

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT İNFLAMASYON OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
LORNOKSİKAM, TRAMADOL VE KETAMİNİN ANTI-
İNFLAMATUAR ETKİNLİĞİ VE AKUT FAZ PROTEİN
DEĞERLERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Halil ŞAHİN

**UZMANLIK TEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Pakize KIRDEMİR**

**Bu tez, Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
'2293-TU-10' proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA - 2011

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın oluşturulmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini esirgemeyen, eğitimime büyük katkıda bulunan danışman hocam Doç. Dr. Pakize KIRDEMİR'e;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, değerli hocalarım Prof. Dr. Füsun EROĞLU, Prof. Dr. Sadık ÖZMEN, Doç. Dr. Lütfi YAVUZ, Doç. Dr. Dilek KARAASLAN, Yrd. Doç. Dr. Tülay TUNÇER PEKER, Yrd. Doç. Dr. Berit GÖKÇE CEYLAN ve Yrd. Doç. Dr. Filiz ALKAYA'ya ;

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, tüm yoğun bakım, ameliyathane çalışanlarına ve sekreterimiz Betül ŞAVRAN'a;

Tez çalışmama olgu sağlama konusundaki desteklerinden dolayı Klinik Mikrobiyoloji Bölümündeki Doç. Dr. Selçuk KAYA'ya ve asistan arkadaşlarıma;

Eğitim hayatım boyunca maddi, manevi desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kayınpederim ve kayınvalideme;

Beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, her konuda destek olan sevgili eşime ve kızıma;

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Halil ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2.1. İnflamasyon.....	3
2.1.1. Akut İnflamasyon	3
2.1.2. Vasküler Değişiklikler	4
2.1.3. Lökositlerdeki Hücresele Olaylar	4
2.1.4. İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri	5
2.2. Akut inflamasyonun Seyri	6
2.3. Ağrı	6
2.3.1. Ağrı Sınıflaması	7
2.3.2. Ağrı Mekanizmaları	7
2.3.3. Akut Ağrı	8
2.4. Akut Faz Yanıtı ve CRP	8
2.5. Proinflamatuvar Mediyatörler.....	9
2.5.1. TNF- α (Tümör Nekroz Faktör- α)	9
2.5.2. İnterlökin-1 β (IL-1 β).....	10
2.5.3. İnterlökin-6 (IL-6).....	11
2.6. Postoperatif Ağrının Fizyolojisi ve Etkileri	11
2.7. Lornoksikam (Klortenoksikam).....	13
2.8. Tramadol	14
2.9. Ketamin Hidroklorür.....	16
2.10. Deneysel İnflamatuvar Ağrı Oluşturulması	17
2.11. Carragenan	17
3. MATERYAL- METOD	18
3.1. Denekler	18
3.2. Carragenan Hazırlanışı.....	18
3.3. Grupların Oluşturulması ve İlaç Uygulamaları.....	18

3.4. Deneş Tüpü ile Pençe Hacmi Ölçümü.....	19
3.5. Deneş Grupları ve Deneşin Yapılışı.....	19
3.6. CRP, IL-1 β , IL-6 ve TNF α 'nın Çalışılması.....	22
3.7. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIşMA.....	28
KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR DİZİNİ

AFR	: Akut faz reaksiyonu
COX1	: Siklooksijenaz 1
COX2	: Siklooksijenaz 2
CRP	: C-Reaktif Protein
FEV1	: Birinci dakika zorlu ekspiryum volümü
GİS	: Gastro intestinal sistem
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İntelökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
NMDA	: N-Metil-DAspartat
NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç
PGE2	: Prostoglandin E2
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
PCA	: Hasta kontrollü analjezi cihazı
PMA	: Phorbol myristate acetate
TNF α ve β	: Tümör nekrozis faktör α ve β
TPA	: 12-0-tetradecanoylphorbol acetate
VC	: Vital Kapasite

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Lökosit hareketleri	5
Tablo 2. Akut inflamasyon mediatörleri	6
Tablo 3. Sıçanların vücut ağırlık ortalamaları. Ort± Sd	23
Tablo 4. Sıçanların arka pençe hacimlerinin 0., 3. ve 6. saatteki ortalama değerlerinin gruplara göre değerlendirilmesi	23
Tablo 5. Grupların p değerlerinin ikili olarak karşılaştırılması (p < 0,01)	24
Tablo 6. Pençe hacim değişimlerinin inhibisyon yüzdesi	25
Tablo 7. Sıçanların IL-1, IL-6, CRP ve TNFα değerleri	26
Tablo 8. IL-1, IL-6, CRP ve TNFα değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	27

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sıçanın sağ arka ayak pençe hacim ölçümü	20
Şekil 2. Carragenan ile sağ arka pençede oluşturulan inflamasyon.....	21
Şekil 3. Grupların 0., 3. ve 6. saatte pençe hacim değişimlerinin grafik gösterimi.	26

1. GİRİŞ

Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki gelişmelere, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin kullanımında olmasına karşın, halen birçok hasta, cerrahi sonrası ağrıları için yetersiz tedavi ile karşılaşmaktadır. Bu alanda yapılan çalışmalar, ameliyat sonrasında hastaların % 30- 75 oranında orta veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermiştir (1).

Akut ağrı, ani olarak doku hasarı ile başlayan, neden olduğu lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, yara iyileşme sürecinde giderek azalan ve kaybolan bir ağrı şeklidir (2).

Yapılan araştırmalar travmanın inflamatuvar bir hastalık olduğunu ve şiddetli travma hastalarında, inflamatuvar cevapla ilişkili birçok mediyatörün yükseldiğini göstermiştir (3).

Cerrahi travma, vücut organlarının işleyişinde yaygın değişikliklere yol açar. İnflamatuvar, metabolik ve immün reaksiyonları içeren karakteristik derin fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (4). Bu cerrahi stres yanıt afferent sempatik sinir sistemleri ve biyolojik güçlü inflamatuvar mediatörlerin(sitokin) aktivasyonu yoluyla gerçekleşmektedir (5).

Lornoksikam COX1 ve COX2'ye selektivite göstermeksizin dengeli bir inhibisyon yaparak etki gösteren NSAİİ'tir. İntravenöz yoldan verilebilmesi ayırtdedici özelliğidir (6).

Bir NMDA reseptör blokörü olan ketaminin, deneysel olarak oluşturulan doku hasarından sonra hiperaljeziyi azalttığı bilinmektedir (7).

Tramadol hidroklorid sentetik μ -opioid reseptör agonistidir, aynı zamanda serotonin ve norepinefrinin nöronal geri alınımını inhibe ederek monoaminerjik etkiye sahiptir (8). Tramadolün analjezik etkisinin, özellikle santral sinir sistemindeki opioid reseptörler aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmektedir (9, 10).

İnflamasyonun oluşmasında rol alan en önemli sitokinler arasında interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör (TNF α ve β) önemli yer tutmaktadır (11). CRP klasik akut faz reaktanıdır ve inflamatuvar

proçeslerde genellikle dramatik olarak yükselir. İnflamasyonun çok spesifik ve duyarlı bir göstergesidir (12-14).

Acaba farklı gruplardan ilaçların postoperatif dönemde oluşan inflamasyona ne tür etkileri olabilir? Yine bu ilaçların çeşitli proinflamatuvar mediyatörler üzerine bir etkisi var mıdır? Bu sorularla yola çıkarak oluşturduğumuz çalışmada postoperatif dönemde oluşan ağrının önlenmesinde yararlı olabilecek üç ilacın (lornoksikam, tramadol ve ketamin) , deneysel akut inflamasyon modeli oluşturarak, antiinflamatuvar etkilerini ve CRP, IL-1, IL-6 ve TNF α üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamasyon

İnflamasyon; enfeksiyon, fiziksel, kimyasal ve diğer etkenlerin neden olduğu doku hasarına karşı organizmada hücrel ve humoral düzeyde oluşan, güçlü ve abartılmış fizyolojik bir yanıttır. İnflamasyon, oluş süresine göre akut ya da kronik olarak sınıflandırılır (15,16).

İnflamasyon, Hippokrates zamanından bu yana bilinmektedir. Celsius, inflamasyon için dört ana klinik bulgu ortaya koymuştur: Isı (calor) , kırmızılık (rubor) , şişme (tumor) ve ağrı (dolor) . Bu komponentler akut inflamasyonun klasik lokal belirtilerine yol açar. Daha sonra inflamasyonda fonksiyon bozukluğunu ifade etmek amacıyla beşinci bir klinik belirti sayılabilecek ‘fonksiyon kaybı‘ ilave edilmiştir. İnflamasyon, çeşitli zararlı etkenler nedeniyle gelişen doku irritasyonu veya enfeksiyonuna karşı, organizmanın kendini onarma çabasıyla gösterdiği vasküler, humoral ve hücrel reaksiyonları içeren koruyucu yanıttır. İnflamasyon bir savunma mekanizması olmakla birlikte, aynı zamanda zararlı yönleri bulunmaktadır. İnflamasyonda en önemli özellik; ağrılı olmayan bir uyarının ağrı meydana (allodini) getirmesi ya da hafif bir uyarının daha şiddetli ağrıya (hiperaljezi) neden olmasıdır (17). İnflamatuar yanıt bağ dokuyu, plazmayı, dolaşım hücrelerini, kan damarlarını, bağ dokunun sellüler ve ekstrasellüler komponentlerini içerir. Vasküler sistem olmazsa inflamatuvar cevap da gelişmez, çünkü lökositler ve plazma proteinleri zedelenen bölgeye damar yolu ile taşınarak çeşitli antijen ve mikroorganizmalar vücuttan elimine edilmeye çalışılır. İnflamasyonun erken dönemde vasküler ve geç dönemde hücrel yanıtları, inflamatuvar bir stimulusla meydana gelen kimyasal faktörlerle plazma ve hücrelerden çıkan kimyasal mediyatörler vasıtasıyla ortaya çıkmaktadır (17 - 19).

2.1.1. Akut İnflamasyon

Akut inflamasyon, hasara karşı ani ve erken oluşan bir cevaptır. Birkaç gün ya da hafta sürer, sonra normal yapı ve fonksiyonun yeniden kazanılması ile iyileşme gerçekleşir. Bu yanıtın en önemli fonksiyonu enfeksiyöz ajanları ve hasar

sonucu oluşan nekrotik dokuları ortadan kaldırmak için, lökositleri hasarlı bölgeye toplamaktır. Akut inflamasyon esnasında dokuda bir takım değişiklikler meydana gelir. Özellikle mikrodolaşımda, kapiller ve postkapiller venüllerde lokal değişimler oluşur. Buna bağlı olarak plazma, plazma proteinleri, polimorfonükleer lökositler ve daha sonra monosit, lenfosit, trombosit ve eritrositler damar dışına çıkarlar (20,21). Akut inflamasyondaki değişiklikleri şu şekilde özetleyebiliriz:

2.1.2. Vasküler Değişiklikler

Zedelenmeden sonra hızla başlar. Arteriollerde önce geçici ve saniyeler süren bir daralma, sonrasında vazodilatasyon oluşur. Lokal kan akımı artışı, akut inflamasyonda karakteristik olarak görülen eritem (kızarıklık) ve ısı artışına neden olur. Daha sonra küçük damarlarda geçirgenlik (permeabilite) artışı ve damar dışı dokulara proteinden zengin sıvı eksüdasyonu olur. Buna bağlı hemokonsantrasyon, kan viskozitesinde artma ve dolaşımda yavaşlama olur. İçi eritrositlerle dolu çok sayıda geniş küçük damarlar olarak görülen bu olay staz olarak adlandırılır (21). İnflamasyonun erken fazında, kan akımı artışına bağlı olarak damar içi hidrostatik basınç artar ve sıvının kapillerlerden filtrasyonuna neden olur. Önce , protein içeriği az olan transüda vasküldeki sıvı, kısa süre sonra da damar geçirgenliğinin artışına bağlı olarak proteinden zengin sıvı ile beraber hücreler interstisyuma geçmeye başlar. Böylece damar içi osmotik basınç azalırken, interstisyumda osmotik basınç artar. Bu olayın net sonucu ödem olarak adlandırılır (20 - 22).

2.1.3. Lökositlerdeki Hücresel Olaylar

İnflamasyonda meydana gelen önemli olaylardan biri de, hasarlı alana doğru olan lökosit göçüdür. Lökositler yabancı mikro organizmayı fagosite eder, bakterileri öldürür, nekrotik dokuyu ve yabancı antijenleri etkisiz hale getirir. Ancak, salgıladıkları enzimler, kimyasal mediyatörler ve toksik radikaller aracılığı ile doku hasarına ve inflamasyonun uzamasına da neden olabilirler. Lökosit hareketlerinin başında staz sırasında hücrelerin damar içinde periferik doğru yer değiştirmesi ilk adımı oluşturur. *Marginasyon* adı verilen bu olay sonrasında lökositler vasküler endotel ile karşı karşıya gelir. Lökositlerin damar periferinde yuvarlanmaları sırasında önce endotelle olan geçici yapışıklıklar (*rolling*) daha

sonra ise sıkı yapışıklık yani *adezyon* süreci gerçekleşir. Lökositleri ilgilendiren bu olaylar dizisi gerçekleşirken eş zamanlı olarak mikrosirkülatuar sahadaki değişikliklere bağlı olarak permeabilite artışı olur ve lökositlerle birlikte proteinden zengin bir sıvı da interstisyel bölgeye sızar. Eksudasyon adı verilen bu olay inflamasyonun karakteristiğidir. Marginasyon, rolling ve adezyon hareketleri *Transmigrasyon* olarak adlandırılan, lökositlerin endoteli geçişi ile devam eder. Ardından bir kemotaktik stimulusu izleyerek zedelenen bölgeye gidiş hareketi (*migrasyon*) gerçekleşir (20 - 22).

