

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

**RATLARDA NÖROPATİK AĞRI MODELİNDE
SİKLOOKSİJENAZ SELEKTİVİTELERİNE GÖRE NON-
STEROİDAL ANTİ-İNFLAMATUVAR İLAÇLARIN (NSAİİ)
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bülent HANEDAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2013

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

RATLARDA NÖROPATİK AĞRI MODELİNDE
SİKLOOKSİJENAZ SELEKTİVİTELERİNE GÖRE NON-
STEROİDAL ANTI-İNFLAMATUVAR İLAÇLARIN (NSAİİ)
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr. Bülent HANEDAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN

KONYA, 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, üzerimizde büyük emekleri olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN, Prof. Dr. Cemile ÖZTİN ÖĞÜN, Prof. Dr. Alper YOSUNKAYA, Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ, Doç. Dr. Aybars TAVLAN, Doç.Dr. Atilla EROL, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR, Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra SARITAŞ, Yrd. Doç. Dr. Hale BORAZAN, Yrd. Doç. Dr. Alper KILIÇASLAN, Yrd. Doç. Dr. Funda GÖK'e, asistanlığım esnasında ekip ruhu ile özveri içinde beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarım ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Tez çalışması aşamasında yardım ve desteklerinden dolayı Prof.Dr.Hülagu BARIŞKANER ve Arş. Gör. Şengal BAĞCI TAYLAN'a, asistan arkadaşım Dr.Barış ÇANKAYA, anestezi, ağrı bilim dalı ve reanimasyon çalışanlarına, tezimin istatistiksel değerlendirmesini yapan Yrd.Doç.Dr. Fatih KARA'ya ve klinik sekreterimiz Fatma SİYAHGÜL'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Yetişmemde hiçbir zaman desteklerini, özverilerini ve sevgilerini esirgemeyen annem Havva, babam Mehmet, değerli kardeşlerim E.Deniz ve M.Onur'a ve kıymetli eşim B. Mine HANEDAN'a sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ocak 2013

Dr. Bülent HANEDAN

ÖZET
RATLARDA NÖROPATİK AĞRI MODELİNDE SİKLOOKSİJENAZ
SELEKTİVİTELERİNE GÖRE NON-STEROİDAL ANTI-İNFLAMATUVAR
İLAÇLARIN (NSAİİ) ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ (DENEYSEL ÇALIŞMA)
BÜLENT HANEDAN, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2013

Amaç: Nöropatik ağrı tedavi ve mekanizmaları üzerinde son dönemlerde yapılan çalışmalar, daha çok inflamasyona bağlı ağrı türlerinde kullanılan NSAİ ilaçların nöropatik ağrıda da etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu deneysel çalışmada ratlarda siyatik sinir ligasyonu ile nöropatik ağrı modeli oluşturduk. Siklooksijenaz enzim (COX) selektivitelerine göre kullandığımız lornoksikam (nonselektif COX enzim inhibitörü), meloksikam (selektif COX-2 enzim inhibitörü), ve deksketoprofenin (nonselektif COX enzim inhibitörü) nöropatik ağrının klinik bir bulgusu olan ve elektronik von Frey (evF) ile objektif ve sayısal olarak ölçülebilen mekanik hiperaljezi üzerine etkinliklerini araştırdık. Böylece COX seçiciliğinin nöropatik ağrı tedavisinde etkinliğini ortaya koyarak literatüre ve klinik uygulamaya katkıda bulunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 35 adet normal motor aktiviteye sahip Wistar-albino cinsi erkek rat dahil edildi. Hayvanlar kontrol (Grup I n=7), lornoksikam (Grup II n=7), meloksikam (Grup III n=7), deksketoprofen (Grup IV) ve yalancı cerrahi (Grup V) uygulananlar olarak rastgele 5 gruba ayrıldılar. Bennett ve Xie tarafından tanımlanan KKZ'ye bağlı nöropati modeli uygulandı. Bu modelde tariflendiği gibi ratların sağ arka bacak siyatik siniri cerrahi olarak ortaya konulduktan sonra 1 mm aralıklarla 4 ayrı yerden 4/0 katküt ile üçer adet gevşek düğümler atıldı. Yalancı cerrahi uygulanan grupta siyatik sinir ortaya konduktan sonra hiçbir işlem uygulanmadan tekrar kapatıldı. Bu şekilde nöropatik ağrı geliştirilen gruplara lornoksikam 1,3 mg/kg, meloksikam 5,8 mg/kg, deksketoprofen 15 mg/kg dozlarında intraperitoneal olarak verildi. İlaç uygulamaları tek kör halde yapıldı. evF cihazı ile mekanik hiperaljezi ölçümleri yapılarak kayıt altına alındı. Çalışma 35 denekle sorunsuz bir şekilde tamamlandı.

Bulgular: Nöropatik ağrı oluşturulan ratlarda serum fizyolojik uygulanan kontrol grubu ile COX inhibitörlerinin uygulandığı gruplar arasında tüm ölçüm zamanlarında anlamlı fark bulundu ($p<0.008$). İlaç uygulanan gruplar kendi aralarında ikişerli olarak karşılaştırıldıklarında; 30. dakikada ölçümlerinde intraperitoneal deksketoprofen uygulamasının intraperitoneal lornoksikam veya meloksikam uygulamasından istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu bulundu ($p<0,008$). 150 ve 180. dakika ölçümlerinde intraperitoneal lornoksikam uygulamasının intraperitoneal meloksikam veya

deksketoprofen uygulamasından istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu bulundu ($p<0,008$).

Sonuç: COX inhibitörleri nöropatik ağrıda mekanik hiperaljeziyi önlemede etkindir.

Anahtar Kelimeler: Lornoksikam, meloksikam, deksketoprofen, ratlarda nöropatik ağrı modelleri, nöropatik ağrı.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF NSAIDS ACCORDING TO CYCLO-OXGENASE SELECTIVITY IN RATS IN NEUROPATHIC PAIN MODEL, BÜLENT HANEDAN, DISSERTATION, KONYA, 2013

Aim: Recent studies on the mechanisms and treatment of neuropathic pain, suggest that NSAIDs mostly used in pain due to inflammation may also be effective in neuropathic pain. In this experimental study in rats we have created neuropathic pain model with sciatic nerve ligation. We investigated by the use of COX selectivity lornoksicam (non-selective COX inhibitor), meloksicam (selective COX-2 inhibitor), and deksketoprofen (non-selective COX inhibitor) on mechanical hyperalgesia the clinical feature of neuropathic pain and can be measured objectively and quantitatively with evF. We aimed to contribute to the literature and clinical practice by putting out the selectivity of the enzyme cyclo-oxygenase activity in the treatment of neuropathic pain.

Material and Method: Thirty five male Wistar-albino rats with normal motor activity were included the study. Rats divided into 5 random groups; control group (Group I n=7), lornoksikam group (Group II n=7), meloksikam group (Group III n=7), dexketoprofen group (Group IV n=7) and pseudo surgery group (Group V n=7). Due to chronic constriction injury model of neuropathy described by Bennett and Xie was performed. As described in this model, after sciatic nerve of the right hind leg of the rat showed surgically, we throw granny knot 1mm intervals four times with 4/0 catguts. In the pseudo surgery group after sciatic nerve showed surgically no action performed and closed down. In groups that neuropathic pain were developed in this way, lornoksikam 1,3 mg/kg, meloksikam 5,8 mg/kg and deksketoprofen 15 mg/kg were administered intraperitonealy. Drug administrations done in single-blindly. Mechanical hyperalgesia were measured and recorded by evF device. Survey completed with any problems with 35 respondents.

Results: In neuropathic pain formed rats, between the saline injected control group and COX inhibitors applied group at all measurement times were significantly different ($p < 0,008$). Treatment groups compared with each other in pairs, at the 30th minute measurement; intraperitoneal administration of dexketoprofen is statistically significant than intraperitoneal administration of lornoxicam or meloxicam ($p < 0,008$). At the 150th and 180th minute measurements; intraperitoneal administration of lornoxicam is statistically significant than intraperitoneal administration of meloxicam or dexketoprofen ($p < 0,008$).

Conclusion: COX inhibitors are effective to prevent in mechanical hyperalgesia in neuropathic pain.

Key Words: Lornoksikam, meloksikam, deksketoprofen, neuropathic pain models in rats, neuropathic pain.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Ağrı sınıflaması

Tablo 2.2. Nöropatik ağrı nedenleri

Tablo 3.1. Çalışma grupları ve uygulanan ilaçlar

Tablo 4.1. Ratların ağırlıkları

Tablo 4.2. Grup I ve Grup V' in ölçüm değerleri (Ort \pm SD)

Tablo 4.3. Tüm grupların ölçüm değerleri (Ort \pm SD)

Tablo 4.4. Grup I ve Grup II' in ölçüm değerleri (Ort \pm SD)

Tablo 4.5. Grup II ve Grup III' in ölçüm değerleri (Ort \pm SD)

Tablo 4.6. Grup II ve Grup IV' in ölçüm değerleri (Ort \pm SD)

Tablo 4.7. Grup I ve Grup III' in ölçüm değerleri (Ort \pm SD)

Tablo 4.8. Grup III ve Grup IV' in ölçüm değerleri (Ort \pm SD)

Tablo 4.9. Grup I ve Grup IV ölçüm değerleri (Ort \pm SD)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kapı kontrol teorisi

Şekil 2.2. Nöropatik ağrının klinik özellikleri

Şekil 2.3. Nöropatik ağrı tedavi algoritması

Şekil 2.4. Deksketoprofenin açık ve kapalı kimyasal formülü

Şekil 2.5. Lornoksikamın açık ve kapalı kimyasal formülü

Şekil 2.6. Meloksikamın açık ve kapalı kimyasal formülü

Şekil 2.7. Sık kullanılan bazı siyatik sinir nöropati modelleri

Resim 2.1. Elektronik von Frey cihazı

Resim 3.1. İntraperitoneal ketamin-ksilazin karışımı ile anestezi uygulaması

Resim 3.2. Siyatik sinirin bağlanması.

Resim 3.3. Cildin kapatılması.

Resim 3. 4. Elektronik von Frey ile ölçüm

Resim 3.5. Uygulanan kuvvet artışının grafiksel ve sayısal olarak tespiti.

Grafik 4.1. Tüm grupların ölçüm değerleri.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

NSAİİ	: Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
COX	: Siklooksijenaz Enzimi
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
SP	: Substans P (P maddesi)
NO	: Nitrik Oksit
SSRI	: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri
NA	: Noradrenalin
KKZ	: Kronik Konstriksiyon Zedelenme
IASP	: Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği
evF	: Elektronik von Frey
HIV	: Human immün yetmezlik virüsü
PHN	: Postherpetik nevralji
KRAS	: Kompleks rejyonel ağrı sendromu
PSL	: Parsiyel sıkı ligasyon
SSL	: Spinal sinir ligasyonu
SÜDAM	: Selçuk Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden
NMDA	: N metil D aspartat
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptid
PG	: Prostaglandin
TAD	: Trisiklik antidepresan ilaç
SSS	: Santral sinir sistemi
NGF	: Sinir büyüme faktörü
LPA	: Lizofosfatidik asit
TRP	: Transient reseptör potansiyeli
TRPV1	: Vanilloid reseptörü
cAMP	: Siklik AMP
MAPK	: Mitojenle aktive protein kinaz
DRG	: Dorsal Root Ganglion

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöropatik ağrı “Somatosensoryal sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrı” olarak tanımlanmaktadır (Treede RD, 2008). Zamanında ve doğru tedavi edilmediğinde kronikleşen bir durumdur. Diğer ağrı türlerinden tamamen farklı olan nöropatik ağrı mekanizmalarının daha iyi anlaşılması tanı ve tedavisi zor olan bu hastalık grubuna yaklaşmamızı kolaylaştırmıştır.

Nöropatik ağrı tedavisinde antidepresanlar, antikonvülsanlar, opioidler, lokal anestezi ve kapsaisin gibi lokal preparatlar ve girişimsel yöntemler kullanılmaktadır. Basit analjezikler diye adlandırdığımız parasetamol ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) nöropatik ağrı tedavisinde genellikle etkisizdirler (Namaka M. 2004, Namaka M. 2009). Fakat son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda, nöropatik ağrı modellerinde basit analjeziklerin etkinlikleri değerlendirilmiş, parasetamol ve NSAİİ’lerin nöropatik ağrıda, özellikle tedavide kullanılan diğer ilaçlara ilave edildiğinde bu ilaçların etkinliklerini artıracak savunulmuştur (McCormack KJ. 1994, Eroğlu L 2002).

Parasetamolün antihiperalezi etkisi doza bağımlı olarak artmakta ve nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında sinerjik etki göstermektedir (Raffa R. 2010, Dani M. 2007, Bonnefont J. 2003).

Deneysel çalışmalarda NSAİİ’lerin mekanik hiperaleziyi azalttığı ve COX seçiciliklerine göre de etkinliklerinin değiştiği gösterilmiştir (Kimura S. 2009, Bianchi M. 2002, Hu Y. 2009). Diyabetik nöropati gelişen ratlarda selektif COX-2 inhibitörü olan meloksikam, selektif COX-1 inhibitörü olan ibuprofene göre daha etkin bulunmuştur. Nonselektif COX inhibitörü olan lornoksikamın, aynı gruptaki proksikama göre daha etkin olduğu, mekanik hiperaleziyi azalttığı rapor edilmiştir (Bianchi M. 2002). Literatürde, son yıllarda ülkemizde yaygın olarak kullanılmaya başlanan deksketoprofenin mekanik hiperalezi üzerine etkinliğini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık.

Bu çalışmada deneysel nöropatik ağrı modeli oluşturulan ratlarda lornoksikam, meloksikam ve deksketoprofenin mekanik hiperalezi üzerine etkinliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRI TANIMI

Ağrı, latince ceza, intikam, işkence anlamındaki poena sözcüğünden köken alan ve tanımı oldukça güç bir kavramdır. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (International Association for the Study of Pain, IASP) ağrıyı vücudun herhangi bölgesinde hissedilen, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, duysal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu deneyimi ve davranış şekli olarak tanımlamıştır (Aydınlı I. 2001, Loeser JD. 2001, Erdine S. 2002).

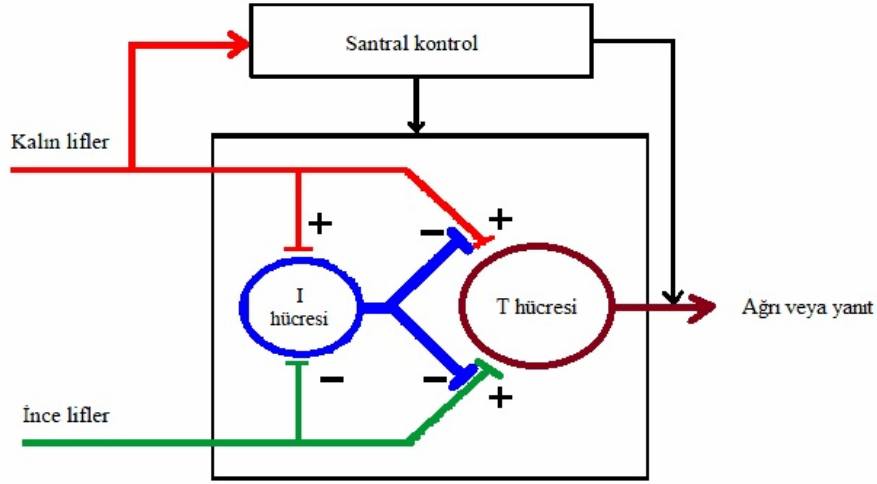
Ağrı her zaman için öznedir. Bu nedenle algılanması kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterebilir. Objektif uyarıların yanı sıra bireysel özellikleri bireyin ağrıya yanıtında önemli rol oynar. Bu yüzden ağrılı bir uyarana karşı yanıtta kişiden kişiye farklılıklar görülür. Ağrı çok boyutlu bir deneyimdir; nörofizyolojik, psikolojik, biyokimyasal, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel bir durumdur (Özyalçın SN. 2005).

2.2. AĞRI TEORİLERİ

Ağrı konusunda uzun süre hakim olan iki teoriden birincisi Von Frey tarafından ileri sürülen spesifite teorisidir. Von Frey derinin her biri uyarıldıklarında ağrı, basınç, sıcak, soğuk gibi farklı duyarları algılayan ayrı duysal noktalardan oluşan bir mozaik olduğunu ileri sürmüştür (Pearce M S. 2006).

1965 yılında, Melzack ve Wall kapı kontrol teorisini ortaya atarak ağrının anlaşılmasında devrim niteliğinde buluş yapmışlardır (Melzack R.1965).Geçmişte spinal kord sadece bir ara durak olarak kabul edilirken, bu teoriye göre, ağrılı uyarının omurilikte ciddi bir engelle karşılaştığı ortaya konmuştur.

Bu teorinin temelinde öncelikle kalın liflerin inhibitör hücreleri uyarması ve T hücrelerinin presinaptik inhibisyonuna yol açması yer almaktadır. Buna karşılık, ince ağrı afferentleri inhibitör hücreleri inhibe ederken, T hücrelerini uyarmaktadır. Kapı kontrol teorisi şekil 2.1.'de şematize edilmiştir (Erdine S. 2002).



Şekil 2.1. Kapı kontrol teorisi

Melzack'ın tanımladığı “Nöromatriks” teorisine göre korteks-limbik sistem ve talamus-kortex arasında geniş yayımlı nöron ağı mevcuttur. Vücudun algısını ve ağrı hissedilmesini sağlayan nöronlardan oluşan nöromatriks beyinde önceden genetik olarak yapılanmıştır, daha sonra somatosensoryal inputlarla, deneyimlerle şekillenmekte ve böylelikle kişinin nöral imzası ortaya çıkmaktadır. Böylelikle diğer mekanizmalarla açıklanamayan fantom ekstremité ağrısına bir açıklama getirmiştir (Melzack R. 1993, Lenz AF. 2010).

2.3. AĞRI SINIFLAMASI

Modern ağrı sınıflaması nörofizyolojik mekanizmalar, süre, etyoloji, yayılım bölgesi dikkate alınarak oluşturulmuştur (Tablo 2.1.) (Raj PP. 2007).

Tablo 2.1. Ağrı Sınıflaması.

I- Süresine Göre	a. Akut b. Kronik
II- Nörofizyolojik Mekanizmasına Göre	a. Nosiseptif - Somatik - Visseral b. Nöropatik (nonnosiseptif) -Merkezi -Periferik c. Psikojenik
III- Etiyolojisine Göre	a. Kanser ağrısı b. Postherpetik nevralji c. Orak hücre anemisine bağlı ağrı d. Artrit ağrısı
IV- Bölgesel Ağrı	a. Baş ağrısı b. Yüz ağrısı c. Bel ağrısı d. Pelvik ağrı

2.3.1. SÜRESİNE GÖRE

A. Akut Ağrı: Ani olarak doku hasarı ile başlayan, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan bir ağrı şeklidir. Akut ağrı; bir sendrom, bir hastalık değil, bir semptomdur (Erdine S. 2003).

