

Efficacy of Combined Dextromethorphan and Gabapentin as Premedication on Postoperative Pain Management in Knee Arthroscopy: A Clinical Trial

Said Reza Entezari¹,
Pooya Derakhshan¹,
Arezou Darvishi²,
Mahmoudreza Alebouyeh³

¹ Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Rasoul Akram Medical Center, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Medical Student, Rasoul Akram Medical Center, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Associate Professor, Department of Anesthesiology, Rasoul Akram Medical Center, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received July 13, 2019 ; Accepted October 8, 2019)

Abstract

Background and purpose: Postoperative pain management would result in increased patient's satisfaction and decreases their problems. This survey was performed to determine the efficacy of premedication with dextromethorphan and gabapentin alone or in combination, for postoperative pain management in anterior cruciate ligament and posterior cruciate ligament knee arthroscopy with general anesthesia.

Materials and methods: In a randomized clinical trial, 114 patients under anterior cruciate ligament and posterior cruciate ligament knee arthroscopy with general anesthesia were randomly assigned to receive either dextromethorphan or gabapentin alone or in combination. The intensity of pain was assessed by numeric rating scale (NRS). Analgesic use and Ramsay score were compared among the three groups.

Results: In this study, the pain ($P=0.0001$) and analgesic use ($P=0.004$) were significantly lower in patients who had received the combination of dextromethorphan and gabapentin.

Conclusion: According to current study, premedication with combination of dextromethorphan and gabapentin is superior to each one alone for postoperative pain management in anterior cruciate ligament and posterior cruciate ligament knee arthroscopy with general anesthesia.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20141127020112N9)

Keywords: arthroscopy, pain management

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (179): 65-73 (Persian).

* **Corresponding Author:** Mahmoudreza Alebouyeh - Rasoul Akram Medical Center, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: dr.alebouyeh@gmail.com)

اثر پیش داروی ترکیبی دکسترومتورفان و گاباپنتین بر کاهش درد پس از آرتروسکوپی زانو: مطالعه کار آزمایی بالینی

سعیدرضا انتظاری¹پویا درخشان¹آرزو درویشی²محمودرضا آل بویه³

چکیده

سابقه و هدف: کاهش درد پس از اعمال جراحی زانو سبب افزایش رضایتمندی و کاهش مشکلات بیماران می‌شود. لذا این مطالعه به منظور بررسی اثر پیش داروهای خوراکی دکسترومتورفان، گاباپنتین و ترکیب گاباپنتین به همراه دکسترومتورفان بر میزان کاهش درد پس از اعمال جراحی آرتروسکوپی رباط صلیبی جلویی و خلفی زانو با بیهوشی عمومی، انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، تعداد 114 بیمار کاندید اعمال جراحی آرتروسکوپی رباط صلیبی جلویی و خلفی زانو با بیهوشی عمومی در بیمارستان رسول اکرم تهران در سال 1396 به صورت در دسترس انتخاب شده و به سه گروه تقسیم شدند، که شامل گروه‌های دریافت کننده دکسترومتورفان، گاباپنتین و گاباپنتین به همراه دکسترومتورفان بودند. سپس شدت درد (NRS) و میزان مسکن مصرفی و امتیاز Ramsay در آن‌ها مقایسه شد.

یافته‌ها: میزان کاهش شدت درد در بیماران مورد بررسی به میزان معناداری در گروهی که ترکیب دکسترومتورفان و گاباپنتین را دریافت نمودند، بیش از دو گروه دیگر بود ($P=0/0001$). میزان مصرف مسکن پتدین به میزان معناداری در گروهی که ترکیب دکسترومتورفان و گاباپنتین را دریافت نمودند، کم تر از دو گروه دیگر بود ($P=0/004$).

