



İntraartiküler neostigmin, tramadol ve tenoksikamın analjezik etkilerinin karşılaştırılması

Comparison between the analgesic effects of intraarticular neostigmine, tramadol and tenoxicam

Pakize KIRDEMİR,¹ Anıl MARŞAN,¹ Nermin GÖĞÜŞ,¹ Yalçın TABAK,² Murat TEKİN¹

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Anestezi Kliniği, ²Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Amaç: Diz artroskopisi yapılan olgularda intraartiküler uygulanan neostigmin, tramadol ve tenoksikamın ameliyat sonrası analjezik etkileri karşılaştırıldı.

Çalışma planı: Etik komiteden izin ve hastaların yazılı onayları alındıktan sonra, diz artroskopisi uygulanacak ASA I-II, 34 hasta rastgele olarak dört gruba ayrıldı. Artroskopi sonrasında intraartiküler olarak grup T'ye 20 mg tenoksikam, grup C'ye 100 mg tramadol, grup N'ye 0.5 mg neostigmin 20 ml %0.9 NaCl içinde ve grup P'ye sadece 20 ml %0.9 NaCl verildi. Anestezi induksiyonu 4 mg/kg tiyopental ve 0.1 mg/kg veküronyum ile yapıldı; idamesi ise O₂/N₂O (%50) karışımı içinde %1 isofluran ve 0.01 mg/kg veküronyum ile sağlandı. Ameliyat sonrası 0, 1, 2 ve 24. saatlerde görsel analog skala (VAS), kalp hızı, ortalama arter basıncı değerleri ve yan etkiler; 24 saat sonunda ise hastaların memnuniyeti ve toplam analjezik miktarı kaydedildi. Analjezi ihtiyacı olduğunda 12 mg/saat tramadol infüzyonuna başlandı. Veriler tek yönlü ANOVA ve Tuckey testleri kullanılarak değerlendirildi.

Sonuçlar: Kalp hızı ve ortalama arter basıncı açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Grup N'de VAS 24. saat değerleri diğerlerine göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu (p<0.02). Hasta memnuniyeti grup T'de %100 bulundu. Yan etki olarak N ve C gruplarında birer hastada bulantı, grup C'de bir hastada uykuya meyil gözlemlendi.

Çıkarımlar: İntraartiküler olarak her üç ilacın da ameliyat sonrası analjezik etkisi yüksek bulundu. Hasta memnuniyeti göz önüne alınarak, intraartiküler tenoksikam ameliyat sonrası analjezide iyi bir seçim olabilir.

Anahtar sözcükler: Analjezi/yöntem; analjezik, opioid; anestezi, lokal; anti-enflamatuar ajanlar, non-steroidal; artroskopi; diz eklemi/cerrahi; neostigmin; ağrı ölçümü; ağrı, ameliyat sonrası/önleme ve kontrol; piroksikam; tramadol.

Objectives: We evaluated the postoperative analgesic effects of intraarticular neostigmine, tramadol and tenoxicam in patients undergoing knee arthroscopy.

Methods: After obtaining the ethical committee approval and informed consent, 34 patients (ASA I-II) were randomly assigned to four groups: 20 mg tenoxicam, 100 mg tramadol, and 0.5 mg neostigmine, each given in 20 ml %0.9 NaCl solution intraarticularly at the end of knee arthroscopy. One group received only 20 ml %0.9 NaCl solution. Anesthesia was induced with thiopental 4 mg/kg and vecuronium 0.1 mg/kg followed by maintenance with isoflurane 1% in O₂/N₂O (50%) mixture and vecuronium 0.01 mg/kg. Pain relief was assessed by visual analogue scale (VAS); heart rates, mean arterial pressures and side effects were recorded postoperatively at 0th, 1st, 2nd, and 24th hours. Patients' satisfaction and total analgesic consumption were also evaluated at the end of 24 hours. Tramadol infusion (12 mg/hour) was started in case of need for further analgesia. Data were analyzed using one-way ANOVA and Tuckey tests.

Results: Heart rate and mean arterial pressure values did not differ significantly. The lowest mean VAS 24 value was found in the neostigmine group (p<0.02). Patient satisfaction was complete in the tenoxicam group. Side effects included nausea in two patients receiving neostigmine and tramadol, and somnolence in one patient in the tramadol group.

