

Farelerde lornoksikam ile parasetamol'ün preemtif analjezik etkinliğinin karşılaştırılması

The Comparison of efficacy of lornoxicam and paracetamol for preemptive analgesia in mice

Soner Oflazoğlu¹, Levent Şahin², Ömer Aktaş³, Mehrican Şahin⁴, Sibel Oba⁵

¹ Özel Hospitalist Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Gaziantep, Türkiye

³ Kahramanmaraş Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴ Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Gaziantep, Türkiye

⁵ Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 11.04.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 27.04.2011

ÖZET

Amaç: Preemtif analjezi, ağrılı uyarıdan önce bir analjezik rejiminin uygulanarak periferik ve santral nosisepsiyonun bloke edilmesi anlamına gelmektedir. Biz bu deneysel çalışmamızda fareler üzerinde parasetamol ile lornoksikamın preemtif analjezik özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Fareler üç gruba ayrıldı. Farelerin sağ ön ayağına formalin enjeksiyonundan önce birinci gruba intraperitoneal serum fizyolojik, ikinci gruba lornoksikam ve üçüncü gruba parasetamol enjekte edildi. İşlem sonrası 60 dk boyunca farelerin ağrı cevabı kaydedildi.

Bulgular: İlk 10 dk'da lornoksikamın kontrol grubuna göre daha etkin olduğu görünürken, 11-60.dk ve 0-60. dk dikkate alındığında parasetamolün lornoksikamdan ve kontrol grubundan daha etkin bir analjezi sağladığı görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda akut fazda lornoksikamın parasetamole göre anlamlı fayda sağlamasına karşın tonik fazda ve toplam sürede parasetamol daha etkin bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Preemtif analjezi, lornoksikam, parasetamol, fare

GİRİŞ

Post operatif ağrı ameliyat olan hastalar için önemli bir problem oluşturmaktadır. Preemtif analjezi, ağrılı uyarıdan önce bir analjezik rejiminin uygulanarak periferik ve santral nosisepsiyonun bloke edilmesi anlamına gelmektedir. Nosiseptif uyarıların

ABSTRACT

Objectives: Preemptive analgesia means that block the peripheral and central nociception as an analgesic regime apply before the painful stimulus. We aimed compared preemptive analgesic properties of lornoxicam with paracetamol on mice in this experimental study.

Materials and methods: Experimental mice were divided into three groups. Before the formalin injection in the right front foot of mice, saline administered in first group, lornoxicam administered in second group and paracetamol in third group intraperitoneally. Responses to pain of mice were recorded after the procedure during the 60 min.

Results: While appears to be lornoxicam more effective than the control group in the first 10 minutes, paracetamol provided more effective analgesia lornoxicam and control group within 11-60th min. and 0-60th min.

Conclusion: Although lornoxicam provided significant benefit in acute phase, paracetamol was found more effective in tonic phase and total time in this study.

Key words: Preemptive, analgesia, lornoxicam, paracetamol, mice

blokajıyla intra ve post operatif dönemde analjezi sağlanması amaçlanır. Bu etki santral ve periferik sensitizasyonun birlikte veya ayrı ayrı baskılanması ile elde edilmektedir. Preemtif analjezi ağrı oluşumunu azaltarak analjezik gereksinimini, morbiditeyi azaltır ve hastanede kalış süresini kısaltır. ¹ Post operatif ağrı kontrolünde kullanılan bu yöntem ilk

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Levent Şahin

Gaziantep Üniv. Tıp Fakültesi Anestezi-Reanimasyon AD, Gaziantep, Türkiye Email: drlsahin@hotmail.com

