

Remifentanile bağlı gelişen postoperatif hiperaljezinin önlenmesinde lornoksikamın etkisi

The effects of lornoxicam in preventing remifentanil-induced postoperative hyperalgesia

Sema TUNCER,¹ Naime YALÇIN,² Ruhiye REİSLİ,¹ Yosunkaya ALPER²



Özet

Amaç: İntraoperatif remifentanil kullanımında akut opioid toleransına bağlı olarak postoperatif ağrı, opioid tüketimi ve in-sizyon çevresinde hiperaljezi artmaktadır. Bu çalışmada amacımız, remifentanile bağlı gelişen postoperatif hiperaljezinin önlenmesinde lornoksikamın etkililiğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Olgular randomize olarak iki gruba ayrıldı. Cerrahi başlamadan 15 dk önce Grup I'e (n=22, kontrol) serum fizyolojik, Grup II'ye (n=20, lornoksikam) 16 mg lornoksikam i.v uygulandı. Anestezi induksiyonu 1 µg/kg remifentanil, 1.5-2 mg/kg propofol, idamesi 0.5 minimum alveolar konsantrasyon (MAC) desfluran ve 0.4 µg/kg/dk remifentanil ile sağlandı. Desfluran konsantrasyonu otonomik cevaplara göre titre edildi. Bütün olgulara cerrahi sonlanmadan 30 dk önce 0.15 mg/kg morfin i.v verildi. Cerrahinin sonunda olgulara i.v hasta kontrollü analjezi cihazı ile morfin uygulandı. Ağrı skoru, morfin isteği ve sunumu postoperatif 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerde değerlendirildi. Total morfin tüketimi 24. ve 48. saatte kaydedildi. Periinsizyonel hiperaljezi operasyon öncesi ve postoperatif 24. ve 48. saat algometre ile ağrı eşiği ölçülerek değerlendirildi.

Bulgular: Ağrı skorları ve toplam morfin tüketimi lornoksikam grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (p<0.05). Ağrı eşiği 24. ve 48. saatlerde kontrol grubunda daha yüksekti (p<0.05). Yan etkiler açısından gruplar arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Sonuç: Preemptif olarak uygulanan lornoksikam remifentanile bağlı gelişen hiperaljeziyi önlemektedir.

Anahtar sözcükler: Algometre; lornoksikam; morfin; preemptif; postoperatif hiperaljezi; remifentanil.

Summary

Objectives: Intraoperative remifentanil administration results in acute opioid tolerance that is manifested by increased postoperative pain, opioid requirement and specifically peri-incisional hyperalgesia. The aim of this study was to investigate the effect of lornoxicam in preventing remifentanil-induced hyperalgesia.

Methods: Patients were randomly divided into two groups. Fifteen minutes before surgery, saline solution was given to the patients in group I and 16 mg i.v. lornoxicam in group II. Anesthesia was induced with 1 µg/kg remifentanil combined with 1.5-2 mg/kg propofol and maintained with 0.5 MAC desflurane and 0.4 µg/kg/dk remifentanil in both groups. Desflurane concentration was titrated according to autonomic responses. All patients were given i.v. 0.15 mg/kg morphine 30 min before the end of surgery. At the end of surgery, patients received morphine i.v. via a PCA (Patient Controlled Analgesia) device. Pain score, morphine demand and delivery were assessed at 2, 4, 6, 12 and 24 h after surgery. Total morphine consumption was recorded for 24-48 h. Peri-incisional hyperalgesia was assessed by measuring pain threshold to pressure using an algometer before operation and at 24-48 h postoperatively.

Results: The pain scores and cumulative morphine consumption were significantly lower in the lornoxicam group when compared with the control group (p<0.05). Pain thresholds were significantly less at 24-48 h postoperatively in the control group than in the lornoxicam group. No significant difference was observed in side effects (p>0.05).

Conclusion: Lornoxicam administered preemptively prevented remifentanil-induced hyperalgesia.

Key words: Algometer; lornoxicam; morphine; preemptive; postoperative hyperalgesia; remifentanil.

