

# DİZ ARTROSKOPİSİNDE İNTRAARTİKÜLER MORFİN VE NEOSTİGMINİN POSTOPERATİF ANALJEZİYE ETKİSİ

İdil TEKİN, Berna ONGUN, Korkut KAFESÇİLER

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

## ÖZET

Artroskopik diz cerrahisi sonrası, intraartiküler uygulanan morfin ve neostigminin analjezik etkinliği karşılaştırıldı.

Elektif artroskopik diz cerrahisi planlanan 60 olgu çalışma kapsamına alındı. Tüm olgulara aynı genel anestezi protokolü uygulandı. Operasyon bitiminde olgular 3 eşit gruba ayrıldı; Kontrol (K) grubuna 20 mL serum fizyolojik (SF), morfin (M) grubuna 20 mL SF içinde 1 mg morfin ve neostigmin (N) grubuna 20 mL SF içinde 0.5 mg neostigmin, turnike açılmadan 10 dk önce intraartiküler olarak verildi. Postoperatif ağrı; operasyon bitiminden hemen sonra, 30. dk'da, 1., 2., 4., 6. ve 12. saatlerde VAS ile değerlendirildi. Eş zamanlı kalp atım hızı, ortalama arteriyel basınç, solunum sayısı ve yan etkiler kaydedildi. Ek analjezik gereksinimi, total analjezik tüketimi ve ilk analjezik istem süresi saptandı.

Grup M ve Grup N'de hemodinamik parametreler ve ek analjezik istem ortalamaları arasında farklılık bulunmadı. Postop 30. dk'da, fleksiyon ve ekstansiyondaki VAS değeri grup M ve N'de, K'ya göre düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Sonraki ölçümlerde, ekstansiyonda VAS skorları, Grup M ve N'de, K'ya göre daha düşük izlendi ( $p<0.05$ ). Ek analjezik tüketimi grup K'da, diğer gruplardan yüksek iken ( $p<0.05$ ), ilk analjezik istem süresi Grup M ve N arasında farklı bulunmadı. Olgularda herhangi bir yan etkiye rastlanmadı.

Sonuç olarak, artroskopik cerrahide, intraartiküler düşük doz (1 mg) morfin ve 0.5 mg neostigminin, plaseboya göre belirgin postoperatif analjezik etkinlik gösterdiği ve birbirlerine göre üstünlüklerinin olmadığı kanısına varılmıştır.

**ANAHTAR KELİMELELER :** Diz artroskopisi, postoperatif analjezi, intraartiküler neostigmin, intraartiküler morfin

## SUMMARY

### POSTOPERATIVE ANALGESIC EFFECTS OF INTRAARTICULAR MORPHINE AND NEOSTIGMINE AFTER ARTHROSCOPY

Postoperative analgesic effect of intraarticular morphine and neostigmine after arthroscopy were compared. We studied 60 patients, undergoing elective knee arthroscopy. A standardized general anesthetic was administered. Patients were allocated to 3 groups at the end of the surgery. Group K (control, n=20) recieved 20 mL 0.9 % saline, group M (morphine, n=20) recieved 1 mg morphine in 20 mL 0.9 % saline and Group N (neostigmine, n=20) recieved 0.5 mg neostigmine in 20 mL 0.9 % saline intraarticularly, 10 minutes before the limb tourniquet was deflated. Postoperative pain scores were recorded at the end of the surgery, at 30. min, 1., 2., 4., 6. and 12. hours postoperatively by VAS. Heart rate, mean arterial pressure, breathing rate and adverse effects were also recorded at the same times. Additional analgesic requirements, total analgesic consumption and first analgesic administration time were settled. There were no significant differences in hemodynamic parameters and additional analgesic requirements between the Group M and Group N. VAS scores on flexion and extention were significantly lower in group M and N compared with group K at postop 30. min. At subsequent measurements, VAS scores on extention were lower in group M and N according to group K. Additional analgesic administration was very high in group K, compared with the othe groups. First analgesic administration time was not different between Group M and N. Patients didn't complain from any adverse effects.