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

olarak 1988 de Wall tarafından ağrı iletilmesinde medulla spinalis dorsal kök ve buna yakın santral uyarılmanın önemli olduğu öne sürülmüş ve post opertif ağrı azaltılmasında preemptif analjezinin yararlı olabileceğini bildirmiştir. ² Daha sonra pek çok yöntem ve analjezik ajan preemptif analjezi için kullanılmıştır. Lornoksikam analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkili oksikam grubundan non selektif bir NSAI ajandır. ^{3,4} Parasetamol ise primer olarak santral sinir sisteminde siklooksijenaz inhibisyonu ile etki eden non opioid bir analjeziktir. ⁵

Biz bu deneysel çalışmamızda fareler üzerinde parasetamol ile lornoksikamın preemptif analjezik özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındıktan sonra Balb/C cinsi 3-4 aylık ortalama 25 gr ağırlığında 30 adet erkek fare çalışmaya alındı. Fareler rastgele 10 adetlik üç eşit gruba ayrıldı. Standart ağrı modeli olarak tüm farelerin sağ ön ayak plantar yüzünde cilt altına 28 G insülin iğnesi ile 50 mcL %1 lik formalin enjekte edildi. ⁶ Formalin enjeksiyonundan önce fareler rasgele üç gruba ayrıldı. İlk gruba formalin enjeksiyonundan 25 dk önce intraperitoneal 28 G insülin iğnesi ile 0,3 ml serum fizyolojik (%0,9 NaCl) (Grup SF), ikinci gruba formalin enjeksiyonundan 25 dk önce intraperitoneal 28 G insülin iğnesi ile 1.3 mg/kg lornoksikam (Xefo, Nycomed Pharma AS, Roskilde, Denmark) 0.3 ml volüm içinde (Grup L) ve üçüncü gruba formalin enjeksiyonundan 25 dk önce intraperitoneal 28 G insülin iğnesi ile 200 mg/kg parasetamol (Perfalgan, Bristol-Myers Squibb, NY, USA) 0.3 ml volüm içinde (Grup P) verildi.

Her defasında tek bir fare olacak şekilde standart ağrı modeli oluşturulduktan sonra fareler gözlem amacıyla havalanması iyi saydam 15X15X30 cm bir kutuya konuldu (Resim1). Bir saat süreyle

hayvanların pençelerindeki ağırlı uyarana karşı yaptıkları davranışları dijital kamera ile kesintisiz olarak kaydedildi. Farelerin pençesini, yalama veya ısırma, zeminden kaldırma, sallama şeklindeki davranışları ağrıdan kurtulma veya ağrıya cevap kabul edildi. ⁷ Bu davranışların her birinin süresi kronometre ile saniye (sn) cinsinden kaydedildi. Süre iki faza ayrıldı, erken faz; formalin enjeksiyonundan sonraki ilk 10 dk, geç faz ise 11-60. dk olarak belirlendi. Her bir fare için erken ve geç fazda kaydedilen ağrıya yanıt süreleri toplanarak veriler 0-10 dk, 11-60 dk ve 0-60 dk olarak elde edildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 12.0 İstatistik Paket Program (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılmıştır. Kruskal Wallis Varyans analizi testi ile değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar $p \leq 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Farelerin ağırlıkları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($25,2 \pm 4,3$ g ve $24,6 \pm 4,1$ g, $p > 0,05$).

0-10 dk aralığındaki ortalama ağrı süreleri karşılaştırıldığında parasetamol ve lornoksikam grupları arasında ve parasetamol grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmazken, lornoksikam grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında lornoksikam grubunda ağrı süreleri anlamlı olarak daha kısaydı ($p < 0,01$) (Tablo 1).

11-60 dk aralığındaki ortalama ağrı süreleri karşılaştırıldığında lornoksikam grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark gözlenmezken parasetamol grubunda ağrı süreleri hem lornoksikam grubu hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısaydı ($p < 0,01$) (Tablo 1). 0-60 dk aralığındaki toplam ortalama ağrı süreleri karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre lornoksikam grubunda anlamlı fark gözlenmezken parasetamol grubunda ağrı süreleri hem lornoksikam grubu hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısaydı ($p < 0,01$) (Tablo 1).

