

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**RATLARDA İNTRAARTİKÜLER PARASETAMOL ENJEKSİYONUNUN
ARTRİT AĞRISINA ETKİSİ**

Dr. Oğuzhan ARUN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2009

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**RATLARDA İNTRAARTİKÜLER PARASETAMOL ENJEKSİYONUNUN
ARTRİT AĞRISINA ETKİSİ**

Dr. Oğuzhan ARUN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Altan ŞAHİN

ANKARA
2009

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca sağladığı olanaklarla huzurlu bir çalışma ve araştırma ortamı sağlayan ve her konuda destek veren çok değerli hocam Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ülkü AYPAR'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaştığı değerli anabilim dalı hocalarıma,

Eğitimimin en zorlu kısmı olan tezimin tüm aşamalarına özveri ile katkıda bulunan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Altan ŞAHİN'e,

Asistanlığım boyunca ve tezimin tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Özgür CANBAY ve Doç. Dr. Nalan ÇELEBİ'ye,

Laboratuvar çalışmasını keyif ve huzurla yapmamı sağlayan Sayın Dr. V. İlyas ONBAŞILAR ve tüm laboratuvar personeline,

Tezimin histopatolojik incelemesini büyük bir özveri ile değerlendiren Sayın Doç. Dr. Pergin ATİLLA'ya ve tüm laboratuvar çalışanlarına,

Çalışma ortamımızı daha yaşanabilir ve keyifli bir yer haline getiren bölüm arkadaşlarıma ve ameliyathane personeline,

Mesleki yaşantısı ile bana örnek olan ve bugün bulunduğum noktaya gelmemde katkısı olan dayım, Prof Dr. Ferhan ÖZMEN'e,

Bana her konuda, her zaman maddi ve manevi destek olan anneme, babama ve ablalarıma,

Bir parçası olmaktan mutluluk ve gurur duyduğum sevgili ERDOĞDU ailesine,

Çalışma hayatımda yaşadıklarımı en iyi anlayan ve sevgisiyle her zaman yanımda olan meslektaşım, mesai arkadaşım ve eşim Dr. Funda ARUN'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Arun, O., Ratlarda intraartiküler parasetamol enjeksiyonunun artrit ağrısına etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2009. Parasetamol ağrı ve ateş tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardan birisidir. Bu çalışmadaki amacımız ratlarda intra-artiküler carrageenan enjeksiyonu ile oluşturulan artrit sonrası intraartiküler parasetamol uygulamasının artrit ağrısına ve spinal c-Fos ekspresyonuna etkisini incelemektir.

Çalışmada 250-350 gr ağırlığında 20 adet erkek Sprague-Dawley rat kullanıldı. Tüm gruplarda intraartiküler enjeksiyonlar öncesi sevofluran kullanılarak anestezi sağlandı. İlaçlar sağ arka ekstremiteye uygulandı ve ölçümler her iki arka diz ekleminde yapıldı. Grup 1’de intraartiküler serum fizyolojik, grup 2’de intraartiküler %2’lik λ -carrageenan, grup 3’de intraartiküler %2’lik λ -carrageenan ve 1 saat sonra 400 μ gr intraartiküler parasetamol, grup 4’te ise intraartiküler %2’lik λ -carrageenan ve 1 saat sonra 400 μ gr intraperitoneal parasetamol uygulandı. İlaç uygulamasından 1 gün önce ve 4 ve 8 saat sonra lateral ve medial kollateral ligamanlar arasındaki mesafe olarak tanımlanan eklem çapları ölçülerek kaydedildi. Ratların hareketliliği, pati yüklenmeler ve eklem hareketleri inflamasyonu takiben 4. ve 8. saatte Buttler ve ark’nın kullandığı skalayla değerlendirildi. Çalışmanın diğer basamağında ratlar sakrifiye edildi ve omuriliğin L3- 4 segmentleri c-Fos boyanması için eksize edildi.

Parasetamol uygulamasının c-Fos ekspresyon şiddeti ve dağılım sonuçlarına göre artrit ağrısını azalttığı ortaya konmuş ve analjezik etkinlikte intraartiküler uygulama intraperitoneal uygulamaya göre daha etkili bulunmuştur. Ratların hareketliliği değerlendirildiğinde ise intraartiküler uygulama ile intraperitoneal uygulama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Literatürde parasetamolün antiinflamatuvar etkinliğinin olmadığına dair raporlar bulunmasına rağmen ratların eklem çapları değerlendirildiğinde intraartiküler parasetamol uygulamasının antiinflamatuvar etkinliğinin olabileceği gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Parasetamol; İntraartiküler; Carrageenan; Artrit; Ağrı

ABSTRACT

Arun, O. The effect of intraarticular injection of paracetamol on the arthritis pain in rats, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Thesis, Ankara, 2009. Paracetamol (acetaminophen) is one of the most common used medicine in the treatment of pain and fever. We examined the effects of intraarticular injection of paracetamol to the arthritic pain-related behavior and spinal c-Fos expression induced by carrageenan injection into the rat knee joint.

The study was performed with 20 male Sprague-Dawley rats weighing 250-350 gr. In all groups rats were sedated with sevoflurane before the intraarticular injection. Carrageenan and paracetamol were injected into the knee joint of the right hind limb and the measurements were done on both right and left knee joint. The drugs were injected into the knee joint as follows: In group 1 intraarticular saline, in group 2 intraarticular λ -carrageenan, in group 3 intraarticular λ -carrageenan and 400 μ g intraarticular paracetamol, in group 4 intraarticular λ -carrageenan 400 μ g intraperitoneal paracetamol. One day before and 4 and 8 h after the injection of drug the diameters of right and left knee joints that defined as the distance between lateral and medial collateral ligament regions were measured and recorded. Rat's motility, paw loading and joint mobility were assessed at the 4th and 8th hour of time after the inflammation occurred with the numerical comparative scale based on Butler et al. After sacrificing the rats the L3 and L4 spinal segments of the spinal cord were excised for the c-Fos assessment.

Our results showed that treatment with paracetamol diminished the arthritic pain according to the results of c-Fos expression intensity and distribution; and the intraarticular route of administration was found superior than intraperitoneal route for the analgesic efficacy. For the motility of rats, there were no statistically significant difference between the intraarticular and intraperitoneal route of administration. Although there are reports concerning that paracetamol have no antiinflammatory effect, according to our rats' knee diameter measurements, we suggest that intraarticular paracetamol administration might have an antiinflammatory effect.

Key Words: Paracetamol; Intraarticular; carrageenan; Arthritis; Pain

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER VE RESİMLER.....	ix
TABLolar.....	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Ağrı Tanımı	3
2.2 Ağrı Sınıflaması.....	3
2.2.1 Ağrının Süresine Göre Sınıflama Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	3
2.2.2 Oluşum Mekanizmasına Göre Ağrı Sınıflaması.....	4
2.2.3 Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflaması.....	7
2.3 Ağrının Algılanması.....	7
2.4 Ağrının Nöroanatomofizyolojisi.....	9
2.4.1 Nosisseptör ve Çevresi.....	9
2.4.2 Dorsal Boynuz Nöronal Sistemi	10
2.4.3 Nosisseptif Çıkıcı Sistemler	11
2.4.4 Talamokortikal Uzantılar.....	13
2.4.5 Spinal ve Supraspinal Antinosiseptif Sistemler Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	13
2.4.6 Serebral Korteks ve Ağrı Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	14
2.4.7 Dorsal Boynuz Kontrol Mekanizmaları	15
2.4.8 Glutamat NMDA Reseptörleri ve Nosisepsiyon.....	17
2.5 c-Fos ve Ağrıda Nöral Marker Olarak Kullanımı	19
2.6 Parasetamol.....	21
2.6.1 Tarihçe.....	21

2.6.2 Yapı ve Özellikler	21
2.6.3 Endikasyonlar ve Klinik Uygulamalar	22
2.6.4 Yan Etkiler.....	23
2.6.5 Etki Mekanizması	24
2.6.6 Farmakokinetik	26
2.7 Deneysel Ağrı Modelleri	27
GEREÇLER VE YÖNTEM	29
3.1 Deneysel Hayvanları	29
3.2 Deneysel Hayvanları Anestezisi	29
3.3 Artrit Oluşturulması	29
3.4 İnflamasyon Rat Eklemine Fonksiyonel Değerlendirilmesi	29
3.5 Gruplar.....	30
3.5.1 Grup 1	30
3.5.2 Grup 2.....	31
3.5.3 Grup 3.....	31
3.5.4 Grup 4.....	31
3.6 Spinal c-Fos Ekspresyonunun Değerlendirilmesi.....	31
3.7 Histopatolojik Değerlendirme	38
3.8 Deneysel Kullanılan İlaçlar	39
3.9 Deneysel Kullanılan Parametreler	39
3.10 İstatistiksel Analiz.....	39
BULGULAR	41
4.1 Histopatolojik Bulgular	41
4.1.1 Grup 1: İntraartiküler Salın.....	41
4.1.2 Grup 2: Carrageenan	42
4.1.3 Grup 3: Carrageenan + İntraartiküler Parasetamol	44
4.1.4 Grup 4: Carrageenan + İntraperitoneal Parasetamol.....	45
4.2 Klinik Bulgular	48
TARTIŞMA	53
SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

NSAİİ	Non-Steroidal Anti-inflamatuar İlaç
NMDA	N-Metil D-Aspartat
NO	Nitrik Oksit
IASP	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
CGRP	Kalsitonin Geni ile İlişkili Polipeptid
NS	Nosiseptif Spesifik
WDR	Wide Dynamic Range nöronları
AMPA	Amino-3-Hidroksi-5-Metil-İsoksazol
GABA	γ -Amino Butirik asit
CCK	Kolesistokinin
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
IP3	1, 4, 5 İnozitoltrifosfat
PKC	Protein Kinaz C
DAG	Diaçil Gliserol
IEG	Immediately Early Gene
ERG	Early Responce Gene
AP-1	Aktivatör Protein 1
COX	Siklooksijenaz
GC	Gri Cevher
BC	Beyaz cevher
OA	Osteoartrit
FDA	Food and Drug Administration

ŞEKİLLER VE RESİMLER

Şekil 2.2.1: Oluşum Mekanizmasına Göre Ağrı Tipleri.....	6
Şekil 2.3.1: Ağrının Algılanması.....	8
Şekil 2.3.2: Ağrının Algılanması.....	8
Şekil 2.6.2: Anilin Türevi Analjeziklerin Kimyasal Yapısı	22
Resim 3.1: Kullanılan Deney Hayvanları.....	32
Resim 3.2: Ratların anestezisi.....	33
Resim 3.3: İntraartiküler Enjeksiyon	34
Resim 3.4: Paraformaldehit ile transkardiyak perfüzyon.....	35
Resim 3.5: L3-4 segment eksizyonu	37
Resim 4.1.1: Salin Grubu.....	41
Resim 4.1.2: Salin Grubu	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.42
Resim 4.1.3: İntraartiküler salin + Carrageenan grubu.....	43
Resim 4.1.4: İntraartiküler salin + Carrageenan grubu.....	43
Resim 4.1.5: Carrageenan + İntraartiküler parasetamol grubu	44
Resim 4.1.6: Carrageenan + İntraartiküler parasetamol grubu	45
Resim 4.1.7: Carregeenan + İntraperitoneal parasetamol grubu	46

TABLolar

Tablo 3.4.1: Karşılaştırmalı Skala Skorlaması.....	30
Tablo 4.1.1: c-Fos İmmünreaktivitesi Gösteren Hücrelerin Dağılımı Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	46
Tablo 4.2.1: Tüm Grupların Eklem Çapları	47
Tablo 4.2.2: Tüm Gruplarda Rat Hareketliliği	49
Tablo 4.2.3: c-Fos ekspresyon şiddeti ve Doku Dağılımı.....	51

1. GİRİŞ

Artritik ağrı sık görülmesi, kötü fonksiyonel sonuçlara ve yaşam kalitesinde ciddi bozulmaya yol açabilmesi nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur (1). Artritik ağrı eklemde ait bir patoloji ile ortaya çıksa da çeşitli biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerden etkilenir. Bu yüzden günümüzde bu tür ağrıya yönelik farmakolojik ve farmakolojik olmayan pek çok tedavi stratejisi uygulanmakta ve bu konuda araştırmalar devam etmektedir.

Parasetamol (asetaminofen) ağrı ve ateş tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardan birisidir. Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlardan (NSAİİ) farklı olarak anti-inflamatuar etkisinin olmadığı düşünülse de, periferik prostoglandinlerin sentezi üzerindeki zayıf inhibitör aktivitesine ek olarak plazma proteinlerine düşük bağlanma oranı, yağda çözünür olması ve kan-beyin bariyerini geçmesi gibi biyokimyasal özellikleri, çeşitli insan ve hayvan çalışmalarında santral etkinliğine işaret eden özellikler olarak rapor edilmiştir (2,3,4). Yapılan bir diğer çalışmada NSAİD ve parasetamolün antinösetif etkisinin spinal NMDA reseptör etkileşimiyle ilgili olduğu ve bu etkinin spinal nitrik oksit (NO) mekanizmalarının inhibisyonunu içerdiği belirtilmiştir (5).

Eksitator aminoasitlerin nösetif iletimde oynadıkları temel rol değişik hayvan modellerinde ortaya konmuştur (6,7). Ağrılı uyarı sonrası spinal kordda hem glutamat hem de aspartat seviyelerinin arttığı saptanmıştır (8). Ayrıca artrit oluşumunu takiben mediyal artiküler sinirde glutamat miktarı da artmaktadır (9,10). Bütün bu çalışmalar glutamat ve reseptörlerinin inflammatuar ağrıda anahtar rol oynadıklarını ortaya koymaktadır. Parasetamolün olası etki mekanizmalarından birisi olarak spinal kordda Glutamat NMDA reseptörü ve substance P'yi antagonize ederek analjezik etki gösterdiği düşünülür. Bu etki aynı zamanda spinal nitrik oksit mekanizmaları üzerinde de inhibitör aktiviteye sahiptir (5,11,12).

Spinal seviyedeki c-Fos varlığı nösetif sürecin dolaylı bir işareti olarak kullanılan hücre içi olaylardan birisidir (14). Nöronal uyarı geçici ve hızlı bir c-Fos indüksiyonuna neden olur (15). Diz eklemi de dahil olmak üzere çeşitli periferik

bölgelerdeki inflamasyonun spinal kordun dorsal kökünde c-Fos uyarımına neden olduğu ortaya konulmuştur (16,17).

Lokal anestezipler, opioidler ve non-steroidal antiinflatuar ilaçlar gibi pek çok ilaç çeşitli endikasyonlarda intraartiküler olarak uygulanırken literatürde parasetamolün intraartiküler kullanımına ve etkinliğine ait herhangi bir yayına rastlanmamıştır.

Çalışmanın amacı ratlarda intra-artiküler cargeenan enjeksiyonu ile oluşturulan artrit sonrası intraartiküler parasetamol (Perfalgan®) uygulamasının artrit ağrısına etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRI TANIMI

Ağrı, Latince ‘poena’ (ceza, intikam, işkence) kelimesinden kaynaklanır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneğine (IASP: International Association for the Study of Pain) göre ağrı vücudun herhangi bir yerinde başlayan, organik bir nedene bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili hoş olmayan bir duygudur (18). Ağrı, doku hasarının bilinçsiz olarak farkına varılması şeklinde de tanımlanabilir (19). Merskey’e göre ise ağrı gerçekte mevcut olan veya potansiyel doku hasarı ile birlikte bulunan, hoş olmayan duysal ve emosyonel tecrübedir (20). Esener’e göre ağrı herhangi bir dokuda hasar oluştuğunda ortaya çıkan ve hastayı doktora getiren en önemli nedendir (21). Ertekin ise ağrıyı bedeninin bir köşesinden köken alan, hoş olmayan, kişiyi panik ve kaçış davranışına yönelten algılama olarak tanımlamıştır (22).

Normal fizyolojik koşullarda ağrı ve nosisepsiyon hoş olmayan bir algılama olarak görülse de amacı organizmayı zararlı bir saldırıdan korumak ve ilgili savunma mekanizmalarını ortaya çıkarmaktır (22).

2.2. AĞRI SINIFLAMASI

Geleneksel olarak ağrı, nosiseptif (doku hasarına yanıt olarak ortaya çıkar) veya nöropatik (sinir hasarına yanıt olarak ortaya çıkar) olarak kabul edilir. Bu ayrım terapötik bir yarar sağlar ancak bu model akut hasarda büyük oranda geçerli olmakla birlikte persistan hastalık durumunda kas-iskelet sistemi dışı pek çok faktörün ağrı (nosiseptif) yollarını içindeki aktiviteyi etkilediği açıktır. Yeni sınıflamalarda akut ve kronik ağrı birbirinden ayrılmış ve nosiseptif sistem içindeki fonksiyonel değişikliklerin ağrı ile ilgili semptom ve bulguların algılanmasındaki önemi vurgulanmıştır (23).

2.2.1. Ağrının Süresine Göre Sınıflama

2.2.1.1. Akut Ağrı: Daima nosiseptif nitelikte olup vücuda zarar veren bir olay varlığında doku hasarı ile başlayıp, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur. Neden olan lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet

açısından yakın ilişki bulunur. Bu tür ağrı tipik olarak şiddetle orantılı bir nöroendokrin stres yanıtla birlikte. Posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrı en sık rastlanan akut ağrı formlarındandır. Akut ağrı çeşitlerinin çoğu kendi kendini sınırlar veya tedavi ile birkaç gün ya da haftada geçer. Ancak iyileşmede bozukluk ve yetersiz tedavi nedeniyle ya da intermittan özellikteki ağrının devamlı olması nedeniyle bu süre 3-6 ayı aşarak kronik ağrı niteliği kazanabilir (19).

2.2.1.2. Kronik Ağrı: Akut hastalığın genel seyrinden daha uzun süren veya iyileşme için makul bir zaman geçtikten sonra da devam eden ağrı olarak tanımlanır (19). Kronik ağrı hem nosiseptif hem de nöropatik komponentler taşıyan, uyarıcı işlevi geçtikten sonra kişinin hayat kalitesini değiştiren, psikolojik mekanizmaların ve çevresel faktörlerin sıklıkla majör rol oynadığı bir tablodur. Kronik ağrısı olan hastalarda nöroendokrin stres yanıt baskılanmıştır ve belirgin uyku veya affektif bozukluklar eşlik eder; özellikle depresyon sıklıkla ön plandadır. Kas-iskelet sistemi bozuklukları, kronik visseral bozukluklar, periferik ve santral sistemi bozuklukları ve sinir sistemini invaze eden kanserler, kronik ağrının en sık rastlanan çeşitlerini oluşturur.

2.2.2. Oluşum Mekanizmasına Göre Ağrı Sınıflaması

2.2.2.1. Nosiseptif Ağrı: Latince *noci*, zarar veya zedelenme anlamındadır ve travmatik veya noksiyöz uyarıya nöral yanıtı tanımlamak için kullanılır. Nosisepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bir bütünüdür (21,24,26). Ağrı nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır (22). Nosiseptif ağrı, doku yaralanmasında uyarının nosiseptör adı verilen özelleşmiş sinir uçları ile alınıp santral sinir sistemine götürülmesi ile ortaya çıkar. Nosiseptörler periferik terminalleri ağrılı uyarılara hassas olan serbest sinir uçlarıdır ve tüm deri ve deri altı dokularında bulunur (21). Tüm nosiseptör uyarılar ağrı oluşturur ancak tüm ağrılar nosisepsiyondan kaynaklanmaz (19). Bu nedenle hastaların çoğu noksiyöz uyarı olmasa da ağrı deneyimi yaşayabilirler (19).

2.2.2.2. Nöropatik Ağrı (Nörojenik Ağrı): Sinir sisteminin herhangi bir bölümünün hasarı ve/veya disfonksiyonundan kaynaklanan ağrılara nöropatik ağrı denir (28). Dolayısıyla nöropatik ağrı periferik, santral ya da otonom sinir sisteminden

kaynaklanabilir ve kaynaklandığı bölgeye göre ‘santral kaynaklı nöropatik ağrı’ ya da ‘periferik kaynaklı nöropatik ağrı’ olarak sınıflandırılabilir (28). Ancak klinik olarak periferik ve santral nöropati keskin sınırlarla birbirinden ayrılamamaktadır ve zaman içerisinde periferik nöropatiler santralize olabilmektedir (28,16). Nöropatik ağrının nosiseptif ağrıdan en önemli farkı sürekli bir nosiseptif uyarının bulunmamasıdır (30). Nörojenik ağrı ise herhangi bir nöropati oluşturma şartı aranmaksızın periferik sinir yaralanması ile ortaya çıkan ağrıdır ve bu özelliği ile nöropatik ağrıdan farklıdır.