B. Kronik Ağrı: İyileşmesi için beklenen süreden daha uzun süren ağrıya kronik ağrı denir. Kronik ağrı için süre genellikle üç ila altı ay olarak kabul edilir. Kronik ağrıda fizyolojik değişiklikler ile ağrı arasındaki ilişki azalarak psikolojik, sosyal ve çevresel faktörler ön plana çıkar. Kronik ağrıda tabloya depresyon, anksiyete, sosyal ve ekonomik problemlerde eklenmekte ve hastanın değerlendirilmesi güçleşmektedir (Erdine S. 2003).

2.3.2. NÖROFİZYOLOJİK MEKANİZMALARINA GÖRE

A. Nosiseptif ağrı:

Deri, kas, bağ dokusu ve iç organlarda yaygın olarak bulunan nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkan doku hasarına bağlı ağrılara denir. Somatik ve visseral olarak ikiye ayrılır (Erdine S. 2003).

Somatik ağrı: Yüzeysel ve derin olarak ikiye ayrılır. Duyusal lifler ile taşınır. Yüzeysel somatik ağrı cilt, cilt altı dokuları ve müköz membranlardan kaynaklanır. Çok iyi lokalize edilir ve keskin batıcı zonklayıcı veya yanıcı özelliktedir. Derin somatik ağrı kas, tendon, eklem veya kemik kaynaklıdır. Künt ve sızlayıcı tarzda ve iyi lokalize edilemez (Johnson M. 2005).

Visseral ağrı:

İç organlardan kaynaklanır. Sempatik sinir lifleriyle iletilir. Künt, yavaş yavaş artan, zor lokalize edilen tarzdadır ve başka bölgelere (yansıyan ağrı) yayılır (Johnson M. 2005).

B. Nöropatik Ağrı:

Nöropatik ağrı, IASP tarafından sinir sistemindeki birincil bir lezyonun ya da işlev bozukluğunun başlattığı ya da yol açtığı ağrı olarak tanımlanmıştır (Merskey H. 1994). Bu tanım nöropatik ağrı ve diğer ağrıları birbirinden ayırsa da diyagnostik spesifitesi düşüktür ve kesin anatomik lokalizasyonu vermemektedir (Treede RD. 2008). Nöropatik ağrı sinir sisteminin bir lezyonu veya disfonksiyonu sonucu gelişen bir belirti olup, kendi başına bir hastalık değildir. Nöropatik ağrının sağlıklı normal primer afferentlerin uyarılmasıyla ortaya çıkan, organizmayı tehdit eden tehlikeleri haber vererek onu korumaya yönelik nosiseptif ağrıdan en önemli farkı sürekli bir nosiseptif uyarımın bulunmamasıdır (Nicholson B. 2000, Galer BS. 2000, Hansson P. 2001). Sorunu başlatan patolojik bir durumdur ve bu durum diyabet, immün yetersizlikler, inflamatuvar süreçler,

malign, travmatik ve iskemik durumlar gibi periferik ya da santral nedenlerden köken alabilir (Yücel A. 2005).

İyi tedavi edilmeyen nöropatik ağrı duygu durum ve uyku bozukluklarına yol açmakta, hastaların iş ve sosyal hayatlarında engellere neden olmakta ve hayat kalitesini düşürmektedir. Bu nedenle toplum sağlığı açısından önemi giderek artmaktadır (Galer BS. 2000).

Nöropatik ağrı epidemiyolojisi:

Ülkemizde nöropatik ağrı insidansı ile ilgili yeterli veri yoktur. Batı toplumlarında yapılan çalışmalarda insidans %2-3 olarak bildirilmektedir. Kronik ağrılı olgularda ise insidansın %25'lere kadar çıkabildiği bilinmektedir. Toplumda bu kadar sık görülmesine rağmen, etyolojide rol oynayan nedenlerin çeşitliliği, bu hastalıkların diğer semptomları ile tablonun karışması, bazen de noziseptif ağrılı durumlara eşlik etmesi nedeni ile nöropatik ağrı tanısı sıklıkla atlanabilmektedir (Moulin DE. 2007).

Ülkemizde erişkin diyabetlilerde %16 oranında diyabete bağlı nöropatik ağrı görülmektedir (Erbas T. 2005). Uluslararası verilerde diyabetik nöropati prevalansı %10-90 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (Shaw JE. 1999). İnme sonrası hastaların yaklaşık %8' inde santral nöropatik ağrı gelişir. Hastaların %40-60' ında nöropatik ağrı inmeden en az 1 ay sonra ortaya çıkar (Hansson P. 2004). Kanserli hastaların üçte birinde nöropatik ağrı görülmekte ve genellikle geleneksel analjeziklere daha az yanıt vermektedir.

Nöropatik ağrı nedenleri:

Nöropatik ağrı periferik ya da santral sinir sistemindeki primer bir hasarlanmaya bağlı olabilir. Bu nedenle, klinik sınıflandırma hasarlanma bölgesine göre “santral nöropatik”, “periferik nöropatik” veya ikisinin birleşimi “miks tip” şeklinde yapılabilir (Tan E. 2009, Zimmermann M. 2001).

Nöropatik ağrı nedenleri tablo 2.2.'de gösterilmiştir (Zimmermann M. 2001).

Tablo 2.2. Nöropatik ağrı nedenleri.

Nöropatik Ağrı Nedenleri	
Periferik Nöropatik Ağrı Nedenleri	Santral Nöropatik Ağrı Nedenleri
<ul style="list-style-type: none">*Akut ve kronik inflamatuvar demiyelinizasyona bağlı poliradikülönöropati*Alkolizme bağlı polinöropati*Kemoterapiye bağlı polinöropati*Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KRAS)*Tuzak nöropati*HIV enfeksiyonuna bağlı nöropati*İyatrojenik nöralji*Sebebi bilinmeyen duyuşsal nöropati*Sinir basısı veya tümör infiltrasyonu*Nutrisyonel yetmezliğe bağlı nöropati*Ağrılı diyabetik nöropati*Ekstremitenin fantom ağrısı*Postherpetik nöralji (PHN)*Postradyasyon pleksopatisi*Radikülopati*Toksik maruziyete bağlı nöropati*Trigeminal nöralji*Posttravmatik nöralji	<ul style="list-style-type: none">*Spinal stenoza bağlı kompresif miyelopati*Human immun yetmezlik virüsü (HIV) miyelopatisi*Multipl skleroza bağlı ağrı*Parkinson hastalığına bağlı ağrı*İskemi sonrası miyelopati*Radyasyon sonrası miyelopati*İnme sonrası ağrı*Travmatik medulla spinalis hasarı ağrısı*Siringomiyeli
Miks Tip Ağrı Nedenleri	
<ul style="list-style-type: none">* Kök ağrısı (radiküler ağrı)* Post-mastektomi ağrısı* Post-torakotomi ağrısı* Fantom ağrısı* Kompleks bölgesel ağrı sendromu	

Nöropatik ağrı semptomları ve klinik özellikleri:

Nöropatik ağrı semptomları ve klinik özellikleri geniş bir yelpazede yer alır. Uyuşma gibi muayenede his kaybı ile ilişkili olan negatif semptomlar olabileceği gibi yanma, iğnelenme, elektrik çarpması, parestezi, dizestezi, allodini ve hiperaljezi gibi pozitif semptomlar ortaya çıkabilir (Karlı N. 2009).

Allodini: Normalde ağrı yaratmayacak bir uyarana ağrı oluşması demektir. A β liflerin santral sensitizasyonu, A β liflerin santral reorganizasyonu, inhibitör kontrollerin kaybı, nosiseptörlerin periferik sensitizasyonu sorumlu tutulmaktadır.

Hiperalejezi: Ağrılı bir uyarana abartılı yanıt verilmesidir. Periferik duyarlılaşma sonucu ortaya çıkar. Sinir, arka kök, arka kordon zedelenmeleri sonrasında; multipl fonksiyonel ve yapısal, nörokimyasal ve moleküler değişiklikler sonucu oluşur.

Parestezi: Herhangi bir uyarın olmaksızın ortaya çıkan karıncalanma gibi ağrısız histir. Ektopik deşarj sonucu ortaya çıkar.

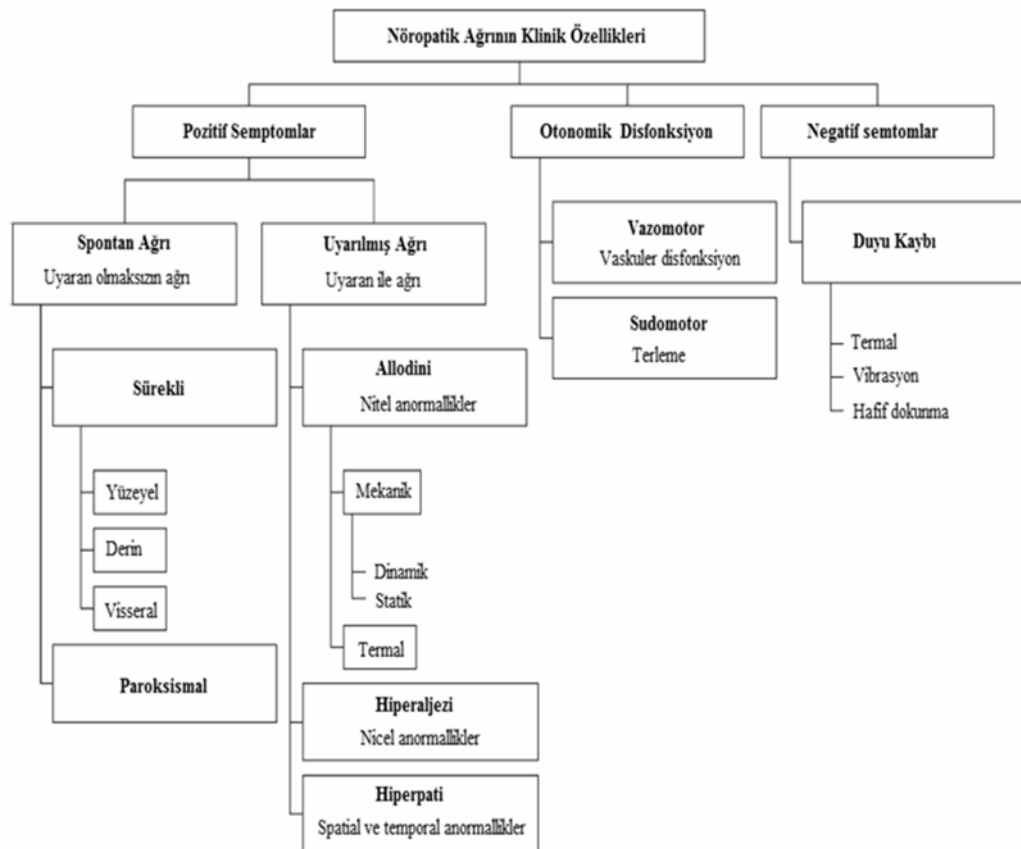
Dizestezi: Herhangi bir uyarın olmaksızın oluşan yanma gibi ağrılı histir. Santral duyarlılaşma sonucu ortaya çıkar. Vurucu-batıcı ağrı ise inhibitör kontrolün kaybı sebebiyle ortaya çıkar.

Hipostezi veya Hiperestezi: Vücuda zararlı olmayan bir uyarının azalan veya artan şiddete algılanması.

Hiperpati: Aşırı ağrı yanıtı. Tekrarlanan uyarınlara karşı eşğin düşerek cevabın artması.

Spontan Ağrı: Bir uyarın olamadan oluşan zonklayıcı, yanıcı, keskin ağrıdır (Zimmermann M. 2001, Nicholson B 2000).

Nöropatik ağrı bir uyarının varlığında ortaya çıkabildiği gibi spontan olarak da ortaya çıkabilir. Nöropatik ağrının klinik özellikleri Bennett MI tarafından şekillendirilmiş ve Oxford üniversitesi tarafından yayınlanmıştır (Şekil 2.2.) (Bennett MI. 2006).



Şekil 2.2. Nöropatik ağrının klinik özellikleri

Nöropatik Ağrıda Mekanizmalar:

Son yıllarda periferik, santral ve otonom sinir sistemine ait birbirlerini tamamlayıcı özellik gösteren 6 sınıf maladaptif değişiklik saptanmış ve nöropatik ağrının mekanizmaları aydınlatılmıştır. Bu mekanizmaları aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz.

1. Nosisseptörlerin sensitizasyonu
2. Etkilenen nöronların anormal ektopik eksitabilitesi
3. Spinal dorsal kökte nosisseptif kolaylaştırma
4. Spinal dorsal kökte pronosisseptif kolaylaştırma
5. Spinal inhibitör yolakta nosisepsiyonun disinhibisyonu
6. Santral sinir sisteminin reorganizasyonu (Nickel FT. 2012).

1. Nosisseptörlerin Sensitizasyonu:

Nosisseptörler uyarana spesifik miyelinsiz C liflerinin ve az myelinli A delta liflerinin uçlarında lokalize, reseptörlerdir. Nosisseptörler birtakım endojen peptidler (substans P (SP), kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), bradikinin) tarafından modüle edilirler ve ağırlı mekanik, termal, kimyasal uyarılarla aktive olurlar. Mekanosensitif nosisseptörler mekanik stres ve basınçla aktive olur. Mekano-ısı duyarlı nosisseptörler ise ek olarak 43-45°C üzeri sıcaklığı algırlar (Nickel FT. 2012, Çankaya B. 2012).

Nosisseptörlerin ayrı bir grubu sessiz nosisseptörler olarak tanımlanan reseptörlerdir. Mikronörografik çalışmalar bu sessiz nosisseptörlerin yüksek aktivasyon eşikleri olduğunu göstermiştir. Bu reseptörlerin aktivasyon eşikleri birtakım maddelerce düşürüldüğünde ağırlı uyarıları membran depolarizasyonuna ve aksiyon potansiyeline dönüştürmektedir (Nickel FT. 2012, Schmidt R. 1995).

Nosisseptörler endojen ve eksojen maddelerle aktive edilebilirler. İnflamatuvar mediatörler (bradikinin, prostoglandinler (PG) ve araşidonik asitin diğer metabolik ürünleri), nörotransmitterler (eksitator aa.'ler, nörokininler, seratonin, noradrenalin (NA), histamin) ve büyüme faktörleri (Sinir büyüme faktörü (NGF)) nosisseptörleri aktive eden endojen maddelerdir. Doku hasarlanması sonrasında salınan lizofosfatidik asit (LPA) gibi lipid metabolitleride nöropatik ağrıda rol alırlar. LPA G-proteine bağlı LPA reseptörleri aracılığıyla etki etmektedir (Julius D. 2001). İnflamatuvar bileşenli nöropatik ağrı sendromlarına (KRAS ve PHN gibi) periferik sinirin aksonal hasarlanması sonrasında Wallerian dejenerasyon gelişir. Akson ve myelin kılıf küçülür. Makrofajlarla beraber diğer immün sistem hücreleri (Nötrofiller, T hücreleri) infiltre olurlar. Proinflamatuvar sitokinler (interlökinler, tümör nekroz faktörü- α), inflamatuvar mediatörler (bradikinin, PG'ler) ve NGF'ler salınırlar. Bu değişiklikler hiperaljezi ve allodini gelişimine yardım ederler

(Sommer C. 2004). Nosiseptörlerin sensitizasyonun bir diğer şekli nonspesifik katyon kanallarından olan transient reseptor potential (TRP) ailesi aracılığıyla. Bu ailenin baskın bir üyesi TRP vanilloid 1 (TRPV1) dir. Isı ve kapsaisinle aktive olurlar ve A-delta ve C liflerinde yüksek oranda eksprese edilirler. TRPV1 aktivasyonu yanıcı ağrıyı uyarır (Lumpkin EA. 2007).

Tüm bu sensitizasyon mekanizmalarına ilave olarak nöropatik ağrıda hücre içinde sinyal iletimi de bozulmuştur. İkincil haberciler (cAMP gibi), protein kinazlar (protein kinaz A ve B, mitojenle aktive protein kinaz (MAPK)) ve NO sinyal iletimi yollarında, ağrı davranışına neden olan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerden sorumludurlar. Bunların sonucu olarak yine TRPV1'in fonksiyonu potansiyalize olur. TRPV1 kanallarının genetik ekspresyonları nöropatik ağrı modellerinde artmıştır (Nickel FT. 2012).

2. Afferent nöronların anormal ektojik uyarılabilirlikleri:

Anormal ektojik uyarılma afferent aksonun ana hücreden kesilme veya kopma gibi nedenlerle ayrılması, demiyelinizasyon sonucu fonksiyonel blok oluşması gibi nedenlerle görülür ve pozitif semptomlara neden olurlar. Parasteziler ve diesteziler myelinli A-beta liflerinin spontan elektrik deşarjları ile gerçekleşirler. Az myelinli A-delta ve myelinsiz C-liflerde bozulmuş eksitabiliteye bağlı olarak saplanıcı ve yanıcı tarzda ağrı meydana gelebilmektedir. Bu semptomlar sodyum kanalları tarafından oluşturulur. Duyusal nöronlar iki grup voltaj kapılı sodyum kanallarını içermektedir. Bugüne kadar voltaj kapılı sodyum kanallarının 9 alt tipi ortaya konulmuştur. (Nav 1.1 den Nav 1.9 a kadar). Bunlardan Nav 1.7, Nav 1.8 ve Nav 1.9 ağrının algılanmasında yer almaktadır. Lezyon bölgesinde voltaj duyarlı Na kanal proteinlerinin birikmesiyle aksiyon potansiyeli eşiği düşer ve akson membranının elektriksel özelliklerinde, yaralanma sonucu, yeniden yapılanma (remodelling) gelişir (Wood JN. 2004, Nickel FT. 2012).

Na kanal proteinleri dorsal root ganglion (DRG)'de sentez edilir ve aksondan anterograd aksoplasmik akımla taşınır. Ektojik deşarj yaralanan akson bölgesinde, DRG'de ve tomurcuklanma alanlarında oluşur ve bu bölgelerde termal, mekanik, kimyasal uyarılara artan duyarlılık nedeniyle bu tür stimuluslarla deşarj başlar (Zimmermann K. 2007, Nickel FT. 2012).

Fantom ekstremitte ağrısında, ağrılı parastezilerden ve saplanıcı ağrıdan sodyum kanal ekspresyonundaki ve fonksiyonundaki değişiklikler sorumludur. Bu semptomlar özellikle A-delta ve C-liflerindeki sodyum kanal ekspresyonuyla (Nav 1.7 ve Nav1.8) ile ilişkilidir (Bird EV. 2007). Sodyum kanallarını inhibe etme özelliği bulunan ilaçların nöropatik ağrı tedavisinde etkili olduklarına dair önemli deliller vardır. Bu ilaçlar

karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin ve lidokaindir. Lamotrijin, yaygın kullanımını destekleyen kanıtlar doğrultusunda eksiklikler olmakla birlikte, HIV enfeksiyonu, inme, diyabet ile ilişkili nöropatik ağrıda faydalı olabilir. Trisiklik antidepresan (TAD) ilaçlarında sodyum kanalları üzerinde bloke edici etkileri vardır. Bu onların analjezik etkilerine katkıda bulunmaktadır. TAD'lar terapötik plazma konsantrasyonlarında Nav 1.7'yi inhibe ederken selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) terapötik dozlarında bunu gerçekleştiremezler. Bu nedenle SSRI ilaçlar nöropatik ağrı tedavisinde daha az etkilidirler (Nickel FT. 2012).

