

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**TAVŞAN DİZ EKLEMİNE ENJEKTE EDİLEN DEKSKETOPROFEN
TROMETAMOLÜN HİSTOPATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. GÜLÇİN HACİBEYOĞLU**

KONYA - 2013

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**TAVŞAN DİZ EKLEMİNE ENJEKTE EDİLEN DEKSKETOPROFEN
TROMETAMOLÜN HİSTOPATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. GÜLÇİN HACİBEYOĞLU

DANIŞMANI: Yrd. Doç. Dr. TUBA BERRA SARITAŞ

KONYA - 2013

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU'na, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ'ye, Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN'a, Prof. Dr. Alper YOSUNKAYA'ya, Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ'ye, Prof. Dr. Aybars TAVLAN'a, Prof. Dr. Cemile ÖZTİN ÖGÜN'e, Doç. Dr. Atilla EROL'a, Doç. Dr. Ahmet TOPAL'a, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR'a, Yrd. Doç. Dr. Hale BORAZAN'a, Yrd. Doç. Dr. Alper KILIÇARSLAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Funda GÖK'e, bu dönemde desteğini hiç esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra SARITAŞ'a ve eşi Doç. Dr. Kadir SARITAŞ'a, uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, ameliyathane, reanimasyon ünitesi ve algolojide görevli hemşire, teknisyen ve yardımcı personel arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Bu zorlu süreçte yardımları ve dualarıyla her daim yanımda olan canım annem, babam, kardeşlerim ve ailemin tüm diğer bireyleri iyi ki varsınız. Sevgili eşim Mehmet ve canım kızım Ceren benim için yapmış olduğunuz fedakarlıkların değerini bilemezsiniz, sizi çok seviyorum.

Eylül 2013

Dr.Gülçin HACİBEYOĞLU

ÖZET

TAVŞAN DİZ EKLEMİNE ENJEKTE EDİLEN DEKSKETOPROFEN TROMETAMOLÜN HİSTOPATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI, GÜLÇİN HACİBEYOĞLU, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2013

Amaç: Biz bu çalışmayı deksketoprofen trometamolün tavşan diz eklemine direkt enjeksiyonu sonrası sinoviya ve eklem kıkırdağı üzerine yapabileceği muhtemel histopatolojik etkileri ve bunun biyokimyasal yansımalarını araştırmak amacıyla yaptık.

Yöntem: Çalışmaya sağlık kontrolünden geçirilmiş, 3-4 aylık ve 3-4 kg' yi geçmeyen 24 adet Yeni Zelanda tavşanı dahil edildi. İlk gün, tüm tavşanlardan biyokimyasal parametreler için giriş kanı alındı ve sonra tavşanlar rastgele 9 adet K (kontrol grubu, n=9) ve 15 adet Ç (çalışma grubu, n=15) grupları olarak ikiye ayrıldı. K grubundaki tavşanların sağ diz eklemlerine 0,25 ml serum fizyolojik sol diz eklemlerine ise 0,50 ml serum fizyolojik enjekte edildi. Ç grubundaki tavşanların sağ dizlerine 0.25 ml (6,25 mg) deksketoprofen trometamol, sol diz eklemlerine ise 0.50 ml (12,5 mg) deksketoprofen trometamol enjekte edildi. Sonra K grubu K1, K2 ve K3 olarak rastgele 3'erli 3 gruba ve Ç grubu da Ç1, Ç2 ve Ç3 olarak rastgele 5'erli 3 gruba ayrıldı. 1. gün K1 ve Ç1 gruplarından, 2. gün K2 ve Ç2 gruplarından, 10. gün K3 ve Ç3 gruplarından histopatolojik inceleme için doku örnekleri ve biyokimyasal parametreler için venöz kan örnekleri alındı. Doku örnekleri, 2 ayrı patolog tarafından incelendi ve dokulardaki histopatolojik değişiklikler semikantitatif yöntemle sınıflandırıldı. Tüm kan örnekleri eksi 18 derecede saklandı ve daha sonra tüm kan örneklerinde IL-1, IL-6, TNF- α ve CRP çalışıldı.

Bulgular: Kontrol ve çalışma gruplarında yapılan histopatolojik incelemede alınan örneklerin hiçbirinde yıkım tespit edilmedi. Biyokimyasal sonuçlarda ise gruplar arası değerlendirmede tek başına IL-6 yüksekliği tespit edildiğinden klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünüldü. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde K1 grubunda giriş günü TNF- α değerleri 1.güne göre, Ç3 grubunda ise 10.gün IL-6 ve CRP değerleri giriş gününe göre yüksekti. Ancak bu değerlerdeki yüksekliklerin hiçbirini histopatolojik değerlendirme sonuçları desteklememektedir.

Sonuç: Deksketoprofen trometamolün tavşan eklem kıkırdağında histopatolojik yıkım yapmadığını, biyokimyasal parametrelerdeki yüksekliklerin tek başına klinik açıdan anlamlı olmadığını düşünmekteyiz. Ancak ajanın insanlarda intraartiküler kullanımı öncesi daha fazla toksikolojik çalışma yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: tavşan, intraartiküler, deksketoprofen trometamol, IL-1, IL-6, TNF- α ,

CRP

ABSTRACT

THE DETERMINATION OF HISTOPATHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL EFFECTS OF DEXKETOPROFEN TROMETAMOL INJECTION INTO THE RABBIT KNEE JOINT, GÜLÇİN HACİBEYOĞLU, MEDICAL SPECIALTY DISSERTATION, KONYA, 2013

Aim: This study was conducted in order to investigate possible histopathological effects and biochemical reflections of dexketoprofen trometamol on synovial and articular cartilage after being directly injected into rabbit's knee joint.

Methods: 24 medically checked-up New Zealand rabbits with 3-4 months of age and weighting 3-4 kg at most have been included in the study. On the first day, input blood was drawn from all rabbits for biochemical parameters, and then the rabbits were divided into two groups randomly, 9 for K (control group, n=9) and 15 for Ç (study group, n=15). The rabbits in Group K were given injections of 0.25 ml of physiological saline solution in their right knee joints, and 0.50 ml of physiological saline solution in left knee joints. The rabbits in Group Ç were given injections of 0.25 ml (6.25 mg) of dexketoprofen trometamol in their right knees, and 0.50 ml (12.5 mg) of dexketoprofen trometamol in their left knee joints. Next, Group K was divided into three 3-membered groups; namely K1, K2, and K3; and Group Ç into three 5-membered groups; Ç1, Ç2, and Ç3. Tissue samples for histopathological examination and venous blood samples for biochemical parameters were drawn from K1 and Ç1 on the first day, from K2 and Ç2 on the second day, and from K3 and Ç3 on the tenth day. Tissue samples were examined by 2 different pathologists, and histopathological changes in tissues were classified semi-quantatively. All blood samples were stored in -18°C, and IL-1, IL-6, TNF- α and CRP were studied on all blood samples.

Results: The samples drawn during the histopathological examination of control and study groups did not present any deterioration. Since in the evaluation between groups regarding biochemical results high levels of IL-6 was detected exclusively, it is considered to be insignificant. When the groups are evaluated in themselves, first TNF- α values are higher than day one values in group K1 and day ten IL-6 and CRP values are higher than first values in group Ç3. None of the increases in these values are supported by histopathological evaluation results.

Conclusion: Consequently, we suppose that dexketoprofen trometamol does not cause histopathological deterioration in articular cartilage of rabbits, and the increases in biochemical parameters exclusively are not significant clinically. However, it is our

opinion that more toxicological studies should be conducted before intraarticular use of the agent in humans.

Keywords: rabbit, intraarticular, dexketoprofen trometamol, IL-1, IL-6, TNF- α , CRP

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa No |
|---|----------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| ÖZET..... | ii |
| ABSTRACT..... | iii |
| İÇİNDEKİLER | v |
| TABLolar ŞEKİLLER, RESİMLER, GRAFİKLER DİZİNİ | vi |
| KISALTMALAR ve SİMGELER..... | vii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| 3. MATERYAL VE METOD..... | 32 |
| 4. BULGULAR..... | 37 |
| 5. TARTIŞMA..... | 43 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 55 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 56 |

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Ağrı Sınıflaması

Tablo 2.2. NSAİİ'nin Sınıflandırması

Tablo 2.3. Sitokinlerin sınıflandırılması

Tablo 3.1. Eklem yıkımlanmasının derecelendirilmesi.

Tablo 4.1. Grupların kırkırdak doku histopatolojik grade sonuçları.

Tablo 4.2. Grup Kontrol 1 ve Grup Çalışma 1 giriş ve 1. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort±SD)

Tablo 4.3. Grup Kontrol 1 ve Grup Çalışma 1 giriş ve 1. gün biyokimya sonuçlarının grup içi istatistiksel anlamlılık (p) değerleri

Tablo 4.4. Grup Kontrol 2 ve Grup Çalışma 2 giriş ve 2. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort±SD)

Tablo 4.5. Grup Kontrol 2 ve Grup Çalışma 2 giriş ve 2. gün biyokimya sonuçlarının grup içi istatistiksel anlamlılık (p) değerleri.

Tablo 4.6. Grup Kontrol 10 ve Grup Çalışma 10 giriş ve 10. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort±SD)

Tablo 4.7. Grup Kontrol 10 ve Grup Çalışma 10 giriş ve 10. gün biyokimya sonuçlarının grup içi istatistiksel anlamlılık (p) değerleri

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. Nosiseptörler

Resim 2.2. Spinal kord arka boynuz

Resim 2.3. Rostral merkezler ve ağrılı uyarının izlediği yol

Resim 2.4. Nörojenik enflamasyon

Resim 2.5. Kondrositlerin laküna içindeki yerleşimleri

Resim 2.6. Kondrositleri çevreleyen ekstrasellüler matriks

Resim 3.1. İnsülin enjektörü ile intraartiküler enjeksiyon

Resim 3.2. Kırkırdak ve doku örneklerinin alınışı

Resim 3.3. Eklem tekniğine uygun bir şekilde suture edilerek kapatılması

Resim 4.1. Grup K1 Sol Eklem (a), Grup Ç1 Sol Eklem (b)

Resim 4.2. Grup K2 Sağ Eklem (a), Grup Ç2 Sağ Eklem (b)

Resim 4.3. Grup K3 Sağ Eklem (a), Grup Ç3 Sağ Eklem (b)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Araşidonik asit metabolizması

Şekil 2.2. Deksketoprofen trometamolün kimyasal ve üç boyutlu yapısı

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. Grup Kontrol 1 ve Grup Çalışma 1 giriş ve 1. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort±SD)

Grafik 4.2. Grup Kontrol 2 ve Grup Çalışma 2 giriş ve 2. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort±SD)

Grafik 4.3. Grup Kontrol 10 ve Grup Çalışma 10 giriş ve 10. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort±SD)

KISALTMALAR ve SİMGELER

| | |
|--------------------------------|---|
| ACTH | : Adrenokortikotropik hormon |
| APAF-1 | : Apoptoz proteaz aktive edici faktör-1 |
| ASA | : Amerikan Anesteziyologlar Cemiyeti |
| ATP | : Adenozin-tri-fosfat |
| c-AMP | : Siklik adenozin-mono-fosfat |
| CGRP | : Kalsitonin ile ilişkili peptid |
| COX | : Siklooksijenaz |
| CRP | : C- reaktif protein |
| eNOS | : Endotelial nitrik oksit sentaz |
| FDA | : Food and Drug Administration |
| GABA | : Gama-amino bütirik asit |
| GAG | : Glikozaminoglikan |
| G-CSF | : Granülosit koloni stimüle eden faktör |
| GİS | : Gastrointestinal sistem |
| HRP | : Horse Radish Peroksidaz |
| IASP | : Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği |
| IFN-γ | : İnterferon gama |
| Ig | : İmmünglobulin |
| IGF | : İnsülin benzeri büyüme faktörü |
| IL | : İnterlökin |
| IL-1 Ra | : İnterlökin-1 reseptör antagonisti |
| iNOS | : İndüklenebilir nitrik oksit sentaz |
| kDa | : Kilo dalton |
| KKY | : Konjestif kalp yetmezliği |
| M-CSF | : Monosit-makrofaj koloni stimüle eden faktör |
| NO | : Nitrik Oksit |
| NSAİİ | : Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar |
| PAS | : Periodik asid schiff |
| PCA | : Hasta kontrollü analjezi |
| PCNA | : Proliferatif hücre nükleer antijeni |
| PG | : Prostaglandin |
| PMNL | : Polimorfonükleer lökositler |
| RA | : Romatoid Artrit |
| RİVA | : Rejyonel intravenöz anestezi |
| RNA | : Ribonükleik asit |
| SCF | : Stem cell factor |
| SF | : Serum fizyolojik |
| SLE | : Sistemik lupus eritematozus |
| SMT | : Spinomezensefalik Yol |
| SPSS | : Statistical Package for Social Sciences |
| SRT | : Spinoretiküler Yol |
| STT | : Spinotalamik Yol |
| TACE | : TNF- α konverting enzim |
| TGF | : Transforming growth faktör |
| TMB | : Tetra Metil Benzidin |
| TNF-R | : TNF reseptörleri |
| TNF-α | : Tümör Nekroz Faktör- alfa |
| VAS | : Vizüel Analog Skor |
| WDR | : Wide Dynamic Range |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Eklem ağrısı; eklem kıkırdağı, menisküsler ve sinoviyuma ait post-travmatik ya da enflamatuar problemleri bulunan hastalarda sık görülen bir şikayettir. Eklem içindeki patolojik dokunun çıkarılması bu hastalarda sık uygulanan bir prosedürdür (McLain ve Weinstein 2006). Bu amaçla uygulanan artroskopik cerrahinin son yıllarda giderek yaygınlaşması beraberinde postoperatif hasta konforu konusunu gündeme taşımıştır. Özellikle erken postoperatif dönemde hastanın ağrı hissetmek istememesi ve dolayısıyla oluşacak konforun postoperatif morbidite üzerindeki olumlu etkileri göz ardı edilmemelidir. Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini etkileyen bir unsurdur.

Postoperatif ağrı tedavisinde uygulamada farklı yöntemler uygulanır. Bölgesel yöntemler arasında yer alan intraartiküler enjeksiyonla etkili bir analjezi sağlanırken aynı zamanda daha az sistemik yan etki görüldüğünden artroskopik uygulamalardan sonra bu yöntem sıklıkla tercih edilmektedir. Bu amaçla lokal anestezi, opioidler, nonsteroid antiinflatuarlar gibi pek çok ilaç kullanılmaktadır.

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar cerrahi alanda ağrıya yol açan inflamatuvar mediatörleri baskılayarak postoperatif analjezi sağlarlar. Bu ilaç grubunun tek başlarına ya da lokal anestezi ve opioidlerle kullanıldıklarında postoperatif analjezik etkileri, eklem kıkırdağı ve sinoviya üzerine etkilerine dair pek çok çalışma yapılmıştır. Yeni kuşak nonsteroid antiinflatuar ilaçlardan olan deksketoprofen trometamolün postoperatif analjezi amaçlı kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle parenteral formuna ulaşılabildikten sonra kullanım sahası genişlemeye başlamıştır. Literatürde deksketoprofen trometamolün pek çok farklı cerrahi prosedürde analjezik etkisini, bu etkilerin diğer analjeziklere üstünlüğünü, yan etki profilini araştıran çok sayıda çalışma mevcut iken intraartiküler kullanımını ve bu kullanımın yan etkilerini araştıran çalışma çok az sayıdadır. İntraartiküler kullanımının inflamasyon parametreleri üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya ise literatürde rastlanmamıştır.

Biz bu çalışmada, intraartiküler olarak uygulanan deksketoprofen trometamolün tavşan diz eklemi üzerine yapabileceği histopatolojik etkileri ve bu etkilerin biyokimyasal yansımalarını belirlemeyi amaçladık. Araştırmamızın sonuçlarının deksketoprofen trometamolün insanda intraartiküler kullanılabilmesi için yapılacak yeni çalışmalara ışık tutacağını düşünüyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

Ağrı hastaları doktora getiren en sık semptom olup hemen her zaman patolojik bir süreci gösterir. Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği'nin (IASP) tanımına göre ağrı hoş olmayan gerçek veya potansiyel doku hasarı veya tehdidi ile birlikte bulunan, duyuşsal ve hissi deneyimdir (Raj 2000, Kayhan 2004, Aşık 2010).

2.2. Nosisepsiyonun Tanımı

Nosisepsiyon terimi nosi'den (Latince zarar veya yaralanma) gelir, travmatik veya noksius uyarıya nöral yanıtı tanımlamak için kullanılır. Nosisepsiyon tam olarak doku hasarı ve ağrı algılaması arasında oluşan karmaşık bir dizi elektrokimyasal olayın tümünü birden tanımlar (Katz 1993). Nosisepsiyon dört fizyolojik olayı içerir:

1. Transdüksiyon; sensoriyal sinir uçlarında noksius uyarımının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.
2. Transmisyon; ilgili yapılardaki bilginin santral sinir sistemine iletilmesidir.
3. Modülasyon; transmisyon iletilsinin inen nöral yollar ile azaltılmasıdır.
4. Persepsiyon; transmisyon, transdüksiyon ve modülasyonun birlikte subjektif, emosyonel ve kişisel psikolojik özellikler ile etkileşerek ağrının algılanmasının sağlandığı son aşamadır (Fields 1987).

2.3. Ağrının Sınıflandırılması

Nesnel doğasından dolayı ağrıyı sınıflandırmak güçtür. Pek çok sınıflama sistemi kullanılmıştır ancak bu sistemlerin hiçbiri sürekli ve sabit olamamaktadır. Sınıflandırmada en önemli gereksinim pratiklidir. En sık kullanılan sınıflandırma ise aşağıda Tablo 2.1'de gösterilmektedir (Raj 2000).

Tablo 2.1. Ağrı Sınıflaması

| Nörofizyolojik Sınıflandırma | Süreye Bağlı Sınıflandırma | Etyolojik Sınıflandırma | Bölgesel Sınıflandırma |
|---|----------------------------|--|---|
| Nosiseptif Ağrı Somatik Ağrı Visseral Ağrı Merkezi Nöropatik Ağrı Periferik Nöropatik Ağrı Psikojenik Ağrı | Akut Ağrı Kronik Ağrı | Kanser Ağrısı Postherpetik Nevralji Orak Hücre Anemisine Bağlı Ağrı Artrit Ağrısı | Baş Ağrısı Yüz Ağrısı Bel Ağrısı Pelvik Ağrı |

2.3.1. Nosiseptif Ağrı

Fizyopatolojik olayların nosiseptörleri uyarmasına bağlı olarak ortaya çıkan ağrıdır (Korfalı 2003). Nosiseptif ağrı somatik ve visseral ağrı olarak iki alt gruba ayrılır.

2.3.1.1 Somatik Ağrı

Yunanca'da vücut anlamına gelen somatik kelimesi vücudun bütün dokularından gelen somatosensoryel uyarıları içerir. Somatik ağrı da kendi içinde yüzeysel ve derin olarak iki alt gruba ayrılır. Yüzeysel somatik ağrı cilt, subkütanöz dokular ve müköz membranlardan kaynaklanır. Keskin, iyi lokalize, batma, yanma ve oyulma hissi olarak tanımlanır. Derin somatik ağrı kaslar, tendonlar, eklemler veya kemiklerden kaynaklanır. Künt, sızlama şeklinde ve daha az lokalize edilebilir karakterdedir (Morgan 2008).

2.3.1.2 Visseral Ağrı

Bir iç organ veya onun kılıfının hastalığı veya fonksiyon bozukluğu kaynaklıdır. Künt, yaygın, lokalizasyonu güç olup yansıyan tipte olabilir. Genellikle bulantı, kusma, kan basıncı ve kalp hızında değişikliklere neden olan anormal otonomik aktivite ile birliktedir (Kayhan 2004, Morgan 2008).

2.3.2 Nöropatik Ağrı

Nörolojik bir yapı ve/veya işlevin değişmesi ile ortaya çıkar. Nosiseptif ağrıdan en önemli farkı sürekli bir nosiseptif uyarının bulunmamasıdır. Santral veya periferik kökenli olabilir (Raj 2000).

2.3.3 Akut Ağrı

Daima nosiseptif nitelikte olup vücuda zarar veren bir olayın varlığını gösterir ve duyuşsal, algısal ve emosyonel deneyimlere verilen otonomik, psikolojik, emosyonel ve davranışsal cevapları içerir. Postoperatif ağrı akut ağrıya en iyi örnektir (Kayhan 2004).

2.3.4 Kronik Ağrı

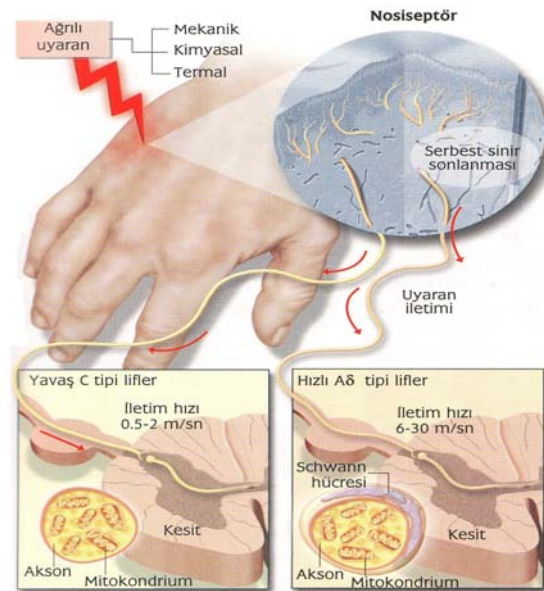
Ağrı neden olan hastalık veya hasarın iyileşme süreci ötesinde devam ederse kronik ağrı olarak kabul edilir. Bu süre 1-6 ay arasında değişir. Kronik ağrıda periferik nosisepsiyon santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır ve bu süreçte psikolojik ve çevresel faktörler de rol oynar (Morgan 1998, Kayhan 2004).

2.4. Ağrı Nörofizyolojisi

1965 yılında Melzack ve Wall'un kapı kontrol teorisini ileri sürmeleri ile birlikte ağrı nörofizyolosinde önemli bir devrim gerçekleşmiş ve merkezi sinir sisteminin rolü önem kazanmıştır (Koltka 2004). Nosisepsiyon aşamalarının gerçekleştiği alanlara göre nöroanatomi 4 bölümde incelenebilir.

2.4.1. Nosiseptörler

Nosiseptif sürecin başlangıcı olan primer afferent nosiseptörler mekanik, termal ve kimyasal uyarılara yanıt veren sinir uçlarıdır (Resim 2.1). Bazıları tek tip stimulusla (yüksek eşikli mekanoseptörler), bazıları ise birden fazla tip stimulusla (polimodal nosiseptörler) uyarılırlar (Katz 1993, Heavner 2000, Byers 2001). Normalde uyarılması çok zor olan ve sessiz "silent" nosiseptör olarak adlandırılan grup ise enflamasyon gibi bir etki ile duyarlılaşırlar ve kolaylıkla uyarılacak hale gelirler (Schaible 1988). Periferik sinirler A (alt grupları α , β , δ ve γ), B ve C olarak sınıflanırlar. A ve B lifleri miyelinli, C lifleri ise miyelinsizdir. Nosiseptörler A- δ ve C liflerinin uçlarıdır. A- δ lifleri uyarıldıkları tipe göre mekanik veya termal nosiseptör adını alır ve keskin, iğneleyici, iyi lokalize edilen karakterde ağrı oluşur. C liflerinin uçları olan polimodal nosiseptörler ise şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarımlarla aktive olur ve künt, yaygın bir ağrı oluşur (Katz 1993, Heavner 2000).



Resim 2.1. Nosiseptörler (Ağrı Miniatlas 2005, 19)

2.4.3. Nosiseptif İletimin Seyrettiği Çıkan Nosiseptif Yollar

Temel olarak ağrı iletimi spinal kordun anterolateral kadranında sürer (Katz 1993, Heavner 2000, Terman 2001, Chudler 2001). En önemli nosiseptif ileti yolu spinotalamik yoldur.

2.4.3.1. Spinotalamik (STT) Yol

Lamina I, V, VII ve VIII nöronlarından köken alır. Talamusa yaklaşırken medial ve lateral olarak iki bölüme ayrılır. Lateral STT aksonlarının çoğunun kökeni Lamina I ve WDR nöronları olan Lamina V'den kaynaklanır. Bu aksonlar lateral talamus ile sinaps yapar ve uyarının lokalizasyonu ve karakterinin algılanması ile ilgilidir. Medial STT aksonlarının kaynağı Lamina VII ve VIII dir. Bu aksonlar medial talamus, beyin sapı retiküler formasyon ve periaquaduktal gri maddeye uzanır ve ağrıya karşı uyanıklık ve otonomik yanıtlar ile ilgilidir (Katz 1993, Heavner 2000, Terman 2001, Chudler 2001).

2.4.3.2. Spinoretiküler (SRT) Yol

Lamina I, V ve VII'den kaynağını alır. Aksonlar STT ile karışarak bilateral beyin sapı retiküler formasyonda sonlanır. Ağrı algılamasının affektif/motivasyonel yönü ile ilişkilidir (Katz 1993, Terman 2001, Chudler 2001).