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, ¹Algoloji Bilim Dalı, ²Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

Departments of ¹Algology, ²Anesthesiology and Reanimation, Selçuk University, Meram Faculty of Medicine, Konya, Turkey

Başvuru tarihi - 15 Eylül 2008 (Submitted - September 15, 2008) Düzeltme sonrası kabul tarihi - 23 Mart 2009 (Accepted after revision - March 23, 2009)

İletişim (Correspondence): Dr. Sema Tuncer. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı, 42080 Konya, Turkey.

Tel: +90 - 332 - 223 61 09 **e-posta (e-mail):** tuncersema@hotmail.com

Giriş

Postoperatif ağrının şiddetini, niteliğini ve süresini etkileyen birçok etken vardır. Cerrahi öncesinde, sırasında ve sonrasında uygulanan analjezikler ve anestezi yaklaşımı en önemli etkenlerdendir. Anesteziye kısa etkili opioid kullanıldığında, opioidlere bağlı akut tolerans çok hızlı gelişebilmektedir. Özellikle remifentanil gibi doza bağlı olmadan hızlı derlenme sağlayan, hızlı yıkımı olan ilaçlara karşı daha hızlı tolerans gelişmekte ve sekonder hiperaljezi oluşmaktadır.^[1] İntraoperatif dönemde remifentanil kullanılan olgularda, postoperatif dönemde daha fazla analjezik ihtiyacının olması akut opioid toleransı ile ilişkisini desteklemektedir.^[2]

Cerrahi uyarın ile COX-2 enzim sentezi uyarılır, hiperaljezik mediyatörlerin (PG E2 ve PG I2 gibi) sentezi artar ve primer hiperaljezi (lokalize hiperaljezi) gelişir. Periferik nöronların sürekli ağrılı uyarana maruz kalması ile tetiklenen spinal korddaki nöronların eksitabilitesindeki artış, çevredeki sağlam dokunun ağrı eşliğini düşürür (sekonder hiperaljezi).^[3] Bu durum ameliyat sonrası gelişen ağrıyı artırır.^[4] Ameliyat sonrası ağrıyı ve analjezik ihtiyacı azaltmak için preemtif analjezi önerilmektedir. Nons-teroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) preemtif etkinlikleri daha önceden çalışılmış, verilmiş zamanı ve doz iyi ayarlandığında oldukça etkin olduğu gösterilmiştir.^[5-7] NSAİİ'lerin sadece periferde etkili olmadığı, santral mekanizmaların da analjezik etkide rol oynayabileceği bildirilmiştir.^[8,9] Siklooksijenaz izoformlarından COX-1 ve COX-2'nin ikisi de sıçanların beyin ve spinal kordunda gösterilmiş, periferik analjezik etkinin santral yolla da desteklendiği rapor edilmiştir.^[10,11] Lornoksikam oksikam grubu bir NSAİİ'dir. Diğer oksikamlara göre plazma yarılanma ömrü daha uzundur ve buna bağlı olarak da yan etki insidansı daha azdır.^[12] Lornoksikamın spinal COX inhibisyonu ile antinosisepsiyon sağlayarak, hipersensivitenin azaltılmasında etkin rol oynadığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir.^[13]

İntraoperatif remifentanil kullanımına bağlı hiperaljeziyi önlemede lornoksikamın etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle bu çalışmada, intraoperatif remifentanil kullanımına bağlı gelişen hiperaljeziyi önlemede operasyon öncesi uygulanan lornoksikamın etkinliğini post-

peratif ağrı skoru, opioid tüketimi ve kantitatif duysal test olan algometre ile cerrahi insizyon çevresinde ağrı eşliğini ölçerek değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Fakülte etik kurul ve olguların sözlü olarak bilgilendirilip onayı alındıktan sonra ASA I-II risk grubu elektif total abdominal histerektomi operasyonu planlanan 50 olgu (35-70 yaş) çalışmaya alındı. Bilinen kalp, böbrek, hematolojik ve psikiyatrik hastalığı, alerji, kronik ağrı öyküsü, rutin analjezik kullanımı ve son 24 saat içerisinde analjezik kullanımı olan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ve bağlantı kurulamayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Cerrahi süresince ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişen, operasyon insizyonu pfanenstiel ya da alt abdominal dışında olan, operasyon süresi 120 dk.'dan uzun süren, postoperatif dönem değerlendirmelerinde koopere olunamayan olguların çalışmadan çıkarılması planlandı.