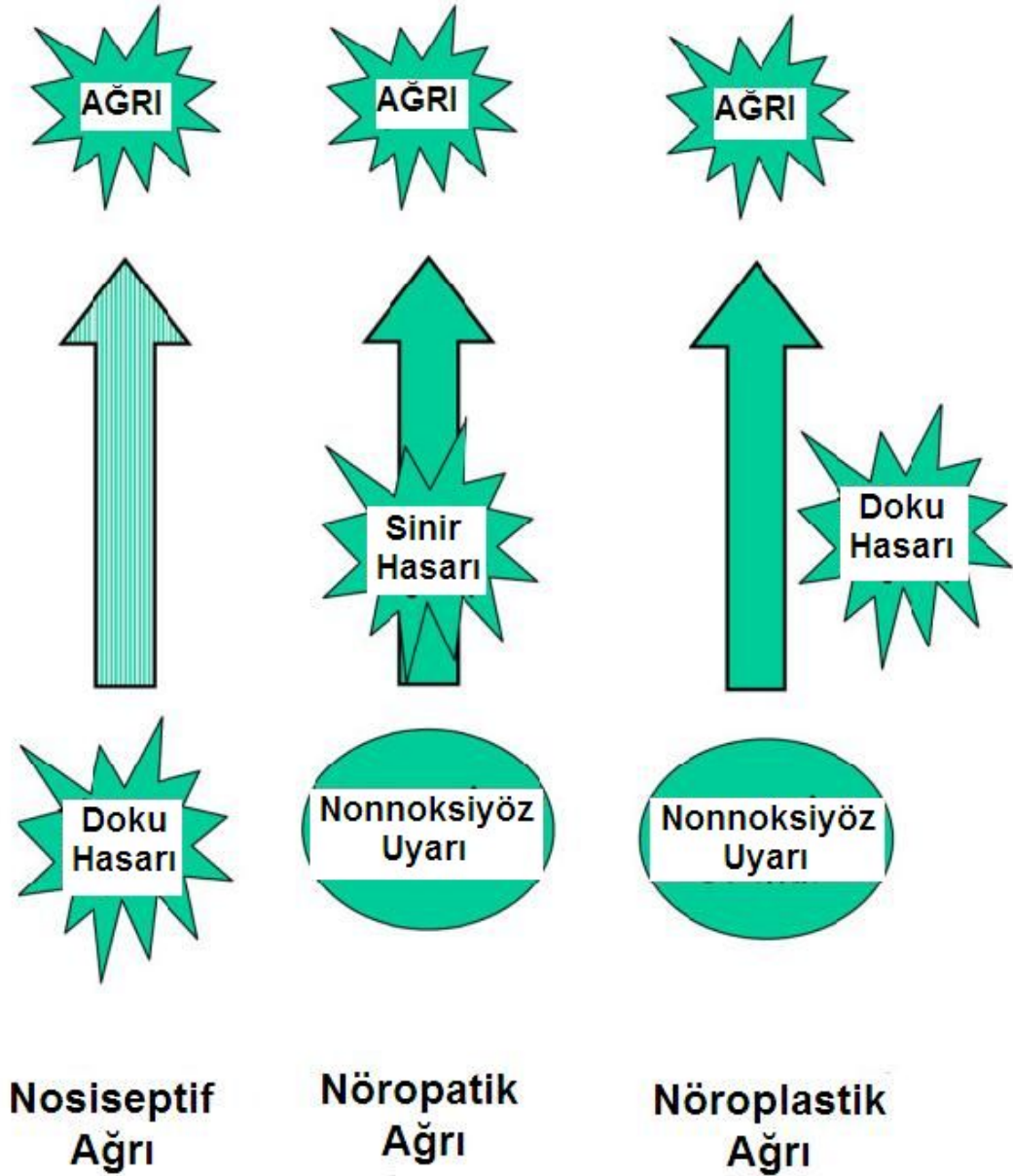
Nöropatik ağrı klinik olarak çeşitli şekillerde karşımıza çıkabilir. Ağrı hiçbir uyarın yokken spontan olarak ortaya çıkabilir. Hoş olmayan bir duygu (dizestezi), keskin, batıcı nitelikte, elektrik çarpması şeklinde ya da yanıcı tarzda hissedilip tariflenebilir. Uyarılara karşı değişmiş bir yanıt hali gözlenebilir. Ağrılı olmayan uyarılara ağrı yanıtı (allodini) ya da ağrılı uyarılara artmış veya abartılı ağrı yanıtı (hiperaljezi) ortaya çıkabilir. Sempatik sinir sistemi tutulumu varlığında otonomik disfonksiyona bağlı terleme bozukluğu, renk değişikliği ve deri atrofisi gibi değişiklikler de kliniğe eşlik edebilir. Bu değişikliklerin bulunduğu sendromlar daha önce ‘refleks sempatik distrofi’ ve ‘kozalji’ olarak tanımlanırken günümüzde IASP tarafından sırasıyla Kompleks Rejyonel Ağrı Sendromları I ve II olarak tanımlanmaktadır. Sinir kompresyonuna veya inflamasyonuna bağlı mononöropati, nevraljiler, diyabetik polinöropatiler ve deafferantasyon ağrısı nöropatik ağrı çeşitlerindedir (19,30).

2.2.2.3. Nöroplastik Ağrı (İnflamatuvar Ağrı): Daha persistan doku hasarına cevap olarak ortaya çıkan ve kas-iskelet sistemi hastalıkları ile en çok ilişkili ağrı tipidir (31).

2.2.2.4. Psikosomatik Ağrı (Psikojenik Ağrı): Anksiyete ve depresyon gibi psişik ve psikososyal sorun varlığında doku hasarı varmış gibi algılama olmaktadır. Ağrılı bir durum söz konusu olabilirse de asıl sorun psikolojiktir ve hastanın nörofizyolojik duyarlılığının artmasına bağlı önemsiz bir doku sorununun aşırı şekilde hissedilmesidir (32).

2.2.2.5. Deafferantasyon Ağrısı: Periferik ve santral sinir sistemi yaralanmaları sonucu somatosensöryel uyarı iletiminin merkezi sinir sistemine gidişinin kesilmesi ile ortaya çıkar. Brakiyal pleksus avülsiyonu, postherpetik nevralji, travmatik paraplejiler ve fantom ağrısı örnek olarak verilebilir.

2.2.2.6. Reaktif Ağrı: Vücudun çeşitli olaylara karşı bir reaksiyonu olarak motor ve sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkar. Miyofasyal ağrı sendromları ve refleks sempatik distrofiler örnek olarak verilebilir.



Şekil 2.2.1: Oluşum mekanizmasına göre ağrı tipleri. Kaynak 31'den uyarlanmıştır.

2.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflaması

2.2.3.1. Somatik Ağrı: Somatik ağrı, daha çok somatik sinir lifleriyle taşınan ağrıdır. Ani olarak başlar, keskindir, iyi lokalize edilir, batma, sızlama, zonklama tarzındadır. Sinir köklerinin yayılım bölgesinde algılanır. Genellikle travma, kırık, çıkık gibi durumlarda görülen ağrı somatik ağrı olarak isimlendirilir.

2.2.3.2. Visseral Ağrı: İç organlardan kalkan ağrılı uyarılar otonom sisteme ait afferent yollarla medulla spinalise taşınırlar. Visseral ağrı yaygın, lokalizasyonu güç, yansıyan tipte olabilir. Kimyasal iritanlar, organların ani gerilmesi, aşırı kasılmalar ve kan akımının azalması nedenler arasında sayılabilir. Kan basıncı ve nabız sayısında değişme, kas rijiditesi ve hiperestezi ile birlikte olabilir.

2.2.3.3. Sempatik Ağrı: Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkan damarsal kökenli ağrılar, kompleks bölgesel ağrı sendromları sempatik ağrıya örnek olarak verilebilir.

2.2.3.4. Periferik Ağrı: Kaslar, tendonlar veya bizzat periferik sinirlerin kendisinden köken alabilen ağrılardır.

2.3. AĞRININ ALGILANMASI

Ağrının algılanması periferde bulunan ağrıya hassas nosiseptörlerin aktivasyonu sonucu ya da hasar görmüş dokudan salınan mediyatörlerce oluşturulan uyarının medulla spinalise afferent transmisyonu ve buradan da dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere iletilmesiyle gerçekleşir (24,22,33). (Şekil 2.3.1)

Ağrı dört aşamada algılanır:

A.Transdüksiyon: Sinirlerin duyuşal uçlarında stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.

B.Transmisyon: İmpulsların sensoryal sinir sistemi boyunca yayıldığı aşama.

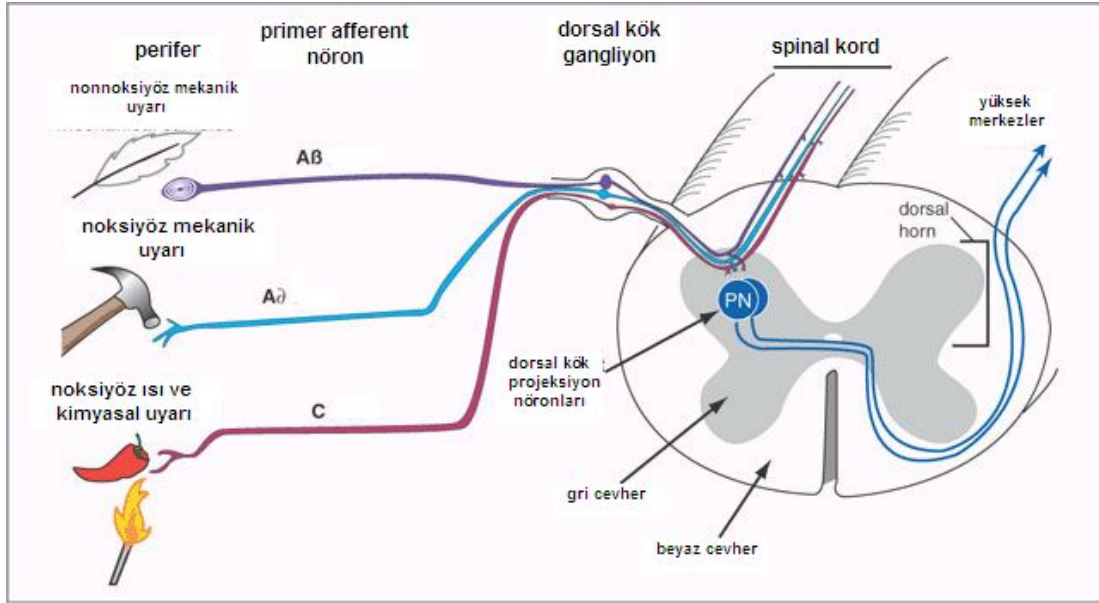
a. Primer sensoryal afferent nöronların elektriksel aktiviteyi spinal korda iletmesi.

b. Uyarının spinal kordda assendan ileti sistemi ile beyin sapı ve talamusa iletilmesi.

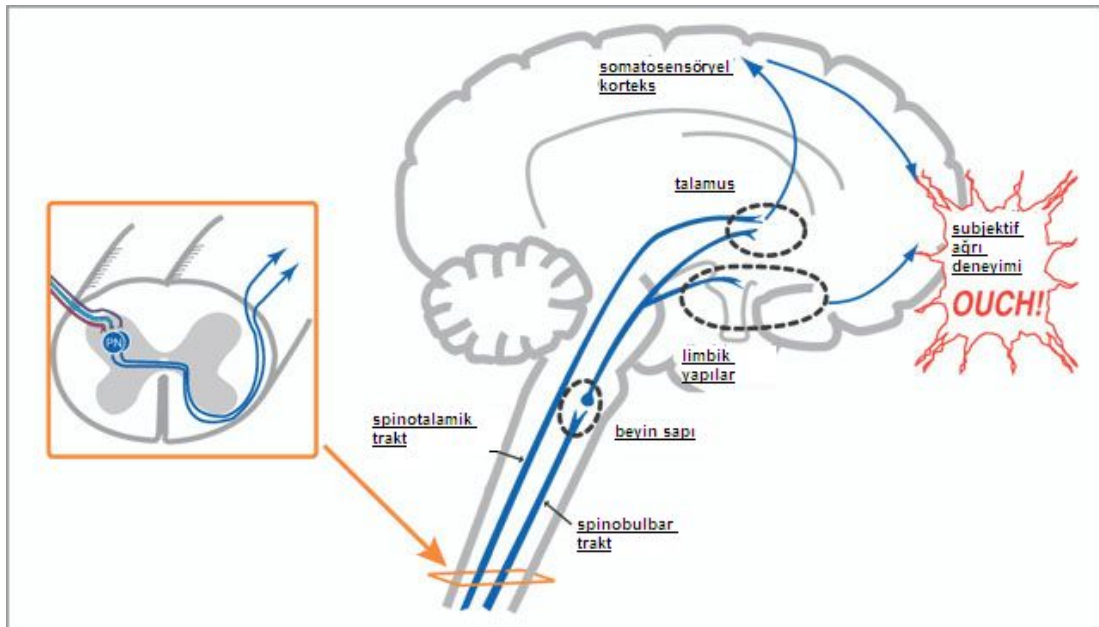
c. Talamokortikal projeksiyon.

C.Modülasyon: Nosiseptif transmisyunun nöral etkenlerle modifiye olmasıdır.

D.Persepsiyon: Kişinin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen uyarının algılandığı son aşamadır.



Şekil 2.3.1: Ağrının Algılanması: Ağrının algılanmasında uyarının medulla spinalise transmisyonu ve buradan da dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere iletilmesi



Şekil 2.3.2: Ağrının Algılanması: İmpulsların sensoryal sinir sistemi boyunca yayıldığı aşama olan transmisyon, modülasyon ve persepsiyon.

2.4. AĞRI NÖRO-ANATOMO-FİZYOLOJİSİ

Ağrının anatomo-fizyolojisi 4 başlık altında incelenebilir (22) (Şekil B1).

- A. Nosisseptör ve çevresi
- B. Omurilik dorsal boynuz nöronal sistemi
- C. Nosisseptör çıkıcı sistemler (afferent traktuslar, retiküler cevher ve talamus)
- D. Ağrılı uyarımları değiştiren, spinal ve supraspinal antinosiseptif sistemler.

2.4.1. Nosisseptör ve çevresi

Nosisseptörler hücre gövdeleri spinal ve trigeminal gangliyonlarda bulunan serbest sinir uçlarıdır. Tüm deri ve deri altı dokularda bulunan sinir uçları myelinsiz C lifleri ve myelinli A-delta liflerinin distal uzantılarından oluşmuştur ve aksonal sonlanmalar küçük kan damarları ve mast hücreleri kenarlarında sonlanır (22,35,36). Nosisseptörlerin ağrıyı iletmedeki sürekliliği A-delta ve C lifleriyle sağlanmaktadır. Nosisseptörlerin fonksiyonu; mekanik, kimyasal ve termal enerjiyi elektriksel sinyaller haline dönüştürmek, sonra da bu uyarının afferent lifler yoluyla medulla spinalise iletilmesini sağlamaktır (37).

A-delta liflerinin uçları çoğunlukla uyarının tipine göre termal ya da mekanik nosisseptörler adını alırlar. A-delta liflerindeki nosisseptörler eşik cevabına göre alt tiplere ayrılır. Tip I nosisseptörler aktivasyon için yüksek eşik değere sahipken tip II nosisseptörler düşük eşik değere sahiptir. Diğer bir grup A-delta tipi nosisseptör ise yalnızca şiddetli mekanik stimülasyona yanıt veren yüksek eşik değerli mekanoreseptörlerdir. A-delta liflerindeki mekanotermal nosisseptörlerin aktivasyonu ile keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı meydana gelir.

C liflerinin uçları olan nosisseptörler ise polimodal nosisseptör adını alırlar. Bu nosisseptörler şiddetli mekanik, kimyasal ve termal uyarılar ile aktive olurlar ve inflamasyonda olduğu gibi gecikmiş, yanıcı ve inatçı karakterdeki ağrıdan sorumludurlar (38,39).

Nosisseptörler ile bunların çevresindeki düz kaslar, kapillerler, efferent sempatik sinir uçları nosisseptörlerin mikro çevresini oluşturur. Nosisseptörler bazen mekanik uyarı gibi uyarılarla direkt yolla uyarılabildiği gibi bazen de potasyum, serotonin, histamin, prostaglandinler ve lökotrienler gibi 'algojenik madde' adı verilen endojen biyokimyasal maddelerle dolaylı olarak uyarılabirler (22,35).

Mekanik bir uyarının nosiseptörü direkt olarak uyarması, uyarının A-delta lifleri ile taşınıp ağrının ani ve erken şekilde algılanmasına neden olur. Zararlı mekanik uyarın bölgedeki dokuların hücre zarı bütünlüğünü bozarak bradikinin oluşumuna neden olur. Bradikinin nosiseptörü aktive edip çevre damarlarda vazodilatasyona neden olurken aynı zamanda prostaglandin oluşumuna neden olur. Bu arada trombositlerden salınan serotonin de hem nosiseptörü aktive eder hem de prostaglandin salımına katkıda bulunur. Zararlı uyarının neden olduğu hücre yıkımı ile potasyum iyonları serbestleşir ve nosiseptörleri aktive eder. Serotonin ve bradikininin hücre membranında fosfolipidlerle etkileşimi ile prostaglandinler ve lökotrienler serbest hale gelir (40). Öncü madde olan araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi ile siklik endoperoksitler ve bunlardan da prostaglandinler oluşur. Prostaglandinler hem nosiseptif duyarlılığı artırır hem de bölgesel vazodilatasyonu arttırarak daha çok algojenik madde birikimine neden olurlar. Duyarlı hale gelen nosiseptörlerden çeşitli nöropeptidler çevre dokuya salınır. Bunlardan özellikle P maddesi, nörokinin A ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) bölgesel ödem ve inflamasyonun başlamasına neden olur. P maddesi aynı zamanda mast hücrelerinden histamin salımına da neden olur.

2.4.2. Dorsal boynuz nöronal sistemi

A-delta ve C-lifleri ağrıyı periferden omuriliğin arka boynuzundaki ikinci nöronlara taşırlar. Omuriliğe girişte ikiye ayrılırlar ve birkaç segment yukarı ve aşağı seyrederek Lissauer Traktusu'nun bir kesimini oluştururlar. Bu liflerin akson kollateralleri de dorsal boynuz içine girer. Nosiseptif sinir uçlarının bu santral terminalleri, dorsal boynuz gri cevherinin marjinal zonu (lamina I) ile Substantia Gelatinosa (lamina II ve III) da yer alan nöronlar ile sinaps yaparlar. Bazı A-delta liflerinin uzantıları ise daha derinde lamina V hücrelerine ulaşırlar (41).

Dorsal boynuzda bulunan nöronlar 3 gruba ayrılır:

2.4.2.1. Projeksiyon Nöronları (santral geçiş hücreleri): Bu hücreler uyarıldıkları zaman meydana gelen sinyal ve impulslar anterolateral afferent sisteme geçer ve ağrı üst merkezlerce algılanır. Bu nöronlar bazı daha küçük ara nöronlar ile kontrol edilir. Projeksiyon nöronları başlıca 2 grupta incelenir. Lamina I'de yoğun olarak bulunan ve sadece A-delta ve C lifleri ile uyarılan projeksiyon nöronları '**nosiseptif spesifik**

(NS)' adını alır. Lamina I ve V'de bulunan ikinci grup projeksiyon nöronları ise hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden uyarı alan '**wide dynamic range (WDR)**' nöronlarıdır (42).

2.4.2.2. Lokal Eksitatör Ara Nöronlar: Bu nöronlar A-delta ve C liflerinden gelen ağırlı sinyalleri ve duyuşsal bilgiyi projeksiyon nöronlarına geçirerek bu nöronların uyarılmalarına neden olur (42).

2.4.2.3. İnhibitör Ara Nöronlar: Daha yüksek merkezlere ağırlı bilginin akışını düzenlemede önemli rol alırlar. A-beta grubu afferent liflerle uyarılırlar ve nosiseptif sinyallerin daha yüksek merkezlere iletilmesi önlenmiş olur. Ayrıca geniş çaplı liflerle uyarıldıklarında projeksiyon nöronlarında da inhibisyon oluştururlar (22).

Dorsal boynuzda ağırlı uyarıların üst merkezlere iletiminde başlıca iki nörotransmitter görev yapar. Bunlar glutamat ve nöropeptidlerdir (22,24,42). Glutamat, A-delta sinir uçlarından ve motor nöronlarla sinaps yapan afferentlerden salınan eksitatör bir aminoasittir (42,43). Dorsal boynuz nöronlarının yavaş eksitatör sinaptik yanıtı daha çok yinelenen uyarılarda gözlenir ve NMDA reseptörleri aracılığı ile oluşturulur. Hızlı eksitatör yanıtından ise kainat veya α -amino-3-hidroksi-5-metil-isoksazol (AMPA) reseptörleri sorumludur. Nosiseptif bilgiyi taşıyan ikinci nörotransmitter grubu ise nöropeptidlerdir. Özellikle C liflerinin uyarılması ile oluşurlar ve projeksiyon nöronlarında çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona neden olurlar. Bu nöropeptidler arasında P maddesi, nörokinin A, kolesistokinin ve CGRP örnek olarak verilebilir (22). C-liflerindeki nöropeptidler özellikle omuriliğe, ağırı olayını ve devamını bildirirken, periferdeki C-lifi ucundan da salgılanarak periferik dokunun bütünlüğünü korumaya ve savunmaya yönelik olayları tetikler (41).

Projeksiyon nöronları üzerine özellikle beyin sapı üzerinden inisi nöronal bağlantılar gelir ve sinaps yaparlar. Bu inisi bağlantılar bu nöronlar üzerinde antinosiseptif kontrolü sağlamaya yönelik çalışırlar.

2.4.3. Nosiseptif Çıkıcı Sistemler

Hem WDR hem de NS projeksiyon nöronlarının aksonları omuriliğin ön beyaz komissüründe çaprazlaşırlar ve spinal kordun anterolateral kolonunda yükselerek

ilerlerler. Talamusa çıkan aksonların %50'ni WDR, %30'unu NS ve kalan kısmı ise derin doku uyarısı ile aktive edilen aksonlar oluşturur (35). Nosisseptif çıkıcı sistemde bulunan yollar ve temel özellikleri şöyledir:

2.4.3.1. Spinotalamik Yol: Omurilikteki nosisseptif yollar arasında en önemlisidir. Lamina I, V ve VII nöronlarından köken alır, orta hattı geçer, anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve spinal kordun karşı tarafında talamusun ventral posterolateral çekirdeğinde sonlanır. Bu lifler ağırlı impulsları en hızlı ileten liflerdir. Bu yol ağrının yer, şiddet ve zaman gibi özellikleri ile algılanmasını sağlar. Uyarımı ağrı algısına, blokajı ise lezyonun karşı tarafında ağrı yitimine yol açar. Talamustan postsantral girusa spesifik olarak ulaşır. Talamusun anterolateral çekirdeğine ulaşan liflerin taşıdığı impulslar daha çok sensoryal uyanmayı sağlayıcı nonspesifik limbik ve kortikal etkilenme meydana getirirler. Ayrıca talamusun bu intralaminar çekirdeğine spinoretiküler lifler de ulaşır ve ağrıya karşı kortikal ve subkortikal dikkati sağlarlar (41,44,45).

2.4.3.2. Spinoretiküler Yol: Anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve çaprazlaşmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Bulbus ve poststaki retiküler çekirdek gruplarına ulaşır veya kollateraller verirler. Liflerin bir kısmı talamusun intralaminar çekirdeklerine ulaşır. Bir kısım kollateraller de karşı yarıya geçer ve bilateral innervasyon sağlar. Acı yolağı olarak da isimlendirilir. Ağırlı impulsların lokalizasyonu ve özgüllüğü ile ilişkili olmaktan çok korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel bir alarm hali yaratmakla görevlidir (41,44,45).

2.4.3.3. Spinomezensefalik Yol: Lamina I ve V nöronlarının aksonlarından oluşur ve mezensefalik periakuaduktal gri cevhere dek yükselir. Spinoparabrakial yol üzerinden amigdalanın parabrakial çekirdeklerine (limbik sistemin temel parçası) projekte olur. Bu yolun periakuaduktal bölgeye bağlantı yapması nosisepsiyon açısından çok önemlidir, çünkü burada analjezik etki sağlayan enkefalinerjik nöronlar vardır (22,35). Ayrıca bu bölge hipotalamus, limbik sistem ve korteks ile bağlantılıdır (35,46). Periakuaduktal gri cevher, antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biri gibi görünmektedir. Bu nedenle buraya özel bir nosisseptif spinomezensefalik yolun bağlanması belirli bir fizyolojik anlam taşımaktadır (41,44,45).

2.4.3.4. Servikotalamik yol: Lateral servikal çekirdeğin nöronlarından oluşur. Servikal çekirdek lamina III ve IV'deki nosiseptif nöronlardan girdi alır. Çoğu medial lemniskusun içerisinde talamusa ulaşır. Bir kısmı omuriliğin dorsal kordonundan (geniş çaplı, miyelinli liflerle birlikte) medullanın kuneat ve grasilis çekirdeklerinde sonlanırlar (22,47).