استنتاج: بر اساس مطالعه حاضر، پیش داروی خوراکی گاباپنتین به همراه دکسترومتورفان بر میزان کاهش درد پس از اعمال جراحی آرتروسکوپی رباط صلیبی جلویی و خلفی زانو اثربخشی خوبی دارد که بیش از هر یک از این دو دارو به تنهایی می‌باشد. لذا استفاده از ترکیب این پیش داروهای خوراکی جهت اداره درد پس از اعمال جراحی آرتروسکوپی رباط صلیبی زانو توصیه می‌شود.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT20141127020112N9

واژه‌های کلیدی: آرتروسکوپی، اداره درد

مقدمه

درد، یکی از مشکلات مهم پس از اعمال جراحی می‌باشد (1). در حدود 21 درصد از بیماران، درد متوسط تا شدیدی را بعد از عمل جراحی تجربه میکنند (2). درد علاوه بر ایجاد احساس ناخوشایند برای بیمار می‌تواند

E-mail: dr.alebouyeh@gmail.com

مؤلف مسئول: محمود رضا آل بویه: تهران، ستارخان، خیابان نیاش، مجتمع آموزشی درمانی حضرت رسول اکرم (ص)

1. استادیار، گروه بیهوشی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

2. دانشجوی پزشکی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

3. دانشیار، گروه بیهوشی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: 1398/4/22 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1398/4/29 تاریخ تصویب: 1398/7/16

مناسبی در مورد میزان اثربخشی شیوه‌های پیش‌داری ترکیبی وجود ندارد که نیاز به مطالعات بیش‌تر در این زمینه را نشان می‌دهد (23-25). بر این اساس ضرورت انجام این مطالعه، بررسی اثر پیش‌داروهای خوراکی دکسترومتورفان، گاباپنتین و گاباپنتین به همراه دکسترومتورفان بر میزان کاهش درد پس از اعمال جراحی آرتروسکوپی رباط صلیبی جلویی و رباط صلیبی خلفی زانو با بیهوشی عمومی است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی دوسوکور است. تعداد 114 نفر از بیماران تحت اعمال جراحی آرتروسکوپی رباط صلیبی جلویی و رباط صلیبی خلفی زانو با بیهوشی عمومی در بیمارستان رسول اکرم تهران در سال 1396 به صورت در دسترس انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل افراد بدون بیماری زمینه‌ای کاندید عمل‌های جراحی ترمیم رباط‌های صلیبی جلویی و خلفی زانو بین سن 20 تا 50 سال بود که تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند. معیارهای خروج از مطالعه شامل هرگونه حساسیت دارویی به داروهای مورد استفاده در این مطالعه و اعتیاد به هر گونه ماده مخدری بود. به تمامی بیماران در مورد مطالعه توضیحات کامل داده شد و از تمام آن‌ها رضایت‌نامه کتبی اخذ شد. این مطالعه در دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد IR.IUMS.REC 1395.8921215111 مورد تایید قرار گرفت و همچنین در سامانه کارآزمایی بالینی ایران با کد IRCT20141127020112N9 ثبت شد. بیماران به روش جدول اعداد تصادفی با کامپیوتر در 3 گروه تقسیم شدند. یک ساعت قبل از عمل بیماران گروه 1 (G) 100 میلی گرم گاباپنتین، گروه 2 (D) 1 mg/kg دکسترومتورفان و گروه 3 (G+D) ترکیب دو دارو با همان دوز به صورت حل شده‌ی خوراکی دریافت کردند. سپس شدت درد بر اساس نمره‌گذاری عددی که در آن بیمار درد خود را با استفاده از یک مقیاس 0 تا 10 نرخ‌بندی می‌کند.