Preoperatif vizitte olgulara "hasta kontrollü analjezi" (HKA) (Abbott Pain Management Provider, Chicago) cihazının kullanımı, Görsel Analog Skala (VAS; 0= ağrı yok 10= olabilecek en şiddetli ağrı) ve dijital basınç algometresi (Chatillon DFE- 100, Digital Force Gauge/AMETEK) ile kantitatif duysal testin ölçümü hakkında bilgi verildi. Ucunda 1 cm çapında yuvarlak lastik bir disk bulunan metal bir aparat, algometre gövdesine sabitlendikten sonra, algometrenin gövdesinden tutularak istenilen bölgeye basınç uygulandı. Lastik diskin deriye dik olarak sürekli bastırılmasıyla uygulanan basınç, metal piston aracılığıyla cihazın ön yüzünde yer alan dijital ekran üzerinde, libre (Lb) birim cinsinden görüntülendi.

Hastanın ağrı hissettiği ilk basınç değeri Lb cinsinden kaydedildi. Ölçümler önkol iç yüzü kontrol bölgesi olmak üzere, insizyon bölgesinden 3-4 cm uzaklıktaki üç seviyede (alt, orta ve üst) yapıldı. İnsizyon bölgesi çevresindeki ölçümler 60 sn aralıklarla yapıldı ve üç ölçümün ortalamaları basınç ağrı eşliği olarak değerlendirildi. Algometre ölçümü, preoperatif vizitte kontrol değeri alındıktan sonra, postoperatif 24. ve 48. saatler olmak üzere toplam üç kez yapıldı. Bütün olgulara ameliyat gecesi p.o, ameliyattan 1 saat önce i.m 10 mg diazepam ile premedikasyon uygulandı.

Olgular kapalı zarf yöntemi ile randomize olarak bir grupta 25 kişi olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup I; kontrol grubu, Grup II; lornoksikam grubu olarak belirlendi.

Ameliyat odasına alınan hastalara periferik oksijen satürasyonu (SpO₂), kalp atım hızı (KAH), nonin-vaziv kan basıncı (SAB; sistolik arter basıncı, DAB; diyastolik arter basıncı, OAB; ortalama arter basıncı) monitörizasyonu uygulandı (Datex Ohmeda S/5) ve kontrol değerleri olarak kaydedildikten sonra damar yolu açıldı. Olguların SAB, DAB, OAB ve KAH değerleri intraoperatif her 15 dk'da bir kaydedildi.

Anestezi indüksiyonunda 15 dk önce Grup I'deki olgulara serum fizyolojik, Grup II'deki olgulara 16 mg lornoksikam (Xefo®, Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., Türkiye) i.v olarak, ilaçlar hakkında bilgisi olmayan bir anestezi uzmanı tarafından verildi. Anestezi indüksiyonunda 1 µg/kg (60 sn infüzyon) remifentanil (Ultiva™, GlaxoSmithKline, Türkiye), 1.5-2 mg/kg propofol (Propofol®, Fresenius, İrlanda) ve 0.5 mg/kg atrakuryum (Tracrium®, GlaxoSmithKline, Türkiye) uygulandı. Anestezi idamesi %50 oksijen-hava ve 0.5 minimum alveolar konsantrasyon (MAC) desfluran (Suprane®, Eczacıbaşı-Baxter, Türkiye) ve 0.4 µg/kg/dakika remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Operasyon süresince, kas gevşemesi yetersiz kaldığında indüksiyon dozunun ¼'ü oranında ilave kas gevşetici yapılması planlandı. Taşikardi, hipertansiyon ve terleme gibi anestezinin yetersizliğini düşündüren bulgular gözlemlendiğinde, desfluran düzeyinin %1 MAC oranında artırılması, OAB 60 mmHg'nın altına düştüğünde ise öncelikle desfluranın %1 MAC oranında azaltılarak, kristaloid infüzyon hızının artırılması, eğer düşme devam ederse 5-10 mg efedrin, kalp atım hızı 40 atım/dakika'nın altına düşerse 0.5 mg atropin yapılması planlandı. Hipotansiyon ve bradikardi gelişmesi durumunda, kullanılan atropin ve efedrin dozları kaydedildi. İntraoperatif dönemde, vital bulgulara göre kullanılan desfluran dozu MAC/saat olarak belirtildi.