Tablo 1. Lökosit hareketleri

<i>Marginasyon:</i> Damar içinde periferde doğru yer değiştirme
<i>Rolling:</i> Damar içinde yuvarlanırken endotel ile geçici yapışıklıklar
<i>Adezyon:</i> Damar endoteli ile kalıcı yapışıklık
<i>Emigrasyon (transmigrasyon):</i> Endotelden geçerek ekstravasküler alana çıkış
<i>Kemotaksi:</i> Zedelenen bölgeye doğru ilerleme
<i>Fagositoz:</i> Zedeleyici etkenin ortadan kaldırılması

2.1.4. İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri

İnflamasyonun her aşamasında görev alan mediyatörler plazma veya hücre kökenlidir. Kompleman, kininler, pıhtılaşma faktörleri gibi plazma kökenli mediyatörler, prekürsörler şeklinde bulunurlar ve aktive edilmeleri gerekir. Hücre kökenli mediyatörler ise genellikle hücre içi granüllerde gereğinde salınmak üzere bulunurlar (*mast hücreesindeki histamin gibi*) veya uyarıya yanıt olarak sentezlenirler (*prostaglandinler gibi*) (22,23).

Tablo 2. Akut inflamasyon mediatörleri

a- Vazoaktif Aminler: Histamin, Serotonin
b- Plazma Proteazlar: Pıhtılaşma Sistemi, Kinin Sistemi, Kompleman Sistem
c- Araşidonik Asit Metabolitleri
d- Platelet Aktive Edici Faktör
e - Sitokinler: IL-1, TNF- α , IL-6, IL-11, IL-8 ve diğer kemokinler
f- Nitrik Oksit
g- Serbest Oksijen Radikalleri
h- Lizozomal maddeler

2.2. Akut inflamasyonun Seyri

Hasarın şiddetine, yerine, etkilenen dokuya ve konağın yanıt gösterebilme yeteneğine göre değişse de akut inflamasyonun seyri aşağıda belirtilen 4 sonuçtan biri ile sonlanır (24)

1- Tam iyileşme: Zedelenme sınırlı veya kısa süreli, doku hasarı az ve dokunun rejenerasyon yeteneği var ise iyileşme en sık rastlanan sonuçtur. Kimyasal mediyatörlerin uzaklaştırılmasının ardından vasküler geçirgenlikte ve lökosit göçünde azalma meydana gelir. Daha sonra lenfatik drenaj ve makrofajların beraberce etkileri ile ödem sıvısı ve iltihabi hücreler olay yerinden temizlenir.

2-Skarlaşma veya fibrozis: İnflamasyon rejenere olamayan bir dokuda ise veya belirli miktarda doku kaybı varsa skarlaşmaya neden olur, fibröz bir doku oluşumu ile sonuçlanır.

3-Apse oluşumu: Bazı bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda meydana gelir (24).

4-Kronik inflamasyona ilerleme

2.3. Ağrı

Ağrı Latince “poena” (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelen, tanımlanması oldukça güç bir kavramdır (25). Hastayı hekime getiren bulguların başında gelir. Akut ağrı, ani doku hasarlanmasının bir göstergesi olması nedeniyle

bireyler için koruyucu bir bulgudur. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı "*Gerçek veya potansiyel doku hasarı ile birlikte olan veya böyle bir hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyimdir*" (25).

2.3.1. Ağrı Sınıflaması

Ağrıyı değişik parametrelere göre aşağıdaki gibi sınıflamak mümkündür.

1. Başlama Süresine Göre: Akut ve kronik olarak yapılan bu sınıflamada oluşan ağrının daima nosiseptif nitelikte olduğu ve postoperatif ağrının akut ağrı için en iyi örnek teşkil ettiği bilinmektedir. Kronik ağrının ise kişinin hayat kalitesini değiştiren, kişileri anormal davranışlara yönelten, psikolojik etkenlerin rol oynadığı karmaşık bir tablo olması en belirgin özelliğidir (26,27).

2. Kaynakladığı Bölgeye Göre: Somatik, viseral, sempatik ve periferik olarak tanımlanan bu ağrı tipleri farklı özellikler taşımakta ve farklı yollarla taşınmaktadırlar (26,27).

3. Mekanizmalarına Göre: Mekanizmalarına göre ağrı sınıflamasının başında yer alan nosiseptif ve nöropatik ağrıyı deaferantasyon ağrısı, reaktif ağrı ve psikosomatik ağrı izlemektedir (26,27).

4. Tipine göre: Fizyolojik veya klinik (fiziopatolojik) ağrı.

2.3.2. Ağrı Mekanizmaları

Uzamış travma ve doku harabiyeti gibi ağrılı bir uyarın beş aşamada üst merkezlere doğru bir yol izler. Bunlar transdüksiyon, transmisyon, modülasyon, persepsiyon ve ekspresyon olarak sıralanabilir (28).

Transdüksiyon: Bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Ağrı nosiseptör adı verilen, periferik terminalleri ağrılı uyarana duyarlı afferent sinir uçları tarafından algılanır (28).

Transmisyon: Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin üst merkezlere doğru iletilmesidir (28).

Modülasyon: Başlıca medulla spinalis seviyesinde gerçekleşmektedir. Ağrılı uyarı spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonunda uyarı daha üst merkezlere iletilmektedir (28).

Persepsiyon: Omurilikten geçen uyarının çeşitli çıkan yollar aracılığı ile üst merkezlere doğru iletilip ağrının algılanmasıdır (28).

Ekspresyon: Kortekste değerlendirilen bilginin hasar bölgesine projekte edilmesi ve kişi tarafından dile getirilmesi olayıdır. Bunun sonucunda bir ağrı davranışı sergilenmektedir (28). Bu aşamalar ağrı mekanizmasında yer alan anatomik, biyokimyasal ve fizyolojik yapıların karmaşık fonksiyonları sonucunda gerçekleşmektedir.

2.3.3. Akut Ağrı

Ani olarak doku hasarı ile başlayan, neden olduğu lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, yara iyileşme sürecinde giderek azalan ve kaybolan bir ağrı şeklidir. Akut ağrı bir sendrom veya hastalık değil bir semptomdur. Akut ağrının, (özellikle postoperatif ağrının) dindirilmemesi hastanın hastanede kalış süresini uzatırken, üretkenliğini azaltmakta ve uzun süre toplum dışı kalmasına yol açmaktadır (2).

2.4. Akut Faz Yanıtı ve CRP

İnflamatuvar uyarıyı izleyen birkaç saat içinde toplu halde akut faz reaksiyonu (AFR) olarak adlandırılan çok sayıda sistemik ve metabolik değişimler kendini göstermeye başlar. Hepatositlerle akut faz protein sentezi, inflamatuvar sürece katılan sitokinler yolu ile oluşur ve aktive olmuş monosit, makrofaj, endotel hücreleri ve diğer hücreler tarafından salınır. İnterlökin-6 (İL-6) akut faz değişikliklerinin temel indükleyicisidir. İnterlökin-1 (İL-1) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi diğer sitokinler daha sınırlı rol oynar. Bu etkiler İL-1 reseptör antagonisti ve çözünebilir sitokin reseptörleri gibi sitokin fonksiyonunun modülatörlerinden ve diğer humoral moleküllerden etkilenir (29). IL-1, IL-6 ve TNF- α özellikle akut faz yanıtın sürdürülmesinde önemlidir.

C- Reaktif Protein ilk kez Tillet ve Francis tarafından tanımlanmış ve pnömokok C polisakkariti ile presipite olma yeteneğinden dolayı C-presipitin adı verilmiştir. Önceleri antikor sanılan bu protein, değişik inflamatuvar durumlarda kanda ortaya çıkan bir protein olduğunun saptanması ve C polisakkariti ile tepkime verme özelliğinden yola çıkılarak CRP olarak adlandırılmış klasik akut faz reaktandır ve inflamatuvar süreçlerde genellikle dramatik olarak yükselmektedir. İnflamasyonun çok spesifik ve duyarlı bir göstergesidir. Hepatositlerde depolanmış olmadığından ilk uyarandan 6-10 saat sonra yeni sentezlenen CRP görülmeye başlar ve 48 saatte maksimal seviyeye ulaşır. Kısa sürede normal değerlerine döner. CRP'nin dondurularak saklanmış serumlarda bakılabilmesi önemli bir üstünlüğüdür. Akut faz yanıtının büyüklüğü ile reaktanların miktarındaki artış genellikle doğru orantılıdır. (14,30,31).

2.5. Proinflamatuvar Mediyatörler

2.5.1. TNF- α (Tümör Nekroz Faktör- α)

TNF'nin hücrel kaynağı lipopolisakkarid (LPS) ile aktive olan mononükleer fagositlerdir. T hücreleri, aktive doğal öldürücü hücreleri (NK) ve aktive mast hücreleri de bu proteini salgılar. İki çeşit TNF vardır. Bunlar genellikle aktif makrofajlardan salgılanır. TNF- α (kaşektin) ile aktif T hücrelerinden salınan TNF- β (lenfotoksin)dir (32,33). TNF düşük yoğunluklarda lökosit ve endotel hücreleri için lokal olarak parakrin ve otokrin düzenleyicidir.

TNF, inflamatuvar lökositlerden özellikle nötrofilleri mikropları öldürecek şekilde aktive eder. TNF, IL-1 ve IL-6, kemokinler ve TNF- α 'nın kendisini üretmek üzere mononükleer fagositlerin diğer hücre tiplerini uyarır. IL-6 ile sinerjistik etki gösterir. TNF endojen pirojen olarak etki ederek ateşi yükseltir. Bu etkiyi IL-1 ile yapar. Ateşin TNF ve IL-1'e yanıt olarak yükselmesi sitokinle uyarılmış hipotalamus hücreleri tarafından artırılan PGE2 sentezi ile olur. Aspirin gibi PG inhibitörleri TNF ya da IL-1'in bu etkilerini bloke ederek ateş düşürürler (32 - 34). TNF, mononükleer fagositler ve vasküler endotel hücrelerine etki ederek IL-1 ve IL-6'nın dolaşıma salınmasını uyarır.

Konak yanıtının en erken ve en güçlü mediyatörü olan TNF- α çoklu travma hastasında en yüksek konsantrasyonlara 1-2 saat içinde ulaşır ve 4-6 saat arasında anlamlı olarak azalmış olur. Plazmada 14-18 dakikalık kısa bir yarı ömrü vardır ve çözünebilir. Referans değeri 0-10 pg/ml'dir (35).

Sonuç olarak TNF- α travma sonrasındaki immüno inflamatuvar yanıtın merkezi bir düzenleyicisidir ve monositler, lenfositler, kuffer hücreleri, makrofajlar, endotel hücreleri ve gliyal hücreler tarafından üretilir.

2.5.2. İnterlökin-1 β (IL-1 β)

IL-1'in biyolojik etkileri TNF ile benzerdir ve serbestleşen sitokin miktarına bağlıdır. Düşük yoğunlukta bölgesel inflamatuvar olaylara aracılık eder. Özel olarak IL-1, mononükleer fagositler ve damar endoteline etkiyle IL-1'in daha sonraki sentezini artırır ve IL-6'nın sentezini tetikler. IL-1 aynı zamanda TNF'nin bir çok inflamatuvar özelliğini de paylaşır. Örneğin; IL-1 endotel hücrelerine etkiyle pıhtılaşmayı artırır. Lökositlerin bir araya yapışmasına aracılık eden yüzey moleküllerinin ekspresyonunu artırır. IL-1 direkt olarak nötrofil gibi inflamatuvar lökositleri aktive etmez. Mononükleer ve endotel hücrelerine etki ederek lökositleri aktive eden kemokinlerin sentezine neden olur.

IL-1, TNF ile birlikte ateşin oluşumuna neden olur. Karaciğer tarafından akut faz proteinlerinin sentezini artırır ve metabolik zayıflamanın başlatılmasına neden olur. IL-1 etkileri ile TNF etkileri büyük benzerlik gösterir. Yine de bu iki sitokin arasında bir çok önemli farklar vardır. IL-1'in kendisi doku hasarı oluşturmaz. TNF'nin neden olduğu doku hasarını potansiyalize eder. Çok yüksek sistemik yoğunlukta ölümcül değildir (32,34).

IL-1, TNF- α 'nın inflamatuvar ve prokoagulan özelliklerini taklit eder ve tümörlerin hemorajik nekrozuna yol açmaz. IL-1'in yükselmesi travmadan 1 saat sonra başlar ve 3-4 saatte maksimum olup dolaşımdaki yarı ömrü altı dakikadır. Bu durum yaralanmadan sonra saptanmasını TNF- α 'dan daha az olası hale getirmektedir. Normal referans değeri 0-20 pg/ml'dir (35).

IL-1'in temel kaynağı aktive mononükleer fagositlerdir. TNF gibi IL-1 de endokrin hormon gibi etki ederek gram (-) bakteriyel sepsisten sonra dolaşımda

görülür. IL-1, mononükleer fagositlerden salgılanan 2 temel polipeptidden oluşur. Bunlardan biri IL-1 α diğeri IL-1 β 'dir. Aynı hücre yüzey reseptörlerine bağlanırlar ve biyolojik etkileri temelde özdeştir. IL-1 ailesinin 3.cü üyesine IL-1 reseptör antagonisti denir (36,37).