Finally, we conclude that İntraarticular low-dose (1 mg) morphine and 0.5 mg neostigmine produce significant analgesic effect compared with placebo but they are not superior each other.

**KEY WORDS:** Knee arthroscopy, postoperative analgesia, intraarticular neostigmine, intraarticular morphine

## GİRİŞ

Diz eklemine artroskopisi sıklıkla gününbirlik bir prosedür olarak kabul edilir. Gününbirlik cerrahinin başarısı, postoperatif ağrının efektif kontrolüne bağlıdır (1). Postoperatif analjezide sistemik opioid uygulaması etkindir, ancak solunum depresyonu, sedasyon ve bulantı-kusma gibi yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır. Günümüzde analjeziklerin direkt olarak intraartiküler enjeksiyonu, sistemik etkileri ve analjezik dozunu azaltması nedeniyle popüler hale gelmiştir. Opioidler, nonsteroid antienflamatuar ilaçlar ve lokal anestetikler intrartiküler olarak kullanılmaktadırlar.

İntraartiküler morfin artroskopik diz cerrahisinde plaseboya göre etkin bir postoperatif analjezi sağlamaktadır (2-5). Son zamanlarda intraartiküler neostigmin uygulanmasının da postoperatif analjezik etkinliği tartışılmaktadır (6).

Bu çalışmanın amacı, artroskopik diz cerrahisi sonrası intraartiküler neostigmin ve morfinin postoperatif analjezik etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

## MATERYAL ve METOD

Etik Kurul onayı alındıktan sonra, olgular bilgilendirildi ve izinleri alındı. Artroskopik menisektomi planlanan, ASA I-II grubunda olan, 18-65 yaş arasındaki 60 olgu çalışma kapsamına alındı.

Preanestezik vizitte olgular, vizüel analog skala (VAS) hakkında bilgilendirildi (0=hiç ağrı yok, 10=en şiddetli ağrı olarak tanımlandı). Tüm olgular operasyondan 1 saat önce oral 10 mg diazepam ile premedike edildi. Anestezi indüksiyonunda; 2.5 mg kg<sup>-1</sup> propofol, 0.1 mg kg<sup>-1</sup> vekuronyum bromid ve 2 µg kg<sup>-1</sup> fentanil kullanıldı. Orotrakeal entübasyondan sonra, anestezi idamesinde sevofluran ve % 66 N<sub>2</sub>O/ O<sub>2</sub> karışımı kullanıldı. Operasyon bitiminde neostigmin ile antagonizasyondan kaçınılıp, kas gevşetici etkisinin spontan geri dönmesi beklenilerek ekstübasyon gerçekleştirildi. Olgular üç gruba ayrıldı. Operasyon bitiminde turnike çözülmeden 10 dakika önce, cerrahi ekip tarafından, direnden intraartiküler olarak; K (Kontrol) grubuna 20 mL serum fizyolojik, M (Morfin) grubuna 20 mL serum fizyolojik içinde 1 mg morfin ve N (neostigmin) grubuna 20 mL serum fizyolojik içinde 0.5 mg neostigmin verildi.

Dizin ekstansiyon ve fleksiyondaki ağrı şiddeti, kalp atım hızı (KAH) ve ortalama arter basıncı (OAB); operasyondan hemen sonra (T<sub>1</sub>), 30. dk (T<sub>2</sub>), 1. (T<sub>3</sub>), 2. (T<sub>4</sub>), 4. (T<sub>5</sub>), 6. (T<sub>6</sub>) ve 12. (T<sub>7</sub>) postoperatif saatlerde, hangi ilacın kullanıldığını bilmeyen aynı hekim tarafından değerlendirildi. Skoru 3'ün üzerinde olan olguların analjezik gereksinimi intramusküler 75 mg diklofenak sodyum ile karşılandı. Grupların toplam analjezik istem

sayıları, toplam analjezik dozu ve ilk analjezik istem süreleri saptandı. Olguların belirttikleri ya da hekimin gözlediği yan etkiler kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirmeler, tek yönlü varyans analizi ve Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Değerler aritmetik ortalama ± standart deviyasyon olarak belirtildi. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