2.4.3.3. Spinomezensefalik (SMT) Yol

Lamina I ve V deki nosiseptif projeksiyon nöronları spinoretiküler yola çok yakın seyrederek mezensefalik periaquaduktal gri cevhere yükselir. Bu yolun nosisepsiyon bakımından önemi buradaki analjezik etki sağlayan enkefalinerjik nöronların varlığıdır. SMT, SRT ve orta önbeyin demetleri bazen birlikte seyrederek ve bu yol spinoretikülotalamik yol olarak adlandırılır. Bu yoldaki lifler hipotalamus paraventricüler çekirdeğine ulaşır. Bu nedenle cerrahiye ve ağrıya yönelik nöroendokrin yanıtla ilişkilidir (Yaksh 1988, Katz 1993, Heavner 2000, Terman 2001).

2.4.4. Rostral Merkezler

Rostral merkezleri dört ana başlık altında inceleyebiliriz (Resim 2.3).

2.4.4.1. Retiküler Formasyon

Motor, sensoriyel ve otonomik fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan derinde yerleşmiş bir ağıdır. Spinal korddan medulla oblongata, pons, subtalamus, hipotalamus ve

talamusa kadar uzanan sinir hücreleri ve liflerinden oluşur. Retiküler nöronların çoğu noksiyus uyarıya cevap verir (Bowsher 1976, Terman 2001, Chudler 2001).

2.4.4.2 *Talamus Ventrobazal Kompleksi*

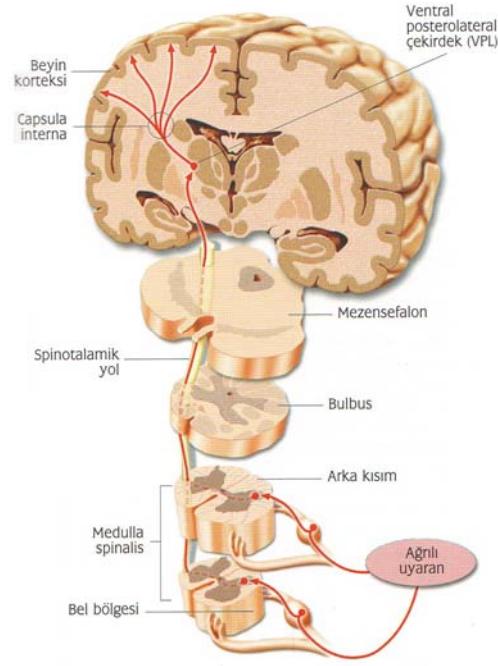
Bu kompleksin ön-arka-yan nükleusuna lateral STT' den nosiseptif ileti ve posterior nükleer gruba da STT ve dorsal kolondan ileti ulaşır. Santral lateral nükleusa retiküler formasyon ve medial STT aracılığıyla spinal kordun derin laminalarından bilateral ileti ulaşır. Bu bölge ağrıya karşı genel farkındalık ve motor yanıtla ilişkilidir(Katz 1993, Chudler 2001).

2.4.4.3. *Limbik Sistem*

Limbik sistemin visseral aktivite, emosyonel, motivasyonel ve farkındalık gibi karmaşık davranış durumlarının düzenlenmesinde rolü vardır (Raj 1993). Bu sistemin düzenleyicisi olan hipotalamus ağrı dahil her türlü uyarının otonomik ve nöroendokrin cevabını yönetir. Limbik sistemin ağrı algılanmasında affektif/motivasyonel bileşenle ilişkisi vardır (Breslow 1990, Ellis 1991).

2.4.4.4. *Kortex*

Kortex günümüzde halen görevi tam olarak anlaşılammış sistemlerin başında gelmektedir. Serebrumda ağrı ile ilgili bölümler; birinci ve ikinci duyusal alanlar, frontal lob özellikle 9. ve 12. alanlar, posterior parietal bölgeler ve beynin bu bölümlerini birbirine bağlayan assosiasyon lifleridir. Birinci duyusal alan ya da postsantral girus ağrının diskriminatif boyutu ile posterior parietal ve frontal bölgeler ise ağrının sembolizasyonu ile ilgilidir. Kültürel ve sosyal değerler, kişilik yapısı, telkin ve geçmiş deneyimler de ağrıda rol oynayan etmenlerdir. Bu karmaşık ilişkilerin kısmen kortikal mekanizmalarla ortaya çıktığı ve özellikle frontal lobun bu üst düzeydeki işlevlerde rol aldığı düşünülmektedir (Katz 1993, Heavner 2000, Chudler 2001).



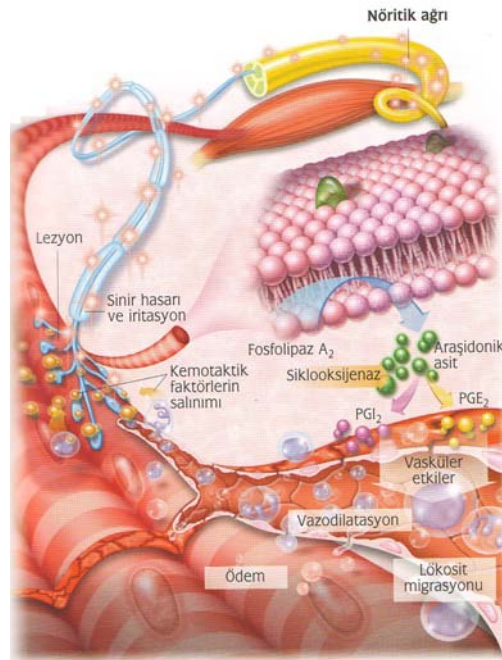
Resim 2. 3. Rostral merkezler ve ağrılı uyarının izlediği yol (Ağrı MiniAtlas 2005,29)

2.4.5. Antinosiseptif Yolaklar

Endojen opioid peptitlerin keşfi ile spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinerjik ve monoaminerjik bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir. Mezensefalonda yer alan enkefalinerjik nöronlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantılıdır. Burada serotoninerjik nöronlarla sinaps yaparlar. Böylece diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalin nöronları bulbustaki serotonin nöronlarını eksite ederler. Bu nöronlar omurilikte dorsolateral fasikulus içinden inerek dorsal boynuz nosiseptif projeksiyon nöronları üzerine presinaptik ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon meydana getirirler (Katz 1993, Heavner 2000, Terman 2001). Bulbus ve pons üzerinde ise temel nörotransmitteri noradrenalin olan dorsolateral fasikulus yolu ile dorsal boynuz nosiseptif nöronlarına projekte olan çekirdekler vardır. Bu nöronlar α -adrenerjik reseptörleri kullanırlar (Katz 1993, Heavner 2000, Terman 2001, Chudler 2001). Spinal düzeyde ise antinosiseptif görevli enkefalinerjik nöronlar önemlidir. Dinorfin taşıyan nöronlar da bu bölgede yoğundur. Enkefalinerjik nöronlar hem C hem de δ liflerinden gelen kollaterallerle eskite olur ve hem presinaptik hem de postsinaptik mekanizmalarla inhibisyon yaparlar. Genel bir inhibitör madde olan GABA da antinosiseptif mekanizmaya katılır. Hızlı ve kısa süreli inhibisyondan monoaminerjik transmitterler, GABA, enkefalin sorumlu iken daha uzun süreli inhibisyon endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile meydana gelmektedir (Katz 1993, Heavner 2000).

2.4.6. Nörojenik Enflamasyon ve Ağrı İletiminde Görevli Nörotransmitterler

Nosiseptörler uyarıldığında uyarının etkisi ile oluşan doku hasarı sonucunda bazı endojen algenik maddeler salınır. Doku hasarı ile hücre zarı geçirgenliği bozulur ve nosiseptör aktivasyonunu arttıran bradikinin prokürsörü olan plazma kininojeni ortaya çıkar. Trombositlerden de aktivasyon artırıcı etkisi olan serotonin salınır. Doku travmasının etkisi ile serotonin ve bradikinin hücre membranındaki fosfolipidlere etkir ve lökotrienler ve prostaglandinler serbestleşir. Prostaglandinler nosiseptörlerin duyarlılığını artırır. Aynı zamanda vazodilatasyonu artırarak daha fazla algenik madde birikimine neden olurlar. Akson refleksi ile duyarlı hale gelen nosiseptör uçlarından ortamı daha duyarlı hale getiren substans-P, substans-K ve kalsitonin ile ilişkili peptid (CGRP) gibi maddeler salınır. Bu durumda lokal doku hasarının göstergesi ödem ve vazodilatasyon, doku hasarı civarında primer ve etrafında sekonder hiperaljezi oluşur (Resim 2.4). Bu durum nörojenik enflamasyon olarak adlandırılır (Katz 1993, Heavner 2000, Byers 2001).



Resim 2.4. Nörojenik enflamasyon (Ağrı MiniAtlas 2005;39)

Dorsal boynuz düzeyinde ise iletimde iki nörotransmitter rol oynamaktadır. Bunlar glutamat ve nöropeptitlerdir. Glutamat A- δ terminal uçlarından salgılanan eksitator bir nörotransmitterdir. Glutamat dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kısa süreli veya çok uzun süreli depolarizasyon yapabilir. Nosiseptif bilgiyi taşıyan ikinci grup nörotransmitter ise nöropeptitlerdir. Bunlar özellikle C liflerinin eksitasyonu ile ortaya çıkar ve projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona yol açar.

Bunlar arasında P maddesi, Nörokinin-A, Kolesistokinin ve CGRP sayılabilir (Katz 1993, Heavner 2000, Terman 2001).

2.5. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı temelde kutanöz, derin somatik ve visseral olmak üzere üç bileşenden oluşan bir akut ağrıdır (Koltka 2004). Cerrahinin bir komplikasyonu olarak tanımlanabilir ve tedavi edilmezse sistemler üzerine olan olumsuz etkilerinden dolayı önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye neden olur. Akut ağrı kontrolü yetersiz kalırsa psikolojik sorunlar ve davranış bozuklukları gelişebilir. Klinik çalışmalar akut postoperatif ağrının algılanan şiddetinin ağrının kronikleşeceğinin habercisi olduğunu göstermektedir. Bu nedenle akut postoperatif ağrının kontrol altına alınma zamanı, süresi ve şekli iyileşme süreci açısından önemlidir (Katz 1996, Perkins 2000).

2.5.1. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkileri

Yaygın doku hasarına bağlı nörojenik uyarılar hipotalamus ve hedef sekretuar organları etkileyerek nöroendokrin cevaplarda önemli değişikliklere yol açar. Kortizol, glukagon, büyüme hormonu, katekolaminler gibi katabolik hormonların sekresyonunda artma, insülin, testosteron gibi anabolik hormonların sekresyonunda ise azalma meydana gelir. Akut cerrahi travma sonrası prolaktin, tiroid hormonları, beta endorfin, arginin-vazopressin salgılanmasında da artış olur. Bu nöroendokrin yanıtların yanı sıra ortaya çıkan sempatoadrenal yanıtlar da önemli sonuçlar doğurur. Doku hasarından sonra nosiseptif uyarılar medulla spinalis ön boynuzundaki sempatik preganglionik nöronları uyarır. Bu hücrelerin uyarılmasıyla kardiyak inotropik ve kronotropik aktivitede artma, periferik vasküler dirençte artma ve kan akımının visserallerden kalp ve beyine redistribüsyonu gelişir. Sempatik cevaptan hasarın ilk döneminde adrenal medulladan salgılanan adrenalin, geç dönemde ise sempatik efferentlerden salgılanan noradrenalin sorumludur. Bu katekolaminlerin salgılanması sonucu hipertansiyon, afterload artışına bağlı miyokard oksijen tüketiminde artış meydana gelir, miyokarda oksijen sunumu da ağrı nedeniyle hipoventilasyon sonucu gelişen atelektazilere ve stres cevabının neden olduğu hipervolemi sonucu gelişen akciğer ödemeine bağlı olarak azalabilir ki bu durum koroner arter hastalığı olanlarda miyokard iskemisine yol açabilir. Perfüzyon öncelikli organlara yönlendirildiğinden mikrosirkülasyonda azalma olur. Bu da yara iyileşmesinde gecikmeye, nosiseptörlerin sensitizasyonuna, kas spazmına, visseral somatik iskemiye ve asidoza yol açar. Katekolaminler, anjiyotensin ve diğer stres faktörleri trombosit agregasyonunu artırır

ve koagülasyonu hızlandırır. Aterosklerotik damar hastalığı olanlarda bu durum ölümcül komplikasyonlara neden olabilir. Postoperatif pulmoner fonksiyon bozukluğu büyük oranda yetersiz ağrı tedavisine bağlıdır. Bu dönemde solunum sayısı artar, tidal volüm, vital kapasite, zorlu ekspiratuar volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Vital kapasite postoperatif dönemde ilk olarak düşen parametredir. Fonksiyonel rezidüel kapasitedeki azalma ise akciğer fonksiyonundaki bozulmayı gösteren en değerli parametredir. Artmış sempatik tonus sfinkter tonusunu artırır, intestinal ve üriner motiliteyi azaltır, ileus ve idrar retansiyonu gelişmesini kolaylaştırır. Gastrik asit hipersekresyonu stres ülserasyonunu destekleyebilir ve motilitedeki azalma ile birlikte hastaları ciddi aspirasyon pnömonisine yatkın hale getirir. Stres yanıt lenfopeniyle birlikte lökositoz oluşturur ve retiküloendotelyal sistemi deprese eder ve enfeksiyona yatkınlığı artırır. Postoperatif yetersiz ağrı tedavisi derin ven trombozunun gelişmesine uygun bir ortam hazırlar. Bu durum ölümcül pulmoner embolilere neden olabilir. Stres cevap sonucu salgılanan katekolaminler ve anjiotensin, trombosit-fibrinojen aktivasyonu sonucu hiperkoagülopatiye neden olur. Şiddetli akut ağrı ayrıca hastanın hareket etmesini de engelleyerek venöz dönüşte azalmaya yol açar. Bu nedenle postoperatif analjezi ortopedik cerrahilerde özellikle önem kazanır (Chapman 1977, Freeman 1987, McQuay 1988, Norris 1991, Aldemir 2000, Morgan 2008).

2.5.2. Postoperatif Ağrı Tedavisi

Postoperatif ağrının tedavisinde sistemik analjeziklerin kullanımı ve rejyonel teknikleri içeren pek çok seçenek mevcuttur. Kullanılan ajanlar opioidler ve nonopioidler olarak sınıflandırılabilir. Nonopioidler olarak postoperatif ağrı tedavisinde lokal anestezipler, nonsteroid antiinflamatuarlar, parasetamol en sık kullanılan ajanlardır. Tüm bu ajanlar sistemik olarak kullanılabilirdiği gibi rejyonel analjezik olarak da kullanılırlar (Alkış 2010). İntratekal uygulandığında tek doz opioid tek başına veya ek bir analjezik olarak etkili olabilir. Bir kateter yardımıyla epidural analjezi sağlamak postoperatif ağrı için hem güvenilir hem de etkili bir yöntemdir (Grass 1998, Wheatley 2001). Yara yeri infiltrasyonu, periferik sinir blokları ve intraartiküler uygulamalar diğer tekniklerdir. Periferik sinir blokları ile uygulanan lokal anesteziplerin postoperatif dönemde etkileri 24 saate kadar uzamaktadır (Mulroy 2001). Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu, akupunktur ve fizyolojik yaklaşımlar da postoperatif ağrıyı azaltmak için kullanılabilir. Ancak tüm bu sayılan teknikleri kullanırken dikkat edilmesi gereken husus hastalar arası ve her hastanın kendi içindeki farklılıklardır. Bu durumda hasta kontrollü analjezi bireysel

farklılıkları ortadan kaldırmada etkili olmaktadır. Hasta kontrollü analjezi intravenöz ve epidural teknikle uygulanabilir. Son zamanlarda kısa ve uzun vadede hastanın iyileşmesinde fayda sağlayacağı düşünülen bir diğer yöntem ise preemptif analjezi uygulamasıdır. Preemptif analjezi noksiyus uyarı başlamadan analjezik etkinin sağlanması ve böylece nosisepsiyonun tam bloğunu sağlamaktır. Preemptif analjezi akut ağrının hem postoperatif hem de intraoperatif azalmasını, ağrıya bağlı santral sinir sisteminin patolojik modülasyonunun engellenmesini ve kronik ağrı oluşumunun engellenmesini amaçlar (Alkış 2010).

2.5.3. İntraartiküler Analjezi

Ortopedik cerrahi sıklıkla en ağırlı cerrahiler arasında kabul edilir (Zaslansky 2006). Bu cerrahi tipinde postoperatif ağrı kontrolünün iyi yapılması ve dolayısıyla hastanın erken mobilizasyonu derin ven trombozu ve ölümcül komplikasyonların önlenmesi açısından özel önem taşımaktadır. Uygulanması basit ve güvenli olduğundan, cerrahlar tarafından da sıklıkla tercih edilmektedir. İstenmeyen etkiler oldukça nadir olup, geçicidir ve çoğunlukla enjeksiyon tekniği ile ilişkilidir. Tedavinin lokal olması, yan etkilerinin yok denecek kadar az olması ve bilinen bir ilaç etkileşiminin olmaması uygulamanın avantajları arasındadır (Tanaka 2001, Kelly 2004, Dagenais 2006, Zeidan 2008, Habib 2009). Rejyonel analjezide kullanılan içinde nonsteroid antiinflamatuvarların da olduğu pek çok farmakolojik ajan bu yöntemde de güvenle kullanılabilir.

2.6. Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Narkotik olmayan analjeziklere farmakolojik etki profiline uygun bir şekilde non-steroidal (steroid olmayan) antiinflamatuvar ilaçlar veya kısaca antiinflamatuvar analjezikler denir (Kayaalp 2000). Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar; salisilatlar, non selektif siklooksijenaz (COX) inhibitörleri ve yeni eklenen siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin oluşturduğu bir ilaç grubudur. NSAİİ antipiretik, antiinflamatuvar ve analjezik özelliklerinden dolayı ateş, inflamatuvar durumlar, hafif ve orta şiddette ağrının tedavisi, bazı kardiyovasküler patolojilerin giderilmesinde ve proflaksisinde yaygın kullanılırlar. Bu grup analjeziklerin antiinflamatuvar etkinliği sentetik veya doğal en güçlü antiinflamatuvar steroid ilaçlar olan glukokortikoidlerinkine göre zayıftır. Analjezik etkinlikleri de güçlü analjezikler olan fakat antiinflamatuvar etkisi bulunmayan narkotik analjeziklerinkine göre genellikle zayıftır. NSAİİ'nin sentez aşamalarında en önemli

gelişme siklooksijenaz enziminin iki izomeri olan COX-1 ve COX-2 nin tanımlanması ve selektif COX-2 inhibitörlerinin sentezlenmesidir (Ateş 2010).

2.6.1. NSAİİ'in Sınıflandırması

Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar kimyasal yapılarına göre dokuz gruba ayrılırlar (Tablo 2.2):

Tablo 2.2. NSAİİ'in Sınıflandırması

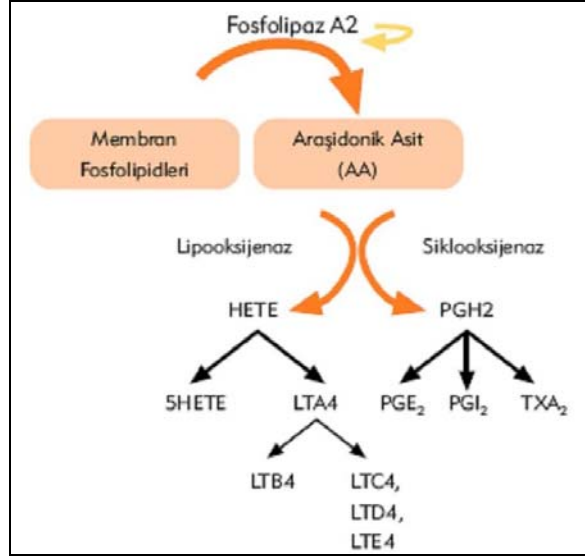
| Kimyasal Yapıları | Etken maddeleri |
|-------------------------------|--|
| Salisilatlar | Asetil salisilik asit, sodyum salisilat, salisilik asit, mesalazin ve benzerleri |
| Para-aminofenol Türevleri | Asetaminofen (parasetamol) |
| Pirazolon Türevi İlaçlar | Aminopirin, propifenazon, metamizol sodyum (dipiron), fenilbutazon, oksifenbutazon |
| Fenilpropionik Asid Türevleri | İbuprofen, naproksen, fenbufen, ketoprofen, fenoprofen kalsiyum, flurbiprofen, indoprofen, zomepirak |
| Fenilasetik Asid Türevleri | Diklofenak sodyum, nabumeton, fenklofenak |
| İndolasetik Asid Türevleri | İndometazin, asemetasin, tolmetin, ketorolak trometamol, sulindak, etodolak |
| Fenamik Asid Türevleri | Mefenamik asid, flufenamik asid, etofenamat |
| Oksikamlar ve Diğer İlaçlar | Piroksikam, tenoksikam, prokuazon, azapropazon, metotrimoprazin |
| COX-2 İnhibitörleri | Meloksikam, nimesulid, selekoksib, rofekoksib |

2.6.2. NSAİİ'in Etki Mekanizmaları

2.6.2.1. Prostanoidler ve Siklooksijenazlar

Prostanoidler çeşitli fiziksel, kimyasal ve hormonal uyarılara yanıt olarak sentezlenen lipid yapısındaki eikosanoid ailesindedirler. Eikosanoid biyosentezinde araşidonik asit ön maddedir ve spesifik fosfolipazlar aracılığı ile hücrel fosfolipidlerden serbestlenir ve siklooksijenazlar prostanoidleri, lipooksijenazlar lökotrienleri oluşturur. COX enziminin endoperoksidaz aktivitesi ile araşidonik asitten PGG oluşur, peroksidaz aktivitesi ile de PGG PGH'ye redükte olur. Dayanıksız olan bu ürünler spesifik izomerazlar ile prostaglandin ve tromboksana dönüşür (Şekil 2.1). Değişik hücrelerde yaygın olarak bulunan prostanoidler inflamasyon, ağrı, ateş gibi patofizyolojik olayların yanı sıra kanın pıhtılaşmasında, ovülasyonda, doğumun başlamasında, kemik metabolizmasında, gastrointestinal sistemde, yara iyileşmesinde, sinirlerin büyüme ve gelişmesinde, böbrek fonksiyonu ve damar tonusunun sürdürülmesinde ve immün yanıtta rol oynar (Eroğlu 2000). Siklooksijenazların iki değişik gen kodu 1991'de keşfedilmiştir (O'Banion 1991). Bu enzimler hücre membranından geçişi sağlayan hidrofobik oluk veya kanal oluştururlar. COX-1 ve COX-2 genleri sırasıyla 9. ve 1. insan kromozomları

üzerinde bulunur. COX-2 TATA kutusu içermekte olup birçok transkripsiyon faktörlerini bağlama kapasitesine sahiptir (Kraemer 1992). Dolayısıyla COX-2 inflamasyonda yer alan çeşitli mediatörlerce regüle edilir. Lipopolisakkarit, interlökin-1 ve tümör nekrotizan faktör gibi proinflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri COX-2'yi indükler. Glukokortikoidler, interlökin-4, interlökin-13 ve 10 ise inhibe eder (Niuro 1997).



Şekil 2.1. Araşidonik asit metabolizması

2.6.2.2. Analjezik Etkinin Mekanizması

Primer kullanım alanlarından biri olan analjezik etkileri lokal ve santral mekanizmalar ile ortaya çıkar. Doku hasarına neden olacak uyaranlar ATP, serotonin, histamin, bradikinin, sitokinler gibi inflamatuvar maddelerin salınmasına yol açarlar. Prostaglandinler nosiseptörleri uyarılara duyarlı duruma getirirler. Lokal prostoglandin oluşmasından daha çok COX-2 sorumludur. Selektif COX-2 inhibitörlerinin etkisi prostoglandin oluşumunu engellemektir. Analjezik etkide santral mekanizmalar da giderek ağırlık kazanmaktadır. Bu ajanların arka boynuzda nosisepsiyonun iletiminde rol alan nöroaktif substansları etkilemesi muhtemeldir (McCormack 1994). Pek çok NSAİİ santral PGE ve PGF yapımını baskılar. Diklofenak talamusta PGI2 yapımını da baskılamaktadır. Hayvan deneylerinde diklofenak ve ketorolak gibi drogların analjezik etkileri naloksan ile antagonize edildiğinden opioiderjik mekanizmanın bir diğer santral mekanizma olduğu düşünülmektedir (Önal 2004). Diklofenak beyin sapı ve medulla spinaliste serotonin düzeyini düşürerek serotonerjik etki gösterir. Spinal aspirin, ibuprofen ve ketorolak spinal glutamat ve P maddesinin neden olduğu hiperaljeziyi önler. Diklofenak ve ibuprofen gibi

NSAİİ'nin etkilerinin L-arginin ile geri döndürülmesi spinal düzeyde NO'in rolünü düşündürmektedir (Cashmar 1996).

2.6.2.3. *Antipiretik Etki Mekanizması*

Ateş oluşmasında PGE-2 ve COX-2 primer rolü oynar. IL-1, IL-6, interferon gibi febril sitokinler anterior hipotalamus preoptik bölgesine erişir ve COX-2 yi uyararak PGE-2 sentezini uyarır. PGE-2 hipotalamusta bulunan termoregölasyon merkezinde “ set point” in yukarı ayarlanmasına neden olur. NSAİİ prostoglandin sentezini baskılayarak “set point” in fizyolojik düzeye inmesini sağlarlar (Li 1999, Schwartz 1999).