2.5.3. İnterlökin-6 (IL-6)

Mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar epitel hücreleri ve bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilir. IL-6'nın ana etkisi CRP, fibrinojen, α 1-antitripsin gibi akut faz proteinlerinin hepatik sentezini uyarmaktır. Tüm sitokinler arasında IL-6 sonucunun en güvenilir prognostik gösterge olduğu kabul edilir (38,39). Plazma IL-6 konsantrasyonlarının artışının değerlendirilmesi; kolay bir belirteç olan ve yangısal bir işlemin rutin değerlendirilmesinde belirgin değeri olan C reaktif proteinde belirgin bir artış ile ilişkilidir (40). IL-6'nın yarı ömrü bir saatten daha kısadır. Tipik olarak IL-6'nın yüksek düzeyleri travma gününde 60 dakikada yükselip ilk piki 4-6 saatte görülür. Komplike olmayan vakalarda 2-3 gün yüksek kalır ve hızla düşerek bir haftada normale iner (41,42). IL-6 serumda daha uzun süreli yüksek kaldığından IL-1 veya TNF- α 'dan daha kolay bir şekilde ölçülebilir. Elektif cerrahi dolaşan IL-6 düzeylerinde 1-3 saatte içinde artışa yol açar ve komplike olmayan olgularda bu artış 48-72 saat sürer. Artışın şiddeti doku yaralanma derecesi ile yakından ilgilidir. IL-6 bazen barsaklardan kaynaklanabilir ve cilt yaraları da potansiyel bir kaynak olabilmektedir. Referans değeri 0-20 pg/ml dir (41,42).

2.6. Postoperatif Ağrının Fizyolojisi ve Etkileri

Postoperatif ağrının temel nedeni cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarıdır. Postoperatif ağrı; akut ağrının farklı bir tipidir ve akut ağrı tedavisindeki prensipler burada da geçerlidir. Bazı olgularda, insizyona veya kapanmayan yaraya bağlı olarak sinirsel, vasküler veya diğer dokulara ait ek bir hasar oluşabilir (43, 44). Rutin cerrahide değişik dokularda hasar meydana gelir ve sonuç olarak dokularda cerrahiye bağlı bir yara oluşur. Organizmanın doğal tepkisi yaraları mümkün olduğunca kısa sürede kapatmak ve dokuların normal sürekliliğini geri getirme yönündedir. Bu süreç yara iyileşmesi olarak adlandırılır. Yara iyileşmesinin

inflamasyon (eksüdatif), proliferasyon, reparatif (yeniden şekillenme) olmak üzere üç fazı vardır (44). İnflamasyon (eksüdatif faz) ; yaraya bağlı ilk 1 ila 5. günler arasında oluşur. Postoperatif ağrı bu dönemdeki değişiklikler ile birlikte görülür. İnflamasyon normal bir dokunun travmaya verdiği akut cevaptır. İlk olay yaralı damarların kontraksiyonudur. Küçük damarlarda vazokonstriksiyon ve pıhtılaşma ile birlikte kesilen damar ağzından primer hemostatik tıkaç meydana gelir. Yaralanma sonucu yaralı yüzey kanla örtülür. Buradaki trombositler yaralı damar subendotelinde bulunan kollajen ile yapışır ve kümeleşir. Açığa çıkan çeşitli vazoaaktif maddeler kesik damar ucunun bu primer tıkaç etrafında daha fazla kontraksiyonunu sağlarlar. Kan subendotelial kollajenle bir araya gelince Hageman faktörü aktive olur, trombosit granül depolarını boşaltarak degranüle olur, serotonin gibi maddeleri açığa çıkarır ve çökerler (44). Trombositler ayrıca trombosit kökenli büyüme faktörü, serotonin, PAF, adenozin difosfat ve tromboksan gibi endojen aljezik maddeler açığa çıkarırlar. Tüm bu bilgilerin ışığında postoperatif ağrı mekanizması sürecinde; insizyon ile damar kesisine ve dokulardaki basıya bağlı staz ve ödem, sinir kesisine bağlı nöropati, kas ve eklem gerilimine bağlı olan mekanizmalar rol oynamaktadır. Postoperatif ağrı periferik nosiseptif mekanizma ile tanımlanır. Oluşan doku hasarı periferik sinir iletimi (**A-delta ve C**) yoluyla olur. İnsizyon ile cilt afferentleri aktive edilir, insizyon veya traksiyon (ekartman) ile kas afferentleri aktive edilir ve inatçı (kalıcı) refleks spazm nedeniyle kas ağrıları oluşur. Sonuçta organ distansiyonu oluşabilir ve visseral afferentler cerrahi (diatermi veya traksiyon) tarafından aktive edilebilir. Bu durumda, postoperatif ağrı somatik ve visseral ağrının bir kombinasyonu olarak görülebilir. Postoperatif ağrı; ölüm korkusu, sakat kalma, kontrol kaybı ekonomik ve ailesel faktörler içerebilir.

Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen önemli bir unsurdur. Ameliyat sonrası dönemde ağrı çeken hastada, hastanede daha uzun süre kalmasına neden olabilecek komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (45).

Post-operatif ağrı nedeniyle oluşabilen bu komplikasyonlar 8 ana grupta toplanabilir:

1- Solunum sistemi üzerine etkileri: Vital Kapasite (VC)'de azalma, birinci dakika zorlu ekspiryum volümünde (FEV1) azalma, fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) de azalma, akciğer enfeksiyonları ve atelektazi sıklığında artma.

2-Kardiyovasküler sistem: Postoperatif ağrıya bağlı sempatik nöronların stimüle olması ve artmış katekolaminler nedeniyle taşikardi, stroke volümde ve kardiyak outputta azalma olur. Dolayısıyla kalbin iş yükünde ve miyokardiyal oksijen tüketiminde artışa neden olur. Bu durum özellikle koroner iskemisi olanlarda çeşitli sorunlara neden olur.

3- Koagülasyon sistemi: Ağrı hem stres yanıtı yol açarak hem de mobilizasyonu geciktirerek tromboembolik komplikasyonlarda önemli rol oynar.

4- Nöroendokrin sistem üzerine etkileri: Plazma adrenalin, noradrenalin ve kortizol düzeylerinde değişimler oluşmaktadır.

5- İmmün Sistem: Cerrahi sonrası humoral ve hücrel immün fonksiyon inhibe olmakta ve bu etki immünespresif hastada daha da uzun sürebilmektedir.

6- İmmobilizasyon dolayısı ile gelişen komplikasyonlar: Trombüs, pulmoner emboli, dekübitus ülserleri sıklığındaki artma.

7- Psikolojik etkileri: Sıkıntı, anksiyete, depresyon yaratabilir.

8 - Otonom Sinir Sistemi üzerine etkileri: Terleme, bulantı.(46).

Postoperatif ağrı tedavisinde; hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklar, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınarak uygun yöntem seçildiğinde bu komplikasyonların hemen hepsini önlemek günümüzde artık olanaklar dahilindedir.

2.7. Lornoksikam (Klortenoksikam)

Tenoksikama benzeyen yeni bir oksikam türevi olup analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkinliği olan bir NSAİ ilaçtır (47). Lornoksikam, diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi siklooksijenazı baskılar, ancak 5-lipooksijenazı

baskılayamaz. Siklooksijenaz 1 (COX-1) yolunun ürünleri gastroprotektif etkilidirler ve gastrik mukoza korumasında rol alırlar Siklooksijenaz 2 (COX-2) yolunun ürünleri ise, ağrı ve inflamatuvar yanıtta görev alır. COX-1 ve COX-2 izoenzimlerinin dengeli bir şekilde geçici inhibisyonu ile etki eder (47,48). Lornoksikam oral alımdan 2,5 saat sonra en yüksek plazma volümüne ulaşır ve gıdalarla emilimi % 20 oranında azalır. Plazmada albümine bağlanır sinoviyal sıvı da dahil interstisiyel alanlara kolayca nüfuz eder. Karaciğerde metabolize edilir, hepatik sitokrom P450 (2C9) izoenzimi ile oksidasyona uğrar, aktif olmayan 5-hidroksi-lornoksikam metabolitine dönüşür. Gastrointestinal (%51) ve renal (%42) yolla elimine olur. Diğer NSAİ ilaçlardan farklı olarak plazma eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) çok kısa olup ortalama 3-5 saattir. Lornoksikamın farmakokinetikleri ileri yaş veya renal bozukluk halinde bile enterohepatik eliminasyonun artması nedeniyle pek fazla değişmez (47 - 49).

İntravenöz yoldan verilen lornoksikamın (8 mg) pethidin (50 mg) kadar etkili olduğu ve jinekolojik veya ortopedik cerrahinin ardından intravenöz analjezi sağlama konusunda en az tramadol (50 mg) kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Lornoksikam ortopedik operasyonlarda hasta kontrollü analjezi için de morfin ile karşılaştırılabilen bir ilaçtır (47 - 50).

NSAİ ilaçlara bağlı yan etkiler daha çok GİS üzerine olup (dispepsi, bulantı, kusma) GİS ülserasyonu ve hemarojiye kadar değişebilmektedir (51,52). Postoperatif ağrısı olan hastalarda, parenteral yoldan alınan lornoksikam, parenteral opioidlere göre daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (53). Lornoksikamın kısa etki süreli olması nedeniyle renal fonksiyonlar en az düzeyde etkilenir ve doz aralıklarında böbrek fonksiyonları kendini yenileme fırsatı bulabilmektedir. Hatta hafif orta derece renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dahi nefrotoksisitenin görülmediği bildirilmiştir (54).

2.8. Tramadol

Analjezik etkisi morfinden yaklaşık 10 kez daha düşük olup μ (mü) reseptörlerine afinitesi kodeine göre 10 kat, metadona göre 100 kez ve morfine göre

6000 kez daha azdır (55). Tramadol diğer opioid analjeziklerden farklı olarak 2 noktada etki ederek ağrıyı engeller:

1- μ (mü) reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve P maddesi salınımını engeller.

2- Supraspinal sinapslarda serotonin ve noradrenalin geri alımını baskılayarak ağrı duyusu iletimini yavaşlatır.

Postoperatif ağrı tedavisinde oral, İV, hasta kontrollü analjezi cihazı (PCA) ile veya epidural kateterden infüzyon şeklinde kullanılabilir. Ayrıca diğer akut ağrı çeşitleri olan doğum sancılarında İM, üreteral taş veya diş ağrısında, travmada ve hatta miyokard infarktüsü ve unstabil anjina ağrısı tedavisinde dahi başarı ile kullanılmıştır.

Tramadolün oral ya da parenteral kullanımında en sık görülen yan etki, bulantı, kusma baş dönmesi, sersemlik, halsizlik, terleme ve ağız kuruluğudur (56,57).

Tramadol μ , kappa, delta opioid reseptörlerine eşit oranda bağlansa da en fazla etkinliğini μ reseptörleri üzerinden göstermektedir (56 - 58). Çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlarken, opioidlerde görülen yan etkilere kıyasla önemli avantajlar sağlanmıştır (59). Naloksan ile tramadolün analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebiliyor olsa da, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Bu nedenle bağımlılık gelişmesi de çok nadirdir. Tramadol antitüsif etkiye sahiptir. Morfin gibi solunum sistemini deprese etmez. Gastrointestinal motiliteyi etkilemez ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri daha azdır (59).

Tramadolün oral biyoyararlanımı yüksektir (%80). İki saat içinde kandaki en yüksek düzeyine ulaşır. Tramadol ve metaboliti metabolize olduktan sonra % 90'ı idrarla, % 10'u safra ile atılır. Tramadolün yarı ömrü ortalama 6.3 ± 1.4 saattir (Parenteral uygulama ile 5.16 ± 0.81 saat). Karaciğerde metabolize edilir. Oral, rektal, İV, İM yol ile günde 3-4 kez kullanılabilir. Renal veya hepatik yetmezliği olan hastalarda veya tekrarlayan doz uygulamalarında eliminasyon yarı ömrü uzamaktadır (59,60).

Yapılan çalışmalarda tramadol orta dereceli postoperatif ağrıda meperidine eşdeğer, nalbufine göre ise 1/5 oranında analjezik etki göstermiştir. Ayrıca orta dereceli postoperatif ağrıda İV 50-100 mg tramadol 5-15 mg morfine eş değer düzeyde etkin bulunmuştur (60).