2.4.3.5. Spinohipotalamik yol: Lamina I, V, ve VII'deki nöronların aksonlarından oluşur. Retiküler formasyonda sinaps yapmayan yeni tanınmış bir yoldur. Direkt olarak supraspinal otonom kontrol merkezlerine projekte olur ve karmaşık nöroendokrin ve kardiyovasküler yanıtları aktive eder (22,47).

Dorsal funikulus ve spinoservikal traktuslar da ağrılı sinyalleri götürebilme yeteneğine sahiptir. Fakat birinci derecede önem taşımazlar, ihtiyaca göre devreye girerler. Örneğin ağrı cerrahisinde anterolateral traktusun kesilmesine rağmen bir süre sonra ağrı yeniden algılanabilmektedir (41).

2.4.4. Talamo-kortikal uzantılar

Yükselen ağrı yolağının üçüncü sıra nöronları talamustan köken alırlar ve kortekse uzantı verirler. Lateral talamik çekirdeklerden çıkan nöronlar primer somatosensöryel kortekse uzanır ve ağrılı uyarıların özellikleri ile lokalizasyonlarının bilinmesini sağlar. Intralaminer ve mediyal nükleer sahalardan çıkan nöronlar ise anterior singulat girusa uzantı verir ve ağrının emosyonel komponenti ile ilgilidir.

2.4.5. Spinal ve Supraspinal Antinosiseptif Sistemler

Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı impulslara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinerjik ve monoaminerjik bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir (41,44,45). Antinosiseptif inisiyasyon yolları serotonin ve noradrenalin gibi nöromediyatörler aracılığıyla ya da substantia gelatinosa'daki kısa aksonlu enkefalinerjik ara nöronların aktivasyonu ile dolaylı olarak antinosisepsiyon yaparlar. Bunlar üç grupta incelenebilir:

A-Mezensefalik periakuaduktal gri cevherde yer alan enkefalinerjik nöronlar. Bunlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantı içindedir. Mezonsefalonda, Sylvius kanalının çevresine yerleşmiş nöronların bulunduğu periakuaduktal gri cevherden başlayan yol, bulbustaki retiküler formasyona giderek nükleus rafe magnus ve nükleus retikularis gigantosellüleristeki serotoninerjik nöronlarla sinaps yapar. Böylece diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalin nöronları bulbustaki

serotonerjik nöronları uyarır. Buradan kalkan uyarılar da inhibisyon oluşturur ve supraspinal inhibisyondan sorumludur (41).

B-Retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlayıp, medulla spinalis arka boynuzunda sonlanan noradrenerjik nitelikteki liflerdir. Bunların temel nörotransmitteri noradrenalindir. Bu yolların başlangıcındaki opioid reseptörlerinin aktivasyonu ile supraspinal analjezi elde edilir.

C-Antinosiseptif spinal segmental mekanizmada özellikle spinal yerleşimli enkefalinergic nöronlar rol oynar. Dimorfin taşıyan nöronlar bu bölgede yoğundur. Lokal enkefalinergic nöronlar hem C-lifleri hem de delta liflerinden gelen kollateraller ile uyarılırlar ve böylece hem presinaptik hem de postsinaptik olarak projeksiyon nöronunda inhibisyon meydana getirirler. Spinal enkefalinergic nöronlar ayrıca serotonin ve noradrenalin taşıyan inisiyör sistemlerin eksitasyonu ile de primer afferent sinapslar üzerinde inhibisyon meydana getirirler (41).

Tüm bu monoaminerjik ve enkefalinergic antinosiseptif etkiler; hücre düzeyinde, lamina I ve II'de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde K^+ iyonu membran iletkenliğinin artması ve hiperpolarizasyon oluşması ile ortaya çıkar (22,47). Ayrıca GABA da genel inisiyör nörotransmitter olarak antinosiseptif mekanizmalara katılır. Somatostatinin de inisiyör etkileri olduğu gösterilmiştir. Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon en çok GABA ve kısmen de enkefalin ile gerçekleştirilirken daha uzun süreli inhibisyon daha çok endorfin ve kısmen de enkefalin ve somatostatin ile oluşturulur (39,41).

2.4.6. Serebral Korteks ve Ağrı

Değişik beyin sahalarının ağırlı uyarılarla aktive olduğu düşünülmektedir. Bu bölgeler talamus, putamen, ve serebellum gibi subkortikal bölgeler ve suplementer motor korteks, anterior singulat korteks ve anterior insular korteks gibi serebral kortikal bölgelerdir. Ağrı olayında serebral korteksin görevi tam olarak anlaşılamamıştır. Ağrıyla ilgili olayların kompleks oluşu ve beyin alanları arasındaki bağlantılara rağmen nadiren özel beyin alanlarının birebir aktivasyonunun ağrı deneyimiyle ilişkisi vardır (49). Serebrumda ağrı ile ilgili bölümler 1 ve 2. duysal alanlar, frontal lob (özellikle 9 ve 12. alanlar) ve posteriyor parietal bölgeler ile beynin bu bölümlerini birbirine bağlayan assosiasyon lifleridir. Birinci duysal alan

(post-santral girus) özellikle hızlı ağrının somatotopik örnek içinde temsil edildiği yerdir. Bu bölgenin lezyonlarında diğer duyu tiplerinde bozulma ile birlikte hipoaljezi ortaya çıkabilir. Bu kortikal bölgenin ağrının diskriminatif boyutu ile ilgili olduğu, posterior pariyatal ve frontal bölgelerin ise ağrının sembolizasyonu ile ilgili olduğu söylenebilir. Frontal lobun 9 ve 12. alanları ile talamus arasındaki ilişkilerin kesilmesi halinde ağrılı uyarılar yine algılanabildiği halde, kişi bunlardan yakınmaz, ağrı ile birlikte görülen affektif reaksiyonlar ortadan kalkar. Bunun yanı sıra şiddetli kişilik değişimleri görülür. Kültürel değerler, anksiyete, dikkat, telkin ve geçmiş deneyimler gerek ağrı eşiğini ve gerekse ağrıya karşı reaksiyonları saptayan önemli etmenlerdir. Ağrı olayındaki ilişkilerin bir kısmının kortikal mekanizmalar ile ortaya çıktığı ve özellikle frontal lobun bu üst düzeydeki işlevlerde rol aldığı düşünülmektedir (39,41,45).

2.4.7. Dorsal Boynuz Kontrol Mekanizmaları

Bir doku zedelenmesi olduğunda ortaya çıkan ağrı her zaman aynı kalite ve yerleşimi göstermez. Öncelikle çok kısa süreli keskin bir ağrı duyulur. Bunu daha az lokalize olan, yayılan ve daha uzun süre devam eden ikinci bir ağrı ve hiperaljezi dönemi izler. Bu durum özellikle derin doku zedelenmelerini takiben görülür. Eğer ağrıyı ortaya çıkaran durum devam ediyorsa ve bir patolojik ağrı durumu ortaya çıkmış ise bu durum günlerce hatta aylarca devam edebilir. Patolojik ağrı ortaya çıkana kadar dorsal boynuz ulaşan bir afferent sinyal periferden gelen diğer sinyaller (C ve A-beta) ve beyinden aşağı inen impulslarla birlikte değerlendirilir ve buna göre yeni bir organizasyon oluşur. Üçüncü döneme girildiğinde yani patolojik ağrı ortaya çıktığında olayın periferle ilişkisi kalmaz ve dorsal boynuz hücreleri ile santral sinir sisteminin başka hücreleri arasındaki mekanizmalarla ağrı olayı devam eder. Bu olayda 3 farklı dorsal boynuz nosisepsiyon mekanizması bulunur (39,41,44,45).

2.4.7.1. Hızlı Kapı Kontrolü

Periferden gelen doku zedelenmelerine karşın gelişen çok hızlı ve çok kısa süreli bir etki mekanizmasıdır. Afferent liflerden gelen nosiseptif olan ve olmayan impulsların çok kısa süreli olarak dorsal boynuzda entegrasyonu ve kontrolünü sağlar. A-delta lifleri ve diğer geniş çaplı afferentlerle gelen uyarılar sonucu terminal uçlarda glutamat serbest bırakılıp glutamat ile projeksiyon nöronlarına ilk ağrılı sinyaller

ulaştırılır ve beyin ağrılı olayı algılar. Periferdeki ağrının algılanmasından sonra A-delta ve C-liflerinden gelen impulslar ile beraber A-beta liflerinden gelen impulsların karşılıklı etkileşimi başlar. Hızlı ileti yapan geniş çaplı liflerin aktivasyonu daha önce ve yoğun olarak projeksiyon nöronlarını inhibe ettiği için ağrılı impulsların sürekliliği kesilir. Burada periferik ağrılı olaydan haberdar olduktan sonra supraspinal inisiyör ve hızlı etki eden aminoasit transmitterlerin salgılanması ile de ağrı kontrol edilir. En çok serotonin, noradrenalin ve GABA gibi inhibisör transmitterler etkili olur (41,44,45).

2.4.7.2. Yavaş duyarlılık kontrolü

Akut doku zedelenmesinden sonra dorsal boynuz projeksiyon nöronlarında daha geç beliren ve daha uzun süren bir nosiseptif eksitabilite artışı ortaya çıkar. Bu sürecin önemli bir özelliği de hasarlanmış yerin uzağından gelen ve ağrılı olmayan uyarılara da dorsal boynuz nosiseptif hücrelerinin yanıt vermesidir. Yani bu hücrelerin hem reseptif alanı genişlemiş hem de modalite (yanıtlarında değişme) özelliği artmıştır. Bu fenomen klinik olarak derin doku zedelenmesinde o bölgenin dışına geniş olarak yayılan yavaş başlangıçlı duyarlılığın karşıtı olabilir ve sekonder hiperaljezi olarak ifade edilir. Bu dönemde egemen olan afferent girdiler C-liflerinin santral uçlarından sağlanır ve yavaş etkili nöropeptid transmitterler devamlı olarak santral geçiş hücrelerini eksite ederler. Bunlar arasında P maddesi, nörokinin A ve kolesistokinin (CCK) sayılabilir. Nöropeptidlerin meydana getirdiği uzamış depolarizasyonun yanı sıra A-delta ve beta liflerinden gelen glutamat ile dorsal boynuz nöronlarındaki postsinaptik reseptör olan NMDA-reseptörleri devamlı olarak uyarılır. Projeksiyon nöronlarındaki uyarılabilirlik artışı o düzeye gelir ki, kendi reseptif alanları dışından gelen kollateral geniş çaplı liflerdeki impulslarla da aktive olurlar ve sonuçta hiperaljezik alan genişlemiş olur. Bu duruma karşı antinosiseptif mekanizma ağırlıklı olarak enkefalin, endorfin ve somatostatin gibi yavaş ve uzun etkili suprasegmental ve segmental spinal nöronal sistemler ile karşılanmaya çalışılır. Bu hipereksitabilite hali morfin ve benzeri ekzojen opioidler ile giderilebilmektedir. Bu dönemde ağrılı bölgeye karşı spinal fleksör refleksler artar, çizgili kaslarda tonik kasılmalar meydana gelir. Bu dönemde sinir sistemi daha az lokalize ve daha az keskin bir zamanlama ile ağrı için yeniden organize olmuştur (41,44,45).

2.4.7.3. Uzamış Bağlantı Kontrolü

Periferik sinirler ya da dorsal kökler kesilirse kesi yerinden dorsal boynuza doğru yavaş nöronal eksitabilite ve nöronal metabolik değişimler meydana gelir. Bu etkiler afferentlerin sonlandığı hücrelerde çoğu kez ara nöronlarda gözlenir. Bir dorsal kök veya aynı segmente ait sinirin kesilmesinden sonraki günlerde presinaptik ve postsinaptik inhibisyon mekanizmaları inhibe olur ve sonuç olarak projeksiyon hücrelerinde çok belirgin eksitabilite artışı olur. Daha önce kendisini etkilemeyen uzak alanlardaki sağlam kalan afferentlerden gelen ağrısız uyarılarla bile nosiseptif aktivasyon oluşur. Bu yavaş değişimleri tetikleyen mekanizma tam bilinmemekle birlikte, kesilen sinirlerin santral uçlarından akan bazı biyoşimik maddelerin etkisi ile olabileceği düşünülmektedir. C-lifi santral uçları bu konuda sorumlu tutulur. Giderek periferik afferent girdilerden bağımsız olarak projeksiyon nöronları ve diğer supraspinal (talamus gibi) nöronal sistemlerden spontan ağırlı yanıtlar gelmeye başlar.

Projeksiyon nöronlarında eksitabilite artışı ve metabolik değişmelerin oluşmasında taşıkininlerin ve bunların postsinaptik reseptörlerinin önemli rol oynadığı öne sürülmektedir (39,41,45).

2.4.8. Glutamat NMDA Reseptörleri ve Nosisepsiyon

Glutamat beyinde en çok bulunan eksitator amino asit nörotransmitterdir ve etkisini iyonotropik ve metabotropik glutamat reseptörlerini uyararak ortaya çıkarır (50,51). İyon kanalları ile eşleşmeli iyonotropik glutamat reseptörleri N-Metil-D-Aspartik asit reseptörleri (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit (AMPA) ve kainat reseptörleri olarak sınıflandırılırlar (52). Metabotropik glutamat reseptörleri ise G proteinleri ile eşleşmeli olan ve göreceli olarak daha yeni glutamat reseptörleridir (mGlu) ve 8 farklı alt tipi tanımlanmıştır. Bu 8 farklı alt tip amino asit dizilişleri, etkileri ve farmakolojik özellikleri göz önüne alınarak 3 grupta incelenir (53). NMDA reseptörleri glutamat reseptörlerinden en fazla incelenmiş olanıdır ve glutamatın bu reseptörlere affinitesi oldukça fazladır (46).

NMDA reseptörleri daha çok beyin korteksi, hipokampus, striatum ve amigdalada bulunurlar ve postsinaptik yerleşim gösterirler. Bir kanal proteini (katyon veya Ca^{++} /

Na^+) ile kenetlenmiş olan reseptörde glisin ve poliamin bağlanma yeri, voltaj bağlı Mg^{++} bağlanma yeri, fensiklidin ve benzeri maddeleri bağlayan fensiklidin bağlanma yeri bulunur.

NMDA reseptör alt tipleri L-glutamat, L-aspartat ve L-homosistein gibi birçok endojen agonist tarafından aktive edildiğinde medulla spinaliste multisinaptik nosiseptif iletim ve nöronal plastisite ile ilgili süreçler ortaya çıkar (54). Spinal nosiseptif işlemden nonNMDA reseptörleri refleks cevapların oluşumunda rol alırken NMDA reseptörleri wind-up, kolaylaştırma (fasilitasyon), periferal reseptif alanların genişlemesi ve santral duyarlılık artışı gibi olayların modülasyonunda rol alırlar. NMDA reseptör antagonistleri nosiseptif refleksleri ve dorsal boynuz nöronlarının zararlı uyarılara karşı akut yanıtlarını etkilemezken, kronik ağrı modellerinde zararlı uyarılara karşı olan yanıtları bloke edebilirler.

Anatomik ve immunohistokimyasal çalışmalar glutamatın spinal nosiseptif süreçte önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Substantia gelatinosada çok sayıda glutamat bağlanma alanları bulunması, primer afferent terminallerde glutamat ve aspartat varlığının gösterilmesi ve primer afferentlerin elektriksel ve kimyasal olarak uyarılmasıyla dorsal boynuzdan glutamat salımının gösterilmesi bu çalışmalara örnek teşkil eder (54).

NMDA reseptörü voltaja duyarlı bir iyon kanalıdır ve uyarıldığında nöron içine Ca^{++} geçişi olur. Hücre içi Ca^{++} artışı fosfolipazları uyararak diaçilgliserol (DAG) ve eikozanoidlerin oluşumuna ve inositol 1,4,5 trifosfat (IP_3), protein kinaz C (PKC) ve yapısal nitrik oksit sentaz (NOS) aktivasyonuna neden olur (54). NMDA reseptör aktivasyonuna bağlı hücre içi cGMP artışı nitrik oksit (NO) üretimi aracılığı ile olur (54). Serebellum, hipokampus ve santral sinir sisteminin değişik bölgelerinde NMDA reseptör aktivasyonu ile NO arasındaki ilişki çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur (55). İnflamasyon, sinir hasarı ve C liflerinin yoğun aktivasyonundan sonra görülen spinal duyarlılık artışı ya da hiperaljezide medulla spinalisteki NMDA reseptörlerinin rolü vardır ve bu etkide NO aracılık etmektedir. NMDA reseptör agonistleri intratekal verildiğinde doza bağlı hiperaljezi yanıtı oluşmuş ve bu hiperaljezi bir NMDA reseptör antagonisti olan AP5 (56,57), NOS inhibitörleri (57,58,59,60) ve metilen mavisi (61) ile inhibe olmuştur.

2.5. c-Fos ve AĞRIDA NÖRAL MARKER OLARAK KULLANIMI

c-Fos geninin transkripsiyonu ilk kez 1984 yılında Greenberg ve Ziff tarafından büyüme faktörleri ile stimüle edilen fibroblastlarda gösterilmiştir (62). c-Fos geninin transkripsiyonu, hücreleri etkileyerek büyüme ve farklılaşmayı sağlayan çok sayıda etken tarafından hızla fakat geçici olarak sağlanır (63). Bu yüzden c-Fos geni hücrede herhangi bir uyarana karşı ilk yanıt veren genlerdendir (Immediate-Early Gene, IEG veya Early Responses Gene, ERG). Bu gruba giren genler hücre büyümesi, çoğalması, farklılaşması ve hücrenin programlı ölümü ile ilgili transkripsiyon faktörleridir (64,65).

IEG grubundan olan c-Fos geni çekirdeksel bir transkripsiyon faktörüdür ve nükleer üçüncü ulak veya hücresel işlevler yönünden ana anahtar (cellular master switch) olarak değerlendirilmektedir (66,67). Bir diğer tanımlama ile çekirdeksel protoonkogen olan c-Fos hücre çoğalması ve farklılaşması sırasında gen ekspresyonunun aşamalı olarak düzenlenmesi ile ilgilidir (68). Fos proteinleri bu c-Fos geninin ürünü olan çekirdek proteinleridir.

Fos proteinleri yine bir IEG olan c-jun geninin ürettiği Jun proteinleri ile birlikte transkripsiyon faktör kompleksi Aktivatör Protein-1'in (AP-1) komponentlerindendir (69). AP-1; Fos proteinleri (c-Fos, Fos B, Fra 1 ve Fra 2), Jun proteinleri (c-Jun, Jun B ve Jun D) ve bazı ATF proteinlerinden (ATFa, ATF-2 ve ATF-3) oluşmuştur (70,71,72). AP-1 kompleksinin üyeleri çoğalma, farklılaşma, programlı ölüm ve onkojenik transformasyon gibi çok sayıda hücresel süreçlerle ilgili olan değişik gen ekspresyonlarını modüle ederler (73,74,75).

c-Fos transkripsiyonu çok çeşitli mitojenler ve farklılaşmayı sağlayan maddeler tarafından uyarılabilir ve bağımsız olarak yeni protein sentezi meydana getirir. Bu yüzden bu tür genler protoonkojenler ve bunların ürünü olan proteinler de onkoprotein olarak adlandırılırlar. Fos proteinlerinin kanser gelişimine katkısı olduğu bilinmektedir (76). Ancak protoonkojenler yalnız kanser gelişimi ile birlikte değildir, normal büyüme ve farklılaşmayı da düzenlerler.

Tüm AP-1 proteinleri büyüme faktörlerine hücresel yanıtın düzenlenmesinde rol alırlar. c-Fos protoonkojeninin büyüme faktörleri tarafından oluşturulan uyarıların hücre dışı ortamdan hücre çekirdeği içine iletilmesinde temel rol oynadığına inanılmaktadır.

c-Fos hücrelerin hücre dışı değişikliklere vereceği yanıtın büyüklüğünü saptamada da fonksiyonel bir gösterge olarak yaygın bir şekilde kullanılır (77).

c-Fos bazı uyarı çeşitlerini takiben ilgili nöron topluluklarının çekirdeklerinde Fos proteinlerini uyarır (78). Bu yüzden c-Fos gibi IEG'lerin ekspresyonunun merkezi sinir sisteminde nöronal aktiviteyi yansıtan bir model olduğu düşünülür ve nöronal aktivite göstergesi olarak kullanılırlar (79-82). Bu özelliğinden hangi etkinin, merkezi sinir sistemindeki hangi nöronlarda aktivite değişikliği yaptığının saptanmasında yani nöronal haritalama yönteminde yararlanılır (83-85).

Son yıllarda c-Fos ekspresyonu nosisepsiyonun nöral temelini incelemesinde önemli bir araştırma aracı haline gelmiştir. c-Fos mRNA'nın northern blot analizi ve in situ işaretlenmesi ve Fos proteinlerinin immünohistokimyasal olarak işaretlenmesi santral sinir sistemindeki nosiseptif işlemlerin noninvaziv şekilde araştırılmasına olanak sağlamıştır. c-Fos ekspresyonunun görüntülenmesi nosiseptif işlemler sırasında aktive olan nöronal bölgelerin anatomik olarak kaydedilmesine olanak sağlamış ve böylece pek çok analjezik ilacın ve endojen analjezik sistemin etki yerinin saptanması mümkün olmuştur.

Noksiyöz uyarı sonrası c-Fos ekspresyonu gözlenen spinal nöronlar tipik olarak primer nosiseptif afferent liflerin terminal sahalarına karşılık gelen dorsal boynuzda lamina I, II, V ve VI'da lokalizedir (86,87,88). Periferal noksiyöz uyarı sonrası c-Fos ekspresyonu gözlenen spinal nöronların çoğu beyin sapı ve talamusa doğru uzanır (89,90,91). c-Fos ekspresyonunun laminar dağılımı noksiyöz uyarının tipi değişikçe (kimyasal, termal ve mekanik gibi) farklılaşır (92). Noksiyöz uyarı sonrası c-Fos ekspresyonu gözlenen spinal ve trigeminal nöronların dağılımı noksiyöz olmayan (taktil) uyarı sonrası gözlenenden farklıdır. Örneğin saç çekilmesi ya da eklemlerin nazikçe manüplasyonu gibi taktil uyarılar sonrası c-Fos ekspresyonu lamina II iç kısmında ve nükleus proprius'ta (lamina III, IV) gözlenir (87).

Nosisepsiyon ile spinal korddaki c-Fos ekspresyonu arasındaki bağlantı nosiseptif refleksleri ve ağrının algılanması ile ilgili süreci etkileyen müdahalelerin c-Fos ekspresyonunu etkilediğinin gözlenmesi ile bir kez daha ortaya konmuştur. Örneğin morfin, indometazin ve ketoprofen gibi analjezik ilaçların uygulanması spinal nöronlarda nosisepsiyon aracılı c-Fos ekspresyonunu baskılamıştır (16,88,89,93,95). Yine noradrenalin, NMDA reseptör antagonistleri ve NO sentezini inhibe eden

bileşiklerin uygulanması da aynı sonuca yol açmıştır (96,97,98,99,100). Rostral ventromedyal medullanın elektriksel stimülasyonu, elektroakupunktur ile endojen antinosiseptif sistemlerin aktivasyonu ve hipertansiyon gibi analjezi sağlayan diğer manüplasyonlarla da spinal c-Fos ekspresyonu azalmıştır (101,102,103).