Tablo 1. Zaman aralıklarına göre grupların ağrıya verdikleri cevabın toplam süreleri

Zaman aralıkları	Grup SF (n:10)	Grup L (n:10)	Grup P (n:10)	p Değeri
0-10. dk Ağrıya cevap süresi (sn)	141,3 ± 30,6	82,5 ± 49,1*	107,9 ± 30,7	0.001*
11-60.dk Ağrıya cevap süresi (sn)	586,7 ± 188,2	546,7 ± 196,9	336,1 ± 112,4*	0.001 #
0-60. dk Ağrıya cevap süresi (sn)	729,8 ± 192,0	629,2 ± 205,4	444,0 ± 111,7*	0.001 #

Değerler Ort ± SD olarak verilmiştir. * $p < 0,05$ Lornoksikam grubu kontrol (SF) grubuna göre anlamlı olarak farklıdır.

$p < 0,05$ Parasetamol grubu hem kontrol grubuna hem de lornoksikam grubuna göre anlamlı olarak farklıdır.



Resim 1. Formalin enjeksiyonu uygulanmış bir fare-nin ağrıya ayağını yalama cevabı

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki preemptif olarak uygulanan lornoksikamın yalnızca ilk 10 dk da analjezik etkinliği görülmüş ancak geç dönem (11-60 dk) ve bütün süre dikkate alındığında parasetamolün hem kontrol grubuna hem de lornoksikama göre daha etkin bir preemptif analjezi sağladığı görülmüştür.

Preemptif analjezi tedavisinin ana amacı, insizyonel ve inflamatuvar hasar sonucu gelişen santral sensitizasyonu önleyebilmektir. Santral sensitizasyonu önleme işlemi insizyondan önce başlar, cerrahi süresince ve hemen postoperatif dönemde de devam eder. Böylece preemptif analjezi yöntemi ile fizyolojik ağrıdan farklı olan patolojik ağrı azaltılmış veya önlenmiş olur.^{8,9}

Hayvansal standart enflamatuvar ağrı modeli olarak farelerde ve sıçanlarda pençelerine subkutan formalin enjeksiyonu önceki çalışmalarda kullanılmıştır.¹⁰ Oluşturulan ağrıya hayvanların kurtulma davranışları süre olarak 2 faza ayrılır. Başlangıç akut faz 0-10 dk'lık dönem ve 11-60 dk'lık uzamış tonik faz. Farelerde ki akut fazı insanlarda cerrahinin başlangıç dönemine (dokuda bulunan serbest sinir uçlarının uyarılması ile oluşan ağrıya), tonik fazı ise cerrahi başladıktan sonra (doku hasarı ile enflamatuvar mediatörlerin salınması ile) ortaya çıkan ağrıya karşılık olarak tanımlayabiliriz.

Parasetamol non opioid bir analjezik olup siklooksijenaz inhibisyonu yoluyla santral sinir sistemi seviyesinde etki eder. İndirekt etkisi ise muhtemelen seratonerjik sistem üzerindedir. Parasetamol iyi bir güvenlik profiline sahip olup, kan beyin bariyerini

kolaylıkla geçebildiği için efektif bir analjezik olarak kabul edilir.⁵

Arıcı ve ark.¹¹ yaptıkları çalışmada i.v. parasetamolü histerektomi operasyonundan önce veya sonra vermişler ve preemptif verilen grupta postoperatif morfin tüketiminin daha az olduğunu görmüşlerdir. Bir başka çalışmada laparoskopik kolesistektomi vakalarında preemptif verilen parasetamolün postoperatif ağrıyı %40 azalttığı ve güçlü bir antistres yanıt sağladığı iddia edilmiştir.¹² Preemptif olarak oksikodon ile birlikte parasetamolün verildiği başka bir çalışmada etkin bir analjezi sağladığı gösterilmiştir.¹³