2.6.2.4. *Antiinflamatuvar Etki Mekanizması*

İnflamatuvar olaylarda COX-2 başlıca rolü oynamaktadır. NSAİİ COX enziminin inhibisyonu ile prostoglandin sentezini inhibe edip inflamasyonu ortadan kaldırır. Nötrofil fonksiyonlarını değişik şiddetlerde inhibe ederler. Piroksikam nötrofillerden hidrojen peroksit oluşumunu inhibe ederken, indometazin ve diklofenak fosfodiesterazı baskılayarak c-AMP yapımını ve inflamasyonda rol alan enzimlerin salınımını baskılayarak (Eroğlu 2000).

2.6.3. *NSAİİ'nin Farmakokinetik Özellikleri*

Büyük bölümü organik asit yapısında olup pKA değerleri 3-6 arasındadır. Hemen hepsinin sindirim kanalından emilimi tamdır. Çoğu plazma albüminine %95 den fazla bağlanır. İnflamatuvar eklem hastalıklarında bu ilaçların başlıca etki yeri sinoviyal sıvı olduğundan buradaki yoğunluk ve kalış süreleri önemlidir. Sinoviyal sıvıya ilaç giriş çıkışı yavaş olmakla beraber inflamatuvar dokunun özelliklerinden dolayı burada önemli miktarda ama plazmadakinden daha düşük yoğunlukta bulunurlar. Plazma yarılanma ömrü kısa olan ilaçların çıkışı yavaş olduğundan sinoviyal yarılanma ömürleri daha uzundur. Hemen hepsi karaciğerde yaygın biçimde enzimatik değişime uğrarlar. Bazıları enterohepatik dolaşım gösterirken bazısının bir bölümü değişmeden idrarla atılır. Plazma yarılanma ömürleri 1 saat ile 3 gün arasında değişir (Williams 1993, Amadio 1997, Fenner 1997).

2.6.4. NSAİİ'nin Yan Etkileri

2.6.4.1. Böbrek Üzerine Yan Etkiler

Nonselektif ve COX-2 selektiflerin böbrek yan etkileri benzerdir (Swan 2000, Barkin 2004). Akut renal fonksiyon kaybı, hiperkalemi, interstisyel nefritis, papiller nekroz gelişebilir. En sık görülen semptom periferik ödemdir (Harris 2002).

2.6.4.2. Gastrointestinal Sistem Yan Etkileri

NSAİİ'nin GİS toksik etkileri hem bölgesel hem de sistemiktir. Gastrik müköz tabakadan kolayca alttaki nötralize epitel dokuya geçip burada iyonize olarak hidrojen iyonu salınımı yaparlar. Bunun sonucu epitelyal doku toksisitesi ortaya çıkar. Sistemik olarak COX-1 enziminin inhibisyonu ile gastrik mukoza bütünlüğünün sağlanması ve korunması için gerekli olan PG sentezi engellenir ki GİS ülserasyonu oluşumunun en önemli etkenidir (Schoen 1989, Wolfe 1999).

2.6.4.3. Karaciğer Üzerine Yan Etkiler

Tarnsaminazların yükselmesi ile ortaya çıkan hepatosellüler hasar karaciğer toksisitesinin NSAİİ kullanımında en sık görülen formu olmasına rağmen ciddi toksisite nadirdir (Fry 1995, Tolman 1998). Sulindak en sık hepatotoksisiteye yol açan ajandır ve tipik olarak kolestatik toksisiteye neden olur (Tarazi 1993).

2.6.4.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Yan Etkiler

NSAİİ kan basıncını yükseltebilirler. Kullanımdan önce varolan hipertansiyon ve ileri yaş önemli risk faktörleridir. Kalp hastalığı olduğu bilinen ileri yaşta hastalarda NSAİİ'ye bağlı KKY gelişme riski 10 kat artmaktadır. Bu nedenle aktif olarak KKY bulunan hastalarda NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır (Heerdink 1998, Page 2000).

2.6.4.5. Allerjik Reaksiyonlar

Nazal polip, rinit, astım triadı olan hastaların duyarlılık riski yüksektir. NSAİİ ile PG ve lökotrienlerin değişen sentezinin oluşan havayolu semptomlarında etkisi vardır. Önceden kronik ürtiker, anjioödem öyküsü bulunan hastalar NSAİİ'ye daha duyarlıdırlar. Oluşan immünolojik reaksiyonlar arasında makülopapüler cilt reaksiyonları, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, lökositoklastik vaskülit, psödoporfiria, fotosensitivite, aseptik menenjit, hipersensitivite pnömonisi sayılabilir (Goodwin 1992, De Silva 2000, Davidson 2001, Moore 2002).

2.6.4.6. Kemik İyileşmesi Üzerine Etkileri

Organizmanın pek çok dokusunda olduğu gibi kemik dokuda da prostoglandinlerin ve dolayısıyla COX enzimlerinin önemli rolleri vardır. COX enziminin aktivitesi tam olarak bilinmemekle birlikte kondrogenesis, kondrosit differansiasyonu, osteoblast differansiasyonu üzerinden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle COX enziminin inhibisyonu kemik dokunun bu basamaklardaki normal gelişimini bozar veya geciktirir (Goodwin 1992). İnsanlarda femur kırıklarında NSAİİ kullanılan grupta kırık iyileşmesinin önemli ölçüde geciktiği gösterilmiştir (Giannoudis 2000).

2.6.4.7. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Baş ağrısı, uyuklama, konfüzyon, aseptik menenjit, halüsinasyon, depresyon, tremor, tinnitus, vertigo, nöropati, korneada geçici opasite gelişebilir (Eroğlu 2000).

2.6.4.8. Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri

Trombositopeni, hemolitik anemi, agranülositoz, aplastik anemiye neden olabilirler. Aspirin trombositlerde COX-1'i irreversible inhibe ederek agregan tromboksan A2'nin sentezini durdurur. Bu nedenle etki yeni trombosit sentezine dek sürer. Diğer NSAİİ'nin antitrombotik etkisi ilaç vücutta bulunduğu sürece vardır ve klinik olarak fazla önem taşımaz (Isakson 1995).

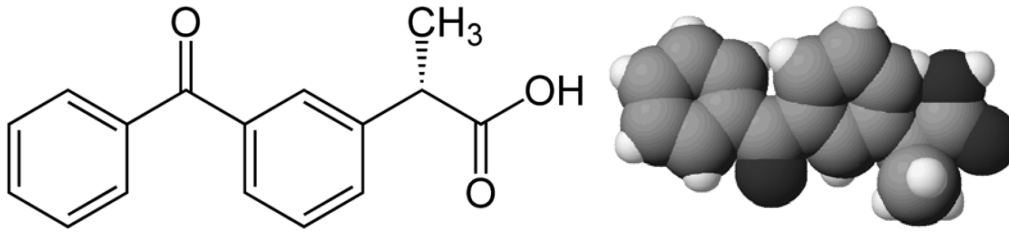
2.6.4.9. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Çok ender pulmoner alveolit ve fark edilmezse pulmoner fibrozis gelişir. Aspirin yüksek dozlarda önce hiperventilasyon ve solunum alkalozu ardından metabolik asidoz gelişmesine neden olur (Eroğlu 2000).

2.7. Deksketoprofen Trometamol

Deksketoprofen trometamol S(+)-2-(3-benzoilfenil) propiyonik asidin trometamin tuzu olup, NSAİİ ilaçlardan ketoprofenin dekstrorotatuar suda çözünebilen aktif optik izomeridir (Şekil 2.2). Aril propionik grubundan olup parenteral formu yakın zamanda kullanıma giren nonselektif bir nonsteroid ilaçtır. Farmakolojik açılımı ise “2-amino-2-(hidroksimetil)-1,3-propanediol(ler)-3-benzoil-alfa-methylbenzeneacetat” dır (Tajyuan 2007). Rasemik ketoprofen analjezik ve antiinflamatuvar bir ajandır ve prostaglandin sentezini invitro şartlarda inhibe etme potansiyeli çok yüksek ajanlardan biridir. R(-) enantiomerinin böyle bir etkisi olmadığından analjezik ve antiinflamatuvar etkiler S(+) enantiomerinden (deksetoprofen) kaynaklanmaktadır (Barbanoj 2001). Deksetoprofen

santral düzeydeki etkisine ek olarak periferik düzeyde doğrudan lezyon bölgesinde de etkilidir (Mazario 1999).



Şekil 2.2. Deksketoprofen trometamolün kimyasal ve üç boyutlu yapısı

2.7.1. Farmakokinetik Özellikleri

Deksketopropene trometamol (36.9 mg) eklenmesi serbest asit formuna göre çözünürlüğünü artırmış, oral emiliminin daha hızlı olmasını sağlamıştır. Oral uygulamadan yaklaşık 30 dk sonra C_{max}'a ulaşır ve eliminasyonunun oldukça hızlı olması nedeni ile tekrarlanan uygulamalarda birikime neden olmaz. Trometamol tuzundan dolayı gıdalarla birlikte alımı absorpsiyonunu yavaşlatır (McEwen 1998). Oral yol ile olduğu gibi, parenteral deksketoprofenin de trometamol tuzu olarak uygulanmasının serbest asit olarak uygulanmasından daha hızlı etkili olduğu gösterilmiştir (Barbanoj 2001). Deksketoprofen trometamolün im yolla verilmesinden sonra doruk konsantrasyonuna 20 dakikada (10 ile 45 dakika arasında) erişilmektedir. Bu nedenle farmakokinetik yönden deksketoprofenin trometamol tuzunun akut ağrılı durumlarda potansiyel olarak kullanışlı bir formül olduğu bulunmuştur (Barbanoj 2001). Etkisinin daha hızlı başlaması, daha potent olması ve gastrointestinal yan etkilerinin daha az olması ketopropene avantajdır. Yapılan bir çalışmada deksketoprofenin analjezik etkisi 30 dk içinde başlarken, ketopropenin etkisi daha geç başlamıştır (McGurk 1998). Deksketoprofen plazma proteinlerine kuvvetli bir şekilde bağlanır, bağlanmayan fraksiyonları %0.8'den azdır. Plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlanan (%99) diğer ilaçlarda olduğu gibi, dağılım hacminin ortalama değeri 0.25 L/kg'dan düşüktür. Dağılım yarı ömrü yaklaşık olarak 0.35 saattir ve eliminasyon yarı ömrü 1-2.7 saat (oral form için 1.65 saat) arasında değişmektedir. Tekrarlanan deksketoprofen trometamol doz uygulaması sonrası farmakokinetik parametrelerin tek dozdan sonra elde edilenlere benzemesi, hiçbir ilaç birikiminin olmadığını göstermektedir (Barbanoj 1998).

2.7.2. Metabolizma ve Eliminasyon

Rasemik ketopropfen karaciğerde 3 farklı biyotransformasyona uğrar:

1. Açıl-glukronid ile konjugasyon
2. Benzil grubun aromatik halkasıyla hidroksilasyon
3. R (-)'in S (+) enantiomere inversiyonu

Yapılan tüm çalışmalar major transformasyonun glukuronidasyon olduğunu göstermiştir (Barbanoj 2001). Deksketoprofen tamamen metabolize edildikten sonra elimine edilmektedir. Rasemik ketoprofen verildikten sonra R(-) enantiomer plazmada çok görülürken S(+) enantiomer idrarda daha çok görülür. Verilen dozun %82'si idrarda bulunmaktadır (%44 S(+) ve %38 R(-) konjugat şeklinde). Kalan %18 safra yolunda bulunur. S(+) ile karşılaştırıldığında R(-) ketoprofen safra ile daha çok, idrarla daha az atılır. Ketoprofenin enterohepatik resirkülasyonu insanlarda ölçülemeyecek düzeydedir (Barbanoj 2001).

2.7.3. Yan Etki Profili

Rasemik ketoprofen en potent prostoglandin inhibitörlerinden biri olup analjezik ve antiinflamatuvar olarak kullanılır ve diğer NSAİİ'dan daha çok sayıda ciddi gastrointestinal kanama riski ile ilişkili bulunmuştur (Hernandez-Diaz 2000, Laporte 2004). Tek doz çalışma ilacın yan etki profilini belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bununla birlikte yan etki insidansı açısından sersemlik, baş ağrısı, bulantı ve lokal kanama konusunda 50 mg'a kadar deksketoprofen ile 50 mg ketoprofen dozları arasında fark bulunamamıştır. Tekrarlı doz uygulaması değerlendirildiğinde; 181 osteoartritli hastada, günde 3 kez 25 mg deksketoprofen ile 50 mg ketoprofen yan etki insidansı açısından karşılaştırılmıştır. Deksketoprofen grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olmayan daha az yan etki saptanmıştır (Beltran 1998). Mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, ishal, sindirim sorunları yaygın yan etkiler olarak rapor edilirken anaflaksi, bronkospazm, ritm düzensizlikleri, pankreatit, hepatit, nötropeni ve trombositopeni gibi ciddi yan etkiler çok seyrek (10000 hastada 1'den az) olarak rapor edilmektedir.

2.8. Sitokinler

Sitokinler B ve T lenfositler, makrofajlar, monositler ve diğer bazı hücrelerce sentezlenip salınan, peptid veya glikoprotein yapısında mediatör yani aracı maddelerdir. Bağışık yanıt olaylarında, inflamasyonda, travma sonrası iyileşme sürecinde hücrelerarası ilişkilerde görev yaparlar. Kemik iliğine etki ederek hematopoietik düzenlemeye katılırlar. Lenfoid hücrelerin çoğalması ve başkalaşmasında rol alırlar. Bağışık sal yanıtı gereğine

göre düzenlerler. Bugüne kadar belirgin etkileri ortaya çıkarılmış 200 den fazla sitokin bilinmektedir. İstirahat halindeki hücrelerin sitokin salgılayabilmeleri için uyarılmaları gerekir. Saf haldeki tek bir sitokin birçok hücre tipinin gelişmesi ve farklılaşması üzerinde çok yönlü etkiler gösterebildiği gibi biyolojik bakımdan farklı bazı sitokinler hücreler üzerinde benzer etkiler de yapabilirler. Sitokinler genellikle serumda bulunmazlar. Oluştukları hücrenin hemen yakınında ya da aynı hücrenin üzerinde belirli reseptörlere bağlanarak etkili olurlar (Bilgehan 2002). Sitokinler vücuttaki hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerce sentez edilebilen regülatuar peptidlerdir. Lenfosit kaynaklılar “lenfokin”, monosit kaynaklılar “monokin”, hematopoetik kaynaklılar “koloni stimulan faktör”, bağ dokusu kaynaklılar “büyüme faktörü” ve kemotaktik etkililer “kemokinler” olarak adlandırılırlar (Thomson 1998).

2.8.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri

Sitokinler, interlökinler ve interferonları da kapsayan düşük molekül ağırlığına sahip (<80 kDa) bir dizi proteindir. Doku hasarı sonucu aktive olmuş lökositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından doku hasarına erken yanıt olarak salınırlar ve immünite ve inflamasyon mediatörü olarak önemli role sahiptirler. Çok yüksek bir potense sahip olup pikomolar konsantrasyonda etkili olurlar. Etkilerini hedef hücrelerin yüzeylerindeki reseptörlere bağlanarak gösterirler ve bu hücrelerde hücrel RNA ve protein sentezi üzerine etkili olurlar. Sitokinler çeşitli hücre tipleri üzerine etkiye sahiptir. Buna pleiotropizm denir. Sitokinler diğer sitokinlerin sentezi ve faaliyetini etkilerler. Sitokinlerin aynı hücre üzerinde birden fazla etkisi olabilir (Sheeran 1997). Sitokinler hücrel düzenleyici proteinlerdir. Çeşitli uyarılara karşı cevap olarak özel hücreler tarafından salgılanır ve hedeflenen hücrelerin davranışını etkilerler. Belli bir sitokin çeşitli hücreler tarafından farklı dokularda salgılanır fakat aynı biyolojik etkiyi gösterirler. Bazıları klasik hormon gibi davranırlar. Belli hücreler tarafından kana veya çeşitli hücrel sıvılara salgılanıp vücudun diğer bölgelerindeki hücrel reseptörlerine bağlanırlar. Diğer sitokinler daha lokalize olmuş etkiler gösterirler. Bunlar otokrin (bir hücre tarafından salgılanan sitokinin aynı hücre üzerine etkisi) ve parakrin (belli bir hücre tarafından salgılanan sitokinin yakındaki komşu hücreye etkisi) etkilerdir (Kuby 1992).

2.8.2. Sitokinlerin Sınıflandırılması

Sitokinler Tablo 2.3’de gösterildiği gibi etki mekanizmalarına göre başlıca şu ana gruplara ayrılmaktadır (Clemens 1991).

Tablo 2.3. Sitokinlerin sınıflandırılması

| Doğal immünte mediatörleri olan sitokinler | Lenfosit aktivasyonu, çoğalma ve farklılaşmasını düzenleyen sitokinler | İnflamasyonda düzenleyici rol oynayan sitokinler | Hematopoezi uyaran sitokinler |
|--|--|--|---|
| Tip 1 interferonlar | İnterlökin-2 (IL-2) | İnterferon-gama (IFN- γ) | Stem cell faktör (SCF) |
| TNF (Tümör nekroz faktör) | İnterlökin-4 (IL-4) | Lenfotoksin (Nötrofil aktivatörü) | İnterlökin-3 (IL-3) |
| İnterlökin-1 (IL-1) | Transforming growth faktör (TGF) | İnterlökin-12 (IL-12) | Monosit-makrofaj koloni stimüle eden faktör (M-CSF) |
| İnterlökin-6 (IL-6) | | İnterlökin-10 (IL-10) | Granülosit koloni stimüle eden faktör (G-CSF) |
| Kemokinler | | | İnterlökin-7 (IL-7) |
| | | | İnterlökin-9 (IL-9) |
| | | | İnterlökin-11 (IL-11) |

2.8.3. Akut İnflamasyon ve Sitokinlerin Rolü

Akut inflamasyonun ortaya çıkmasındaki en büyük etken yaralanma bölgesindeki vasküler yanıttır. Yaralanmadan hemen sonra kısa süren bir vazokonstriksiyon ve ardından arterioller vazodilatasyon oluşur. Bu da kapiller yatağa daha fazla kan gelerek konjesyona ve takiben vasküler permeabilitede artışa sebep olur. Lezyon bölgesine inflamatuvar hücre infiltrasyonu, polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) lezyon bölgesini birkaç saat içinde infiltre etmesiyle başlar ve travmanın ilk gününde en yüksek seviyeye ulaşır. Histamin, plazma proteazları, bradikinin, prostaglandinler, trombosit aktive edici faktör, lökotrienler, platelet -aktive edici faktör, serbest oksijen radikalleri, serotonin gibi inflamasyon mediatörleri de lezyon bölgesinde birikirler. İnflamatuvar hücreler için kemoatraktan olan bu maddeler inflamasyonun hızla ilerlemesine neden olurlar (Uzun 2002). Sitokinler cerrahi ve travmaya verilen inflamatuvar yanıt üzerinde önemli bir role sahiptirler. Doku hasarına verilen inflamatuvar yanıt üzerine lokal etkileri olduğu gibi bazı sistemik değişiklikleri de başlatabilirler. Major cerrahiden sonra salınan önemli sitokinler arasında interlökin-1(IL-1), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) sayılabilir. Hasarlı dokulardaki monosit ve makrofajlardan IL-1 ve TNF- α salgılanması ilk reaksiyondur. Bu olay özellikle IL-6 olmak üzere diğer sitokinlerin yapımı ve salgılanmasını uyarır (Sheeran 1997). IL-6 akut faz cevabı olarak bilinen sistemik değişikliklere neden olan ana sitokindir. 26 kDa olan bir protein olup normalde dolaşımda çok az bulunur hatta hiç bulunmayabilir. Cerrahi başladıktan sonraki ilk 30-60 dakika içinde IL-6 konsantrasyonu artmaya başlar ve 2-4 saat içinde bu artış ciddi boyutlara ulaşır. Sitokin yapımı doku travmasının düzeyini yansıtan bir olaydır. Major operasyonlardan

sonra yaklaşık 24 saat boyunca sitokin konsantrasyonları maksimum düzeyde kalır ve postoperatif 24-48 saat boyunca da yüksek olmaya devam eder (Desborough 2000). Doku hasarı oluştuktan sonra IL-6 ve diğer sitokinlerin uyardığı bir dizi değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler akut faz cevabı olarak adlandırılır. Akut faz proteinlerinin artışı bu cevabın bir parçasıdır. Bu proteinler karaciğerde sentezlenirler ve inflamatuvar mediatör, anti-proteinaz ve çöpçü hücre olarak işlev gördükleri gibi doku onarımında da rol alırlar. Akut faz proteinleri arasında C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, α -2 makroglobulin ve diğer anti-proteinazlar yer alır. CRP değerlerinde artış IL-6 düzeyinde meydana gelen artış izler (Sheeran 1997). IL-1 ve IL-6 in vitro deneylerde hipofiz hücrelerinden ACTH salınımını artırmıştır. Bu etki in vivo olarak da görülebilir ve cerrahi sonrasında ACTH ve kortizol düzeyinde oluşan artışa katkıda bulunur. Bu döngüde bir negatif feedback mekanizması da vardır. Glukokortikoidler sitokin yapımını baskırlar. Cerrahiye verilen kortizol yanıtı IL-6 konsantrasyonunda meydana gelen artış baskılamaya yeterli olur (Jameson 1997).

2.8.4. İnterlökin-1(IL-1)

IL-1 proinflamatuvar sitokinlerden biri olarak bilinir. Hemen hemen tüm doku ve organ sistemlerinde etkili olan polipeptid yapıda bir sitokindir. IL-1'in ana kaynağı monosit-makrofaj sistemidir. Ayrıca fibroblast, sinoviyal hücreler ve kondrosit gibi konnektif doku hücrelerinden de salınır. Dejeneratif eklem hastalıklarındaki kıkırdak dejenerasyonunda önemli rol oynayan potent bir proinflamatuvar sitokindir ve eklem hastalıklarının kronikleşmesini önlemede hedef alınacak molekül olabilir (Ferraccioli ve ark. 2010). IL -1'in IL-1 alfa ve IL-1 beta olmak üzere iki alt tipi vardır. Bu iki form, farklı genler tarafından kodlanan 159 ve 153 aminoasitlik peptidlerdir. Aynı hücre yüzey reseptörlerine benzer affinitelerle bağlanırlar. IL-1 α ve IL-1 β agonist aktiviteye sahiptirler. Ancak IL-1 β , IL-1 α 'dan 10-50 kat daha yüksek düzeyde sentezlenir ve proinflamatuvar özellikleri daha güçlüdür. IL-1 β inaktif prekürsör formda üretilmektedir. IL-1 β 'nın inaktif prekürsör formu serin proteaz ailesinden IL-1 konvertaz enzimi tarafından aktive edilmektedir. IL-1, doğal inhibitörü olan tek sitokindir. Mononükleer fagositlerden salınan bu inhibitör, IL-1'e yapısal olarak benzer ve IL-1 reseptörüne bağlanmak için IL-1 ile yarışır. IL-1'in kompetitif inhibitörü olan bu moleküle IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) adı verilir (Kokuludağ 1999). Her iki IL molekülünün etkilerini göstermesi için hücre yüzeyinde yer alan transmembran glikoproteinleri olan reseptörlerine bağlanmaları gerekir. IL -1 α ve IL-1 β 'yı eşit olarak bağlayan iki tip IL-1 reseptörü tanımlanmıştır. Tip I reseptör

(IL-1RI), IL-1'e duyarlı olan tüm hücrelerde sinyal iletimini sağlarken, Tip II reseptör (IL-1RII) IL-1 β ' ya daha kuvvetli bağlanır ve inflamasyon bölgesinde IL -1 β ' nin endojen inhibitörü olarak davranır. IL-1, TNF ile beraber T-Helper hücrelerin aktivasyonunu sağlar. Antijen ile temas eden antijen sunan hücreler tarafından salgılanan bu iki sitokin, birçok adezyon molekülünün ekspresyonunu artırır. IFN gama üretimi artar ve yüzeyde MHC Class II moleküllerinin ekspresyonu artar. Böylece T-Helper hücreler tarafından antijen sunan hücreler bağlanabilir ve aktive olabilir. Aktive olan hücrelerde IL-2 salınımı ile IL-2 ve IFN gama reseptörlerinin ekspresyonu artar, sonuçta duyarlı T Helper hücrelerde klonal proliferasyon gerçekleşir. IL-1 ve TNF beraber hem humoral hem de hücrel immün cevabın ortaya çıkmasını sağlar. Nötrofil ve makrofajları stimüle eder, B hücre proliferasyonunu hızlandırır, hematopoezisi stimüle eder, birçok sitokin ve inflamatuvar mediatörlerin etkilerine aracılık eder. IL-1'in eklem kıkırdağındaki rolü çok yönlüdür. IL-1 hyalin kıkırdağa özgü kollajen yapımını engellerken, fibroblastlara özgü kollajen tiplerinin üretimi yönünde etkide bulunur. Kondrositler her ne kadar tamir sürecine girse de, IL-1 etkisi altında yapılan tamir, hyalin kıkırdak yerine fibröz karakterde olacağı için kaliteli olmaz (Martel-Pelletier 1999). IL-1 birçok matris enzimlerinin salınımını ve sentezini sinoviyositler ve kondrositler yoluyla indüklemektedir. IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi birçok biyolojik aktiviteleri benzeyen sitokinlerin sentezini artış yönünde regüle etmektedir (Goldring 2004). IL-1 β ve TNF- α kondrositlerde ve sinovyal hücrelerde IL-8, IL-6, NO yapımını ve kemik rezorpsiyonunu arttıran prostaglandin E2 (PGE2) gibi inflamatuvar mediyatörlerin yapımını uyarır. Katabolik aktiviteleri daha da fazla artar, çünkü IL-1 β ve TNF- α kendi üretimlerini otokrin veya parakrin olarak stimüle eder (Dicesare 2005).