İki grup arasında demografik veriler, ASA sınıflaması ve operasyon süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo I).

| Tablo I: Olguların demografik verileri ve operasyon süreleri (Ortalama±SD) |             |             |             |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
|                                                                            | Grup K      | Grup M      | Grup N      |
| Cinsiyet (E/K)                                                             | 15/5        | 15/5        | 14/6        |
| Yaş (yıl)                                                                  | 35.05±8.80  | 34.80±9.55  | 33.10±9.49  |
| Boy (cm)                                                                   | 169.65±6.03 | 169.45±7.98 | 168.85±9.59 |
| Ağırlık (kg)                                                               | 71.60±6.95  | 75.65±9.58  | 73.75±8.45  |
| ASA I/II                                                                   | 16/4        | 17/3        | 15/5        |
| Operasyon süresi (dk)                                                      | 71.75±21.54 | 68.75±23.33 | 66.25±20.95 |

Postoperatif ilk ölçümdeki VAS skorları; diz hem fleksiyonda hem de ekstansiyonda iken, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Postoperatif 30. dk'da, Grup M ve N, hem fleksiyonda hem de ekstansiyonda, Grup K'ya göre anlamlı oranda düşük VAS skorlarına sahip iken, kendi aralarında anlamlı farklılık göstermedi. Sonraki ölçümlerde ise, fleksiyondaki VAS skorları, üç grup arasında anlamlı farklılık göstermedi; oysa ekstansiyonda Grup M ve N'de, Grup K'ya göre anlamlı oranda düşme izlendi. Grupların, postoperatif dönemde diz fleksiyon ve ekstansiyonda iken VAS değerleri Tablo II'de verilmiştir.

Grupların ek analjezik istem sayıları, Grup K'da 1,70±0.89, grup M'de 0.80±0.42 ve Grup N'de 0.90±0.32; toplam analjezik tüketimleri, Grup K'da 127.5±0.20.12, grup M'de 60.0±8.42, ve Grup N'de 67.50±10.35 mg olarak saptandı. Grup K'nın toplam analjezik istem sayısı ve tüketimi, Grup M ve N'e göre anlamlı oranda yüksek bulundu. İlk analjezik istem süresi, Grup K'da 18.54±3.49, grup M'de 184.50±96.42 ve Grup N'de 220.01±45.44 dakika olarak izlendi. Grup K'nın ilk analjezik istem süresi diğer iki gruptan anlamlı olarak kısa idi. Grup K'da, 14 hastada 2. doz analjezik gereksinimi görüldü.

Her iki grupta KAH ve OAB değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (Şekil 1,2).

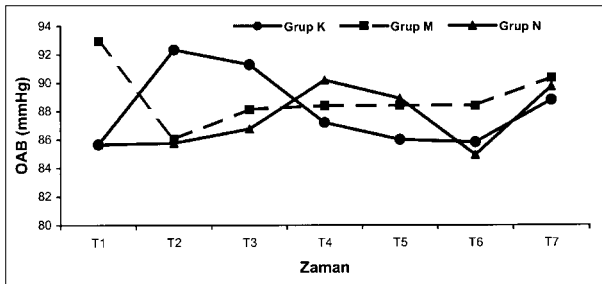
Çalışma kapsamına alınan olguların hiçbirinde herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Tablo II: Her iki grubun diz fleksiyonda ve ekstansiyonda iken VAS skorları (Ortalama±SD)