3. Spinal dorsal kökte pronosiseptif kolaylaştırma:

Nöropatik ağrıyı uyaran sinir hasarı patojenezinde spinal glial hücrelerin aktif katılımı gösterilmiştir. Periferik sinirin hasarlanmasının ardından spinal mikrogial hücreler ve santral sinir sisteminin (SSS) immün hücreleri, istirahat halinden aktive hale geçerek bir kısım fenotipik ve fonksiyonel değişikliklere yol açmaktadırlar. Hasarlanan periferik sinir uçları ve etkilenen dorsal boynuz nöronları purinerjik reseptörler, kemokin ve kemokin reseptörleri yanısıra immün ilişkili moleküllerle de (lipopolisakkaritler, toll-like reseptörler) spinal mikroglia hücrelerine sinyal gönderirler. Sonuç olarak protein kinaz aktivasyonu gerçekleşir (p38 MAPK). Aktive olan mikrogialar diffüze olabilen mediatörler (proinflamatuvar sitokinler, kemokinler) salarak dorsal boynuz nöronlarında hipereksitabilitayı uyarırlar (Guo LH. 2007, Nickel FT. 2012).

4. Spinal inhibitör örgüde nosisepsiyonun disinhibisyonu:

Nöropatik ağrı oluşumunda korteksten spinal korda inen inhibitör kontrollerin kaybı önemlidir. İnen inhibitör seratonerjik, nöradrenerjik ve dopaminerjik yollar ile nosiseptif iletimi ayarlayan ana merkezler; somatosensoriyel korteks, talamus, hipotalamus, orta beyinde periakuaduktal gri madde, medullada raphe magnus çekirdeği ve spinal kord arka boynuzdaki ara bağlantılardır (Knabl J. 2008).

Beyin sapından medulla spinalise inen çok önemli iki tane inhibitör yol bulunur. Bunlar, mesencefalonda periakuaduktal gri bölgeden başlayıp majör nörotransmitter olarak serotonin kullanan ikinci yollardır. Seratonerjik nöronlar bu inen inhibitör yolda rostro-ventral medullada daha yoğun bulunurken (bu bölgede Raphe magnus çekirdeği bulunur), noradrenerjik nöronlar ise dorsolateral pontin tegmentum bölgesinde daha yoğun olarak bulunurlar. Periakuduktal bölgede serotonin, NA reseptörlerinin yanı sıra opioid reseptörlerde bulunurlar. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan antidepresanlar, seratonerjik ve noradrenerjik etkileri ile inen inhibitör yollara etkileri ile nöropatik ağrıyı dindirirler. Aynı şekilde nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan opioid ilaçlar; periakuaduktal

gri bölgedeki opioid reseptörlerini aktive ederler ve enkefalin salınımına yol açarlar. Enkefalinlerde morfin reseptörü alt tiplerine bağlanarak etkilerini gösterirler, nöropatik ağrının azaltılmasına yol açarlar (Knabl J. 2008, Florian T 2012).

Eksitator ve inhibitör inputlar periferden beyine hangi bilginin gidişini belirler. İnhibitör etkiler spinal korddaki inhibitör internöronlardan kaynaklanır ve bunlar gama amino bütirik asit (GABA) ve glisin gibi nörotransmitterler ile fonksiyon görürler. Bu inhibitör kontrollerden biri veya hepsinin bozulması veya kaybı ile dorsal boynuz nöronu afferent inputa cevap olarak abartılı şekilde ateşlenir ve hastada allodini ortaya çıkar (Tüzüner F. 2010, Attal N. 1999).

5. Sempatik olarak idame ettirilen ağrı:

Sinir lezyonlarından sonra sağlam ve hasarlanmış nöronlarda alfa adrenoreseptörler oluşur ve bunlar sempatik terminallerden salgılanan NA ya duyarlı hale gelir. Aynı olay DRG’de de oluşur. Yaralanmış nöronlar dolaşımdaki NA ve adrenaline duyarlı hale geldiğinden sempatik efferentlerle duysal afferentler arasında bir bağlantı (sempatik-afferent coupling) oluşur. Bunun yanında sempatik aksonlar DRG’de ana hücreler etrafında sepet benzeri oluşumlar yaparak depolarizasyona yardım ederler. Bu olayın sorumlusunun NGF olduğu düşünülmektedir (Serra J. 1999). Ayrıca artmış sempatik uyarı vazomotor aktivasyon ile mikrosirkülasyonun etkilenmesine nutrisyon ve oksijenizasyonun bozulmasına yol açmaktadır. Bu asidik ortamda protonlar güçlü nosiseptif uyarılar olarak davranırlar (Kurvers H.A. 1995).

Sempatik olarak idame ettirilen ağrı tanımı sıklıkla KRAS ile ilişkilidir. Bununla birlikte temel prensipleri akut herpes zoster, fantom ekstremitte ağrısı, travmatik nöropatiler, pleksus hasarları gibi diğer nöropatik ağrı sendromlarında da paylaşılmıştır. Bu sendromlarda sempatik aktivitenin modülasyonu aracılığıyla, örneğin farmakolojik sempatik blok, ağrının seyri değiştirilebilmektedir. Tipik olarak, sempatik aktivite ile ilişkili ağrının miktarı hastalığın evresine bağlıdır (Nickel FT. 2012).

6. Santral reorganizasyon süreçleri:

Periferik sinir yaralanması sonucu çok fazla miktardaki sensoriyal uyarılar SSS’ne ulaşarak dorsal boynuz reseptif alanında değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler sonucu hipereksitabl hale gelen nöronlar spontan aktivasyon potansiyeli oluştururlar ve bu oluşan anormal yüksek frekanslı aktivite ağrıya katkıda bulunur.

Nöropatik ağrıda hayvan modellerinde edinilmiş deneysel kanıtlar N metil D aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonunun önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Bir NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin intravenöz infüzyonunun kullanıldığı

çalışmalarda, nöropatik ağrılı hastalarda ağrının şiddetinin azaltıldığı gösterilmiştir. Normal istirahat membran potansiyelinde NMDA reseptör kanalları, magnezyum ile bloke durumdadır. NMDA reseptörünün uyarılmasıyla magnezyum blokajı ortadan kalkar ve kalsiyum hücre içine girmeye başlar. Kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesi santral sensitizasyonun devam etmesini sağlar (Tüzüner F. 2010, Hansson P. 2001).

Son yıllarda fonksiyonel beyin görüntülenmesi SSS'de nöronal plastisiteyi araştırmak için değerli bir araç olmuştur. Bazı nöropatik ağrı sendromlarında ve deneysel hayvan modellerinde kortikal reorganizasyon süreçleri bulundu. Bunlara örnekler KRAS ve Fantom ekstremitte ağrısıdır. Günümüzde bu sendromların periferik mekanizmalarla açıklanamayan bazı özellikleri SSS'deki adaptif değişikliklere bağlanmaktadır. Bunlara örnek olarak KRAS'daki hemisensoryal fenomeni ve yabancılaşma semptomlarını verebiliriz (Frettloh J. 2006).

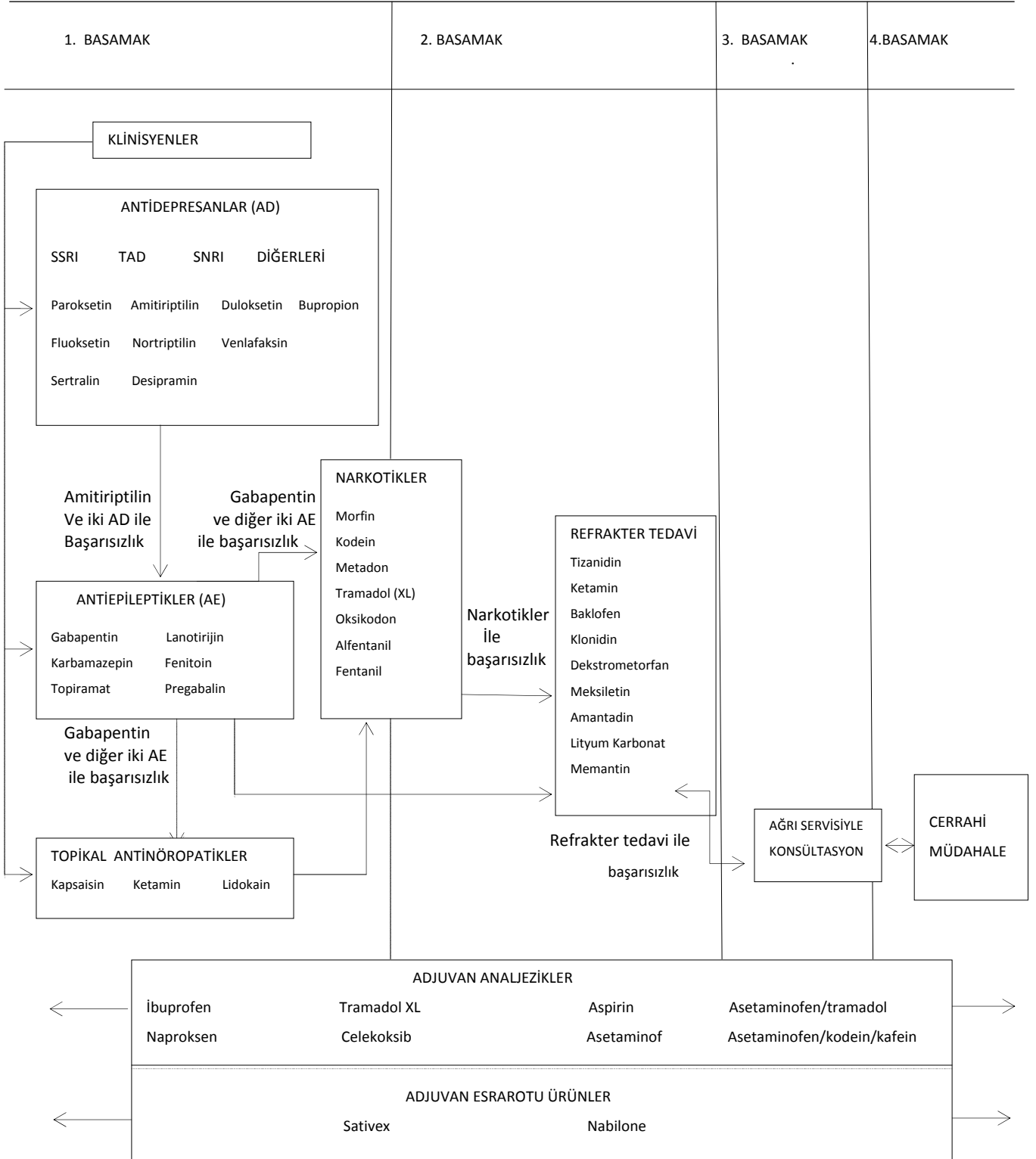
Periferik ağrılı uyarıların santral nöronal plastisiteyi belirlediği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Ratlarda parsiyel siyatik sinir hasarı sonrasında hızlıca lateral talamik yollarda reorganizasyon ve somatosensoryal temsilde değişiklikler gösterilebilmektedir.

Fantom ekstremitte ağrılı hastalardaki görüntüleme çalışmaları somatosensoryal projeksiyon alanı S1'de belirgin bir reorganizasyonu ortaya koymuştur. Kortikal reorganizasyonun miktarı bu hastalardaki ağrı şiddeti ile pozitif orantılı olarak bulunmuştur. Bu nöroplastik değişiklikler terapötik girişimlerle geri döndürülebilir. Myoelektrik protezin eğitim verilerek sensoryal diskriminasyonda kullanımı ile ağrı azaltılabilmiş ve kortikal reorganizasyon azalmıştır (Flor H. 2001, Nickel FT. 2012).

Nöropatik ağrı tedavisi:

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan farmakoterapötik stratejiler deneysel kanıtlar ve bazı klinik çalışmalara dayandırılmıştır. Namaka M. ve ark.'nın nöropatik ağrı yönetimi konusundaki tüm makaleleri tarayarak ve çalışmacı deneyimlerinden de yararlanarak oluşturdukları bildiride nöropatik ağrı tedavisi dört basamaktan oluşmaktadır (Namaka M. 2009).

Birinci basamakta antidepresanlar, antiepileptik ilaçlar, topikal analjezikler kullanılması önerilmiştir. İkinci basamakta narkotik analjezikler ve refrakter tedavide kullanılan ilaçlar, üçüncü basamak tedavisinde ise kombinasyon tedavileri önerilmiştir. Bu basamaklarda kullanılan ilaçların ağrının tedavisini sağlayamamaları durumunda dördüncü basamak olarak cerrahi müdahaleler önerilmiştir. Adjuvan analjezik tedavi olarak tüm basamaklarda NSAİİ'lerin kullanılabileceğini belirtmişlerdir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Nöropatik ağrı tedavi algoritması (Namaka M. 2009).

C. Psikojenik ağrı

Anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sorunlarda doku hasarı varmış gibi algılama olmaktadır. Psikojenik ağrı tanısı konmadan önce diğer patolojileri dışlayacak araştırmalar

yapılmalı ve gerekirse deneyimli bir psikiyatristten yardım alınmalıdır (Raj PP. 2007, Aydın ON. 2002).

2.3.3. ETİYOLOJİSİNE GÖRE

Postherpetik nevralji, kanser ağrısı, orak hücre anemisine bağlı ağrı, artrit ağrısı gibi.

2.3.4. BÖLGESEL AĞRI

Baş ağrısı, yüz ağrısı, bel ağrısı, pelvik ağrı gibi.

2.4. NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

NSAİİ'ler çoğunlukla analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar etkileri nedeni ile kullanılmaktadırlar. Bu etkileri nedeniyle akut ağrılı, ateşli ve inflamasyonlu durumlarda kullanıldıkları gibi, kronik ağrılı durumlarda analjezik ve antiinflamatuvar özelliklerinden faydalanılır. Bazıları daha çok analjezik, bazıları antiinflamatuvar, bazıları da hem analjezik hem de antiinflamatuvar özellikler gösterir (Yentür EA. 2006).

Enflamasyonda COX ve lipoksijenaz enzim yolları aktive olmaktadır. COX enzim aktivitesi ile membran fosfolipitlerinden PG sentezine giden yol kontrol edilmekte olup bu enzimin NSAİİ ile inhibisyonu yoluyla PG sentezi inhibe edilmektedir. Enflamasyonun inhibisyonunda klasik NSAİİ'lerin baskıladığı başlıca yol COX inhibisyonudur (Kayaalp O. 2002, Yentür EA. 2006).

COX enziminin iki izoformu vardır: yapısal (COX-1) ve indüklenebilir (COX-2) izoformları. Son yıllarda bir COX-3 izoformundan da bahsedilmektedir. Yapısal siklooksijenaz COX-1 damar endoteli, gastrik mukoza, trombositler ve renal tubulusler gibi birçok hücrede hücre sel homeostazda önemli fonksiyonu olan primer enzim formu olarak bulunmaktadır. Fizyolojik koşullarda COX-1 aktif durumdadır ve vasküler homeostazis, gastrik fonksiyonlar, trombosit aktivitesi ve renal fonksiyonlar gibi fizyolojik yanıtları düzenleyen PG'lerin üretimini sağlar. İndüklenebilir siklooksijenaz COX-2 normal fizyolojik durumlarda dokularda saptanamaz. Ancak, herhangi bir enflamasyon durumunda dokularda indüklenir, enflamasyona yanıt olarak ortaya çıkar. COX-2 enflamasyon, ağrı ve ateş oluşturan PG'lerin üretiminde rol oynar. NSAİİ'ler etkilerini ve yan etkilerini bu enzimlerin inhibisyonu yoluyla gösterirler. NSAİİ'lerin çoğu çeşitli derecelerde hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe ederler. Böylece hem istenen etkiler hem de yan etkiler farklı düzeylerde ortaya çıkar. Selektif COX-2 inhibitörleri, COX-2'yi COX-1'e göre daha fazla inhibe etmekte fakat yüksek dozlarda COX-1 inhibisyonu artmaktadır. COX-1 inhibisyonuna bağlı yan etkilerden kaçınabilmek için son yıllarda

spesifik COX-2 inhibitörleri geliştirilmiştir. COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesindeki amaç, ağrı ve hiperaljezi ile ilgili PG'lerin oluşumunun engellenmesi ve böylelikle gastrointestinal sistem mukozası, böbrekler ve damarlardaki PG formasyonlarını etkilememek ve normal fonksiyonlarının korunmasını sağlamaktır. Fakat uzun süreli çalışmalarda gözlenen kardiyak problemler nedeniyle bazı preparatlar piyasadan çekilmiştir (Yentür EA. 2006).

NSAİİ'lerin büyükçe bir kısmının, S(+) ve R(-) adlı enantiomerleri (izomerleri) mevcuttur. Genellikle S(+) enantiomer, COX inhibe edici aktiviteye sahiptir. Yalnızca S(+) enantiomer içeren NSAİİ'lerin güvenilirlik profiline yüksek olduğu çalışmalarla ispatlanmıştır (Carabaza A. 1996, Evans AM 1992).

2.4.1. NSAİİ'LERİN ANALJEZİK ETKİLERİ

Eskiden analjezik etkinin, periferik nosiseptif yanıtların modülasyonu aracılığıyla ile olduğu kabul ediliyordu. Fakat yeni veriler santral ve periferik olarak iki tür etkinin varlığını ortaya koymaktadır (Bannwarth B 1993). Periferik olarak; hücre hasarı sonucunda salınan siklooksijenaz ve lipoksijenaz yollarının ürünleri, PG ve lökotrienlerin oluşumuna neden olur. PG'ler nosiseptörleri ısı, mekanik ve kimyasal ağırlı uyaranlara karşı duyarlaştırır (Birrell GJ. 1991). NSAİİ'ler, PG ve lökotrienlerin inhibisyonu ile analjeziyi sağlar. Son yıllarda NSAİİ'lerin santral sinir sisteminde de etkileri ortaya konmuştur. NSAİİ'lerin SSS'de değişik bölgelere etkileri vardır. Hayvanlarda spinal düzeyde etki ederek P maddesi ve NMDA etkisiyle oluşan hiperaljeziyi azaltırlar. NSAİİ'ler kan beyin bariyerini geçebilmekte ve SSS'de ağrı inhibisyonu ile ilgili opioid ilişkili noradrenerjik yollarda PG oluşumunu engellemektedir (Steiner AA. 2001). Hayvan modellerinde NSAİİ'lerin etki yerinin hipotalamus, talamus ve periakvaduktal gri madde olduğu gösterilmiştir (Katz JA 2000). Buna ek olarak naloksan ile diklofenakin analjezik etkisinin antagonize edilebildiğinin gösterilmesi ve eroin bağımlılarında diklofenak ile kesilme bulgularının azaltılması, NSAİİ'lerin bazı etkilerini santral opioid mekanizmaları yoluyla gösterdiğini düşündürmektedir (Ito S. 2001). Ayrıca, NSAİİ'lerin nitrik oksid ve serotoninle analjezi oluşturmada önemli rolü olduğu gösterilmiştir (Furst DE. 2001).