2.8.5. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6 değişik dokuların büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen, birçok işlevi olan bir sitokindir. Hedef hücreye bağlı olarak büyümeyi uyarın, büyümeyi inhibe eden ve farklılaşmayı sağlayan etkinliğe sahiptir. Sistemik inflamatuvar yanıt sırasında ortaya çıkan akut faz reaktanları arasında IL-6, inflamatuvar olaylarda mononükleer fagositlerden mikrobik uyarılara direkt yanıt olarak ve tümör nekroz faktör ile interlökin-1 üretiminin sonucunda salınan bir sitokindir. Dört α -helikal uzun zincir içermektedir. Lenfoid ve non-lenfoid birçok hücre tipi tarafından üretilen pleiotropik bir sitokindir. T ve B hücre fonksiyonlarının ayarlanması, Ig sekresyonu, akut faz inflamasyon reaksiyonları, hematopoez gibi birçok biyolojik etkisi vardır. IL-6; T ve B lenfositler,

monositler/makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler, epitelyal hücreler, mast hücreleri, nöronal hücreler, astrositler, mikroglia, mezengial hücreler, osteoblastlar, epidermal langerhans hücreleri, dentritik hücreler ve keratinositler gibi çok geniş bir hücre grubu tarafından üretilmektedir (Woodröfe 1993, Licinio 1998). IL-6, T hücrelerinin ve timositlerin kostimulatörüdür. T lenfositlerin farklılaştırıcı faktörü ve erken kemik iliği hematopoetik stem hücrelerinin gelişimi için bir kofaktördür. IL-6, lenfositlerin yapışmasını arttırmak için endotelial hücreler üzerine etki göstermektedir. Ayrıca bu sitokinin kemotaksis inhibitör etkiye sahip olduğu da ortaya çıkarılmıştır (Woodröfe 1993). IL-1 ve TNF ile ortak olarak, IL-6; ateşi oluşturan bir endojen pirojen olarak önemli rol oynar. Son çalışmalar IL -6'nın ölümcül infeksiyonlara karşı koruyucu olduğunu göstermektedir ve bu etkiye kısmen de olsa nötrofillerin aracılık ettiği öne sürülmektedir. Bu koşullarda IL-6 kanda kolaylıkla ölçülebilen sitokinlerden biridir (Bethea 1992). IL-6, akut faz cevabın asıl oluşturucusudur ki bunu C-reaktif protein, kompleman bileşenleri, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinlerini sentez etmek için hepatositleri aktive ederek sağlar. IL- 6'nın başlıca işlevleri arasında, B hücrelerinin farklılaşması (immunglobulin salınımı), değişik B hücrelerinde büyümeyi uyarma, hepatik akut faz yanıtına yol açma, makrofajlar ve T hücrelerinin etkinleşmesi ve farklılaşması ile nöronal farklılaşma sayılabilir. Sitokinler arası zengin iletişim (sitokin ağı) IL-6 üretimini düzenler (Licinio 1998).

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

TNF- α kaşektin olarak da bilinen proinflamatuvar potent bir sitokin olup monosit ve nötrofiller için kemotaktik aynı zamanda sitotoksik bir ajandır. TNF' nin sentez aşamasında iki formu vardır; pro-TNF ve matür TNF. Pro-TNF matür TNF'nin prekürsörü olup tip 2 transmembran proteimidir. N-terminal ucu sitoplazmanın içinde C-terminal ucu hücrenin dışındadır. Yeni sentez edilen pro-TNF ilk olarak plazma membranında görülür ve daha sonra ekstrasellüler alanda proteolitik olarak spesifik metalloproteaz (TNF-alfa konverting enzim-TACE) tarafından alanin ve valin arasından matür TNF'yi oluşturmak üzere bölünür (Kriegler 1988). IL-1'le etkileri benzerdir. TNF- α ve TNF- β olmak üzere iki ayrı formu vardır. TNF- α , esas olarak aktif makrofajlardan, IL-1'in uyarılarına benzer uyarıların etkisi ile salınır. TNF- β ise aktif T lenfositlerce yapılır ve lenfotoksin adını alır. TNF- α kaşeksi, endotoksik şok, inflamasyon, dokunun yeniden şekillenmesi, enfeksiyon, immünite ve sitotoksisite ilişkili fizyopatolojik durumlarda önemli rol oynar. Mononükleer fagosit ve vasküler endotelin IL-1 ve IL-6, hepatositlerin ise akut faz proteinlerini

sentezlenmesini uyarır (Kokuludağ 1999).IL-1'in eklem kırırdağı için en önemli destrüktif mediatör olduğuna dair bir çok kanıt bulunmakla birlikte; IL-1 yapımının en önemli itici gücü TNF- α 'dır. TNF- α , aktive haldeki makrofajlar ve monositler tarafından salınır ve IL-1'e benzer şekilde eklem kırırdağının ve subkondral kemiğin hasarından sorumludur. Ayrıca fibroblastlardan kollagenaz sentezlenmesini indükler, konnektif doku destrüksiyonu ve kemik rezorpsiyonu ile ilişkilidir. TNF- α , PGE2 sentezini, IL-6'nın kondrositler tarafından üretimini ve süperoksit türevlerinin salınımını stimule eder (Martel-Pelletier 1999). Kondrositlerin ve sinovyal hücrelerin TNF- α tarafından biyolojik aktivasyonu spesifik hücre yüzey TNF-reseptörleri (TNF-R) yoluyla olur. Tip 1 TNF-R, TNF aracılı sitotoksosite, antiviral etki ve fibroblast proliferasyonunu etkilerken, tip 2 TNF-R ise T lenfosit proliferasyonunun artırılmasına aracılık eder (Martel-Pelletier 1999). Akut faz proteinlerinin salınımını uyarır. Fagositoz yapıcı hücreleri aktive eder. Antiviral ve antiparazitik aktivite sağlar, lökosit-endotelyal hücre adezyonunu artırır. Hayvan modellerinde yüksek doz TNF- α verilmesi hipotansiyon, taşikardi, takipne, laktik asidoz, hemokonsantrasyon, hiperkalemi ve hipoglisemiye neden olur. İnsanlarda düşük doz TNF- α infüzyonu hipotansiyon, ateş, halsizlik, anoreksi, titreme ve baş ağrısı gibi sepsis bulguları ortaya çıkarır (Roitt 1996). TNF'nin farklı yoğunluklarda etkileri de farklıdır. Düşük yoğunlukta inflamatuvar lökositlerden özellikle nötrofilleri mikroorganizmaları öldürecek şekilde aktive eder. IL-1 ve IL-6, kemokinler ve TNF- α üretmek üzere mononükleer fagositleri uyarır. IL-6 ile sinerjistik etki gösterir. Virüslere karşı interferon benzeri koruyucu etki gösterir. Endojen pirojen etki ederek ateşi yükseltir. Mononükleer fagositler ve vasküler endotel hücrelerine etki ederek IL-1 ve IL-6'nın dolaşıma salınmasını uyarır. Hepatositlere etki ederek serum amyloid A ve P proteini, CRP, haptoglobin, α_1 -asitglikoprotein, faktör B gibi bazı akut faz proteinlerinin sentezini artırır. Damar endotelinin prokoagülan ve antikoagülan aktiviteleri arasındaki dengeyi değiştirerek pıhtılaşma sistemini aktive eder. Sürekli TNF verilmesi lenfopeni ve immün yetmezlik nedenidir. Kaşeksi, TNF ile uyarılan iştah azalması sonucu olur. TNF, lipoprotein lipaz aktivitesini artırır. Gram negatif bakteriyel sepsis durumlarında septik ve endotoksik şokun önemli mediyatörüdür. TNF- α aşırı yüksek konsantrasyonlarda öldürücü etkilere neden olur. Miyokard kasılabilirliğini azaltarak doku perfüzyonunu azaltır. Damar düz kaslarını gevşeterek kan basıncını ve doku perfüzyonunu azaltır. İntravasküler koagülasyona neden olarak doku perfüzyonunu azaltır. Ağır metabolik bozukluklara neden olabilir. Konak yanıtının en erken ve en güçlü mediyatörü olan TNF- α çoklu travma hastasında en yüksek konsantrasyonlara bir, iki saat içinde ulaşır ve dört, altı saat arasında

anlamli olarak azalmiŒ olur. Plazmada 14-18 dakikalik kısa bir yari ömrü vardir (Manuel 1999).

2.8.7. C-Reaktif Protein (CRP)

C-reaktif protein (CRP) enfeksiyon, inflamasyon, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen bir akut faz proteinidir. Karaciğerde IL-6'nın kontrolü altında sentezlenir. CRP normal serumda belirli miktarlarda bulunur. Enfeksiyon esnasında bu miktar 100 katına kadar ulaŒır. Protein yapısında olan bu madde *Streptococcus pneumoniae* kapsülünde bulunan C polisakkaritine bağlanma özelliği gösterdiğinden bu adı almıŒtır (Bilgehan 2002). CRP 5  eŒit alt birimden oluŒan polimerik yapıda bir proteindir. İnsan CRP'si fosfokoline bağlanma spesifitesi olan, Ca bağlayıcı bir akut faz proteinidir (Szalai 1999, Habif 2005). Protein elektforezinde yavaŒ γ ile orta β arasında bir bölgeye göç etmektedir. Sentez yeri karaciğerdir. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkilere sahip olan bir akut faz proteinidir (Lagrand 1999, Habif 2005). CRP sadece  eŒitli bakteri, mantar, protozoal parazitlerde bulunan polisakkaride değil, kalsiyum iyonlarının varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfotidilkolinler ve nükleik asidler gibi polianyonlara da bağlanabilmektedir. Bu Œekilde bazı yabancı patojenleri ve hasar gören hücredeki fosfolipid bileŒenlerini tanıyabilmektedir (Gabay 1999, Habif 2005). CRP polivalan bir ligand ile kompleksleŒtiėi zaman, C1q ile baŒlayan klasik kompleman yolunu uyarmaktadır. CRP'nin yüksek afinite ile Fc reseptörüne bağlandığı g sterilmiŒtir. Bu bağlanmanın CRP bağımlı fagositozda rol aldığı sanılmaktadır (Szalai 1999, Habif 2005). CRP'nin temel iŒlevi, muhtemelen hasarlı dokudan açığa çıkan, potansiyel olarak toksik, otojen substansları tanımak, onlara bağlanmak, zehirsizleŒtirmek ya da kandan uzaklaŒtırmaktır. CRP'nin antiinflamatuvar etkileri, nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonunu ve nötrofillerde süperoksid oluŒumunu engellemesi, mononükleer hücrelerde IL-1 reseptör antagonistinin sentezini uyarması gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır (Zouki 1997, Habif 2005). CRP düzeyleri akut miyokard infarktüsü, stres, travma, enfeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artıŒ göstermektedir. Yükselme 6-8 saat içinde baŒlamakta, 24-48 saat içinde en üst d zeyele ulaŒmakta ve normal değerlerin 2000 katına kadar çıkabilmektedir. Klinikte CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını taramak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, SLE ile karıŒabilen enfeksiyonları tanımak, böbrek dokusu alıcılarında doku reddini saptamak, yeni doğanda septisemi ve menenjitini takip etmek amacı ile kullanılmaktadır. Bakteriyel ve viral enfeksiyon ayırımını yapmakta etkili olduğu bulunmuŒtur. Ancak özgüllüğü d Œ kt r.

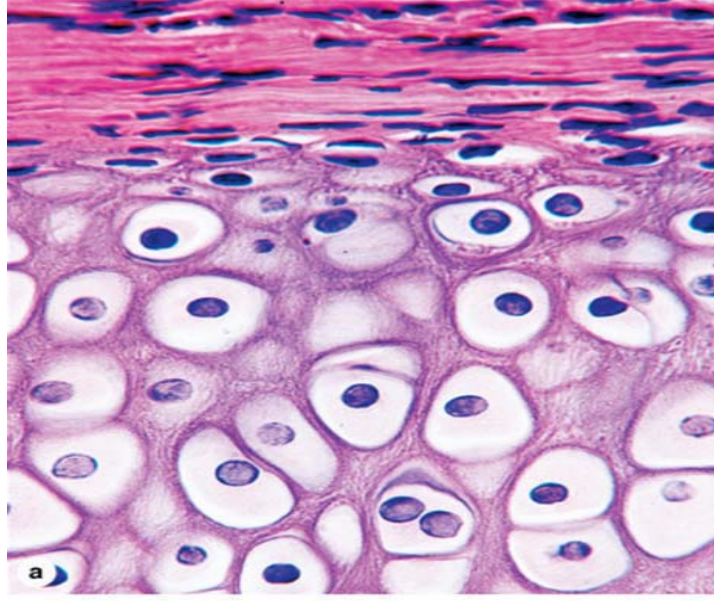
Plazma değerlerindeki artış 24 saati bulabilmektedir. İnflamasyon tablosu yatışsa bile günlerce düzeyi yüksek kalabilmektedir. İnfeksiyon dışı inflamatuvar olaylarda da yükselebilmektedir (Reinhart 2001).

2.9. Eklem Kıkırdağı

Eklem kıkırdağının görevi, diartrodial (keseli) eklemlerde ağrısız ve rahat hareket sağlamak amacıyla sürtünmesi az, aşınmaya dayanıklı bir yüzey sağlamaktır. Hücreden fakir, lenfatik ve vasküler yapılardan yoksun ancak kondrositler tarafından üretilmiş bol miktarda ekstrasellüler matriks içeren bir yapıya sahiptir (Tibesku 2004). Kıkırdak pH'sı 7,4'tür (Miller 2008). Eklem kıkırdağı; hayatımız boyunca sürekli olarak mekanik streslere maruz kalır ki; bunlar, kıkırdak dokusunun sağlıklı kalması için gerekli uyarılardır (Stockwell 1991). Yük taşımayan kıkırdak incelir ve yumuşar. Yük taşıyan eklem yüzey alanlarındaki kıkırdak dokusu, daha kalın ve mekanik olarak daha güçlüdür.

2.9.1. Eklem Kıkırdağının Histolojisi

Eklem kıkırdağı; kondrositler, su ve hücre dışı matriks bileşenlerinden oluşmaktadır. Hücre dışı matriks; su, kollajen, proteoglikan ve diğer bileşenlerden (adheziv ve yağlar) oluşur. Kondrositler, kıkırdağın yapısal hücreleridir ve encondral kemikleşmede önemli bir rol oynadıkları düşünülmektedir (Hunziker 1994). Kondrositler enerjisini sinoviyal sıvıdan hücre dışı matrikse difüzyon yolu ile gelen glukozu kullanarak anaerobik glikoliz ile sağlarlar. Kondrositler, bir matriksle çevrili laküna içine yerleşik hücrelerdir. Kıkırdağın yüzeyinde yassılaştırmış, daha derin bölgedekilerde ise yuvarlak şekildedir. Yuvarlak şeklindeki hücreler tek olarak ya da kondronlar içinde birkaç tanesinin kümelenmesi şeklinde bulunurlar (Resim 2.5). Küme oluşturdukları zaman bunlara izogen gruplar denir. Kondrositler belirgin nükleoluslu, iri bir nükleusa sahiptir. Genç kondrositler açık boyanan sitoplazmaya, bol mitokondriye, geniş bir granüllü endoplazmik retikuluma, iyi gelişmiş golgi kompleksine ve bol glikojene sahipken; yaşlı kondrositlerin aktivitesi daha düşük olup, organellerinde belirgin azalma vardır. Ancak bu hücrelerde serbest ribozom boldur, kondroblastlara dönüşebilme durumunda aktif protein sentezi yaparlar. Yapısında bulunan endoplazmik retikuluma ve iyi gelişmiş golgi kompleksi ile Tip 2 kollajen, proteoglikanlar, hyalüronik asit, kondronektin, kıkırdak yıkım enzimleri (metalloproteinazlar) ile yıkım önleyici enzimleri (metalloproteinaz doku inhibitörü) sentezlerler (Ulrich-Vinther 2003, Steverd 2010).

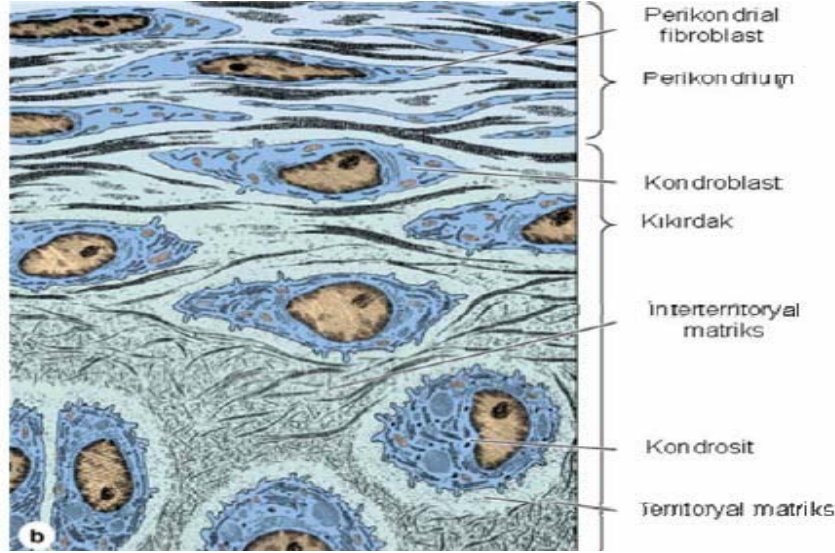


Resim 2.5. Kondrositlerin laküna içindeki yerleşimleri.

Perikondrium; kıkırdağı çevreleyen bağ dokusudur. Tip 1 kollajenden zengindir. Perikondriumda bulunan hücreleri fibroblastlardan ayırt etmek zordur. Bunlar, kıkırdak oluşumu sırasında yeni hücre kaynağı olarak iş görür. Matriksi, sentezleme kapasitesindeki hücresel bir iç tabaka ile fibriler bir dış tabakadan oluşur. Dıştaki fibrilli tabaka mekanik destek, koruma ve diğer yapılara tutunmayı sağlarken; içteki hücresel tabaka kıkırdağın büyümesi sırasında yeni kıkırdak hücrelerini oluşturur. Bu yüzden kondrojenik tabaka olarak da bilinir. Perikondrium vasküler bir tabaka olmasının yanında sinir ve lenf damarı da bulunur; kan damarlarının taşıdığı besinler kıkırdak hücrelerini besler. Kıkırdağın perikondriyuma sahip olmadığı alanlarda (özellikle eklem yüzeyi) kıkırdak hücreleri eklem yüzeyini yıkayan sinoviyal sıvıdan beslenir (Steverd 2010). Kondrositleri çevreleyen ekstrasellüler matriks 3 bölgeye ayrılır (Resim 2.6).

1. Perisellüler matriks; her bir kondrositi çevreler.
2. Teritoryal matriks; bir tek hücre ya da kondronun perisellüler matriksini çevreler. 50µm genişliğindeki bir bant şeklindedir ve kondroin sülfatça zengin olduğu için periodik asid schiff pozitif (PAS(+)) boyanır. Bu matriksin dışı ise Tip II kollajence zengin, proteoglikanlarca fakirdir.
3. İnterteritoryal matriks; kıkırdağın büyük kısmını oluşturur ve dokunun yapısal özelliklerini verir ve dokuyu korur.

Perisellüler ve teritoryal matriks kondrositlerin interteritoryal bölgeye yapışmasını, yük altında hücrelerin hasardan korunmasını ve mekanik sinyallerin hücelere ulaşmasını sağlar (Buckwalter 1990, Buckvalter 1998, Steverd 2010).



Resim 2.6. Kondrositleri çevreleyen ekstrasellüler matriks

Kondrositler esas olarak iki işlev yapmaktadır. Kıkırdak dokusunun esas hücresel bölümünü oluştururlar ve endokral kemikleşme sürecinde, kemik oluşumunda önemli bir rol oynamaktadırlar (Schumacher 1999, Klein 2003). Kondrosit fonksiyonları hormon bağımlıdır. Glikozaminoglikan sentezi tiroksin, büyüme hormonu ve testosteron ile artarken; steroid, hidrokortizon ve östrodiol ile azalır. Kıkırdak büyümesi hipofizden salınan somatotropin ile olmaktadır. Bu hormonun kıkırdak üzerine direkt etkisi yoktur. Etkisini karaciğerden salınan insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ile yapar (Eyre 2002).

2.9.2. Hücre Dışı Matriks

Su eklem kıkırdağının yaş ağırlığının %65-80'ini oluşturur. Bu durum kıkırdağın sıkıştırma ve zorlamalara karşı neden dirençli olduğunu ortaya koyar. Eklem kıkırdağındaki su dağılımı homojen değildir, derin bölgelerde %65 iken yüzeysel bölgelerde %80'dir (Mankin 1998, Miller 2008). Kollajen eklem kıkırdağının yaş ağırlığının %10-20'si iken, kuru ağırlığının %50'sini oluşturur. Eklem kıkırdağı 7 farklı tip kollajen içerir. Tip 2, 9, 11 temel yapıyı oluştururken küçük oranlarda da tip 3, 6, 12, 14 bulunur (Mendler 1989, Eyre 2002). Proteoglikan eklem kıkırdağının yaş ağırlığının %10-15'idir. Proteoglikanlar glikozaminoglikanlar (GAG) olarak bilinen alt ünitelerden oluşur ve

kondrositler tarafından yapılarak ekstrasellüler matrikse salgılanırlar. Bir proteoglikan monomeri, bir merkez (kor) proteinden ve buna kovalent olarak bağlanmış bol miktardaki GAG (kondroidin-4-sülfat, kondroidin-6-sülfat ve keratan sülfat) oluşur. Keratan sülfat miktarı yaşla birlikte artarken, kondroidin-4-sülfat konsantrasyonu yaşla birlikte azalır ve kondroidin-6-sülfat konsantrasyonu yaşla birlikte değişmez. Kompresif güç sağlarlar (Mankin 1998).

2.9.3. Eklem Kıkırdağının Özellikleri

Yetişkinlerde eklem kıkırdağı genellikle hücresiz olmakla birlikte, toplam kıkırdak dokunun yaklaşık %2'sini hücreler oluşturmaktadır. Küçük yaşlarda yoğun olan hücre yoğunluğu, yaşla birlikte azalma gösterir, kıkırdak daha baskın hale geçer. Bu azalma 20-30 yaşlar arasında pik yapar ve hücre yoğunluğunun en az olduğu dönem bu yaşlar arasındaki dönemdir. Eklem kıkırdağı için en önemli hücresel kaynak kondrositlerdir. Her ne kadar hyalin kıkırdak yapısına sahip olsa da, eklem kıkırdağı diğer hyalin kıkırdaklardan ayıran bazı özellikleri vardır. Diğer hyalin kıkırdak yapılarında bulunmayan kalsifiye kıkırdaktan başlayarak eklem yüzeyine doğru dikey ilerleyen ve yüzeyde bükülerek paralel seyreden Tip II kollajen lifleri organizasyonuna ve bu liflerin arasında kolonlar halinde yerleşmiş sferik hücreler ile yüzeyde yassılaştırmış kondrositler şeklindeki bir mimariye sahiptir. Bu mimari, eklem yükünün taşınabilmesi için özgün bir yapıdır (Breinan 2001). Eklem kıkırdağı; hücresel morfoloji, biyomekanik bileşim ve yapısal özellikler bakımından birbirinden farklı olan dört tabakadan oluşmaktadır: Yüzeyel tabaka, orta tabaka, derin tabaka ve kalsifiye olmuş kıkırdak tabaka. Derin tabaka ile kalsifiye olmuş kıkırdak tabaka arasında "tidemark" adı verilen bir geçiş bariyeri bulunmaktadır (Mow 1989, Hunziker 2002). Tidemark bölgesinde kollajen fibrilleri ilk bölgede olduğu gibi horizontaldır. Bu bölgenin 2 fonksiyonu vardır. Makaslama kuvvetlerine karşı korumak ve bariyer görevi görmek. Tidemark zonu çocuklardan ziyade erişkinlerde daha iyi görünür. Yüzeyel tabaka, sinoviyal sıvı ile temas halindedir. Yüzeyel tabaka yüksek konsantrasyonda kollajen fibrilleri içerir ve bunlar birbirlerine dik açıda yani eklem yüzeyine paralel düzenlenmiştir. Metabolik aktivitesi düşüktür. Yüzeyel tabaka ile orta tabaka arasında hücre yoğunluğu daha azdır. Orta tabakanın histomorfolojik yapısı incelendiğinde, daha tipik bir hyalin kıkırdak yapısı gözlenmektedir. Orta tabakada kollajen fibrilleri oblik olarak düzenlenmiştir. Bu bölgenin metabolik aktivitesi yüksektir ve daha çok kompresif güçlere karşı koyar. Orta ile kalsifiye olmuş kıkırdak tabaka arasında derin tabaka yer almaktadır. Derin tabakada ise kollajen fibrilleri vertikal yani

ekleme dik olarak düzenlenmiştir. Bu bölgede kollajen boyutları artmıştır ve kompresif güçlere karşı koyar. Kalsifiye olmuş kırık tabakanın damarlanması iyi değildir ve hücre yoğunluğunun en az olduğu tabakadır. Kalsifiye bölgenin anahtar komponenti hidroksiapatit kristalleridir. Bu bölge çıpa görevi görmektedir. Kalsifiye zondaki kondrositler, genellikle hipertrofik fenotipe sahiptir. Böylece kırık iyileşmeleri sürecindeki farklılaşmalar daha kolay sağlanmaktadır. Hipertrofik hücrelerin bir diğer sonucu da, tip 5 kollajen sentezinin artırılması ve ekstraselüler matriksin kalsifiye edilmesidir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmanın örnek alım ve histopatolojik incelemesi Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 01/03/2011 tarih ve 15 sayılı onayı alınarak Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapıldı. Kan değerlerinin biyokimyasal incelemesi ise Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirildi ve BAP Koordinatörlüğü tarafından 11102048 nolu proje olarak desteklendi. Çalışmaya sağlık kontrolünden geçirilmiş, 3-4 aylık ve 3-4 kilogramı geçmeyen 24 adet Yeni Zelanda tavşanı dahil edildi. Tavşanlar tıbbi araştırmalarda kullanılmak üzere tavşan yetiştiren özel bir laboratuvarından temin edildi. Tavşanlar önce rastgele olacak şekilde 9 adedi kontrol (K) grubu ve 15 adedi de çalışma (Ç) grubu olarak ikiye ayrıldı. İlk olarak tüm tavşanlardan işlem öncesi venöz kan örnekleri alındı. Daha sonra tavşanların diz eklemleri traş edilerek, steril şartlar altında, insülin enjektörü kullanılarak kontrol grubundaki tavşanların sağ diz eklemleri içine 0,25 ml serum fizyolojik (SF), sol diz eklemleri içine 0,50 ml SF enjekte edildi. Çalışma (Ç) grubundaki tavşanların ise sağ diz eklemlerine 0.25 ml (6,25 mg) deksketoprofen trometamol, sol diz eklemlerine ise 0.50 ml (12,5 mg) deksketoprofen trometamol enjekte edildi (Resim 3.1).