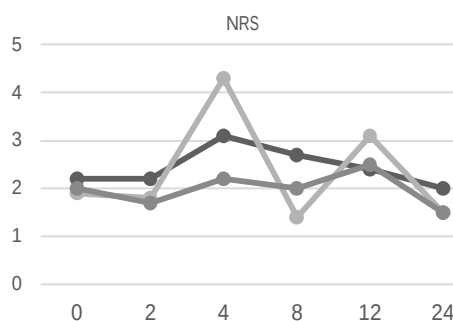
به دلیل کم تحرکی باعث فعالیت سیستم‌های التهابی و افزایش بروز آلتکتنازی و یوست شود. کنترل درد باعث کاهش عوارض و رضایت بیش‌تر بیمار می‌شود (3). مدیریت موثر درد بعد از عمل، شامل یک رویکرد چند روشی (Multimodal approach) است که در آن داروهای مختلف و بلوک‌های رژیونال استفاده می‌شود (4). یکی از روش‌های مهم کنترل درد پس از عمل، تجویز داروهای آنالژزیک قبل از عمل جراحی است (5). بر اساس مطالعات انجام شده میزان درد بر اساس معیار بصری درد در این روش کم‌تر است (6). کنترل درد حین عمل در کاهش پاسخ درد پس از عمل جراحی بیمار نقش دارد (7). پاسخ‌های سایکولوژیک بیمار قبل از عمل اثرات آنالژزیک داروها را تحت تاثیر قرار می‌دهد (8)، به همین دلیل جهت کنترل مناسب درد پس از عمل باید به فاکتورهای مختلف توجه شود (9). همچنین استفاده از آنالژزیک‌ها قبل از عمل میزان دردهای مزمن بعد از جراحی را کاهش می‌دهد (10) و از میزان مصرف مخدرها حین عمل می‌کاهد (11). گاباپنتین به عنوان آنالوگ گاما آمینوبوتریک اسید (GABA) عمل می‌کند و باعث کاهش جریان کلسیم می‌شود (12). گاباپنتین از سال 1993 بعنوان ضد تشنج استفاده می‌شود (13) و همچنین جهت کاهش درد انواع نوروپاتی‌ها (14)، نوروپاتی دیابتی (15) و نورالژی پس از هرپس (16) و دیستروفی رفلکس سمپاتیک (17) کاربرد دارد و مصرف آن قبل از عمل از هپرالژی بعد از عمل جلوگیری می‌کند (18). دکسترومتورفان آنتاگونیست رسپتورهای N-methyl-D-aspartate (NMDA) است (19) که از مشتقات مصنوعی اپیوید می‌باشد و به عنوان ضد سرفه مصرف می‌شود (20) و دارای اثر کاهش‌دهنده درد پس از عمل در صورت مصرف قبل از جراحی است (21). در ضمن در ترکیب دارویی در نوروپاتی دیابتی اثر قوی‌تری داشته است و مورد تایید FDA است (22). از آنجایی که در اکثر مطالعات پیشین از درمان‌های ضد درد به صورت یک دارو استفاده شده است، آگاهی

آزمون‌های آماری مورد استفاده شامل کای اسکوار و ANOVA و همچنین آزمون Repeated-Measure-ANOVA بودند و سطح معنی داری 0/05 محسوب شد.

یافته ها

در این مطالعه تعداد 114 نفر از بیماران تحت اعمال جراحی آرتروسکوپی رباط صلیبی جلویی و رباط صلیبی خلفی زانو با بیهوشی عمومی در سه گروه توضیح داده شده در روش انجام مطالعه تحت بررسی و آنالیز قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک بیماران به صورت میانگین (انحراف معیار) سنی بیماران مورد بررسی در گروه‌های گاباپنتین، دکسترومتورفان و ترکیبی به ترتیب 34/9 (5/7)، 34/2 (9/6) و 36/9 (11/2) بود که همسان بودند ($P=0/68$ همچنین 2 نفر (5/3 درصد)، 3 نفر (7/9 درصد) و 7 نفر (18/4 درصد) در گروه‌های مذکور مونث بودند که بین گروه‌ها همسان بود ($P>0/05$).

همان‌طور که در نمودار شماره 1 مشاهده می شود، میزان کاهش در شدت درد در بیماران مورد بررسی به میزان معناداری در گروهی که ترکیب دکسترومتورفان و گاباپنتین را دریافت نمودند، بیش از دو گروه دیگر بود ($P=0/0001$). همان‌طور که در نمودار شماره 2 مشاهده می شود، توزیع فراوانی امتیاز Ramsay در بیماران مورد بررسی در سه گروه اختلاف آماری معنی داری نداشت نمودار شماره 3 ($P=0/57$).