2.4.2. NSAİİ'LERİN SINIFLANDIRILMASI

A. Kimyasal Yapılarına Göre

a. SALİSİLATLAR

Asetil salisilat: Aspirin

Non-asetil salisilatlar: Diflunisal, Mg trisalisilat, sodyum salisilat, salsalat, benarilat, metil salisilat, sulfasalasin, olsalazin

b. ASETİK ASİTLER

İndol asetik asitler: İndometazin, tolmetin, asemetazin, sulindak (prodrug)

Fenilasetik asitler (Aril asetik asitler): Diklofenak, fenklofenak, alklofenak

Pranokarboksilik asitler: Etodolak

Naftilasetik asitler: Nabumeton (prodrug)

c. PARA-AMİNOFENOL TÜREVLERİ

Asetaminofen

d. HETEROARİL ASETİK ASİT TÜREVLERİ

Ketorolak trometamol

e. PROPİONİK ASİTLER

İbuprofen, ketoprofen, naproksen, flurbiprofen, tiaprofenik asit, fenbufen, fenoprofen, oksaprozin

f. FENAMİK ASİT TÜREVLERİ

Mefenamik asit, flufenamik asit, meklofenamik asit, niflumik asit, etofenamat

g. ENOLİK ASİTLER

Oksikam türevleri: Piroksikam, sudoksikam, oksikam, tenoksikam, lornoksikam

Pirazolon türevleri: Fenilbutazon, oksifenbutazon, azapropazon, metamizol propifenazon

h. NONASİDİK TÜREVLER

Nabumeton, prokuazon, tinoridin, fluprokuazon

B. Yarılanma Ömrüne Göre

a. KISA YARI ÖMÜRLÜLER (t_{1/2}: 6 saatin altında):

Aspirin, diklofenak, etodolak, ibuprofen, flurbiprofen, indometazin, ketoprofen, tolmetin, mefenamik asit, flufenamik asit, meklofenomat, fenoprofen, asetaminofen

b. UZUN YARI ÖMÜRLÜLER (t_{1/2}: 10 saatin üstünde):

Diflunisal, nabumeton, naproksen, piroksikam, oksaprozin, tenoksikam, tenidap, fenilbutazon, azapropazon, sulindak

C. COX Seçiciliğine Göre

a. SPESİFİK COX-2 İNHİBİTÖRLERİ

(COX-2 enzimine selektifliği en yüksek olanlar) Selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, etorikoksib

b. SELEKTİF COX-2 İNHİBİTÖRLERİ

Meloksikam, etodolak, nimesulid

c. SELEKTİF COX-1 İNHİBİTÖRLERİ

İndometazin, piroksikam, sulindak, asetilsalisilik asit, tolmetin

d. COX-1 ve COX-2'yi AYNI DERECEDE İNHİBE EDENLER

Naproksen, ibuprofen, flurbiprofen, diklofenak, nabumeton (Kayaalp O. 2002).

2.4.3. NSAİİ'LERİN YAN ETKİLERİ

Gastrointestinal sistem yan etkileri

NSAİİ'ler, gastrik ve duodenum mukozasına direkt etkiyle epitelin zedelenmesine, yüzeysel peteşiler ve gizli kanamalara veya masif akut kanamalara neden olabilirler. Hazımsızlık, yanma, dispepsi, yaygın karın ağrısı gibi abdominal problemler, ülser (gastrik ve duodenal ülserler) kanama ve perforasyon görülebilir.

Hepatik yan etkiler

NSAİİ'lerin hemen hemen hepsi karaciğer enzim düzeylerinde hafif bir artışa neden olabilmektedir. Karaciğer enzim düzeylerinin yükselmesi, hiperbilirubinemi, protrombin zamanının uzaması gibi durumlarda NSAİİ'lerin kesilmesi gerekmektedir. Aspirin'in hepatotoksik etki potansiyeli vardır. Bu risk özellikle çocuklarda daha belirgindir. Diğerlerinin ise fenilbutazon ve asetaminofen hariç düşüktür.

Renal yan etkiler

NSAİİ'ler, renal kan akımını azaltırlar, renin salgılanmasını azaltırlar, glomerül filtrasyon hızını azaltırlar, su ve tuz atılımını azaltarak retansiyona neden olurlar. Böbrek toksisitesi açısından risk taşıyan hastalarda NSAİİ kullanımında dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar, diüretik kullanan, diyabete bağlı renal problemi olan, β - bloker alan, ACE inhibitörü alan, konjestif kalp yetmezliği olan, kronik glomerülo nefrit olan, karaciğer yetmezliği olan ve SLE'li hastalardır. Bu hastaların NSAİİ kullanmaları, kalıcı böbrek bozuklukları, analjezik nefropatisi ve papiller nekroza yol açmaktadır. Böbreklerde iskemiye yol açan, böbrek damarlarında vazokonstriksiyon yapan nedenler veya diyetle fazla miktarda tuz alınması, NSAİİ'lerin böbreğe olan toksik etkilerini artırır. NSAİİ'ler su ve tuz retansiyonu yaptıkları için hipertansif hastaların kan basıncını da arttırabilirler. NSAİİ'ler antihipertansif ve diüretik ilaç alanlarda akut nefrotoksositeye neden olabilirler.

Hematolojik yan etkiler

NSAİİ'ler TxA2 sentezini bloke ederler ve antitrombotik etkilidirler. Hemostazı yavaşlatırlar, kanama süresini uzatabilirler. Yan etkiler; aplastik anemi, trombositopeni, agranülositoz, kan diskrazisidir. Hematolojik yan etkiler açısından 60 yaşın üzerinde risk daha fazla görülmektedir.

Kardiyovasküler yan etkiler

NSAİİ'ler, antinatriüretik etkileri ve vazokonstriksiyona eğilim yaratmaları nedeniyle hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını yükseltmektedir. Yüksek dozlarda NSAİİ kullanılması dolaşan kan hacmini ve kalp atış hacmini artırarak, hiperkalemiye bağlı EKG değişikliklerinin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Pulmoner ve allerjik yan etkiler

Salisilatlar terapötik dozlarda alındıklarında solunum merkezini hafif stimüle ederler, solunum sayısını ve daha az derecede olmak üzere ventilasyon hacmini artırır. NSAİİ'ler, bronkospazma yol açabilirler. Yüksek dozlarda alkaloz, respiratuvar veya metabolik asidoz ve hiperkalemi olabileceği, fenil butazon ile pulmoner ödem, naproksen ile pulmoner infiltrasyon geliştiği rapor edilmektedir. Astım nöbetleri (aspirine duyarlı astım), ürtiker, serum hastalığı veya anjiyoödem gibi hipersensitivite reaksiyonları da görülebilir. Hipersensitivite reaksiyonlarının tüm NSAİİ'ler ile olabileceği düşünülmektedir.

Dermatolojik yan etkiler

Morbiliform erüpsiyonlar, vezikülobüllöz erüpsiyonlar, eksfoliyatif eritrodermi, fotosensitivite reaksiyonları ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca ürtiker eritema mutiform, Stevens - Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz gibi toksik etkilerden de bahsedilmektedir.

Reye sendromu

Viral enfeksiyonlar sırasında aspirin kullanılması ile Reye sendromu arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır.

Ürik asit ve glukoz metabolizması

Salisilatlar ufak dozlarda verildiklerinde böbreklerden ürik asit itrahını azaltarak, bu maddenin kandaki düzeyini yükseltirler.

Santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler

Romatik ateş ve romatoid artrit gibi olgularda yüksek dozda salisilat alan kimselerde baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, tinnitus, işitme kaybı, görme bulanıklığı gibi belirtiler gösteren salisilat zehirlenmesi tablosu ortaya çıkar. Hatta doz arttırıldığında depresyon,

konfüzyon, hallusinasyon, kognitif disfonksiyon, hafıza kaybı, iritabilite, uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu, unutkanlık, kişilik değışiklikleri ve paranoid reaksiyonların da görüldüğü bildirilmektedir. İşitme kaybı ve tinnitus aspirin intoksikasyonunun erken belirtileri olup ilaç kesilince geçer.

2.4.4. NSAİİ'LERİN DİĞER İLAÇLARLA ETKİLEŞİMLERİ

Birçok NSAİİ plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve diğer birçok ilacı bağlanma yerinden ayırarak plazmadaki serbest fraksiyonlarını artırabilir. Bazı ilaçlar da NSAİİ'lerin emilimlerini ve atılımlarını etkileyebilirler.

1. Oral antikoagülanların etkisini varfarin katabolizmasını azaltarak arttırırlar.
2. Lityumun atılımını azaltarak plazma seviyesini arttırırlar.
3. Oral hipoglisemiklerin etkisini arttırırlar.
4. Fenitoinin metabolizmasını azaltırlar.
5. Digoksinin serum seviyesini arttırırlar.
6. Antihipertansiflerin hipotansif etkilerini azaltırlar(ACE inhibitörü, beta bloker, Ca kanal inhibitörleri).
7. Diüretiklerin etkilerini azaltırlar.
8. Aminoglikozidlerin düzeyini arttırırlar.
9. Antiasitler salisilatların sekresyonunu arttırıp emilimlerini yavaşlatırlar.
10. Probenesid NSAİİ'lerin atılımını azaltır ve toksisitelerini arttır.
11. Barbitüratlar bu ilaçların metabolik klirensini arttırır.
12. Kafein emilim hızlarını arttırır.
13. Kolestiramin emilimlerini yavaşlatır (Kayaalp O. 2002).

2.4.5. NSAİİ KULLANIMI ve BAZI ÖZEL DURUMLAR:

Böbrek Yetmezliğı:

Diklofenak, ibuprofen, indometazin, piroksikam, etodolak ve tolmetinin dozunda değışikliğe gerek yoktur, naproksenin dozu azaltılır.

Karaciğer Yetmezliğı:

Serum albümin seviyesi azalır ve ilaçların karaciğerde metabolizması azalır. Naproksen dozu yarı yarıya azaltılır, diklofenak ve oksikamdan kaçınılır. Karaciğer hastalığında PG sentezi azalması sonucu böbrek fonksiyonlarının bozulması daha da kolaylaşır.

Yaşlılarda NSAİİ Kullanımı:

Yaşlılıkta ilaç Emilimi değişmez ancak vücutta dağılımı ve atılımı değişir (KC, böbrek fonksiyonları, kan akımı, vücut sıvısı, kas miktarı azalır). Ayrıca yaşlı hastalarda başka ilaçların da kullanımı söz konusudur.

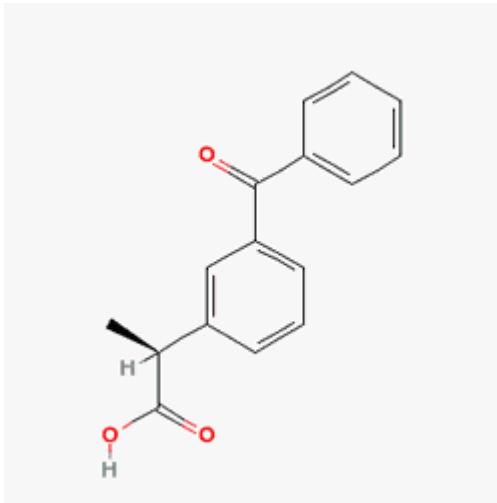
Gebelikte ve laktasyonda NSAİİ Kullanımı:

NSAİİ'ler direkt olarak teratojen ilaçlar grubuna girmeseler de, gebelikte kullanımları önerilmemektedir. Aspirin ile trombosit işlevleri bozulur, kanama riski vardır. Oligohidroamnios görülebilir. Doğum eyleminin başlaması gecikir, süresi uzar. Fetusta duktus arteriyozus kapanabilir. Yenidoğanda inatçı pulmoner hipertansiyon ve kernikterus görülebilir.

İndometazin, ibuprofen, naproksen, ketorolak kullanımlarında da kanama komplikasyonları, duktus arteriyozus kapanması, oligohidroamnios görülebilir. Laktasyon döneminde uzun etki süreli analjezikler (naproksen) kullanılmamalıdır. İbuprofen, diklofenak, flurbiprofen gibi kısa yarı ömürlü ilaçlar kullanılabilir. Bununla birlikte, NSAİİ'lerin emzirme döneminde kullanılmaması tavsiye edilmektedir (Kayaalp O. 2002).

2.4.6. DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL

Deksketoprofen trometamol rasemik ketoprofenin aktif enantiomeri, aril propiyonik asit grubundan, yeni kullanıma giren bir NSAİİ ilaçtır. Trometamol ise ürünün çözünürlüğünü yüz kat arttırarak absorpsiyonunu hızlandıran dolayısıyla analjezik etkinin kısa sürede başlamasını sağlayan tuzudur. Açık ve kapalı kimyasal formülü Şekil 2.4. de gösterildiği gibidir (Lagrange F. 2000).



C₁₆H₁₄O₃

Şekil 2.4. Dekstroprofenin açık ve kapalı kimyasal formülü

Farmakodinamik Özellikler:

Propiyonik asit türevi olan deksketoprofen trometamol, S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propiyonik asidin troetamin tuzu, NSAİİ grubuna dahil analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik bir ilaçtır.

Deksketoprofen trometamolün etki mekanizması, COX inhibisyonu ile PG sentezinin azaltılmasıdır. Kinin gibi diğer inflamasyon mediyatörlerini de etkiler. Çeşitli ağrı modellerinde yapılan klinik çalışmalar, deksketoprofen trometamolün güçlü analjezik etkisi olduğunu göstermiştir (Hardikar MS. 2008).

Farmakokinetik Özellikler:

Deksketoprofen trometamol tepe konsantrasyonuna (C-max) im yolla verilmesinden sonra 20 dakikada, oral yolla verildikten sonra 30 dakikada erişmektedir. 25 ile 50 mg arasındaki tek doz için, eğrinin altında kalan alanın (EAA) hem im hem de iv kullanımlardan sonra doza orantılı olduğu kanıtlanmıştır. Çok dozlu farmakokinetik çalışmalarda, son im veya iv enjeksiyon sonrasında C-max ve EAA değerlerinin tek bir dozun alınmasından sonra elde edilenlerden farklı olmadığı gözlenmiştir. Bu durum tekrarlanan uygulamalarda vücutta ilaç birikiminin olmadığını göstermektedir.

Plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlanır (%99). 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 arasında değişmektedir.

Yapılan çalışmalarda analjezik etki hızlı başlamış ve 10-45 dakika içinde en yüksek seviyesine erişmiştir. 50 mg deksketoprofen trometamol alımından sonraki analjezik etki süresi genellikle 8 saattir.

Deksketoprofenin başlıca eliminasyon yolu, glukuronid konjugasyonunu izleyen renal atılımdır. Deksketoprofen trometamolün uygulanmasından sonra idrarda sadece S-(+) enantiyomerinin elde edilmesi, insanlarda S-(+) enantiyomerinin, R-(-) enantiyomerine dönüşmediğini göstermektedir.

Tek ve tekrarlanan dozlarda sağlıklı yaşlı bireylerde ilacın vücutta kalış süresi genç gönüllülere göre anlamlı olarak daha fazladır (%55). Bununla beraber, tepe konsantrasyonları ve tepe konsantrasyonlara ulaşmak için geçen zamanda bir fark yoktur. Tek ve tekrarlanan dozlardan sonra ortalama eliminasyon yarı ömrü uzar (%48). Total klirens ise azalmaktadır (Barbanoj MJ. 2001).

Endikasyonları:

Oral kullanımın uygun olmadığı kas ve iskelet ağrıları, dismenore, diş ağrısı, postoperatif ağrı, renal kolik ve bel ağrısı gibi orta ve ağır şiddetteki akut ağrıların semptomatik tedavisidir (Tuncer S. 2010, Kara I. 2011).

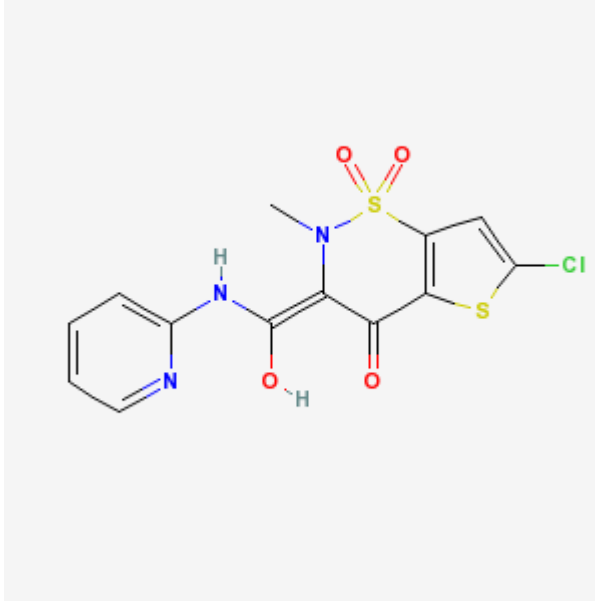
Kontrendikasyonları:

Deksketoprofen ve diğer NSAi ilaçlara veya yardımcı maddeye karşı duyarlılık, gastrointestinal ülser, kanama bozukluğu, inflamatuvar barsak hastalığı, bronşiyal astım, şiddetli ve kontrol edilemeyen kalp yetmezliği, orta veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klirensi <50 ml/dk), şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh skoru 10-15), gebelik ve laktasyon dönemlerinde olan hastalarda kontrendikedir (Mauleón D. 1996).

2.4.7. LORNOKSİKAM (KLORTENOKSİKAM)

Oksikam grubunun bir üyesidir. Piroksikam ile ilişkili yeni oksikam derivativesi olup, kimyasal yapısında tek bir klor atomunun eksikliğiyle, tenoksikama benzer.

Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özellikleri olan lornoksikamın oral ve parenteral formülleri mevcuttur. Bilinen oksikamlardan farkı; eliminasyon yarı ömrünün nispeten kısa olmasıdır (3-5 saat). Bu, tolerabilite açısından avantaj oluşturabilecek bir özelliktir. Açık ve kapalı kimyasal formülü şekil 2.5. de gösterildiği gibidir (Cooper S. 1996).



Şekil 2.5. Lornoksikamın açık ve kapalı kimyasal formülü

Farmakodinamik Özellikler:#

COX-1 ve COX-2 izoenzimlerini, araşidonik asit yolu üzerinden geçici olarak baskılamak yoluyla, inflamasyon mediyatörleri olan PG'lerin sentezini inhibe eder. Lornoksikam in vitro testlerde, tüm COX izoenzimlerini non selektif şekilde, NSAİİ'lerin içinde kullanılabilen en potent ajan olduğunu göstererek inhibe etmiştir. Lornoksikam'ın ayrıca; indüklenmiş nitrik oksit sentetazıda inhibe ettiği gösterilmiştir. COX ve INOS üzerinde inhibe edici özelliğinin yanı sıra analjezik etkisiyle ilgili olabilecek, proinflamatuvar sitokin oluşumunu engellediği görülmüştür (Radhofer S. 2000).