Resim 3.1. İnsülin enjektörü ile intraartiküler enjeksiyon.

Enjeksiyonları izleyen 1. günde (24. saatte) kontrol grubu rastgele K1, K2 ve K3 olarak 3'erli 3 gruba ayrıldı. Aynı şekilde çalışma grubu da rastgele Ç1, Ç2 ve Ç3 olarak 5'erli 3 gruba ayrıldı. 1. gün, K1 ve Ç1 gruplarında bulunan tavşanlara 3-5 mg/kg xylazine HCl (Rompun, %2 fl, Bayer, Almanya) intramüsküler olarak uygulandı ve böylelikle tavşanlar sedatize edildi. Ardından 45 mg/kg dozda intramüsküler ketamin HCl (Alfamin, %10 fl, Ege-Vet, Türkiye) uygulandı ve spontan solunum korunarak genel anestezi verilmiş

oldu. Genel anestezi altındaki tavşanların sağ ve sol diz eklemleri steril şartlar altında açılarak eklem kıkırdağından histopatolojik inceleme için örnek alındı ve eklem tekniğine uygun bir şekilde suture edilerek kapatıldı ve işlem yapılan tüm tavşanların venöz kan örnekleri alındı (Resim 3.2 ve Resim 3.3).



Resim 3.2. Kıkırdak ve doku örneklerinin alınışı.



Resim 3.3. Eklem tekniğine uygun bir şekilde suture edilerek kapatılması.

Enjeksiyonların 2. gününde (48. saatte) K2 ve Ç2 gruplarındaki tavşanlar aynı anestezi protokolüyle genel anestezi altında tavşanların sağ ve sol diz eklemleri steril şartlarda açılarak eklem kıkırdağından histopatolojik inceleme için örnek alındı. Daha sonra eklemler tekniğine uygun bir şekilde suture edilerek kapatıldı ve işlem yapılan tüm tavşanların venöz kan örnekleri alındı. Enjeksiyonların 10. gününde K3 ve Ç3 grubundaki tavşanlar yine aynı anestezi protokolüyle spontan solunum korunarak genel anestezi verildi. Genel anestezi altındaki tavşanların sağ ve sol diz eklemleri steril şartlarda açılarak eklem kıkırdağından histopatolojik inceleme için örnek alındı. Daha sonra eklemler tekniğine uygun bir şekilde suture edilerek kapatıldı ve işlem yapılan tüm tavşanların

venöz kan örnekleri alındı. Böylelikle enjeksiyon gününde tüm tavşanlardan, enjeksiyondan sonraki 1. günde (24.saatte) K1 ve Ç1 gruplarından, ikinci günde (48. saatte) K2 ve Ç2 gruplarından ve 10. günde K3 ve Ç3 gruplarından kan örneği alınarak serumları ayrılmış oldu ve eksi 18 derecede saklandı. Daha sonra bu serumlarda tavşan kitleri kullanılarak IL-1, IL-6, TNF- α ve CRP çalışıldı. İşlemleri sona eren her tavşan lethal dozda (150 mg/kg) thiopental verilerek sakrifiye edildi.

Histopatolojik yöntem:

Operasyon sırasında alınan kemik ve kıkırdak dokular takip kasetlerine konularak Nicoll boya yöntemine göre dekalsifiye solüsyonuna alındı (Lee 1968). İki güne bir tespit solüsyonları değiştirilen dokular kontrol edilerek incelenecek forma geldiklerinde %10'luk nötr formol solüsyonuna alınarak bir gün tutuldular. Daha sonra bir gün akarsuda yıkanan dokular bilinen rutin yöntemler ile doku takibi yapılarak parafin ile bloklandı. Bloklanan dokular 5 μ m kalınlığında kesitleri alınarak hematoksilin-eosin ile boyandı (Lee 1968). Boyanan preparatlar ışık mikroskopunda kemik doku, kıkırdak doku, osteosit, osteoblast ve epifizdeki değişimler açısından semi-kantitatif yöntemle dokuların hangi gruptan alındığını bilmeyen iki ayrı patolog tarafından değerlendirildi. Preparatların incelenmesinde kıkırdak dokudaki yıkımlanma semi-kantitatif yöntemle sınıflandırıldı. Bu yöntemle göre evreler şu şekilde tanımlanmaktadır (Tablo 3.1):

Tablo 3.1. Eklem yıkımlanmasının derecelendirilmesi.

| Yıkımlanma ve şiddeti | Evre |
|---------------------------------|-------------|
| Yıkımlanma yok (-): Normal | 0 |
| Yıkımlanma hafif şiddette: Y(+) | 1 |
| Yıkımlanma orta şiddette: Y(++) | 2 |
| Yıkımlanma şiddetli: Y(+++) | 3 |

IL-1 Ölçümü:

IL-1, ELİSA yöntemi ile çalışan CUSABIO marka tavşan kiti kullanılarak (kat no:CSB-E06896Rb) ölçüldü. İlk olarak anti- tavşan-IL-1 antikolarıyla kaplanmış kuyucuklara 100 μ l Standart, Blank ve tavşan numuneleri kendilerine karşılık gelen kuyucuklara eklendi ve 2 saat boyunca 37 $^{\circ}$ C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar boşaltılarak, 100 μ l Biotin ile işaretli anti-tavşan-IL-1 antikoruna kuyucuklara eklendi ve 1 saat süre ile 37 $^{\circ}$ C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon ve yıkamanın ardından 100 μ l Horse Radish Peroksidaz (HRP)-avidin konjugatı kuyucuklara ilave edildi ve 1 saat süre ile

37 °C’de inkübasyona bırakıldı. İkinci yıkamanın ardından 90 µl Tetra Metil Benzidin (TMB) substrat solüsyonu kuyucuklara eklenerek enzim-substrat reaksiyonu gerçekleşmesi sağlandı. 37 °C’de 15-30 dakikalık bir inkübasyondan sonra reaksiyon, 50 µl Stop solüsyonu (asidik solüsyon) eklenerek durduruldu. Meydana gelen sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar tavşan-IL-1 konsantrasyonuyla doğru orantılıydı. Standart tavşan-IL-1 konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğri kullanılarak numunelerin tavşan-IL-1 konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı.

IL-6 Ölçümü:

IL-6, ELİSA yöntemi ile çalışan CUSABIO marka tavşan kiti kullanılarak (kat no:CSB-E06903Rb) ölçüldü. İlk olarak anti-tavşan-IL-6 antikorlarıyla kaplanmış kuyucuklara 100 µl Standart, Blank ve tavşan numuneleri kendilerine karşılık gelen kuyucuklara eklendi ve 2 saat süreyle 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar boşaltılarak, 100 µl Biotin ile işaretli anti-tavşan-IL-6 antikoruna kuyucuklara eklenerek 1 saat süre ile 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon ve yıkamanın ardından 100 µl Horse Radish Peroksidaz (HRP)-avidin konjugatı kuyucuklara ilave edildi ve 1 saat süre ile 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. İkinci yıkamanın ardından 90 µl Tetra Metil Benzidin (TMB) substrat solüsyonu kuyucuklara eklenerek enzim-substrat reaksiyonu gerçekleşmesi sağlandı. 37 °C’de 15-30 dakikalık bir inkübasyondan sonra reaksiyon, 50 µl Stop solüsyonu (asidik solüsyon) eklenerek durduruldu. Meydana gelen sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar tavşan-IL-6 konsantrasyonuyla doğru orantılıydı. Standart tavşan-IL-6 konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğri kullanılarak numunelerin tavşan-IL-6 konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı.

TNF-α Ölçümü:

TNF-α, ELİSA yöntemi ile çalışan CUSABIO marka tavşan kiti kullanılarak (kat no:CSB-E06998Rb) ölçüldü. İlk olarak anti-tavşan TNF-α antikorlarıyla kaplanmış kuyucuklara 100 µl Standart, Blank ve tavşan numuneleri kendilerine karşılık gelen kuyucuklara eklendi ve 2 saat süre ile 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar boşaltılarak, 100 µl Biotin ile işaretli anti-tavşan TNF-α antikoruna kuyucuklara eklendi ve 1 saat süre ile 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon ve yıkamanın ardından 100 µl Horse Radish Peroksidaz (HRP)-avidin konjugatı kuyucuklara ilave edildi

ve 1 saat süre ile 37°C'de inkübasyona bırakıldı. İkinci yıkamanın ardından 90 µl Tetra Metil Benzidin (TMB) substrat solüsyonu kuyucuklara eklenerek enzim-substrat reaksiyonu gerçekleşmesi sağlandı. 37 °C'de 15-30 dakikalık bir inkübasyondan sonra reaksiyon 50 µl Stop solüsyonu (asidik solüsyon) eklenerek durduruldu. Meydana gelen sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar tavşan TNF-α konsantrasyonu ile doğru orantılıydı. Standart tavşan TNF-α konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğri kullanılarak numunelerin tavşan TNF-α konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı.

CRP Ölçümü:

CRP, ELİSA yöntemi ile çalışan USCN marka tavşan kiti kullanılarak (kat no:E90821Rb) ölçüldü. İlk olarak tavşan numuneleri 500 kat dilüe edildi. Sonrasında monoklonal anti-tavşan CRP antikolarıyla kaplanmış kuyucuklara 50 µl Standart, Blank ve tavşan numuneleri kendilerine karşılık gelen kuyucuklara eklendi ve ardından 50 µl "Detection Reagent A" solüsyonu kuyucuklara eklenerek 1 saat süre ile 37°C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon ve yıkamanın ardından 90 µl Tetra Metil Benzidin (TMB) substrat solüsyonu kuyucuklara eklenerek enzim-substrat reaksiyonu gerçekleşmesi sağlandı. 37°C'de 15-25 dakikalık bir inkübasyondan sonra reaksiyon, 50 µl Stop solüsyonu (asidik solüsyon) eklenerek durduruldu. Meydana gelen sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar tavşan CRP konsantrasyonu ile ters orantılıydı. Standart tavşan CRP konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğri kullanılarak numunelerin tavşan CRP konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı.

İstatistiksel yöntem:

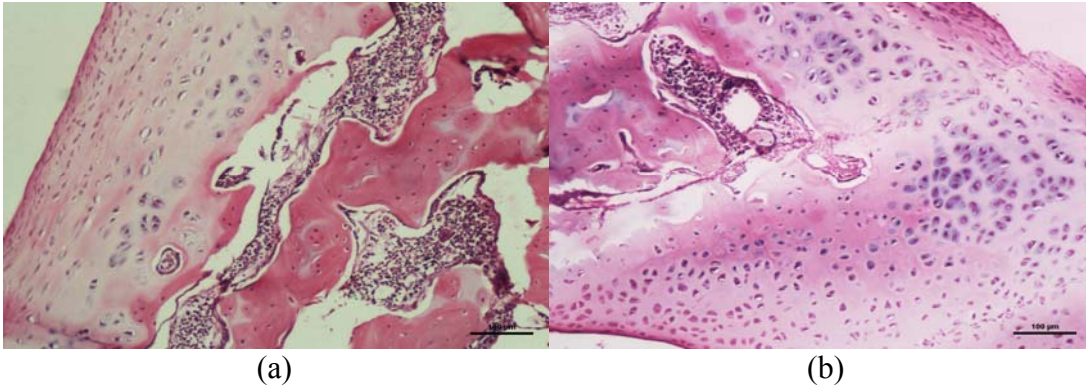
Grupların istatistiksel analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Windows16 programı ile yapıldı. Veriler, ortalama ± standart sapma ve sayı n (%) olarak sunuldu. Grupların biyokimyasal parametre sonuçlarının kıyaslanmasında ortalama değerleri hesaplandı, T-Test ve Independent Samples Test uygulandı. $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen 24 tavşanın sağ ve sol diz eklemlerinden alınan toplam 48 örnekte yapılan histopatolojik incelemede hiçbir farklı bulgu tespit edilmemesi nedeni ile (tüm örneklerin semikantitatif yöntem değerlendirilmesi sonucu evre 0 idi) istatistiksel histopatoloji kıyaslaması yapılmadı.

3. BULGULAR

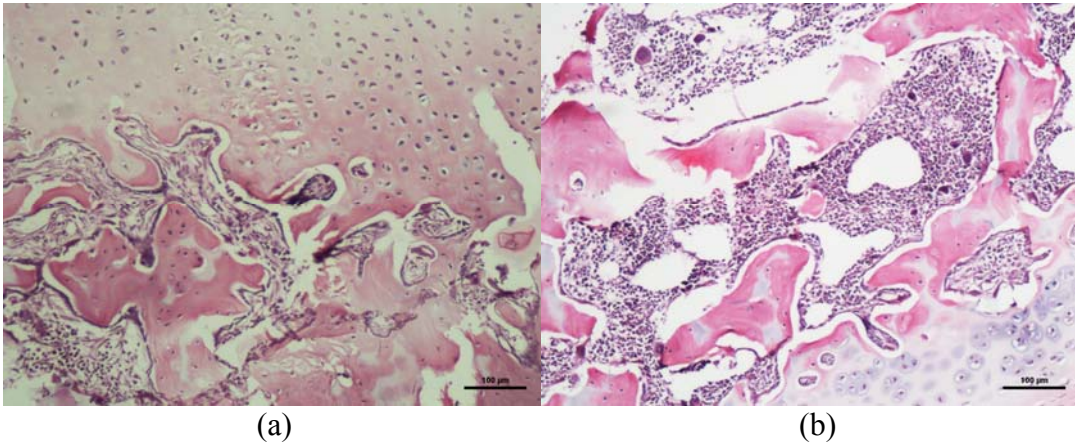
Çalışmaya alınan hiçbir tavşan enfeksiyon veya bakım koşulları gibi bir nedenle ölmedi ve çalışma dışı bırakılan bir tavşan olmadı. Çalışmaya alınan tavşanlar standart yaşta ve kiloda oldukları için tavşanların yaş, kilo gibi özellikler açısından aralarında anlamlı fark bulunup bulunmadığına bakılmadı.

Histopatolojik Değerlendirmenin Sonuçları:

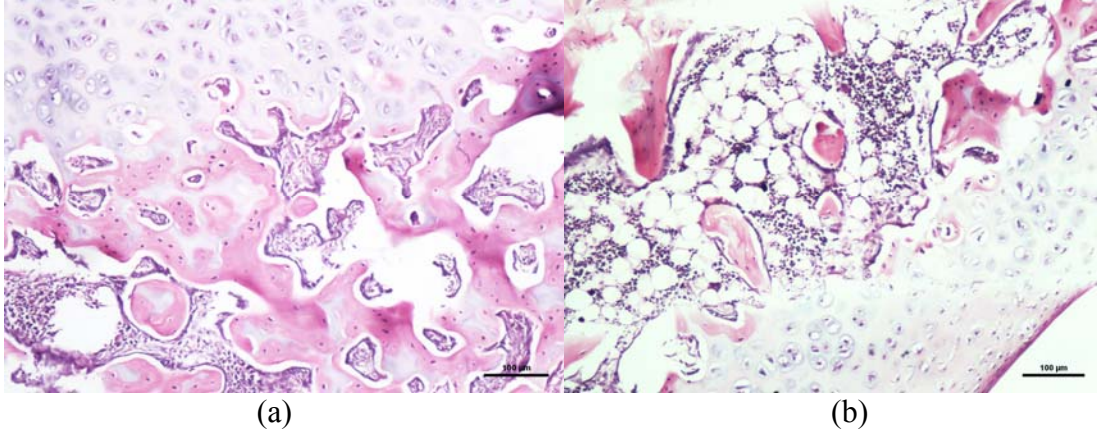
Kıkırdak dokudan alınan tüm örneklerde histopatolojik olarak hiçbir değişiklik tespit edilmedi ve normal yapıda olduğu rapor edildi. Örnek preparatlar (Resim 4.1, Resim 4.2, Resim 4.3):



Resim 4.1. Grup K1 Sol Eklem (a), Grup Ç1 Sol Eklem (b)



Resim 4.2. Grup K2 Sağ Eklem (a), Grup Ç2 Sağ Eklem (b)



Resim 4.3. Grup K3 Sağ Eklem (a), Grup Ç3 Sağ Eklem (b)

Semi-kantitatif yöntemle değerlendirilen kırık dokuların histopatolojik evre sonuçları Tablo 4.1’de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların kırık doku histopatolojik evre sonuçları.

| | Kontrol Eklem | | | | Sağ Eklem | | | | Kontrol Eklem | | | | Sol Eklem | | | | Çalışma Sağ Eklem | | | | Çalışma Sol Eklem | | | |
|-----------------|---------------|---|---|---|-----------|---|---|---|---------------|---|---|---|-----------|---|---|---|-------------------|---|---|---|-------------------|---|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Evre 0-3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 1. GÜN | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| 2. GÜN | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| 10. GÜN | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 |

Tablo 4.1’de de belirtildiği gibi çalışmaya alınan tavşanlarda K1, K2 ve K3 gruplarında sağ ve sol diz eklemlerinin histopatolojik incelemesinde kırık dokuda hiçbir yıkımlanma tespit edilmemiş olup evre 0 olarak değerlendirilmiştir. Aynı şekilde Ç1, Ç2 ve Ç3 gruplarında da sağ ve sol diz eklemlerinin hiçbirinde yıkımlanma tespit edilmemiş olup evre 0 olarak değerlendirilmiştir.

Biyokimyasal Değerlendirmenin Sonuçları:

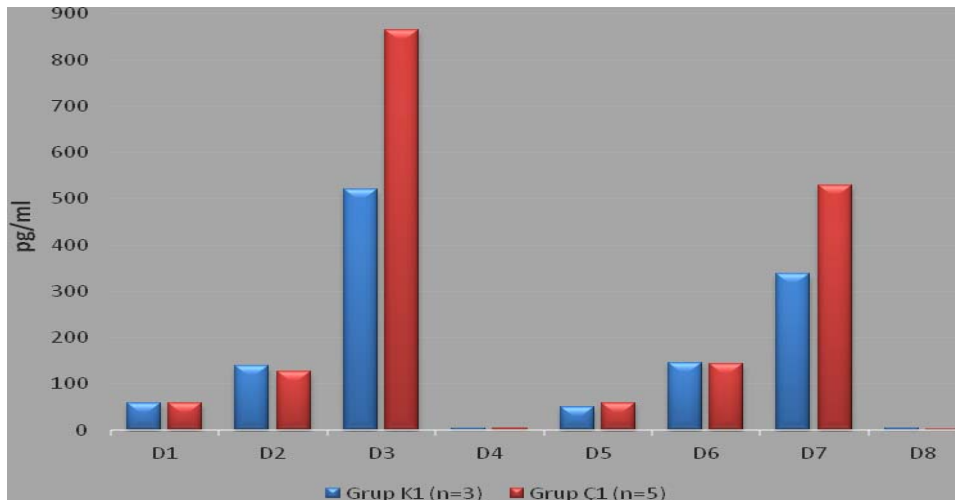
Grup K1 ve Grup Ç1’in giriş ve 1. gün biyokimya sonuçları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.2, Grafik 4.1). Grup K1 ve Grup Ç1’in giriş ve 1. gün biyokimya sonuçları grup içinde değerlendirildiğinde (Tablo 4.3); grup K1’de giriş TNF- α değerleri (520,83 \pm 85,80), 1.gün TNF- α değerlerinden (338,66 \pm 39,01) yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlıydı (p=0,022). Grup K2 ve Grup Ç2’nin giriş ve 2.gün biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında (Tablo 4.4, Grafik 4.2); Grup Ç2 Tavşan IL-6 seviyeleri (60,38 \pm 7,14), Grup K2 Tavşan IL-6 seviyelerinden (43,68 \pm 6,01) yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlıydı

(p=0,015). Grup K2 ve Grup Ç2'nin giriş ve 2. gün biyokimya sonuçları grup içinde değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.5). Grup K3 ve Grup Ç3'ün giriş ve 10. gün biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında (Tablo 4.6, Grafik 4.3); Grup K3 Tavşan IL-6 seviyeleri (48,81±2,13), Grup Ç3 Tavşan IL-6 seviyelerinden (40,53±5,02) yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlıydı (p=0,038). Grup K3 ve Grup Ç3'ün giriş ve 10. gün biyokimya sonuçları grup içinde değerlendirildiğinde (Tablo 4.7); grup Ç3'de 10.gün IL-6 değerleri (49,67±4,02) giriş IL-6 değerlerinden (40,53±5,02) yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlıydı(p=0,050). Yine grup Ç3'de 10. gün CRP değerleri (4,06±0,16) giriş CRP değerlerinden (3,53±0,33) yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlıydı (p=0,034).

Tablo 4.2. Grup Kontrol 1 ve Grup Çalışma 1 giriş ve 1. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort±SD)

| | Grup Kontrol 1 Ort±SD (n=3) | Grup Çalışma 1 Ort±SD (n=5) | p |
|---------------------|--|--|-------|
| Giriş Tavşan IL- 6 | 58,10±12,38 | 59,27±30,56 | 0,953 |
| Giriş Tavşan IL- 1 | 139,48±6,88 | 125,83±19,71 | 0,303 |
| Giriş Tavşan TNF-α | 520,83±85,80 | 865,05±467,63 | 0,267 |
| Giriş Tavşan CRP | 3,88±0,46 | 3,93±0,19 | 0,849 |
| 1. Gün Tavşan IL- 6 | 50,013±5,14 | 57,94±23,03 | 0,589 |
| 1. Gün Tavşan IL- 1 | 144,47±28,62 | 142,90±26,80 | 0,940 |
| 1. Gün Tavşan TNF-α | 338,66±39,01 | 528,02±162,71 | 0,103 |
| 1. Gün Tavşan CRP | 4,45±0,13 | 3,23±1,79 | 0,296 |

Grafik 4.1. Grup Kontrol 1 ve Grup Çalışma 1 giriş ve 1. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort±SD)



Tablo 4.3. Grup Kontrol 1 ve Grup Çalışma 1 giriş ve 1. gün biyokimya sonuçlarının grup içi istatistiksel anlamlılık (p) değerleri

| | Grup Kontrol 1 p değerleri | Grup Çalışma 1 p değerleri |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Giriş Tavşan IL-6 - 1. Gün Tavşan IL-6 | 0,406 | 0,900 |
| Giriş Tavşan IL-1 - 1. Gün Tavşan IL-1 | 0,830 | 0,167 |
| Giriş Tavşan TNF- α - 1. Gün Tavşan TNF- α | 0,022* | 0,275 |
| Giriş Tavşan CRP - 1. Gün Tavşan CRP | 0,177 | 0,421 |

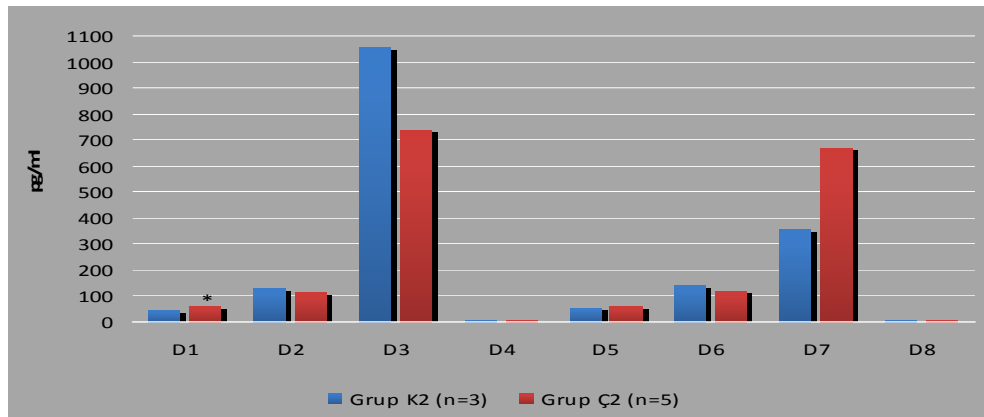
P<0,05 anlamlı fark.