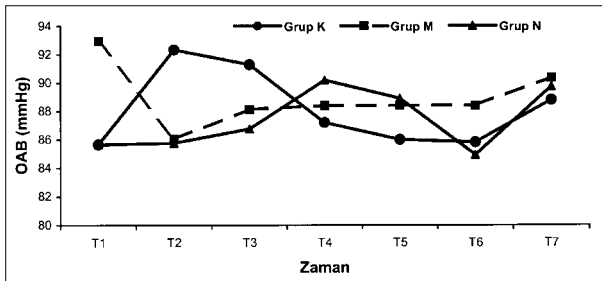
|    | Fleksiyonda |            |            | Ekstansiyonda |            |            |
|----|-------------|------------|------------|---------------|------------|------------|
|    | Grup K      | Grup M     | Grup N     | Grup K        | Grup M     | Grup N     |
| T1 | 3.0±2.13    | 2.45±1.90  | 2.65±2.01  | 4.55±2.28     | 4.80±2.82  | 4.90±2.55  |
| T2 | 2.10±1.17   | 1.15±1.14* | 1.10±1.02* | 2.40±1.70     | 1.30±1.17* | 1.37±1.45* |
| T3 | 1.90±1.80   | 2.25±1.02  | 1.90±1.59  | 2.60±1.76     | 1.15±1.35* | 1.05±1.23* |
| T4 | 1.80±4.06   | 1.25±1.29  | 1.10±1.25  | 1.60±1.31     | 0.90±1.02  | 0.85±0.87* |
| T5 | 1.35±1.39   | 1.40±1.31  | 1.21±1.27  | 3.40±2.35     | 1.55±1.36* | 1.60±1.50* |
| T6 | 1.53±1.31   | 1.21±1.23  | 1.32±1.20  | 1.70±1.30     | 0.80±1.00* | 1.35±1.14  |
| T7 | 2.0±1.60    | 1.11±1.45  | 2.26±1.24  | 1.45±0.10     | 1.15±0.88  | 1.17±0.88  |

T<sub>1</sub>: operasyondan hemen sonra; T<sub>2</sub>:postop 30. dk; T<sub>3</sub> : postop 1. sa; T<sub>4</sub>: postop 2. sa; T<sub>5</sub>:postop 4. sa, T<sub>6</sub>: postop 6. sa; T<sub>7</sub>: postop 12. sa

\* P<0.05; Grup K ile karşılaştırıldığında



Şekil 1: Her iki gruba ait OAB değişiklikleri (Ortalama ± SD)  
T<sub>1</sub>: operasyondan hemen sonra; T<sub>2</sub>:postop 30. dk; T<sub>3</sub> : postop 1. Sa;  
T<sub>4</sub>: postop 2. sa; T<sub>5</sub>:postop 4. sa, T<sub>6</sub>: postop 6. sa; T<sub>7</sub>: postop 12. sa



Şekil 2: Her iki gruba ait KAH değişiklikleri (Ortalama±SD)  
KAH (vuru.dk-1)  
T<sub>1</sub>: operasyondan hemen sonra; T<sub>2</sub>:postop 30. dk; T<sub>3</sub> : postop 1. Sa;  
T<sub>4</sub>: postop 2. sa; T<sub>5</sub>:postop 4. sa, T<sub>6</sub>: postop 6. sa; T<sub>7</sub>: postop 12. sa

## TARTIŞMA

Artroskopiden sonraki ağrıyı ve intraartiküler analjezin etkinliğini etkileyen faktörler; preoperatif ağrı skoru, genel veya rejyonel anestezi yönteminin kullanımı, cerrahi prosedürün tipi, operasyonun süresi, manüplasyonun kalitesi, enjekte edilen volüm, adrenalin ilavesi ve turnike indirilmeden önceki enjeksiyon zamanını içerir. Pek çok çalışmada bu detayların kaydedilmemesi, premedikasyonda ve peroperatif kullanılan analjeziklerin farklılığı gibi nedenlerle çalışmaları birbiriyle karşılaştırmak güçtür.