Farmakokinetik Özellikler:

Lornoksikam oral yolla alındıktan sonra hızla ve tamamen emilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna 30-75 dakikada ulaşır. Emilimi gıda varlığında gecikir. Emilimi ve plazma düzeyleri, uygulanan dozla orantılıdır ve çoğul dozlardan sonra hızla kararlı durum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. İntramusküler uygulamadan sonra Cmax'a takriben 25 dakika sonra erişilir. İntramusküler enjeksiyondan sonra mutlak biyoyararlanımı % 97'dir (Turner P. 1990).

Lornoksikam, düşük dağılım hacmi ile (0.2 L/kg), plazma proteinlerine (büyük oranda insan serum albüminine-HSA) yüksek oranda bağlanır (%99). Sinoviyal sıvı da dahil perivasküler interstisyel alanlara kolayca nüfuz eder.

Lornoksikam dozdan bağımsız olarak ortalama 3-4 saatlik eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Plazmadaki bu kısa eliminasyon yarı ömrü, mide mukozasının korunması ve böbrek kan akımının sürdürülmesi için gereken PG'lerin toparlanmasına izin verebilir. Lornoksikamın farmakokinetik özellikleri renal bozukluk nedeni ile önemli ölçüde değişmemektedir. Ancak hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda etkin olmayan metabolit birikmesi meydana gelmiştir (Serpell MG. 1989). Tamamen metabolize olur ve başlıca inaktif metaboliti 5-hidroksi-lornoksikam'dır. Tamamen metabolitleri şeklinde, yaklaşık olarak üçte biri idrarla ve üçte ikisi feçesle atılmaktadır (Hitzenberger G. 1990).

Yaşlı hastalar ile hafif hepatik veya renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda lornoksikamın farmakokinetik profilinde klirensteki azalmanın dışında herhangi bir değişiklik görülmez.

Endikasyonlar:

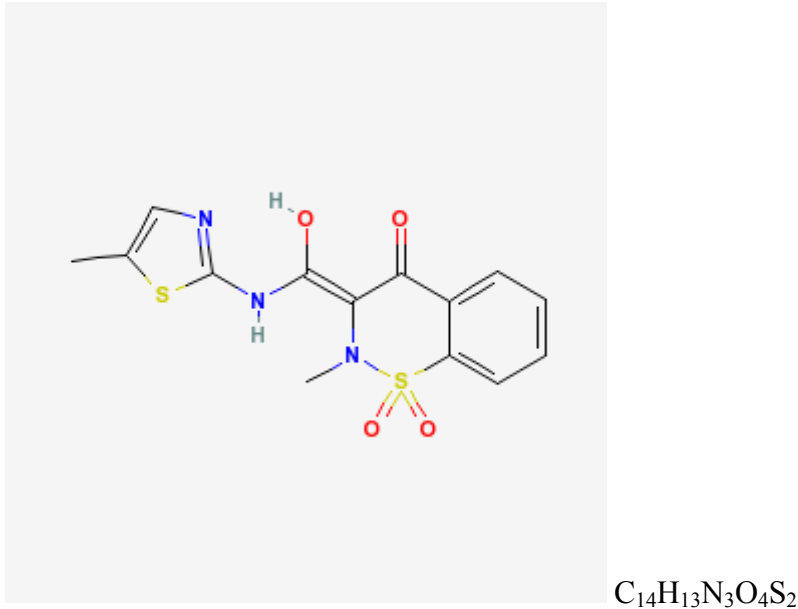
Postoperatif ve travmaya bağlı ağrıların kısa süreli tedavisi, kronik romatizmal hastalıklar (romatoid artrit) ve dejeneratif eklem hastalıklarının(osteoartrit) akut alevlenmesi, eklem dışı romatizmal durumların (lumbo-siyatalji) kısa süreli tedavisidir.

Kontrendikasyonlar:

Lornoksikam veya preparatın diğere bileşenlerinden herhangi birine karşı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kullanılmamalıdır. Lornoksikam; asetilsalisilik asitle ve diğere NSAİİ'lere aşırı duyarlılığı olan hastalarda, aktif veya yerleşik mide veya duodenum ülseri olan hastalarda, böbrek fonksiyonu orta veya ağır düzeyde kısıtlı olan hastalarda (serum kreatinini 300 µmol/L'nin üzerinde), hipovolemi veya dehidrasyonu olan hastalarda, ağır karaciğere fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, ağır kalp yetmezliğine sahip hastalarda ve bilinen ya da şüphe edilen serobrovasküler kanama durumlarında kontrendikedir (Martindale 2007, Merck Index 2003).

2.4.8. MELOKSİKAM

Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilere sahip, enoleik asit sınıfından oksikam grubu, COX-2 enzimine selektif bir NSAİİ'dir. Deneysel iltihap modellerinde iltihap belirtilerini güçlü bir şekilde inhibe eder. Bu etkisi PG sentezini katalize eden COX enzimini inhibe etmesinden kaynaklanır. Meloksikam soluk sarı renkli bir tozudur. Pratikte suda çözünmez. Asetonda az, %96'lık etanolde ve metanolde çok az çözünürken dimetil formamid de çözünür. Açık ve kapalı kimyasal formülü şekil 2.6. de gösterildiği gibidir (Merck Index 2003, Peter JP. 1996).



Şekil 2.6. Meloksikamın açık ve kapalı kimyasal formülü

Farmakodinamik Özellikler:

Meloksikam COX enzimlerini inhibe ederek PG sentezini engeller. Meloksikam invivo olarak inflamasyon yerindeki PG biyosentezini, mide mukozasındaki veya böbrekteki PG sentezinden daha güçlü bir şekilde inhibe etmiştir. Bu artmış ilaç emniyet profilinin COX-1'den çok COX-2'nin selektif inhibisyonundan ileri geldiği düşünülmektedir. Meloksikam COX-1'den ziyade COX-2'yi selektif olarak inhibe ettiği, kobay makrofajları, sığır aort endotel hücreleri (COX-1 aktivitesinin test edilmesi amacıyla), fare makrofajları (COX-2 aktivitesinin test edilmesinde) ve cos- hücrelerinde yapılan rekombinan insan enzimleri gibi çeşitli hücre sistemlerinde invitro gösterilmiştir. NSAİİ'lerde COX-2 inhibisyonunun terapötik fayda sağladığını, COX-1 inhibisyonunun ise midedeki ve böbrekteki yan etkilerden sorumlu olduğunu gösteren kanıt sayısı, gittikçe artmaktadır. Önerilen Meloksikam dozlarına eşlike debilen perforasyonlar, ülserler ve ülser kanamaları gibi advers gastrointestinal olayların insidansının diğer NSAİİ'lerin standart dozlarına kıyasla çok daha düşük olduğu, klinik çalışmalarda gösterilmiştir (Barner A. 1996).

Farmakokinetik Özellikler:

Meloksikam oral ve rektal kullanım sonrası iyi emilim gösterir. Besinler emilimini etkilemez. Oral alındığında yavaş absorbe edilir fakat yaklaşık olarak 5-6 saat içinde kandaki maksimum seviyesine ulaşır ve eliminasyon yarı ömrü 20 saattir. Meloksikam, intramusküler enjeksiyondan sonra tamamen absorbe olur. Plazma konsantrasyonları doza orantılıdır. Kararlı plazma düzeyleri 3-5 gün içerisinde elde edilir. 15 mg'lık intramusküler enjeksiyonu takiben, 60 dakika içinde 1.62 mg/l'lik maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılır. Plazma proteinlerine yüksek oranda (%99'dan daha fazla) bağlanır. Sinoviyal sıvıya geçiş oranı yüksek olan meloksikamın sinoviyal sıvıdaki konsantrasyonu plazma konsantrasyonunun yarısı kadardır.

Genelde oksidasyon yoluyla metabolize olur, yaklaşık aynı miktarlarda idrar ve dışkı ile atılır. %3' den az bir miktarı ise değişmeden vücuttan atılmaktadır (Martindale 2007, Megan SK. 2006).

Endikasyonlar:

Meloksikam, romatoid artrit, osteoartrit ve diğer eklem hastalıklarının tedavisinde ve akut postoperatif ağrıda oldukça etkilidir (Yuan Y. 2006, Moore RA. 2009).

Yapılan bir çalışmada meloksikamın iki tür kolon kanser hücresi olan COX-2 pozitif kolorektal kanser hücreleri; HCA-7 ve Moser-S ve negatif kolorektal kanser hücresi; HCT-16 üzerine etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak HCA-7 ve Moser-S kolon büyüklüklerinde meloksikam tedavisi süresince dikkat çekici bir azalma görülmüştür

(Goldman AP. 1998). MG-63 osteokarsinom hücrelerine kullanılan sitotoksik ilaçlar ve meloksikamın sinerjik etkisi araştırılmıştır. Çalışmada osteokarsinom hücresi MG-63 için kullanılan sisplatin, doksurubisin ve 4-hidroperoksi ifosfamid ile meloksikam arasındaki sinerjik etki araştırılmıştır. Sonuçlar meloksikam kombinasyonunun hastalarda klinik olarak uygulanabileceğini göstermiştir (Naruse T. 2007).

Kontrendikasyonlar:

Meloksikama karşı aşırı duyarlılığı bilinen kişilerde meloksikam kullanılmamalıdır. Meloksikamın asetil salisilik asitle ve diğer NSAİİ'lere çapraz duyarlılık olasılığı vardır. Asetil salisilik asit veya diğer NSAİİ verildikten sonra astım belirtileri, burun polipleri, anjiyo-ödem veya ürtiker gelişmiş hastalar meloksikam kullanmamalıdır. Ayrıca; aktif peptik ülserasyonda, ağır karaciğer yetmezliğinde, diyaliz edilmeyen ağır böbrek yetmezliğinde, çocuklarda ve 15 yaşından küçük olan adolesan çağındakilerde, gebelerde ve emziren annelerde meloksikam kullanılmamalıdır (Martindale 2007, Merck Index 2003).

2.5. RATLARDA NÖROPATİK AĞRI MODELLERİ

Hayvanlarda geliştirilen deneysel nöropatik ağrı modelleri, nöropatik ağrının mekanizmalarının aydınlatılması ve yeni ilaçların geliştirilmesinde büyük katkılar sağlamıştır (Bennett GJ. 1988). Deneysel nöropati modellerinde deney hayvanı olarak en sıklıkla rat kullanılmakta olup, bu modeller dört ana başlık altında toplanır.

- 1) Santral uygulamalara bağlı modeller
- 2) Sistemik uygulamalara bağlı modeller
- 3) Total denervasyon modelleri
- 4) Parsiyel denervasyon modelleri (Wang LX. 2003, Ulugöl A. 2009).

2.5.1. SANTRAL UYGULAMALARA BAĞLI MODELLER

- a. Epileptojenik yaklaşım
- b. Eksitotoksik omurilik zedelenmesi
- c. Allen modeli (Kontüzyon modeli)
- d. Fotokimyasal SCI modeli

2.5.2. SİSTEMİK UYGULAMALARA BAĞLI MODELLER

- a. Streptozosin ile oluşturulan diyabetik nöropati:

Çok az diyabetik model çalışması mevcuttur. Örneğin insülin eksikliği olan BB ratları ve NOD fareleri, insülin dirençli ob/ob ve db/db fareleri, mongolian çöl fareleri ve kimyasal

yolla oluşturulan modellerdir. Ağrı çalışmaları için kullanılan modellerin çoğu streptozosinin indüklediği diyabetik nöropati modelidir. Streptozosin insülin salgılayan pankreas beta adacık hücrelerinin ölümüne yol açar. Ratlarda streptozosinin tek doz i.p. enjeksiyonu uzun süreli devam eden termal ve mekanik hiperaljeziye, soğuk ve termal allodiniye sebep olur (Courteix C.1994).

b. Obezite oluşturulmasına bağlı diyabetik nöropati

c. Postherpetik nevralji modeli

d. Kemoterapi ilaçlarıyla oluşturulan periferik nöropati

2.5.3. TOTAL DENERVASYON MODELLERİ

a. Aksotomi (nörektomi, nöroma)

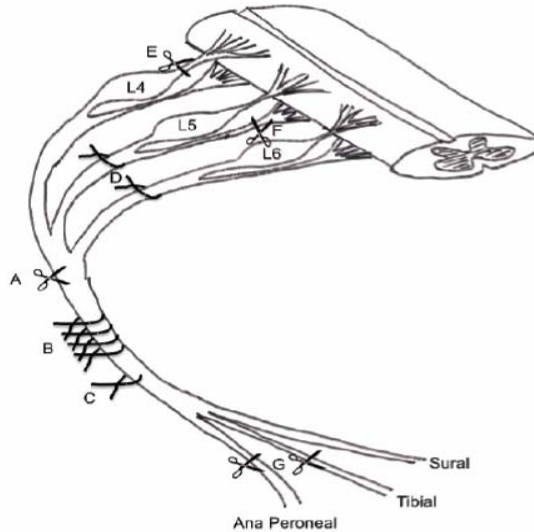
b. Total siyatik sinir kesisi ve resütüre edilmesi ile oluşturulan nöropati

c. Total siyatik sinir ezilmesi ile oluşturulan nöropati (crush modeli)

d. Total siyatik sinir dondurulması ile oluşturulan nöropati (kriyonekromi)

2.5.4. PARSİYEL DENERVASYON MODELLERİ

Bunlar arasında kronik konstriksiyon zedelenme (KKZ) , parsiyel sıkı ligasyon (PSL) ve spinal sinir ligasyonu (SSL) en çok kabul gören modeller olup, streptozosin ile oluşturulan diyabetik nöropati modeli ile birlikte günümüzün en sıklıkla kullanılan nöropati modelleridir (Şekil 2.7.) (Ulugöl A. 2012).



Şekil 2.7. Sık kullanılan bazı siyatik sinir nöropati modelleri: A. aksotomi, B. kronik konstriksiyon zedelenmesi, C. parsiyel sıkı ligasyon, D. spinal sinir ligasyonu, E. dorsal rizotomi, F. ventral rizotomi, G. yedeklenmiş periferik dal zedelenmesi.

a. Kronik konstriksiyon zedelenmesi (Bennett modeli)

Bennett ve Xei' nin 1988 de tanımladığı ratlarda siyatik sinirin KKZ modeli çoğu deneysel çalışmalara örnek olmuştur. Çünkü bu çalışma güvenilir ve uygulaması kolaydır. Bu modelde siyatik sinir (sağ veya sol) 1mm aralıklarla dört adet 4/0 veya 5/0 krom kaplı barsak ligatürü ile orta dercede sıkılarak bağlanmıştır. Bağların sıklığı yüzeysel epinöral vaskularizasyonu önleyecek kadar fazla olmaz (Bennett GJ. 1988).

Ratlar spontan ağrıya bağlı olarak çeşitli davranışlar göstermişlerdir. Bunlar hafif-orta ototomi (bölgenin ampütasyonu ile sonuçlanan lezyonlu bacağa kendi kendine saldırı), hasarlı taraf ekstremiteyi koruma, aşırı yalama, aksama ve üzerine basmaktan kaçınma hareketleridir. Soğuk allodini ve allodini gibi zararlı termal ve mekanik uyarılara bağlı hiperaljezi saptanabilir. Semptomlar unilaterale olarak oluşur. Bu nedenle karşı taraf ekstremite Sham grubu olarak kullanılabilir. Tüm ağrı belirtileri 2 ayın üzerinde devam eder (Attal N. 1990, Bennett GJ. 1988). Bu metoda eleştirilerinden birisi de kullanılan yabancı materyaller (örneğin sinirin etrafındaki bağ gibi) sitokin veya diğer inflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olabilir. Bu bağlar epinöral hücresele infiltrasyona (çoğu zaman makrofajlarla) ve epinöral inflamatuvar reaksiyonlara neden olurlar. Böylece KKZ nöral hasarı epinöral enflamasyonla kombine hale gelir. Bu epinöral durumlar siniri besleyen kılcallar (nervi nervorum) üzerinde hasarlara neden olabilir, çünkü basınç ve lokal inflamasyon nervi nervorumdan ağrı sinyallerini indükler. Sinir hasarı çoğu klinik çalışmada aynı şekilde bulunmasına rağmen bu iki patogenetik mekanizma hayvansal deneylerdeki anti hiperaljezik ilaçların potansiyel etkilerinin anlaşılmasını zorlaştırmaktadır. Bazı yazarlar epinöral inflamasyonun KKZ da hiperaljeziye neden olan temel faktör olduğunu iddia etmektedirler (Bove GM. 1997, Clatworthy AL 1995, Maves TJ).

b. Parsiyel sıkı ligasyon (Seltzer modeli)

İnsanlarda kısmi sinir hasarının bir sonucu olan kozaljiyi taklit etmek için Seltzer ve arkadaşları bir rat modelindeki nöropatik ağrıyı 1990 yılında tanımlamışlardır. Yapılan deneylerinde aynı taraf siyatik sinir sıkı bir şekilde ve siyatik sinirin dorsal 1/3 ila 1/2'si 8/0 dikiş materyali ile sıkıca bağlanır. Ratlar von frey filamentleri ile uygulanan mekanik stimullara saatler içinde gelişen hiperaljezi belirtieri sergilemişlerdir. Bu semptomlar 7 aydan fazla sürmüştür. Sinirleri bağlanan ratlar spontan ağrı belirtileri olarak pençesini koruma, yaralı tarafını yalama gibi davranışlar göstermişlerdir. Bennett modelinden farklı olarak uyarılmış ağrı bilateral ağrı oluşmasına ve bu belirtilerin kontralateral pençede de

görülmesine neden olabilir. Bu nedenle diğer pençe sham grubu olarak kullanılmaz (Seltzer Z. 1990).

c. Spinal sinir ligasyonu (Chung modeli)

Kim ve Chung 1992 de insanlardaki kozalji simülasyonu olan mononöropati modeli deneylerini tanımlamışlardır (Kim SH. 1992). Bu modelde; L5 ve L6 spinal sinirler tek taraflı ve distalden dorsale kök ganglionlarına kadar sıkı bir şekilde bağlanmıştır. Ligasyondan sonra allodini ve hiperaljezi çok hızlı bir şekilde gelişmiş, en az dört ay sürmüştür (Choi Y. 1994).

Spontan ağrının davranışsal belirtileri olmasına rağmen (korunma, yalama, aynı taraf pençe kaldırma) ototomi SSL'de görülmemiştir (Lee B.H.1998, Kim KJ.1997).