2.6. PARASETAMOL

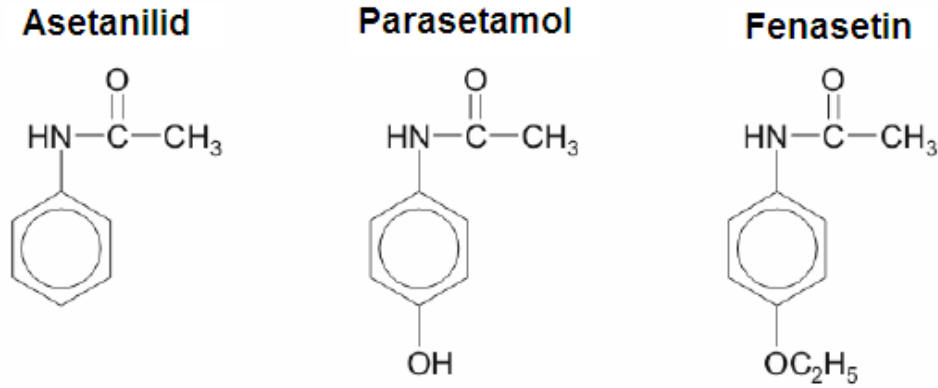
2.6.1. Tarihçe

Parasetamol ilk kez 1878 yılında nitrofenolün Harmon Northrop Morse tarafından asetik asite indirgenmesi sonucu sentezlenmiştir. Fakat parasetamol tıpta kullanıma girmek için 20 yıl beklemiştir. Brodie ve Axelrod 1948 yılında parasetamolun asetanilid gibi toksik etkilere sahip olmadığını bildirdiler (104). Parasetamol ilk kez 1955 yılında ‘Tylenol®’ adı altında Amerika Birleşik Devletlerinde ve 1956 yılında ‘Panadol®’ ticari adı ile İngiltere’de ağrı ve ateş giderici olarak piyasaya sürülmüştür. Çocuklar için hazırlanan formu ‘Panadol Elixir®’ ise 1958 yılında kullanıma girmiştir. 1970’li yıllara kadar kullanımını, hakkındaki çekinceler nedeniyle kısıtlı kalmıştır (105). Ancak günümüzde özellikle çocuklarda en popüler ateş düşürücü ve ağrı kesicilerden birisidir.

Perfalgan® ülkemizde 30.11.2005 tarihinde ‘intravenöz yolun gerekli görüldüğü veya diğer uygulama yollarının mümkün olmadığı (özellikle cerrahi girişimden sonra) orta şiddette ağrının ve ateşin kısa süreli tedavisi amacıyla kullanılır’ endikasyonu ile ruhsat almıştır.

2.6.2. Yapı ve Özellikleri

Parasetamol ‘anilin türevleri’ ya da ‘anilin analjezikleri’ olarak adlandırılan grubun bir üyesidir (Şekil 2.6.2). Bu grupta günümüzde popülerliğini hala koruyan parasetamol dışında asetanilid ve fenasetin bulunur. Fenasetin ve parasetamolün her ikisi de asetanilid türevidir (106). Parasetamolün kimyasal adı N-(4-hidroksifenil) asetamid ve moleküler formülü $C_8H_9NO_2$ ’dir. Bu kimyasal yapısından dolayı asetaminofen olarak adlandırılır. Molekül ağırlığı 151.17, erime noktası 169°C, yoğunluğu 1.263 g/cm ve sudaki çözünürlüğü ise 1.4 g/100 ml (20 °C)’dir.



Şekil 2.6.2: Anilin Analjeziklerin Kimyasal Yapısı. Kaynak 106'dan alınmıştır.

2.6.3. Endikasyonlar ve Klinik Uygulamalar

Kanıtlanmış etkinliği ve düşük toksisite potansiyeli nedeniyle dünya genelinde kullanılan bir ağrı kesici ve ateş düşürücüdür. Propasetamol bir parasetamol ön-ilaçtır ve klinik kullanıma sunulan ilk enjeksiyonluk parasetamol preparatıdır. Perfalgan® ise yeni geliştirilen ikinci jenerasyon enjeksiyonluk parasetamol preparatıdır.

Parasetamolün analjezik ve antipiretik terapötik etkinliği antiinflamatuvar etkinliğine göre daha güçlü ve ön plandadır (11). Analjezik etkinliği Aspirininkine eşit bulunmuştur ve analjezik etki için gerekli olan plazma seviyesi antipiretik etki için gerekenden daha yüksektir (107). Bir analjezik ve ateş düşürücü olarak özellikle aspirin kullanımının kontrendike olduğu olgularda aspirinin yerini almıştır. Aspirinin indüklediği astımı olan hastalar ve gastrointestinal komplikasyonlar açısından risk altında bulunan hastalar gibi non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kontrendike olduğu hastalarda da geniş bir kullanım alanı bulmuştur (108,109).

Parasetamolün klinik kullanımda oral, rektal ve intravenöz formları mevcuttur. Postoperatif ağrı tedavisinde oral yoldan kullanımı intravenöz yolla karşılaştırıldığında geniş bir plazma konsantrasyon değişkenliğine sahiptir (110). İntravenöz yolla uygulama gastrik emilim ve karaciğerden ilk geçiş etkisine bağlı plazma konsantrasyon değişkenliğini önlemekte ve oral yolla karşılaştırıldığında

daha yüksek plazma konsantrasyonlarına ve daha fazla analjezik etkinliğe olanak sağlamaktadır (111).

Perioperatif ağrı tedavisi başta olmak üzere parasetamolün aşağıdaki endikasyonlarda kullanımı önerilmiştir:

- A. Orta şiddetli ağrılı durumların tedavisinde tek başına ya da diğer analjeziklerle birlikte
- B. Solunum depresyonu gibi opioidlere bağlı yan etkilerin önlenmesinde opioidlerle birlikte
- C. Erişkinlerde ve 10 kg'ın üzerindeki ağırlığa sahip çocuklarda ateş düşürücü olarak.

Bu endikasyonların dışında Metamizol'e bağlı alerjisi ya da agranülositoz gibi hematolojik problemi olan erişkin ve özellikle çocuk hastalarda önerilmektedir (112).

2.6.4. Yan Etkiler

Parasetamol terapötik indeksi yaklaşık 10 olan ve terapötik dozlarda oldukça güvenli olan bir ilaçtır. Terapötik dozu 10-15 mg/kg'dır ve erişkinlerde 7.5 gr, çocuklarda ise 150 mg/kg'lık doz toksisiteye neden olabilecek en düşük akut doz olarak kabul edilir. Plazma proteinlerine düşük bağlanma oranı, karaciğerdeki glukronid ve sülfat konjugasyonu ile birlikte diğer ilaçlarla etkileşim riskinin düşük olmasının temel nedenlerindedir. NSAİİ'la birlikte kullanımı hem analjezik etkinliğinin artmasına hem de daha düşük dozlarda kullanımına olanak sağlamaktadır (113).

Terapötik dozlarda kullanıldığında kronik karaciğer hastalığı olanlarda hepatotoksisiteye yol açmamış ve güvenli olduğu kabul edilmiştir (114). Ancak terapötik dozlarda kullanılsa bile klinik olarak ciddi karaciğer hasarına neden olabileceği ve akut karaciğer yetmezliğine yol açabileceği şeklinde görüş bildiren yayınlar da bulunmaktadır (115). Karaciğer hasarının klinik bulgu ve belirtileri genellikle ilk olarak iki gün sonra ortaya çıkar, 4-6 gün sonra ise maksimuma ulaşır. Mümkün olduğunca çabuk bir şekilde antidot uygulanmalıdır.

Veriler günde 4 grama kadar olan dozlarda parasetamolün olumlu bir renal güvenlik profili olduğunu ve hatta alta yatan renal hastalığı olanlarda bile ilk seçenek analjezik olarak tercih edilmeye devam ettiğini göstermektedir (116).

Parasetamol entoksikasyonunda akut böbrek yetmezliği gözlenebilir ve bu durum karaciğer hasarının derecesi ile ilişkili değildir (117). Bununla birlikte nefrotoksik

ilaç kullanımı, dehidratasyon, eşlik eden karaciğer ve böbrek hastalığı ve çoklu organ yetmezliği gibi parasetamol aşırı dozu sonrası renal komplikasyon gelişimini etkileyen faktörler bulunmaktadır (117).

Parasetamolün trombosit agregasyonu, kanama zamanı ya da ürik asit salımı üzerine etkisi yoktur (118). Çalışmalar parasetamolün tek ya da tekrarlayan terapötik dozlarının kardiyovasküler ya da solunum sistemleri üzerine etkisinin olmadığını ve asit baz değişikliklerinin oluşmadığını göstermiştir (118).

Parasetamol gastrik irritasyon, erozyon ya da kanama yapmaz. Opioidlerin tersine, reseptörlere bağlanma yolu ile ortaya çıkan santral etkili yan etkilerle ilişkili değildir. Bu nedenle bulantı, kusma, sedasyon ya da solunum depresyonu oluşturmaz. İntravenöz parasetamolün olumlu lokal güvenilirlik profili hasta uyumunu arttıran önemli bir faktördür (119). Parasetamol içeren diğer ilaçlarda olduğu gibi, ender olarak halsizlik, hipotansiyon, nötropeni, basit deri döküntüsü ya da ürtikerden anaflaktik şoka kadar gidebilen hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir ve tedavinin kesilmesini gerektirmektedir. Yan etkiler genellikle yüksek dozda kullanımına bağlıdır ancak nadiren de olsa anaflaktoid reaksiyonun terapötik dozlarda da gözlenebileceği bildirilmiştir (120).

2.6.5. Etki Mekanizması

Parasetamolün etki mekanizması pek çok faktörü içermekle birlikte henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Santral sinir sisteminde prostaglandin sentezinin potent bir inhibitörüdür (12). Prostaglandinler lipid medyatörlerdir. Oluşumları siklooksijenaz (COX) tarafından katalize edilir. COX siklooksijenaz ve peroksidaz aktivitesi olan bifonksiyonel bir enzimdir. Prostaglandinler vücutta mide mukozasının korunması, platelet agregasyonu ve böbrek fonksiyonlarının düzenlenmesi gibi fizyolojik fonksiyonlarda görev alırken aynı zamanda inflamasyon, ağrı ve ateş gibi patolojik süreçlerde de rol alırlar.

İlk olarak 1971 yılında Sir John Vane aspirin ve diğer non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların etki mekanizmasının COX inhibisyonu aracılığı ile olduğunu belirtmiştir (108). İkinci bir COX, 1991 yılında Simmon ve arkadaşları tarafından ortaya çıkarılmıştır (121). İnflamatuar medyatörler COX-2 aracılığıyla prostaglandin sentezini arttırarak inflamatuvar cevap oluştururlar (122). Son dönemde bazı yazarlar üçüncü bir COX varyantının varlığına işaret etmişlerdir. COX-3 siklooksijenaz-1

geni tarafından üretilir ve beyin ve kalpte yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Parasetamol ve NSAİİ'lar tarafından selektif olarak inhibe edilirken, COX-2 selektif inhibitörleri tarafından inhibe edilmez. COX-3 belki de parasetamolün analjezik/antipiretik etkilerinin santral mekanizmasını oluşturur (123).

Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler parasetamolün efektif periferik COX inhibisyonu yapmadığını göstermektedir. İnsan tam kanı ya da intakt hücreler üzerinde yapılan in vitro testlerde birkaç pozitif sonuç elde edilmesine rağmen yapılan in vivo testlerde periferik COX-2 inhibisyonu oldukça sınırlı kalmaktadır. İn vitro ve in vivo test sonuçlarındaki bu farklılık iltihaplı dokulardaki peroksidaz konsantrasyonunun yüksek olmasına bağlı olabilir (124).

Bazı raporlar parasetamolün antinosiseptif aktivitesinin olası mekanizması olarak seratonerjik sistemin modülasyonunu işaret eder ve ilacın spinal kordaki nosiseptif sinyal iletimini inhibe etmek üzere inen seratonerjik yolların aktivitesini stimüle edebileceğini belirtir (125). Diğer çalışmalar parasetamolün antinosiseptif etkisi için supraspinal bir hedefin bulunduğunu ve parasetamolün etkisi için stimulustan bağımsız bir santral seratonerjik mekanizmanın var olduğunu belirtir (126). Son olarak parasetamolün kan beyin bariyerini, serebrospinal sıvıda yüksek konsantrasyona ulaşacak şekilde hızla geçtiğinin gözlenmesi parasetamolün santral etkinliğini destekler nitelikte bulunmuştur (127).

Parasetamol aynı zamanda periferde, nosiseptif uyarıların üretilmesinden sorumlu olan bradikinin-duyarlı kemoreseptörler içinde impuls üretimini bloke ederek etki gösterir.

Parasetamolün spinal kordda NMDA ve substance P'yi antagonize ederek analjezik etki gösterdiği düşünülür. Bu etki aynı zamanda spinal nitrik oksit mekanizmaları üzerinde de inhibitör aktiviteye sahiptir (5,11,12).

Parasetamolün olası analjezik etki mekanizmalarından birisi de kannabinoid reseptörlerinin indirekt aktivasyonunu içerir. Parasetamol santral sinir sisteminde primer amini olan p-aminofenole deasetile olduktan sonra araşidonik asitle konjuge olarak N-araşidonilfenolamini oluşturur. N-araşidonilfenolamin endojen kannabinoid olarak etki eder. Böylece parasetamolün bir ön ilaç olduğu ve aktif formunun bir kannabinoid olduğu söylenebilir (106,129).

2.6.6. Farmakokinetik

Parasetamol oral uygulama sonrası hızla emilir ve pik plazma konsantrasyonuna 30-60 dakikada ulaşır. Terapötik dozlarda plazma eliminasyon yarı ömrü 2- 4 saattir ancak toksik dozlarda bu süre 4-8 saate uzayabilir. Toplam vücut klirensi 18 L/saat'tir. Bebek ve çocuklarda yarı ömrü yetişkinlere kıyasla 1,5- 2 saat daha kısadır. Yeni doğanlarda ise bu süre 2- 5 saattir (130). Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klirensi < 30 ml/dk) eliminasyonu kısmen gecikir. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulamalar en az 6 saat ara ile yapılır. Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması yaşlı hastalarda değişmez. Bu nedenle doz ayarı gerekli değildir. Parasetamol farmakokinetiği, tek uygulamayı ve 24 saat içinde tekrarlanan uygulamaları takiben, 2 grama kadar lineerdir. Onbeş dakikada i.v. 1 gram parasetamol infüzyonu sonucunda gözlenen doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 30 µg/ml'dir. Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg'dır ve plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür. Toksik dozlarda bile bağlanma oranı %20- 50 arasında değişir. 1 gr parasetamol infüzyonunu takiben, infüzyonun 20. dakikasından itibaren serebrospinal sıvıda anlamlı parasetamol konsantrasyonları gözlenmiştir.

Parasetamol başlıca iki majör hepatik yolla karaciğerde metabolize olur: **Glukronik asit konjugasyonu ve sülfirik asit konjugasyonu**. Küçük bir oranı ise sitokrom P450 tarafından reaktif bir ara ürün olan N-asetil benzokinonimine metabolize olur. Bu ara ürün normal kullanım şartları altında azalan glutatyon tarafından hızla detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır. Ancak şiddetli zehirlenmelerde bu toksik metabolitin miktarı artar. Bu durumda glutatyon oluşumunda öncül olan N-asetil sistein antidot olarak kullanılabilir ancak etkin tedaviye aşırı doz alımından sonraki ilk 10 saat içinde başlanmalıdır (131).

Parasetamol kullanımında nefrotoksisite riski doz bağımlıdır (132). NSAİ ilaçlardan farklı olarak terapötik dozlarda uygulanan parasetamolün akut renal toksisite yapıcı metabolitleri başlıca idrarla atılır. Uygulanan dozun %90'ı 24 saat içinde başlıca glukronid (%60-80) ve sülfat (%20-30) konjugatları olarak atılır. % 5 ten daha azı değişmeden elimine edilir.

Yenidoğanlardaki metabolik immatürite nedeniyle parasetamol klerensi yetişkinlerden farklıdır (133,134,135). Yenidoğanlarda iyi gelişmiş olan sülfat konjugasyonu

parasetamol klerensindeki major metabolik yoldur. Glukronidasyon ise yeni doğanlarda iyi gelişmemiş olduğundan klerenste çok az etkilidir. Matürasyonun gelişmesiyle, bu klerens yolları değişir. Yetişkinlerde hakim olan glukronid asit konjugasyonu, çocuklarda ancak 12 yaşında belirgin hale gelir (136).

2.7. Deneysel Ağrı Modelleri

Birçok farklı nedenle ortaya çıkabilen ağrı mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi ve etkin tedavi yöntemlerinin araştırılabilmesi için deneysel olarak geliştirilen ağrı modelleri, ağrı araştırmalarında önemli bir yer tutmaktadır. Hayvanlarda deneysel olarak meydana getirilebilen değişik ağrı modelleri ağrı mekanizmasını anlama ve ağrıya müdahale etme konusunda değerli bilgiler sağlamaktadır (137).

Hayvanlarda ilaçların analjezik etkilerini değerlendirmeye yönelik duyarlı ve güvenilir modeller oluşturulmuştur. Bu modeller genellikle termal, mekanik, kimyasal stimülasyona bağlı olarak gelişen ağrı ve/veya acı duygusunun eşliğinin ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

Analjezik etki değerlendirmesinde ideal bir test yoktur. Ağrı ile ilgili mekanizmalar medulla spinalisin farklı bölgeleri, beyin sapı, ön beyin ve periferik dokular gibi çeşitli anatomik bölgelerle ilişkili olabilir. Ayrıca farklı ağrı tiplerinde farklı mekanizmalar ve anatomik bölgelerin katkısı söz konusudur. Bu nedenle bir ilacın deney hayvanlarında ağrı üzerindeki etkisi araştırıldığında birden fazla test kullanılması daha geçerli bir sonuca ulaşmaya yardımcı olmaktadır (138).

Başlıca deneysel ağrı ölçüm yöntemleri ve ağrı modelleri aşağıda görüldüğü gibi gruplandırılabilir:

Ağrı Ölçüm Modelleri

- 1) Wrighting (kavrama) testi
- 2) Adjuvanla oluşturulan artrit modeli
- 3) Mikrokristal artrit
- 4) Arter içine bradikinin verme testi
- 5) Sinir hasarı ile oluşturulan ağrı modeli- ototomi
- 6) Formalin testi

Çalışmamızda %2'lik λ -Carrageenan'nın intraartiküler uygulanması ile oluşturulan artrit modelini kullandık.

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Etik Kurulu onayı (Tarih:16.10.2008, Dosya Kayıt No:2008/64, Karar No:2008/64-4) alındıktan sonra Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanlar Laboratuvarı ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı'nın işbirliği ile gerçekleştirildi. Tüm cerrahi işlemler 6343/2 sayılı kanuna, deontoloji tüzüğüne ve Helsinki Hayvan Hakları Bildirgesi kurallarına uygun olarak yapıldı.

3.1. Deneysel Hayvanlar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanlar Laboratuvarında üretilen ve aynı şartlarda hayvan bakımı uygulanan 20 adet, 250-300 gram ağırlığında, erkek Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı. Deneysel süresince ratlar her kafeste 5 rat olacak şekilde barındırıldı, standart laboratuvar besinleri ile beslendi, sıvı ve besin kısıtlaması yapılmadı (Resim 3.1).

3.2. Deneysel Hayvanlarının Anestezisi

Ratların anestezisi; inhalasyon yoluyla uygulanan bir volatil anestezi ajanı olan sevofluran (Sevorane®) ile sağlandı (Resim 3.2).

3.3. Artrit Oluşturulması

Artrit oluşumu için ratların sağ arka diz eklemlerine anestezi uygulamasını takiben 40 µl salin içinde %2'lik λ-carrageenan enjeksiyonu yapıldı (Resim 3.3). Carrageenan enjeksiyonunun artrit oluşturup oluşturmadığı enjeksiyon öncesi ve sonrasında her iki diz eklemi çapının ölçümü ile kontrol edildi. Eklem çapı, mediyal ve lateral kollateral ligament alanları arasındaki mesafe olarak tanımlandı. Ölçümler enjeksiyondan 1 gün önce ve 4, 8 saat sonra gerçekleştirildi.

3.4. İnflamasyonun fonksiyonel değerlendirilmesi

Değerlendirme, ratlar tek başlarına bir kafese alınıp yeni ortama alışmaları için yaklaşık 5 dakika bekletildikten sonra yapıldı. Ratların hareketliliği, vücut pozisyonları, pati yüklenmeleri ve eklem mobilitesi diz eklemi fonksiyonunun değerlendirilmesinde ölçülen parametrelerdir. Değerlendirme daha önce Butler ve arkadaşları (P17) tarafından kullanılan ve Tablo 3.4.1'de gösterilen numerik skala ile gerçekleştirildi.

Tablo 3.4.1: KARŞILAŞTIRMALI SKALA SKORLAMASI

Ratın hareketliliğinin değerlendirilmesi

Rat hareketsiz yatar	0
Rat sürünür	1
Rat güçlükle yürür	2
Rat güçlükle yürür ve koşar	3
Rat normal olarak yürür ve koşar	4

Patiye yüklenmenin değerlendirilmesi

Rat sadece 3 patisi üzerinde durur	0
Rat 3 patisi üzerinde durur, inflame pati hafifçe kıvrılmıştır ve yere dokunur	1
Rat inflame patisine hafifçe yüklenerek durur	2
Rat normal bir şekilde bütün patilerine eşit olarak yüklenerek durur	3

Eklem hareketinin değerlendirilmesi

Tamamen hareketsiz	0
Fleksiyon/ekstansiyon kısıtlılığı	1
Normal eklem hareketleri	2

3.5. Gruplar

Çalışma beşer rattan oluşan 4 grup olarak yapılmıştır:

3.5.1. Grup I (Kontrol Grubu)

Bu grupta bulunan ratlar kontrol grubu olarak kabul edilip ratların sağ arka diz eklemlerine anestezi uygulanmasını takiben 40 µl intraartiküler salin enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında her iki diz eklem çapı enjeksiyondan 1 gün önce ve 4 ve 8 saat sonra ölçülerek kontrol edildi. Ratların hareketliliği ve diz ekleminin değerlendirilmesi sonrası omuriliğin L3- 4 segmentleri c-Fos boyanması için eksize edildi.

3.5.2. Grup II (Carregeenan Sham Grubu)

Bu grupta bulunan ratların sağ arka diz eklemlerine anestezi uygulanması sonrası artrit oluşturulması amacıyla 40 µl intraartiküler salin içinde %2'lik Lambda-carregeenan enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında her iki diz eklem çapı enjeksiyondan 1 gün önce ve 4 ve 8 saat sonra ölçülerek kontrol edildi. Ratların hareketliliği ve diz ekleminin değerlendirilmesi sonrası omuriliğin L3-4 segmentleri c-Fos boyanması için eksize edildi.

