

# Minör Jinekolojik Girişimlerde Diflunizal ile Preemptif Analjezi

PREEMPTIVE ANALGESIA WITH DIFLUNISAL İN  
MİNÖR GYNECOLOGICAL OPERATIONS

Güner DAĞLI\*, Ş. Mustafa AKSQY\*\*, Ferruh BİLGİN\*\*\*, Ayşe TATAR\*\*\*, A. Hikmet SÜER\*\*\*\*

\* Doç.Dr.GATA Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
\*\* Uzm.Dr.Erzurum Maraşal Fevzi Çakmak Askeri Hastanesi Anestezi Kliniği,  
\*\*\* Uzm.Öğr.Dr.GATA Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
\*\*\*\* Prof.Dr.GATA Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Başkanı, ANKARA

## Özet

**Amaç:** Minör jinekolojik cerrahi geçirecek olan hastalarda çift kör yöntemi ile preemptif olarak uygulanan diflunizalin etki ve yan etda/erini araştırmayı amaçladık.

**Çalışmanın Yapı/ılığı Yer:** Güllüme Askeri Tıp Akademisi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anahilim Dalı, Ankara.

**Materyal ve Metod:** ASA I ve II, 18-35 yaşları arası minör jinekolojik operasyon geçirecek 40 olgu çalışıldı. Premcdikasyon uygulanmayan olgular 3 gruba ayrıldı (n=20/grup). I. ve II. grup olgulara çifti kör yöntemi ile preemptif olarak 500 er ing'lık iki tablet halinde oral diflunizal veya plasebo yaklaşık 20-30 nü su ile verildi. Çalışmaya katılmak istemeyen 20 hasla ile de III. grup oluşturuldu. Olgulara aynı anestezi protokolü uygulandı. Operasyon sonrası 5. ve 60. dakikalarda vizüel unalog skala (VAS) ile olguların ağrıları değerlendirildi. Olguların klinikle 6 saat ve daha sonra evlerinde 12-18 saat boyunca ağrıları izlendi. Sonuçlar Srudeit t testi ve ANOVA de değerlendirildiler, p<0.05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Demografik veriler açısından gruplar arası anlamlı bir farklılık yoktu. Çalışına süresince JAS skoru diflunizal grubuyla diğer gruplardan anlamlı ölçüde düşük bulundu. Diflunizal grubunda ek analjezik gereksinimi olmazken plasebo grubunda 12, kontrol grubunda da 17 olguda ek analjezik kullanıldı. Çalışma süresince diflunizal ve plasebo gruplarında yan etkiyle karşılaşılmadı.

**Sonuç:** Sonuç olarak preemptif diflunizalin minör jinekolojik operasyon geçiren olgularda etkin ve uzun süreli postoperatif analjezi sağladığı ve uygulanan dozla yan etki oluşturmadığı kanısına vardık.

**Anahtar Kelimeler:** Preemptif analjezi, Non-steroid antiinflatuar ilaçlar, Diflunizal

TKlin Jinekoloj Obst 1997, 7:241-245

**Geliş Tarihi:** 01.04.1997

**Yazışma Adresi:** Dr.Güner DAĞLI  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
06018 Etlik, ANKARA

## Summary

**Objective:** We aimed to investigate the preemptive analgesic and the adverse effects of diflunizal, in a double-blind manner, on patients undergoing minor gynecological surgery.

**Institution:** Gulhane Military Medical Academy, Department of Anesthesiology and Reanimation, ANKARA

**Material and Methods:** 40 subjects, ASA I and II, ranging in age from 18 to 35 years were included in this study. No premedication were given. Subjects were allocated in three groups (n = 20/group). In a double-blind manner preemptively two tablets of diflunizal or placebo, 500 mg, with 20-30 ml of water were given to the group I and II subjects. Group III was organized with subjects who did not want to participate in the study. The same anesthetic procedure were administered to all subjects. Their pain scores were evaluated using visual analogue scale (VAS) at 5th and 60th minutes after the operations. Pain reduction was monitored for 6 hours at ward and for 12-18 hours at home. Results were analysed by using Student's t-test and ANOVA, and p<0.05 was considered as significant.

**Results:** There was no significant difference between groups according to the demographic features. Along the study, VAS scores in the diflunizal group were lower than the other groups. No additional analgesic was needed in diflunizal group while it was 12 in placebo group and 17 in control group. No adverse effect was seen in both diflunizal and placebo group.

**Conclusion:** As a result, Diflunizal, as a preemptive analgesic, provided effective and long-term postoperative analgesia on subjects undergoing minor gynecological surgery, and we did not see any adverse effect with the dose we used.

**Key Words:** Preemptive Analgesia,  
Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs  
Diflunizal

TKlin J Gynecol Obst 1997, 7:241-245

Postoperatif ağrıyı önlemenin amacı travmaya bağlı nosiseptif uyarıları kesmek ve bireysel konforu sağlamaktır. Böylece ağrıya cevap olarak oluşabilecek otonomik ve somatik refleksler azaltılır. Sonuçta da hasta daha kolay nefes alabilir, öksürçebilir ve hareket ederek tekrar fonksiyonel hale gelebilir.

Preemptif analjezi, analjezik maddeyi önceden uygulayarak cerrahi veya travmaya bağlı olarak oluşacak ağrıyı engellemektir. Doku travması sonucu oluşan ağrı, spinal duysal işleyişi değiştirir ve bu da hiperanaljeziyle sonuçlanır. Preemptif analjezi bunu engeller.

Preemptif analjezinin etkinliği, değişik analjezi yöntemlerini (insizyon yerine preoperatif lokal anestezi infiltrasyonu, rejyonal blok, opioid premedikasyonu) uygulayan çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (1-3).

Günümüzde şiddetli ağrıların tedavisi halen opioid analjezisi üzerine kuruludur. Ancak opioidlerin yan etkilerinin çok oluşu, optimal kullanımların engellemektedir. Opioid tedavisinin uygun olmadığı durumlardan biri de ayaktan cerrahi işlem geçiren hastaların analjezisi. Bu hastalarda opioidlere bağlı olarak gelişen bulantı, kusma, sedasyon, kaşıntı ve idrar retansiyonu hastaların evine gönderilmelerinde gecikmelere neden olabilmektedir. Bu hastalarda çoklukla non-steroidal anti-inflamatuar (NSAİ) ilaçlar tercih edilmektedir. Ancak bu ilaçların çoğunun etki sürelerinin kısa ve yan etkilerinin çok oluşu, pre-emptif analjezide kullanımlarını kısıtlar. Analjezik etkisinin uzun ve yan etkilerinin diğer NSAİ ilaçlardan daha az olması nedeniyle diflunizal ayaktan cerrahi işlem geçirecek hastalarda pre-emptif analjezi için uygun görünmektedir (4-6).

Biz çalışmamızda minör jinekolojik operasyon geçirecek olan olgularda, diflunizalin preemptif analjezik etkinliğini, çift kör yöntemi ile araştırmayı amaçladık.

### Materyel ve Metod

ASA (American Society of Anesthesiologists) hasta gruplamasının I. ve II. sınıfına giren, 18-35 yaşları arası minör jinekolojik operasyon (probe küretaj, revizyon küretaj) geçirecek 40 olgu çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya katılmak istemeyen, psikolojik ya da nörolojik yakınmaları olan,

hepatik veya renal fonksiyon bozukluğu olan, atopik bünyeli, gebe, dispeptik şikayetleri olanlar ve cerrahi işlemi 20 dakikadan daha uzun sürecek ya da endotrakeal entübasyon uygulanacak olgular çalışmaya alınmadı.

Olgulara verilecek ilaç örnekleri 3'er tablet içerecek şekilde 40 ayrı şişede ambalajlandı. Örneklerin yarısı plasebo (20 şişe-3'er tablet), diğer yarısı da diflunizal (Dolphineâ) (20 şişe-3'er tablet) olacak ve birbirinden ayırd edilemeyecek şekilde şifreli ve etiketlenmiş olarak ayrı ayrı şişelere kondu. Çalışma bitmeden de bu şifreler açılmadı.

Operasyona hazırlanmış olgularla operasyon sabahı görüşüldü ve herbir olguya yapılacak çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilip, yazılı onaylandı.

Olguların hiçbirine premedikasyon uygulanmadı. Çalışmaya katılacak olgular I. ve II. grubu, çalışmaya katılmak istemeyenler ise III. grubu (kontrol) oluşturdu (n=20/grup). I. ve II. grup olgulara cerrahi işlemden yaklaşık 60 dk önce plasebo ya da diflunizal olup olmadığı bilinmeden 500'er mg'lık forma göre hazırlanmış ilaç örneğinden 2 tablet oral yolla yaklaşık 20-30 ml su ile verildi. Çalışmaya katılmak istemeyen olgulara ise analjezik etkili hiç bir ilaç verilmedi.

Operasyon salonuna alınan olgularda uygun damaryolu açıldı. Olguların uygulanan monitörizasyon ile kontrol değerleri saptanarak cerrahi işlem süresince ve erken postoperatif dönemde EKG, noninvasif arter kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonları izlendi. Tüm olgularda anestezi induksiyonu 2,5 mg/kg iv propofol ile sağlandı ve olgular 3 lt/dk oksijen + 3 lt/dk azot protoksit ile solutuldu. Olgularımızda kas gevşetici ve narkotik ajan kullanılmadı. Cerrahi işlem süresince gerekli olduğunda iv 20 mg bolus propofol verildi. Cerrahi işlem bitiminde olgulara sadece oksijen solutuldu. Spontan solunumları yeterli hale gelmesinden sonra olgular derlenme odasına alındı ve operasyon salonunda uygulanan monitörizasyona devam edildi.

Operasyon bitiminden sonraki 5. ve 60. dakikalarda da vizüel analog skala (VAS) skorlaması ile olguların ağrıları değerlendirildi. Bu skorlamada olgulara 10 cm'lik bir skalada duydukları ağrının şiddetini işaretlemeleri istendi. İşaretlemede sıfır noktası ağrısızlık durumunu, 10 ise duydukları en şiddetli ağrıyı temsil ediyordu.

Daha sonra Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne gönderilen olgular 6 saat süre ile burada izlendi ve ilk analjeziğe gereksinim duydukları süre kaydedildi. Çalışmaya katılan olgulardan (grup I ve II) ağrısı olanlara daha önce hazırlanmış ve 2 adet verilmiş tabletlerden oral yolla 1 adet, çalışmaya katılmayan kontrol grubu olgulara (grup III) ve çalışmaya katılıp da protokol gereği tedaviye rağmen yeterli analjezi elde edilemeyen olgulara oral 500 mg dipiron sodyum (Novalginâ) verildi.

Evlerine gönderilen olgular 12-18 saat sonra telefonla arandı ve VAS skoruna göre ağrı durumları, aynı cerrahi işlemi geçirmek zorunda kalırsa bu ilacı almak isteyip istemeyecekleri soruldu. Çalışmaya almadığımız, ancak ağrı değerlendirmesi yaptığımız kontrol grubu olgularımıza (grup III) bu som yöneltildi.

Çalışma verilerinden parametrik olanlar Student t testi, nonparametrik olanlar ise ANOVA testi ile değerlendirildi ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Olguların demografik verileri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Tüm operasyon süresince diflunizal grubu olgularda gereksinim duyulan propofol dozu daha düşük oldu ise de anlamlı bir farklılık değildi.

Çalışma süresince olguların hemodinamik parametrelerinde ve periferik oksijen saturasyonu ölçümlerinde anlamlı bir değişiklik oluşmadı.

Olgularda VAS ile saptanan ağrı skorları Tablo 2'dedir. Çalışma dönemi boyunca diflunizal grubu olgularda VAS skoru "0" olarak kaldı ve bu, diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0.05$ ). Yine bu grup olgularda ek analjeziğe gereksinim olmazken, plasebo grubundan 12, çalışmaya katılmak istemeyen kontrol grubundan da 17 olguya oral 500 mg dipiron sodyum kullanıldı.

Cerrahi işlemden 12-18 saat sonra evlerinden arayıp "Aynı cerrahi işlem için bu ilacı almak ister misiniz?" şeklinde soru yönelttiğimiz çalışma olgularımızdan şu yanıtları aldık: plasebo grubu olgularımızdan 8 tanesi, diflunizal grubu olgularımızdan ise hepsi ilacı kullanmak isteyeceklerini bildirdiler.

Çalışma süresince diflunizal ve plasebo gruplarımızda herhangi bir yan etki ile karşılaşmadık.

### Tartışma

Postoperatif dönemde kontrol altına alınmayan ağrıların, hasta ve hekim açısından önemli sorunlar yaratmaktadır. Günümüzde postoperatif analjezide çeşitli yöntemler kullanılmasına rağmen postoperatif ağrı hala önemli bir tıbbi ve sosyal sorun olmaya devam etmektedir. Ağrı, ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli bir etkidir. Preoperatif olarak stres yanıtı, hasta

**Tablo 1. Demografik veriler**

	Diflunizal Grubu n:20	Plasebo Grubu n:20	Kontrol Grubu n:20
Yaş (yıl)	25.12±5.0	27.17±4.8	28.41±3.1
Boy (cm)	167.21±12.1	163.2±11.1	165.4±14.1
Vücut Ağırlığı (kg)	72.0±22	81.0±15	65.0±13
Operasyon Süresi (dk)	12.0±4	13.0±5	14.0±7
Kullanılan Propofol (mg)	124.0±16.0	138±24.0	141±29.0

**Tablo 2. Olgularda vizüel analog skala ile saptanan ağrı skorları**

	5. dk	60. dk	12-18 saat	İlk Analjezik gereksinim Süresi (dk)
Diflunizal Grubu	0*	0*	0*	Analjezik gereksinimi olmadı
Plasebo Grubu	3.25±1.1	3.45±1.1	0.85±0.7	20±12
Kontrol Grubu	6.45±1.3	6.45±1.2	2.35±0.8	10±18

\* :  $p < 0.05$

hazırlığının iyi yapılması ve modern anestezi teknikleri ile kısmen engellenebilmektedir. Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasının da stres yanıtın engellenmesinde önemli bir faktör olduğunun ortaya konması preemptif analjezi kavramını gündeme getirmiştir. Preemptif analjezi kavramı, analjezi tekniğini ağrılı uyarandan önce uygulayarak hastayı postoperatif ağrıdan korumayı veya oluşan ağrıyı azaltmayı savunur (7).

Yoğun periferik ağrılı uyaranlar spinal çordun sinyal iletiminde progresif değişikliklere sebep olabilirler (8). Bu santral sensitizasyon tutulan reseptör sayısının artması, ağrı eşiğinin düşmesi ve uyarılara uzamış cevabın oluşmasına sebep olabilir. Cerrahi uyanlardan önce güçlü analjeziklerin veya sinir blokaajlarının uygulanmasının santral sensitizasyonu önleyerek postoperatif ağrıyı azaltacağı hayvan çalışmalarıyla açık bir şekilde gösterilmiştir (9).

Preemptif analjezi ile ilgili araştırmalarda opioidler, lokal anestetikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmış, santral ve periferik sinir blokları uygulanmıştır (1-3,10).

Tverskoy ve arkadaşları genel anestezi, preoperatif dönemde abdominal duvara lokal anestetik infiltrasyonunu takiben genel anestezi ya da spinal anestezi altında herniorafi operasyonu geçirecek hastalarda postoperatif ağrı şiddetini değerlendirmişler. Sonuçta preoperatif dönemde abdominal duvara lokal anestetik infiltrasyonu ile postoperatif ağrının büyük ölçüde azaldığını bulmuşlardır (10).

McQuay ve arkadaşları preoperatif opioid premedikasyonu ve rejyonal anestezinin, elektif ortopedik cerrahi geçirecek hastalarda ilk analjeziğe gereksinim duyma süresi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Premedikasyon ve rejyonel blok kullanılmadığında postoperatif analjezik ihtiyacı için geçen ortalama süre 2 saatten kısarken bu yöntemler uygulandığında bu sürenin 9 saatten daha uzun olabildiğini bildirmişlerdir (2).

Başka bir çalışmada Bach ve arkadaşları amputasyondan önce uygulanan epidural analjezinin amputasyon sonrası phantom ağrısının oluşmasını engelleyebileceğini öne sürmüşlerdir (3).

Rodrigo ve arkadaşları genel anestezi altında III. molar diş çekimi gerçekleştirilecek hastalara operasyondan 60 dk önce 500 mg diflunizal vermişler ve postoperatif 10 saat süresince VAS ile ağrı takibi yapmışlardır. Sonuçta postoperatif birinci saat hariç, diflunizalin analjezik etkisinin plasebodan belirgin ölçüde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (10).