McLoughlin ve ark (1), prosedürün tipi ile postoperatif ağrı yakınması arasında, Stein ve ark (2) ise operasyon süresi ile postoperatif ağrı şiddeti arasında korelasyon saptamışlardır. Çalışmamızda standart premedikasyon ve standart genel anestezi tekniği kullanılıp, aynı cerrahi ekip tarafından artroskopik menisektomi uygulanan hastalar incelendi, operasyon süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

Dalsgaard ve ark (5), intraartiküler düşük doz (1mg) morfinin, diz artroskopisinden sonra, 24 saati aşan sürelerde etkin bir analjezi sağladığını göstermişlerdir. Yang ve ark da (6) intraartiküler neostigminin, 500 g'ın altındaki dozlarda analjezik etkinliği olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bu nedenle çalışmamızda 1 mg morfin ve 500 g neostigmin dozu kullanıldı. İlacın lokal dokulara bağlanması artırarak için, intraartiküler enjeksiyon ile turnikenin indirilmesi arasında, analjezi süresi açısından pozitif korelasyon bildirilmiş olduğundan, çalışmamızda da turnike intraartiküler enjeksiyondan 10 dk sonra indirildi (7,8).

Morfinin lokal analjezik etkinliği aksanal opioid reseptörleri aracılığı ile (9); neostigminin analjezik etkinliği ise nöronların hiperpolarizasyonu, endojen asetilkolin artışının sağladığı pronosiseptif nörotransmitter salınımının azalması ve c-GMP aktivasyonu ile açıklanmaktadır (6,10). Neostigmin analjezi sağlamak için yeni bir yaklaşımdır. Lokal anesteziyelerden ve alfa 2 adrenerjik agonistlerden farklı olarak istenmeyen aksanal blok oluşturmaz (10). İntraartiküler neostigminle periferik muskarinik reseptör etkileşimini araştıran pek az çalışma vardır (6). Her iki ajanın da plasebo ile karşılaştırmasında belirgin analjezik etkinlikleri gösterilmiştir (2-5,6).

Birçok çalışmacı, intraartiküler 1 mg morfini analjezik olarak etkisiz ya da zayıf etkili bulurken (11-13), bir kısmı da etkili (5,14) bulmuşlardır. Analjezik etkinliğin değerlendirilmesi aşamasında kullanılan yöntemin standardizasyonu önemlidir. Örneğin, bazı çalışmacılar (15),

sadece dinlenme anındaki ağrıyı değerlendirirken, bazıları da (16) hem dinlenme hem de hareket anındaki ağrı skorunu incelemiştir. Pre ve peroperatif medikasyonda herhangi bir opioid kullanılması (3,16,17) ve kullanılmaması da (2,4,18) farklı sonuçlar doğurabilmektedir. Sistemik kullanılan fentanil, elbette intraartiküler morfinle sinerjizmi nedeniyle etkiyi artıracaktır.

Yang ve ark (6), artroskopik menisküs onarımı yapılacak 60 olgu ile yaptıkları çalışmalarında, intraartiküler 125, 250, 500 µg neostigmin ve 2 mg morfin ile plaseboyu karşılaştırmışlar; 500 µg neostigmin ile 2 mg morfin grubunda, serum fizyolojik verilen gruba göre VAS'da anlamlı azalma ve daha uzun süreli analjezik etkinlik saptamışlardır. Plasebo grubunda, 500 µg neostigmin ve 2 mg morfin grubuna göre daha fazla ek analjezik gereksinimi olmuş, 500 µg altında neostigmin kullanan gruplarda ise analjezik etki gözlenmemiştir. Olguların hiçbirinde yan etki görülmemiştir. Bizim bulgularımız bu çalışmanın bulgularını desteklemekte ve intraartiküler 0.5 mg neostigmin ve 1 mg morfinin, serum fizyolojik verilen gruba göre belirgin olarak analjezik etkinlik sağladığını göstermektedir. Kontrol grubumuzda, diğer iki gruba göre daha fazla ek analjezik gereksinimi olmuş ve ilk analjezik istem süresi, kontrol grubunda belirgin olarak azalmış olarak bulunmuştur

Sonuç olarak, artroskopik cerrahide, intraartiküler düşük doz (1 mg) morfin ve 0.5 mg neostigminin, plaseboya göre belirgin postoperatif analjezik etkinlik gösterdiği ve birbirlerine göre üstünlüklerinin olmadığı kanısına varılmıştır.