Conclusion: All three drugs had acceptable postoperative analgesia. Taking complete patient satisfaction into account, intraarticular tenoxicam may be an appropriate choice for postoperative analgesia.

Key words: Analgesia/methods; analgesics, opioid; anesthetics, local; anti-inflammatory agents, non-steroidal; arthroscopy; knee joint/surgery; neostigmine; pain measurement; pain, postoperative/prevention & control; piroxicam; tramadol.

⁹th European Society of Anaesthesiologists Kongresi'nde serbest bildiri olarak sunulmuştur (7-10 Nisan 2001, Gothenburg).

Yazışma adresi: Dr. Pakize Kırdemir, Birlik Mah. 16. Sok. 5/1, Çankaya - Ankara.
Tel: 0312 - 495 05 79 Faks: 0312 - 310 34 60 e-posta: kirdemir@yahoo.com

Başvuru tarihi: 19.03.2001 **Kabul tarihi:** 02.08.2001

İntraartiküler analjezik madde verilmeden önce birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Öncelikle, verilen aynı miktar analjeziğin intraartiküler uygulanımı sistemik uygulamadan daha iyi etki göstermelidir. İkinci olarak, ilacın difüzyonu minimal plazma absorpsiyonu ile eklem içinde sınırlı kalması ve sınırlı sistemik etkisi olmalıdır. Üçüncü olarak, analjezik etkilenim lokal mekanizma ile desteklenmelidir. İntraartiküler kullanılan lokal anestetikler, etkileri hızlı başlayıp kısa süren anestezi ve analjezi oluşturmaktadırlar; ancak yüksek sistemik absorpsiyon ile toksik konsantrasyonlara ulaşım, verilecek ilaç dozuna ciddi sınırlama getirmektedir.^[1] Morfinin lokal analjezi etkilerinin gösterilmesiyle, santral etkili analjezik ajanların yeni bir uygulama şekli daha ortaya çıkmıştır.^[2] Ancak araştırmacılar arasında tam fikir birliği yoktur. Bazı araştırmacılar morfinin tek başına yeterli olduğunu ileri sürerlerken,^[3,4] bazıları intraartiküler morfin+bupivakain ile, tek başına morfin veya bupivakaine göre daha iyi sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir.^[5,6] Bir grup araştırmacı ise, tek başına morfin ve bupivakinin analjezik etkilerinin kombinasyona göre farklı olmadığını belirtmişlerdir.^[7] İntraartiküler morfin ile sağlanan analjezi üzerine çalışmaları, intraartiküler verilen analjezik ajanlarla yapılan birçok araştırma takip etmiştir. Bunlar arasında lokal anestezi+opioitler, klonidin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) da vardır. Çalışmamızda, neostigmin, tramadol ve NSAİİ bir ajan olan tenoksikam ile benzer etkiler değerlendirildi ve bu ajanlar ameliyat sonrası ağrı açısından karşılaştırıldı.

Hastalar ve yöntem

Çalışma için hastanemizin Etik Komite'sinden izin ve hastalardan yazılı onay alındıktan sonra tanısal amaçlı diz artroskopisi uygulanan ASA I-II 34 hasta rastgele olarak dört gruba ayrıldı. Grup T (n=10) hastalarına 20 mg tenoksikam, grup C'ye (n=7) 100 mg tramadol ve grup N'ye (n=8) 0.5 mg neostigmin artroskopi sonrası intraartiküler olarak 20 ml %0.9 NaCl içinde, grup P'ye (n=9) ise sadece 20 ml %0.9 NaCl uygulandı.