Analjezik, antienflamatuvar, antipiretik özelliklere sahip olan NSAİ ilaçlar cerrahi uyarıdan etkilenen alanda oluşan hiperanaljeziye karşı etkilidirler. Ana etki mekanizmaları travmaya uğramış dokuda prostoglandin sentezini inhibe etmeleridir. Bunu da siklooksijenaz enzimini inhibe ederek yaparlar (11).

Biz çalışmamızda bir NSAİ ilaç olan diflunizali kullandık. Operasyondan 60 dk önce oral 1g diflunizal verdiğimiz olguların hiçbirinde 16-18 saat süresince postoperatif ağrı şikayeti olmadı. Bu sonuç preemptif analjezinin etkinliğini araştıran yukarıdaki çalışmalarla uyumludur.

Diflunizalin hem etki süresi uzun (8-10 saat) hem de yan etki insidansı diğer NSAİ ilaçlardan daha düşüktür (4,5,6). Uzun süreli kullanımlarda peptik ülserasyon, gastrointestinal sistem kanaması, bulantı-kusma, diyare, tinnitus gibi komplikasyonlar bildirilmiş olmasına karşın biz bu komplikasyonlar ile karşılaşmadık.

Çalışmamızda dikkat çeken başka bir sonuç da plasebo alan hastalarımızda postoperatif ağrının kontrol grubuna göre daha az olmasıydı. Bilindiği gibi plasebo dış görünüş bakımından aktif ilaca benzeyen fakat inert bir maddeden oluşan bir farmasötik şekildir. Bütün tedavi şekillerinin gerçekte etkinliği olmasa bile telkenden ve tedaviyi yapan hekimin hastasına verdiği huzur ve güven duygusundan ileri gelen kısıtlı derecede analjezik özelliği vardır.

Egbert ve arkadaşları 97 hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastalara postoperatif dönemde nelerle karşılaşacaklarını anlatmışlar ve daha rahat bir postoperatif dönem geçirmeleri için nasıl davranmaları gerektiğini öğretmişlerdir. Bu hastaların postoperatif analjezi gereksinimi kontrol grubunun yarısı kadar olmuş ve hastaneden 3 gün önce taburcu edilmişlerdir (12). Bu veriler de bizim çalış-

mamızla benzer özellikler taşımaktadır. Çünkü biz de çift-kör yöntemle yaptığımız bu çalışmada ilaç veya plasebo olup olmadığını bilmediğimiz preparatı hastaya verirken bunun postoperatif dönemde onun ağrısını keseceğini söyleyerek verdik.

Sonuç olarak, minör jinekolojik cerrahi işlem geçirecek olan hastalara preemtif analjezik olarak uygulanan diflunizalin etkin ve uzun süreli postoperatif analjezi sağladığı ve uygulanan dozla yan et-» ki oluşturmadağı kanısına vardık.

#### KAYNAKLAR

1. Tverskoy M, Cozacov C, Ayache M et al. Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 70: 29-33.
2. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Postoperative orthopedic pain-the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. *Pain* 1988; 33: 291-6.
3. Bach S, Noreng MF, Tjelliden NV. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* 1988; 33: 297-301.
4. Tempero KF, Cirillo VJ, Steelman SL. Diflunizal: A review of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, drug interactions, and special tolerability studies in human. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 315-65.
5. Nuernberg B, Koehler G, Brune K. Pharmacokinetics of Diflunizal in Patients. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 31-9.
6. Brogden RN, Heel RC, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Diflunizal: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Pain and Musculoskeletal Strains and Sprains and Pain in Osteoarthritis. *Drugs* 1980; 19: 84-106.
7. Özyalçm S. Preemtif analjezi. *Ağrı Dergisi* 1995; 2: 5-10.
8. Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 1989; 63: 139-46.
9. Woolf CJ, Chong MS. Pre-emptive analgesia. Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
10. Rodrigo MRC, Comfort MB, Lee KM. Pre-operative diflunizal for pain relief following third molar surgery under general anaesthesia. *Australian Dental Journal* 1993; 38(2):125-30.
11. Dahl JB, Kehlet H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 1991; 66: 703-12.
12. Egbert LD, Battit GE, Welch CE, Barlett MK. Reduction of postoperative pain by encouragement and instruction of patients. *N Eng J Med* 1964; 270: 825-30.