KKZ ve PSL ile karşılaştırıldığında; bağlanmış taraf ve bağlanma derecesi (tam-sıkı-gevşek başlama gibi) SSL'de daha kalıcı ve istikrarlı olmuştur. SSL aynı zamanda spinal segmentin sağlam ve hasarlı bölgesini ayırması gibi avantajlara sahiptir. Başka bir deyişle SSL bu üç model içinde daha geniş cerrahi prosedürleri gerektirir. KKZ, PSL, SSL modelleri farelerde de yapılabilir ve bu üç model en sık kullanılan periferik nöropati modelleridir. Yakın zamandaki medline taraması bu metodlardan birini kullanarak yüzlerce alıntıyı gösterir (Malmberg AB. 1998, Sommer C. 1998, Wang Z. 2001).

d. Siyatik sinirin periferik dallarının zedelenmesi

e. Trigeminal kronik konstriksiyon zedelenmesi

2.6. VON FREY

Von frey 1894 de reseptör duyarlılığı teorisini ortaya koyarken dokunma hissi oluşturmak amacıyla gerekli olan eşik değeri farklı boyutlardaki kıllar kullanarak bulmuştur. Bu metod ağrı eşiği ölçülecek deneklerde (insan veya hayvanların) incelenecek alana farklı sertlikteki esnek liflerin tatbik edilmesi temeline dayanır (Handwerker HO. 1987, von Frey M. 1896).

Başlangıçta mekanik uyarıyı verecek filamentler insan ve at saçı kullanarak yapılmıştır. Günümüzde naylon en yaygın malzemedir. Bu malzemeler nem tutucudur. Filamentlerin bükülme kuvvetleri ısı ve nem tarafından önemli ölçüde olumsuz etkilenir. Bu nedenle elle tutulan elektronik ağrı ölçerler geliştirilmiştir (Resim 2.1) (Andrews K. 1993). Basınç algometresi bilgisayarlı veri toplama sistemine bağlı, elde tutulan bir prob ve von Frey naylon filament (çap 1.0 mm) ile bir kuvvet dönüştürücüden oluşur. Deney öncesi cihazın sabit bir ağırlıkla (1 g) kalibrasyonu gerekmektedir. Ölçümler esnasında uygulanan kuvvet oranı eş zamanlı olarak bilgisayar ekranında grafiksel ve sayısal olarak görüntülenir. Bilgisayarda toplanan veri tekrar kullanılıp analiz edilebilir (Möller KA 1998).

Bu elektronik algometre ile ölçümler testin standardizasyonuna, her bir deney için ayrıntılı veri toplanmasına mekanik stümlasyon sonrası hayvan reaksiyonlarının doğru ve objektif olarak tespit edilmesine olanak sağlar.



Resim 2.1 Elektronik von Frey cihazı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Araştırmaları Merkezi (SÜDAM) etik kurulundan 2011-050 sayılı, 30/05/2011 tarihinde onay alındıktan sonra SÜDAM laboratuvarları ve Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1. DENEKLER:

Çalışmaya 35 adet Wistar-albino cinsi erkek rat dahil edildi. Ratlar ağırlıkları 315-520 gr arasında ve normal motor aktiviteye sahipti. Deney hayvanlarının barındırılacakları kafeslerin zemini olası ağırlı mekanik stimülasyonları minimize etmek amacıyla talaş tozu ile yumuşak tutuldu. Ratlar sayıları en fazla 4 olacak şekilde kafeslere yerleştirildi. Kafeslerin bulunduğu odalar, dışarıdan gelen ışığı geçirmeyecek ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık siklusunda, ortam sıcaklığı $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ve nem oranı % 70-75 olacak şekilde standardize edildi. Beslenmeleri için standart sıçan yemi ve musluk suyu verildi.

3.2. DENEKLERİN HAZIRLANMASI:

Cerrahi işlem öncesi tüm hayvanların mekanik uyarıya verdikleri yanıtlar bazal değerleri oluşturmak üzere evF ile ölçülerek kayıt altına alındı.

Operasyondan 12 saat önce beslenmeleri kesilen ve sadece su içmelerine izin verilen ratların tümüne 50 mg/kg intraperitoneal ketamin %10 (Ketalar®)-10mg/kg intraperitoneal ksilazin %2 (Rompun®) karışımı ile anestezi uygulandı (Resim 3.1). Anestezi indüksiyonu sonrasında Bennett ve Xie tarafından tanımlanan KKZ'ye bağlı nöropati modeli uygulandı. Bu amaçla ratların sağ uyluk bölgesini kaplayan tüyler traş edilerek temizlendikten sonra açılan alan povidon iyot ile silindi. Deri uyluğa paralel uzanacak şekilde bistüri ile kesildi. M. Bicepsfemoris boyunca yapılan künt diseksiyon ile siyatik sinire ulaşıldı. Açığa çıkarılan siyatik sinire 1 mm aralıklarla 4 ayrı yerden 4/0 katküt ile üçer adet gevşek düğümler atıldı (Resim 3.2). İnsizyon tabakalar halinde 3/0 ipekle kapatıldı (Resim 3.3). Ratlar da nöropatik ağrı gelişmesi için 21 gün beklendi. Sham (yalancı cerrahi) gruba ise siyatik sinir etkilenmeyecek biçimde benzer cerrahi uygulandı, siyatik sinir ortaya konulduktan sonra cilt kapatıldı.



Resim 3. 1. İntraperitoneal ketamin-ksilazin karışımı ile anestezi uygulaması.



Resim 3.2. Siyatik sinirin bağlanması.



Resim 3. 3. Cildin kapatılması.

3.3. DENEY GRUPLARI:

Nöropatik ağrı geliştirilen hayvanlar kontrol, lornoksikam, meloksikam, deksketoprofen gruplarına rastgele ayrıldılar (Tablo 3.1). İlaç uygulamaları tek kör halde yapıldı.

Tablo 3. 1. Çalışma grupları ve uygulanan ilaçlar

Gruplar	Açıklama	Denek sayısı	Uygulanan içerik
1	Kontrol grubu	7	2 ml serum fizyolojik
2	Lornoksikam grubu	7	1.3 mg/kg lornoksikam
3	Meloksikam grubu	7	5.8 mg/kg meloksikam
4	Deksketoprofen grubu	7	15 mg/kg deksketoprofen
5	Sham grubu	7	yok

3.4. İLAÇLARIN HAZIRLANMASI VE UYGULANASI

İlaç olarak, Xefo flakon (Lornoksikam, Abdi İbrahim, 4 mg/ml'de), Meloks ampul (Meloksikam, Nobel İlaç Sanayi, 10 mg/ml'de) ve Arveles ampul (Deksketoprofen, İbrahim Etem Ulagay, 25 mg/ml'de) kullanıldı. İlaçlar, ratların ağırlıklarına uygun dozlarda 5ml'lik enjektörlere çekildi. Serum fizyolojik ile 10 ml volüme tamamlandılar. Hazırlanan ilaçlar, uygun yöntemle tutulan ratların sağ alt kadranslarından 22 G iğne ile intraperitoneal olacak şekilde enjekte edildi.

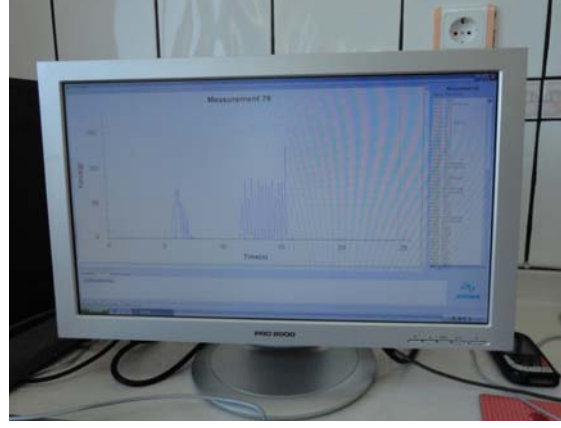
3.5. evF İLE ÖLÇÜM

Cerrahi girişimden ve nöropatik ağrı gelişmesi için 21 gün beklendikten sonra ilaç enjeksiyonu öncesi ratların ağırlıkları tekrar ölçüldü. KKZ'ye bağlı nöropati modeli uygulanan extremitede 0.dakika (ilaç veya serum fizyolojik uygulamadan önce) ve ilaçların uygulamasının ardından 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dakikalarda evF cihazı ile mekanik hiperaljezi ölçüldü.

Cihaz kalibre edildikten sonra ölçüm yapmak üzere her bir rat tabanında ayak plantar yüzeyine mekanik uyarı vermeye elverişli delikleri bulunan üstü açık, yanları saydam kafeslere konuldu. Ortama alışarak doğal davranışlar sergileyen ratlarda ölçümlere başlandı. El değişikliği olmaması amacıyla tüm ölçümler aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. evF lifi, ölçüm kafeslerinin altında bulunan aynanın da yardımıyla ratların sağ arka ekstremitelerinin mid-plantar yüzeyine dik açı yapacak şekilde temas ettirildi (Resim 3.4.). Uygulanan basınç kuvveti giderek arttırıldı. Uygulanan kuvvet artışı anlık olarak bilgisayar ekranından grafiksel ve sayısal olarak gözlendi (Resim 3.5.). Ratın pençesini geri çektiği andaki sayısal değer bilgisayar ekranından görülerek kayıt altına alındı. Ölçümler tekrarlanarak değerler doğrulandı. Hayvanın kendiliğinden hareketlenmesi sırasında ağrıdan bağımsız olarak yaptığı geri çekme yalancı pozitif olarak değerlendirilip anlamlı olarak kabul edilmedi. Ratın pençesine zarar vereceği, ayrıca ölçüm güvenilirliğini yalancı olarak etkileyebileceğinden cut-off değer 200 g olarak belirlendi. Ölçümlerden sonra ratlar anestezi altında servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildiler.



Resim 3.4. Elektronik von Frey ile ölçüm



Resim 3.5. Uygulanan kuvvet artışının grafiksel ve sayısal olarak tespiti

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma sonunda ölçülen geri çekme eşik değerlerinin % maksimal olası etkileri (MPE) olarak karşılıkları hesaplandıktan sonra elde edilen yeni değerler istatistiksel analiz için kullanıldı. Bu hesaplama için aşağıdaki formül ve 200 gram cutt-of değeri kullanıldı.

$$MPE = \frac{\text{ölçüm değeri} - 0. \text{ dk. değeri}}{\text{cut-off değeri} - 0. \text{ dk. değeri}} \times 100$$

İstatistiksel analiz SPSS v16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Katodik değişkenler sıklık yüzdeleri şeklinde verildi. Tüm gruplar arası fark Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi ile yapıldı. P<0,05 den küçük olması anlamlı olarak değerlendirildi. Anlamlı çıkan dakikalarda gruplar ikişerli olarak karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma için Bonferroni düzeltmesi uygulanarak, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bonferroni düzeltme katsayısı 6 alındı. Bu nedenle P <0,008'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Preoperatif ve postoperatif ağırlıklar Wilcoxon testi ile araştırıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen Wistar Albino cinsi erkek ratların, cerrahi öncesi ve sonrasında ölçülen ağırlıkları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p<0.05$) (Tablo 4.1). Yaralanma ve ototomi gözlenmedi.

Tablo 4.1. Rat ağırlıkları.

AĞIRLIK (gr)	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	P
Cerrahi öncesi ağırlık	371,85±42,95	354,85±35,41	370,85±43,75	378,28±78,49	372,28±40,48	1,00
Cerrahi sonrası ağırlık	372,28±42,80	354,42±37,72	372,00±45,10	378,85±77,88	372,57±42,01	1,00

KKZ modelinin etkinliği:

Kontrol grubundaki (Grup I) ölçüm değerleri sham grubuna (Grup V) göre sayısal olarak daha düşüktü. KKZ modelinin etkinliğini değerlendirmek için Grup I ve Grup V'in ölçüm değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p<0,008$) (Tablo 4.2). Bu veriler KKZ uygulanan ratlarda nöropatik ağrının geliştiğini, uygulanan cerrahinin etkin olduğunu gösterdi.

Tablo 4.2 . Grup I ve Grup V' in ölçüm değerleri (Ort ± SD).

Zaman (dk)	Grup I (n=7)	Grup V (n=7)	P
30. dk	1,09±085	4,62±1,65	0,002*
60. dk	1,12±1,06	4,59±2,20	0,003*
90. dk	0,80±044	4,67±2,07	0,002*
120. dk	0,78±036	5,01±2,16	0,002*
150. dk	1,34±0,81	5,79±1,46	0,002*
180. dk	1,061±0,55	6,21±2,08	0,002*

* $p<0,008$ anlamlı fark

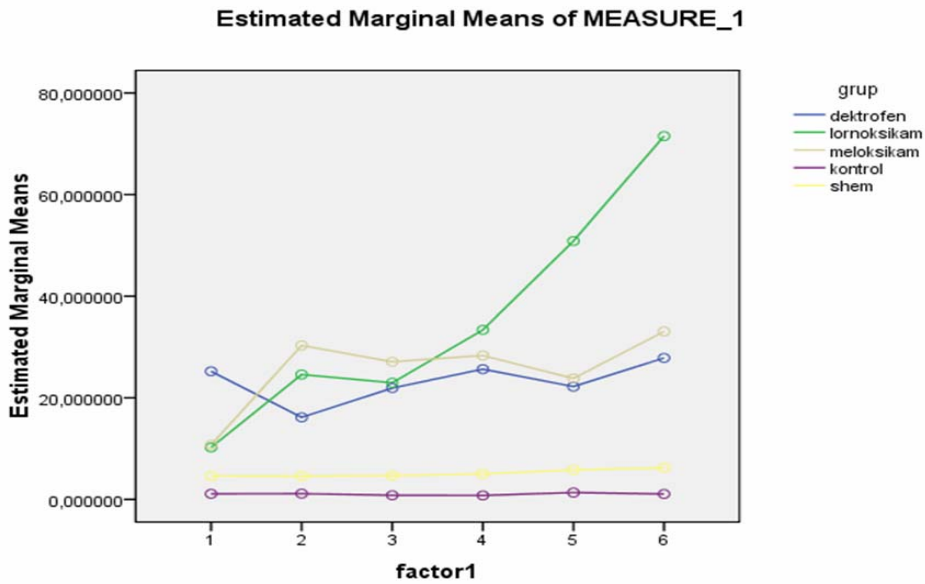
Çalışmada karşılaştırılan ilaçların etkinliği:

İlaç uygulamalarından sonraki ölçüm değerleri (Tablo 4.3, Grafik 4.1)'de gösterildi.

Tablo 4.3. Tüm grupların ölçüm değerleri (Ort± SD).

Zaman (dk)	Grup I (n=7)	Grup II (n=7)	Grup III (n=7)	Grup IV (n=7)
30. dk	1,09±08,5	10,22±4,75	10,74±5,31	25,22±5,05
60. dk	1,12±1,06	24,58±3,34	30,29±8,89	16,15±7,73
90. dk	0,80±0,44	22,94±7,32	27,09±9,51	21,91±3,08
120. dk	0,78±0,36	33,36±4,81	28,31±1,12	25,62±8,2
150. dk	1,34±0,81	50,86±8,68	23,81±1,39	22,20±4,00
180. dk	1,061±0,55	71,51±1,90	33,05±1,21	27,84±6,65

Grafik 4.1. Tüm grupların ölçüm değerleri.



Lornoksikamın etkisi:

Lornoksikam uygulanan Grup II incelendiğinde; Grup I'e göre tüm değerlendirme zamanlarında ölçüm değerleri daha yüksekti ($p < 0,008$) (Tablo 4.4.). Grup II ölçüm değerleri Grup III ile karşılaştırıldığında 150 ve 180. dakikalarda daha etkin olduğu

gözlendi. Grup IV ile karşılaştırıldığında 30. dakikada grup IV daha etkin iken 150 ve 180. dakikalarda ise grup IV'ün daha etkin olduğu gözlemlendi ($p < 0,008$) (Tablo 4.5., Tablo 4.6.).

Tablo 4.4. Grup I ve Grup II ölçüm değerleri (Ort± SD).

Zaman (dk)	Grup I (n=7)	Grup II (n=7)	P
30. dk	1,09±0,85	10,22±4,75	0,002*
60. dk	1,12±1,06	24,58±3,34	0,002*
90. dk	0,80±0,44	22,94±7,32	0,002*
120. dk	0,78±0,36	33,36±4,81	0,002*
150. dk	1,34±0,81	50,86±8,68	0,002*
180. dk	1,061±0,55	71,51±1,90	0,002*

* P < 0,008 anlamlı fark

Tablo 4.5. Grup II ve Grup III ölçüm değerleri (Ort± SD).

Zaman (dk)	Grup II (n=7)	Grup III (n=7)	P
30. dk	10,22±4,75	10,74±5,31	0,848
60. dk	24,58±3,34	30,29±8,89	0,180
90. dk	22,94±7,32	27,09±9,51	0,277
120. dk	33,36±4,81	28,31±1,12	0,406
150. dk	50,86±8,68	23,81±1,39	0,003*
180. dk	71,51±1,90	33,05±1,21	0,004*

* P < 0,008 anlamlı fark

Tablo 4.6. Grup II ve Grup IV ölçüm değerleri (Ort± SD).

Zaman (dk)	Grup II (n=7)	Grup IV (n=7)	P
30. dk	10,22±4,75	25,22±5,05	0,003*
60. dk	24,58±3,34	16,15±7,73	0,025
90. dk	22,94±7,32	21,91±3,08	0,277
120. dk	33,36±4,81	25,62±8,2	0,018
150. dk	50,86±8,68	22,20±4,00	0,002*
180. dk	71,51±1,90	27,84±6,65	0,002*

* P <0,008 anlamlı fark

Meloksikamının etkisi:

Meloksikam uygulanan Grup III incelendiğinde; Grup I'e göre tüm değerlendirme zamanlarında ölçüm değerleri daha yüksekti (p<0,008) (Tablo 4.7). Grup IV ile karşılaştırıldığında Grup IV'ün 30.dakikada daha etkin olduğu gözlemlendi (p<0,008) (Tablo 4.8).

Tablo 4.7. Grup I ve Grup III ölçüm değerleri (Ort± SD).

Zaman (dk)	Grup I (n=7)	Grup III (n=7)	P
30. dk	1,09±085	10,74±5,31	0,002*
60. dk	1,12±1,06	30,29±8,89	0,002*
90. dk	0,80±044	27,09±9,51	0,002*
120. dk	0,78±036	28,31±1,12	0,002*
150. dk	1,34±0,81	23,81±1,39	0,002*
180. dk	1,061±0,55	33,05±1,21	0,002*

* P <0,008 anlamlı fark

Tablo 4.8. Grup III ve Grup IV ölçüm değerleri (Ort± SD).

Zaman (dk)	Grup III (n=7)	Grup IV (n=7)	P
30. dk	10,74±5,31	25,22±5,05	0,004*
60. dk	30,29±8,89	16,15±7,73	0,018
90. dk	27,09±9,51	21,91±3,08	0,142
120. dk	28,31±1,12	25,62±8,2	0,949
150. dk	23,81±1,39	22,20±4,00	0,749
180. dk	33,05±1,21	27,84±6,65	0,565

Deksketoprofenin etkisi:

Deksketoprofen uygulanan Grup IV incelendiğinde; Grup I'e göre tüm değerlendirme zamanlarında ölçüm değerleri daha yüksekti ($p<0,008$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Grup I ve Grup IV ölçüm değerleri (Ort± SD).