Parasetamolün preemptif analjezik etkinliğini kanıtlayan çalışmalar olduğu gibi az da olsa aksi görüşte raporlarda mevcuttur. İki farklı çalışma preemptif parasetamol infüzyonunun ağrı skorları ve analjezik tüketimi üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını savunmuşlardır.^{14,15}

Lomoksikam, etkisini araşidonik asitten eikosaoidlerin üretimini engelleyerek gösterir. Böylece periferik sensitizasyonu önler ve nosiseptörleri aktive eder.¹⁶ Siklooksijenaz inhibitörlerinin operasyon öncesinde kullanılmasıyla, doku hasarı sonrasında görülebilecek olan inflamasyon ve nosisepsiyonu tetikleyecek olan ağrı mediatörlerinin salınımı engellenmiş olur.¹⁷

Klinik deliller cerrahi travmanın hem periferik hem de santral sinir sisteminde uzamış değişikliklere neden olarak postoperatif ağrıyı artırdıklarını göstermiştir.⁸ Cerrahi travma COX-2 yi indükler, o da prostaglandinlerin serbestleşmesine neden olarak periferik nosiseptörlerin uyarılmasına yol açar ve lokalize primer hiperanaljezi ortaya çıkar.¹⁸ Ayrıca spinal nöronların uyarılmasında ki artışla cerrahi dışındaki bölgelerde de ağrı hipersensitivitesi oluşabilir (sekonder hiperanaljezi).¹⁹ Bu yüzden NSAİ cerrahi öncesi verilmesi hem periferik hem de santral sensitizasyonun önlenmesinde daha etkili olabilir.

Lornoksikam ve parasetamolü preemptif analjezi bakımından karşılaştıran çalışmalar oldukça azdır. Hein ve ark.²⁰ minör jinekolojik cerrahi için bir saat öncesinde bir gruba 1g parasetamol diğer gruba 8 mg lornoksikam vermişler ve lornoksikam alan hastaların postoperatif daha az ağrı hissettiklerini rapor etmişlerdir. Akçalı ve ark.²¹ ise üst üriner sistem taşlarının tedavisi için yapılan şok dalga litotripsi uygulaması öncesi üç gruptan birine 1g para-

setamol, birine 8 mg lornoksikam ve son gruba da 1mg/kg tramadol vermişler. her 5 dk'da bir yapılan değerlendirmelerde yalnızca 5. ve 20. dk'da parasetamol grubunda daha fazla ağrı duyulmuş, diğer zamanlarda üç grup arasında fark olmadığı sonucuna varmışlar.

Bizim çalışmamızda ise ilk 10 dk'da lornoksikamın, daha sonraki sürede ve bütün zaman dikkate alındığında parasetamolün daha etkin bir analjezi sağladığı görüldü. Bu sonuçlar arasındaki farklılıkları insan ve hayvan çalışmalarındaki farklı metodlar kullanılmış olmasından ve farklı cerrahi tekniklerinin uygulanmış olmasından kaynaklanabilir. Aynı zamanda bu iki farklı ilacın intraperitoneal uygulanmalarının farklı farmakokinetik etkiye sahip olabileceği unutulmamalıdır.

Cerrahi travma veya başka nedenlerden meydana gelen periferik ve santral sensitizasyon preemptif analjezi ile önlenir. Ancak, cerrahi bölgeden gelen uyarıların postoperatif dönemde de sürebileceği göz önüne alınarak preemptif analjezi etkin bir postoperatif analjezi ile desteklenmelidir.^{22,23}

Yapılan çalışmalarla preemptif analjezi yönteminin postoperatif analjeziye olan katkısı araştırılmakta olup çıkan sonuçlar tartışmalıdır. Bu nedenle daha fazla kontrollü çalışma yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak; çalışmamızda akut fazda lornoksikamın parasetamole göre anlamlı fayda sağlamasına karşın tonik fazda parasetamol daha etkin bulunmuş ek olarak toplam süreleri karşılaştırdığımızda parasetamolün daha etkin analjezi sağladığı ortaya çıkmıştır.