نمودار شماره 1: توزیع فراوانی شدت درد در بیماران مورد بررسی

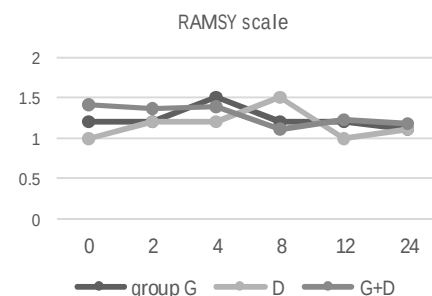
صفر به معنی بدون درد است و 10 به معنی بدترین وضعیت درد است (NRS: numerical rating scale)، میزان مسکن مصرفی و امتیاز رمسی (Ramsay) که از 1 تا 6 نمره دهی می شود نمره 1 بیمار بی قرار آژیته یا مضطرب است، نمره 2 بیمار همکار و آگاه است در نمره 3 بیمار فقط پاسخگو به دستورات است، در نمره 4 بیمار با تحریک دردناک و صدا زدن بلند پاسخگوست و در نمره 5 با تحریک دردناک و صدای بلند کمی واکنش نشان می دهد و در نمره 6 به تحریک دردناک و صدای بلند پاسخی نمی دهد. همچنین عوارض بین گروه‌ها مقایسه شد. در همه نمونه‌ها پس از برقراری راه وریدی مناسب و مانیتورینگ کامل، القای بیهوشی عمومی با پره اکسیژناسیون، تزریق پیش داروی فنتانیل $1/5 \mu\text{g/kg}$ و میدازولام $0/03 \text{ mg/kg}$ با پروپوفول به میزان 2 mg/kg با آتراکوریوم با دوز $0/5 \text{ mg/kg}$ انجام شد. پس از پر کردن کاف، کنترل و فیکس لوله تراشه ادامه بیهوشی با ترکیب اکسیژن و N_2O و اینفیوژن پروپوفول به میزان 80 تا $100 \mu\text{g/kg}$ و تکرار فنتانیل به میزان $2 \mu\text{g/kg}$ در ساعت و آتراکوریوم با دوز $0/2 \text{ mg/kg}$ در 30 دقیقه انجام گرفت. در پایان عمل جراحی و پس از بازگشت تنفس، reverse شل کننده عضلانی با نئوستیگمین $0/03 \text{ mg/kg}$ و آتروپین $0/015 \text{ mg/kg}$ انجام شد. خروج لوله تراشه با شرایط مناسب و خالی کردن کاف انجام گرفت. میزان NRS در ساعت‌های صفر، 2، 4، 8، 12 و 24 بررسی شد و موارد با NRS بالای 3 داروی پتدین با میزان $0/4 \text{ mg/kg}$ دریافت کردند. تمامی بیماران از نوع دارو مطلع نبودند و تمامی افرادی که در گردآوری و ارزیابی بیماران دخیل بودند نیز اطلاعی از نوع دارو نداشتند و به این وسیله کور سازی مطالعه انجام شد.

در نهایت پس از گردآوری داده‌ها و ورود داده‌ها به نرم افزار SPSS نسخه 25 آنالیز آماری صورت گرفت. در مورد متغیرهای کیفی، فراوانی و درصد فراوانی و در مورد متغیرهای کمی میانگین و انحراف معیار تعیین شد.

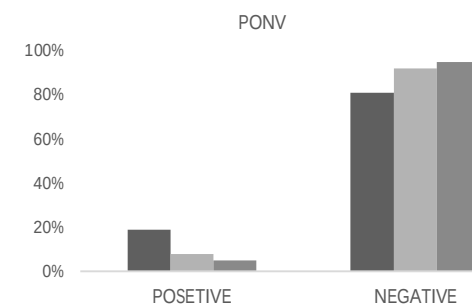
کاهش در شدت درد در بیماران مورد بررسی به میزان معنی داری در گروهی که ترکیب دکسترومتورفان و گاباپنتین را دریافت نمودند، بیش از دو گروه دیگر بود و میزان مصرف پتدین در بیماران مورد بررسی به میزان معنی داری در گروهی که ترکیب دکسترومتورفان و گاباپنتین را دریافت نمودند، کم تر از دو گروه دیگر بود ولی توزیع فراوانی امتیاز Ramsay در بیماران مورد بررسی در سه گروه اختلاف آماری معناداری نداشت و نیز توزیع فراوانی عارضه PONV در سه گروه مشابه بود همچنین عوارض خارش، سرگیجه، احتباس ادراری و مشکلات تنفسی در سه گروه مشاهده نشد.

در مطالعه مداخله‌ای Ghai و همکاران در هند در سال 2011، تعداد 90 بیمار تحت هیستریکتومی مورد بررسی قرار گرفتند که در آن به عنوان پیش دارو یک گروه پره گابالین، یک گروه گاباپنتین و یک گروه دارونما دریافت کرده بودند. نتایج نشان می داد که گاباپنتین اثرات ضددردی خوبی داشته و سبب کاهش مصرف مسکن در فاز پس از عمل می شد (26) که با نتایج به دست آمده در مورد این دارو در مطالعه ما همراستا می باشد.

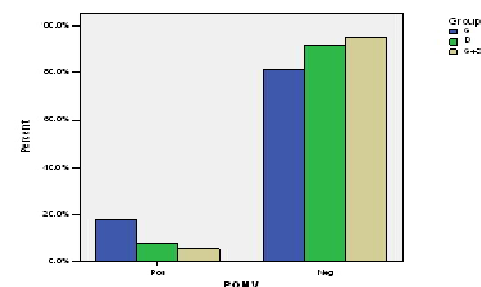
در مطالعه مروری Suzuki و همکاران در ژاپن که نتایج آن در سال 2009 منتشر شد، اعلام شد که استفاده از دکسترومتورفان پیش دارو سبب کاهش معنی داری در شدت درد و مصرف مسکن در فاز پس از عمل جراحی می شود (27) که در مطالعه ما نیز این امر در مورد استفاده این دارو مورد تأیید قرار گرفت. در مطالعه‌ای مداخله‌ای که Durmus و همکاران در ترکیه در سال 2007 انجام دادند، 40 بیمار تحت هیستریکتومی مورد بررسی قرار گرفتند که یک گروه دارونما، یک گروه گاباپنتین با دوز 1200 میلی گرم و یک گروه گاباپنتین همراه با پاراستامول پس از جراحی دریافت نمودند (28) که همانند مطالعه ما کارآیی بیش تر درمان های ترکیبی را نشان می دهد. در مطالعه‌ای مداخله‌ای که Pandey و همکاران در هند در سال 2006 انجام دادند، 250 بیمار



نمودار شماره 3: نمره دهی Ramsay



نمودار شماره 3: توزیع فراوانی میزان مصرف پتدین در بیماران مورد بررسی



نمودار شماره 4: توزیع فراوانی PONV در بیماران مورد بررسی

بحث

امروزه دانش مناسبی در مورد میزان اثربخشی شیوه های ضد درد ترکیبی وجود ندارد و لذا با توجه به اهمیت این موضوع در مطالعه حاضر به بررسی اثر پیش داروهای خوراکی دکسترومتورفان، گاباپنتین و گاباپنتین به همراه دکسترومتورفان بر میزان کاهش درد پس از اعمال جراحی آرتروسکوپی رباط صلیبی جلویی و رباط صلیبی خلفی زانو با بیهوشی عمومی پرداختیم. میزان

تحت کوله سیستمیک، مورد بررسی قرار گرفتند که در آن یک گروه دارونما و یک گروه گاباپنتین با دوز 600 mg دریافت نمودند و نتایج نشان می داد که در گروه گاباپنتین میزان مصرف مسکن بعد از عمل به میزان معناداری کم تر از گروه دارونما بود (29) که همراستا با نتایج مطالعه ما می باشد.

در مطالعه ای مداخله ای که Turan و همکاران در ترکیه در سال 2004 انجام دادند، 50 بیمار تحت هیستریکتومی مورد بررسی قرار گرفتند که یک گروه دارونما و یک گروه گاباپنتین دریافت کردند و مشاهده شد میزان درد پس از عمل و مصرف مسکن در گروه گاباپنتین به میزان معنی داری کم تر از از گروه دارونما بود (30) که این کارآیی در مطالعه ما نیز مشاهده شد. در مطالعه ای مداخله ای که Pandey و همکاران انجام دادند، 459 بیمار تحت کوله سیستمیک مورد بررسی قرار گرفتند که یک گروه دارونما، یک گروه گاباپنتین و یک گروه ترامادول دریافت نمودند و مشاهده شد که (31) گاباپنتین می تواند از داروهای ضددرد رایج نیز موثر تر باشد که نتایج آن ها با مطالعه ما همسان بود. در مطالعه مروری McCartney و همکاران در کانادا که نتایج آن در سال 2004 منتشر شد، اعلام شد که دکسترومتورفان در 67 درصد از بیماران در فاز بعد از عمل اثرات ضددردی ایجاد می نمایند (32) که با یافته های مطالعه ما همخوانی نشان می دهد.

در مطالعه تجربی Hughes و همکاران در انگلیس که نتایج آن در سال 2002 منتشر شد، اعلام شد که دکسترومتورفان با اثر بر گیرنده NMDA سبب ایجاد اثرات ضددردی در نمونه های حیوانی می شوند (33) که این مسأله در مطالعه ما در مورد نمونه های انسانی نیز تأیید شد.