Ameliyat sonrası görsel analog skalası (VAS) değerini etkileyebileceği için rejyonel uygulamalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara indüksiyon için 4 mg/kg tiyopental ve 0.1 mg/kg veküronyum verildi ve O₂/N₂O (%50) karışımı içinde %1 isofluran ile anestezi idamesi sağlandı. Ameliyat sonrası ağrı,

farklı bir anestezi tarafından 10 cm'lik lineer VAS (0= ağrı yok ve 10= dayanılmaz ağrı) ile 0, 1, 2 ve 24. saatlerde; ayrıca aynı sürelerde kalp hızı, ortalama arter basınçları, bulantı-kusma gibi yan etkiler ve Ramsey Sedasyon Skorlamasına göre sedasyon kaydedildi. Yirmi dört saat sonunda toplam analjezik miktarı ve 10 cm'lik lineer ağrı skalası^[8] ile hasta memnuniyeti değerlendirildi. Bu skalaya göre ağrı durumu için aşağıdaki puanlar kullanıldı: 0= Kötü (ağrının hiç geçmemesi); 1= orta (ağrının hafif geçmesi); 2= iyi (ağrının tolere edilebilir olması); 3= çok iyi (ağrının çok hafiflemesi) ve 4= mükemmel (ağrının tamamen geçmesi).

Ameliyat sonrasında VAS'ın 4'ün üzerine çıktığı durumlarda aralıklı intravenöz (İV) enjeksiyonu yerine İV 12 mg/saat tramadol infüzyonuna başlandı ve yükleme dozu yapılmadı. VAS 3'ün altına inince infüzyon kesildi. Değerlendirme tek yönlü ANOVA ve Tuckey testleri kullanılarak yapıldı ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 1). Çalışma süresince tüm gruplarda ortalama kan basıncı ve kalp hızı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo 2). Birinci saat VAS değeri Grup T'de en düşük bulundu; bu durum ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yirmi dördüncü saatte Grup T, N ve C'de VAS değerleri 2'nin altında bulundu; sıralama neostigmin < tenoksikam < tramadol < plasebo şeklinde idi; ancak neostigmin ile tramadol arasında anlamlı fark gözlemlendi (p<0.02). Tüm ölçümlerde her üç ilaç ile plasebo VAS değerleri arasında anlamlı fark gözlemlendi (p<0.01) (Tablo 3).

İlave analjezik uygulanımı plasebo grubunda 24 saat sürdü. Tenoksikam grubunda birinci saat sonunda ilave analjezik ihtiyacı duyulmadı; tramadol grubunda üç hastada, neostigmin grubunda iki hastada analjezik birinci saat sonunda, diğer hastalarda ise

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri (ort.±SD)

	Yaş (yıl)	Cins (K/E)
Grup N (neostigmin)	38.8±3.7	5/3
Grup C (tramadol)	39.2±4.7	2/5
Grup T (tenoksikam)	34.2±3.2	4/6
Grup P (plasebo)	36.1±2.1	3/6

Tablo 2. 0, 1, 2 ve 24. saatlerde ortalama kan basıncı ve kalp hızı değerleri (ort.±SD)

	Ortalama kan basıncı (mmHg)				Kalp hızı (dakika)			
	0 saat	1 saat	2 saat	24 saat	0 saat	1 saat	2 saat	24 saat
Grup N	96.5±3.7	92.5±0.8	92.7±1.9	91.2±1.2	89±2.6	83.1±1	81.6±0.7	82.3±0.6
Grup C	98.1±5.6	92.5±3.5	91.1±4.1	91.7±2.5	86.1±4.7	79.5±3.1	75.8±1.2	77.2±1.4
Grup T	89.1±3.9	88.2±2.1	89.4±1.7	88.6±0.8	86.4±2.3	81.5±1.7	80.6±1.8	80.8±1.6
Grup P	92.2±4.2	90.3±3.1	90.3±2.7	89±1.8	88.2±1.8	80±2.1	81±2	80.3±1.1

Tablo 3. 0, 1, 2 ve 24. saatlerde görsel analog skalası (VAS) değerleri ve toplam analjezik miktarı (ort.±SD)

	VAS 0	VAS 1	VAS 2	VAS 24	Toplam analjezik
Grup N	6.87±6.44	3±0.53	1±0.4	0.37±0.18	19±0.5
Grup C	5.14±0.79	3.14±0.59	1.2±0.4	1.85±0.4	20±0.7
Grup T	4.8±0.9	2.4±0.6	0.8±0.5*	0.5±0.1	12
Grup P	8.1±±1.2	6.2±2.1	3±0.8	3±0.7	276**

*p<0.02 gruplar arası, ** p<0.01 gruplar arası.

ikinci saat sonunda kesildi. Total analjezik miktarı plaseboya göre tüm gruplarda anlamlı olarak azdı (Tablo 3).