3.5.3. Grup III (İntraartiküler Parasetamol Grubu)

Bu grupta bulunan ratların sağ arka diz eklemlerine anestezi uygulanması sonrası 40 µl salin içinde intraartiküler %2'lik Lambda-carregeenan enjeksiyonu ile artrit oluşturulmasından 1 saat sonra 40 µl salin içinde 150 µgr intraartiküler parasetamol enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında her iki diz eklem çapı enjeksiyondan 1 gün önce ve 4 ve 8 saat sonra ölçülerek kontrol edildi. Ratların hareketliliği ve diz ekleminin değerlendirilmesi sonrası omuriliğin L3-4 segmentleri c-Fos boyanması için eksize edildi.

3.5.4. Grup IV (İntraperitoneal Parasetamol Grubu)

Bu grupta bulunan ratların sağ arka diz eklemlerine anestezi uygulanması sonrası 40 µl salin içinde intraartiküler %2'lik Lambda-carregeenan enjeksiyonu ile artrit oluşturulmasından 1 saat sonra 40 µl salin içinde 150 µgr intraperitoneal parasetamol enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında her iki diz eklem çapı enjeksiyondan 1 gün önce ve 4 ve 8 saat sonra ölçülerek kontrol edildi. Ratların hareketliliği ve diz ekleminin değerlendirilmesi sonrası omuriliğin L3-4 segmentleri c-Fos boyanması için eksize edildi.

3.6. Spinal c-Fos Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

Ratlar, 8. saatteki diz eklemine fonksiyonel değerlendirilmesinden sonra üretan anestezisi altında (1.25 g/kg intraperitoneal) heparinize salin ve 0,1 Molar fosfat tamponu içinde %4 paraformaldehit ile transkardiyak olarak perfüze edildi (Resim 3.4). Sakrifiye edildikten sonra omuriliğin L3- 4 segmentleri c-Fos boyanması için eksize edildi (Resim 3.5).



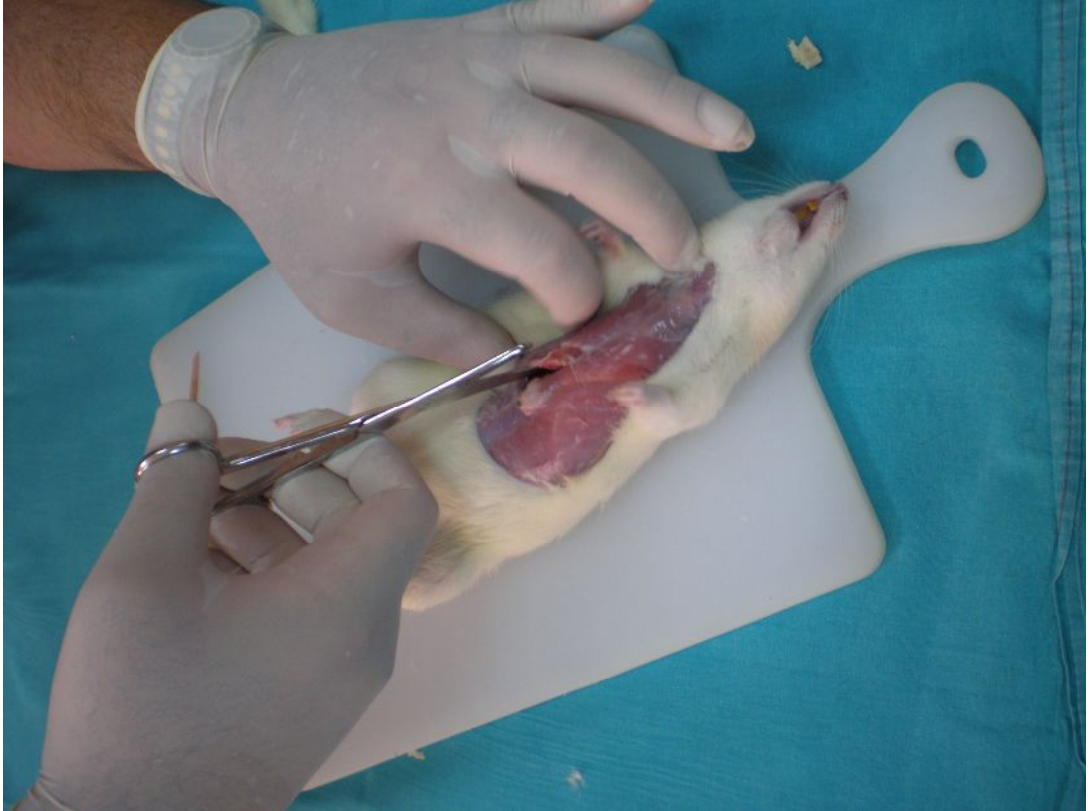
Resim 3.1: Kullanılan deney hayvanları

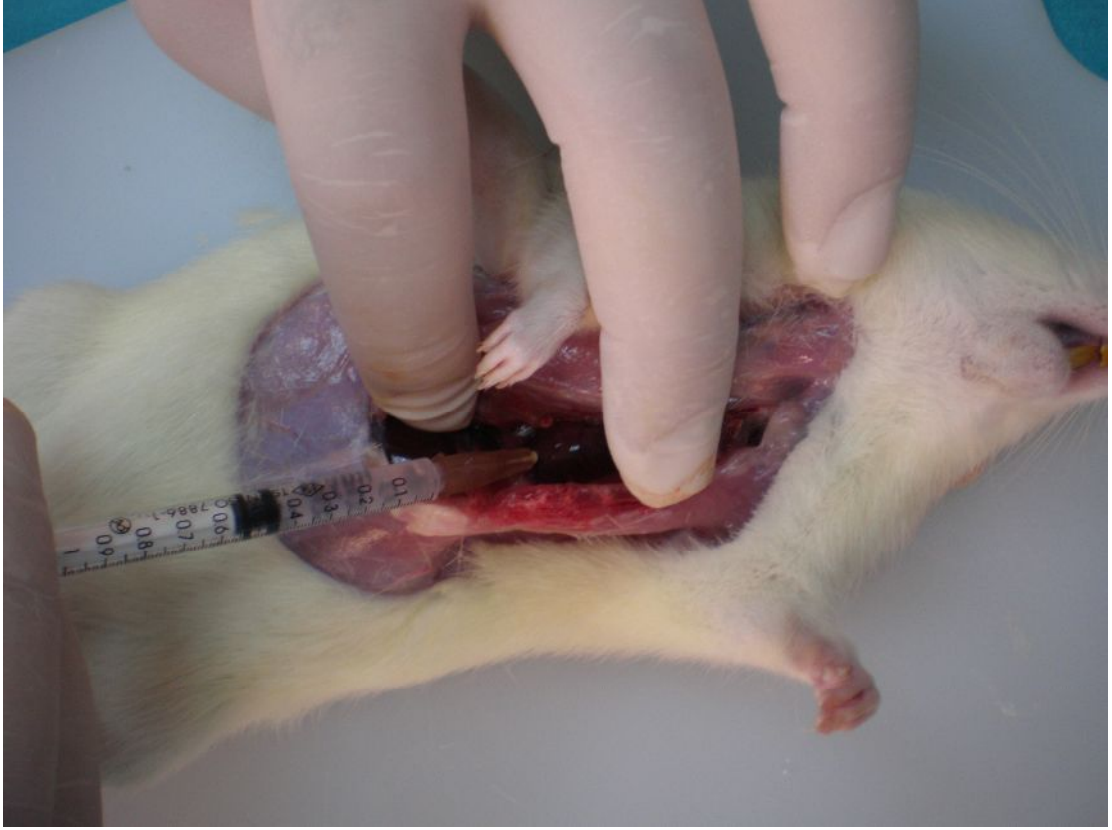


Resim 3.2: Ratların anestezisi

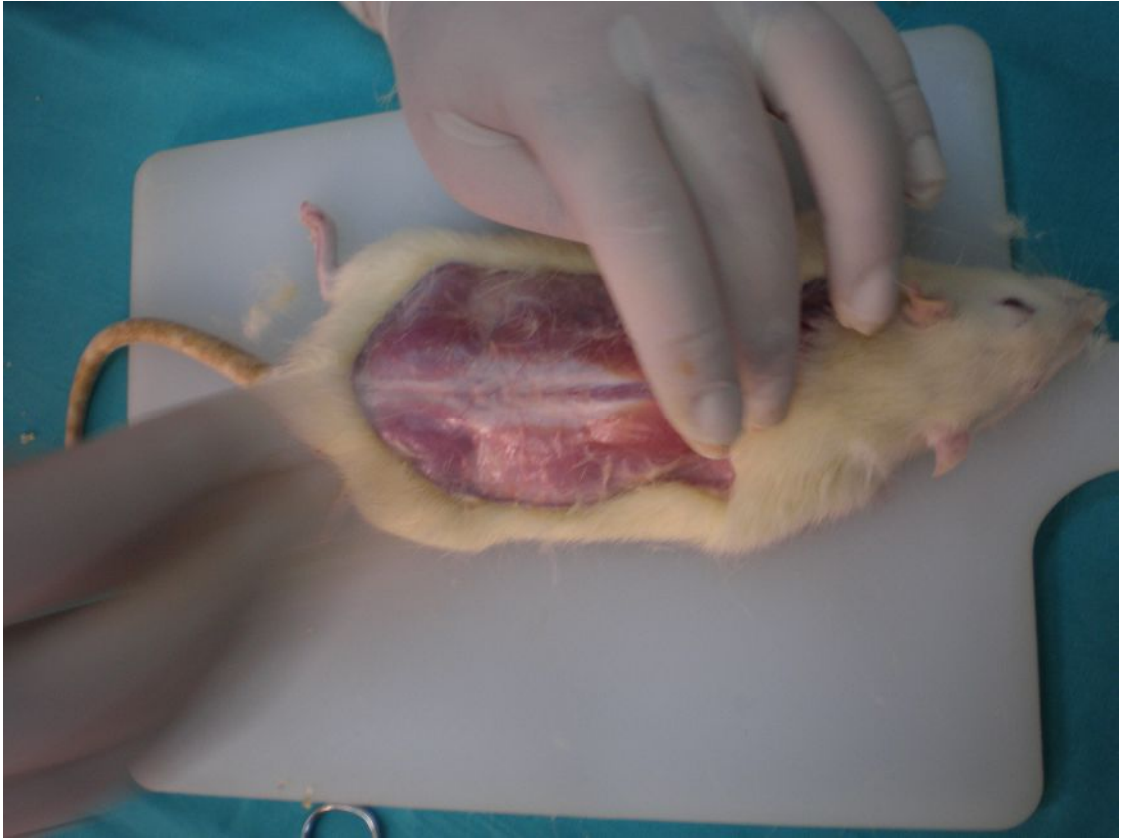


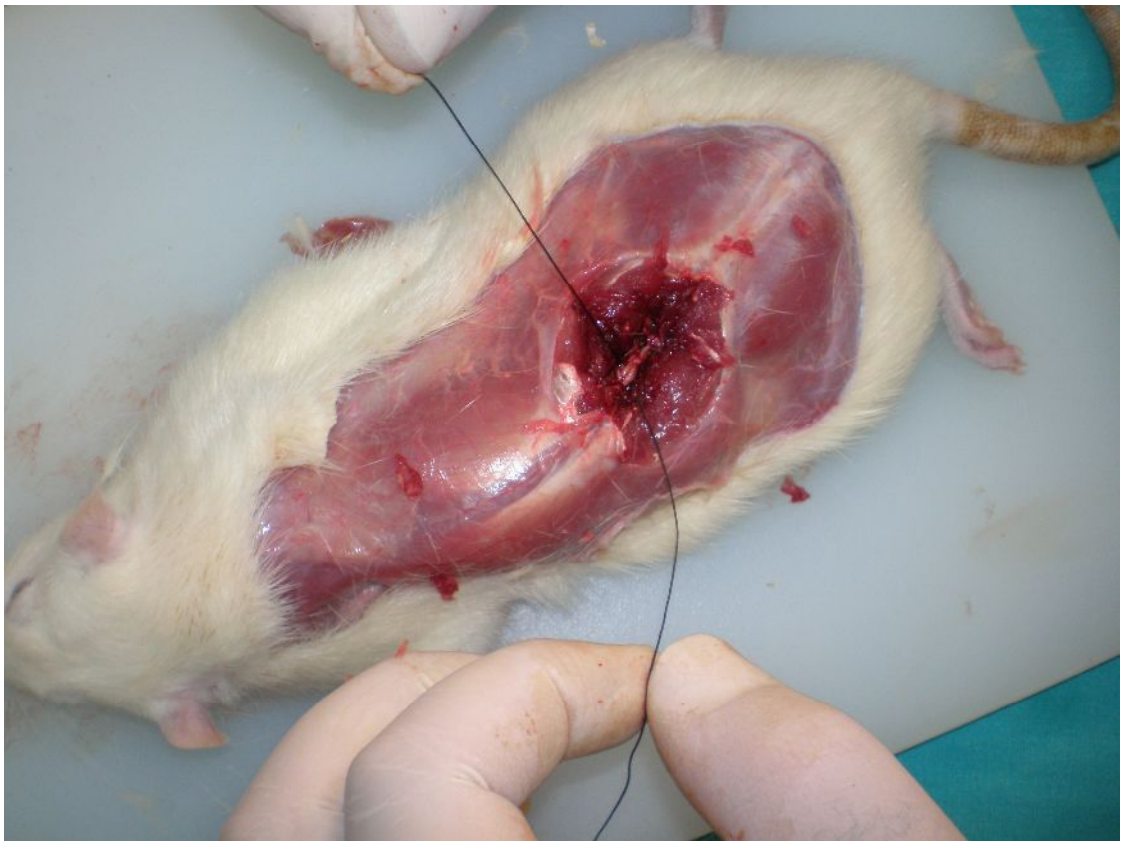
Resim 3.3: İnteraartiküler enjeksiyon

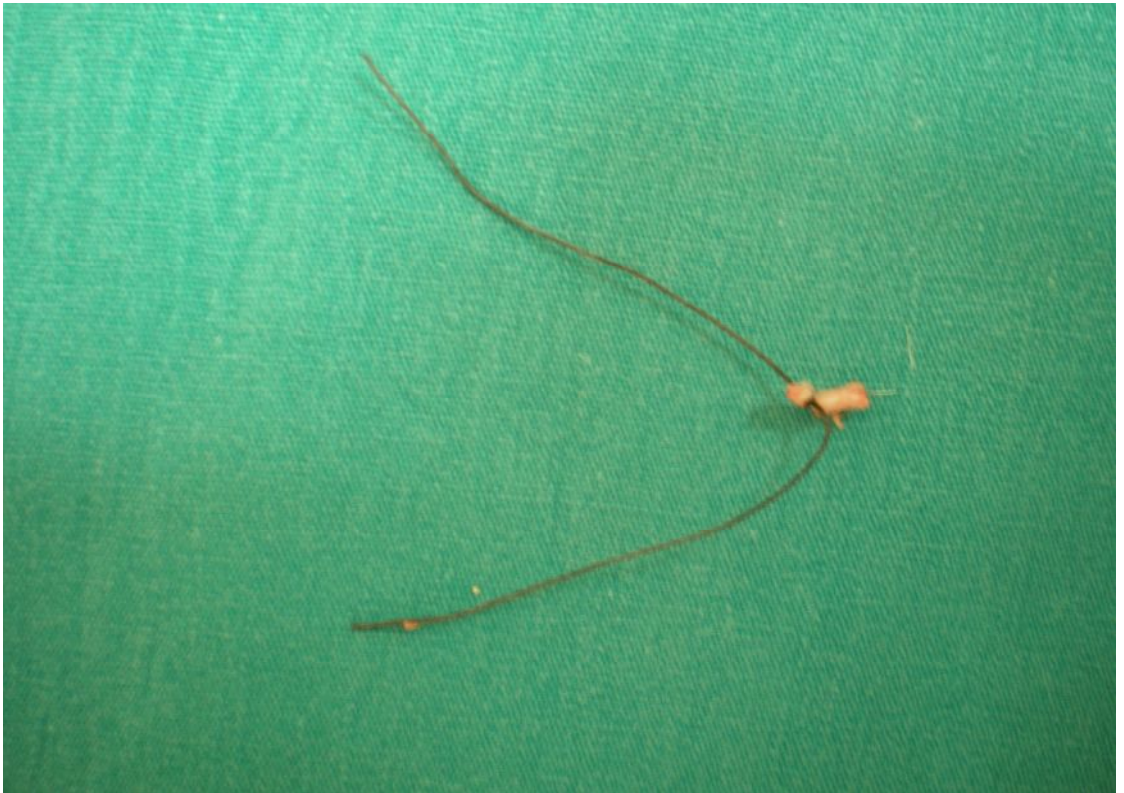
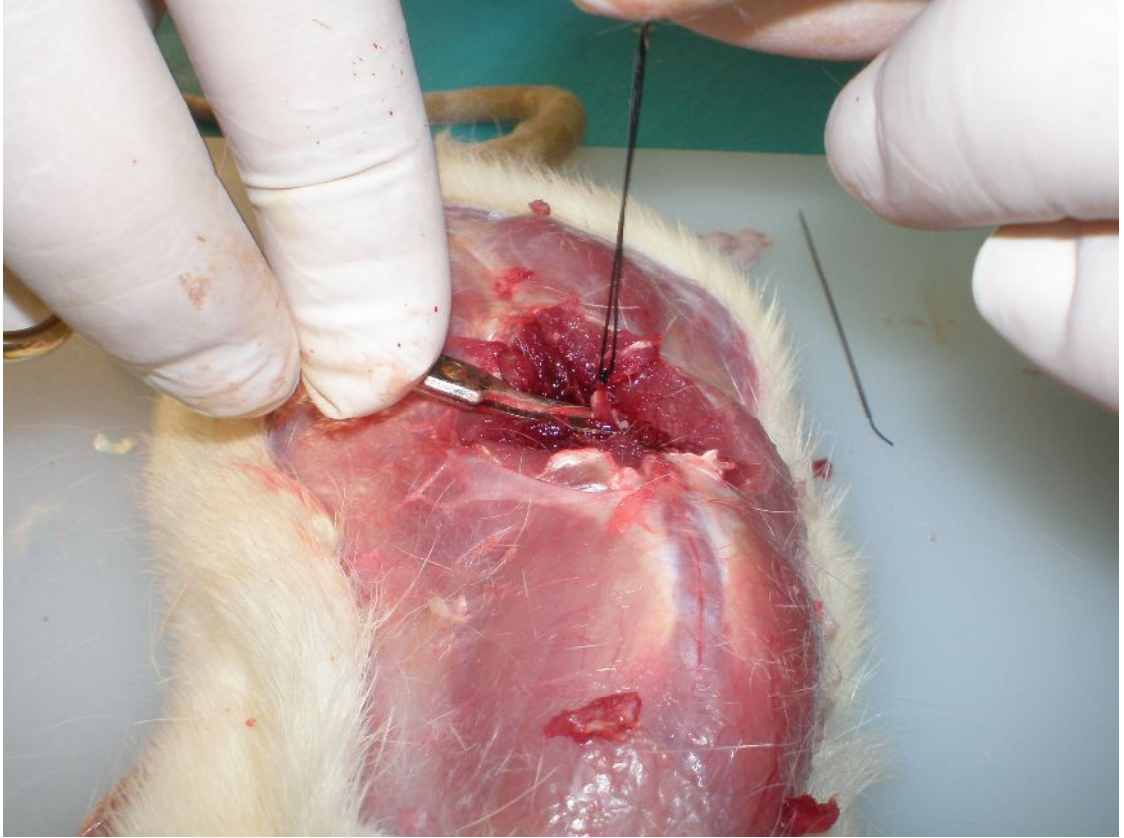




Resim 3.4: Paraformaldehit ile transkardiyak perfüzyon







Resim 3.5: L3-4 segment eksizyonu

3.7. Histopatolojik Değerlendirme

L3-L4 medulla spinalis örnekleri en kısa süre içinde (1-25 dakika) -196 C^0 sıvı azot içerisinde donduruldu. Kriyostat ile 7 mikrometre kalınlığında kesilen seri kesitler önceden jelatinle kaplanmış lamlara alındı. Oda ısısında kurutulduktan sonra slikajel (Merck, 1.01925) kullanılarak nemi alınmış kapalı kutularda immün işaretleme uygulanana kadar saklandı. (ideal olarak 1gece). Medulla spinalis örneklerinde c-Fos immunoreaktivitesini saptamak için avidin biotin peroksidaz yöntemi (Zymed Universal kit) kullanılarak immün boyama gerçekleştirildi. İmmün boyama uygulanmış medulla spinalis örnekleri Leica DM6000 mikroskop ile incelendi ve görüntüler dijital olarak bilgisayara aktarıldı. c-Fos immunoreaktivitesinin şiddeti ve ekspresyon gösteren hücrelerin dağılımı aşağıdaki kriterler kullanılarak değerlendirildi ve Tablo4.1.1'de gösterildi (Kriterler Kaynak 13'teki immünohistokimya metodundan uyarlanmıştır).

Nöronlarda c-Fos ekspresyon şiddeti:

(-): Ekspresyon yok.

(-/+): Zayıf ekspresyon

(+): Hafif ekspresyon

(++): Orta ekspresyon

(+++): Şiddetli ekspresyon

Nöronlarda c-Fos ekspresyon dağılımının evrelendirilmesi:

Evre 0: Ekspresyon yok

Evre 1: Nöronların %50'den azında ve gri cevherde yaygın ekspresyon var

Evre 2: Nöronların % 50'den çoğunda ve gri cevherda lokalize ekspresyon var

Evre 3: Nöronların % 50'den çoğunda ve gri cevher yaygın ekspresyon var

3.8. Deneyde Kullanılan İlaçlar

3.8.1. Sevofluran: Sevofluran® şişe 240 ml (Abbott, ABD) inhalasyon yoluyla anestezi sağlamak amacıyla kullanıldı.

3.8.2. Serum Fizyolojik: 40 µl hacimde intraartiküler olarak uygulandı.

3.8.3. λ-carregeenan: %2'lik λ-carregeenan 40 µl salin içinde intraartiküler olarak eklemde artrit oluşturmak amacıyla kullanıldı.

3.8.4. Parasetamol: 150 µgr Perfalgan® (Bristol-Myers Squibb, Fransa) 40 µl salin içinde intraartiküler ve intraperitoneal olarak kullanıldı.

3.8.5. Ketamin: Ketalar® flakon 100 mg/ml (Eczacıbaşı İlaç ve Ticaret A.Ş. İstanbul) 100/kg dozunda intraperitoneal olarak uygulandı.