Olgulara operasyon bitiminden yaklaşık 30 dk önce 0.15 mg/kg i.v. morfin uygulandı. Desfluran inhalasyonu ve remifentanil infüzyonuna cerrahi insizyon kapatılıncaya kadar devam edildi. Nöromüsküler blokajı kaldırmak için deküarizasyon (0.04-0.08

mg/kg neostigmin ve 0.02-0.04 mg/kg atropin) i.v. uygulandı. Sözlü uyarılara cevap alındığındaki VAS değerleri (0. saat) kaydedildi.

Olguların postoperatif takip ve değerlendirilmeleri, çalışma grupları hakkında bilgisi olmayan bir araştırmacı tarafından yapıldı. Postoperatif analjezide i.v. HKA uygulamasına başlanılmasında VAS skorumun 4'e ulaşması ölçüt olarak alındı. İntravenöz HKA morfin protokolü bolus doz: 1 mg, kilitli kalma süresi: 6 dk, 4 saat limit yok şeklinde ayarlandı. Postoperatif 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerde VAS değerleri, analjezik isteği (demand: DEM), analjezik sunumu (*delivery*: DEL), morfin tüketimi kaydedildi. Postoperatif 24. saatte bulantı-kusma gibi yan etkiler sorgulandı. Bulantı kusma 5 puanlı skala (0: bulantı yok, 1: hafif bulantı, 2: orta bulantı, 3: şiddetli bulantı, 4: öğürme ve kusma) ile değerlendirildi. Bulantı-kusma skoru 2 veya bulantıyı tolere edemeyen olgulara 10 mg i.v. metoklopramid verilmesi planlandı.

Kantitatif duyuşal testin 48. saat ölçümünü etkilememesi için 24.-48. saatler arasında da farklı analjezikler kullanılmasına izin verilmedi. Analjeziye HKA ile devam edildi ve 48. saatte toplam morfin tüketimi kaydedildi.

Opioid tüketiminde gruplar arasında %30 fark olacağı tahmin edilerek $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.20$ ile "power analiz" yapıldı. Her grup için 15 olgu yeterli bulundu. Veriler ortalama (Ort) \pm standart sapma (SD) ve sayı n (%) olarak verildi. İstatistiksel analiz için independent student t testi ve χ^2 test kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma uygulanan 8 olgu (koopere olunamama ve postoperatif gelişen komplikasyonlar nedeniyle) çalışma dışı bırakıldı. Olguların (Grup I= 22, Grup II= 20) demografik özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri benzerdi (Tablo 1). İntraoperatif OAB, KAH ve desfluranın minimum alveolar konsantrasyon değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Grup I'de 3, Grup II'de 2 olguya kalp atım hızlarının 40 atım/dk altına düşmesi nedeni ile 0.5 mg atropin uygulandı, gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 1. Olguların demografik verileri, anestezi ve cerrahi süreleri (ort±SD)

	Grup I (n=22)	Grup II (n=20)
Yaş (yıl)	48.2±6.4	46.8±3.7
Vücut ağırlığı (kg)	71.3±11.7	72.3±5.4
Anestezi süresi (dk)	70.5±13.5	68.8±10.7
Cerrahi süresi (dk)	59.9±13.1	57.9±10.1

Gruplar arası VAS değerleri karşılaştırıldığında 0., 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerde Grup I'deki olguların postoperatif bütün saatlerdeki VAS değerleri Grup II'ye göre daha yüksekti ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Analjezik sunumu (DEL) ve analjezik istekleri (DEM) değerlendirildiğinde 4., 6., 12. ve 24. saatlerde Grup I'de daha fazla bulundu ve farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0.05$) (Tablo 2). Toplam morfin tüketimi 24. ve 48. saatlerde Grup II'de daha düşük bulundu (24.saat: Grup I'de 70.6±20.7 mg, Grup II'de 51.7±11.7 mg, 48. saat: Grup I'de 82.1±24.5, Grup II'de 57.9±15.7). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Dijital basınç algometresi ile değerlendirmede; kontrol, 24. ve 48. saatlerdeki önkol ölçüm değerlerinde grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. İnsizyon bölgesi ölçüm değerleri karşılaştırıldığında; 24. ve 48. saatlerdeki basınç ağrı eşik değerleri kontrol değerine göre Grup I'de daha düşük, Grup II'de ise daha yüksek bulundu ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). İki grupta da, grup içi 24. ve 48. saatler arasında ortalama basınç ağrı eşik