Hastaların memnuniyeti değerlendirildiğinde, grup T hastalarında %100 mükemmel yanıt alındı; grup C'de mükemmel yanıt oranı %28, çok iyi yanıt oranı %59; grup N'de mükemmel yanıt oranı %38, çok iyi yanıt oranı %50 idi (Tablo 4).

Grup N ve grup C'de birer hastada bulantı, grup C'de bir hastada sedasyon şikayetleri gözlemlendi.

Tartışma

Artroskopi sonrası ağrıyı birçok faktör etkilemektedir. Bunlar ameliyat öncesi ağrı skoru, cerrahi girişim ve süresi, cerrahın tecrübesi, uygulanan genel veya rejyonel anestezi, enjekte edilen volüm, ilave adrenal ve intraartiküler verilen ilacın verilme zamanının turnike açılmasıyla ilgisidir.^[9] Ancak bu

ayrıntılar çalışmalarda kaydedilmemektedir. Birçok çalışmadan anlaşıldığı üzere artroskopi sonrası ağrı önemli olmakla birlikte değişkendir. Çalışmamızda santral olarak opioid reseptörlere etkiyen bir ilaç olan tramadol hidroklorür, NSAİİ olan tenoksikam ve neostigminin ameliyat sonrası ağrı üzerine etkilerini karşılaştırma amaçlandı. Otoradyografik çalışmalar ile substantia gelatinosada ve daha az olarak da spinal kordun arka gri maddesinin lamina III ve IV'de muskarinik bağlanma gösterilmiştir.^[10] Spinal mekanizmaya ek olarak, neostigmin periferik ve supraspinal analjezik aktivite göstermektedir. Sistemik neostigmin ameliyat sonrası ağrıyı gidermekte ve bulantı-kusma gibi yan etkiler oluşturmaktadır. Neostigminin periferik etkisi, nöronların hiperpolarizasyonu, pronosiseptif nörotransmitterlerin salınımı veya nitrik oksit-guanosin monofosfat yolunun aktifleşmesi, endojen asetilkolinin artarak periferik kolinerjik antinosisepsiyonu sağlaması gibi birçok mekanizma ile açıklanmaktadır.^[11]

Buerkle ve ark.^[12] yaptıkları bir hayvan çalışmasında, neostigminin santral ve periferik alanlardaki enflamasyon ağrısını giderdiğini göstermişlerdir. Ancak bu yazarlar, intraartiküler olarak verilen neostigminin yüksek dozlarda kullanımını, sistemik absorpsiyonu nedeniyle, önermemektedirler. Yang ve ark.^[11] ise 125, 250 ve 500 µg intraartiküler neostigmin uygulamasında, 500 µg neostigminin morfinden daha uzun süreli analjezi sağladığını bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda, intraartiküler neostig-

Tablo 4. Hasta memnuniyeti

	0	1	2	3	4
Grup N	–	1	–	4 (%50)	3 (%38)
Grup C	–	–	1	4 (%59)	2 (%28)
Grup T	–	–	–	–	10 (%100)
Grup P	6	3	–	–	–
Toplam	6	4	1	8	15

0= Kötü (ağrının hiç geçmemesi); 1= orta (ağrının hafif geçmesi); 2= iyi (ağrının tolere edilebilir olması); 3= çok iyi (ağrının çok hafiflemesi) ve 4= mükemmel (ağrının tamamen geçmesi).

minin analjezik etkisini göstermek amacıyla en etkin doz olduğu ileri sürülen 500 µg neostigmin kullanmayı tercih ettik.

Çalışmadaki diğer ilaç olan tramadol hidroklorür, hayvan modellerinde ve gönüllülerde yapılan çalışmalarda hem opioid hem de non-opioid etki gösteren, santral etkili bir analjezik olarak değerlendirilmiştir.^[13] Opioid olmayan komponenti, muhtemelen inen inhibitör yolların etkisini artırmaktadır. Hayvanlarda antinosisepsiyon için sinerjistik etkilidir ve insanlarda analjezi için sinerjistik olabilir. Etkili analjezik dozlar kullanıldığında yan etki olarak çok hafif opioid özellik göstermektedir; bulantı ve çok az kusma görülebilir, fakat solunum merkezi üzerindeki etkisi, morfinin eşdeğer analjezik dozlarıyla oluşandan çok azdır.^[14] Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar lokal enflamasyonu engelleyerek ağrıyı azaltabilir. Artroskopiyeye ait ağrı eklemde kaynaklanıyorsa, periferik etkili ilacı hasarlı bölgeye uygulamak mantıklıdır ve ilacın lokal uygulanımı ile büyük fayda sağlanırken yan etkiler de azaltılmış olmaktadır.^[9] Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, intraartiküler uygulandıklarında hasara uğramış periferik dokulardan aktive olan allogenik kimyasal maddelerin lokal konsantrasyonlarını düşürerek periferik nosisseptörlerin hassasiyetini azaltmaktadırlar. Bu nedenle, denenen çeşitli NSAİİ'ler yanı sıra opioidler de analjezi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Reuben ve Connelly^[15] intraartiküler ketorolak ve morfin kullandıkları çalışmada ketorolakin etkin analjezi oluşturduğunu gözlemişler; bu yolla verilen ketorolakin diz eklem yüzeyindeki enflamasyonu azaltarak periferik olarak etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Aynı yazarların başka bir çalışmasında ise intraartiküler ketorolak+bupivakain kullanıldığında ameliyat sonrası analjezinin azaldığı ve ameliyat sonrası analjezi süresinin uzadığı belirtilmiştir.^[16] Bu sonuçlar bize NSAİİ ilavesiyle bupivakainin intraartiküler verilmesinin, antienflamatuar etki yaparak analjezi sağladığını göstermektedir. Ancak Smith ve ark.^[17] yaptıkları çalışmada intravenöz NSAİİ ilavesinin tek başına bupivakaine göre daha etkin olmadığını gözlemişlerdir. Bannwarth ve ark.^[18] ise intraartiküler uygulanan tenoksikamın plazma, sinovya ve kartilaj konsantrasyonlarını incelediklerinde, en yüksek düzeyi sinovyada bulmuşlardır. Vignon ve ark.^[19] intraartiküler çeşitli NSAİİ uyguladıkları çalışmada, asetaminofen, ketoprofen, sodyum salisilat, indometazin ve diklofenakin proteoglikanaz aktivitesinde

azalma yaptığını, piroksikam ve tenoksikamın ise proteoglikanaz aktivitesini ve kollojenaz aktivitesini baskıladığını bulmuşlardır.

Nonsteroid antienflamatuar ilaçların kullanımı ameliyat sonrası analjezinin yanı sıra kartilaj katabolizmasını da azaltmaktadır. Curran ve ark.^[20] yaptığı bir çalışmada, intraartiküler ve intravenöz tenoksikam uygulamalarında intraartiküler tenoksikam ameliyat sonrası analjezi açısından daha etkin bulunmuştur. Klinken'in^[21] yaptığı bir çalışmada, ilaç verildikten hemen sonra, 8 ve 16 dakika beklendikten sonra turnike açılmış ve bunun ameliyat sonrası analjeziyi önemli derecede etkilemediği gözlenmiştir. Biz de çalışmamızda intraartiküler ilaç verildikten sonra turnikeyi açtık.

Çalışmamızda, ameliyat sonrası etkin analjezi sağlanması ve belirgin yan etki gözlenmemesi nedeniyle, her üç ilacın da artroskopi sonrası analjezi amaçlı kullanımı önerilebilir. Hasta memnuniyeti açısından, neostigmin grubunda %88 çok iyi veya mükemmel, tramadol grubunda %87 çok iyi veya mükemmel, tenoksikam grubunda %100 mükemmel yanıtı alındı. Sonuç olarak, hem ameliyat sonrası analjezi hem hasta memnuniyeti göz önüne alındığında, intraartiküler tenoksikam artroskopi sonrası ağrı tedavisinde tercih edilebilir.