2.9. Ketamin Hidroklorür

Ketamin hidroklorür 1965'te tanımlanan ve 1970'de intravenöz anestezi olarak klinik kullanıma giren bir fensiklidin derivativesidir. Diğer anestezi ajanlarının kullanımı sırasında ortaya çıkan respiratuvar ve kardiyovasküler depresyona neden olmaması ve iyi bir anestezi sağlaması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (61). Ketaminin etki mekanizması oldukça kompleks ancak esas olarak santral sinir sisteminde NMDA (N-Metil-D Aspartat) reseptör antagonisti olarak etki gösterdiği bilinmektedir. N-Metil-DAspartat reseptörü üzerine etkili primer endojen nörotransmitter olan glutamatin NMDA reseptörü üzerine etkisi ile spinal nöronların sensitizasyonu ve opioid aracılı hiperaljeziyi de kapsayan nosiseptif semptomların progresyonu meydana gelmektedir. Ketamin glutamatin NMDA reseptörüne bağlanmasını inhibe ederek kuvvetli adjuvan analjezik özellik göstermektedir (62). Ketamin NMDA reseptörü yanında muskarinik, kolinergik reseptörler, gammaaminobütirik asit (GABA) reseptörleri, Na⁺ ve Ca⁺⁺ kanalları üzerine de etki etmektedir (63). Ketamin S(+) ketamin ve R(-) ketamin olmak üzere iki enantiyomerden oluşmaktadır. S(+) ketamin, R(-) ketamine göre NMDA reseptörüne dört kez daha fazla affinite göstermekte ve ayrıca μ ve κ opioid reseptörlerine de bağlanmaktadır (64,65). Ketaminin beyinde ve spinal kordda bulunan opioid reseptörlerini bağlamasına bağlı analjezik etki oluşturduğunu söyleyen kaynaklar olmasına karşın (61,63), ketaminin opioid reseptörler üzerine etkisinin tartışmalı olduğunu söyleyen kaynaklar da bulunmaktadır (66).

Ketaminin postoperatif kullanımını sınırlayan hallüsinasyon gibi yan etkiler düşük doz ketamin kullanımı, ketaminin midazolamla birlikte kullanımı, dozun yavaş olarak artırılması ve hastaya sessiz bir ortam oluşturulması ile azaltılabilmektedir (63,65). Birinci basamak tedavinin başarısız olduğu nöropatik ağrı durumlarında ketaminin tedaviye eklenebileceği ileri sürülmüştür (66).

Ketaminin yarılanma ömrü 3 saattir. Yan etki profilinde artmış kan basıncı, taşikardi ve nörolojik yan etki olarak intrakraniyal basınç artışı ve artmış kas tonusu söz konusudur. Psikomimetik tarzda kendini gösteren kognitif komplikasyonlar sıktır. Vücut imajında ve duygu durumunda değişiklikler, canlı rüyalar, hallüsinasyonlar deliryum ve uyku hali diğer yan etkiler arasında yer almaktadır (64-66).

2.10. Deneysel İnflamatuvar Ağrı Oluşturulması

Deney hayvanlarında kullanılan inflamatuvar ağrı modelleri genelde arka pençe içine iritan bir ajanın intraplantar uygulanmasına ve bu ajanın bulunduğu bölgede inflamasyonun kriterleri olan ödem, ısı, kızarıklık ve ağrı olusturmasına dayanır. Sıçanlarda çalışılan başlıca deneysel modeller arasında carrageenan enjeksiyonu, bradikinin, serotonin (67), histamin, dekstran, formaldehit (68,69), araşidonik asit (70,71), Brewer's yeast (*maya*) solüsyonu, egg albumin (72,73), cotton-pellet (74,75) ve siklofosfamid (76), Freund adjuvanı (öldürülmüş *Mycobacterium butyricum* süspansiyonu) (77), prostaglandin E₁ (78), formalin enjeksiyonu, kapsaisin enjeksiyonu ve artrit modelleri sayılabilir. Bu modeller arasında carrageenan en çok kullanılan inflamatuvar ağrı modelidir. İrlanda yosunu olarak da bilinen inflamatuvar bir etmen olan '*carrageenan*' kırmızı deniz yosunlarından elde edilen, lineer sülfatlanmış polisakarit ailesindedir.

2.11. Carragenan

Carragenan'ın 1930'lu yıllarda endüstriyel ölçekte ilk kez ortaya çıkısa da, M.Ö. 600 civarında Çin'de ve M.S. 400 civarında İrlanda'da jelatin özütünün besin katkı maddesi olarak kullanıldığı bilinmektedir ve halen kullanılmaktadır. Klinikte gözlemlenmiş olan inflamatuvar ağrı hallerini modellemede kullanılan bu madde, enjeksiyonundan üç saat sonra doruğa ulaşan lokalize şişlik ve ağrıya yol açar (79,80). Carrageenan deney modeli aynı zamanda antiinflamatuvar etkisi araştırılan etken maddeleri için de kullanılmaktadır (81). Carrageenan'ın neden olduğu inflamasyon ve buna bağlı gelişen hiperaljezik yanıtta periferik doku ve hücrelerden ortama salgılanan TNF- α , IL-1 ve bazı prostasiklinlerin aracı olduğu gösterilmiştir (82,83).

3. MATERYAL- METOD

Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, Süleyman Demirel Üniversitesi Deneysel Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.1. Denekler

Araştırmamıza 10-12 haftalık, Wistar-albino cinsi 55 adet erkek-dişi sıçan dahil edildi. Denekler 12 saat gün ışığı, 12 saat gece olan ve havalanma düzeneği bulunan odada (22 ± 2 °C, %70-75 nem) tutuldu. Deneklerin bulunduğu kafeslerin zemini olası ağırlı mekanik stimülasyonları minimize etmek amacıyla yumuşak tutuldu. Besin kaynağı olarak standart sıçan yemi ve çeşme suyu kullanıldı. Çalışmada deneklerin rastgele seçildiği dört deney grubu oluşturuldu.

3.2. Carrageenan Hazırlanışı

% 1'lik carrageenan solüsyonu 10 mL serum fizyolojik içerisine 100 mg carrageenan eklenerek % 1'lik carrageenan solüsyonu elde edildi. Hafif çalkalama ile carrageenan'ın su içerisinde kolayca çözüldüğü görülecektir. Elde edilen solüsyon hafif jölemsi kıvamda oldu

3.3. Grupların Oluşturulması ve İlaç Uygulamaları

Gruplar Kontrol Grubu, Lornoksikam Grubu, Ketamin Grubu ve Tramadol Grubu olarak adlandırıldı. Toplam 55 adet sıçanla yapılan çalışmada Kontrol Grubu 10 adet, diğer gruplar ise 15'er adet sıçandan oluşturuldu. Deneylerde Serum fizyolojik (% 0.9 NaCL çözücü, Salin, Adeka), Lornoksikam (Xefo 8 mg 2 mL flakon, Abdi İbrahim), Tramadol (Contramal 100 mg 2 mL ampul, Abdi İbrahim), Ketamin (Ketalar 50 mg 10 mL flakon, Pfizer) kullanıldı. Bütün ilaçların % 0,9'luk NaCL içindeki solüsyonları hazırlandı. Lornoksikam dozu 1.3 mg/kg, Tramadol ve Ketamin dozu ise 10 mg/kg olarak ayarlandı. İlaçlar intraperitoneal yoldan uygulandı. Her ilacın eşit hacimde verilebilmesini sağlamak amacıyla verilecek ilaç miktarları 0,5 mL içinde verildi.

3.4. Deney Tüpü ile Pençe Hacmi Ölçümü

İki adet deney tüpü çeşme suyu ile silme dolduruldu. Yüzey geriliminden dolayı tüpün içindeki suyun tümsek oluşturma olasılığını engellemek için suya önceden az bir miktar deterjan katılarak suyun yüzey gerilimi azaltıldı. Yüzey gerilimine bağlı hatalı ölçüm yapılması ihtimali azalmış oldu.

Deney hayvanının sağ arka pençesi, lateral malleolün hemen üzerinden, çıkmayan mürekkepli bir kalemle işaretlendi. Deney hayvanının pençesi tüpün içine işaretli yerine kadar daldırılarak tüpteki suyu taşıması sağlandı. Aynı işlem ikinci tüp için de yapıldı. Böylece ölçüm iki kez yapılmış oldu. Daha sonra 100'e kadar işaretlenmiş bir insülin enjektörü aracılığı ile bu tüp tekrar su ile dolduruldu. Tüp, silme dolduğunda tüpe insülin enjektörü aracılığı ile doldurulmuş suyun hacmi deney hayvanının pençe hacmini vermiş oldu. 2 kez yapılan ölçümün ortalaması alınarak pençe hacmi hesaplandı. Bu işlemler çalışmanın başından sonuna kadar aynı kişi tarafından yapılarak, kişisel farklılıklar en aza indirildi.

3.5. Deney Grupları ve Deneyin Yapılışı

Deney hayvanları çalışmanın amacına uygun olarak aşağıda belirtilen 4 gruba ayrıldı.

- Kontrol Grubu:** Carragenan + serum fizyolojik verilen grup (n: 10)
- Lornoksikam Grubu:** Carragenan + lornoksikam verilen grup (n: 15)
- Tramadol Grubu:** Carragenan + tramadol verilen grup (n: 15)
- Ketamin Grubu:** Carragenan + ketamin verilen grup (n: 15)

4 gruba ayrılan deneklerin hassas tartı ile ağırlıkları ölçülerek not edildi. Daha sonra bazal değerlerinin bulunması amacıyla işlemden önce arka ayak pençe hacimlerinin ölçümü gerçekleştirildi. Bu işlem sırasında tüp sağlam bir zemine sabitlenerek hareketi engellendi. Ayak pençe hacmi ölçülen sıçan, tutucunun bir eliyle sırtından sıkıca kavranarak vücut hareketleri önlendi. Tutucu diğer eliyle sıçanın arka bacağını tutarak olası ayak hareketleri ve ölçüm hataları en aza indirilmeye çalışıldı.



Şekil 1. Sıçanın sağ arka ayak pençe hacim ölçümü

Ajitasyon gösteren ya da ayağı tüpün içinde hareket eden sıçanların ölçüm işlemi sıçan sakinleştikten sonra tekrarlandı. Bazal ölçümler, her denek için ilaç verilmeden önce yapıldı. Arka ayak pençe hacmi ölçülen deneklerin üzeri çıkmayan mürekkep ile numaralandırıldı. Böylece oluşabilecek karışıklığın önüne geçilmiş oldu.

Carragenan enjeksiyonundan 15 dk. önce antiinflamatuvar etkinliği ölçülecek ilaç, intraperitoneal yoldan verildi. Arka ayak pençe hacmi ölçülen deneğin pençesinin subplantar bölgesine hazırlanan carragenan solüsyonu 0,1mL hacimde verildi. Kontrol grubunda intraperitoneal olarak serum fizyolojik (0,5 mL) verildi. Her grupta verilen ilaçların eşit hacimde olmasına özen gösterildi.



Şekil 2. Carragenan ile sağ arka pençede oluşturulan inflamasyon.

Her bir denek için sırasıyla ağırlık ölçümü, arka ayak pençe hacminin bazal değerinin ölçümü, subplantar olarak carragenan verilmesi ve hemen öncesinde ilaçların gruplarına göre intraperitoneal tatbiki işlemleri gerçekleştirildi.

Son yapılan işlemden 3 saat sonra carragenanla inflamasyon oluşturularak şişen pençelerin ölçüm işlemi gerçekleştirildi. Ölçüm sırası 3 saat önce yapılan ölçümün sırasıyla aynı olarak yapıldı. Bu işlemden 6 saat sonra ise aynı işlem aynı sıra ile tekrarlandı.

Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Arka ayak pençe hacimlerinin inhibisyon yüzdesi hesaplanarak kaydedildi.

6. saatte pençe hacmi ölçülen deneğin hemen akabinde akut faz protein değerleri için 0,5 mL kanı biyokimya tüpüne alındı. Tüplerin üzerine grupların ve hangi sıçandan alındıysa onun numarası yazıldı. Hemen sonrasında santrifüj edildi. Uygun koşullarda saklandı.

Yapılan carragenan enjeksiyonun denekte oluşturacağı ağrıyı kesmek için, analjezik verilmeyen kontrol grubuna işlemler bittikten sonra intraperitoneal yoldan lornoksikam (1,3 mg/kg) verildi.

3.6. CRP, IL-1 β , IL-6 ve TNF α 'nın Çalışılması

Çalışmalar SDÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapıldı. Alınan kan örnekleri biyokimya tüpüne konulup 20 dk. santrifüj edildikten sonra -20°C' de uygun koşullarda muhafaza edildi. CRP ölçümü için AssayMax Rat C-Reactive Protein (CRP) ELISA Kit (Plasma & Serum samples) 96 Test Kiti kullanıldı. IL-1 β ölçümü için İnvitrogen ELISA Kit Rat IL-1 β 96 Test kullanıldı.

IL-6 ölçümü için, RayBio® Rat IL-6 ELISA Kit 96 Test kullanıldı. TNF α ölçümü için İnvitrogen ELISA Kit Rat TNF α 96 Test kullanıldı.

3.7. İstatistiksel Analiz

Oluşturulan 4 grubun ağırlık değerleri, 0.saat, 3.saat ve 6.saat pençe hacim değerleri, CRP, IL-1, IL-6, TNF α değerleri arasındaki karşılaştırmalar için; nonparametrik koşullarda kullanılan ve bağımsız gruplar varyans analiz testi olan Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır.

Pençe hacim ölçülerinin 0. saat, 3. saat ve 6. saat değerlerinin grup içi karşılaştırmalarında nonparametrik koşulları sağlayan ve bağımlı gruplarda varyans analiz testi olan Friedman Testi kullanılmıştır.

Kruskal Wallis Testi ve Friedman Testi için istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Her iki testin kullanıldığı ve anlamlılık bulunduğu durumlarda Kruskal Wallis Testi için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi, Friedman Testi için ise Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon Testi kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık için sınır değer olarak $p < 0,01$ alınmıştır.

Pençe ödemlerinin inhibisyonu şu şekilde hesaplandı:

$$\% I = [1 - (dt / dc)] \times 100$$

% I: İnhibisyon yüzdesi,

dt: İlaç uygulanan gruptaki pençe ödemi değişimi,

dc: Kontrol grubundaki pençe ödemi değişimi.

4. BULGULAR

55 adet sıçanın ağırlıkları 159 – 208 gr. olarak tespit edildi.

Tablo 3. Sıçanların vücut ağırlık ortalamaları. Ort± Sd

Gruplar	Ağırlık (gr)
Kontrol (n:10)	183,4 ± 24,7
Lornoksikam (n:15)	189 ± 14,4
Tramadol (n:15)	185,8 ± 17,3
Ketamin (n:15)	194,3 ± 12,4

Sıçanların vücut ağırlıklarının ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0.389).

Tablo 4. Sıçanların arka pençe hacimlerinin 0., 3. ve 6. saatteki ortalama değerlerinin gruplara göre değerlendirilmesi

Grup	0.saat	3. saat	6. saat
Kontrol (n: 10)	97,61 ± 5,42	132,2 ± 18,04	125 ± 9,62
Lornoksikam (n: 15)	92,13 ± 18,55	117,6 ± 18,1	110,8 ± 11,48
Tramadol (n: 15)	83,86 ± 19,16	134 ± 27,95	118,4 ± 15,1
Ketamin (n: 15)	83,6 ± 16,66	123,6±13,98	108 ± 13,81
p	0,125	0,346	0,008*

- Kruskal wallis Testi ile değerlendirilen 4 grubun 0 ve 3. saat değerleri arasında anlamlı bir fark görülmedi (p > 0,05).

- Kontrol grubunun 0. saat değeri diğer gruplardan yüksekti fakat anlamlı değildi.
- Tramadol ve Kontrol grubunun 3. saat değerleri diğer iki gruptan yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Tüm grupların 6. saat değerleri arasındaki fark ise anlamlı bulundu.

Tablo 5. Grupların p değerlerinin ikili olarak karşılaştırılması ($p < 0,01$).

	0. saat	3. saat	6. saat
Kontrol- Lornoksikam	0,453	0,140	0,004 *
Kontrol- Tramadol	0,101	0,76	0,199
Kontrol- Ketamin	0,03	0,503	0,003 *
Lornoksikam- Tramadol	0,177	0,123	0,157
Lornoksikam- Ketamin	0,158	0,493	0,370
Tramadol- Ketamin	1,000	0,329	0,08

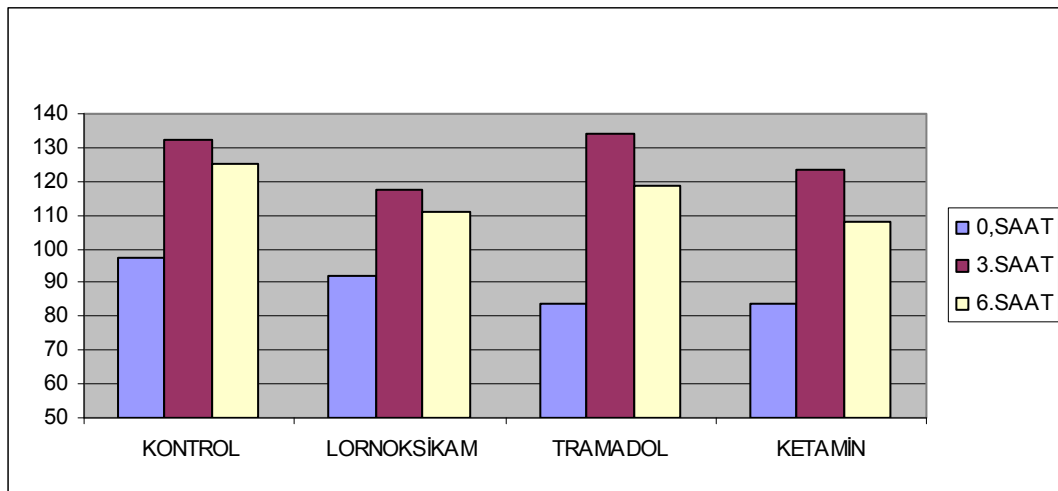
- Gruplar karşılaştırıldığında 6. saatteki pençe hacim değerlerinin $p=0,008$ bulunup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmesi üzerine, anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla gruplar her saat için ayrı ayrı ikili olarak karşılaştırıldı.
- Grupların 0. ve 3. saate ait değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Lornoksikam - Kontrol grubu karşılaştırılmasında 6. saat $p = 0,004$ olarak anlamlı bulunmuştur.
- Ketamin-Kontrol grubu karşılaştırılmasında $p = 0,003$ olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 6. Pençe hacim değişimlerinin inhibisyon yüzdesi.

Grup	dt3	3. saatteki % I	dt6	6. saatteki % I
Kontrol	34,6		27,4	
Lornoksikam	25,4	+% 26,5*	18,66	+%31,9*
Tramadol	50,13	-% 44,8	34,5	-%25,6
Ketamin	40	- %14,4	24,4	+%11*

- Hesaplanan ‘dt3’ değeri 3. saatteki pençe hacimlerinin bazal değerinden çıkarılmasıyla bulunan sonuçların aritmetik ortalamasıdır.
- 3. saatteki % I değeri ise, şu formülle ($\% I = [1 - (dt / dc)] \times 100$) hesaplanan değeri gösterir. Bu değerin pozitif olması inhibisyon olduğunu, negatif olması inhibisyon olmadığını gösterir. Yani pozitif değerde inhibisyon, pençe ödeminde azalma yüzdesi anlamına gelir. Negatif inhibisyon ise, pençe ödeminde artma olduğu anlamına gelmektedir.
- Buna göre 3. saatte lornoksikam grubunda pençe ödeminde +% 26,5’lik bir azalma sağlayarak tramadol ve ketamine göre anti-inflamatuar etkinliği daha iyi sağlamıştır.
- 3. saatte pençe ödemi tramadol grubunda bazal değerlerine göre % 44,8’lik bir artış göstermiştir. Anti-inflamatuar etkisinin diğerlerine göre daha az olduğu görölmektedir.
- 3. saatte pençe ödemi ketamin grubunda bazal değerine göre %14,4’lük bir artış gerçekleştirmiştir. Anti-inflamatuar etkisi lornoksikamdan daha az, tramaldan daha fazla gibi görönmektedir.
- 6. saatteki pençe ödemi değişimlerine baktığımızda; lornoksikam grubunda en iyi sonuçlar elde edilmiştir. Pençe ödeminde %31,9’luk azalma yaparak diğerlerinden daha iyi anti-inflamatuar etki göstermiştir. 3. saatteki % 26,5’lik azalmaya göre daha fazla azalma yaparak 6. saatte daha etkili olmuştur.

- 6. saatte ketamin pençe ödeminde kontrol grubuna göre %11'lik azalma yaparak anti-inflamatuar etki göstermiştir.
- Yine 6. saatte tramadol grubunda kontrol grubuna göre %25,6'lık artış meydana gelmiş ve bu değer 3. saate göre (% 44,8) daha az olmuştur.
- Özet olarak lornoksikam grubunda pençe ödemi hem 3. hem de 6. saatlerde azalmış ve 6. saatte daha belirgin olmuştur. Ketamin grubunda 6. saatte ödemi azaltarak etkili olmuştur. Tramadol ise, 6. saatte pençe ödemi artışını 3. saate göre azaltmıştır.



Şekil 3. Grupların 0., 3. ve 6. saatte pençe hacim değişimlerinin grafik gösterimi.

Tablo 7. Sıçanların IL-1, IL-6, CRP ve TNF α değerleri.

Grup	IL-1	IL-6	CRP	TNF α
Kontrol (n:10)	7,25±6,27	154,4±77,12	3,02±0,56	10,12±1,78
Lornoksikam (n:15)	0,72±1,17	100±14,14	2±1,03	9,3±2,52
Tramadol (n:15)	3,76±6,16	129,3±80,03	2,58±1,14	9,33±1,43
Ketamin (n:15)	2,46±5,16	104±28,8	2,41±0,66	8,82±4,13

Tablo 8. IL-1, IL-6, CRP ve TNF α değerlerinin gruplar arası kaşılaştırılması

	IL-1	IL-6	CRP	TNF α
Lornoksikam-Kontrol	0,023*	0,223	0,254	0,698
Tramadol- Kontrol	0,350	0,471	0,560	0,790
Ketamin - Kontrol	0,014*	0,102	0,724	0,751
Tramadol- Lornoksikam	0,322	0,786	0,096	0,535
Lornoksikam-Ketamin	0,859	0,676	0,085	0,818
Tramadol –Ketamin	0,466	0,555	0,760	0,836

- Tramadol, Lornoksikam, Ketamin ve Kontrol gruplarını ikili olarak karşılaştıran yukardaki tabloda p değerlerine bakıldığında:
- Tüm gruplarda en yüksek değerler Kontrol grubunda bulundu.
- IL-1 deęerleri için en yüksek deęerler Kontrol grubunda bulundu. İlaç gruplarının deęerleri Kontrol grubuna göre dūřüktü. Ancak Lornoksikam ve Ketaminde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi (0,023-0,014).
- IL-6 için en düşük değerler Lornoksikam ve Ketamin grubunda bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- CRP için en düşük değerler Lornoksikam grubunda bulundu ama anlamlı değildi.
- TNF α için en düşük değerler Ketamin grubunda bulundu. Lornoksikam ve Tramadol değerleri birbirine çok yakın idi.

5. TARTIŞMA

Akut inflamasyon, dokunun travmaya verdiği akut cevaptır. İnflamasyon ve buna bağlı gelişen ağrı klinikte çok sık karşılaşılan bir durum olup postoperatif ağrı en sık gördüğümüz inflamatuvar ağrı şeklidir. Postoperatif ağrı, kontrol kaybı, sakat kalmak ve ölüm korkusu, ekonomik ve ailesel faktörler gibi psikososyal faktörleri de içerebilir. Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen önemli bir unsurdur. Ameliyat sonrası dönemde ağrı çeken hastada, hastanede daha uzun süre kalmasını gerektirecek komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (84).

Cerrahi travma, vücut organlarının işleyişinde yaygın değişikliklere yol açmaktadır. İnflamatuvar, metabolik ve immün reaksiyonları içeren karakteristik derin fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (84). Bu cerrahi stres yanıt afferent sempatik sinir sistemleri ve biyolojik güçlü inflamatuvar mediatörlerin (sitokin) aktivasyonu yoluyla gerçekleşmektedir (5).

Deneyssel olarak oluşturulan ağrı modellerinde kullanılan analjeziklere baktığımızda genelde aynı etki mekanizmasına sahip ilaçlar birbiriyle (85) veya ilaçların farklı dozları arasında (86) karşılaştırmalar yapılmıştır. Farklı etki mekanizmasına sahip ilaçların karşılaştırıldığı literatürler de mevcuttur (87). Biz bu çalışmada farklı ilaç gruplarına mensup ilaçlardan üç tanesini karşılaştırmayı hedefledik.

Lornoksikam COX1 ve COX2'ye selektivite göstermeksizin dengeli bir inhibisyon yaparak etki gösteren NSAİİ'tir. İntravenöz yoldan verilebilmesi ayırteci özelliğidir (6). PG'ler siklooksijenaz (COX) yoluyla araşidonik asitten sentezlenirler. Spinal hipereksitabilite ve hiperalejiden sorumludurlar (89). NSAİİ'ların COX aktivasyonunun inhibisyon derecesi ve selektivitesi bu ilaçların etkinliğini belirler. 2 ayrı COX izoformu olan COX 1 ve COX 2 ratların spinal kordlarında gösterilmiştir. Daha önceki deneyssel çalışmalarda analjezik ilaçların santral kaynaklı hiperalejiye olan etkileri araştırılmıştır (90,91).

Bir NMDA reseptör blokörü olan ketaminin, deneyssel olarak oluşturulan doku hasarından sonra hiperalejiyi azalttığı bilinmektedir (7). Ketaminin preinsizyonel uygulandığı çalışmalarda postoperatif ağrının engellenmesinde etkili

olduğu gösterilmiştir. Ketamin analjezisinin en önemli özelliklerinden biri; NMDA antagonistlerindeki gibi ağrının santral algılanmasını önlemesidir. Bu mekanizma, periferik yanıklarda sekonder hiperalejiyi önlemesini, tek doz veya kısa süreli infüzyonuyla uzun süreli analjezi sağlamasını da açıklar (92).

Bu bilgiler, lornoksikam ve ketaminin antihiperaljezik ve antiinflamatuvar özelliklerinin benzer mekanizmalarla gerçekleşebileceği olasılığını düşündürmektedir (93).

Tramadol hidroklorid sentetik μ -opioid reseptör agonistidir, aynı zamanda serotonin ve norepinefrinin nöronal geri alınımını inhibe ederek monoaminerjik etkiye sahiptir (8). Tramadolün analjezik etkisinin, özellikle santral sinir sistemindeki opioid reseptörler aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmektedir (9, 10).

Sıçanlarda intaperitoneal tramadol uygulandığında, tramadolün doza bağımlı olarak lezyon bulunan ve bulunmayan sinirlerde antinosiseptif etkiye neden olduğu, analjezik etkinin lezyonlu sinirlerde daha belirgin olduğu, periferik nöropatilerde tramadolün bazı semptomları azaltabileceği belirtilmiştir. Oluşan bu etkinin naloksanla parsiyel olarak inhibe edilmesi, tramadolün etki mekanizmasında nonopioid mekanizmaların da rol oynadığını düşündürmektedir (94).

Şen S. ve ark. nın yaptığı deneysel çalışmada lornoksikamın 1.3 mg/kg dozunun etkin analjezi sağladığı ve 2.6 mg/kg dozunun analjezik etkiye katkı sağlamadığını bulmuşlar (86). Pelit T. ve ark. nın tramadol, lornoksikam ve parasetamolün antinosiseptif etkilerini karşılaştırdığı çalışmada, her ilacın 3 farklı dozunu kullanmışlar (tramadol 2.5-5-10 mg/kg, parasetamol 25-50-100 mg/kg, lornoksikam 0.65- 1.3-2.6 mg/kg) ve ED50 değerleri sırasıyla 5.202 mg/kg, 97.32 mg/kg, 1.537 mg/kg olarak hesaplanmış. İlaçların potens sırası ise lornoksikam > tramadol > parasetamol olarak bulunmuştur. (87). Apaydın ve ark. nın tramadolün antinosiseptif etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada ise tramadolün 3 farklı dozundan (2.5, 5 ve 10 mg/kg) 10 mg/kg in daha potent olduğu bulmuşlar (95).

Kawasaki ve ark.nın periferik inflamasyon varlığı ve yokluğunda ketaminin analjezik mekanizması ile ilgili yaptığı bir çalışmada, termal ağrı stimülasyonu

verilen ratlarda nosisepsiyon eşiği ölçümü yapmışlar. Unilateral intraplantar carragenan verilen ve verilmeyen ratlarda intratekal ve intra peritoneal olarak verilen ketaminin analjezik etkilerinin araştırıldığı çalışmada carragenan verilen ratlarda intraperitoneal ketaminin antinoseptif etkisinin doz bağımlı olduğunu bulmuşlar. Carragenan verilen ayakta termal uyarıya pençe çekme yanıtı anlamlı olarak azalmış bulunmuş. İntratekal ve intraperitoneal ketamin verilen ratlarda ise pençe çekme süresi doz bağımlı olarak uzamış ve farklı dozlarda (10-25-50 mg/kg) verilen ketamin en iyi nosiseptif etkiyi 50 mg/kg da göstermiş fakat doz arttıkça yan etki sıklığının da arttığını bulmuşlar(91). Yapılan literatür çalışmasında sıçanlarda inflamatuvar ağrı modelinde kullanılan ilaç dozları uygun literatürler ışığında tespit edilmiştir. Biz de çalışmamızda intraperitoneal olarak verilen dozu Lornoksikam için 1,3 mg/kg (86-89,90,92), tramadol için 10 mg/kg (8,86,93-95), ketamin için 10 mg/kg (88) olarak tespit ettik.

Deneyisel olarak akut inflamasyon oluşturduğumuz bu çalışmamızda, akut inflamasyon modelimiz Özbek H. ve Öztürk A. nın tanımladığı şekilde oluşturuldu (90). Carragenanın indüklediği inflamasyon modelinin daha önce birçok çalışmada kullanılmış olması daha etkin inflamasyon oluşturması ve kolay uygulanabiliyor olması nedeniyle çalışmamızda kullandık (71,90, 95).

Sıçanlarda oluşturduğumuz deneysel inflamasyon modelinde, carragenanla indüklenen arka ayak pençe ödeminde pençe hacimlerini değerlendirdiğimizde lornoksikam, ketamin ve tramadolün 3. saatteki anti-inflamatuvar etkilerinde birbirlerine üstünlük saptamadık (Tablo2). Deneyin 6.saatinde lornoksikam ve ketamin, tramadol ve kontrol grubuna göre daha üstün bulundu ($p < 0.05$). Fakat lornoksikam ve ketamin uygulanan gruplar arasında anlamlı fark saptamadık ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Karakaş Ö. ve ark. sıçanlarda inflamasyon ve hiperaljezi modelinde lornoksikam ve ketaminin etkilerini karşılaştırdığı çalışmada (94), carragenan ile indüklenen arka ayak ödeminden 3 saat sonra ölçülen pençe hacimleri lornoksikam ile ketamin grupları arasında ve Grup Ketamin-Lornoksikam arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ($p > 0.05$), bu gruplardaki ödem değerlerini Kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlar ($p < 0.05$). Bu durum bizim

çalışmamızla da örtüşmektedir. Karakaş Ö. ve ark.nın yaptığı çalışmada sadece 3. saatteki pençe hacimleri hesaplanmış ancak sonraki saatlerde hacim ölçümü yapılmamıştır (94). Çalışmamızdaki 6.saat pençe hacim ölçümlerinin karşılaştırdığımız ilaçların etkinliklerinin daha iyi anlaşılmasını sağladığını düşünmekteyiz. Genel olarak bu ilaçların yarılanma ömürleri 3 saatten uzundur. O yüzden etkinliklerinin 3. saatten sonra başladığını düşünebiliriz (47,48,56,59,60,64).

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) analjezik etkilerinin, periferik hücrelerin hasarlı bölgelerindeki prostaglandin (PG) sentezinin inhibisyonu üzerinden olduğu düşünülmektedir. Bianchi M. ve ark. oksikam grubundan lornoksikam, piroksikam ve meloksikamın sıçan ağrı modelinde oluşturulan hiperaljeziye etkilerini karşılaştırmışlar. Formalinle oluşturulan ağrı modelinde hiperaljeziyi önlemede yalnızca lornoksikamı etkili bulmuşlar. Bu etkinin mekanizması olarak spinal PG formasyonunun inhibisyonu öne sürmüşler. İnflamasyon sırasında hiperaljezi oluşmasının proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (85). Bu çalışma ışığında lornoksikamın analjezi sağlamada kendi grubunda etkin bir ilaç olduğunu söyleyebiliriz.

Güneş Y. ve ark nın yaptığı bir çalışmada deneysel nöropatik ağrı oluşturulan modelde tramadolün nöropatik ağrıyı azaltmada etkin olduğunu bulmuşlar (96).

Wilder-Smith ve ark. nın yaptığı çalışmada sezaryen sonrası sensitizasyon ve ağrıda tek doz tramadol ve diklofenakı karşılaştırmışlar. Birlikte veya tek başına verilen bu ilaçlarda kombinasyonun daha iyi analjezi sağladığı ve yan etkilerde de azalma sağladığı kanısına varmışlar (97).

Rawal ve arkadaşları el cerrahisi sonrası postoperatif analjezi için oral metamizol, oral tramadol ve i.v. parasetamolun etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, tramadolun diğer ilaçlara göre daha etkin analjezi sağladığını ancak yan etkilerin tramadol grubunda daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (98).

Bizim çalışmamızda ise tramadolün antiinflamatuvar etkinliği ile lornoksikam ve ketamin arasında istatistiksel anlamlılık bulunamadı. Pençe ödemi inhibisyon

yüzdesi değerleri karşılaştırıldığında ise diğerlerine göre daha az etkinlik gösterdiği görüldü.

Yine yapılan deneysel çalışmalarda da lornoksikamın kuvvetli analjezik etkinliği gösterilmiştir. Buritova ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, carrageenan sonrası inflamatuvar ekstremiteler ile ilgili spinal kord seviyesindeki aktive nöronların sayısında azalma görüldüğü söylenmiştir. Yine aynı çalışmada lornoksikam, sıçanlarda doza bağlı olarak carrageenan sonrası ayak ve diz çevresindeki ödemi ve lumbal L4-L5 segmentlerde total c-Fos-LI (c-Fosprotein-like immunoreactive) sayısını azaldığı bildirilmiştir (99).

Schmid ve ark. subanestezik dozda ketamin uygulanmasından sonra opioid ve/veya lokal anestezik kombinasyonları ile birlikte ağrı skorlarını ve postoperatif analjezik gereksinimini azalttığı ve cerrahi insizyon çevresinde hiperaljeziyi önlediğini göstermiştir. İnflamatuvar süreç başladığında ve devam ettiğinde hissedilen ağrının artması söz konusudur. NSAİ ilaçlar inflamasyonu mükemmel şekilde bloke etmektedir. NMDA reseptörlerinin de çeşitli deneysel çalışmalarda inflamasyon sürecinde rol oynadıkları kanıtlanmıştır (100).

Ketaminin preinsizyonel uygulandığı çalışmalarda postoperatif ağrının engellenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ketamin analjezisinin en önemli özelliklerinden biri; NMDA antagonistlerindeki gibi ağrının santral algılanmasını önlemesidir. Bu mekanizma, periferik yanıklarda sekonder hiperaljeziyi önlemesini, tek doz veya kısa süreli infüzyonuyla uzun süreli analjezi sağlamasını da açıklamaktadır (101).

NMDA antagonisti olarak etki gösteren ketaminin santral sensitizasyonu önlediği söylenmektedir. Ketamin 10 mg/kg kullanılan sıçanlarda carrageenan ve fentanil ile bağlı uzun dönem hiperaljezinin önlediği gösterilmiştir. Carrageenan veya fentanil enjekte edilmemiş ayakta da sekonder hiperaljeziyi önlediği gösterilmiştir (101). Bizim çalışmamızda ketaminin antiinflamatuvar etkisinin lornoksikamdan daha az olmakla birlikte ona yakın bir etki sağladığını gözlemledik.

İnflamasyon görülen dokularda NO (nitrik oksit) düzeyleri artmaktadır. Ödem formasyonu, hiperaljezi ve ağrı mekanizmalarında NO'nun katkısı olduğu

gösterilmiştir. Okuducu H. ve ark. sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan nöropatik ağrı modelinde tramadolun antinosiseptif etkisinde NO'nin rolünü ortaya koymayı amaçlayan çalışmalarında tramadolün antinosiseptif etkisinde L-arjinin/nitrik oksit rolünün olduğunu destekleyen sonuçlar elde etmişlerdir (102). Benzer olarak Omote K. ve ark. yaptıkları çalışmada formalinle oluşturdukları nosisepsiyonda NMDA aktivasyonuna NO salınımının katkısı olabileceği sonucuna varmışlardır (103).

Çalışmamızda kullandığımız ilaçların etkinlikleri çeşitli klinik çalışmalarda da araştırılmıştır. Arslan M. ve ark.nın yaptığı çalışmada lornoksikamın postoperatif ağrıda ne derece etkili olduğunu ve tramadol kullanımını ne oranda azalttığını ortaya koymayı amaçladıkları çalışmada elektif tiroid ameliyatlarında lornoksikam kullanımı; opioid ihtiyacını ve bulantı kusma oranını azaltmış, ilk analjezik gereksinim zamanını uzatmış ve postoperatif ağrı skorlarında belirgin azalma sağlamıştır. Lornoksikam verilen hastaların % 95'i, plasebo grubunda ise % 25'i ağrı kontrolü için kullanılan yöntemi mükemmel bulmuştur (104).

Işık B. ve ark. nın erişkin hastalarda ameliyat öncesi uygulanan lornoksikam ile tramadolün tonsillektomi ağrısı üzerine etkinliği değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmada ameliyat sonrası ilk 6 saatteki yan etkiler (bulantı kusma ve ameliyat sonrası kanama) bakımından gruplar arasında fark bulunmamış, 1.saat ve 2.saat ağrı skorları Tramadol grubunda Lornoksikam grubundan yüksek bulunmuştur. İlk 6 saatte ilave analjezik gereksinimi olan olgu sayısı Grup L'de Grup T'den düşük bulunmuştur. Işık B. ve ark. erişkin hastalarda, posttonsillektomi ağrısı üzerine ameliyat öncesi uygulanan 8 mg lornoksikam, 50 mg tramadolden daha etkin, yan etkileri ise benzer bulunmuştur (105).

Kemal S.Ö ve ark nın alt abdominal cerrahide intravenöz HKA yöntemi ile kullanılan tramadol, tramadol-metamizol ve tramadol-lornoksikam kombinasyonlarının postoperatif analjezik etkilerinin karşılaştırılmasının amaçlandığı çalışmada tramadol-metamizol ve tramadol-lornoksikam kombinasyonları uygulandığında, daha az yan etki ile etkin bir postoperatif analjezi sağlandığı sonucuna varılmıştır (106). Benzer şekilde Ünlügenç ve ark. majör abdominal cerrahi sonrası analjezi amacı ile tramadole ketamin veya magnezyum

eklenmesinin postoperatif analjeziyi ve hasta konforunu arttırırken tramadol ihtiyacını azalttığını belirtmişlerdir (107).

Sunshine ve ark.'nın jinekolojik cerrahi sonrası intravenöz (i.v.) olarak kullanılan lornoksikam, petidin ve tramadolün analjezik etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmanın sonucunda 8 mg lornoksikamın, 50 mg petidin ve 50 mg tramadol kadar etkili olduğunu bildirmişlerdir (108).

Çalışmamızda CRP ve inflamasyon mediyatörlerinden IL-6 ve TNF α değerlerinin karşılaştırmasında kontrol, lornoksikam, tramadol ve ketamin gruplarının karşılaştırıldığı çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. IL-1 için lornoksikam ve ketamin gruplarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğunu bulduk.

Berg J. ve ark. nın yaptığı bir çalışmada lornoksikamın COX-1/2 inhibisyonu ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF α formasyonuna etkisi araştırılmıştır. Çalışmada lornoksikamın IL-6 formasyonunu belirgin olarak azalttığı ve IL-1, IL-8 ve TNF α düzeylerini orta derecede etkilediği gösterilmiştir (109).