3.9 Deneyde İncelenen Parametreler

3.9.1: Başlangıç, 4 ve 8. saat eklem çaplarının ölçülmesi

3.9.2: Ratların hareketliliği, vücut pozisyonları, pati yüklenmeleri ve eklem hareketlerinin inflamasyonu takiben 4 ve 8. saatte daha önce Buttler ve arkadaşlarının kullandığı Tablo 3.4.1'deki skalaya göre değerlendirilmesi.

3.9.3: Medulla spinalis L3-4 segmentlerinin nöronal tutulumun değerlendirilmesi amacıyla c-Fos ekspresyon şiddeti ve dağılımının histopatolojik olarak değerlendirilmesi.

3.10. İstatistiksel analiz

Elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS 16.0 paket programı uygulandı. Değişkenler bağlamındaki gruplar arasındaki olası farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadıkları parametrik test koşullarının oluşmaması nedeniyle non-parametrik testlerden Kruskal Wallis H testi aracılığıyla incelenmiştir. Söz konusu test sonucunda gruplar arası anlamlı farklılıkların belirlendiği değişkenlerden eklem çapı ve ratların hareketliliği kategorilerindeki değişkenler dışındaki değişkenlerin her birisi için Mann-Whitney U testi, söz konusu iki değişkenden eklem çapı için Freidman ve rat hareketliliği için Wilcoxon testleri aracılığıyla anlamlı farklılıkların hangi iki grup için söz konusu olduğu tespit edilmiştir. Toplam tip-1 hata %5 olacak şekilde ($p < 0,05$) istatistiksel anlamlılık

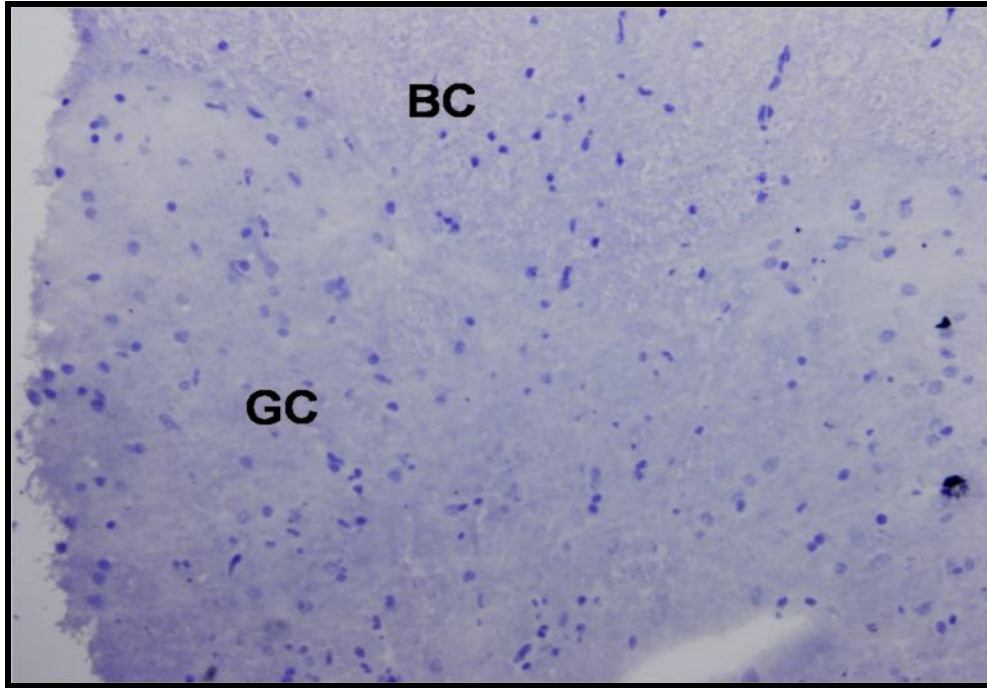
düzeyi belirlenmiştir. Veriler ortalama (ort.) \pm standart sapma (SD), ortanca, minimum-maksimum değerler olarak gösterilmiştir.

4. BULGULAR

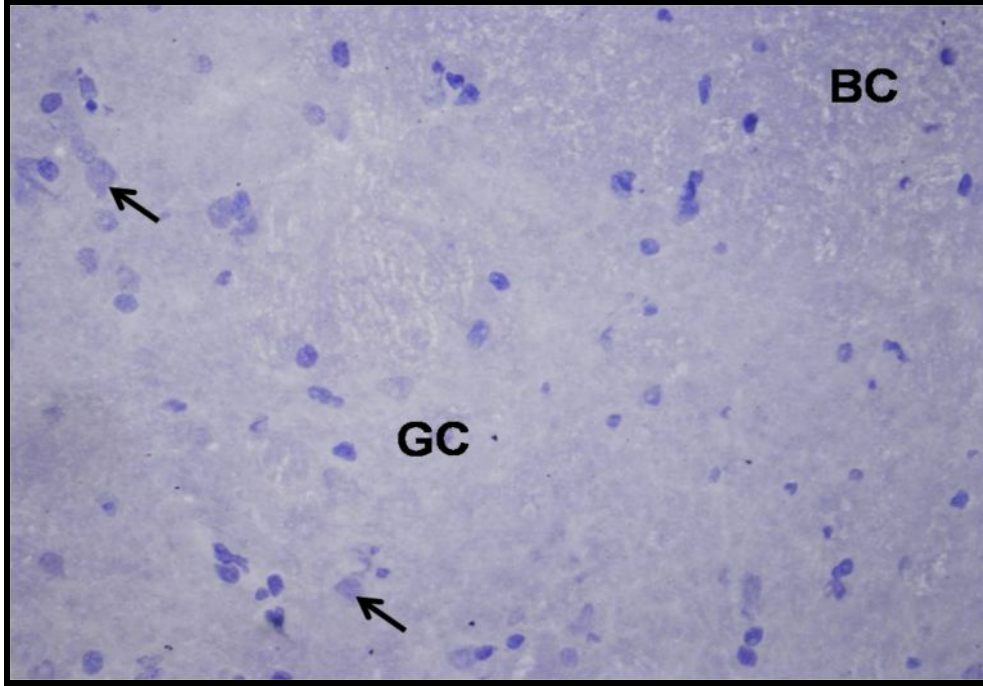
4.1 Histopatolojik Bulgular:

4.1.1 Grup I: İnteraartiküler salin

İncelenen medulla spinalis örneklerinde gri cevher ve beyaz cevher normal histolojik yapısını korumaktaydı. Nöronların arasında glia hücreleri seçiliyordu. Damarlarda dilatasyon ve staz saptanmadı. Bu gruba ait örneklerde nöronlarda c-Fos immunoreaktivitesi gözlenmedi (Resim 1, 2).



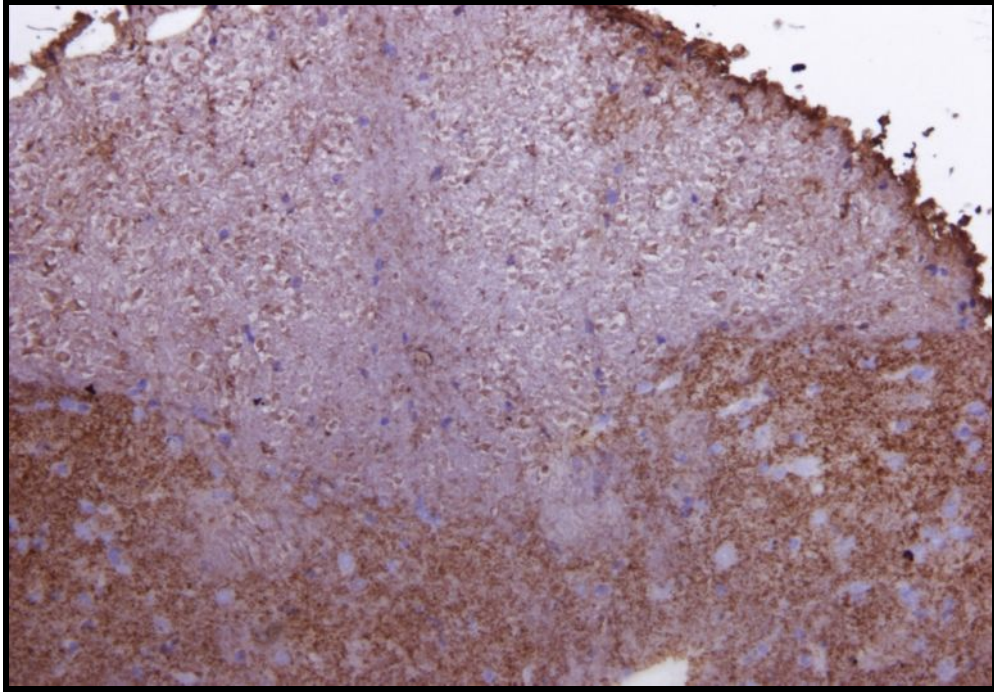
Resim 4.1.1: Salin grubu; Gri cevherde (GC) c-Fos immunoreaktivitesinin saptanmadığı sağlıklı görünümdeki nöronlar ve aralarında glial hücreler ile beyaz cevherde glia hücreleri izlenmekte. (Avidin-biotin peroksidaz, Hematoksilen X200; Primer antikor: c-Fos)



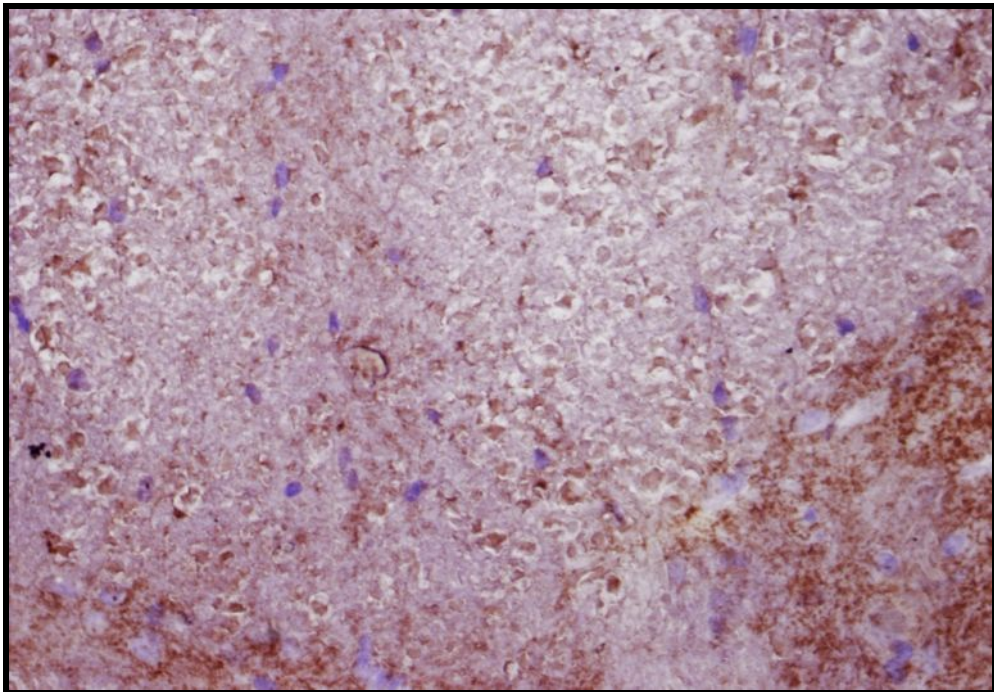
Resim 4.1.2: Salin grubu; büyük büyütmede gri cevherde (GC) immunoreaktivite olmayan normal histolojik görünümdeki nöronlar ve aralarında glial hücreler seçiliyor. BC: Beyaz cevher (Avidin-biotin peroksidaz, Hematoksilen X400; Primer antikor: c-Fos)

4.1.2 Grup II: İntraartiküler salin + Carregeenan

Carregeenan uygulanarak artrit oluşturulmuş ratların medulla spinalis örneklerinde c-Fos immunoreaktivitesi gri cevherde çok güçlüydü ve gri cevherin her bölgesinde immünreaktif nöronlar vardı ancak özellikle gri cevherin arka boynuz ve dış kısımlarında median ve anteriora oranla daha güçlü c-Fos immunoreaktivitesi dikkati çektii. Güçlü (+++) immunoreaktivite gösteren nöronların aralarında az sayıda reaktivite göstermeyen nöron da izlendi. Beyaz cevherde de özellikle dış bölgelerde c-Fos immunoreaktivitesi gözlemlendi (Resim 3, 4).



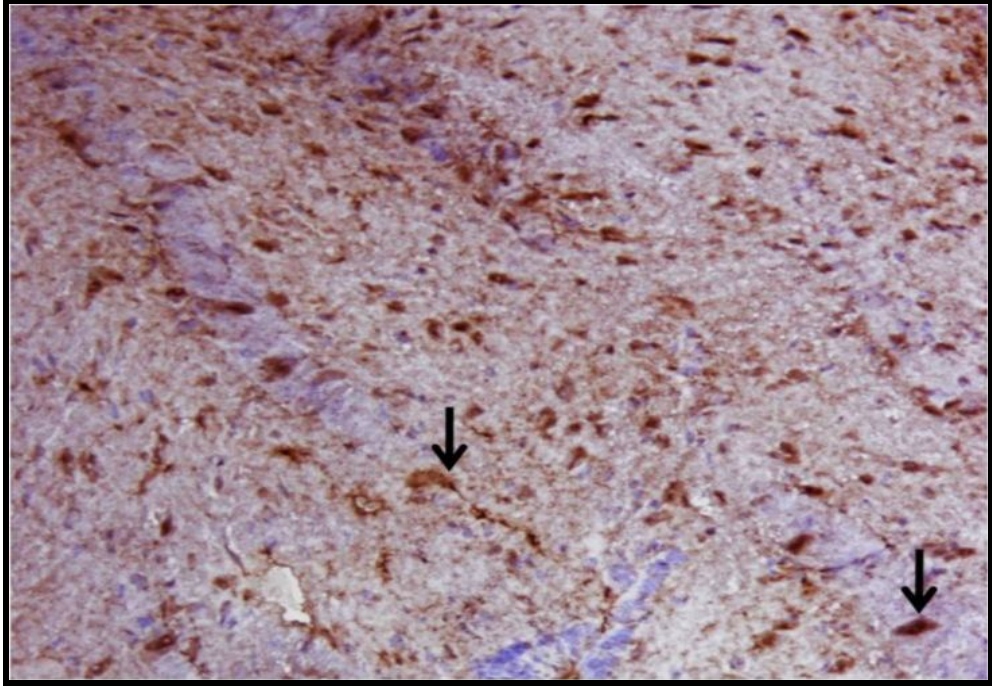
Resim 4.1.3: İntraartiküler salin + Carregeenan grubu; Güçlü (+++) c-fos immunoreaktivitesi gösteren nöronlar gri cevherde seçiliyor. (Avidin-biotin peroksidaz, Hematoksilen X200; Primer antikor: c-Fos)



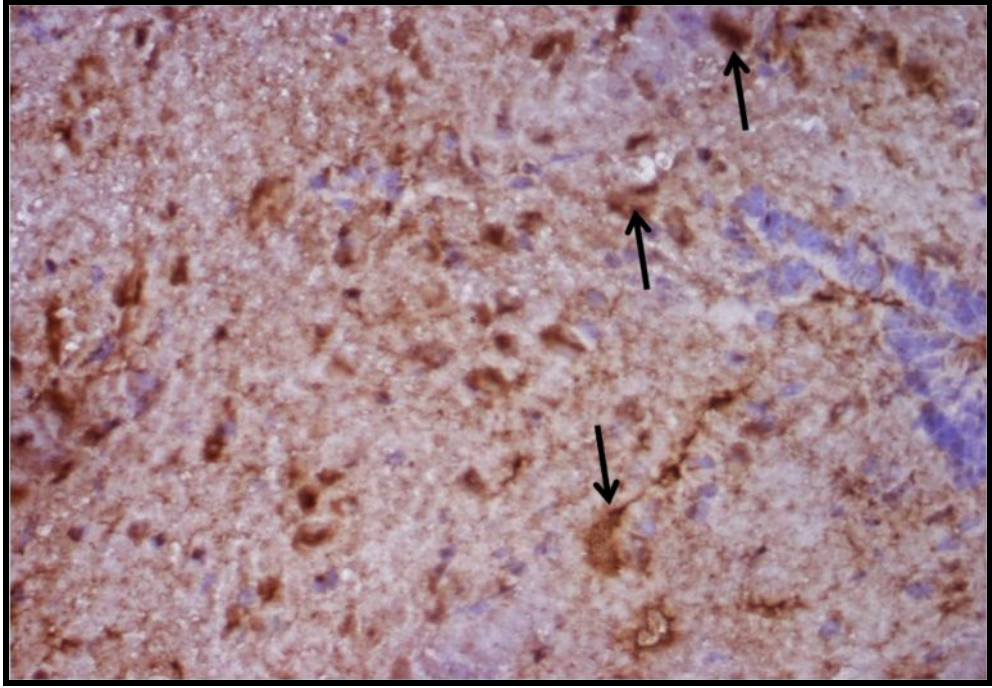
Resim 4.1.4: İntraartiküler salin + Carregeenan grubu; büyük büyütmede medulla spinalis arka boynuz dış kısmındaki yoğun immunoreaktivite dikkati çekiyor. (Avidin-biotin peroksidaz, Hematoksilen X400; Primer antikor: c-Fos)

4.1.3 Grup III: Carregeenan + İntraartiküler parasetamol

Carregeenan sonrası intraartiküler parasetamol uygulanan grupta da Carregeenan grubuna benzer şekilde bazı bölgelerde güçlü (+++) c-Fos immunoreaktivitesi gösteren nöronların yanısıra yaygın şekilde orta (++) şiddette ekspresyon gösteren nöronlar gözlemlendi. Ancak Carregeenan grubuyla karşılaştırıldığında bu grupta immunoreaktivite gösteren hücrelerin medulla spinalis arka boynuzunda ve gri cevherin lateral kısımlarında belli alanlarda lokalize oldukları Carregeenan grubu kadar geniş bir dağılım gösteremedikleri dikkati çekti.



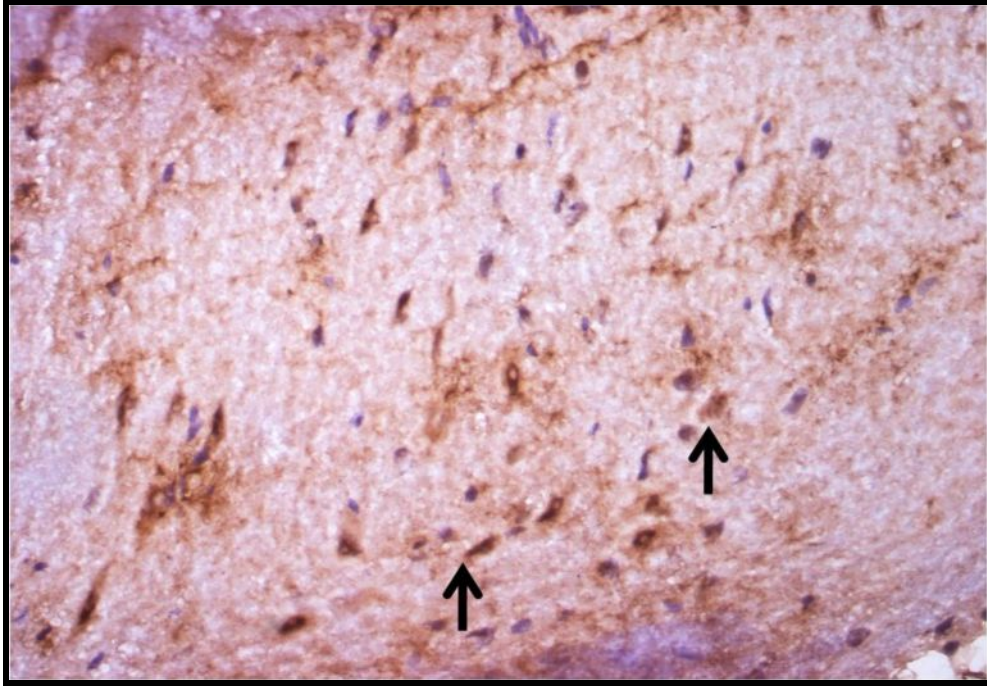
Resim 4.1.5: Carregeenan + İntraartiküler parasetamol grubu; arka boynuzda çok sayıda güçlü c-Fos immunoreaktivitesi gösteren nöronlar izleniyor (Avidin-biotin peroksidaz, Hematoksilen X200; Primer antikor: c-Fos).



Resim 4.1.6: Carregeenan + İntraartiküler parasetamol grubu; büyük büyütmede c-Fos immunoreaktivitesinin güçlü olduğu görülüyor. (Avidin-biotin peroksidaz, Hematoksilen X400; Primer antikor: c-fos)

4.1.4. Grup IV: Carregeenan + İntraperitoneal parasetamol

Carregeenan sonrası intraperitoneal parasetamol uygulanan örneklerde c-Fos immunoreaktivitesi olan hücrelerin dağılımı intraartiküler uygulanan örneklerdekine oranla daha yaygındı. İmmünpozitif hücreler özellikle gri cevherin lateral kısımlarında daha fazlaydı. Carregeenan ve intraartiküler parasetamol grubu ile karşılaştırıldığında bu gruplardaki ekspresyonlara benzer şekilde nöronların çoğunda güçlü (+++) şiddette ekspresyon olduğu görüldü.



Resim 4.1.7: Carregeenan + İntraperitoneal parasetamol grubu; gri cevherde c-Fos (+) nöronlar izleniyor. (Avidin-biotin peroksidaz, Hematoksilen X400; Primer antikor: c-Fos)

GRUP	c-Fos ekspresyon şiddeti	c-Fos ekspresyon dağılımı
I: İntraartiküler Salin	(-)	0
II: İntraartiküler salin+Carregeenan	(+++)	3
III:Carregeenan+İntraartiküler parasetamol	(+++)/(++)	2
IV:Carregeenan+İntraperitoneal parasetamol	(+++)	2

Tablo 4.1.1. c-Fos immunoreaktivitesinin şiddeti ve ekspresyon gösteren hücrelerin dağılımı.

4.2 Klinik Bulgular

Gruplara ait eklem çaplarının ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri Tablo 4.2.1’de gösterilmiştir.