Zaman (dk)	Grup I (n=7)	Grup IV (n=7)	P
30. dk	1,09±0,85	25,22±5,05	0,002*
60. dk	1,12±1,06	16,15±7,73	0,003*
90. dk	0,80±0,44	21,91±3,08	0,002*
120. dk	0,78±0,36	25,62±8,2	0,002*
150. dk	1,34±0,81	22,20±4,00	0,002*
180. dk	1,061±0,55	27,84±6,65	0,002*

* $P<0,008$ anlamlı fark

5. TARTIŞMA

Kaynaklandığı bölgelerin ve semptomlarının belirgin derecede farklılık göstermesi, tanıdaki yetersizlikler, mekanizmasının tam olarak anlaşılabilmesi, depresyon ve anksiyete gibi ağrıyı arttıran nedenlerin gözardı edilmesi nöropatik ağrı tedavisinin zor olmasının en önemli nedenleri arasındadır (Özyalçın NS. 2002, Tuncer A. 2003, Attal N. 2005). Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına ve tedavisinde kullanılan ilaç gruplarının çeşitlenmesine rağmen nöropatik ağrı hala tedavisi zor bir ağrıdır. Günümüzde nöropatik ağrı tedavisinde başlıca kısıtlayıcı etken anti-depresanlar ve anti-konvülzanlar gibi sıklıkla kullanılan ilaçların off-label (Bir ilacın onaylanmış kullanılabilirlik alanı dışında kullanımı) olmasıdır. Tedavide kullanılan opioid, tramadol, topikal medikasyon (lidokain, kapsaisin) gibi ajanların da yararlı etkileri gösterilmiş yine bazı tedavilerde ise meksiletin, baklofen, ketamin ve NSAİİ'ler kullanılmıştır. Tüm bu ajanların kullanılmasına rağmen nöropatik ağrılı hastalarda anlamlı ağrı azalması yarıdan daha azdır (Eisenberg E. 2005).

Nöropatik ağrı tedavisi üzerine değişik algoritmalar ve rehberler yayınlanmıştır. Namaka M. ve ark.'nın nöropatik ağrı yönetimi konusundaki tüm makaleleri tarayarak ve çalışmacı deneyimlerinden de yararlanarak 2009' da oluşturdukları bildiri nöropatik ağrı tedavisi dört basamaktan oluşmaktadır. Birinci basamakta antidepresanlar, antiepileptik ilaçlar, topikal analjezikler kullanılması önerilmiştir. İkinci basamakta narkotik analjezikler ve refrakter tedavide kullanılan ilaçlar, üçüncü basamak tedavisinde ise kombinasyon tedavileri önerilmiştir. Bu basamaklarda kullanılan ilaçların ağrının tedavisini sağlayamamaları durumunda dördüncü basamak olarak cerrahi müdahaleler önerilmiştir. Adjuvan analjezik tedavi olarak tüm basamaklarda NSAİİ'lerin kullanılabilmesini belirtmişlerdir (Namaka M. 2009). Ancak yeni tedavi seçeneklerine rağmen hala tüm nöropatik ağrı türlerine etkili tek bir tedavi yoktur.

Nöropatik ağrının yönetiminde primer amaç tek ajanla ağrının hafifletilmesidir, ancak rutin pratikte ise kronik nöropatik ağrıya yeterli rahatlama monoterapi ile çok seyrek olarak sağlanabilmektedir. Literatürde NSAİ'lerin nöropatik ağrı mekanizmalarının santral ve periferel birçok komponentine etki ederek nöropatik ağrı tedavisinde etkin olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Namaka M. 2009, Matayoshi S. 2005, Ma W. 2003, Miranda HF. 2012, Miranda HF. 2007, Bianchi M. 2002). Bu çalışmada deneysel nöropatik ağrı oluşturulan ratlarda COX selektivitelere göre NSAİİ'lerin etkinliğini değerlendirilmeyi amaçladık.

Hayvanlarda nöropatik ağrı oluşturmak amaçlı deneysel modeller, periferik sinirde mekanik bir travma oluşturmak temeli üzerine kurgulanmıştır. Bunlar arasında kronik konstriksiyon zedelenme (KKZ) , parsiyel sıkı ligasyon (PSL) ve spinal sinir ligasyonu (SSL) en çok kabul gören parsiyel denervasyon modeller olup, streptozosin ile oluşturulan diyabetik nöropati modeli ile birlikte günümüzün en sıklıkla kullanılan nöropati modelleridir (Ulugöl A. 2012).

Bennett ve Xie tarafından tanımlanan KKZ modeli siyatik sinirin etrafına yüzeysel epinöral vaskülarizasyonu önlemeyecek sıkılıkta düğümler atılarak sinirde kronik konstriksiyon zedelenmesine bağlı hasar oluşturulması esasına dayanmaktadır (Bennett GJ. 1988). Siyatik sinire 1mm aralıkla uygulanan 4 adet bağ ile intranöronal ödem oluşur ve neticesinde sinir boğulur. Meydana gelen sıkışma, sinirin aksonal bütünlüğünde kesintiye neden olur. Genellikle sıkışmanın distalindeki nöronal yapı dejenerasyona uğrar. Gelişen spontan ağrıya bağlı olarak ratlarda çeşitli davranışlar göstermişlerdir. Bunlar hafif- orta ototomi (bölgenin amputasyonu ile sonuçlanan lezyonlu bacağa kendi kendine saldırı), hasarlı taraf ekstremitayı koruma, aşırı yalama, aksama ve üzerine basmaktan kaçınma hareketleridir. Otomi gelişen ratlarda deneysel çalışmalar yapılmamaktadır. Soğuk allodini ve allodini gibi zararlı termal ve mekanik uyarılara bağlı hiperaljezi saptanabilir. Semptomlar unilateral olarak oluşur. Allodini, hiperaljezi ve spontan ağrı ilişkili davranışsal göstergelerin cerrahi girişim sonrası iki haftada maksimum düzeye eriştiği ve spontan iyileşmenin 2-3 aya dek sürdüğü ortaya konmuştur (Vissers KC. 2006, Ma C. 2011, Guneli E. 2007, Szallasi A. 2010, Onal A. 2007). Biz bu deneysel çalışmamızı KKZ ye bağlı nöropatik ağrı modelini uyguladığımız ratlar üzerinde gerçekleştirdik. Ölçümlerimizi nöropatik ağrının maksimum düzeye ulaştığı cerrahi sonrası 2.haftayı da içine alacak şekilde, üç hafta bekledikten sonra gerçekleştirdik. Uyguladığımız cerrahi işlemin etkin olup olmadığını değerlendirmek için; siyatik sinir etkilenmeyecek biçimde cerrahi uygulanan sham grubu ile kontrol grubu karşılaştırdık. Kontrol grubundaki (Grup I) ölçüm değerleri sham grubuna (Grup V) göre sayısal olarak daha düşüktü. Grup I ve Grup V'in ölçüm değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığımızda anlamlı olarak fark bulduk. ($p<0.008$) (Tablo 4.2). Tüm bu veriler KKZ uygulanan ratlarda nöropatik ağrının geliştiğini ve uyguladığımız cerrahinin etkin olduğunu gösterdi. Ayrıca hiçbir olguda ototomi olarak adlandırılan, sinir lezyonunun olduğu bacağa kendi kendine saldırı (self attack) gelişmedi. Bu durum KKZ modelini doğru uygulandığını destekledi.

Ağrı çalışmalarında insandan sonra en sık kullanılan denekler olan sıçan ve farelerde, ağrı eşiği ve analjezinin değerlendirilmesi zordur. Bununla birlikte, sözel olarak

kendini ifade etme imkanı olmayan denekler, benzer ağrı durumlarında çoğu kez basit bir refleks veya kaçma gibi motor davranışlar sergilerler. Bu gözlemden yola çıkan çalışmacılar, sıçanlarda allodini ve hiperaljezi gibi nöropatik ağrının davranışsal belirtilerinin ortaya çıktığını birçok kez göstermişlerdir.

Deneysel çalışmalarda nöropatik ağrıda mekanik hiperaljezinin değerlendirilmesinde en çok önerilen evF metodudur (Fruhstorfer H. 2001, Keizer D. 2007, Möller KA. 1998). Ölçümler, klasik von Frey flamenleri kullanılarak yapıldığında ısı ve nem gibi flamenlerin özelliklerini değişmesine yol açan çevresel faktörlerden önemli ölçüde olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenle elektronik von Frey cihazı ile ölçüm yapılması önerilmektedir (Andrews K. 1993, Möller KA. 1998). Biz de çalışmamızda fonksiyonel ağrı testini literatürde yer alan çalışmalara benzer şekilde elektronik von Frey ile cihazı kullanarak gerçekleştirdik ve ölçümlerimizi yaptık. İlaç uygulamalarından sonraki ölçüm zamanlarını ilaçların farmakokinetik özelliklerini gözeterak belirledik. Deksketoprofen trometamol tepe konsantrasyonuna (C-max) im yolla verilmesinden sonra 20 dakikada, oral yolla verildikten sonra 30 dakikada erişmektedir. Dağılım yarı ömrü yaklaşık olarak 0.35 saattir ve eliminasyon yarı ömrü 1-2.7 saat arasında değişmektedir (Barbanoj MJ. 2001). Meloksikam, intramusküler enjeksiyondan sonra tamamen absorbe olur. Plazma konsantrasyonları dozla orantılıdır. Kararlı plazma düzeyleri 3-5 gün içerisinde elde edilir. 15 mg'lık intramusküler enjeksiyonu takiben, 60 dakika içinde 1.62 mg/l'lik C-max ulaşır (Martindale 2007, Megan S. K. 2006). Lornoksikam ise intramusküler uygulamadan sonra Cmax'a takriben 25 dakika sonra erişir. Bu bilgilerin ışığında ilaç uygulamalarından sonra 30, 60, 90, 120, 150 ve 180. dakikalarda ölçümlerimizi yaptık. 30.dakika ölçümlerimizde C-max değerine en hızlı ulaşan deksketoprofenin diğer iki ilaçtan istatistiksel olarak daha anlamlı ve etkin olduğunu tespit ettik.

NSAİİ'ler, PG ve lökotrienlerin inhibisyonu ile analjeziyi sağlar. Son yıllarda NSAİİ'lerin santral sinir sisteminde de etkileri ortaya konmuştur. NSAİİ'lerin SSS'de değişik bölgelere etkileri vardır. Hayvanlarda spinal düzeyde etki ederek P maddesi ve NMDA etkisiyle oluşan hiperaljeziyi azaltırlar. NSAİİ'ler kan beyin bariyerini geçebilmekte ve SSS'de ağrı inhibisyonu ile ilgili opioid ilişkili noradrenerjik yollarda PG oluşumunu engellemektedir (Steiner AA. 2001). Hayvan modellerinde NSAİİ'lerin etki yerinin hipotalamus, talamus ve periakvaduktal gri madde olduğu gösterilmiştir (Katz JA. 2000). Buna ek olarak naloksan ile diklofenakın analjezik etkisinin antagonize edilebildiğinin gösterilmesi ve eroin bağımlılarında diklofenak ile kesilme bulgularının

azaltılması, NSAİİ'lerin bazı etkilerini santral opioid mekanizmaları yoluyla gösterdiğini düşündürmektedir. İlaçlar literatürde ağrı çalışmalarında çoğunlukla kullanıldığı ve santral sinir sistemine yeterli konsantrasyonda ulaşabildiği dozları olan lornoksikam 1,3 mg/kg, meloksikam 5,8 mg/kg ve deksketoprofen 15 mg/kg olacak şekilde seçildi (Miranda HF. 2012, Miranda HF. 2007, Bianchi M. 2002).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, spinal seviyede COX enziminin mevcut olduğu ve periferik analjezik etkinin santral yolla da desteklendiği gösterilmiştir. NSAİ ilaçlar santral etkilerini opioid, serotonin, NMDA reseptörleri ve eksituar aminoasitler yoluyla da gösterebilirler (McCormack K. 1994, Eroğlu L. 2002).

Dirig MD. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada doku yaralanması sonucu oluşan termal hiperaljezide ağrının başlangıç komponentinin bloklanması için COX inhibitörlerinin hem sistemik hemde spinal olarak verilebileceğinin ancak yerleşmiş termal hiperaljezinin tedavisinde ise COX inhibitörlerinin etkin olabilmesi için sistemik olarak verilmesinin gerekli olduğu söylenmiştir (Dirig DM. 1998). Bizde sistemik olarak verdiğimiz COX inhibitörlerinin hiperaljezide benzer şekilde etkili olduğunu gördük.

Kimura S. ve arkadaşlarının diyabetik nöropatik ağrılı farelerde yaptığı çalışmada meloksikam 3,10 ve 30 mg/kg artan dozlarda verilerek ve 30 mg/kg ibuprofen karşılaştırılmıştır. 3 mg/kg ın üzerindeki dozlarda pençe çekme eşik değerini anlamlı ölçüde arttırdığını ortaya koymuşlardır. İbuprofen ise anlamsız bulunmuştur (Kimura S. 2009). Sonuç olarak meloksikam bizim çalışmamızdakine benzer şekilde nöropatik ağrıda etkili olduğu gösterilmiştir.

Literatürde meloksikamın kombine kullanımda da nöropatik ağrı üzerine etkili olduğuna dair çalışmalar vardır. Dudhgaonkar SP. ve arkadaşlarının çalışmasında aminoguanidin hidroklorid ile kombinasyonunda tek başına kullanımına göre nöropatik ağrıyı azaltmada daha anlamlı olduğu görülmüştür (Dudhgaonkar SP. 2007). Bizim çalışmamızda meloksikam kombinasyonları kullanılmamıştır.

Yine Takahashi M. Ve arkadaşları çalışmasında bizim çalışmamıza benzer olarak sistemik kullanılan meloksikamın ratlarda L5 spinal sinir yaralanması sonrası oluşan taktıl allodinide araç ile tedaviye göre anlamlı olarak etkili olduğu gösterilmiştir (Takahashi M. 2005).

Herrmann WA. ve arkadaşları 171 kişilik akut siyatik veya lumbosiyatik ağrılı hasta grubunda yapmış oldukları çift kör multisentrik paralel grup çalışmasında lornoksikamın tolerabilitesinin yüksek olduğunu ve plaseboya göre analjezik etkisinin

yüksek olduğunu bulmuşlardır (Herrmann WA. 2009). Yine bu çalışmada lornoksikamın diklofenak ile benzer etkileri olduğu görülmüştür.

Lornoksikamı nöropatik ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılan amitriptilin ile karşılaştıran Hu Y. ve arkadaşlarının çalışmasında 60 erkek rat üzerinde L5 spinal kesesi ve sham operasyonu yapılmıştır. Bu çalışmada amitriptilinin mekanik allodiniye, depresyona bağlı davranışlara, kognitif fonksiyonlara iyi gelirken lornoksikam sadece mekanik allodiniye etkili olmuştur (Hu Y. 2010). Biz çalışmamızda sadece mekanik allodini üzerine etkisini ölçtük.

Bianchi ve ark.'ları lornoksikam, piroksikam ve meloksikam'ın % 10'luk formaldehitte kuyruklarını termal hasara uğrattıkları ratlarda ağrıya cevabı incelemişlerdir. Bu ajanların termal ağrıya oluşan cevabın sumasyonunu değiştirmedeği, fakat önemli ölçüde hiperaljeziyi azalttığı ortaya konmuştur. Bununla birlikte sadece lornoksikam verilen grupta hiperaljezik etki tam olarak önlenmiştir (Bianchi M 2002). Biz de çalışmamızda 150 ve 180. dakikada bu çalışmada olduğu gibi lornoksikamın meloksikamdan daha etkin olduğunu gördük.

Cabra F. ve arkadaşları rat ve fareler üzerinde yapmış olduğu çalışmada deksketoprofenin potent bir antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik ajan olduğunu *invivo* olarak göstermişlerdir (Cabr  F. 1998).

Literatürde deksketoprofen ile nöropatik ağrı üzerine yapılmış bir çalışmaya rastlayamadık. Ancak literatürde deksketoprofenin kombine kullanımında sinerjistik etki ile ağrının farmakolojik tedavisinde diğer ajanların etkinliğini arttırdığına dair çalışmada mevcuttur. Miranda HF. ve arkadaşları çalışmalarında deksketoprofeni morfin ve parasetamol ile kombine ederek farelerde akut tonik ağrı, akut fazik ağrı ve inflamatuvar ağrı üzerine etkileri araştırılmışlardır. Her üç testte de deksketoprofen her iki ilaçla sinerjistik etki yapmıştır (Miranda HF. 2007).

Benzer şekilde Miranda HF. ve arkadaşları bir başka çalışmalarında tramadol ile kombinasyonundaki etkilerini araştırmış antinosiseptif ve antiöksudatif olarak sinerjistik etkisini göstermiştir (Miranda HF. 2011).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- KKZ'ye bağlı nöropatik ağrı geliştirilen ratlarda intraperitoneal uygulanan 1,3 mg/kg lornoksikam ile anlamlı antihiperalejik etki elde edilmiştir.

2- KKZ'ye bağlı nöropatik ağrı geliştirilen ratlarda intraperitoneal uygulanan 5,8 mg/kg meloksikam ile anlamlı antihiperalejik etki elde edilmiştir.

3- KKZ'ye bağlı nöropatik ağrı geliştirilen ratlarda intraperitoneal uygulanan 15 mg/kg deksketoprofen ile anlamlı antihiperalejik etki elde edilmiştir.

4- KKZ'ye bağlı nöropatik ağrı geliştirilen ratlarda 150 ve 180. dakikalarda intraperitoneal 1,3 mg/kg lornoksikam uygulamasının intraperitoneal 5,8 mg/kg meloksikam uygulamasından daha etkili olduğu bulunmuştur.

5- KKZ'ye bağlı nöropatik ağrı geliştirilen ratlarda 150 ve 180. dakikalarda intraperitoneal 1,3 mg/kg lornoksikam uygulamasının intraperitoneal 15 mg/kg deksketoprofen uygulamasından daha etkili olduğu bulunmuştur.

6- KKZ'ye bağlı nöropatik ağrı geliştirilen ratlarda 30. dakikada intraperitoneal 15 mg/kg deksketoprofen uygulamasının intraperitoneal 1,3 mg/kg lornoksikam veya 5,8 mg/kg meloksikam uygulamasından daha etkili olduğu bulunmuştur.

7- 30.dakika ölçümlerimizde C-max değerine en hızlı ulaşan deksketoprofenin diğer iki ilaçtan istatistiksel olarak daha anlamlı ve etkin olduğunu tespit ettik.