Tablo 4.4. Grup Kontrol 2 ve Grup Çalışma 2 giriş ve 2. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort \pm SD)

| | Grup Kontrol 2 Ort \pm SD (n=3) | Grup Çalışma 2 Ort \pm SD (n=5) | p |
|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------|
| Giriş Tavşan IL-6 | 43,68 \pm 6,01 | 60,38 \pm 7,14 | 0,015* |
| Giriş Tavşan IL-1 | 126,72 \pm 20,17 | 113,72 \pm 19,45 | 0,401 |
| Giriş Tavşan TNF- α | 1055,97 \pm 1018,08 | 736,15 \pm 824,47 | 0,642 |
| Giriş Tavşan CRP | 3,306 \pm 1,66 | 3,69 \pm 0,19 | 0,605 |
| 2. Gün Tavşan IL-6 | 54,14 \pm 9,15 | 59,26 \pm 8,64 | 0,457 |
| 2. Gün Tavşan IL-1 | 140,36 \pm 28,95 | 116,24 \pm 10,37 | 0,129 |
| 2. Gün Tavşan TNF- α | 354,49 \pm 101,49 | 666,05 \pm 516,49 | 0,355 |
| 2. Gün Tavşan CRP | 4,18 \pm 0,73 | 3,40 \pm 1,612 | 0,466 |

P<0,05 anlamlı fark.

Grafik 4.2. Grup Kontrol 2 ve Grup Çalışma 2 giriş ve 2. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort \pm SD)



P<0,05 anlamlı fark.

Tablo 4.5. Grup Kontrol 2 ve Grup Çalışma 2 giriş ve 2. gün biyokimya sonuçlarının grup içi istatistiksel anlamlılık (p) değerleri.

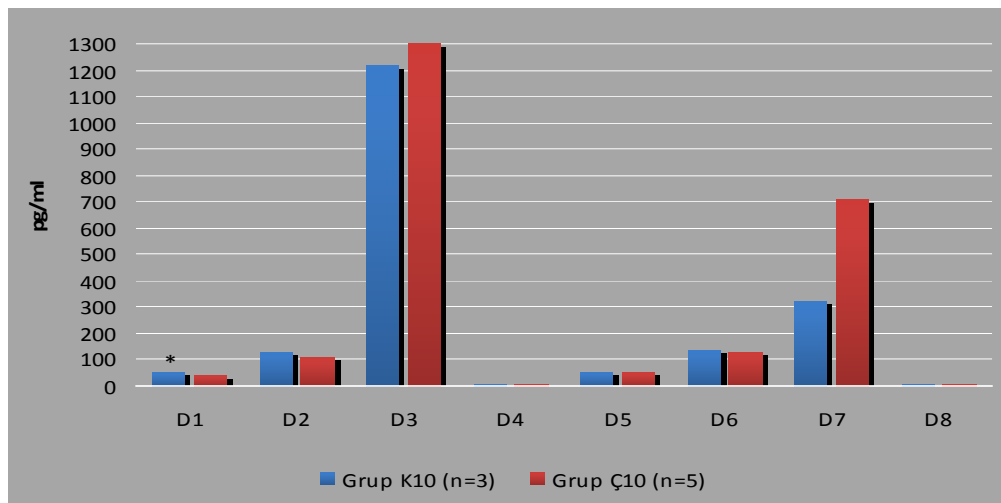
| | Grup Kontrol 2 p değerleri | Grup Çalışma 2 p değerleri |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Giriş Tavşan IL-6 - 2. Gün Tavşan IL-6 | 0,207 | 0,869 |
| Giriş Tavşan IL-1 - 2. Gün Tavşan IL-1 | 0,650 | 0,811 |
| Giriş Tavşan TNF- α - 2. Gün Tavşan TNF- α | 0,384 | 0,896 |
| Giriş Tavşan CRP- 2. Gün Tavşan CRP | 0,558 | 0,706 |

Tablo 4.6. Grup Kontrol 10 ve Grup Çalışma 10 giriş ve 10. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort \pm SD)

| | Grup Kontrol 10 Ort \pm SD (n=3) | Grup Çalışma 10 Ort \pm SD (n=5) | p |
|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------|
| Giriş Tavşan IL-6 | 48,81 \pm 2,13 | 40,53 \pm 5,022 | 0,038* |
| Giriş Tavşan IL-1 | 129,97 \pm 23,20 | 112,11 \pm 24,98 | 0,355 |
| Giriş Tavşan TNF- α | 1218,04 \pm 1539,26 | 1297,26 \pm 2076,44 | 0,957 |
| Giriş Tavşan CRP | 3,518 \pm 0,46 | 3,53 \pm 0,33 | 0,959 |
| 10. Gün Tavşan IL-6 | 53,66 \pm 9,85 | 49,67 \pm 4,026 | 0,437 |
| 10. Gün Tavşan IL-1 | 133,27 \pm 2,70 | 127,78 \pm 22,27 | 0,694 |
| 10. Gün Tavşan TNF- α | 322,08 \pm 82,62 | 710,02 \pm 511,82 | 0,253 |
| 10. Gün Tavşan CRP | 4,11 \pm 0,22 | 4,06 \pm 0,16 | 0,721 |

P<0,05 anlamlı fark.

Grafik 4.3. Grup Kontrol 10 ve Grup Çalışma 10 giriş ve 10. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort \pm SD)



P<0,05 anlamlı fark.

Tablo 4.7. Grup Kontrol 10 ve Grup Çalışma 10 giriş ve 10. gün biyokimya sonuçlarının grup içi istatistiksel anlamlılık (p) değerleri

| | Grup Kontrol 10 p değerleri | Grup Çalışma 10 p değerleri |
|--|--|--|
| Giriş Tavşan IL-6 - 10. Gün Tavşan IL-6 | 0,555 | 0,050* |
| Giriş Tavşan IL-1 - 10. Gün Tavşan IL-1 | 0,840 | 0,385 |
| Giriş Tavşan TNF- α - 10.Gün Tavşan TNF- α | 0,398 | 0,459 |
| Giriş Tavşan CRP – 10. Gün Tavşan CRP | 0,130 | 0,034* |

P<0,05 anlamlı fark.

5.TARTIŞMA

Ameliyat sonrası dönemde görülen ağrı ve tedavisi günümüzde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Genel olarak hasta memnuniyetini negatif yönde etkilemesinin yanı sıra postoperatif ağrı vücutta refleks metabolik cevapları tetikleyerek istenmeyen kardiyovasküler ve pulmoner çeşitli olaylara sebep olabilir. Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini etkileyen bir unsurdur.

Ağrı çeken hastada, hastanede daha uzun süre kalmasını gerektirecek komplikasyonlar ortaya çıkar. Ağrı tedavisinin etkinliği arttıkça, hastanede kalış maliyetinin düşmesi ile birlikte daha düşük morbidite ve mortalite gözlenir. Erken ayağa kalkmayı engelleyen şiddetli ağrı yüzünden hareketliliğin azalması, tromboembolik komplikasyon riskini artırır. Ağrı nedeni ile artmış sempatik aktivite alt ekstremitelerde kan akımının azalmasına ve derin ven trombozu riskinin artmasına neden olur.

Son yıllarda minimal invaziv cerrahi girişimlere yönelimin artması, beraberinde postoperatif hasta konforu konusunu gündeme taşımıştır. Hastanın bir an önce normal aktivitelerine dönmesi cerrahi stratejiyi belirleyen en önemli kriterlerden birisidir. Özellikle erken postoperatif dönemde hastanın ağrı hissetmek istememesi ve dolayısıyla oluşacak konforun postoperatif morbidite üzerindeki olumlu etkileri göz ardı edilmemelidir.

Postoperatif analjezide seçilecek teknik uygulanan operasyonun yeri, büyüklüğü, süresi, hastaya ait özellikler, uygulanan anestezi tekniği gibi stres yanıtı etkileyen birçok unsura bağlıdır. Eklem ağrısı; eklem kıkırdağı, menisküsler veya sinoviyuma ait post-travmatik ya da enflamatuvar problemleri bulunan hastalarda sık görülen bir şikayettir. Eklem içindeki patolojik dokunun çıkartılması bu hastalarda sık uygulanan bir prosedürdür. Günümüzde artroskopik cerrahi bu prosedürlerin çoğunun eklem açılmadan uygulanabilmesini sağlamakta ve diz, omuz, kalça, el ve ayak bileğinde kullanılabilir (McLain 2006). Bu bağlamda total diz artroplastisi ve artroskopik diz cerrahisi günümüzde giderek daha sık yapılmaktadır.

Diz artroskopisi sonrası ağrı her ne kadar başka nedenler olsa da (cildin delici aletlerle yaralanması, manipülasyon nedeni ile ekstrakapsüler yapıların gerilmesi, ameliyat masasında yatmaktan kaynaklanan kalça ve sırt ağrısı gibi) asıl opere edilen eklem yüzeyinden kaynaklanır. Total diz artroplastisi sonrası dönemde görülen ağrı hastaların %60'ı tarafından "çok şiddetli", %30'u tarafından "orta şiddetli" olarak tanımlanmaktadır (Bonica 1990). Postoperatif ağrı bu hasta grubunda immobilizasyon süresini uzatarak adezyon, kapsüler kontraktür ve kas atrofisine yol açar. Total diz artroplastisi ihtiyacı olan

popülasyon incelendiğinde bu popülasyonun sıklıkla 65 yaş ve üzeri hastalardan oluştuğu görülmektedir (Khatod 2008). Ağrı bu popülasyonda yukarıda bahsedilen komplikasyonlara ek olarak deliryum gibi tablolara da yol açabilir. Tüm bu nedenlerden dolayı bu tarz operasyonlar sonrası ağrı kontrolü giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Postoperatif ağrı tedavisinde uygulamada farklı yöntemler kullanılır. Bölgesel yöntemler arasında yer alan intraartiküler enjeksiyonla etkili bir analjezi sağlanırken aynı zamanda daha az sistemik yan etki görülmesinden dolayı artroskopik uygulamalardan sonra tercih edilen analjezi yöntemi olmuştur (De Andres 1998). Bu amaçla lokal anestezikler, opioidler, nonsteroid antiinflamatuvarlar gibi pek çok ilaç kullanılmaktadır.

Alagöl ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada tramadolü intraartiküler ve intravenöz olarak aynı dozda uygulamışlardır. İntraartiküler uygulamada analjezi süresinin daha uzun, sistemik yan etkilerin daha az olduğu belirtilmiştir. Raj ve ark. (2004), 10 mg intraartiküler morfinin aynı doz intramüsküler morfin kullanımına göre postoperatif ağrı kontrolünde daha etkin olduğunu göstermişlerdir.

NSAİİ'nin da intraartiküler kullanımının artroskopi sonrası ağrıyı gidermede yararları kanıtlanmıştır. Bu durumun cerrahi alanda ağrıya yol açan inflamatuvar mediatörleri baskılama yeteneğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların tek başına ya da opioid ve lokal anesteziklerle birlikte kullanıldığında postoperatif analjezi, eklem kıkırdağı ve sinoviya üzerine etkilerine dair pek çok çalışma yapılmıştır. Üzerinde en çok çalışma yapılan ajanlardan birisi ketorolaktır. Reuben ve Connelly (1995), genel anestezi altında elektif artroskopik menisküs cerrahisi geçiren 80 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ketorolak ve bupivakainin intraartiküler birlikte kullanımının postoperatif analjeziyi önemli ölçüde iyileştirdiğini, hasta konforunu arttırdığını, ilk analjezik ihtiyacı süresini uzattığını ve postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığını göstermişlerdir. Smith ve ark. (1992), yaptıkları çalışmada artroskopik diz cerrahisi sonrası sistemik ketorolak uyguladıkları grupta intraartiküler bupivakain uyguladıkları grupta ağrı skorlarının benzer olduğunu, sistemik ketorolak ve intraartiküler bupivakainin birlikte uygulandıkları grupta ise hastaların daha az ağrı ile uyandığını ve uyanma odasında daha az opioid gereksinimleri olduğunu tespit etmişlerdir. İntraartiküler morfin ve tenoksikam etkisi araştırılan ve postoperatif analjezide kullanımı anlamlı bulunan diğer ilaçlardır. Richardson ve ark. (1997) 106 hasta üzerinde yaptıkları ve intraartiküler salin, bupivakain ve morfini karşılaştırdıkları çalışmada intraoperatif enjekte edilen 5 mg morfinin daha anlamlı analjezi sağladığını göstermişlerdir. Cook ve ark. (1997), tarafından yapılan çalışmada intraartiküler verilen plasebo, bupivakain ve

tenoksikam karşılaştırılmış ve tenoksikam verilen grupta oral analjezik ihtiyacı diğer iki gruba göre anlamlı ölçüde azalmış olarak bulunmuştur. Tüm bu çalışmalar göstermiştir ki postoperatif ağrının kontrolünde kullanılacak analjeziğin intraartiküler enjeksiyonu son derecede efektiftir. Biz de buradan yola çıkarak ajanımızın intraartiküler kullanımının etkilerini araştırmak istedik.

Yine bir nonsteroid antiinflamatuvar olan lornoksikamla ratlar üzerinde yapılan çalışmada lornoksikamın sinoviyada önemli bir inflamatuvar değişiklik yapmadığı ancak intraartiküler kullanımının önerilmesi için insanın da içinde olduğu daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir (Sarıcaoğlu 2008). Biz de çalışmamızda bir nonsteroid antiinflamatuvar kullandık ve bu çalışmanın paralelinde sinoviyada inflamatuvar değişiklik saptamadık.

Intraartiküler nonsteroid antiinflamatuvar ve diğer analjezik ajanların kullanımı ile ilgili literatürde sonucu olumlu daha pek çok araştırma mevcut olmasına rağmen aksi görüşler de mevcuttur. Bu şekilde lokal uygulanan ilaçların analjezik etkinliklerinin yanı sıra histopatolojik yan etkilerinin araştırılması da oldukça büyük önem taşımaktadır. Doğan ve ark. (2004), tavşan diz eklemine uyguladıkları bupivakain ve neostigminin kısa ve uzun dönem histopatolojik etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada neostigmin ve bupivakain uygulanan gruplarda salin uygulanan gruba oranla eklem kıkırdağındaki inflamasyonda anlamlı derecede artış tespit etmişlerdir. Bu artış enjeksiyon sonrası 24. saat ile kıyaslandığında 48. saat ve 10. günde anlamlı ölçüde daha fazla kaydedilmiştir. Biz de çalışmamızda kullandığımız ajanın tavşan diz eklemine 1.gün, 2.gün ve 10. günde yani kısa ve uzun dönemdeki histopatolojik etkilerini karşılaştırdık ve herhangi bir histopatolojik yıkım tespit etmedik.

Irwin ve ark. (1998), rat diz eklemine intraartiküler ketorolağın histopatolojik etkisini araştırdıkları çalışmada ketorolağı anlamlı ölçüde inflamatuvar olarak tespit etmişler ve maximal inflamatuvar yanıt enjeksiyondan 5 gün sonra görülmüştür. Bu çalışmadan yola çıkarak diyebiliriz ki kullandığımız ajan herhangi bir inflamatuvar yanıtı yol açacak olsaydı bu durum 10. gün örneklerinde mutlaka ortaya çıkardı. Ancak biz çalışmamızda böyle bir histopatolojik durumla karşılaşmadık.

Farkas ve ark. (2010), yaptıkları in vitro ve ex vivo çalışmada osteoartrit tedavisinde kullanılan glukokortikoid ve lokal anesteziğin dejeneratif etkilerini araştırmışlar ve bu ilaçların kondrositlerde farklı hızlarda apoptozisi arttırdığını tespit etmişlerdir. Lokal anesteziğin lidokain, ropivakain ve bupivakain kullanılan çalışmada hepsinin toksik etkisi gösterilmekle birlikte bupivakainde bu etkinin özellikle artmış olduğu tespit

edilmiştir. Glukortikoid ve lokal anestezi kombine kullanımında ise in vitro kondrosit hücre kültürlerinde ve osteokondral ex vivo örneklerde ölen kondrosit yüzdesinde artış tespit edilmiştir. NSAİ ilaçların özellikle osteoartriti olanlarda kondrosit biyosentezini azaltmak, kartilaj destrüksiyonuna yol açmak gibi zararlı etkilerinin olabileceği invivo ve invitro çalışmalarda gösterilmiştir (Brandt 1986).

Yapılan tüm bu çalışmalar göstermiştir ki intraartiküler kullanılan ilaçların güvenli kullanımı ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Daha önce de belirttiğimiz gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar postoperatif analjezi amacıyla sıklıkla kullanılan ilaçlardır. COX enzimini inhibe ederek prostoglandin sentezini azaltır ve inflamasyonu hafifletirler. Nosisepsiyonun moleküler mekanizmasını anlamaya yönelik pek çok çalışma yapılmıştır ve bunun cerrahi doku yaralanması sonrası ortaya çıkan prostoglandinler ve sitokinler ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkiden hareketle potent prostoglandin inhibisyonu yapan NSAİİ'nin antinositif özellik gösterdiği varsayılmış ve bu ilaçların ağrı tedavisindeki etkinliği kabul edilmiştir (Wneck 2004, Dorazil-Dudzic 2004). Cerrahi travma periferik ve santral sinir sisteminin sensitizasyonunda rol oynayan COX-2 ve prostoglandin sentezini sırayla aktive eder. Bunun ötesinde spinal seviyedeki COX-2 up-regülasyonunun inhibisyonu preoperatif uygulanan NSAİİ'nin etkinliğinde anahtar rol üstlenmektedir (Moiniche 2002, Buvanendran 2003). Postoperatif analjezide NSAİİ farklı yollarla kullanılabilir. Birçok NSAİ ilacın oral ve rektal formu olmasına rağmen parenteral formu bulunmamaktadır. Oral yoldan kullanım mide boşalmasındaki gecikme ve ilacın ince bağırsaklardan emilmemesi nedeni ile ameliyat sonrası erken dönemde tercih edilmez. Oral NSAİ ilaçlar dispepsi ve gastrik erozyona neden olabilir. NSAİİ platelet agregasyonunu azaltmakta ve kanama zamanını uzatmaktadır. Bu nedenle perioperatif ve postoperatif kanamayı arttırabilirler. NSAİİ'nin özellikle yüksek dozda kullanımı ile ilgili ciddi yan etkiler bildirilmiştir (Picard 1997). NSAİİ lar artroskopi sonrası parenteral kullanıldıklarında efektifirler ve iyileşmeyi hızlandırabilirler (Ogilvie-Harris 1985, McLoughlin 1990).

Reuben ve Connelly (1995), tarafından yapılan çalışmada NSAİİ'nin etkilerini santral mekanizmalardan daha ziyade periferik mekanizmalar ile gösterdiğine dair önemli kanıtlar elde edilmiştir. Dahl ve Kehlet (1991) ve Rorarius ve Baer (1994) tarafından yapılan çalışmalarda da nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların ana etki yerlerinin perifer olduğu, nosisepsiyonu azalttığı ve daha az spinal etkileri olduğu, lokal inflamatuvar süreci modifiye ederek ağrıyı azalttıkları savunulmuştur. Bu grup ilaçların hasarlı bölgeye lokal

uygulanmaları sistemik yan etkileri minimize ederken etkin analjezi sağlayabilir (Rorarius ve Baer 1994).

Yeni kuşak NSAİ ilaçlardan olan deksketoprofen trometamolün kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Gastrointestinal mukozadan hızla emilir, kan-beyin bariyerini hızla geçer ve analjezik etkisinin yüksek olması ve yan etkisinin daha az olması nedeni ile klasik NSAİ ilaçlara tercih edilmektedir (Mazario 2001). Deksketoprofen trometamol rasemik ketoprofenin aktif enantiomeri olan, aril-propionik asit grubundan, ülkemizde yeni kullanıma giren nonselektif NSAİ ilaçtır ve ketopropene göre daha lipofiliktir (Barbanoj 2001). Deksketoprofen santral düzeydeki etkisine ek olarak periferik düzeyde doğrudan lezyon bölgesinde de etkilidir (Mauleon 1996, Mazario 1999). Etkisinin daha hızlı başlaması, daha potent olması ve gastrointestinal yan etkilerinin daha az olması ketopropene üstünlüğüdür (Iohom 2002). Bu nedenle akut ağrıda sıklıkla tercih edilmektedir. Yapılan bir çalışmada deksketoprofenin analjezik etkisi 30 dk içinde başlarken, ketoprofenin etkisi daha geç başlamıştır (McGurk 1998). Ancak tüm bu olumlu özelliklerinin yanında rasemik ketopropeni diğer NSAİİ'dan daha çok sayıda ciddi gastrointestinal kanama riski ile ilişkili bulan çalışmalar da mevcuttur (Hernandez-Diaz 2000, Laporte 2004). Sav ve ark.(2012), 70 yaşında bir hastada gribal enfeksiyon nedeni ile kullanılan tek doz oral deksketoprofenin yapmış olduğu masif rabdomiyoliz nedeni ile gelişen akut böbrek hasarı olgusu bildirmişlerdir. Zabala ve ark.(2008), 35 yaşında sağlıklı bir bayanda deksketoprofen trometamol kullanımına bağlı nötropeni, trombositopeni ve karaciğer hasarı bildirmişlerdir.

Deksketoprofen trometamolün parenteral formuna ulaşılabilirdiğinden bu yana kullanım endikasyonları artmıştır. Sağlıklı gönüllülerde uygulanan parenteral deksketoprofen trometamolün klinik farmakokinetiğinin araştırıldığı çalışmada ilacın intravenöz veya intramüsküler uygulanmasında oral formulasyona göre potansiyel avantajının hızlı etki sağlaması olduğu gösterilmiştir (Valles 2006).