	Grup 1 n=5	Grup 2 n=5	Grup 3 n=5	Grup 4 n=5
Başlangıç	1.94 ± 0.054	1.95 ± 0.109	1.96 ± 0.054	1.96 ± 0.089
ap	1.90	2.00	2.00	1.90
ap	1.96 ± 0.54	2.52 ± 0.148	2.36 ± 0.54	2.42 ± 0.83
4. saat	2.0	2.5	2.4	2.4
ap	1.98 ± 0.44	2.56 ± 0.114	2.34 ± 0.54	2.40 ± 0.10
8. saat	2.0	2.6	2.3*	2.4

Tablo 4.2.1: Tüm grupların eklem çaplarının başlangıç, 4. ve 8. saatlerdeki ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri. *p=0.016 (grup 2-3)

Gruplar arası başlangıç, 4 ve 8. saatteki eklem çaplarının karşılaştırılması:

Grup 1-2 arasında başlangıç eklem çapları arasında görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamazken ($p=0.69$, $p>0.05$), 4. ($p=0.008$, $p<0.05$) ve 8. saatteki ($p=0.008$, $p<0.05$) eklem çapları açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Grup 1-3 arasında başlangıç eklem çapı açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamazken ($p=0.69$, $p>0.05$); 4. ($p=0.008$, $p<0.05$) ve 8. saatteki ($p=0.008$, $p<0.05$) eklem çapları açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Grup 1-4 arasında başlangıç eklem çapı açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamazken ($p=0.841$, $p>0.05$); 4. ($p=0.008$, $p<0.05$) ve 8. saatteki ($p=0.008$, $p<0.05$) eklem çapları açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Grup 2-3 arasında başlangıç ($p=0.056$, $p>0.05$) ve 4. saatteki ($p=0.095$, $p>0.05$) eklem çapları açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamazken, 8. saatteki ($p=0.016$, $p<0.05$) eklem çapları açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Grup 2-4 arasında başlangıç ($p=0.056$, $p>0.05$), 4 ($p=0.222$, $p>0.05$) ve 8. saatteki ($p=0.056$, $p>0.05$) eklem çapları açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Grup 3-4 arasında başlangıç ($p=0.841$, $p>0.05$), 4 ($p=0.310$, $p>0.05$) ve 8. saatteki ($p=0.421$, $p>0.05$) eklem çapları açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

	Grup 1 n=5	Grup 2 n=5	Grup 3 n=5	Grup 4 n=5
4.saat hareket	4.0 4-4	2.0 2-2	3.0* 3-4	3.0 [#] 2-3
4.saat pati yüklenme	3.0 3-3	1.0 1-1	2.0* 2-2	2.0 [‡] 2-2
4.saat eklem hareketi	2.0 2-2	1.0 1-1	1.0 1-1	1.0 1-2
8.saat hareket	4.0 4-4	2.0 2-2	3.0 2-3	3.0 [#] 2-4
8.saat pati yüklenme	3.0 2-2	1.0 1-1	1.0* 1-2	2.0 [#] 1-2
8.saat eklem hareketi	2.0 2-2	1.0 1-1	1.0 1-2	2.0 1-2

Tablo 2: Tüm gruplarda 4. ve 8. saatteki rat hareketliliği, patiyeye yüklenme ve eklem hareketinin ortanca, minimum ve maksimum değerleri.

[#]p=0.032 (grup 2-4), *p=0.008 (grup 2-3), [‡]p=0.008 (grup 2-4).

Gruplar arası 4. saat rat hareketliliği, pati yüklenme ve eklem hareketinin karşılaştırılması:

Grup 1-2 arasında rat hareketliliği, pati yüklenme ve eklem hareketi açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$, $p<0.05$).

Grup 1-3 arasında rat hareketliliği açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamazken ($p=0.151$, $p>0.05$), pati yüklenme ($p=0.008$, $p<0.05$) ve eklem hareketi ($p=0.032$, $p<0.05$) açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Grup 1-4 arasında rat hareketliliği, pati yüklenme ve eklem hareketi açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$, $p<0.05$).

Grup 2-3 arasında rat hareketliliği ($p=0.008$, $p<0.05$) ve pati yüklenme ($p=0.008$, $p<0.05$) açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, eklem hareketi açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p=0.69$, $p>0.05$).

Grup 2-4 arasında rat hareketliliği ($p=0.032$, $p<0.05$) ve pati yüklenme ($p=0.008$, $p<0.05$) açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, eklem hareketi açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p=1.0$, $p>0.05$).

Grup 3-4 arasında rat hareketliliği ($p=0.222$, $p>0.05$) ve pati yüklenme ($p=1.0$, $p>0.05$) ve eklem hareketi ($p=0.69$, $p>0.05$) açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Gruplar arası 8. saat rat hareketliliği, pati yüklenme ve eklem hareketinin karşılaştırılması:

Grup 1-2 arasında rat hareketliliği, pati yüklenme ve eklem hareketi açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$, $p<0.05$).

Grup 1-3 arasında rat hareketliliği ($p=0.008$, $p<0.05$) ve pati yüklenme ($p=0.032$, $p<0.05$) açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, eklem hareketi açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p=0.151$, $p>0.05$).

Grup 1-4 arasında rat hareketliliği açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0.032$, $p<0.05$), pati yüklenme ($p=0.151$, $p>0.05$) ve eklem hareketi ($p=0.31$, $p>0.05$) açısından görülen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Grup 2-3 arasında rat hareketliliği ($p=0.151$, $p>0.05$) ve eklem hareketi ($p=0.31$, $p>0.05$) açısından bulunan farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunamazken, pati yüklenme açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$, $p<0.05$).

Grup 2-4 arasında rat hareketliliği ($p=0.032$, $p<0.05$) ve pati yüklenme ($p=0.032$, $p<0.05$) açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, eklem hareketi açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p=0.151$, $p>0.05$).

Grup 3-4 arasında rat hareketliliği ($p=0.421$, $p>0.05$) ve pati yüklenme ($p=1.0$, $p>0.05$) ve eklem hareketi ($p=0.69$, $p>0.05$) açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Medulla spinalis L3-4 segmentleri nöral tutulumun değerlendirilmesi amacıyla c-Fos ekspresyon şiddeti ve doku dağılımı açısından incelenmiştir. Buna göre grup 1’de (intraartiküler salin) c-Fos immünreaktivitesi gözlenmemiştir. Grup 2’de (intraartiküler salin + carregeenan) şiddetli c-Fos immünreaktivitesi ve nöronların %50’den çoğunda ve gri cevherde yaygın ekspresyon gözlendi. Grup 3’de (carregeenan + intraartiküler parasetamol) bazı bölgelerde şiddetli c-Fos immünreaktivitesi gösteren nöronların yanısıra yaygın şekilde orta şiddette ekspresyon gösteren nöronlar gözlenirken nöronların % 50’den çoğunda ve gri cevherde lokalize ekspresyon gözlendi. Grup 4’te (carregeenan + intraperitoneal parasetamol) ise grup 2’ye benzer şekilde şiddetli c-Fos immünreaktivitesi gözlenirken, dağılım grup 3’e benzer şekilde nöronların % 50’den çoğunda ve gri cevherde lokalize idi.

	Grup 1 n=5	Grup 2 n=5	Grup 3 n=5	Grup 4 n=5
c-fos ekspresyon şiddeti	0 0 – 0	4.0 4 - 4	3.0* [‡] 3 – 3	4.0 4 – 4
c-fos doku dağılımı	0 0 – 0	3.0 3 – 3	2.0* 2 – 2	2.0 [#] 2 - 2

Tablo4.2.3: Tüm grupların c-fos ekspresyon şiddeti ve doku dağılımının ortanca, minimum ve maksimum değerleri.

[#]p=0.016 (grup 2-4), *p=0.008(grup 2-3), [‡]p= 0.008 (grup 3-4)

Gruplar arası c-Fos ekspresyon şiddeti ve doku dağılımının histopatolojik olarak karşılaştırılması:

Grup 1-2 arasında c-Fos ekspresyon şiddeti ve doku dağılımı açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$, $p = 0.008$).

Grup 1-3 arasında c-Fos ekspresyon şiddeti ve doku dağılımı açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$, $p = 0.008$).

Grup 1-4 arasında c-Fos ekspresyon şiddeti ve doku dağılımı açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$, $p = 0.008$).

Grup 2-3 arasında c-Fos ekspresyon şiddeti ve doku dağılımı açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$, $p = 0.008$).

Grup 2-4 arasında c-Fos ekspresyon şiddeti açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamazken ($p > 0.05$, $p = 1.0$) doku dağılımı açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$, $p = 0.016$).

Grup 3-4 arasında c-Fos ekspresyon şiddeti açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0.05$, $p = 0.08$) doku dağılımı açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p > 0.05$, $p = 1.0$).

5. TARTIŞMA

Çalışmada %2'lik λ -carrageenan ile oluşturulan artrit sonrası parasetamol uygulamasının artrit ağrısının giderilmesi konusunda olumlu etkileri olduğu saptanmıştır.

İntraartiküler salin grubunda c-Fos ekspresyonu gözlenmemiş ve bu grup ile diğer gruplar arasında c-Fos ekspresyon şiddeti ve doku dağılımı açısından ortaya çıkan fark beklendiği gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$). İntraartiküler carrageenan uygulanan grupta ise (grup 2) c-Fos ekspresyonunun şiddeti ve dağılımı en güçlü düzeyde gerçekleşmiş ve eklemdaki inflamasyonun neden olduğu spinal nosiseptif sürecin varlığının kanıtı olarak değerlendirilmiştir. İntraartiküler parasetamol uygulanan grupta (grup 3) hem c-Fos ekspresyon şiddetinde hem de dağılım büyüklüğünde grup 2'deki ratlarla karşılaştırıldığında bir azalma olmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p=0.008$). İntraperitoneal parasetamol uygulanan grupta ise (grup 4) grup 2'deki ratlarla karşılaştırıldığında c-Fos ekspresyon şiddetinde bir azalma olmazken, dağılım büyüklüğünde bir azalma olmuş ve bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.016$). İntraartiküler parasetamol uygulaması intraperitoneal uygulama ile karşılaştırıldığında ise dağılım büyüklüğü her iki grupta da aynı oranda azalmış, c-Fos ekspresyon şiddeti ise intraartiküler uygulamada belirgin olarak azalırken intraperitoneal uygulamada azalma olmamış ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$). Bu farklılık intraartiküler uygulamanın intraperitoneal uygulamaya göre artrit ağrıda analjezik etkinlik açısından daha güçlü olabileceğini düşündürmektedir.

Her 4 gruptaki ratların enjeksiyon öncesi bazal eklem çapları değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. 1. gruptaki ratların 4. ve 8. saat eklem çapları diğer gruplardan farklı olarak artmamış ve beklendiği gibi intraartiküler serum fizyolojik uygulamasının inflamasyona neden olmadığı anlaşılmış ve ayrıca intraartiküler enjeksiyon uygulamasının eklemden bir travma oluşturmadığı sonucuna varılmıştır. 2,3 ve 4. gruptaki ratlarda enjeksiyon sonrası eklem çapları artmış ve bu durum inflamasyon lehine yorumlanmıştır. Grup 2, 3 ve 4'teki ratlar eklem çapları açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında, 3. ve 4. gruptaki ratlarda 4. ve 8. saatteki çaplar 2. gruptaki ratlara göre daha düşük

seviyededir. Ancak sadece 2. ve 3. grup arasında 8. saat eklem çapları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p=0.016$). Literatürde parasetamolün antiinflamatuvar etkinliğinin olmadığına dair raporlar bulunmasına ve buna paralel olarak intraperitoneal uygulamadaki rat eklem çapları ile carrageenan grubundaki çaplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen intraartiküler gruptaki ratların 8. saatteki eklem çapları ile carrageenan grubundaki ratların çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunması intraartiküler parasetamol uygulamasının antiinflamatuvar etkinliğinin olabileceğini akla getirmektedir. Bu konuda daha çok örneğin yer aldığı ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmada ratlar 4. ve 8. saatte hareketlilik, pati yüklenmeleri ve eklem hareketliliği açısından da değerlendirilmiştir. Buna göre 4. saat değerlendirmede 1. gruptaki ratların eklem fonksiyonelliğinde herhangi bir kısıtlılık oluşmamış. Parasetamol tedavisi uygulanan gruptaki (grup 3,4) ratlar grup 2'deki ratlarla karşılaştırıldığında her 3 kriter açısından da olumlu bir düzelme gözlenmiş ancak ortaya çıkan farklılık rat hareketliliği ve pati yüklenme açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, eklem hareketliliği açısından anlamlı bulunamamıştır (Grup 3'te $p=0.69$, Grup 4'te $p=1.0$). İntraartiküler parasetamol uygulaması intraperitoneal uygulama ile karşılaştırıldığında ise klinik olarak grup 3'deki ratların fonksiyonelliği her 3 kriter açısından da grup 4'e göre daha olumlu bulunmuş ancak ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Ancak bu anlamda Grup 3 ve 4'teki ratlar Tablo 3.4.1'deki karşılaştırmalı skala skorlamasına göre tek tek değerlendirildiğinde Grup 3'te sırasıyla 3, 4, 4, 3, 3 ve Grup 4'te 3, 3, 3, 3, 2 skorları elde edilmiş ve intraartiküler uygulamanın intraperitoneal uygulamaya göre klinik olarak daha olumlu sonuç verebileceği düşünülmüştür.

8. saat değerlendirmede ise 1. gruptaki ratların eklem fonksiyonelliğinde herhangi bir kısıtlılık oluşmadığı ancak diğer gruplardaki ratlarda 4. saatte var olan bozulmanın sürdüğü gözlenmiştir. Parasetamol tedavisi uygulanan gruptaki (grup 3,4) ratlar grup 2'deki ratlarla karşılaştırıldığında ise her 3 kriter açısından da olumlu bir düzelme gözlenmiş ancak ortaya çıkan farklılık grup 3'te pati yüklenme açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0.008$), rat hareketliliği ve eklem hareketliliği açısından anlamlı bulunamamış; grup 4'te ise rat hareketliliği ve pati yüklenme

açısından anlamlı bulunurken ($p=0.032$), eklem hareketliliği açısından anlamlı bulunamamıştır. İntraartiküler parasetamol uygulaması intraperitoneal uygulama ile karşılaştırıldığında ise 4. saat değerlendirmesinden farklı olarak klinik olarak grup 4'teki ratların fonksiyonelliği her 3 kriter açısından da grup 3'e göre daha olumlu bulunmuş ancak ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Yine grup 3 ve 4'teki ratlar Tablo 3.4.1'deki karşılaştırmalı skala skorlamasına göre tek tek değerlendirildiğinde grup 3'te sırasıyla 2, 3, 3, 2, 3 ve grup 4'te 3, 4, 3, 3, 2 skorları elde edilmiş ve intraperitoneal uygulamanın intraarteriyel uygulamaya göre klinik olarak daha iyi sonuç verebileceği düşünülmüştür.

Bu sonuçlar ışığında intraartiküler grubun 4. saatteki rat hareketliliği tek tek skorlara bakıldığında intraperitoneal gruba göre daha iyidir. Ancak 8. saatte intraperitoneal gruptaki rat hareketliliği intraartiküler gruba göre daha olumlu görünmektedir. Bununla birlikte c-Fos ekspresyon şiddeti ve dağılımı göz önünde bulundurulduğunda intraartiküler grubun daha etkili olduğu ve bu etkinin erken dönemde (ilk 4 saat) intraperitoneal gruba göre daha iyi bir analjezik etki göstermesi nedeniyle olabileceği düşünülmektedir.

Osteoartrit (OA) en sık rastlanan artrit formudur ve ciddi sakatlık ve bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkilidir (140). 30 yaş ve üzeri Amerikalı erişkinler arasında yapılan bir çalışmada semptomatik diz hastalığı oranı %6 iken semptomatik kalça osteoartriti oranı %3 bulunmuştur. (141,142). Günümüzde osteoartrit için küratif bir tedavi yöntemi olmamakla birlikte kişiselleştirilmiş tedavi programları ağrının giderilmesi ve fonksiyonel durumun korunmasına yardımcı olmaktadır (143,144,145). Fizyoterapi, kilo kaybı ve egzersiz programları gibi nonfarmakolojik tedaviler ilk sırada uygulanan tedavi argümanlarıdır ve sıklıkla faydalıdır. Ancak pek çok hastada bu tedaviler yeterli olmaz ve farmakolojik tedavilere ihtiyaç duyulur. Parasetamol, non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), topikal kapsaisin, topikal NSAİİ'lar ve kondroidin sülfat literatürde OA tedavisinde etkili olduğu belirtilen farmakolojik tedavilerdir (48,146,147).

Cochrane İşbirliği (The Cochrane Collaboration) grubunun yaptığı derlemede OA tedavisinde parasetamol etkinliğini plasebo ile karşılaştıran 7 ayrı randomize kontrollü çalışma ve parasetamol ile NSAİİ etkinliğini karşılaştıran 10 randomize kontrollü çalışma incelenmiştir (148). Parasetamol etkinliğinin plasebo ile

karşılaştırıldığı 7 çalışmadan 5'inde elde edilen sonuçlar parasetamolün OA tedavisinde etkili ve güvenilir bir tedavi modalitesi oluşturduğu yönündedir. Bununla birlikte parasetamol ağrının azaltılması, hasta memnuniyeti ve fonksiyonellik düzeyindeki gelişme açısından NSAİİ'lar kadar etkili bulunmamıştır. Yan etkiler ve güvenlik açısından değerlendirildiğinde parasetamol plasebo kadar ve özellikle NSAİİ'ların gastrointestinal yan etkileri göz önüne alındığında NSAİİ'lardan daha güvenli bulunmuştur.

Artrit ağrısında çeşitli ilaçların etkinliğini araştıran çalışmalar olmasına rağmen literatürde parasetamolün intraartiküler kullanımı ile ilişkili bir çalışmaya rastlanmamıştır (149,150,151,152). Garlicki ve arkadaşları tarafından ratlarda carrageenan ile eklem inflamasyon modeli oluşturularak yapılan bir çalışmada intraartiküler tramadol enjeksiyonunun periferik sinir sisteminde nosiseptif sistem üzerindeki etkileri değerlendirilmiş; antinoseptif etkileri indüklediği ve inflame diz ekleminde ödem ve fonksiyonel hareket kısıtlılığını azalttığı saptanmıştır (149).

Artroskopik diz cerrahisi en sık uygulanan gününbirlik operasyonlardandır ve ağrı, bu operasyonlarda taburcu olmayı önleyen veya geciktiren ve erken rehabilitasyonu önleyen ana engellerden birisidir. Sistemik opioid ve opioid olmayan analjezikler, santral ve periferik sinir blokları, preemptif analjezi ve intraartiküler ilaç uygulamaları diz artroskopilerine bağlı gelişen ağrının önlenmesinde veya tedavisinde denenmiş tekniklerdir. Çeşitli artroskopik prosedürlerde preemptif ve postoperatif analjezi sağlamak amacıyla intraartiküler yolla en sık kullanılan ilaçlar NSAİİ'lar, opioidler ve bupivakaindir. Bu ilaçların intraartiküler etkinliğini karşılaştıran çok sayıda çalışma vardır (153-159).

Alagöl ve arkadaşları artroskopik diz cerrahisi geçirecek 150 hastada intraartiküler neostigmin, morfin, tenoksikam, klonidin ve bupivakainin analjezik etkinliğini incelemişler ve neostigmin ve klonidini intraartiküler olarak uygulanan 5 ilaç içinde etkili ilaçlar olarak bulmuşlar ayrıca tenoksikamın analjezik etki süresinin morfin ve bupivakaine göre daha uzun olduğunu bulmuşlardır (160).

Yine Kanbak ve arkadaşları diz artroskopisi yapılacak hastalarda 1 ve 5 mg intraartiküler morfin tedavisinin postoperatif ağrı düzeyine ve analjezik ihtiyacına olan etkisini değerlendirmişler ve intraartiküler olarak uygulanan 5 mg morfinin ağrı

düzeyi ve analjezik ihtiyacı açısından 1 mg morfine göre daha etkili olduğunu bulmuşlardır (161).

Birçok çalışma bupivakainin intraartiküler yolla kullanıldığında iyi bir analjezik etki sağladığını göstermiştir (155,156,162). Bununla birlikte bupivakainin eklem kıkırdağında ve synoviyal hücrelerde inflamatuvar yanıtı neden olabileceği de belirtilmiştir (94,106,163).

Dolayısıyla günümüzde diz cerrahilerinde postoperatif ağrının kontrol edilmesi ile ilgili tekniklerin bazılarının pahalı olması, özel donanım ve monitörizasyon gerektirmesi, bir kısmının yeterli analjezik etki sağlayamaması ve bazılarının taburcu olma zamanında uzamaya veya hastaların tekrar yatırılmasına neden olmaları sebebiyle günümüzde ideal tedavi yöntemini bulma konusundaki araştırmalar devam etmektedir.

Parasetamol FDA (Food and Drug Administration) ve Sağlık Bakanlığı tarafından intraartiküler kullanım için ruhsatlandırılmamıştır. İntravenöz, rektal ve oral kullanım önerilmesine rağmen literatürde intraartiküler kullanımında toksik etkileri olduğuna dair bir veri bulunmamaktadır. Bilimgut ve arkadaşları tarafından toplam 30 ratta yapılan intraartiküler parasetamol enjeksiyonunun 1, 2, 7, 14 ve 21. günlerde ratların diz eklemde oluşturduğu histopatolojik etkileri inceleyen bir tez çalışmasında parasetamolün intraartiküler olarak uygulandığında ratların diz eklemdeki synoviya ve kıkırdağa zarar vermediği anlaşılmıştır (25).

c-Fos ekspresyonunun, nosisepsiyonun nöral temelini incelemesinde bir araç olarak kullanılmasının çeşitli avantajları vardır. Öncelikle diğer tekniklerle karşılaştırıldığında noksiyöz uyarıya cevap veren nöronal toplulukların kesin lokalizasyonlarının belirlenmesinde daha üstündür. c-Fos ekspresyonu in situ hibridizasyon ile Fos için yada c-Fos mRNA için immünreaktif olarak işaretlenmiş nöron sayısı kantitatif olarak sayılarak analiz edilebilir. Bu tip bir analiz yöntemi, çeşitli manüplasyonların nosiseptif süreç üzerindeki etkilerinin karşılaştırılmasında güvenilir bir temel oluşturur. Üçüncüsü spinal korddaki elektrofizyolojik kayıt işleminin aksine tekniği noksiyöz uyarı sırasında anestezi kullanımını gerektirmez (normal şartlar altında). Örneğin Harris ve arkadaşları bu avantajlı durumu tehlike varlığında test edilen ratlarda opioid temelli analjezinin altında yatan nöral mekanizmaların araştırılmasında kullanmış ve Fos ekspresyonunun nöral marker

olarak kullanıldığı bu deneyde korku ile indüklenen analjezinin spinal kordda nosiseptif iletimin inhibe edilmesine bağlı olduğunu göstermişlerdir (27). Biz çalışmamızda deney sürecinin olumsuz etkilenmemesi ve intraartiküler enjeksiyonun sağlıklı yapılabilmesi için inflamasyon ve ağrı oluşturmak amacıyla kullanılan carrageenan enjeksiyonu sırasında sevofluran anestezisi kullanmayı tercih ettik. Son olarak Fos proteinlerinin immünohistokimyasal işaretlenmesi noksiyöz uyarıya cevap olarak c-Fos ekspresyonu gösteren nöronların karakteristik özelliklerinin ortaya konmasında diğer immünohistokimyasal tekniklerle birlikte kullanılabilir. Örneğin Fos için kullanılan immünohistokimyasal tekniklerin retrograd işaretleme tekniği ile kombine kullanılması durumunda, kimyasal noksiyöz uyarıya cevap olarak c-Fos ekspresyonu oluşturan spinal nöronların beyin köküne ascendan projeksiyonlar gönderdiği ortaya konmuştur (89,90,91). Ayrıca Todd ve arkadaşları bu tekniği kullanarak noksiyöz uyarıya cevap olarak Fos ekspresyonu gösteren spinal nöronların %20-25'nin Glisin ve GABA için immünreaktif olduklarını ortaya koymuşlar ve böylece Glisin ve GABA'nın lokal inhibitör nöronlar olduklarını açıklamışlardır (34).