در مطالعه مروری Baker و همکاران در بلژیک که نتایج آن در سال 2002 منتشر شد، بیان شد که استفاده توأم از دکسترومتورفان یا کتامین همراه با

آگونیست های گیرنده مو سبب کاهش معناداری در شدت درد بعد از عمل جراحی خواهد شد (34) که همراستا با نتایج مطالعه ما می باشد.

در مطالعه مروری Wu و همکاران در تایوان که نتایج آن در سال 2000 منتشر شد، اعلام شد که مصرف دکسترومتورفان در فاز قبل از عمل سبب کاهش معناداری در شدت درد پس از عمل و نیاز به تجویز مسکن اضافی می شود (35) که با یافته های مطالعه ما مشابهت دارد.

در مجموع، بر اساس یافته های حاصل از مطالعه حاضر چنین استنتاج می شود که پیش داروی خوراکی گاباپنتین به همراه دکسترومتورفان بر میزان کاهش درد پس از اعمال جراحی آرتروسکوپی رباط صلیبی جلویی و خلفی زانو با بیهوشی عمومی اثربخشی خوبی دارد که بیش از هر یک از این دو دارو به تنهایی می باشد. استفاده از نتایج این مطالعه می تواند در کاهش شدت درد و اداره درد بعد از اعمال آرتروسکوپی زانو کمک کننده باشد و لذا استفاده از ترکیب پیش داروی خوراکی گاباپنتین به همراه دکسترومتورفان بر میزان کاهش درد پس از اعمال جراحی آرتروسکوپی رباط صلیبی جلویی و رباط صلیبی خلفی زانو با بیهوشی عمومی توصیه می شود. انجام مطالعات بیش تر با حجم نمونه بالاتر و قدرت بیش تر و نیز به صورت چندمرکزی در سایر بیمارستان ها و مراکز می تواند بر آگاهی های ما در این زمینه بیفزاید. همچنین پژوهش بر روی سایر نتایج احتمالی این شیوه های کاهش درد ترکیبی نیز می تواند در کاهش میزان درد بعد از پروسه های مختلف موثر باشد.

سپاسگزاری

از همکاران و پرسنل بیمارستان حضرت رسول اکرم که در انجام این مطالعه همکاری های لازم را داشتند، تقدیر و تشکر می گردد.

References

1. Shang AB, Gan TJ. Optimising postoperative pain management in the ambulatory patient. *Drugs* 2003; 63(9): 855-867.
2. Gramke HF, de Rijke JM, van Kleef M, Raps F, Kessels AG, Peters ML, et al. The prevalence of postoperative pain in a cross-sectional group of patients after day-case surgery in a university hospital. *Clin J Pain* 2007; 23(6): 543-548.
3. Samin J, Collange O, Pourtalès MC, Ravaz T, Calon B, Pottecher T. Assessment of quality in day-case hand surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; 28(9): 735-742.
4. Robaux S, Coulibaly Y, Konaté B, Boileau S, Cornet C, Dautel G, et al. Impact of 2 strategies of analgesia on postoperative pain after emergency hand surgery performed on an ambulatory basis. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22(8): 691-696.
5. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* 2010; 83(1): 11-25.
6. Singh I, Gupta K, Agarwal S, Bansal MK, Samad A, Kalra P. Clinical efficacy of oral gabapentin versus clonidine for preemptive analgesia in knee arthroplasty under epidural anesthesia with 0.75% Ropivacaine-A comparative study. *Indian J Pain* 2019; 33(1): 15-19.
7. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003; 362(9399): 1921-1928.
8. Lavand P, De Kock M. The use of intraoperative epidural or spinal analgesia modulates postoperative hyperalgesia and reduces residual pain after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 2006; 57(4): 373-379.
9. Burmeister MA, Gottschalk A, Freitag M, Horn EP, Böhme C, Becker C, Standl TG. Pre-and intraoperative epidural ropivacaine have no early preemptive analgesic effect in major gynecological tumour surgery. *Can J Anaesth* 2003; 50(6): 568-573.
10. Fassoulaki A, Triga A, Melemenis A, Sarantopoulos C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2005; 101(5): 1427-1432.
11. Patel S, McGorray SP, Yezierski R, Fillingim R, Logan H, Wheeler TT. Effects of analgesics on orthodontic pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011; 139(1): e53-58.
12. Elvir-Lazo OL, White PF. The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23(6): 697-703.
13. Parikh HG, Dash SK, Upasani CB. Study of the effect of oral gabapentin used as preemptive analgesia to attenuate post-operative pain in patients undergoing abdominal surgery under general anesthesia. *Saudi J Anaesth* 2010; 4(3): 137-141.
14. Turan A, Memis D, Karamanlioglu B, Yagiz R, Pamukçu Z, Yavuz E. The analgesic effects of gabapentin in monitored anesthesia care for ear-nose-throat surgery. *Anesth Analg* 2004; 99(2): 375-378.
15. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, Wernicke JF. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6(5): 346-356.

16. Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, Gupta S, Malhotra S. Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial--the GONIP Trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(8): 358-363.
17. Tan AK, Duman I, Taşkınatan MA, Hazneci B, Kalyon TA. The effect of gabapentin in earlier stage of reflex sympathetic dystrophy. *Clin Rheumatol* 2007; 26(4): 561-565.
18. Mathiesen O, Møiniche S, Dahl JB. Gabapentin and postoperative pain: a qualitative and quantitative systematic review, with focus on procedure. *BMC Anesthesiol* 2007; 7(1): 6.
19. Desmeules J, Kanaan M, Daali Y, Dayer P. Lack of interaction of the NMDA receptor antagonists dextromethorphan and dextrorphan with P-glycoprotein. *Curr Drug Metab* 2008; 9(2): 144-151.
20. Yusof SR, Abbott NJ, Avdeef A. Impact of capillary flow hydrodynamics on carrier-mediated transport of opioid derivatives at the blood-brain barrier, based on pH-dependent Michaelis-Menten and Crone-Renkin analyses. *Eur J Pharm Sci* 2017; 106: 274-286.
21. Javid MJ, Hajijafari M, Hajipour A, Makarem J, Khzaeipour Z. Evaluation of A Low Dose Ketamine in Post Tonsillectomy Pain Relief: A Randomized Trial Comparing Intravenous and Subcutaneous Ketamine in Pediatrics. *Anesth Pain Med* 2012; 2(2): 85-89.
22. Thisted RA, Klaff L, Schwartz SL, Wymer JP, Culligan NW, Gerard G, et al. Dextromethorphan and quinidine in adult patients with uncontrolled painful diabetic peripheral neuropathy: A 29-day, multicenter, open-label, doseescalation study. *Clin Therap* 2006; 28(10): 1607-1618.
23. Imani F. Postoperative pain management. *Anesthesiology and Pain Medicine* 2011; 1(1): 6-7.
24. Kumar K, Kirksey MA, Duong S, Wu CL. A review of opioid-sparing modalities in perioperative pain management: methods to decrease opioid use postoperatively. *Anesth Analg* 2017; 125(5): 1749-1760.
25. Imani F, Rahimzadeh P. Gabapentinoids: gabapentin and pregabalin for postoperative pain management. *Anesth Pain Med* 2012; 2(2): 52-53.
26. Ghai A, Gupta M, Hooda S, Singla D, Wadhera R. A randomized controlled trial to compare pregabalin with gabapentin for postoperative pain in abdominal hysterectomy. *Saudi J Anaesth* 2011; 5(3): 252-257.
27. Suzuki M. Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22(5): 618-622.
28. 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; 51(3): 299-304.
29. Pandey CK, Priye S, Ambesh SP, Singh S, Singh U, Singh PK. Prophylactic gabapentin for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Postgrad Med* 2006; 52(2): 97-100.
30. Turan A, Karamanlioğlu B, Memiş D, Usar P, Pamukçu Z, Türe M. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2004; 98(5): 1370-1373.

31. 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(4): 358-363.
32. McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004; 98(5): 1385-1400.
33. Hughes AM, Rhodes J, Fisher G, Sellers M, Growcott JW. Assessment of the effect of dextromethorphan and ketamine on the acute nociceptive threshold and wind-up of the second pain response in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53(6): 604-612.
34. Baker AK, Hoffmann VL, Meert TF. Dextromethorphan and ketamine potentiate the antinociceptive effects of mu- but not delta- or kappa-opioid agonists in a mouse model of acute pain. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 74(1): 73-86.
35. Wu CT, Yu JC, Liu ST, Yeh CC, Li CY, Wong CS. Preincisional dextromethorphan treatment for postoperative pain management after upper abdominal surgery. *World J Surg* 2000; 24(5): 512-517.