Literatürde deksketoprofen trometamolün pek çok farklı cerrahi prosedürde analjezik etkisini, bu etkinin diğer analjeziklere üstünlüğünü, yan etki profilini araştıran çok sayıda araştırma mevcut iken intraartiküler kullanımını ve bu kullanımın yan etkilerini araştıran çalışma çok az sayıdadır. İntraartiküler kullanımının inflamasyon parametreleri üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya ise literatürde rastlanmamıştır. Gaitan ve Herrero (2002), ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada fentanil öncesi subefektif dozlarda deksketoprofen trometamol uygulanmasının fentanilin analjezik etkisini arttırdığını ve süresini uzattığını, bu etkinin naloksan ile geri çevrilemediğini göstermişlerdir. Ortopedik cerrahi geçirecek

172 hastada yapılan çift kör çalışmada operasyondan 12 saat önce intramüsküler 50mg deksketoprofen, 100 mg ketoprofen ve plasebo uygulanan üç grup postoperatif ilk 24 saatteki morfin ihtiyacı yönünden kıyaslanmış ve deksketoprofen grubunda ihtiyaç anlamlı oranda az olarak bulunmuştur (Hanna 2003). Jamdade ve ark. (2011), inguinal herni operasyonu geçiren 202 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada postoperatif 50 mg intramüsküler deksketoprofen ve diklofenak karşılaştırılmış ve deksketoprofen uygulanan grupta anlamlı ölçüde VAS skorları düşük olarak tespit edilmiştir. Moore ve Barden (2008), 6380 hastanın içinde olduğu 35 çalışmadan yapmış oldukları derlemede deksketoprofenin akut veya kronik ağrıda kullanıldığında en az diğer nonsteroidler, parasetamol/opioid kombinasyonları kadar etkili olduğunu belirtmişlerdir. Ekmekçi ve ark. (2012) tarafından laparoskopik kolesistektomi yapılan 40 hastada postoperatif PCA kullanımında tramadol ve tramadol-deksketoprofen etkinliğinin araştırıldığı çalışmada tramadole deksketoprofen trometamol eklenmesinin postoperatif VAS skorlarını düşürdüğü, hasta memnuniyetini arttırdığı ve opioid yan etkilerini (bulantı ve kusma gibi) azalttığı gösterilmiştir. Kesimci ve ark.(2011), tek seviye lomber disk cerrahisi geçirecek 75 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada preemptif verilen 25 mg deksketoprofen, 500 mg parasetamol ve plasebonun postoperatif morfin ihtiyacına etkilerini araştırmışlar ve deksketoprofenin % 35 üzerinde ihtiyacı azalttığını göstermişlerdir. Iohom ve ark.(2002), spinal anestezi altında, ASA 1 ve 2 elektif kalça artroplastisi yapılacak 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada grubun birine preoperatif 24 saat önce postoperatif 48 saat sonra olacak şekilde 25 mg deksketoprofen, diğer gruba plasebo vererek PCA kullanımı ile postoperatif morfin ihtiyacını karşılaştırmışlar. Deksketoprofen verilen grupta anlamlı ölçüde VAS skoru, kümülatif morfin ihtiyacı, plazma IL-6 seviyesindeki artış, bulantı-kusma ve sedasyon skoru plasebo grubuna göre düşük olarak bulunmuştur. Ay ve ark.(2013), tarafından renal kolik tanısı konmuş hastalarda meperidin ve deksketoprofenin etkisinin araştırıldığı çalışmada 18-70 yaş arasındaki 52 hasta değerlendirilmiş ve deksketoprofen, etkin analjezi sağlaması ve meperidine kıyasla hastalar tarafından daha iyi tolere edilmesi nedeni ile renal kolik tedavisinde primer tedavi seçeneklerinden biri olarak öngörülmüştür. Yurtlu ve ark.(2011) tarafından, prospektif, randomize, plasebo kontrollü yapılan çalışmada 45 hastaya RİVA yapılmış ve 1. gruba saf lidokain, 2. gruba lidokainle birlikte deksketoprofen, 3. gruba lidokainle birlikte salin uygulanmış. Deksketoprofen verilen grupta sensoriyal ve motor blok daha hızlı oluşmuş, blok süresi uzamış, intraoperatif ve postoperatif ağrı skorları azalmış ve postoperatif parasetamol ihtiyacı azalmış olarak tespit edilmiştir. Zippel ve Wagenitz (2006), tarafından yapılan çok

merkezli bir çalışmada intravenöz verilen deksketoprofen ve ketoprofenin diz veya kalça cerrahisi geçiren 252 hastada cerrahi sonrası ağrı kontrolünde etkinlikleri kıyaslanmış. Postoperatif 2 gün boyunca 8 saat aralıklarla düzenli olarak grubun birine 50 mg deksketoprofen trometamol, diğer gruba 100 mg ketoprofen verilmiş. İki grupta analjezik etkinlik açısından VAS skorlarına göre fark görülmemesine rağmen deksketoprofenin hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Kara ve ark. (2011), plastik cerrahi tarafından greft ve flep onarımı yapılacak 50 hastada yaptıkları çalışmada preemptif olarak verilen deksketoprofenin postoperatif tramadol ihtiyacını ve yan etki insidansını azalttığını göstermişlerdir. İnan ve ark.(2009), total kalça protezi operasyonlarında iki farklı multimodal analjezi yönteminin etkinliğini araştırdıkları çalışmada, 18 hastaya genel anestezi öncesi sadece femoral sinir bloğu, diğer 18 hastaya ise genel anestezi öncesi femoral sinir bloğu ve oral deksketoprofen uygulamışlar. Bu gruba postoperatif 48 saat boyunca günlük 75 mg oral deksketoprofen vermeye devam edilmiş. Her iki gruba da postoperatif PCA ile tramadol uygulanmış. Sonuçta uygulanan her iki yöntemin etkili analjezi ve benzer yan etki oluşturduğu, deksketoprofen eklenmesinin tramadol tüketimini azalttığı gösterilmiştir. Tuncer ve ark.(2010), abdominal histerektomi geçirecek 50 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada preoperatif 1 saat önce ve postoperatif 8-16 saat sonra intravenöz 50 mg deksketoprofen verilen grup ile salin verilen grubu karşılaştırmışlar ve deksketoprofen verilen grupta postoperatif morfin tüketiminin azaldığını göstermişlerdir. Miranda ve ark.(2012), farelerde, insandaki kronik osteokondral ağrıya benzer bir muskuloskeletal ağrı modeli oluşturarak tramadol ve deksketoprofenin antinosiseptif ve antieksudatif sinerjizmini araştırmışlar ve sonuçta 1'e 1 oranda kullanılan deksketoprofen-tramadol kombinasyonunun akut ve kronik inflamatuvar muskuloskeletal ağrı tedavisinde etkin olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Tüm bu çalışmalar göstermiştir ki deksketoprofen trometamol postoperatif analjezide son derece etkili bir ajandır. Parenteral formu kullanıma girdikten sonra endikasyon alanı hızla genişlemiştir. Özellikle ortopedik cerrahi gibi postoperatif erken dönemde mobilizasyonun ve analjezi sağlanmasının önemli olduğu durumlarda bu ajanın periferik etkisinden yararlanılarak ve sistemik kullanımda oluşabilecek (özellikle yaşlı popülasyonda) ciddi yan etkilerden kaçınmak amacıyla intraartiküler kullanımının postoperatif analjezide etkili bir alternatif yöntem olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle yapmış olduğumuz çalışmada ilacın bu kullanım şeklinin oluşturacağı histopatolojik etkileri ve inflamasyon parametreleri üzerinde yapacağı değişiklikleri araştırdık. Çalışmaya almış olduğumuz tavşanlardan çalışma grubunda deksketoprofen enjekte edilen 15 tavşan

ile kontrol grubunda serum fizyolojik enjekte edilen 9 tavşanın sağ ve sol diz eklemlerinden farklı günlerde aldığımız örneklerde yaptığımız histopatolojik inceleme sonucunda hiçbir örnekte kıkırdak dokuda inflamasyon bulgusu ve yıkım tespit etmedik. Yapmış olduğumuz literatür araştırmasında ise deksketoprofen trometamolün intraartiküler uygulanmasının histopatolojik etkisini araştıran az sayıda çalışma saptadık.

Ekici ve ark. (2011) tarafından 45 rat üzerinde yapılan çalışmada sağ diz eklemleri çalışma sol diz eklemleri kontrol grubu olarak kabul edilerek çalışma grubuna 0.25 ml deksketoprofen trometamol, kontrol grubuna 0.25 ml SF enjekte edilmiş. 1.gün, 2.gün, 7.gün, 14.gün ve 21. günde örnekler alınarak histopatolojik inceleme yapılmış. Deksketoprofen uygulanan eklemlerden ikisinde (2. ve 14. gün alınan örneklerde) grade 3 inflamasyon saptanmasına rağmen kontrol ve çalışma grupları arasında histopatolojik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış ve deksketoprofen trometamolün intraartiküler uygulamada zararlı olmayacağı sonucuna varılmıştır. Bu bulgular bizim sonuçlarımızı da desteklemektedir.

Sağır ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada 41 adet rat çalışmaya dahil edilmiş. 35 ratın sağ diz eklemine 0.25 ml deksketoprofen trometamol sol diz eklemine ise 0.25 ml SF enjekte edilmiş. 6 rat ise sham grubu olarak kullanılmış ve eklemlere boş iğne batırılmış. Randomize olarak 5 gruba ayrılan ratlardan sırasıyla 24. saat, 48.saat, 7.gün, 14. gün ve 21.günde kıkırdak örnekleri alınarak histopatolojik inceleme yapılmış ve deksketoprofen trometamol veya SF uygulanan eklemler arasında herhangi bir zamanda histopatolojik değişiklikler yönünden anlamlı fark gözlenmemiş. Aynı çalışmada 10 günlük ratların diz eklem kıkırdağından primer kondrosit kültürü elde edilerek kondrositler 15, 30, 45, 60 dakika 0.25 ml deksketoprofen trometamol veya 1:1 oranında hazırlanmış 0.25 ml deksketoprofen trometamol+medium karışımına maruz bırakılmış. Hücre canlılığı 3-(4,5- dimethylthiazole-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) assay ile 24,48,72 saat sonra değerlendirilmiş ve deksketoprofen trometamol uygulanan kondrositlerde bütün zamanlarda hücre proliferasyonu inhibe olmuş. Deksketoprofen trometamol-medium karışımı uygulanan grupta ise 30 ve 45 dk karışıma maruz kalındıktan sonra 24. saatte anlamlı fark gözlenmiş. Sonuç olarak bu çalışmada deksketoprofen trometamolün rat diz eklemine herhangi bir histopatolojik değişikliğe neden olmamasına rağmen, kondrosit kültürü üzerine sitotoksik etkileri olduğu gözlemlenmiş. Biz hücre kültürü yapmadığımız için deksketoprofen trometamolün bu etkisini belirleyemedik ancak histopatolojik bulgularımız Sağır ve arkadaşlarının bulgularını desteklemektedir.

Yağmurdur ve ark. (2012) tarafından yapılan RA tedavisinde deksketoprofen trometamolün etkisini araştıran çalışmada ise 32 adet rat çalışmaya dahil edilmiş. Sağ diz eklemlerine (çalışma grubu) 0.25 ml deksketoprofen trometamol, sol diz eklemlerine (kontrol grubu) aynı miktarda SF enjekte edilerek 24.saat, 48.saat, 5. gün ve 7.günde alınan örneklerde immünohistokimyasal inceleme yapılmış. Sinoviyal hücrelerde immunhistokimyasal yöntemle endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), apoptoz proteaz aktive edici faktör-1 (APAF-1) ve proliferatif hücre nükleer antijeni (PCNA) çalışılmış. Kontrol gruplarında iNOS, eNOS, APAF-1 ve PCNA ifadeleri bakılan tüm zamanlarda hafif düzey olarak bulunmuş. Deksketoprofen grubunda 24. ve 48. saatlerde iNOS ve APAF-1 ifadeleri orta-yüksek düzey bulunurken en şiddetli değişiklikler enjeksiyondan 7 gün sonra tespit edilmiş. Deksketoprofen grubunda tüm zamanlarda PCNA açısından proliferasyonda anlamlı olarak azalma tespit edilmiş ve sonuç olarak antiinflamatuvar etkili deksketoprofenin iNOS aktivitesindeki indüklenme sayesinde hücre sel apoptozda artış ve proliferasyonda azalma ile RA tedavisinde etkili olabileceği deneysel olarak ortaya konmuştur.

Bizim çalışmamızın yapılan bu çalışmalardan farkı hayvan modeli olarak tavşan diz ekleminin kullanılmış olmasıdır. Her ne kadar insan diz eklemi ile direkt olarak kıyaslanamasa da tavşan diz eklemi anatomik açıdan yakınlığı nedeni ile ratlara oranla daha sağlıklı sonuç verecek bir modeldir. Ayrıca tüm bu çalışmalarda kontrol ve çalışma grupları olarak aynı deneğin farklı eklemleri kullanılmış. Biz ise çalışmamızda kontrol ve çalışma grupları olarak farklı denekleri kullandık. Böylelikle sağ eklem uygulanan ajanın sistemik dolaşıma geçerek sol eklem uygulanan diğer ajanı etkilemesi gibi bir olası negatif durumu engellemiş olduk. Bu durumun ise çalışma sonuçlarının güvenilirliği açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bir diğer önemli fark ise hem kontrol hem de çalışma grubunda sağ ve sol diz eklemlerine verilen volümlerin farklı olmasıdır. Deksketoprofen trometamol bu açıdan da kıyaslandığında doz olarak tam 2 kat fazla oranda verilmiş olmasına rağmen histopatolojik açıdan hiçbir zararlı etki oluşturmamıştır.

Ekici ve ark.(2011) ve Sağır ve ark.(2012) tarafından yapılan iki çalışmada da farklı hayvan modelleri kullanılıp ilaç dozunun oluşturacağı fark araştırılmasa da istatistiksel açıdan anlamlı histopatolojik zarar tespit edilmediğinden bizim çalışmamızı desteklediği kanaatindeyiz. Sağır ve ark. yaptığı çalışmada saptanan kondrosit kültürlerindeki sitotoksik etkinin ise oluşturulacak diğer hayvan modellerinde de araştırılması gerektiği kanısındayız. Yağmurdur ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışma bizim çalışmamızla aynı amaç doğrultusunda yapılmasa da deksketoprofen grubunda bir antioksidan olan NO sentezinde

görevli iNOS aktivitesinde artış ve anormal hücre proliferasyonunda azalma saptanması ilacın periferik etkisini desteklemekle birlikte intraartiküler zararlı etki oluşturma ihtimalinden de uzaklaştırmaktadır.

Literatür araştırmamızda gerek deksketoprofen trometamol gerekse diğer analjezikler için yapılan çalışmalarda histopatolojik hasar araştırılırken elde edilen sonuçların biyokimyasal parametrelerdeki değişikliklerle desteklenmediğini gördük. Bu nedenle çalışmamızda enjeksiyon yapılan gün ve histolojik örneklerin alındığı günlerde kan örnekleri de alarak IL-1, IL-6, TNF- α ve CRP değerlerini ölçüp ilacın oluşturacağı histopatolojik etkinin sistemik yansımalarını göstermeyi amaçladık.

Bilindiği gibi dokuda herhangi bir nedenle hasar oluştuğunda monosit ve makrofajlardan IL-1 ve TNF- α salgılanması ilk reaksiyondur. Bu olay özellikle IL-6 olmak üzere diğer sitokinlerin yapımı ve salgılanmasını uyarır (Sheeran 1997). IL-6 akut faz cevabı olarak bilinen sistemik değişikliklere neden olan ana sitokindir. Doku hasarı olduktan sonra IL-6 ve diğer sitokinlerin uyardığı bir dizi değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler akut faz cevabı olarak adlandırılır. Akut faz proteinlerinin artışı bu cevabın bir parçasıdır. Bu proteinler karaciğerde sentezlenirler ve inflamatuvar mediatör, anti-proteinaz ve çöpçü hücre olarak işlev gördükleri gibi doku onarımında da rol alırlar. Akut faz proteinleri arasında C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, α -2 makroglobulin ve diğer anti-proteinazlar yer alır. C-reaktif protein (CRP) infeksiyon, inflamasyon, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen bir akut faz proteindir. Karaciğerde interlökin -6'nın kontrolü altında sentezlenir (Sheeran 1997).

IL-1 fibroblast, sinovyal hücreler ve kondrosit gibi konnektif doku hücrelerinden de salınan, dejeneratif eklem hastalıklarındaki kıkırdak dejenerasyonunda önemli rol oynayan potent bir proinflamatuvar sitokindir ve eklem hastalıklarının kronikleşmesini önlemede hedef alınacak molekül olabilir (Ferraccioli 2010). Pettipher ve ark.(1986), tavşan eklemi içine uyguladıkları IL-1'in etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, IL-1'in kontrol grubuna göre doz bağımlı olarak (1-20 Ü) polimorfonükleer ve mononükleer lökositlerin sinoviyal aralıkta birikimini indüklediği ve eklem kıkırdağından proteoglikan kaybına neden olduğu sonucuna varmışlar ve buradan hareketle IL-1'in kronik eklem kıkırdağı hasarına aracılık ettiğini belirtmişlerdir. IL-1'in eklem kıkırdağındaki rolü çok yönlüdür. IL-1 hyalin kıkırdağa özgü kollajen yapımını engellerken, fibroblastlara özgü kollajen tiplerinin üretimi yönünde etkide bulunur. Kondrositler her ne kadar tamir sürecine girse de, IL-1 etkisi altında yapılan tamir, hyalin kıkırdak yerine fibröz karakterde olacağı için kaliteli olmaz.

TNF- α , aktive haldeki makrofajlar ve monositler tarafından salınır ve IL-1'e benzer şekilde eklem kıkırdağının ve subkondral kemiğin hasarından sorumludur (Martel-Pelletier 1999). Henderson ve ark. (1989) rekombinant IL-1 ve TNF- α 'nın artritogenik etkileri ve sinerjistik etkilerini kanıtlamaya yönelik yapmış oldukları çalışmalarında, tavşan eklemine intraartiküler verilen rekombinant IL-1'in, sinoviyal membranda ve sinoviya sıvısında lökosit birikimine, sinovite ve eklem kıkırdak dokusundan proteoglikan kaybına neden olduğu, TNF- α 'nın ise IL-1'den daha az olmak kaydıyla, lökosit infiltrasyonuna neden olmasına rağmen, kıkırdak dokudan anlamlı proteoglikan kaybına neden olmadığı sonucuna varmışlar. Her iki mediatörün submaksimal dozda beraber uygulanmalarının ise lökosit infiltrasyonuna sinerjistik etki gösterdikleri sonucuna varılmıştır. Chandrasekhar ve ark. (1990), ratlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada intraartiküler enjekte edilen rekombinant insan IL-1'in yapılan eklem ve enjeksiyonun tekrarlanma sıklığına bağlı olarak değişen derecelerde inflamasyona neden olduğunu tespit etmişlerdir. Lewthwaite ve ark. (1995), tavşanlarda antijenin indüklediği artritte TNF- α 'nın rolü ve TNF- α 'yı nötralize eden spesifik monoklonal antikorların antiartritik etkilerini araştırdıkları çalışmada antikor verilen tavşanlarda önemli ölçüde antiinflamatuvar etki ve eklem şişmesinin engellendiğini tespit etmişlerdir. Kraus ve ark.(2012), yaptığı çalışmada akut anterior cruciat ligament hasarlarında intraartiküler uygulanan IL-1 reseptör antagonistinin etkisini araştırmışlar. 11 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada plasebo ile kıyasladıklarında hasardan sonra akut dönemde verilen IL-1 reseptör antagonistinin diz ağrısını azalttığını ve 14 günlük intervalde iyileşmeyi hızlandırdığını tespit etmişlerdir.

Tüm bu çalışmalar ışığında özellikle IL-1 ve TNF- α 'nın lokal etkileri ile artrite neden olabileceğini söyleyebiliriz. Bizim kullandığımız ajanın ise daha önce de belirttiğimiz gibi santral etkilerinden daha çok periferik etkilerinin önemi yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Lokal uygulamada sinoviyada göstereceği antiinflamatuvar etki ile zararlı inflamatuvar sitokinlerin birikimini önleyeceğini ve bu sayede eklem kıkırdağı üzerine patolojik değil tam tersine protektif yönde etki göstereceğini düşünmekteyiz. Yapmış olduğumuz çalışma, tüm bu çalışmalardan farklı olarak, inflamatuvar mediatörlerin direkt lokal etkilerini değil, enjekte ettiğimiz ajanın oluşturabileceği hasara bağlı değişiklikleri inceleyerek bu olası inflamatuvar durumun sistemik yansımalarını araştırmaktadır.

Yukarıda da belirttiğimiz gibi herhangi bir nedenle oluşacak doku hasarına bağlı akut inflamasyon durumunda kanda IL-1, IL-6, TNF- α ve CRP artışı beklenir. Çalışmamızda kontrol ve çalışma grupları kıyaslandığında 2.gün deneklerinde çalışma grubunun IL-6

değerleri kontrol grubundan, 10.gün deneklerinde ise kontrol grubunun IL-6 değerleri çalışma grubundan istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksekti. Grup içi değerlendirmede ise 10.gün deneklerinden çalışma grubunun giriş ve işlem günü alınan kan değerleri kıyaslandığında 10.gün IL-6 ve CRP değerleri istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksekti. IL-6 akut faz cevabına neden olan ana sitokin olmasına rağmen bu sitokinin salınımını IL-1 ve TNF- α salınımı uyarır. Bu nedenle çalışma grubunda saptanan tek başına IL-6 yüksekliğinin klinik açıdan anlamlı olmadığını düşünmekteyiz. Ayrıca bu değerlerin saptandığı günlerde alınan kıkırdak örneklerinde yapılan histopatolojik incelemelerde herhangi bir inflamatuvar hücre çoğalması ve doku hasarı saptanmamıştır. Aynı şekilde sadece 10.gün deneklerinin giriş günündeki değerlere göre CRP yüksekliğinin olmasını da diğer inflamasyon parametrelerinde yükseklik olmadığı için ve CRP sadece inflamasyona spesifik yükselmeyip başka nedenlerden de etkilendiği için anlamlı olmadığını düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz tüm bu bulgulara dayanarak deksketoprofen trometamolün intraartiküler kullanımının eklem dokusunda herhangi bir patolojik duruma yol açmadığını ancak klinikte güvenle kullanımı için ileri deneysel çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapmış olduğumuz bu çalışmada tavşan diz eklemine enjekte edilen deksketoprofen trometamolün farklı iki dozda da histopatolojik hasar oluşturmadığını tespit ettik. Kontrol ve çalışma grupları biyokimyasal açıdan karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı yükseklik sadece IL-6 değerinde saptanmıştır. Bu parametrenin tek başına yüksekliğinin klinik açıdan anlamlı olmadığını düşünmekteyiz. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde ise sadece 10. gün deneklerinde giriş gününe göre IL-6 ve CRP yüksekliği saptanmış olup aynı denekler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yükseklik saptanmamıştır. Ayrıca bu değerlerdeki yüksekliklerin hiçbirini histopatolojik değerlendirme sonuçları desteklememektedir. Bu nedenle intraartiküler uygulanan deksketoprofen trometamolün (FDA tarafından bu şekilde kullanımına izin verilmemiş olsa da) eklem kıkırdağına zarar vermeden inflamasyonu azaltacağını ve dolayısıyla postoperatif analjeziyi arttıracığını öne sürmekteyiz. Her ne kadar sonuçlarımız deksketoprofen trometamolün intraartiküler uygulanmasının zararlı olmayacağını gösterse de ilacın klinik olarak bu yolla uygulanması öncesi daha fazla toksikolojik çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- Ağrı MiniAtlas. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti., 2005, 1. Baskı, Türkiye, p:19,25,29,39.
- Alagöl A, Calpur OU, Kaya G, Pamukçu Z, Turan FN. The use of intraarticular tramadol for postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery: a comparison of different intraarticular and intravenous doses. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.*2004; 12(3):184-8.
- Aldemir T. Akut Ağrı Fیزیopatolojisi. In: Ağrı. Ed: Erdine S. Nobel Tıp Kitabevleri, 2000, İstanbul, Türkiye, p:111-119.
- Alkış N, Duru FB, Orbey BC. Postoperatif Ağrı. In: Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Ed: Tüzüner F. MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı, 2010, 1. Baskı, Ankara, Türkiye, p:1581-1606.
- Amadio P Jr, Cummings DM, Amadio PB. NSAIDs revisited. *Postgraduat Med.* 1997; 101:257-271.
- Aşık İ. Ağrının Nörofizyolojisi. In: Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Ed: Tüzüner F. MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı, 2010, 1. Baskı, Ankara, Türkiye, p:1513-1522.
- Ateş Y, Atabey Bilgin B, Özgencil GE. Ağrı Tedavisinde Farmakolojik Yaklaşım. In: Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Ed: Tüzüner F. MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı, 2010, 1. Baskı, Ankara, Türkiye, p:1775-1782.
- Ay MO, Sebe A, Kozacı N, Satar S, Acıkalın A, Gülen M, Acehan S. Comparison of the analgesic efficacy of dexketoprofen trometamol and meperidine HCl in the relief of renal colic. *Am J Ther.* 2013 May 9.
- Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of deksketoprofen. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40(4):245-262.
- Barbanoj MJ, Gich I, Artigas R, Tost D, Maros C, Antonijoan RM, Garcia ML, Mauleon D. Pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in healthy volunteers after single and repeated oral doses. *Drugs.* 1998; 52(Suppl 5):24-45.
- Barkin RL, Buvanendran A. Focus on the COX-1 and COX-2 agents: Renal events of nonsteroidal anti-inflammatory drugs-NSAIDs. *American journal of therapeutics.* 2004; 11:124-129.
- Beltran J, Martin-Mola E, Figueroa M, Comparison of deksketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharmacol,* 1998;38(12):74-80
- Bethea JR, Chung IY, Sparacio SM, Gillespie GY, Beneveniste EN. Interleukin-1s induction of tumor necrosis factor-alpha gene expression in human astrogloma cells. *J Neuroimmunol.* 1992; 36:179-191.
- Bilgehan H. Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi. 2002, 10. Baskı, İzmir, Türkiye, p:294-359.
- Bonica J. Postoperative pain. In: The management of pain. Ed: Bonica J. Lea &Febiger , 1990, 2nd edition, Philedelphia, p: 461-80.
- Bowsher D. Role of the reticular formation in responses to noxious stimulation. *Pain.* 1976; 2:361.
- Brandt KD, Slowman-Kovacs S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in treatment of osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics.* 1986; 213:84-91.141.
- Breinan HA, Hsu HP, Spector M. Chondral defects in animal models: effects of selected repair procedures in canines. *Clin Orthop.* 2001; 39:219-30.