IL-6 ağrı ve nosisepsiyonun patofizyolojisinde önemli yere sahip bir sitokindir. Deneysel ağrı sırasında spinal kord, dorsal kök ve periferik sinirlerde düzenlemeden sorumludur. Ağrı sırasında intraselüler ve ekstraselüler mediyatörleri yönlendirmektedir. Ayrıca hayvan deneylerinde termal ve mekanik ağrı stimülüsünde IL-6 düzeyi artmaktadır (110).

Bianchi M. ve ark nın yaptığı bir çalışmada beyin omirilik sıvısında (BOS) TNF α düzeyine analjeziklerin etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada tramadolun TNF α düzeyini anlamlı derecede düşürdüğünü tespit etmişlerdir (111). Bizim çalışmamızda tramadol grubunda TNF α düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olmayan bir düşüklüğe sahipti.

Kawasaki T. ve ark. nın yaptığı çalışmada insan kanında invitro olarak ketaminin TNF α üretimine etkisi ile yapılan çalışmada ketaminin LPS'nin (lipopolisakkarit) indüklediği TNF α üretiminin 6. saatte 12. saate göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Ketaminin IL-6 ve IL-8 üretimini

baskılamasının temelinde TNF α üretimini azaltmasının olduğu da tahmin edilmiştir (112).

Taniguchi T. ve ark nın yaptığı çalışmada farklı hayvan modellerinde LPS ile indüklenen TNF α ve IL-6'nın ketamin tarafından güçlü şekilde baskılandığı ve anti-inflamatuar etkisinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (113). Bizim çalışmamızda ise ketamin grubunda IL-1 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. IL-6 ve TNF α düzeyleri ise kontrol grubuna göre anlamlı olmayan düşüklüğe sahipti.

Görüldüğü gibi çeşitli nedenlerle oluşan inflamasyon ve buna bağlı hiperaljeziyi azaltmak amacıyla deneysel ya da klinik bir çok çalışma yapılmıştır. Yine birçok çalışmada proinflamatuar mediyatörlerin kullanılan analjeziklerle ilgileri araştırılmıştır. Geniş bir yelpazede farklı sonuçlar görmekteyiz.

Deneysel olarak oluşturduğumuz bu modelde Lornoksikam ve ketaminde daha fazla olmak üzere tüm ilaç gruplarının antiinflamatuvar etkilerinin olduğunu ve bu etkilerinin benzer mekanizmalarla oluşabileceğini bulduk. IL-1 için lornoksikam ve ketamin gruplarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğunu bulduk. Tüm gruplarda CRP, IL-6 ve TNF α üzerine anlamlı etkilerine rastlayamadık.

ÖZET

Akut İnflamasyon Oluşturulan Sıçanlarda Lornoksikam, Tramadol ve Ketaminin Anti-İnflamatuar Etkinliği ve Akut Faz Protein Değerlerine Etkisinin Karşılaştırılması

Akut inflamasyon oluşturduğumuz sıçanlarda lornoksikam, tramadol ve ketaminin anti-inflamatuar etkinliği ve akut faz proteinleri (CRP, IL-1, IL-6 ve TNF α) üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Metod: Hayvan etik kurul onayı alındıktan sonra 159-208 gr Wistar-albino cinsi 55 adet sıçan rastgele dört gruba ayrıldı. Lornoksikam, tramadol, ketamin grupları 15'er kontrol grubu 10 adet sıçandan oluşturuldu. Denek pençe hacmi ölçümü için iki adet deney tüpü çeşme suyu ile silme dolduruldu. Deney hayvanının sağ arka pençesi, lateral malleolün hemen üzerinden, bir kalemle işaretlendi. Tüpün içine işaretli yerine kadar daldırılarak tüpteki suyu taşırması sağlandı. Daha sonra insülin enjektörü aracılığı ile bu tüp tekrar su ile doldurularak taşınan miktar hesaplandı. Bu ölçümler işlem öncesi, carragenan verildikten 3 ve 6 saat sonra tekrarlandı ve kaydedildi. Deneğin pençesinin subplantar bölgesine 0,1ml hacimde verilen carragenan solüsyonun enjeksiyonundan 15 dk. önce antiinflamatuvar etkinliği ölçülecek ilaç, intraperitoneal yoldan verildi. 6. saatte pençe hacmi ölçüldü ve akut faz protein değerleri için 0,5 ml kan alındı.

Bulgular: 6. saatte kontrol grubunun sıçan pençe hacmine göre lornoksikam ve ketamin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük değerler bulundu (p:0.004, 0.003). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm gruplarda CRP, IL-1, IL-6 ve TNF α değerleri daha düşük bulundu ama ketamin ve lornoksikam grubunda IL-1 değerleri anlamlı düşük bulundu (0,023-0,014).

Sonuç: Lornoksikam ve ketaminde daha düşük değerler olmakla birlikte her üç ajanın da antiinflamatuvar faaliyetleri vardır. Onlar postoperatif ağrı tedavisi için iyi bir seçim olabilirler.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon, lornoksikam, tramadol, ketamin, CRP, IL-1, IL-6, TNF α .

SUMMARY

Comparison of Anti-Inflammatory Effect and of Lornoxicam, Tramadol And Ketamine in Rats During Chemically Induced Acute Inflammation and A Their Effects on Acute Phase Protein Values.

We aimed to study the anti-inflammatory activities of lornoxicam, tramadol and ketamine in rats during acute inflammation we produced and to compare their effects on acute phase proteins (CRP, IL-1, IL-6 and TNF α).

Methods: 55 Wistar-albino rats weighing between 159 gr and 208 gr were randomly separated into four groups after the ethics committee approval obtained. Lornoxicam, tramadol and ketamine groups consisted of 15 rats, and the control group of 10 rats. Before starting the procedure, paw volume measurement of hind legs was done in order to set the basic values. Two test tubes were filled to the brim with tap water. The right hind paw of the experimental animal was marked with a pen right over the lateral malleolus. The paw was submerged to the signed level into test tube and the displaced volume of water was measured using an insulin injector. Drug, of which the antiinflammatory efficacy was to be measured, was intraperitoneally administered 15 minutes after 0.1 ml injection of carragenan solution into the subplantar area of the subject's paw. Paw volume of the subjects was measured at 6th hour, immediately afterwards, 0.5 ml blood sample was obtained to measure acute phase protein values.

Results: According control group's rat paw volumes, lornoxicam and ketamine groups had statistically significant lower values at 6th hour ($p:0.004, 0.003$). Compared with control group, all the groups had lower CRP, IL-1 β , IL-6, and TNF α values but lornoxicam and ketamine group had statistically significant low IL-1 β values(0,023-0,014).

Conclusions: Although lornoxicam and ketamine had lower values all three agent had effective antiinflammatory activities and they can be a good choice for postoperative pain management.

Key Words: Inflammation, lornoxicam, tramadol, ketamine, CRP, IL-1, IL-6, TNF α .

KAYNAKLAR

1. Erdine S, Post operatif analjezi. Ağrı sendromları ve tedavisi. İstanbul. 2003: 33-43.
2. Erdine S. Ağrı sendromları ve tedavisi.2. baskı, Gizben matbaacılık İstanbul 2003: 1-6.
3. Nast-Kalb D, Waydhas C, Gippner-Steppert C et al. Indicators of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries. J. Trauma. 1997; 42: 446-55.
4. Buunen M, Gholghesaei M, Velldkamp R, Meijer DW, Bonjer HJ, Bouvy ND. Stress response to laparoscopic surgery: a review. *Surg Endosc.* 2004;18: 1022–28.
5. Biffi W L, Moore E, Moore F A, Peterson V M. Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surgery*; 1996 Nov; 224(5): 647-64
6. Balfour JA, Fitton A. Lonoxicam: a review. *Drugs* 1996; 51: 639-57.
7. Shiomaoka M, Lida T, Ohara A. Ketamine İnhibits nitric oxide production in mouse-activated macrophage-like cells. *Br J Anaesth* 1996; 77: 238-42.
8. Lehmann K. A.: [Tramadol in acute pain] *Drugs* 1997; 53 Suppl 2: 25-33.
9. Desmeules J. A.: The tramadol option. *Eur J Pain* 2000; 4 Suppl A: 15-21.
10. Raffa R. B, Friderichs E, Reimann W, Shank P, Codd E, Vaught J L.: Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992 ; 260: 275-85.
11. Guyton AC, Hall JE. Text Book of Medical Physiology. Çeviri: Arslan A. Tıbbi Fizyoloji. 9. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 1996.: 56-60
12. Ihsak R, Hassan K: The erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, plasma fibrinogen and viscosity in chronic renal disease patients with infection, *Malays J Pathol* 1989;11: 29-31
13. Pincus MR, Abraham NZ: Interpreting laboratory results, “Henry JB: Clinical, Laboratory Diagnosis and Management by Laboratory Methods” kitabında, Saunders Co., Philadelphia (2001). S: 92-107
14. Yenen ŞO: İnfeksiyon hastalıklarında akut faz reaktanları, “Çalangu S, Eraksoy H, Özüt H: İnfeksiyon Hastalıkları ‘90-91’, Yüce Yayınları, İstanbul 1990; S: 21-42
15. Ballou SP, Kushner I: Laboratory evaluation of inflammation. In textbook of romatology. Edited by Kelley WN, Haris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB. Philadelphia: W B sounders co, 2000: 697– 703.
16. Kılınçturgay K. Enfeksiyonlara Karşı Savunma. İmmunolojiye Giriş, 3. Baskı. Tayf Ofset 1994, S: 127– 28.
17. Mızumura K. Peripheral mechanisms of hyperalgesia – sensitization of nociceptors, *Nagoya J. Med. Sci.* 1997; 60: 69-87.
18. Dray A. Inflammatory mediators of pain, *British Journal of Anaesthesia*, 1995; 75: 125-31.
19. Vanegas H. To the descending pain-control system in rats, inflammation-induced primary and secondary hyperalgesia are two different things. *Neuroscience Letters*, 2004; 361: 225-28.

20. Güç D. Enflamasyon. *Aktüel Tıp Dergisi* 1998; 3: 126–30.
21. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Inflammation and Repair. In: Robbins, Pathologic Basis of Disease. 8 th ed. WB Saunders Co., Philadelphia, 2000: p: 25-45.
22. Cotran RS, Briscoe DM. Endotelial cells in inflammation. In *Textbook of Rheumatology*, 5 th ed. Kelly W, et al (eds). WB Saunders Publishing Co., Philadelphia, 1997: p: 183-98
23. Lukacs NW, Ward PA. Inflammatory mediators, cytokines and adhesion molecules in pulmonary inflammation and injury. *Adv. Immunol* 1996; 62: 257–304.
24. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, eds. Basic Pathology, Çeviri: Çevikbaş U. *Temel Patoloji*. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 26-46
25. Kayhan Z. Ağrı. In: *Klinik anestezi*. 3.Baskı. İstanbul. Logos yayıncılık. 2004: 922-52
26. Breslow MJ: Neuroendocrine responses to surgery. In breslow MJ, Miller CF, Rogers MC editors: *Perioperative management*, St Luis, Mosby- year Book 1990. p: 48-55.
27. Bonica J. J.: Postoperatif Pain. John J. Bonica eds: *The management of pain*, Philadelphia, Lea&Febiger, 1990. p: 27-32.
28. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları: Erdine S (editör). Ağrı. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002: 20-29.
29. Dinçel A.S, Sepici V. İnflamasyonun laboratuvar değerlendirilmesi. Çev. Edt. Arasıl T. *Kelley Romatoloji*. 7. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006: 720-25.
30. Ihsak R, Hassan K: The erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, plasma fibrinogen and viscosity in chronic renal disease patients with infection, *Malays J Pathol* 1989;11: 29-31
31. Pincus MR, Abraham NZ: Interpreting laboratory results, “Henry JB: Clinical, Laboratory Diagnosis and Management by Laboratory Methods” kitabında, Saunders Co., Philadelphia 2001 s: 92-107
32. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. *T Klin J Med Sci*. 1997; 17: 65-74
33. Jaatela M. Biologic activities and mechanism of action of tumor necrosis factor- α / cachectin: *Lab invest*. 1991; 64: 724-42.
34. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In: Stites DP, Terr AI, ed *Basic and Clinical Immunology*. 1994 p: 105-23
35. Manuel SR, Jacques B, John W, Cytokines In Carl AB, Edward RA, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry* 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Company 1999; p: 541-616.
36. Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, Waldher R, Cytokines and growth factors in renal disease: *Nephrol Dial Transplant*. 1995; 10: 775-86
37. Dinarello CA. IL-1 and IL-1 antagonism, *Blood*. 1991; 77: 1627
38. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. *Review Article*. 2004; 86: 313-23.
39. Le J, Vilcek J. İnterleukin-6 multifunctional cytokine regulating immune reactions and acute phase protein response. *Lab invest*. 1989; 61: 588-602

40. Giannouids PV, Smith RM, Evane RT, Betnay MC, Guillou PJ. Serum CRP and IL-6 levels after trauma: Not predictive of septic complications. *Acta Orthop Scand*. 1998; 69: 184-88.
41. Walter L Biffel, Ernest E More, Frederick A Moore, Verlyn M Peterson. Interleukin-6 in the injured patient. *Annals of surgery*, 1996; 224: 647-64.
42. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D et al. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg*. 1992; 79: 757-60.
43. Kenny G: The perioperative use of non steroidal anti-inflammatory drugs. *Current opinion anaesthesiology*. 1991; 4 : 568-573.
44. Kurt N, Akut ve kronik yara bakımı, İstanbul. 2003 s: 17-20
45. Chrubasik J, Schulte-Moenting J, Wuest H.: Tramadol an alternative spinal analgesic. 2nd International Symposium Regional anaesthesia. Williamsburg. Virginia, USA, 1988 : 32-2.
46. Ready LM. Acute perioperative pain Miller RD ed *Anesthesia*. 5.baskı. Churchill Livingstone 2000. p: 23-50.
47. Balfour JA, Fitton A, Barradel LB. Lornoxicam: A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs* 1996; 51 (4): 639-57.
48. Pruss TP, Stroussnig H, Radhofer-Welte et al. Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assesment of lornoxicam. *Postgrad Med J* 1990; 66 Suppl. 4: S: 18-21.
49. Serpell MG, Thomson MF: Comparison of Piroxicam with pazebo in the management of pain after total hip replacement. *Br. J. Anaest.* 1989; 163: 354-56.
50. Henrik Straunstrup, Janne Ovesen. Efficacy and Tolerability of Lornoxicam versus Tramadol in Postoperative Pain. *Journal of clinical Pharmacology*, 1999; 39: 1-8.
51. Pneholm S, Forrest M, Hjorts E, Lemwingh E: Pain relief following herniotomy; a double-blind randomized comparison to plasebo, acetaminophen plus codein. *J. Clin. Phar.* 1983; 1232: 37-43.
52. Ivey KJ. Mechanism of nonsteroidal antiinflammatory drug. Induced gastric damage. *Actions of therapeutic agents*. *Am J Med* 1989; 86: 449-58.
53. Dianne RA, Campbelı RA, Cooper SA, Hall DL, Burkonghan B: Supression of postoperative pain hy preoperative administration of ibuprofen in comparison to plasebo, acetaminophen plus codein. *J. Clin Pharmacol.* 1983; 232: 37-43.
54. Warrington SJ, Levis Y. Renal and gastrointestinal tolerability of lornoxicam, and effects on haemostasis and hepatic microsomal oxidation. *Postgrad Med J* 1990; 66: Suppl. 4: p: 35-40.
55. Dayer P, Collard L, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. *Drugs* 1994; 47 (Suppl 1): 3-7
56. Scott LJ, Perr CM; Tramadol. *Drugs* 2000 Jul 60 (1): 139-76

57. Levis KS, Han NH. Tramadol: A new centrally acting analgesic. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 643-657.
58. Pedronetto S, Garini F, Mandelli V, Fucella LM: Double-blind trial of the new analgesic and antiinflammatory drug. Indroprofen in post-episiotomic pain. *Journal of International medical Research*. 1975; 3: 16-20
59. Kayaalp Oğuz S.: *Tıbbi Farmakoloji*. İstanbul, Nobel Kitabevi, 2. Baskı. 2007; s: 810.
60. Lee CR, Mc Tavish D, Sorkin EM. Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993; 46: 315-40
61. Miller RD. *Miller's Anesthesia*, 6th edition. Philadelphia, Elsevier, 2005: 815-25.
62. Liu H, Mantyh PW, Basbaum AI. NMDA receptor regulation of substance P release from primary afferent nociceptors. *Nature* 1997; 386: 721-24.
63. Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handb Exp Pharmacol* 2008; (182): 313-33.
64. Saraçoğlu A. Ketamin: Popüler Bir Keyif Verici İlaç. *Türkiye klinikleri J Med Sci* 2005; 25: 429-35.
65. Crave R, Ketamine. *Anaesthesia* 2007; 62 (Suppl. 1): 48–53.
66. Okon T. Ketamine: An Introduction for the Pain and Palliative Medicine Physician, *Pain Physician* 2007; 10: 493-500.
67. Ogonowski AA, May SW, Moore AB et al. Antiinflammatory and analgesic activity of an inhibitor of neuropeptide amidation. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1997; 280: 846-53
68. Süleyman H, Demirezer LÖ, Kuruüzüm A et al. Antiinflammatory effect of the aqueous extract from *Rumex patientia* L. roots. *Journal of Ethnopharmacology* 1999; 65: 141-48.
69. Ahmadiani A, Javan M, Semnianian S et al. Anti-inflammatory and antipyretic effect of *Trigonella foenum-graceum* leaf extract in the rat. *Journal of Ethnopharmacology* 2001; 75: 283-286.
70. Rimbau V, Cerdan C, Vila R et al. Antiinflammatory activity of some extracts from plants used in the traditional medicine of North-African countries (II). *Phytotherapy Research* 1999; 13: 128-32.
71. Carlson RP, Lynn O'Neill-D, Chang J et al. Modilation of mouse ear edema by cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors and other pharmacologic agents. *Agents and Actions* 1985; 17(2): 197-204.
72. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rats as an assay for antiinflammatory drugs. *Proceedings of The Society for Experimental Biology and Medicine* 1962; 111: 544-47.
73. Kouadio F, Kanko C, Juge Met al. Analgesic and antiinflammatory activities of an extract from *Parkia biglobosa* used in traditional medicine in the Ivory Coast. *Pytotherapy Research* 2000; 14: 635-37.
74. Santos FA, Rao VSN. Antiinflammatory and antnociceptive effects of 1,8-Cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. *Pytotherapy Research* 2000; 14: 240-44.

75. Olajide OA, Makinde JM, Okpako DT et al. Studies on the anti-inflammatory and related pharmacological properties of the aqueous extract of *Bridelia ferruginea* stem bark. *Journal of Ethnopharmacology* 2000; 71: 153-60
76. Lanhers MC, Fleurentin J, Dorfman P et al. Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties of *Euphorbia hirta*. *Planta Medica*. 1991; 57: 225-31.
77. Kasahara Y, Hikino H, Tsurufuji S et al. Antiinflammatory actions of ephedrine in acute inflammations. *Planta Medica* 1985; 4: 325-31.
78. Fecho K, Nackley Ag, Wu Y, Maixner W. Basal and carrageenan-induced pain behavior in Sprague-Dawley, Lewis and Fischer rats. *Physiology & Behavior*, 2005; 85: 177-86.
79. Loubaris N, Cros G, Serrano Jj, Boucard M. Circadian and airannual variation of the carrageenin inflammatory effect in rat. *Life Sciences*, 1983. 32(12): 1349- 54.
80. Morris, cj. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse. *Methods Mol. Biol.*, 2003; 225: 115-21.
81. Loram Lc, Fuller A, Fick Lg, Cartmell T, Poole S, Mitchell D. Cytokine profiles during carrageenan-induced inflammatory hyperalgesia in rat muscle and hind paw. *J Pain*, 2007; 8(2): 127-36.
82. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neuroscience Letters*, 2004; 361: 184-87.
83. Kennedy BC, Hall GM. Neuroendocrine and inflammatory aspects of surgery: do they affect outcome? *Acta Anaesthesiol Belg* 1999; 50: 205–9.
84. Buunen M, Gholghesaei M, Velldkamp R, Meijer DW, Bonjer HJ, Bouvy ND. Stress response to laparoscopic surgery: a review. *Surg Endosc*. 2004; 18: 1022–28
85. Bianchi M, Panerai AE. Effects of lornoxicam, piroxicam and meloxicam in a model of thermal hindpaw hyperalgesia induced by formalin injection in rat tail. *Pharmacol Res* 2002; 45: 101–15.
86. Şen S, Dost T, Aydın O N. Lornoksikamın 2 farklı dozunun nitrogliserinle kombinasyonunun sıçanlarda akut ağrı üzerine etkisi. *Ağrı Dergisi*. Yıl: 2005; Cilt: 17 Sayı: 4 s: 47-52.
87. Pelit T, Gül F, Subaşı D, Ekinci O, Aydın N, Gören Z. Viseral ağrı oluşturulmuş farelerde intraperitoneal uygulanan lornoksikam, tramadol ve parasetamolün antinörosetif etkileri. *TARK* 2009. Bildiri; S : 33.
88. Bianchi M, Panerai AE. Antihyperalgesic effect of tramadol in the rat. *Brain Res* 1998; 797: 163-6.
89. Shiomaoka M, Lida T, Ohara A. Ketamine inhibits nitric oxide production in mouse-activated macrophage-like cells. *Br J Anaesth* 1996; 77: 238-42
90. Özbek H, Öztürk A. Antiinflatuvar etkinliğin ölçülmesinde kullanılan yöntemler; *Van Tıp Dergisi* 2003; 10(1): 23-28.
91. Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Ogata J, Inoue Y, Shigematsu A, Ketamine Suppresses Proinflammatory Cytokine Production in Human Whole Blood In Vitro; *Anesth Analg* 1999; 89: 665–9
92. Biell G, Bianchi M. Facilitation of spinal sciatic neuron responses to hindpaw stimulation after formalin injection in the rat tail. *Exp Brain Res* 1999;126: 501-8.

93. Oba S, Atalan G. Lornoksikamın farelerde preemtif analjezik etkinliği Şişli Etfal Eğitim ve Arş. Hst. Anesteziyoloji (Uzmanlık Tezi): 2007 s: 42.
94. Karakaş Ö, Canbay Ö, Çelebi N, Şahin A., Karagöz A H, Aypar Ü. Sıçanlarda inflamasyon ve hiperaljezi modelinde lornoksikam ve ketaminin etkileri. Türk Anest Rean Der Dergisi 2007; 35: 227-34.
95. Apaydin S, Uyar M, Karabay N U, Erhan E, Yegül I, Tuğlular I: The antinociceptive effect of tramadol on a model of neuropathic pain in rats. Life Sci 2000; 66: 1627-37
96. Güneş Y, Mert T, Dağlıoğlu YK, Özbek H, Günay I, Özcengiz D. Deneysel siyatik sinir hasarının rejenerasyonunda tramadolün etkisi. Ağrı Dergisi; 17:1, 2005 s: 33-38.
97. Wilder-Smith CH, Hill L, Dyer RA, Torr G, Coetzee E. Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single im doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. Anesth Analg 2003; 97(2): 526-33
98. Rawal N, Allvin R, Amilon A, Ohlsson T, Hallén J. Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol, and paracetamol. Anesth Analg 2001; 92(2): 347-51.
99. Buritova J, Besson JM. Dose-related anti-inflammatory/ analgesic effects of lornoksikam: a spinal c-fos protein study in rat. Inflamm. Res 1998; 47(1): 18-25.
100. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low dose ketamine in management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. Pain 1999; 82: 111-25
101. Rivat C, Laulin JP, Corcuff JB, Celerier E, Pain L, Simonnet G. Fentanyl enhancement of cargeenan-induced long-lasting hyperalgesia in rats: Prevention by the Nmethyl-d-aspartate receptor antagonist ketamine. Anesthesiology 2002; 96: 381-91.
102. Okuducu H, Önal S.A. Nitrik oksit, tramadolün antinosiseptif aktivitesinde yer almakta mıdır ?. Ağrı Dergisi; Yıl: 2005 Cilt: 17 Sayı: 4 s: 31-40.
103. Omote K, Kawamata T, Kawamata M, Nakayama Y, Hazama K, Namiki A. Activation of Peripheral NMDA-Nitric Oxide Cascade in Formalin Test. American Society of Anesthesiologists, 2000; 93: 173-8
104. Arslan M, Tuncer B, Babacan A, Taneri F, Karadenizli Y, Onuk E, Ege E. Postoperative analgesic effects of lornoxicam after thyroidectomy: A placebo controlled randomized study. Ağrı 2006; 18:2p: 27-34.
105. Işık B, Arslan M, Özsoylar Ö, Akçabay M. Effects of preoperative lornoxicam versus tramadol on postoperative pain and adverse effects in adult tonsillectomy patients: AĞRI 2009; 21(3): 113-20.
106. Kemal S Ö, Şahin Ş, Apan A. Postoperatif ağrı tedavisinde intravenöz hasta kontrollü analjezi yöntemi ile kullanılan tramadol, tramadol-metamizol ve tramadol-lornoksikamın karşılaştırılması. Ağrı, 19:4, 2007: 24-32.
107. Ünlüenç H ve ark.: A comparative study on the analgesic effect of tramadol, tramadol plus magnesium, and tramadol plus ketamine for postoperative pain management after major abdominal surgery Acta Anaesthesiol Scand. 2002 Sep; 46(8): 1025-30
108. Sunshine A, Roure L et al.: Analgesic efficacy of piroxicam in the treatment post operative pain. American Journal of Medicine. 1998; 84: 16-22.

109. Berg J, Fellier H, Christoph T, Grarup J, Stimmeder D. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro. *Inflamm Res.* 1999 Jul; 48(7): 369-79.
110. Raf F D J, Kris C V, Theo F, Leo H. Boonj The Role of Interleukin-6 in Nociception and Pain; *Anesth Analg* 2003; 96: 1096–103.
111. Bianchi M., Martucci C, Ferrario P, Franchi S, Sacerdote P Increased Tumor Necrosis Factor- α and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs; *Anesthesia & Analgesia*; April 2007 Vol. 104, No. 4.
112. Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Ogata J, Inoue Y, Shigematsu A, Ketamine Suppresses Proinflammatory Cytokine Production in Human Whole Blood In Vitro; *Anesth Analg*, 1999; 89: 665-9.
113. Taniguchi T, Takemoto Y, Kanakura H, Kidani Y, Yamamoto K: The dose-related effects of ketamine on mortality and cytokine responses to endotoxin-induced shock in rats. *Anesth Analg* 2003; 97: 1769–72