#### Yazışma Adresi: Gürkan Tekin

20. sok (Şehit Kurbanı Akboğa)  
Berat ap. 13/4  
Çankaya / Ankara  
Tel : (232) 324 09 56  
GSM : 0532 473 81 28  
Faks : (236) 237 02 13  
E-posta : idiltekin@yahoo.com

#### KAYNAKLAR

1. McLoughlin C, McKinney MS, Fee JPH, Boules Z. Diclofenac for day-care arthroscopy surgery : comparison with standard opioid therapy. Br J Anaesth 1990; 65 : 620-3.
2. Stein C, Comisel K, Heimerl E, Yassouridis A, et al. Analgesic effect of intra-articular morphine after knee surgery. N Engl J Med 1991; 325: 1123-6.
3. Heard SO, Edwards WT, Ferrari D, et al. Analgesic effect of intraarticular bupivacaine or morphine after arthroscopic knee surgery : a randomised, prospective, double-blind study. Anesth Analg 1992; 74:822-6.
4. Heine MF, Tillet ED, Tsueda K, et al. Intra-articular morphine after arthroscopic knee operation. Br J Anaesth 1994; 73:413-5.
5. Dalsgaard J, Felsby S, Juelsgaard P, Froekjaer J. Low-dose intra-articular morphine analgesia in day case knee arthroscopy: a randomized double-blinded prospective study. Pain 1994; 56:151-4.
6. Yang LC, Chen LM, Wang CJ, Buerkle H. Postoperative analgesia by intra-articular neostigmine in patients undergoing knee arthroscopy. Anesthesiology 1998; 88: 334-9.
7. Joshi GP, McCarroll SM, O'Brien TM, Lenane P. Intra-articular analgesia following knee arthroscopy. Anesth Analg 1993; 76:333-6.
8. Katz JA, Knaeding CS, Hill JR, Henthorn TK. The pharmacokinetics of bupivacaine when injected intra-articularly after knee arthroscopy. Anesth Analg 1988; 7:871-5.
9. Stein C. Peripheral and non-neuronal opioid effects. Curr Opin Anaesthesiol 1994 ; 7 : 347-51.
10. Hood DD, Mallak KA, Eisenach JC, et al. Interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in human volunteers. Anesthesiology 1996 ; 85:315.
11. Kanbak M, Akpolat N, Ocal T, et al. Intraarticular morphine administration provides pain relief after knee arthroscopy. Eur J Anaesthesiol 1997;14:153-6.
12. Richardson MD, Bjorksten AR, Hart JA, et al. The efficacy of intra-articular morphine for postoperative knee arthroscopy analgesia. Arthroscopy 1997;13:584-9.
13. Rosseland LA, Stubhaug A, Skoglund A, et al. Intra-articular morphine for pain relief after knee arthroscopy. Acta Anaesthesiol Scand. 1999;43:252-7.
14. Buerkle H, Hugel V, Wolfgart M, et al. Intra-articular clonidine analgesia after knee arthroscopy. Eur J Anaesthesiol 2000; 17:295-9.
15. Gentili M, Houssel P, Osman M, Henel D, Juhel A, Bonnet F. Intra-articular morphine and clonidine produce comparable analgesia but the combination is not more effective. Br J Anaesth 1997; 79:660-1.
16. Söderlund A, Westman L, Ersmark H, Eriksson E, Valentin A, Ekblom A. Analgesia following arthroscopy-a comparison of intra-articular morphine, pethidine and fentanyl. Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41:6-11.
17. Raja SN, Dickstein RJ, Johnsson CA. Comparison of postoperative analgesic effects of intraarticular bupivacaine and morphine following arthroscopic knee surgery. Anesthesiology 1992; 77:1143-7.
18. Khoury GF, Chen ACN, Garland DE, Stein C. Intra-articular morphine, bupivacaine and morphine bupivacaine for pain control after knee videoarthroscopy. Anesthesiology 1992; 77:263-6.