Kaynaklar

1. Bonnet F, Gentili M, Osman M. Intraarticular administration of clonidine and NSAIDs. In: Van Zundert A, editor. Highlights in regional anaesthesia and pain therapy. Limassol: 1998. p. 237-9.
2. Stein C, Comisel K, Haimerl E, Yassouridis A, Lehrberger K, Herz A, et al. Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. N Engl J Med 1991;325: 1123-6.
3. Joshi GP, McCarroll SM, O'Brien TM, Lenane P. Intraarticular analgesia following knee arthroscopy. Anesth Analg 1993;76: 333-6.
4. Cepeda MS, Uribe C, Betancourt J, Rugeles J, Carr DB. Pain relief after knee arthroscopy: intra-articular morphine, intra-articular bupivacaine, or subcutaneous morphine? Reg Anesth 1997;22:233-8.
5. Uysalel A, Keçik Y, Kirdemir P, Sayın M, Binnet M. Comparison of intraarticular bupivacaine with addition of morphine or fentanyl for analgesia after arthroscopic surgery. Arthroscopy 1995;11:660-3.
6. Reuben SS, Steinberg RB, Cohen MA, Kilaru PA, Gibson CS. Intraarticular morphine in the multimodal analgesic management of postoperative pain after ambulatory anterior cruciate ligament repair. Anesth Analg 1998;86:374-8.
7. De Andres J, Valia JC, Barrera L, Colomina R. Intra-articular analgesia after arthroscopic knee surgery: comparison of three different regimens. Eur J Anaesthesiol 1998;15:10-5.
8. Valley MA. Pain measurements. In: Raj P, editor. Pain med-

- icine. Comprehensive review. Mosby Year Book; St. Louis: 1996. p. 36-45.
9. Cook TM, Tuckey JP, Nolan JP. Analgesia after day-case knee arthroscopy: double-blind study of intra-articular tenoxicam, intra-articular bupivacaine and placebo. *Br J Anaesth* 1997;78:163-8.
 10. Wamsley JK, Lewis MS, Young WS 3rd, Kuhar MJ. Autoradiographic localization of muscarinic cholinergic receptors in rat brainstem. *J Neurosci* 1981;1:176-91.
 11. Yang LC, Chen LM, Wang CJ, Buerkle H. Postoperative analgesia by intra-articular neostigmine in patients undergoing knee arthroscopy. *Anesthesiology* 1998;88:334-9.
 12. Buerkle H, Boschin M, Marcus MA, Brodner G, Wusten R, Van Aken H. Central and peripheral analgesia mediated by the acetylcholinesterase-inhibitor neostigmine in the rat inflamed knee joint model. *Anesth Analg* 1998;86:1027-32.
 13. Sunshine A, Olson NZ, Zigelboim I, DeCastro A, Minn FL. Analgesic oral efficacy of tramadol hydrochloride in postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:740-6.
 14. Stamer UM, Maier C, Grond S, Veh-Schmidt B, Klaschik E, Lehmann KA. Tramadol in the management of post-operative pain: a double-blind, placebo- and active drug-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14:646-54.
 15. Reuben SS, Connelly NR. Postarthroscopic meniscus repair analgesia with intraarticular ketorolac or morphine. *Anesth Analg* 1996;82:1036-9.
 16. Reuben SS, Connelly NR. Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular bupivacaine and ketorolac. *Anesth Analg* 1995;80:1154-7.
 17. Smith I, Shively RA, White PF. Effects of ketorolac and bupivacaine on recovery after outpatient arthroscopy. *Anesth Analg* 1992;75:208-12.
 18. Bannwarth B, Netter P, Lopicque F, Mainard D, Fener P, Gillet P, et al. Tenoxicam concentrations in synovium and joint cartilage in humans. *Agents Actions* 1991;32:295-8.
 19. Vignon E, Mathieu P, Louisot P, Richard M. In vitro effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on proteoglycanase and collagenase activity in human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 1991;34:1332-5.
 20. Curran E, O'Hanlon DM, McCarroll M, Colbert ST. The efficacy of intraarticular tenoxicam versus intravenous tenoxicam for post-operative analgesia in day case knee. *Anesth Analg* 1999;88:S1-424.
 21. Klinken C. Effects of tourniquet time in knee arthroscopy patients receiving intraarticular morphine combined with bupivacaine. *CRNA* 1995;6:37-42.