KAYNAKLAR

- Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993;70(4):434-9.
- Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988;33(3):289-90.
- Rosenow DE, Albrechtsen M, Stolke D. A comparison of patient controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery. *Anesth Analg* 1998; 86(10):1045-50.
- Sener M, Yilmazer C, Yilmaz I, Caliskan E, Donmez A, Arslan G. Patient-controlled analgesia with lornoxicam vs. dipyrone for acute postoperative pain relief after septorhinoplasty: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25(2):177-82.
- Flouvat B, Leneveu A, Fitoussi S, Delhotal-Landes B, Gendron A. Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42(1):50-7.
- Shibata M, Ohkubo T, Takashi H, Inoki R. Modified formalin test, characteristic biphasic pain response. *Pain* 1989; 38(3):347-52.
- Li GY, Yang BX, Liu H. Analgesic actions after local peripheral administration of Lornoxicam in a model of formalin test in the rat. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005; 36(6): 703-5.
- Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:362-79.
- Campbell WB. Lipid-driven autocooids: eicosanoids and platelet activating factor. In: Goodman AG, Roll TW, Neis AS, Taylor P eds. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, eight (international) edition*. New York Mc Grow-Hill, 1991: 600-617.
- Abbott FV, Ocvirk R, Najafee R, Franklin KB. Improving the efficiency of the formalin test. *Pain* 1999;83(5):561-9.
- Arici S, Gurbet A, Turker G, Yavaşcaoglu B, Sahin S. Preemptive analgesic effects of intravenous paracetamol in total abdominal hysterectomy. *Agri*. 2009;21(1):54-61.
- Kokhno VN, Shmerko PS, Shakhtarin Iu. Impact of preemptive analgesia on postoperative pain syndrome in laparoscopic surgery. *Anesteziol Reanimatol* 2009;6(1):68-70.
- Liu ZF, Wang XJ, Wang XC, Zhu L, Qiao Q. Clinical study of preoperative analgesia for liposuction. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi* 2007;23(2):128-9.
- Borisov DB, Levin AV, Vyl'iuov IV, Sokolov AV, Nedashkovski A EV. Efficiency of preemptive intravenous paracetamol analgesia in abdominal surgery. *Anesteziol Reanimatol* 2007;5(1):38-40.
- Toygar P, Akkaya T, Ozkan D, Ozel O, Uslu E Does iv paracetamol have preemptive analgesic effect on lumbar disc surgeries? *Agri* 2008;20(1):14-9.
- Bruno E, Porcellini A, Farronato GP, et al. II dolore post-estrattivo. *Trattamento analgesico con piroxicam*. *Dental Cadmos* 1987;14(1):61-8.
- Marcucci M, Panelli G, Cambini S. Clinical experience in the treatment of dental pain. *Clin J Pain* 1991;75:72-76
- Yegül İ. Ağrı ve tedavisi, 1993, s1-15.
- Yücel A, Özyalçın S. Çocukluk çağında ağrı, 2002; s17-9
- Hein A, Norlander C, Blom L, Jakobsson J. Is pain prophylaxis in minor gynaecological surgery of clinical value? a double-blind placebo controlled study of paracetamol 1 g versus lornoxicam 8 mg given orally. *Ambul Surg* 2001;9(1):91-4.
- Akcalı GE, Iskender A, Demiraran Y, Kayıkcı A, Yalcın GS, Cam K, Balcıoğlu YO. Randomized comparison of efficacy of paracetamol, lornoxicam, and tramadol representing three different groups of analgesics for pain control in extracorporeal shockwave lithotripsy. *J Endourol* 2010;24(5):615-20.
- Raj P, Prithvi A. Ağrı taksonomisi, Editor. Erdine S, Ağrı, 2000; s12-9.
- Özyalçın S. Preemptif analjezi. *Ağrı Dergisi* 1998;7(1):5-10.