- Breslow MJ. Neuroendocrine responses to surgery. In: Perioperative Management. Eds: Breslow MJ, Miller CF, Rogers MC. Mosby-year Book, 1990, St Luis.
- Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage tissue design and chondrocyte- matrix interactions. Instr Course Lect. 1998 ; 47 :477-86.
- Buckwalter JA, Rosenberg LC, Hunziker EB. Articular cartilage: composition, structure and response to injury and methods of facilitating repair. In: Articular cartilage and knee joint function: basic science and arthroscopy. Ed: Ewing JW. Raven Press, 1990, New York, p:19-56.
- Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KJ, Lubenow TR, Elmoftly D, Moric M, et al. Effects of perioperative administration of a selective COX-2 inhibitor of pain management and recovery of function after knee replacement: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 290:2411-8.
- Byers MR, Bonica JJ. Peripheral Pain Mechanisms and Nociceptor Plasticity. In: Bonica's Management of Pain. Eds: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC. Lea & Fabiger, 2001, USA, p:26-72.
- Cashmar JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. Drugs. 1996; 52(Suppl.5):3-23.
- Chandrasekhar S, Harvey AK, Hrubey PS, Bendele A. Arthritis induced by interleukin-1 is dependent on the site and frequency of intraarticular injection. Clinical Immunology and Immunopathology. 1990;55:382-400.
- Chapman CR, Cox BG. Anxiety, pain and depression surrounding elective surgery: a multivariate comparison of abdominal surgery patients with kidney donors and recipients. J. Psychosom. Res. 1977; 21:7-12.
- Chudler EH, Bonica JJ. Supraspinal Mechanisms of Pain and Nociception. In: Bonica's Management of Pain. Eds: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC. Lea & Fabiger, 2001, USA, p:153-179.
- Churg F, Ritchie E, Su J. Postoperative pain in ambulatory surgery. Anesth Analg. 1997; 85:808-812.
- Clemens MJ. Cytokines. Oxford Bios Scientific Publishers Ltd., 1991, p:57-75.
- Cook TM, Tuckey JP, Nolan JP. Analgesia after day-case knee arthroscopy: double-blind study of intra-articular tenoxicam, intra-articular bupivacaine and placebo. Br J Anaesth. 1997; 78: 163-168.
- Dagenais S. Intra-articular hyaluronic acid (viscosupplementation) for knee osteoarthritis. Issues Emerg Health Technol. 2006 Nov; 94:1-4.
- Dahl JB, Kehlet H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. British Journal of Anaesthesia. 1991; 66:703-712.
- Davidson KA, Ringpfeil F, Lee JB. Ibuprofen-induced bullous leukocytoclastic vasculitis. Cutis. 2001; 67:303-307.
- De Andres J, Valia JC, Barrera L, Colomina R. Intra-articular analgesia after arthroscopic knee surgery: comparison of three different regimens. Eur J Anaesthesiol 1998; 15(1):10-5.
- De Silva B, Banney L, Uttley W et al. Pseudoporphyria and nonsteroidal anti-inflammatory agents in children with juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Dermatol. 2000; 17:480-483.
- Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth. 2000; 85:109-117.
- Dicesare PE, Abramson SB. Pathogenesis of osteoarthritis. In: Kelly's Textbook of Rheumatology. Eds: Harris ED, Budd RC, Genovese MC. Elsevier Saunders, 7th Edition, 2005, p:1493-1513.

- Doğan N, Erdem AF, Erman Z, Kızılkaya M. The effects of bupivacaine and neostigmine on articular cartilage and synovium in the rabbit knee joint. *The Journal of International Medical Research*. 2004; 32:513-519.
- Dorazil-Dudzic M, Mika J, Schafer MK, Li Y, Obra I, Wordliczek J, et al. The effects of local pentoxifylline and propentofylline treatment on formalin-induced pain and tumor necrosis factor-alpha messenger RNA levels in the inflamed tissue of the rat paw. *Anesth Analg*. 2004; 98:1566-73.
- Ekici M, Özyuvaci E, Akyol O, Sitalci T, Bozkurt E. Intraarticular injection of dexketoprofen in rats: Histopathologic assessment of cartilage and synovia. 14AP8-8. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2011; 28: 210.
- Ekmekçi P, Kazak Bengisun Z, Kazbek BK, Öziş SE, Taştan H, Süer AH. The efficacy of adding dexketoprofen trometamol to tramadol with patient controlled analgesia technique in post-laparoscopic cholecystectomy pain treatment. *Ağrı*. 2012; 24(2):63-8.
- Ellis JR, Busse JE, Foss JF et al. Postoperative management of myocardial ischemia. *Anesthesiol Clin*. 1991; 9:609-635.
- Eroğlu L. Periferik Analjezikler. In: Ağrı. Ed: Erdine S. Nobel Tıp Kitabevleri, 2000, İstanbul, Türkiye, p:485-493.
- Eyre DR. Collogen of articular cartilage. *Arthritis Res*. 2002; 4:30.
- Farkas B, Kvell K, Czompoly T, Illes T, Bardos T. Increased chondrocyte death after steroid and local anesthetic combination. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468(11):3112-20.
- Fenner H. Differentiating among nonsteroidal anti-inflammatory drugs by pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles. *Arthritis Rheum*. 1997; 26(Suppl 1):28-33.
- Ferraccioli G, Laudiero L, Alivernini S, Gremese E, Toluoso B, Benedetti F. *Mol Med*. 2010; 16(11-12):552-557.
- Fields, H. L. (1987)*Pain*. New York: McGraw-Hill.
- Freeman LJ, Nixon PG, Sallabank P, Reaveley D. Psychological stress and silent myocardial ischemia. *Am. Heart J*. 1987; 114:477-482.
- Fry SW, Seeff LB. Hepatotoxicity of analgesics and anti-inflammatory agents. *Gastroenterol Clin North Am*. 1995; 24:875-905.
- Gabay C, Kushner I. Acute phase and other systemic responses to inflammation. *NEJM*. 1999; 340(6):448.
- Gaitan G, Herrero JF. Subeffective doses of dexketoprofen trometamol enhance the potency and duration of fentanyl antinociception. *British Journal of Pharmacology*. 2002; 135:393-398.
- Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ, Smith RM, Furlong AJ, De Boer P. Nonunion of the femoral diaphysis. The influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bone Joint Surg*. 2000; 82B:655-658.
- Goldring SR, Goldring MB. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 427(Suppl):27-36.
- Goodwin SD, Glenn RW. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia. Review of the literature and food and drug administration adverse drug reaction reports. *Arch Intern Med*. 1992; 152:1521-1524.

- Grass JA. Epidural analgesia. *Probl Anesth.* 1998; 10:445.
- Habib G, Safia A. The effect of intra-articular injection of betamethasone acetate / betamethasone sodium phosphate on blood glucose levels in controlled diabetic patients with symptomatic osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol.* 2009 Jan; 28(1):85-7.
- Habif S. İnflamatuar Yanıtta Akut Faz Proteinleri. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi.* 2005; 43(2):155-65.
- Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME, Roberts DR, Buggy D, Arthurs GJ. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopedic surgery. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55:126-133.
- Harris RC Jr. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. *Am J Cardiol.* 2002; 89:10D-17D.
- Heavner JE, Willis WD. Pain Pathways. In: *Practical Management of Pain.* Ed: Raj PP. Mosby,2000, USA, p:107-116.
- Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med.* 1998; 158:1108-1112.
- Henderson B, Pettipher ER. Arthritogenic actions of recombinant IL-1 and tumour necrosis factor alpha in the rabbit: evidence for synergistic interactions between cytokines in vivo. *Clin. Exp. Immunol.* 1989;75:306-10.
- Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: An overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Int Med.* 2000; 160:2093-2099.
- Hunziker EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002; 10:432-63.
- Hunziker EB. Mechanism of longitudinal bone growth and its regulation by growth plate chondrocytes. *Microsc Res Rech.* 1994; 28:505-519.
- Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2002; 88:520-6.
- Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2002; 88(4):520-6.
- Irwin MG, Cheung KM, Nicholls JM, Thompson N. Intra-articular injection of ketorolac in the rat knee joint: effect on articular cartilage and synovium. *Br J Anaesth.* 1998; 80: 837-839.
- Isakson P, Seibert K, Masferrer J, Salvemini D, Lee L, Needleman P. Discovery of a better aspirin. *Advanced in prostaglandin, thromboxane and leukotriene research.* Vol. 23. ed. Samuelsson B et al. Raven Press, New York, 1995; p:49-53.
- Inan N, Akın Takmaz S, İltar S, Yazıcı I, Başar H. The effects of two different multimodal analgesic regimens in total hip replacement surgery. *Ağrı.* 2009; 21:69-74.
- Jamdade PT, Porwal A, Shinde JV, et al. Efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen in postoperative pain management following hernia repair surgery. *Hindawi Publishing Corporation Anesthesiology Research and Practice.* 2011; Article ID 579038, 4 pages

- Jameson P, Desborough JP, Bryant AE, Hall GM. The effect of cortisol suppression on the interleukin-6 and white cell responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 40:123-126.
- Kara İ, Tuncer S, Erol A, Reisli R. The effects of preemptive dexketoprofen use on postoperative pain relief and tramadol consumption. *Ağrı.* 2011; 23(1):18-21.
- Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain.* 1996; 12:50-55.
- Katz N, Ferrante FM. Nociception. In: *Postoperative Pain Management.* Eds: Ferrante FM, VadeBoncouer TR. Churchill Livingstone Inc., 1993, 1th Edition, USA, p:17-67.
- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., 2000, 9. Baskı, Ankara, Türkiye, p:1026-1050.
- Kayhan Z, Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık , 2004, 3. Baskı, Ankara, Türkiye, p:922-954.
- Kelly MA, Kurzweil PR, Moskowitz RW. Intra-articular hyaluronans in knee osteoarthritis: rationale and practical considerations. *Am J Orthop.* 2004 Feb; 33(2 Suppl):15-22.
- Kesimci E, Gümüş T, İzdeş S, Sen P, Kanbak O. Comparison of efficacy of dexketoprofen versus paracetamol on postoperative pain and morphine consumption in laminectomy patients. *Ağrı.* 2011; 23:153-9.
- Khatod M, Inacio M, Paxton EW, Bini SA, Namba RS, Burchette RJ, Fithian DC. Knee replacement: epidemiology, outcomes, and trends in Southern California: 17,080 replacements from 1995 through 2004. *Acta Orthop.* 2008; 79(6):812-9.
- Klein TJ, Schumacher BL, Schmidt TA, Li KW, Voegtline MS, Masuda KM, et al. Tissue engineering of stratified articular cartilage from chondrocyte subpopulations. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003; 11:595-602.
- Kokuludağ A. Sitokinler. In: *Klinik Romatoloji.* Eds: Gümüşdiş G, Doğanavpargil E. Deniz Matbaası, 1999, İzmir, Türkiye, p:39-46.
- Koltka K, Özyalçın S. Postoperatif Ağrı-Nörofizyolojisi ve Stres Yanıtı. In: *Postoperatif Analjezi.* Ed: Yücel A. Mavimer Matbaacılık, Yayıncılık Ltd. Şti., 2004, 1. Basım, İstanbul, Türkiye, p:7-18.
- Korfalı G. Anesteziye Temel Konular. Nobel Tıp Kitabevleri, 2003, 1. Baskı, İstanbul, Türkiye, p:293-305.
- Kraemer SA, Meade EA, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide synthase gene structure: identification of the transcriptional start site and 5'-flanking regulatory sequences. *Arch Biochem Biophys.* 1992; 293:391-400.
- Kraus VB, Birmingham J, Stabler TV, Feng S, Taylor DC, Moorman CT 3rd, Garrett WE, Toth AP. Effects of intraarticular IL1-Ra for acute anterior cruciate ligament knee injury: a randomized controlled pilot trial. *Cir Cir.* 2012; 80(1):56-62.
- Kriegler M, Perez C, DeFay K, Albert I, Lu SD.. A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell.* 1988; 53:45-53.
- Kuby J. *Immunology.* W.H. Freeman and Company, 1992, p:245.
- Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, Verheugt FWA, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than a epiphenomenon. *Circulation.* 1999; 100:96.

- Laporte JR, Ibanet L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004; 27:411-420.
- Lee G, Luna HT. *Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology.* Mc Graw-Hill Book Company, 1968, 3rd Edition, p:153-154.
- Lewthwaite J, Blake S, Hardingham T, Foulkes R, Stephens S, Chaplin L. Role of TNF- in the induction of antigeninduced arthritis in the rabbit and the anti-arthritic effect of species specific TNF- α -neutralising monoclonal antibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1995; 54:366-374.
- Li S, Wang Y, Matsumura K, Ballou LR, Morham SG, Blatteis CM.. The febrile response to lipopolysaccharide is blocked in cyclooxygenase-2 (2/2), but not in cyclooxygenase-1 (2/2) mice. *Brain Res.* 1999; 825:86-94.
- Licinio L, Kling M, Hauser P. Cytokines and brain function: relevance of interferon- α induced mood and cognitive changes. *Semin Oncol.* 1998; 25:30-38.
- Mankin HJ, Mow VC, Buckwalter JA, Iannotti JP, Ratcliffe A. Articular cartilage structure, composition and function. In: *Orthopedic basic science: biology and biomechanics of the musculoskeletal system.* Eds: Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR. Rosemont (IL) 7 American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1998, P: 444-70.
- Manuel SR, Jacques B, John W. Cytokines. In : *Tietz Textbook of Clinical Chemistry.* Eds: Carl AB, Edward RA. WB Saunders Company, 1999, 3rd Edition, Philadelphia, p:541-616.
- Martel-Pelletier J, Alaeddine N, Pelletier JP. Cytokines and their role in the pathophysiology of osteoarthritis. *Front Biosci.* 1999; 4:694-703.
- Mauleón D, Artigas R, García ML, Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs.* 1996; 52:24-46.
- Mazario J, Gaitan G, Herrero JF. COX-1 versus COX-2 inhibitors in the induction of antinociception in rodent withdrawal reflexes. *Neuropharmacology.* 2001; 40:937-945.
- Mazario J, Roza C, Herrero JF. The NSAID dexketoprofen trometamol is as potent as mu-opioids in the depression of wind-up and spinal cord nociceptive reflexes in normal rats. *Brain Res.* 1999; 816:512-7.
- McCormack K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain.* 1994; 59:9-43.
- McEwen J, De Luca M, Casini A, Gich I, Barbanj MJ, Tost D, Artigas R, Mauleon D. The effect of food and an antacid on the bioavailability of dexketoprofen trometamol. *J Clin Pharmacol.* 1998; 38(Suppl 12):33S-40S.
- McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V, De Luca M, Casini A, Artigas R, et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol.* 1998; 38:46-54.
- McLain RF, Weinstein JN. *Ortopedik Cerrahi.* In: *Ağrı Tedavisi El Kitabı.* Ed: Güneş Tıp ? ,2006, p:435-449.
- McLoughlin C, McKinney MS, Fee JPH, Boules Z. Diclofenac for day-care arthroscopy surgery: comparison with a standard opioid therapy. *British Journal of Anaesthesia.* 1990; 65:620-623.
- McQuay HJ, Carrol D, Moore RA. Postoperative orthopedic pain; the effect of opiate premedication and local anesthetic block. *Pain.* 1988; 33:291-295.

- Mendler M, Eich-Bender SG, Vaughan L, Winterhalter KH, Bruckner P. Cartilage contains mixed fibrils of collagen types II, IX and XI. *J Cell Biol.* 1989; 108:191-7.
- Miller MD. *Roumatologic Arthritis in: Review of Orthopaedics.* Saunders Elsevier, 5 th Edition, 2008, p:39-55.
- Miranda HF, Romero MA, Puig MM. Antinociceptive and anti-exudative synergism between dexketoprofen and tramadol in a model of inflammatory pain in mice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2012; 26(3):373-82.
- Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology.* 2002; 96:725-41.
- Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf.* 2002; 25:345-372.
- Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clinical Pharmacology.* 2008; 8:11-21.
- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Klinik Anesteziyoloji. Güneş Tıp Kitabevleri,* 2008, 4. Baskı, Ankara, Türkiye, p:359-372.
- Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology.* Appletonand Lange Publishing, 1998, 3 th Edition, London, UK, p:312-315.
- Mow VC, Proctor CS, Kelly MA. Biomechanics of articular cartilage. In: *Basic Biomechanics of the musculoskeletal system.* Eds: Nordin M, Frankel VH. Lea & Febiger, Philadelphia, 1989, p:31-57.
- Mulroy MF, Larkin KL, Batra MS, Hodgson PS, Owens BD.. Femoral nerve block with % 0.25 or % 0.5 bupivacaine improves postoperative analgesia following outpatient arthroscopic anterior cruciate ligament repair. *Reg Anesth Pain Med.* 2001; 26:24-29.
- Niuro H, Otsuka T, Izuhara K, Yamaoka K, Ohshima K, Tanabe T. Regulation by interleukin-4 of cyclooxygenase-2 expression in human neutrophils. *Blood.* 1997; 89:1621-1628.
- Norris E, Parker S, Breslow M. The endocrine response to surgical stress: a comprasion of epidural anesthesia / analgesia vs. general anesthesia. *IPCA Anesthesiology.* 1991; 75:A696.
- O'Banion MK, Sadowski HB, Winn V, Young DA. A serum-and-glucocorticoid regulated 4-kilobase m RNA encodes a cyclooxygenase-related protein. *J Biol Chem.* 1991; 266:23261-23267.
- Ogilvie-Harris DJ, Bauer M, Corey P. Prostaglandin inhibition and the rate of recovery after arthroscopic meniscectomy. *Journal of Bone and Joint Surgery.* 1985; 67:567-571.
- Önal A. Non-steroid Anti-inflamatuar İlaçlar. In: *Postoperatif Analjezi.* Ed: Yücel A. Mavimer Matbaacılık, Yayıncılık Ltd. Şti., 2004, 1. Basım, İstanbul, Türkiye, p:55-60.
- Page J, Uenry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med.* 2000; 160:777-784.
- Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology.* 2000; 93:1123-1128.
- Pettipher E.R, Higgs GA and Henderson B. Interleukin 1 induces leukocyte infiltration and cartilage proteoglycan degradation in the synovial joint. *Proc. Nadl. Acad. Sci. USA* 1986;83:8749-753.

- Picard PR, Tramer, McQuay HJ, Moore RA. Analgesic efficacy of peripheral opioids(all except intraarticular): a qualitative systematic review of randomized controlled trials. *Pain*. 1997;72:309-18.
- Raj N, Sehgal A, Hall JE, Sharma A, Murrin KR, Groves ND. Comparison of the analgesic efficacy and plasma concentrations of high-dose intra-articular and intramuscular morphine for knee arthroscopy. *Eur J Anaesthesiol*. 2004; 21(12):932-937.
- Raj PP. The problem of postoperative pain: An epidemiologic perspective. In: *Postoperative Pain Management*. Eds: Ferrante FM, VadeBoncouer TR. Churchill Livingstone Inc.,1993, New York.
- Raj PP. Ağrı Taksonomisi. In: Ağrı. Ed: Erdine S. Nobel Tıp Kitabevleri, 2000, İstanbul, Türkiye, p:12-19.
- Reinhart K, Meisner M, Hartog C. Diagnosis of sepsis: Novel and conventional parameters. *Advances in Sepsis*. 2001; 1:42-51.
- Reuben SS, Connelly NR. Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic kneesurgery with intraarticular bupivacaine and ketorolac. *Anesth Analg*. 1995; 80: 1154- 1157.
- Richardson MD, Bjorksten AR, Hart JA, McCullough K. The efficacy of intra-articular morphine for postoperative knee arthroscopy analgesia. *Arthroscopy*. 1997;13: 584-589.
- Roitt I, Brostoff J, Male D. Cell migration and inflammation. *Immunology Mosby London*. 1996; 14:1-9.
- Rorarius MGF, Baer GA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain relief. *Current Opinion in Anesthesiology*. 1994; 7:358-362.
- Sağır Ö, Sunay F.B, Yildirim H., Aksöz E, Özasan S., Köroğlu A. Deksketoprofen Trometamol'ün İntraartiküler Etkilerinin Ratlarda In-Vivo Ve In-Vitro Değerlendirilmesi. Poster TARK. Kıbrıs. 2012 <http://www.tard.org.tr/tark2012/cd/?uID=AEBDF199-0EC2-455E-A6D4-F90C8866214B&id=1409>
- Sarıcaoğlu F, Dal D, Atilla P, İskit A, Tarhan Ö, Asan E, Aypar Ü. Effect of intrarticular injection of lornoxicam on the articular cartilage & synovium in rat. *Indian J Med Res*. 2008; 127: 362-365.
- Sav T, Unal A, Erden A, Gunal AI. Single-dose-dexketoprofen-induced acute kidney injury due to massive rhabdomyolysis. *Int Urol Nephrol*. 2012; 44(5):1581-3.
- Schaible HC, Schmidt RF. Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing experimental arthritis. *J. Neurophysiol*. 1988; 60:2180-95.
- Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med*. 1989; 86:449-458.
- Schumacher BL, Hughes CE, Kuettner KE, Caterson B, Aydelotte MB. Immuno detection and partial cDNA sequence of the proteoglycan, superficial zone protein, synthesized by cells lining synovial joints. *J Orthop Res*. 1999; 17:110-20.
- Schwartz JI, Chan CC, Mukhopadhyay S, McBride KJ, Jones TM, Adcock S. Cyclooxygenase-2 inhibition by rofecoxib reverses naturally occurring fever in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1999; 65:653-660.
- Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1997; 78:201-219.
- Smith I, Shively RA, White PF. Effects of ketorolac and bupivacaine on recovery after outpatient arthroscopy. *Anesth Analg*. 1992; 75:208 – 212.
- Steverd S. Chapter 7 Cartilage. In: *Junqueira's Basic Histology*. Ed: Mescher LA. 12th Edition, 2010, p:380-392.

- Stockwell RA. Cartilage failure in osteoarthritis:Relevance of normal structure and function. A review. *Clinical Anatomy*. 1991; 4:161-191.
- Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000; 133:1-9.
- Szalai A, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE. C-reactive protein: structural biology and host defense function. *Clin Chem Lab Med*. 1999; 37(3):265.
- Tajyuan RHF CO Chemical Book Erişim: www.chemicalbook.com/Chemical Product Property EN CB4854902.htm 2007.
- Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishii S. The efficacy of intra-articular analgesia after total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis and in patients with osteoarthritis. *The Journal of Arthroplasty*. 2001; Vol.16 No.3:306-11.
- Tarazi EM, Harter JG, Zimmerman HJ, Ishak KG, Eaton RA. Sulindac-associated hepatic injury: analysis of 91 cases reported to the food and drug administration. *Gastroenterology*. 1993; 104:569-574.
- Terman GW, Bonica JJ. Spinal Mechanisms and Their Modulation. In: *Bonica's Management of Pain*. Eds: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC. Lea & Fabiger, 2001, USA, p:73-152.
- Thomson A. *The Cytokine Handbook*. Academic Press. 1998, 3. Baskı, Londra, İngiltere, p:xviii.
- Tibesku CO, Szuwart T, Kleffner TO, Schlegel PM, Jahn UR, Van Aken H, et al. Hyaline Cartilage Degenerates after Autologous Osteochondral Transplantation. *J Orthop Res*. 2004; 22:1210-1214.
- Tolman KG. Hepatotoxicity of non-narcotic analgesics. *Am J Med*. 1998; 105(Suppl):13-19.
- Tuncer S, Reisli R, Keçecioglu M, Erol A. The effects of intravenous dexketoprofen on postoperative analgesia and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Ağrı*. 2010; 22(3):98-102.
- Ulrich-Vinther M, Maloney MD, Schwarz EM, Roiser R, O'Keefe RJ. Articular Cartilage Biology. *J Am Acad Orthop Surg*. 2003; 11:421-430.
- Uzun Ö, Ünal S. Güncel Bilgiler Işığında Enfeksiyon Hastalıkları. *Bilimsel Tıp*. 2002, Ankara, Türkiye, p:821-834.
- Valles J, Artigas R, Crea A, Muller F, Paredes I, Zapata A, Capriati A. Clinical pharmacokinetics of parenteral dexketoprofen trometamol in healthy subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006 ;28:7-12.
- Wheatley RG, Schug SA, Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth*. 2001; 87:47.
- Williams KM, Day OR, Breit SN. Biochemical actions and clinical pharmacology of anti-inflammatory drugs. *Adv. Drugs Res*. 1993; 24:121-198.
- Wnek W, Zajaczkowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J, Korbut R. Influence of pre-operative ketoprofen administration (preemptive analgesia) on analgesic requirement and the level of prostaglandins in the early postoperative period. *Pol J Pharmacol*. 2004; 56:547-52.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1999; 340:1888-1899.

- Woodröfe MN, Cuzner ML. Cytokine m RNA expression in inflammatory MS lesions, detection by non-radioactive in situ hybridization. *Cytokine*. 1993 Nov; 5(6): 583-588.
- Yagmurdur H., Tezer E., Bilimgut B., Astarci H.M., Dikmen B. İntraartiküler Deksketoprofenin Rat Diz Ekleminde Kartilaj Ve Sinovya Üzerine Etkileri Poster TARK. Kıbrıs. 2012.<http://www.tard.org.tr/tark2012/cd/?uID=D3F61705-95D8-47A6-8F9F-D31E3254C46D&id=1197>
- Yaksh TL. Neurolojic mechanism of pain. In: *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. Eds: Cousins MJ, Bridenbaugh PO. JB Lippicott, 1988, 2 nd Edition, USA, p:791.
- Yurtlu S, Hanci V, Kargi E, Erdoğan G, Köksal BG, Gül Ş, Okyay RD, Ayoğlu H, Turan İÖ. The analgesic effect of dexketoprofen when added to lidocaine for intravenous regional anaesthesia: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Int Med Res*. 2011;39(5):1923-31.
- Zabala S, Calpe MJ, Pérez G, Lerín FJ, Mouronval L. Neutropenia, thrombocytopenia and hepatic injury associated with dexketoprofen trometamol therapy in a previously healthy 35-year-old woman. *J Clin Pharm Ther*. 2008;33(1):79-81.
- Zaslansky R, Eisenberg E, Peskin B, Sprecher E, Reis DN, Zinman C, et al. Early administration of oral morphine to orthopaedic patients after surgery. *J Opioid Manag*. 2006; 2:88-92.
- Zeidan A, Kassem R, Nahleh N, Maalik H, El-Khatib M, Struys MM, Baraka A. İntraarticular tramadol-bupivacaine combination prolongs the duration of postoperative analgesia after outpatient arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg*. 2008 Jul; 107(1):292-9.
- Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig*. 2006; 26(9):517-28.
- Zouki C, Beauchamp M, Baron C, Filep JG. Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells though shedding of L-selection by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J Clin Invest*. 1997; 100:522-9.