değerleri arasında istatistiksel fark bulunmadı. Gruplar karşılaştırıldığında Grup I'in 24. ve 48. saatlerdeki ortalama basınç ağrı eşik değerleri, Grup II'nin aynı saatlerdeki ortalama basınç ağrı eşik değerlerine göre daha düşüktü ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 3).

Bulantı-kusma ve antiemetik kullanımı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 4). Lornaksikama bağlı herhangi bir yan etki izlenmedi.

Tartışma

Kısa etkili opioid analjeziklerin kullanımında (alfentanil, remifentanil) akut tolerans gelişimi çok hızlı olmaktadır.^[1,14] Gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, remifentanil doza bağlı olarak infüzyon süresince ağrı ve mekanik hiperaljeziyi azaltmış, fakat kesildiğinde ise ağrı ve hiperaljezi artmıştır.^[15] Etki süresi ve yarılanma ömrü çok kısa olan remifentanilin intraoperatif kullanımında, postoperatif erken dönemde ağrı olmaması için cerrahi tamamlanmadan önce ek analjeziklerin uygulanması önerilmektedir. Buna rağmen bu olgularda ilk analjezik isteğinin daha erken ve postoperatif analjezik ihtiyacının daha fazla olması akut opioid toleransına bağlanmaktadır.^[1]

İnsanlarda opioid toleransı ve hiperaljezi bir çok çalışmada analjezik etki, opioid ihtiyacı ve kantitatif duysal testlerle değerlendirilmiştir.^[16-20] Kantitatif duysal testlerin nosisepsiyonunun değerlendirilmesinde oldukça sensitif olduğu gösterilmiştir.^[21] Postoperatif dönemde yapılan klinik çalışmalarda opio-

Tablo 2. Olguların VAS değerleri, analjezik sunumu ve analjezik isteği (ort±SD)

	Grup I (n=22)			Grup II (n=20)		
	VAS	DEL	DEM	VAS	DEL	DEM
0. saat	6.7±1.0			5.1±0.6*		
2. saat	5.1±1.3	15.7±2.6	33.7±8.4	4.1±0.5*	14.5±2.38	29.1±6.14
4. saat	3.4±0.9	26.9±4.4	52.7±12.3	2.4±0.7*	20.6±5.2*	43.3±11.2*
6. saat	2.5±1.0	36.1±6.6	69.8±14.5	1.1±0.6*	29.8±7.4*	55.0±13.9*
12. saat	1.3±0.5	54.6±13.8	100.7±26.5	0.7±0.7*	44.3±11.3*	78.9±18.3*
24. saat	0.9±0.5	70.6±20.7	130.5±40.0	0.1±0.2*	51.7±11.7*	93.4±19.4*

* $p<0.05$; VAS: Görsel Analog Skala; DEL: Analjezik sunumu; DEM: Hasta analjezik isteği.

Tablo 3. Olguların ortalama basınç ağrı eşik değerleri (Lb) (Ort±SD)

		Grup I (n=22)	Grup II (n=20)
Ön kol	Kontrol	4.2±0.5	4.0±0.7
İnsizyon	Kontrol	3.9±0.6	3.6±0.9
Ön kol	24. saat	4.2±0.5	4.0±0.7
İnsizyon	24. saat	2.6±0.9 [†]	4.7±1.6 [†]
Önkol	48. saat	4.1±0.7	3.9±0.7
İnsizyon	48. saat	2.3±0.8 [†]	4.5±1.2 [†]

*p<0.05: Gruplar arası karşılaştırma;

†p<0.05: İnsizyon kontrol ile karşılaştırma.