Ağrılı uyaran sonrası spinal kordda hem glutamat hem de aspartat seviyelerinin arttığı ve eklem inflamasyonu sonrası mediyal artiküler sinirde glutamat miktarının arttığı gösterilmiştir (8,9,10). Zhang ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, intraartiküler carrageenan enjeksiyonu öncesi glutamat NMDA reseptör antagonisti olan Ketamin ve Memantin'i intraartiküler olarak uygulamışlar ve ratların ağrı ile ilgili davranışları ve spinal c-Fos ekspresyonu üzerindeki etkilerini incelemişlerdir (151). İntraartiküler ketamin ve memantin uygulamasının inflamasyona bağlı ağrıyı azalttığını ve L3-4 spinal segmentte lamina I-II ve lamina V-VI'daki c-Fos ekspresyonunu baskıladığını ortaya koymuşlardır. Parasetamolün olası etki mekanizmalarından birisinin glutamat NMDA reseptör antagonizması olduğu göz önünde bulundurulduğunda artritik ağrı üzerindeki etkisinin bu mekanizmaya bağlı olduğu düşünülebilir (5,11,12).

Sonuç olarak λ -Carrageenan ile oluşturulan deneysel ağrı modelinin kullanıldığı bu çalışma parasetamolün intraartiküler kullanımının artrit ağrısını azalttığını göstermiştir. Histopatolojik incelemede ortaya çıkan c-Fos ekspresyon şiddeti ve dağılımı göz önünde bulundurulduğunda özellikle intraartiküler parasetamol

uygulamasının daha etkili olduğu ve bu etkinin erken dönemde (ilk 4 saat) intraperitoneal gruba göre daha iyi bir analjezik etki göstermesi nedeniyle olabileceği düşünölmektedir. Bu durum ayrıca intraartiköler parasetamolün santral nosiseptif sistem üzerindeki inhibitör etkisine işaret etmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Parasetamol uygulamasının artritik ağrıyı azalttığı ortaya konmuş ve histopatolojik olarak analjezik etkinlikte intraartiküler uygulamanın intraperitoneal uygulamaya göre daha etkili olduğu bulunmuştur.

Ratların hareketliliği, pati yüklenmeleri ve eklem hareketleri açısından değerlendirildiğinde intraartiküler uygulama ile intraperitoneal uygulama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Literatürde parasetamolün antiinflamatuvar etkinliğinin olmadığına dair raporlar bulunmasına rağmen ratların eklem çapları değerlendirildiğinde intraartiküler parasetamol uygulamasının antiinflamatuvar etkinliğinin olabileceği gözlenmiştir. Bu konuda daha çok örneğin yer aldığı ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Artrit ağrısının tedavisinde intraartiküler parasetamol uygulaması sistemik uygulamaya göre daha yararlı olabilir ancak bu konuda daha çok örneğin yer aldığı ve farklı dozların kullanıldığı ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sprangers MA, de Regt EB, Andries F, van Agt HM, Bijl RV, de Boer JV, Foets M, Hoeymans N, Jacobs AE, Kepmen GI, et al. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? *J Clin Epidemiol* 2000;53:895-907.
2. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Reviews* 2006; Vol. 12, No. 3-4:250-275.
3. Carlsson K. H, Monzel W, Jurna I. Depression by morphin and the non-opioid analgesic agents metamizol (Dipyrone) , lysine acetylate and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain* 1988;32:313-326
4. Chen A.C.N, Chapman C.R. Aspirin analgesia evaluated by event-related potentials in man: possible central action in brain. *Exp. Brain Res.* 1980;39:359-364.
5. Björkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in rats. *ACTA Anaesthesiol Scand Suppl.* 1995;103:1-44.
6. Coderre TJ, Melzack R. Central neural mediators of secondary hyperalgesia following heat injury in rats: neuropeptides and excitatory amino acids. *Neurosci Lett* 1991;131:71-74.
7. Coderre TJ, Van Empel I. The utility of excitatory amino acid (EAA) antagonists as analgesic agents. I. Comparison of the antinociceptive activity of various classes of EAA antagonists in mechanical, thermal and chemical nociceptive tests. *Pain* 1994;59:345-352.
8. Malmberg AB, Yaksh TL. The effect of morfin on formalin-evoked behaviour and spinal release of excitatory amino acids and prostoglandin E2 using microdialysis in conscious rats. *Br J Pharmacol* 1995;114:1069-1075.
9. Westlund KN, Sun YC, Sluka KA, Dougherty PM, Sorkin LS, Willis WD. Neural changes in acute arthritis in monkeys. II. Increased glutamate immunoreactivity in the medial articular nerve. *Brain Res Brain Res Rev* 1992;17:15-27.
10. Lawand NB, McNearney T, Westlund KN. Amino acid release into the knee joint: key role in nociception and inflammation. *Pain* 2000;86:69-74.

11. Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. *Drugs* 1986;32 Suppl 4:46-59.
12. Piletta P, Porchet HC & Dayer P. Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:350-354.
13. Bagis B, Atilla P, Cakar N, Hasanreisoglu U. An immunohistochemical evaluation of cell adhesion molecules in human dental pulp after tooth preparation and application of temporary luting cements. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107:137-44.
14. Chapman V, Besson JM. Pharmacological studies of nociceptive systems using the c-Fos immunohistochemical technic: an indicator of noxiously activated spinal neurons. In: Dickenson AH, Besson JM, eds. *Handbook of experimental pharmacology: the pharmacology of pain.* Berlin: Springer-Verlag, 1997:235-79.
15. Morgan JI, Cohen DR, Hempstead JL, Curran T. Mapping patterns of c-Fos expression in the central nervous system after seizure. *Science* 1987;237:192-7.
16. Honore P, Buritova J, Besson JM. Carregeenan-evoked c-Fos expression in rat lumbar spinal cord: the effects of indomethacin. *Eur J Pharmacol* 1995;272:249-59.
17. Yang LC, Marsala M, Orendacova J, Yaksh TL. Knee joint inflammation attenuates spinal FOS expression after unilateral paw formalin injection in rat. *Neurosci Lett* 1997;225:89-92.
18. Merskey H, Bogduk N: *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms.* 2nd ed. IASP Press Seattle;1994:s:394
19. Morgan GE, Mikhail MG. *Pain Management.* In: *Clinical Anesthesiology,* 4th ed. New Jersey: Prentice- Hall International, Inc., 2006.
20. Merskey HM, *Pain terms.* *Paw* 1986; suppl. 3:215-21.
21. Kayhan Z. *Klinik Anestezi.* 3. Baskı İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 922-936.
22. Ertekin C. *Ağrının nöroanatomisi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi.* Ibrahim Yegül (ed). İzmir Yapım Matbaacılık, 1993:1-18.
23. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004, 140:441-451.
24. Yiicel A. *Akut ağn nörofizyolojisi. Hasta kontrollü analjezi (PCA).* İstanbul: MER Matbaacılık& Yaymcılık, 1997: 5-19.

25. Bilimgut B. Ratlarda intrartiküler parasetamol enjeksiyonunun diz eklemindeki histopatolojik etkileri. Uzmanlık tezi.
26. Benjamin WJ. Pain Mechanisms: Anatomy, Physiology and Neurochemistry. In: Raj PP (ed). Practical Management of Pain, 3 ed., Missouri: Mosby Inc., 2000:117-145.
27. Harris, J. A, Westbrook R.F, Duffield TQ, Bentivoglio M. Fos expression in the spinal cord is suppressed in rats displaying conditioned hypoalgesia. Behav Neurosci 1995;109:320–328
28. Talu GK. Nöropatik Ağrı: Erdine S (editor). Ağrı. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002:368-374.
29. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. Euro J Pharmacol 2001;429:23-37.
30. Raj PP. Ağrı taksonomisi. Erdine S (ed). Ağrı, Birinci baskı, İstanbul; Alemdar Ofset, 2000:12-20.
31. Kidd BL. The mechanisms of chronic pain. In Pain: Best Practice and Research Compendium. Edited by: Breivik H, Shipley M, Edinburgh: Elsevier; 2006:17-24.
32. Erdine S. Ağrı (Nobel Tıp, İstanbul). 2000;S:12-19.
33. Casey KL. Pain and central nervous system disease: The central pain sendroms. Raven press, Newyork 1991.
34. Todd, A. J., Spike, R. C.; Brodbelt, A. R.; Price, R. F.; Shehab, S. A. S. Some inhibitory neurons in the spinal cord develop *c-fos* immunore-activity after noxious stimulation. Neuroscience 1994;63:805–813
35. Cross SA. Pathophysiology of Pain. Mayo Clin Proc 1994;69(4):375-383.
36. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Anakgesic Drugs. Pharmacology 3. edition (Editors: Rang HP, Daöle MM, Ritter JM), New York, Churchill Livingstone, 1995:609-633.
37. Durmaz B. Ağrı mekanizmaları. Türkiye FTR Derg 1998;1:14-20.
38. Cerero F, Mersky H. What is a Noxius Etimulus? Pain Forum 1995;5(3):157-161.
39. Yegül İ. Ağrı ve Tedavisi (Yapım Matbaacılık, İzmir) 1993;S:1-15.
40. Sorkin LS. Basic pharmacology and physiology of acute pain proccessing. In: Wallace MS, Dunn JS, Yaksh TL (eds). Anesthesiology Clinics of North America. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997: 235-50.

41. Bonica JJ. Anatomic and physiologic basis of nociception and pain: The management of pain. Second edition. Bonica JJ (ed), Lea&Febiger, Philadelphia, 1990;p 28-94.
42. Heavner JE, Willis WD. Pain pathways: Anatomy and physiology. In: Raj PP (ed). Practical Management of Pain, 3th ed. St Louis: Mosby Inc., 2000; 107-45.
43. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists as analgesics. In: Fields HL, Liebeskind (eds), Pharmacological approaches to the treatment of pain. Seattle: IASP Press, 1994: 173-87.
44. Aydın I. Ağrının fizyopatolojisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg (Özel Ek B) 2005;51:8-13.
45. Erdine S. Ağrı (Nobel Tıp, İstanbul). 2000;S:20-29.
46. Kayaalp SO. Santral Sinir Sisteminin Temelleri. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 10. baskı (editör SO Kayaalp), Ankara, Feryal Matbaacılık San ve Tic. Lit. Şti, 2002:731-769.
47. Aydın ON. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. ADÜ Tıp Fak Derg 2002;2:37-48.
48. . Kidd BL, Langford RM, Wodehouse T. Arthritis and pain. Current approaches in the treatment of arthritic pain. Arthritis Res Ther 2007;9(3):214.
49. Wall PD, The mechanisms by which tissue damage and pain are related. In Campbell JN (ed) Pain 1996-An Updated Review, Seattle: IASP Press, 1996:123-6.
50. Conn PJ, Pin JP. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. 1997;37:205-237.
51. Sanacora G. Evidence for GABAergic and glutamatergic involvement in the pathophysiology and treatment of depressive disorders. Biological Psychiatry HAH D'haenen. JA denBoer, P Willner (Ed), West Sussex, John Wiley&Sons, 2002:739-749.
52. Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW. The excitatory amino acid receptors. Their classes, pharmacology and distinct properties in the function of the central nervous system. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1989;29:365-402.
53. Pin JP, Duvoisin R. The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. Neuropharmacology. 1995;34:1-26.

54. Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 1993;52:127-136.
55. Solomon HS. Nitric oxide: first in a new class of neurotransmitters? *Science* 1992;257:494-496.
56. Kolhekar R, Meller ST, Gebhart GF. Characterization of the role of spinal N-methyl-D-aspartate receptors in thermal nociception in the rat. *Neuroscience* 1993;57(2):385-395.
57. Wiertelak EP, Furness LE, Horan R, Martinez J, Mair SF, Watkins LR. Subcutaneous formalin produces centrifugal hyperalgesia at a noninjected site via the NMDA-nitric oxide cascade. *Brain Research* 1994;649:19-26.
58. Kawabata A, Fukuzumi Y, Fukushima Y, Takagi H. Antinociceptive effect of L-arginine on carrageenan-induced hyperalgesia in rats: possible involvement of central opioidergic systems. *Eur J Pharmacol* 1992;218:153-158.
59. Malmberg AB, Yaksh TL. Spinal nitric oxide synthesis inhibition blocks NMDA-induced thermal hyperalgesia formalin test in rats. *Pain* 1993;54:291-300.
60. Meller ST, Dykstra C, Gebhart GF. Acute mechanical hyperalgesia in the rats is produced by coactivation of ionotropic AMPA and metabotropic glutamate receptors. *Neuroreport* 1993;4:879-882.
61. Meller ST, Lewis SJ, Bates JN, Brody MJ, Gebhart GF. Is there a role for an endothelium-derived relaxing factor in nociception? *Brain Res* 1990;531:342-345.
62. Greenberg ME, Ziff EB. Stimulation of 3T3 cells induces transcription of the c-Fos proto-oncogene. *Nature* 1984; 311: 433-438
63. Fisch TM, Prywes R, Reoder RG. c-Fos sequence necessary for basal expression and induction by epidermal growth factor, 12-0-tetradecanoyl phorbol-13-acetate and the calcium ionophore. *Mol Cell Biol* 1987; 7: 3490-3502
64. Roche E, Buteau J, Aniento I, Reig JA, Soria B, Prentki M. Palmitate and oleate induce the immediate-early response genes c-Fos and nur-77 in the pancreatic beta-cell line INS-1. *Diabetes* 1999; 48: 2007-2014
65. Scholf C, Waring M, Bergwitz C, Arseniev L, von zur Muhlen A, Brabant G. Cyclic-adenosine 3',5'-monophosphate-stimulated c-Fos gene transcription involves distinct calcium pathways in single beta-cells. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 186: 121-131

66. Zhu YS, Brodsky M, Franklin SO, Huang T, Inturrisi CE. Metrazole induces the sequential activation of c-Fos, proenkephalin, and tyrosine hydroxylase gene expression in the rat adrenal gland: modulation by glucocorticoid and adrenocorticotrophic hormone. *Mol Pharmacol* 1993; 44: 328-335
67. Susini S, Roche E, Prentki M, Schlegel W. Glucose and glucoincretin peptides synergize to induce c-Fos, c-jun, junB, zif-268, and nur-77 gene expression in pancreatic β (INS-1) cells. *The FASEB Journal*. 1998; 12: 1173-1182
68. Stachowiak MK, Sar M, Tuominen RK, Jiang HK, An S, Iadarola MJ, Poisner A, Hong JS. Stimulation of adrenal medullary cells in vivo and in vitro induces expression of c-Fos proto-oncogene. *Oncogene* 1990; 5: 69-73
69. Glover JNM, Harrison SC. Crystal structure of the Heterodimeric bZIP Transcription Factor c-Fos/ c-Jun Bound to DNA. *Nature* 1995; 373: 257-261
70. Fleischmann A, Hafezi F, Elliott C, Reme EC, R  ther U, Wagner FE. Fra-1 replaces c-Fos-dependent functions in mice. *Gene and Dev* 2000; 14: 2695-2700
71. Fralix KD, Zhao S, Venkatasubbarao K, Freeman JW. Rap1 reverses transcriptional repression of TGF- β Type II receptor by a mechanism involving AP-1 in the human pancreatic cancer cell line, UK Pan-1. *Journal of Cellular Physiology* 2002; 194: 88-98
72. Kool J, Hamdi M, Cornelissen-Steijger P, van der Eb AJ, Terleth C, van Dam H. Induction of ATF3 by ionizing radiation is mediated via a signaling pathway that includes ATM, Nibrin1, stress-induced MAP kinases and ATF-2. *Oncogene*. 2003;22:4235-4242.
73. Bakiri L, Matsuo K, Wisniewvska M, Wagner EF, Yaniv M. Promoter specificity and biological activity of tethered AP-1 dimers. *Mol Cell Biol* 2002;22:4952-4964
74. Chiarini LB, Freitas FG, Petrs-Silva H, Linden R. Evidence that the bifunctional redox factor/AP endonuclease Ref-1 is an anti-apoptotic protein associated with differentiation in the developing retina. *Cell Death Differ* 2000;7:272-281
75. Nishikawa S. Localization of transcription factor AP-1 family proteins in ameloblast nuclei of the rat incisor. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 2000;48:1511-1520
76. De Sousa SO, Mesquita RA, Pinto DS Jr, Gutkind S. Immunolocalization of c-Fos and c-Jun in human oral mucosa and in oral squamous cell carcinoma. *J Oral*

Pathol Med 2002; 31: 78-81

77. Morgan JI, Curran T. Immediate-early genes: ten years on. Trends Neurosci 1995; 18: 66-67

78. Ruch JV. Odontoblast commitment and differentiation. Biochem Cell Biol 1998;76:923-938

79. Sagen J, Wang H. Adrenal medullary grafts suppress c-Fos induction in spinal neuron of arthritic rats. Neurosci Lett 1995;192:181-184

80. Sigan JB, Herzberg U, Frydel BR, Sagen J. Adrenal medullary transplants reduce formalin-evoked c-Fos expression in the rat spinal cord. Brain Res 2002;944:174-183

81. Laorden ML, Nunez C, Almela P, Milanes MV. Morphine withdrawal-induced c-Fos expression in the hypothalamic paraventricular nucleus is dependent on the activation of catecholaminergic neurones. J Neurochem 2002;83:132-140

82. Wang Z, Zheng H, Berthoud HR. Functional vagal input to chemically identified neurons in pancreatic ganglia as revealed by Fos expression. Am J Physiol 1999;277:E958-64

83. Stamp JA, Herber J. Multiple immediate-early gene expression during physiological and endocrine adaptation to repeated stress. Neuroscience 1999;94:1313-1322

84. Hoffman GE, Lyo D. Anatomical markers of activity in neuroendocrine systems: are we all 'fos-ed out'? J Neuroendocrinol 2002;14:259-268

85. Zheng H, Li YF, Weiss M, Mayhan GW, Patel PK. Neuronal expression of fos protein in the forebrain of diabetic rats. Brain Research 2002;956:268-275

86. Bullitt, E. Somatotopy of spinal nociceptive processing. J. Comp. Neurol. 1991;312:279-290

87. Hunt, S. P.; Pini, A.; Evan, G. Induction of c-Fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. Nature 1987;328:632-634

88. Presley, R. W.; Mene'trey, D.; Levine, J. D.; Basbaum, A. I. Systemic morphine suppresses noxious stimulus-evoked Fos protein-like immunoreactivity in the rat spinal cord. J. Neurosci. 1990;10:323-335

89. Jasmin, L.; Wang, H.; Tarcy-Hornoch, K.; Levine, J. D.; Basbaum, A. I. Differential effects of morphine on noxious stimulus-evoked Fos-like

immunoreactivity in subpopulations of spinoparabrachial neurons. *J. Neurosci.* 1994;14:7252–7260

90. Mene'trey, D.; Gannon, A.; Levine, J. D.; Basbaum, A. I. Expression of *c-Fos* in interneurons and projection neurons of the rat spinal cord in response to noxious somatic, articular, and visceral stimulation. *J. Comp. Neurol.* 1989;285:177–195

91. Tavares, I.; Lima, D.; Coimbra, A. Neurons in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord projecting to the medullary ventrolateral reticular formation express *c-Fos* after noxious stimulation of the skin. *Brain Res.* 1993;623:278–286

92. Lima, D.; Avelino, A.; Coimbra, A. Differential activation of *c-Fos* in spinal neurones by distinct classes of noxious stimuli. *Neuroreport* 1993;4:747–750

93. Gogas, K. R.; Presley, R. W.; Levine, J. D.; Basbaum, A. I. The antinociceptive action of supraspinal opioids results from an increase in descending inhibitory control: Correlation of nociceptive behavior and *c-Fos* expression. *Neuroscience* 1991;42:617–628

94. Dogan N, Erdem AF, Erman Z, Kizilkaya M. The effects of bupivacaine and neostigmine on articular cartilage and synovium in the rabbit knee joint. *J Int Med Res* 2004;32:513-519

95. Buritova, J.; Honore', P.; Besson, J.-M. Ketoprofen produces profound inhibition of spinal *c-Fos* protein expression resulting from an inflammatory stimulus but not from noxious heat. *Pain* 1996;67:379–389

96. Jones, S. L. Noradrenergic modulation of noxious heat-evoked Fos-like immunoreactivity in the dorsal horn of the rat spinal cord. *J. Comp. Neurol.* 1992;325:435–445

97. Chapman, V.; Honore', P.; Buritova, J.; Besson, J.-M. The contribution of NMDA receptor activation to spinal *c-Fos* expression in a model of inflammatory pain. *Br. J. Pharmacol.* 1995;116:1628–1634

98. Elliott, K. J.; Brodsky, M.; Hynansky, A. D.; Foley, K. M.; Inturrisi, C. E. Dextromethorphan suppresses both formalin-induced nociceptive behavior and the formalin-induced increase in spinal cord *c-Fos* mRNA. *Pain* 1995;61:401–409

99. Kehl, L. J.; Gogas, K. R.; Lichtblau, L.; Pollock, C. H.; Mayes, M.; Basbaum, A. I.; Wilcox, G. L. The NMDA antagonist MK801 reduces noxious stimulus-evoked Fos expression in the spinal cord dorsal horn. In: Bond M. R.; Charlton J. E.; Woolf

- C. J., eds. Proceedings of the VIth world congress on pain. Amsterdam: Elsevier; 1991:307–311.
100. Roche, A. K.; Cook, M.; Wilcox, G. L.; Kajander, K. C. A nitric oxide synthesis inhibitor (L-NAME) reduces licking behavior and Fos-labeling in the spinal cord of rats during formalin-induced inflammation. *Pain* 1996;66:331–341.
101. Jones, S. L.; Light, A. R. Electrical stimulation in the medullary nucleus raphe magnus inhibits noxious heat-evoked *fos* protein-like immunoreactivity in the rat lumbar spinal cord. *Brain. Res.* 1990;530:335–338
102. Lee, J. -H.; Beitz, A. J. Electroacupuncture modifies the expression of c-Fos in the spinal cord induced by noxious stimulation. *Brain Res.* 1992;577:80–91
103. Tavares, I.; Albnio–Teixeira, A.; Lima, D. Hypertension inhibits noxious-evoked c-Fos expression in the rat spinal cord. *Neuroreport* 1995;6:1664–1668
104. Brodie BB, Alexrod J. The fate of acetanilide in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1948;94:29-9.
105. Bertolini A, Ottani A, Sandrini M. Selective COX-2 inhibitors and dual acting anti-inflammatory drugs: Critical remarks. *Curr Med Chem* 2002;9:1033-1043.
106. Chu CR, Izzo NJ, