



Diz artroskopisi sonrası intraartiküler levobupivakain, lornoksikam ve morfin analjezisi: Randomize, kontrollü bir çalışma

Önder ERSAN¹, Taylan AKKAYA², Emine ARIK², Yalım ATEŞ¹

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara;

²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara

Amaç: Bu çalışmanın amacı artroskopik cerrahi yapılan hastalarda intraartiküler levobupivakainin tek başına, intraartiküler levobupivakainin lornoksikam ile, ve intraartiküler levobupivakainin lornoksikam ve morfin ile kombinasyonunun analjezik etkilerini karşılaştırmaktır.

Çalışma planı: Çalışmaya ASA 1 ve 2 derecelendirmesi alan ve yaşları 20 ila 70 arası değişen ve elektif artroskopisi planlanan 60 hasta alındı. Hastalar randomize ve çift kör bir şekilde her biri 20 hasta içeren üç gruba ayrıldı. Grup 1'e intraartiküler olarak 50 mg levobupivakain, Grup 2'ye 50 mg levobupivakain ve 8 mg lornoksikam, Grup 3'e ise 50 mg levobupivakain, 8 mg lornoksikam ve 8 mg morfin verildi. Görsel ağrı skalası (GAS) bilgileri takip eden 24 saat için prospektif olarak toplandı.

Bulgular: Sonuçlar analiz edildiğinde Grup 2'nin özellikle hareket halindeki GAS değerleri 0. saat, 4. saat ve 6. saatte istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p<0.001).

Çıkarımlar: Bu sonuç levobupivakain ve lornoksikam kombinasyonunun, tek başına levobupivakainden daha üstün olduğunu, bunlara morfin eklenmesinin GAS skorlarını iyileştirmediğini göstermiştir. Bu halde, daha iyi analjezi sağlamak için ek ilaç eklenmesinin de sınırları olduğu görülmektedir.

Anahtar sözcükler: Diz artroskopisi; levobupivakain; lornoksikam; morfin; ameliyat sonrası analjezi.

Diz artroskopisi en sık gerçekleştirilen gününbirlik cerrahilerden biridir. Ameliyat sonrası ağrı tedavisinin etkin şekilde yapılamaması hastanede kalma süresini uzatan ve erken rehabilitasyonda gecikmeye yol açan başlıca faktörlerden biridir. Ağrıyı dindirme konusunda bir altın standart halen geliştirilmediği için, değişik ilaç kombinasyonları ve bunların verilmiş şekilleri sıklıkla araştırılmaya devam etmektedir. Değişik cerrahi girişimler sonrası multimodal analjezi uygulaması giderek yaygınlaşmaktadır.^[1-5] Değişik ilaçları sinerji yaratacak şekilde kullanmak, tek ilacın aşırı doz komplikas-

yonlarını önlemek açısından daha mantıklı gözükmektedir.^[6]

Bu çalışmada bir lokal anestetik, bir non-steroid anti-enflamatuar ilaç (NSAİİ) ve bir narkotik ajandan oluşan kombinasyonun ameliyat sonrası analjezi ve hasta konforu üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve yöntem

Çalışma için hastane etik kurulunun onayı alındı. Sıfırncı saat ile diğer saatler arasındaki GAS skorları

Yazışma adresi: Dr. Önder Ersan, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İrfan Baştuğ Cad., Dışkapı, Ankara.

Tel: 0312 - 596 22 73 e-posta: onersan@gmail.com

Başvuru tarihi: 15.03.2012 **Kabul tarihi:** 27.08.2012

©2012 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu
www.aott.org.tr adresinde
doi:10.3944/AOTT.2012.2856
Karekod (Quick Response Code):



arasında en az 2 nokta farkı %80 güçte ve %5 anlamlılık ile saptayabilmek için en az 51 (her grupta 17) deneye ihtiyaç vardı. İki nokta arasındaki fark hem pilot çalışmadan hem klinik tecrübeden alındı.

Yaşları 20 ila 70 arasında değişen, ASA 1 ve 2 derecesi alan ve elektif artroskopik cerrahi planlanan altmış hasta çalışmaya alındı. Ligaman yırtığı veya kondral lezyon gibi menisküs yırtığı haricinde ek patoloji bulunanlar, ikiden fazla portal ihtiyacı olan veya artroskopi sırasında iatrojenik kondral hasara uğrayan hastalar, hamile kadınlar, başka sebeplerden dolayı değişik NSAİİ kullananlar, ameliyattan önceki 7 gün içinde değişik NSAİİ veya anti-agregan alan hastalar, çalışmada kullanılan ilaçlara alerjisi olanlar ve alkol veya ilaç bağımlıları çalışmanın dışında bırakıldı. Buna ek olarak, ameliyat sırasında müdahale gerektiren ek patolojisi görülenler ile turnike zamanı 30 ila 60 dakikayı aşanlar da çalışmadan çıkarıldı.

Hastalar, içinde atanacakları grup numarası ve verilecek ilaçların yazıldığı zarf seçimiyle 3 eşit gruba rastgele şekilde yerleştirildiler. İçindeki kağıtta hastanın adının yazılı olduğu zarflar ilacı hazırlayacak olan eczacı tarafından açıldı ve hasta bilgisi daha sonraki değerlendirmeler için kayda alındı. Hastalardan birinin çalışmayı terk etmesi durumunda içinde gerekli bilgilerin olduğu yeni bir zarf bu desteye eklendi.

Hastaların tamamı başlangıç değerleri için ameliyat öncesi değerlendirildiler ve ağrı ölçümü için alıştırma yapıldı. Ağrı ölçümü tüm hastalarda istirahat halinde, diz 90 derece fleksiyonda ve düz zeminde yürür iken, kesintisiz 10 cm'lik GAS kullanılarak yapıldı.

Ameliyattan 45 dakika önce tüm hastalar intramüsküler midazolam ile premedike edildi. Ameliyathanede tüm hastaların EKG, kan basıncı ve periferik oksijen satürasyonları rutin olarak monitörize edildi. Anestezi indüksiyonu 2 mg/kg propofol, 1 mg/kg fentanil ve 0.2 mg/kg atrakuryum intravenöz verilerek yapıldı. Tüm hastalarda laringeal maske kullanıldı ve ventilasyon %100 oksijen ile gerçekleştirildi. Anestezinin devamı %40 oksijen, %60 N₂O ve %2 sevofluran ile sağlandı.

Cerrahi sırasında tüm hastalarda 250 ila 300 mm/Hg basınç uygulayan turnikeler kullanıldı.

Grup 1'e (n=20) sadece levobupivakain, Grup 2'ye (n=20) levobupivakain + lornoksikam ve Grup 3'e (n=20) levobupivakain + lornoksikam + morfin uygulandı. İlaçlar başka bir odada hazırlanıp cerrahi ekibe ameliyat sonunda uygulanması için verildi.

Ameliyatın sonunda turnike indirilmeden önce, ilaç dozunun yarısı portallardan yarısı da intraartiküler olarak uygulandı. Her hastaya verilen toplam miktar 20 ml idi. Grup 1'e 10 ml izotonikle seyreltilmiş levobupivakain (5 mg/ml), Grup 2'ye 8 ml izotonikle 10 ml le-

vobupivakain (5 mg/ml) + 2 cc lornoksikam (8 mg), Grup 3'e ise 6 ml izotonikle 10 ml levobupivakain (5 mg/ml) + 2 cc lornoksikam (8 mg) + 2 cc morfin (8 mg) verildi. Üniform bir enjeksiyon için her hastaya ikişer adet 10 ml'lik enjeksiyon yapıldı. Grup 1'de ilaç iki enjeksiyona bölünürken diğer gruplarda ise levobupivakain ayrı, karışım ilacı ayrı bir enjektördeydi.