Tablo 4. Yan etkiler (olgu sayısı)

	Grup I (n=22)	Grup II (n=20)
Bulantı-Kusma		
0= Yok	4	5
1= Hafif bulantı	6	5
2= Orta bulantı	2	3
3= Şiddetli bulantı	8	6
4= Öğürme ve kusma	2	1
Anti-emetik kullanımı	11	9

idlere bağıli hiperaljezinin değerlendirilmesinde, insizyon çevresinde allodini ve hiperaljezinin kantitatif duyuşal testlerle değerlendirilmesi objektif ölçümler olarak kabul edilmektedir.^[19,20,22,23] Algometre ile ağrı eşiğinin ölçülmesi de bir kantitatif duyuşal testtir. Çalışmamızda remifentanil ile bağıli gelişen tolerans ve hiperaljezi; ağrı skoru, opioid ihtiyacı ve algometre ile periinsizyonel ağrı eşiğı ölçülerek değerlendirildi.

Opioid toleransında doz ve süre de önemlidir. Özellikle yüksek doz ve uzun süreli opioid kullanımında daha hızlı tolerans geliştiğı birçok çalışmada gösterilmiştir.^[14,24] Gönüllülerde yapılan bir çalışmada, 4 saat boyunca 0.1 µg/kg/dk hızda remifentanil infüzyonu uygulanmış ve mekanik-termal ağrılı uyarılara karşı ağrı toleransı ölçülmüştür. Remifentanilin maksimum analjezik etkisine 60-90 dk içinde ulaştığı ve daha sonra etkinin gerilemeye başladığı, infüzyondan 3 saat sonra ise analjezik etkinin sadece dörtte birinin kaldığı rapor edilmiştir.^[14] Gustorff ve ark.'nın^[25] 0.08 µg/kg/dk dozda 3 saat remifentanil infüzyonu uyguladıkları çalışmalarında ise, ağrı eşiklerinde anlamlı azalma olmadığı, sabit hızdaki

remifentanil infüzyonu süresince akut opioid toleransı gelişmediğı rapor edilmiştir. Bu çalışmada opioid toleransı gelişmemesi remifentanilin çok düşük dozda kullanılmasına bağlanmıştır. Perioperatif dönemde remifentanil ve desfluran kullanarak yapılan bir çalışmada, remifentanil grubunda ilk analjezik isteğı daha erken, postoperatif ağrı skorları ve morfin tüketimi daha fazla bulunmuştur.^[1] Düşük (0.05 µg/kg/dk) ve yüksek (0.4 µg/kg/dk) doz remifentanil ve desfluran kullanılan başka bir çalışmada ise, yüksek doz remifentanil grubunda morfin tüketiminin daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Akut opioid toleransı oluşumunda remifentanil dozunun önemli olduğu vurgulanmıştır.^[23] Bu veriler doğrultusunda çalışmamızda lornoksikamın etkinliğini daha iyi değerlendirebilmek için remifentanili 0.4 µg/kg/dk dozda kullandık.

Volatil anesteziğin çok düşük konsantrasyonlarının, ağrı üzerine etkilerinde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda morfin ile indüklenen analjezide doza bağıli antagonizasyon yaptığı rapor edilmiştir.^[1,15] Bazı çalışmalarda ise subanestezi dozlarında kullanılan inhalasyon anesteziğinin hipo veya hiperaljezik etkilerine rastlanılmadığı bildirilmiştir.^[1,26] Çalışmamızda bütün gruplarda desfluran kullanımı ve hemodinamik parametreler benzer bulundu. Bu nedenle desfluranın ağrı üzerine etkisi konusunda yorum yapılamadı.

NSAİİ'lerin periferik antiinflatuar ve antihiperaljezik etkileri deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir.^[8,13,20,27,28] Klede ve ark.'nın^[29] yaptığı çalışmada elektriksel uyarılarla indüklenen sekonder mekanik hiperaljezinin santral orijininde, akson refleksi eritem bloklanmış, fakat anesteziğin şerit sonrası simetrik allodini ve hiperaljezi oluştuğı gösterilmiştir. Elektriksel uyarılara karşı değişmeyen ağrı skorları ve periferde iletilen akson refleksi eritemde belirgin azalma, COX inhibitörlerinin periferik etkilerinin gözlenen antihiperaljezik etkiye katkıda bulunmadığı şeklinde açıklanmıştır. Yapılan bir deneysel çalışmada, farklı kimyasal yapıları olan NSAİİ'lerin antihiperaljezik özelliklerinin farklı olduğu gösterilmiştir.^[28] Bianchi ve Panerai^[13] kimyasal yapıları aynı, fakat COX-1 ve COX-2 selektiviteleri farklı olan lornoksikam, piroksikam ve meloksikamın, antihiperaljezik etkilerini sıçanlarda merkezi hiperaljezi modelinde değerlendirmişlerdir. Hepsisi