8- Literatürde deksketoprofen ile nöropatik ağrı üzerine yapılmış bir çalışmaya rastlayamadık. Nonselektif COX inhibitörü olan bu ajanın nöropatik ağrı üzerine etkinliğini gösterecek daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamız tek doz ilaç uygulaması sonrası ölçümlere dayanılarak yapılmıştır. Daha uzun süreli yapılmış çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmamızda deneysel nöropatik ağrı modeli oluşturulan ratlarda COX inhibitörlerinin nöropatik ağrıda mekanik hiperalejiyi önlemede etkili olduğu kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

- Andrews K. The effect of changes in temperature and humidity on the accuracy of von Frey hairs. *J. Neurosci. Methods.* 1993;50:91-3.
- Attal N, Bouhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand.* 1999;73(Suppl 1):12-24.
- Attal N, Cruccu G, Baron R. EFNS guidelines on the pharmacological treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 2005;118:289-305.
- Attal N, Jazat F, Kayser V, Guilbaud G. Further evidence for 'pain-related' behaviours in a model of unilateral mononeuropathy. *Pain.* 1990;41:235-251.
- Aydın ON. Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2002;3:37-48.
- Aydınlı I. Ağrının Patofizyolojisi. *Ağrı.* 2005; 26(özel ek B):8-13.
- Bannwarth B, Demotes-Mainard F, Schaeferbeke T, Dehais J. Where are peripheral analgesics acting? *Ann Rheum Dis.* 1993Jan;52:1-4.
- Barbanoj MJ, Antonijuan RM, Gich I.: Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40:245-62.
- Barner A; Review of clinical trials and benefit/risk ratio of meloxicam; *Scand JRheu.* 1996; 25: 29-37.
- Bennett MI. *Diagnosing Neuropathic Pain in Clinical Practice.* Oxford University Press. 2006. p. 28.
- Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain.* 1988;33:87-107.
- Bianchi M, Panerai AE. Effects of lornoxicam, piroxicam, and meloxicam in a model of thermal hindpaw hyperalgesia induced by formalin injection in rat tail. *Pharmacol Res.* 2002;45(2):101-5.
- Bird EV, Robinson PP, Boissonade FM. Na(v)1.7 sodium channel expression in human lingual nerve neuromas. *Arch Oral Biol.* 2007;52:494-502.
- Birrell GJ, McQueen DS, Iggo A, Coleman RA, Grubb BD. PGI₂-induced activation and sensitization of articular mechanonociceptors. *Neurosci Lett.* 1991;124:5-8.
- Bonnefont J, Alloui A, Chapuy E. Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test: evidence for a supraspinal, serotonin-dependent antinociceptive mechanism. *Anesthesiology.* 2003;99:976-81.
- Bove GM, Light AR. The nervi nervorum. Missing link for neuropathic pain. *Pain Forum.* 1997;6: 181-190.
- Cabré F, Fernández MF, Calvo L, Ferrer X, García ML, Mauleón D. Analgesic, antiinflammatory, and antipyretic effects of S(+)-ketoprofen in vivo. *J Clin Pharmacol.* 1998;38(12 Suppl):3S

- Carabaza A, Cabré F, Rotllan E, Gómez M, Gutiérrez M, García ML, et al. Stereoselective inhibition of inducible cyclooxygenase by chiral nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Clin Pharmacol.* 1996;36:505-12.
- Choi Y, Yoon YW, Na HS, Kim SH, Chung JM. Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain.* 1994;59:369-376.
- Clatworthy AL, Illich PA, Castro GA, Walters ET. Role of periaxonal inflammation in the development of thermal hyperalgesia and guarding behavior in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci. Lett.* 1995;184:5-8.
- Cooper S, Hersh E, Smith B. Lornoxicam: Analgesic efficacy and safety of a new oxycam derivate. *Advances in therapy.* 1996;13:67-77.
- Courteix C, Bardin M, Chantelauze C, Lavarenne J, Eschalier A. Study of the sensitivity of the diabetes-induced pain model in rats to a range of analgesics. *Pain.* 1994; 57:153-160.
- Çankaya B, Nöropatik Ağrı Modeli Oluşturulan Ratlarda Tramadol Parasetamol Kombinasyonunun Etkinliğinin Değerlendirilmesi [uzmanlık tezi]. Konya: Konya Üniversitesi;2012.
- Dani M, Guindon J, Lambert C, Beaulieu P. The local antinociceptive effects of paracetamol in neuropathic pain are mediated by cannabinoid receptors. *European Journal of Pharmacology.* 2007;573:214-215.
- Dirig DM, Isakson PC, Yaksh TL. Effect of COX-1 and COX-2 inhibition on induction and maintenance of carrageenan-evoked thermal hyperalgesia in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;285:1031-8.
- Dudhgaonkar SP, Tandan SK, Kumar D, Naik AK, Raviprakash V. Ameliorative effect of combined administration of inducible nitric oxide synthase inhibitor with cyclooxygenase-2 inhibitors in neuropathic pain in rats. *Eur J Pain.* 2007;11:528-34.
- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:3043-3052.
- Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M, TURNEP Study Group. Assessment of Severity of Neuropathy by Electromyography among Diabetic Neuropathy Patient Population Attending to the Turkish University Hospital Outpatient Clinics. Poster presented at World Congress of Neurology 2005.
- Erdine S. Ağrı. Baskı 2. İstanbul:Nobel tıp kitabevleri; 2002. p. 20-29.
- Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi. 2.Baskı. İstanbul:Nobel tıp kitabevleri; 2003. p.1-6.
- Eroğlu L. Periferik Analjezikler. Ağrı, Ed. Erdine S. Abdi İbrahim Abdi. Algoloji Derneği. İstanbul: 2002: 487-495.
- Evans AM. Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42:237-56.
- Flor H, Denke C, Schaefer M, Grusser S. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet.* 2001;357:1763–1764.

- Frettloh J, Huppe M, Maier C. Severity and specificity of neglect-like symptoms in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) compared to chronic limb pain of other origins. *Pain*. 2001;124:184-189.
- Fruhstorfer H, Gross W, Selbmann O. von Frey hairs: new materials for a new design. *European Journal of Pain*. 2001;5:341-2.
- Furst DE, Manning DC. Future directions in painmanagement. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(6 Suppl 25):S71-6.
- Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes ResClin Pract*. 2000;47:123-128.
- Goldman AP, Williams CS, Sheng H, Lambalar LW, Williams VP, Pairet M, et al. Meloxicam inhibits the growth of colorectal cancer cells. *Carcinogenesis*. 1998;19:2195-9.
- Guneli E, Karabay Yavasoglu NU, Apaydin S, Uyar M, Uyar M. et al. Analysis of the antinociceptive effect of systemic administration of tramadol and dexmedetomidine combination on rat models of acute and neuropathic pain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;88:9-17.
- Guo LH, Schluesener HJ. The innate immunity of the central nervous system in chronic pain: the role of Toll-like receptors. *Cell Mol Life Sci* 2007;64:1128–1136.
- Handwerker HO, Brune K. *Classical German Contributions to PainResearch*. KG, Hassfurt: Tagblatt-Druckerie, 1987:70–131.
- Hansson P. Post-stroke pain case study: clinical characteristics, therapeutic options and long-term follow-up. *Eur J Neurol*. 2004;11:22-30.
- Hansson P, Lacerenza M, Marchettini P. *Neuropathic pain: Pathophysiology and treatment*. IASP pres, Seattle 2001;1-18.
- Hardikar MS. Chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs--a review. *J Indian Med Assoc*. 2008;106:615-8, 622, 624.
- Herrmann WA, Geertsen MS. Efficacy and safety of lornoxicam compared with placebo and diclofenac in acute sciatica/lumbo-sciatica: an analysis from a randomised, double-blind, multicentre, parallel-group study. *Int J Clin Pract*. 2009;63:1613-21.
- Hitzenberger G, Radhofer-Welte S, Takacs F, Rosenow D. Pharmacokinetics of lornoxicam in man. *Postgrad Med J*. 1990;66:22-6.
- Hu Y, Yang J, Hu Y, Wang Y, Li W. Amitriptyline rather than lornoxicam ameliorates neuropathic pain-induced deficits in abilities of spatial learning and memory. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:162-8.
- Ito S, Okuda-Ashitaka E, Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci. Res*. 2001;41:299-332.
- Johnson M. Physiology of chronic pain. In: Banks C: *Chronic pain management*. Whurr Publishers, 2005:36-73.
- Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413:203-210.

- Kara I, Tuncer S, Erol A, Reisli R. The effects of preemptive dexketoprofen use on postoperative pain relief and tramadol consumption. *Ağrı*. 2011;23:18-21.
- Karlı N. Nöropatik Ağrı Semptomları. Nöropatik Ağrı, Türk Nöroloji Derneği, Editör: Ersin Tan, Ankara: Nobel Yayıncılık; 2009. p. 87-90.
- Katz JA, Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. In: Raj PP. ed. *Practical Management of Pain*. Missouri: St Louis; 2000. p. 477-88.
- Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. 10. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi; 2002. p. 960-92.
- Keizer D, van Wijhe M, Post WJ. Quantifying allodynia in patients suffering from unilateral neuropathic pain using von frey monofilaments *Clin J Pain*. 2007;23:85-90.
- Kim K J, Yoon YW, Chung JM, Comparison of three rodent neuropathic pain models. *Exp. Brain Res*.1997;113.
- Kim S H, Chung JM. An experimental model for al neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*. 1992;50:355-363.
- Kimura S, Kontani H. Demonstration of antiallodynic effects of the cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam on established diabetic neuropathic pain in mice. *J Pharmacol Sci*. 2009;110:213-7.
- Knabl J, Witschi R, Hosl K, Reinold H, Zeilhofer UB, Ahmadi S, et al. Reversal of pathological pain through specific spinal GABA A receptor subtypes. *Nature*. 2008;451:330-334.
- Kurvers HA, Jacobs MJ, Beuk RJ, Van den Wildenberg FA, Kitslaar PJ, Slaaf DW, et al. Reflex sympathetic dystrophy: evolution of microcirculatory disturbances in time. *Pain*. 1995;60:333-340.
- Lagrange F, Pénhourcq F, Matoga M, Bannwarth B. Binding of ketoprofen enantiomers in various human albumin preparations. *J Pharm Biomed Anal*. 2000;23:793-802.
- Lee BH, Yoon YW, Chung K, Chung JM. Comparison of sympathetic sprouting in sensory ganglia in three animal models of neuropathic pain, *Exp. Brain Res*. 1998;120:432-468.
- Lenz AF, Casey KL, Willis WD. *The human pain system*. Cambridge University Press. 2010:453-537.
- Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC. *Bonica's management of pain*, third edition. Philadelphia, Lippincot willams amp; wilkins. 2001;373-75.
- Lumpkin EA, Caterina MJ. Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature*. 2007;445: 858-865.
- Ma C, Zhang JM. *Animal models of pain*. Springer, Humana Pres. 2011;71-81.
- Ma W, Eisenach JC. Intraplantar injection of a cyclooxygenase inhibitor ketorolac reduces immunoreactivities of substance P, calcitonin gene-related peptide, and dynorphin in the dorsal horn of rats with nerve injury or inflammation. *Neuroscience*. 2003;121:681-90.
- Malmberg AB, Basbaum AI. Partial sciatic nerve injury in the mouse as a model of neuropathic pain: behavioral and neuroanatomical correlates, *Pain*. 1998;76:215-222.

- Martindale: The Complete Drug Reference, 35th Edition. Edited by Sean C Sweetman BPharm FRPharmS. Published by Pharmaceutical Press, London, UK, 2007.
- Matayoshi S, Jiang N, Katafuchi T, Koga K, Furue H, Yasaka T. Actions of brain-derived neurotrophic factor on spinal nociceptive transmission during inflammation in the rat. *J Physiol*. 2005;569:685-95. Epub 2005 Oct 6.
- Mauleón D, Artigas R, García ML, Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs*. 1996;52 Suppl 5:24-45; discussion 45-6.
- Maves TJ, Pechman PS, Gebhart GF, Meller ST. Possible chemical contribution from chronic gut sutures produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 1993;54:57-69.
- McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processes. *Pain*. 1994;59:9-43.
- Megan SK. Meloxicam, *Journal of Exotic Pet Medicine* 2006;15:281-283.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science*. 1965;150:971-9
- Melzack R. Pain: past, present and future. *Can J Exp Psycho* 1993;47:615-29.
- Merck Index. 31th Edition. Merck and Co Inc, USA, 2003.
- Merskey H, Bogduk N, editors. International association for the study of pain. IASP pain terminology. Classification of chronic pain. 2nd ed. IASP Press; 1994.
- Miranda HF, Puig MM, Dursteler C, Prieto JC, Pinardi G. Dexketoprofen induced antinociception in animal models of acute pain: synergy with morphine and paracetamol. *Neuropharmacology*. 2007;52:291-6.
- Miranda HF, Romero MA, Puig MM. Antinociceptive and anti-exudative synergism 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;26:373-82.
- Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Single dose oral meloxicam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD007552.
- Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain- consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2007;12:13-21.
- Möller KA, Johansson B, Berge OG. Assessing mechanical allodynia in the rats paw with a new electronic algometer. *J Neurosci Methods*. 1998;1:41-47.
- Möller KA., Johansson B., Odd-Geir Berge Assessing mechanical allodynia in the rat paw with a new electronic algometer *Journal of Neuroscience Methods*. 1998;84:41-47.
- Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D. A treatment algorithm for neuropathic pain. *Clin Ther*. 2004;26:951-56.
- Namaka M, Leong C, Grossberndt A, Klowak M, Turcotte D, Esfahani F, et al. A treatment algorithm for neuropathic pain: an update. *Consult Pharm*. 2009;24:885-902.

- Naruse T, Y Nishida , N Ishiguro . Synergistic effects of meloxicam and conventional cytotoxic drugs in human MG-63 osteosarcoma cells. *Biomed Pharmacother.* 2007;61:338-46. Epub 2007.
- Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand.* 2000;101:359-71.
- Nickel FT, Seifert F, Lanz S, Maihöfner C. Mechanisms of neuropathic pain. *European Neuropsychopharmacology.* 2012;22:81-91.
- Onal A, Parlar A, Ulker S. Milnacipran attenuates hyperalgesia and potentiates antihyperalgesic effect of tramadol in rats with mononeuropathic pain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007;88:171-178.
- Özyalçın NS, Arıcioğlu-Kartal F. Hayvanlarda kronik ağrı modellerinin değerlendirilmesi. *Ağrı.* 2002;14:14-25.
- Özyalçın SN, Koltka K, Uyar M. Akut ağrı genel bilgiler. Özyalçın SN (Editör). *Akut ağrı.* Ankara: Güneş Kitapevi; 2005. s.1-24.
- Pearce MS, Von Frey's pain spots. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:1317.
- Peter JP, Peter JB, Erich B, Manuel D. Evaluation of the safety, tolerability and efficacy of meloxicam tablets in the patients with osteoarthritis. *Clin Ther.* 1996;18:429-439.
- Radhofer S, Rabasseda X. Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile. *Drugs of Today.* 2000;36:55-76.
- Raffa R, Pergolizzi JV, Tallarida RJ. Analgesic combinations. *J Pain.* 2010;11:701-4.
- Raj PP, Ağrı taksonomisi. Erdine S (Editör). *Ağrı.* 3. Basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2007. s.19-25.
- Schmidt R, Schmelz M, Forster C, Ringkamp M, Torebjork E, Handwerker H. Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci.* 1995;15:333-341.
- Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990;43:205-218.
- Serpell MG, Thomson MF. Comparison of Piroxicam with placebo in the management of pain after total hip replacement. *Br. J. Anaest.* 1989;163:354.
- Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand.* 1999; (Suppl) 173:7-11.
- Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews* 1999;7:245-252.
- Sommer C, Schafers M. Painful mononeuropathy in C57BL/Wld mice with delayed Wallerian degeneration: differential effects of cytokine production and nerve regeneration on thermal and mechanical hypersensitivity. *Brain Res.* 1998;784:154-162.
- Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett.* 2004;361:184-187.

- Steiner AA, Li S, Llanos- Q J, Blatteis CM. Differential inhibition by nimesulide of the early and late phases of intravenous and intracerebroventricular-LPS-induced fever in guinea pigs. *Neuroimmunomodulation*. 2001;9:263-75.
- Szallasi A: Analgesia methods and protocols. Springer. 2010:155-158.
- Takahashi M, Kawaguchi M, Shimada K, Nakashima T, Furuya H. Systemic meloxicam reduces tactile allodynia development after L5 single spinal nerve injury in rats. *Reg Anesth Pain Med*. 2005;30:351-5.
- Tan E. Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Klavuzu. Nöropatik Ağrı Platformu. *Cortex İletişim Hizmetleri Yayınları*; 2009;12-22.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70:1630-5.
- Tuncer A, İpçi Y, Aslantaş A, Uluğöl A. Nöropatik ağrı: semptomları, deneysel modelleri, patogenezi, tedavisi. *İlaç ve Tedavi Derg* 2003;16:9-16.
- Tuncer S, Reislı R, Keçecioğlu M, Erol A. The effects of intravenous dexketoprofen on postoperative analgesia and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Ağrı*. 2010;22:98-102.
- Turner P, Johnston A. Clinical pharmacokinetic studies with lornoxicam. *PostgradMed J*. 1990;66:28-9.
- Tüzüner F, Alkış N, Aşık İ, Yılmaz AA. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1. Baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı; 2010. s.1713
- Uluğöl A. Nöropatik ağrı hayvan modelleri. 20. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 4-7 Kasım 2009 Manavgat, Antalya, Türkiye. *Kongre Özet Kitabı* s. 100-102.
- Uluğöl A. Ratlarda Nöropati Modelleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine Kitap Serisi*; 2012.s.118-122:
- Vissers KC, Geenen F, Biermans R, Meert TF. Pharmacological correlation between the formalin test and the neuropathic pain behavior in different species with chronic constriction injury. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006; 84:479-86.
- Von Frey M. Untersuchungen u̇ber die Sinnesfunctionen der menschlichenHaut. *Abhandl. Sachs. Ges. Wiss.* 1896;23:175-266.
- Wang LX, Wang ZJ. Animal and cellular models of chronic pain. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:949-965.
- Wang Z, Gardell LR, Ossipov MH, Vanderah TW, Brennan MB, Hochgeschwender U, et al. Pronociceptive actions of dynorphin maintain chronic neuropathic pain. *J. Neurosci*. 2001;21:1779-86.
- Wood JN, Boorman JP, Okuse K, Baker MD. Voltage-gated sodium channelsand pain pathways. *J Neurobiol*. 2004;61:55–71.
- Yentür EA. Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar. I. *Ağrı Bülten* 2006/1.

Yuan Y, Li SM, Mo FK, Zhong DF. Investigation of microemulsion system for transdermal delivery of meloxicam. *Int J Pharm.* 2006;321:117-23.

Yücel A, Çimen A. Nöropatik Ağrı: Mekanizmalar, Tanı ve Tedavi. *Ağrı.* 2005;17:5-13.

Zimmermann K, Leffler A, Babes A, Cendan CM, Carr RW, Kobayashi J, et al. Sensory neuron sodium channel Nav1.8 is essential for pain at low temperatures. *Nature.* 2007; 447: 855-858.

Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429: 23-37.