Tüm artroskopik cerrahiler ve ilaç enjeksiyonları aynı cerrah, ameliyat öncesi ve takip GAS skorlamalarının tamamı da verilen ilacın nitelikleri hakkında bilgilendirilmeyen aynı anesteziist tarafından yapıldı.

Cerrahi ve enjeksiyonlar tamamlandığında inhalasyon anestezikleri kesildi ve hastaya %100 oksijen verildi. Nöromusküler blokaj ise neostigmin (35-70 mcg/kg) ve atropin (0.01-0.02 mg/kg) kullanılarak geri döndürüldü. Solunumun geri dönmesinden sonra hastalar ekstübe edildi. Ayılma odasında hastalara hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı takıldı ve hasta kendine geldikten sonra bolus olarak 50 mg tramadol verildi. Verilen zaman ilerisi için referans sayılmak üzere sıfırncı saat olarak kaydedildi. Daha sonra HKA, 20 dakikalık aralıklarla, gerektiğinde 10 mg'lık doz verecek şekilde toplam dozu 500 mg tramadol ile başlatıldı.

Ağrı takibi GAS kullanılarak 0, 2, 4, 6, 12, 24'üncü saatlerde yapıldı. Hastanın hangi grupta olduğunu bilmeyen bir anesteziist tarafında istirahat halindeki ve diz tam ekstansiyondan 90 derece fleksiyona getirildiğindeki ağrı miktarları ayrı ayrı ölçüldü ve kaydedildi. Yirmi dört saatteki taburculuktan önce, hastalara ağrı ve dizlerindeki rahatsızlıktan dolayı uyku problemlerinin olup olmadığı, ağrısız yürüyüp yürüyemedikleri ve yürürken yardıma ihtiyacı olup olmadıkları soruldu. HKA kullanımı ve verilen ilaçlar ile ek ilaç kullanıp kullanmadığı not edildi. Tüm hastalara kullanılan ilaçtan dolayı bulantı, kusma, gastrointestinal rahatsızlık, üriner retansiyon şikayetlerinin olup olmadığı soruldu. Son olarak ise, hastalara, aynı ameliyata girmek zorunda kalsalar aynı ilaçları tercih edip etmeyecekleri soruldu.

İstatistiksel analizler ve örneklem büyüklüğünün hesaplanması için NCSS ve PASS 2000 programlarından yararlanıldı. Gruplar arasındaki GAS farkları, ilaç kullanımı ve dozu non-parametrik Kruskal-Wallis testi ile belirlendi. Gruplar arası ve grup içi saatlik GAS değişimleri ki-kare testi ile hesaplandı ve 0.05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Tüm grupların ortalama yaş, ağırlık, boy ve kadın/erkek oranları benzer idi (Tablo 1).

Tüm hastalara artroskopik menisektomi yapıldı. Ortalama anestezi süreleri Grup 1'de 40.05 dakika,

Grup 2'de 34.75 dakika, Grup 3'te 41.60 dakika olarak ölçüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.144$).

Tramadolun HKA dozu ortalama olarak Grup 1'de 125.5 (dağılım: 0-460.0) mg, Grup 2'de 122.0 (dağılım: 0-490.0) mg, Grup 3'te ise 116.0 (dağılım: 0-360.0) mg olarak kaydedildi. Bu fark da istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.992$).

İstirahat halindeki GAS değerlerinde ise ameliyat öncesi değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar Grup 1'de 4. saatten sonra, Grup 2'de 4. saatten sonra, Grup 3'te de 2. saatten sonra ortaya çıktı ($p<0.001$) (Tablo 2).

Diz hareketleriyle ortaya çıkan GAS değerlerinde ise tüm gruplarda ameliyat öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı ($p<0.001$) (Tablo 3).

Ameliyat öncesi ve sonrası takip GAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark var iken ($p<0.05$), ameliyat sonrası takip değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 2 ve 3).

Düz zeminde yürürken oluşan ağrı değerlendirildiğinde ameliyat öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark var iken ($p<0.05$), ameliyat sonrası değerler arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.198$). Yürürken yardım ihtiyacı açısından da anlamlı bir fark yoktu ($p=0.198$).

Uyku memnuniyeti Grup 1'de %85, Grup 2'de %80 ve Grup 3'te %85 oranlarıyla benzerdi. İstatistiksel olarak farkları ise anlamlı değildi ($p=0.887$).

Grup 1'de bir hastada bulantı, 4 hastada kusma; Grup 2'de bir hastada üriner retansiyon, bir hastada bulantı ve kusma; Grup 3'te de bir hastada bulantı, bir

Tablo 1. Hasta özellikleri.

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)
Ortalama ağırlık (dağılım) (kg)	73.65 (55-85)	73.80 (60-82)	74 (72-84)
Ortalama boy (dağılım) (cm)	170.05 (158-178)	171.20 (160-179)	172.10 (165-180)
Erkek/Kadın	9/11	11/9	12/8
Cerrahi tipi (Menisektomi)	20	20	20

Tablo 2. İstirahat halinde GAS değerleri.

Zaman	Grup 1 Ortalama±SS	Grup 2 Ortalama±SS	Grup 3 Ortalama±SS	p [§]
Ameliyat öncesi	4.65±2.34	4.55±2.56	4.85±2.68	0.025
0 st	0.70±1.75*	1.45±2.09*	0.95±1.28†	0.303
2 st	0.65±1.09	1.25±1.29	0.60±0.94†	0.100
4 st	0.40±0.82†	0.45±1.05†	0.80±1.06†	0.222
6 st	0.20±0.52†	0.50±1.15†	0.25±0.55†	0.851
12 st	0.10±0.45†	0.30±0.98†	0.15±0.37†	0.635
24 st	0.10±0.45†	0.05±0.22†	0.05±0.22†	0.999

*Ameliyat öncesi değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$). †Ameliyat öncesi değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$). ‡Ameliyat öncesi değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$). §Kruskal-Wallis testi.

Tablo 3. Hareket ile ölçülen GAS değerleri.

Zaman	Grup 1 Ortalama±SS	Grup 2 Ortalama±SS	Grup 3 Ortalama±SS	p*
Ameliyat öncesi	6.60±1.90	7.00±2.43	7.30±2.18	0.505
0 st	2.05±2.96*	2.70±2.79*	1.40±1.63*	0.464
2 st	2.00±1.78*	2.70±1.56†	1.55±1.39*	0.077
4 st	1.95±1.76*	1.90±1.52*	1.40±1.31*	0.529
6 st	1.80±1.73*	1.50±1.61*	1.00±1.17*	0.338
12 st	1.60±1.70*	1.35±1.75*	0.80±1.10*	0.313
24 st	0.85±1.60*	0.25±0.64*	0.30±0.57*	0.589

*Ameliyat öncesi değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$). †Ameliyat öncesi değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$). ‡Kruskal-Wallis testi.

hastada da bulantı ve kusma dışında başka bir komplikasyon görülmedi.

Tartışma

Ameliyat sonrası ağrıyı dindirmek ve hasta konforunu arttırmak modern tıbbın en zorlu sorunlarından biridir. Lokal anestetikler, NSAİİ'ler, narkotik analjezikler ve hatta steroidlerin tek başına veya bunların kombinasyon olarak kullanılmasıyla gününbirlik cerrahi sonrası hastanın kısa sürede taburcu edilmesine çalışılmaktadır. Etkin bir ameliyat sonrası ağrı tedavisi yatış süresini azaltmalı ve erken rehabilitasyona olanak vermelidir. Komplikasyon ve yan etkilerin oranını azaltmak için değişik ilaçların düşük dozlarda sinerjik etkilerinden yararlanılmaya çalışılmaktadır. Birçok ilacın var olmasından ve değişik doz protokollerinden dolayı ilaçların lokal kullanımı hakkında bir altın standart hala oluşturulamamıştır.

Levobupivakain veya diğer lokal anestetiklerin kullanımına dair literatürde pek çok çalışma yer almaktadır. Benzer şekilde, lokal anestetiklerin narkotik bir ajanla kullanımı sonrası, sanki narkotik ajanın lokal etkisi varmış gibi veya düşük dozda olmasına rağmen sistemik bir etkisi varmış gibi farklı sonuçlar bildiren birçok yayın bulunmaktadır. Lokal anestetik olarak levobupivakain ek olarak narkotik ajanla birlikte NSAİİ kullanımı, bildiğimiz kadarıyla, ilk defa bu çalışmada gerçekleştirilmiştir.

Literatürde, bupivakainin intraartiküler kullanımının kondrositler üzerinde toksik etkisinin olduğu^[7,8] ve bu etkinin doku miktarında kayba neden olmadan kondrosit sayısını azalttığı bildirilmiştir.^[9] Levobupivakain ise bupivakainin izomeri olup, kalp ve merkezi sinir sistemi üzerinde daha düşük toksisite profiline sahiptir. Levobupivakainin kondrositler üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışma literatürde yer almamakla birlikte, intraartiküler kullanımına dair çalışmalar da kısıtlı sayıdadır.

Ağrının dindirilmesinde NSAİİ'lerin intraartiküler kullanımını yeni bir fikirdir. Anti-enflamatuar etkileri analjezik etkilerine olumlu bir ek olmakla beraber yeni yayınlarda gününbirlik artroskopik cerrahide NSAİİ'lerin kullanılmaya başlandığını göstermektedir.^[10] Eren ve ark., artroskopi yapılan hastalarda lornoksikamin bupivakain veya serum fizyolojije göre ameliyat sonrası ağrıyı dindirmede daha etkili olduğunu göstermişlerdir.^[11] Sonuçlar, lornoksikamin grubunda 24. saatteki GAS değerlerinin 0, 2 ve 4. saatlerdeki değerlerden daha iyi olduğunu ortaya koymuştur.

Çeşitli çalışmalarda morfinin lokal kullanımına dair iyi sonuçlar bildirilmektedir.^[12] Hatta bunun bir lokal anestezi veya NSAİİ ile karıştırılmasının da etkili sonuçlar verdiği rapor edilmiştir.^[12-14] Bununla birlikte, bi-

zim sonuçlarımızda morfin karışımının GAS değerlerini umulduğu kadar azaltmadığı görülmektedir. Joshi ve ark. da, lokal anestetikle beraber verildiğinde morfinin analjezik etkiyi arttırmadığını belirtmişlerdir.^[15] Son zamanlarda yapılan çalışmalar da, intraartiküler multimodal ilaç enjeksiyonlarının ağrının dindirilmesi, hasta memnuniyetinin artırılması veya erken hareket açıklığını sağlama konusunda serum fizyolojije üstün olduğunu gösteren kanıtlar sunmamışlardır.^[16,17]

Sonuç olarak, gününbirlik artroskopi cerrahisi sonrası ağrının dindirilmesinde NSAİİ lornoksikamin eklenmesiyle elde edilen karışımın sadece levobupivakain göre daha etkili olduğu görülürken, karışıma morfinin eklenmesinin GAS skorlarında bir iyileşmeye yol açmadığını gördük. Bu yüzden, daha fazla analjezik etki elde etmek için karışıma daha çok ilaç eklenmesinin de bir sınırı olduğunu düşünüyoruz.

Çıkar Örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Jacobson E, Assareh H, Cannerfelt R, Anderson RE, Jakobsson JG. The postoperative analgesic effects of intra-articular levobupivacaine in elective day-case arthroscopy of the knee: a prospective, randomized, double-blind clinical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006;14:120-4.
2. Talu GK, Özyalçın S, Koltka K, Ertürk E, Akıncı Ö, Aşık M, et al. Comparison of efficacy of intraarticular application of tenoxicam, bupivacaine and tenoxicam-bupivacaine combination in arthroscopic knee surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2002;10 :355-60.
3. Leykin L, Nespolo R, Foltran F, Burato L, Noal N, Baciarello M, et al. Anesthesia and postoperative analgesia after intra-articular injection of warmed versus room- temperature levobupivacaine: a double-blind randomized trial. *Arthroscopy* 2009;25:1019-24.
4. Akkaya T, Ersan O, Ozkan D, Sahiner Y, Akin M, Gümüş H, et al. Saphenous nerve block is an effective regional technique for post-menisectomy pain. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2008;16:855-8.
5. Allen GC, St Amand MA, Lui AC, Johnson DH, Lindsay MP. Postarthroscopy analgesia with intraarticular bupivacaine/morphine. A randomized clinical trial. *Anesthesiology* 1993;79:475-80.
6. Izdes S, Orhun S, Turanlı S, Erkilic E, Kanbak O. The effects of preoperative inflammation on the analgesic efficacy of intraarticular piroxicam for outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg* 2003;97:1016-9.
7. Gomoll AH, Yanke AB, Kang RW, Chubinskaya S, Williams JM, Bach BR, et al. Long-term effects of bupivacaine on cartilage in a rabbit shoulder model. *Am J Sports Med* 2009;37:72-7.
8. Nole R, Munson NM, Fulkerson JP. Bupivacaine and saline effects on articular cartilage. *Arthroscopy* 1985;1:123-7.
9. Chu CR, Coyle CH, Chu CT, Szczodry M, Seshadri V, Karpie JC, et al. In vivo effects of single intra-articular injection of 0.5% bupivacaine on articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92:599-608.

10. Jacobson E, Assareh H, Cannerfelt R, Renström P, Jakobsson J. Pain after elective arthroscopy of the knee: a prospective, randomised study comparing conventional NSAID to coxib. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006;14:1166-70.
11. Eren M, Koltka K, Talu GK, Aşık M, Özyalçın S. Comparison of analgesic activity of intraarticular lornoxicam, bupivacaine and saline after knee arthroscopy. [Article in Turkish] *Agri* 2008; 20:17-22.
12. Ng HP, Nordström U, Axelsson K, Perniola AD, Gustav E, Rytberg L, et al. Efficacy of intra-articular bupivacaine, ropivacaine, or a combination of ropivacaine, morphine, and ketorolac on postoperative pain relief after ambulatory arthroscopic knee surgery: a randomized double-blind study. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:26-33.
13. Akinci SB, Sarıcaoğlu F, Atay OA, Doral MN, Kanbak M. Analgesic effect of intra-articular tramadol compared with morphine after arthroscopic knee surgery. *Arthroscopy* 2005;21:1060-5.
14. Ateş Y, Kinik H, Binnet MS, Ateş Y, Çanakçı N, Keçik Y. Comparison of prilocaine and bupivacaine for postarthroscopy analgesia: a placebo-controlled double-blind trial. *Arthroscopy* 1994;10:108-9.
15. Joshi GP, McCarroll SM, O'Brien TM, Lenane P. Intraarticular analgesia following knee arthroscopy. *Anesth Analg* 1993;76:333-6.
16. Joo JH, Park JW, Kim JS, Kim YH. Is intra-articular multimodal drug injection effective in pain management after total knee arthroplasty ?A randomized, double-blinded, prospective study. *J Arthroplasty* 2011;26:1095-9.
17. Rosaeg OP, Krepski B, Cicutti N, Dennehy KC, Lui AC, Johnson DH. Effect of preemptive multimodal analgesia for arthroscopic knee ligament repair. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26:125-30.