aynı antienflamatuvar etkiyi göstermiş, termal nosiseptif eşiklerde değişikliğe sebep olmamış ve hiperaljeziyi anlamlı ölçüde azaltmışlardır. Ancak, yalnızca lornoksikamın, hiperaljezinin önlenmesinde tam olarak etkili olduğu bildirilmiştir. NSAİİ'lerin anti-enflamatuvar ve antihiperalezik aktiviteleri arasında bir farklılık olduğu ve antihiperalezik aktivitelerinin hem COX-1 hemde COX-2'nin inhibe edilmesi ile daha belirgin olduğu rapor edilmiştir.^[13] Lornoksikam siklooksijenaz enzimini nonselektif olarak inhibe eden bir NSAİİ'dir.^[30] Bu nedenle, bu çalışmada, intraoperatif remifentanil kullanımına bağlı gelişen hiperaljeziyi önlemede NSAİİ olarak lornoksikam tercih edildi.

Minör cerrahilerde 8 mg, majör cerrahilerde ise günlük 16-24 mg uygulanan lornoksikamın oldukça etkin olduğu ve opioid ile birlikte kullanıldığında ise opioid tüketimini azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir.^[3,7,31,32] Çalışmamızın sonuçları diğer çalışma sonuçları ile uyumludur. Preemptif olarak uygulanan lornoksikam VAS değerlerini düşürmüş ve opioid ihtiyacını azaltmıştır. Opioidle bağlı hiperaljezinin önlenmesinde ketaminin kullanıldığı bir çalışmada, algometre ile yapılan değerlendirmede cerrahi insizyon çevresinde hiperaljezinin azaldığı rapor edilmiştir.^[19] Romundstat ve ark.^[20] postoperatif analjezi amacı ile ketorolak ve propasetamol kullanıldıkları çalışmada algometre ile cerrahi bölgede ağrı eşliğini ölçülmüşler ve etkin olduklarını göstermişlerdir. Çalışmamızda, lornoksikam uygulanan grupta postoperatif 24. ve 48. saatlerde dijital algometre ile yapılan duyuusal testte cerrahi insizyon çevresindeki hiperaljezi anlamlı olarak azalmıştır. Lornoksikam uygulanarak hiperaljezinin algometre ile değerlendirildiği başka bir çalışmaya rastlamadığımız için sonuçlarımızı tartışamadık. Fakat sonuçlarımız, daha önce sekonder hiperaljeziye olan katkısı deneysel olarak kanıtlanmış olan lornoksikamın insanlarda opioidle indüklenen hiperaljeziyi önlemede etkin olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, intraoperatif remifentanil kullanılan olgularda cerrahi öncesi uygulanan lornoksikam, postoperatif opioid tüketimini ve cerrahi insizyon çevresindeki hiperaljeziyi azaltmaktadır.

