Anesth Analg*. 2006; 103: 1278-82.
22. Pandey CK, Priye S, Singh S, Singh U, Singh RB, Singh PK. Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth*. 2004; 51: 358-63.
23. Gilron I, Orr E, Tu D, Mercer CD, Bond D. A randomized, double-blind, controlled trial of perioperative administration of gabapentin, meloxicam and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 2009; 108: 623-30.
24. Montazeri K, Kashefi P, Honarmand A. Pre-emptive gabapentin significantly reduces postoperative pain and morphine demand following lower extremity orthopaedic surgery. *S Singapore Med J*. 2007; 48: 748-51.
25. Sihoe AD, Lee TW, Wan IY, Thung KH, Yim AP. The use of gabapentin for post-operative and post-traumatic pain in thoracic surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 29: 795-9.