Kaynaklar

1. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifen-

- tanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;93(2):409-17.
2. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, Librojo ES, et al. Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg* 1995;81(3):619-23.
3. Sarıcaoğlu F, Erden İA, Üzümcügil F, Aypar Ü. Gününbirlik el cerrahisi vakalarında preemptif analjezi: tramadol, rofekoksib ve lornoksikam'ın karşılaştırıldığı randomize, kontrollü çalışma. *Anestezi Dergisi* 2005;1:116-20.
4. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77(2):362-79.
5. Katz J. Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Can J Anaesth* 2001;48(2):105-14.
6. Martinez V, Belbachir A, Jaber A, Cherif K, Jamal A, Ozier Y, et al. The influence of timing of administration on the analgesic efficacy of parecoxib in orthopedic surgery. *Anesth Analg* 2007;104(6):1521-7.
7. Karaman Y, Kebapci E, Gurkan A. The preemptive analgesic effect of lornoxicam in patients undergoing major abdominal surgery: a randomised controlled study. *Int J Surg* 2008;6(3):193-6.
8. Koppert W, Wehrfritz A, Körber N, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, et al. The cyclooxygenase isozyme inhibitors parecoxib and paracetamol reduce central hyperalgesia in humans. *Pain* 2004;108(1-2):148-53.
9. Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992 Oct;263(1):136-46.
10. Svensson CI, Yaksh TL. The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002;42:553-83.
11. Mc-Cormack KJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processes. *Pain* 1994;59:9-43
12. Radhofer-Welte S, Rabasseda X. Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile. *Drugs Today (Barc)* 2000;36(1):55-76.
13. Bianchi M, Panerai AE. Effects of lornoxicam, piroxicam, and meloxicam in a model of thermal hindpaw hyperalgesia induced by formalin injection in rat tail. *Pharmacol Res* 2002;45(2):101-5.
14. Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth Analg* 1998;86(6):1307-11.
15. Koppert W, Angst M, Alsheimer M, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, et al. Naloxone provokes similar pain facilitation as observed after short-term infusion of remifentanil in humans. *Pain* 2003;106(1-2):91-9.
16. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM. Epidural epinephrine and clonidine: segmental analgesia and effects on different pain modalities. *Anesthesiology* 1997;87(4):785-94.
17. Brennum J, Dahl JB, Møiniche S, Arendt-Nielsen L. Quantitative sensory examination of epidural anaesthesia and analgesia in man: effects of pre- and post-traumatic morphine on hyperalgesia. *Pain* 1994;59(2):261-71.
18. Luginbühl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Modulation of remifentanil-induced analgesia, hyperalgesia, and tolerance by small-dose ketamine in humans. *Anesth Analg* 2003;96(3):726-32.
19. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL Jr, Kissin I. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative

- pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994;78(2):205-9.
20. Romundstad L, Stubhaug A, Niemi G, Rosseland LA, Breivik H. Adding propacetamol to ketorolac increases the tolerance to painful pressure. *Eur J Pain* 2006;10(3):177-83.
 21. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123(3):231-43.
 22. Ilkjaer S, Nikolajsen L, Hansen TM, Wernberg M, Brennum J, Dahl JB. Effect of i.v. ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and wound tenderness after renal surgery. *Br J Anaesth* 1998;81(5):707-12.
 23. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005;103(1):147-55.
 24. Kissin I, Lee SS, Arthur GR, Bradley EL Jr. Time course characteristics of acute tolerance development to continuously infused alfentanil in rats. *Anesth Analg* 1996;83(3):600-5.
 25. Gustorff B, Nahlik G, Hoerauf KH, Kress HG. The absence of acute tolerance during remifentanil infusion in volunteers. *Anesth Analg* 2002;94(5):1223-8.
 26. Tomi K, Mashimo T, Tashiro C, Yagi M, Pak M, Nishimura S, et al. Alterations in pain threshold and psychomotor response associated with subanaesthetic concentrations of inhalation anaesthetics in humans. *Br J Anaesth* 1993;70(6):684-6.
 27. Wilder-Smith CH, Hill L, Dyer RA, Torr G, Coetzee E. Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single im doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. *Anesth Analg* 2003;97(2):526-33.
 28. Bianchi M, Brogginini M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Int J Clin Pract Suppl* 2002;(128):11-9.
 29. Klede M, Handwerker HO, Schmelz M. Central origin of secondary mechanical hyperalgesia. *J Neurophysiol* 2003;90(1):353-9.
 30. Balfour JA, Fitton A, Barradell LB. Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs* 1996;51(4):639-57.
 31. Inan N, Ozcan N, Takmaz SA, Ozcan A, Erdoğan I, Baltacı B. Efficacy of lornoxicam in postoperative analgesia after total knee replacement surgery. *Agri* 2007;19(2):38-45.
 32. Erdoğan İ, Çakan T, Özcan A, Türkyılmaz E, Baltacı B, Dikmen B. Myomektomi sonrası lornoksikamın postoperatif ağrı üzerine etkisi. *Ağrı* 2008;20:26-31.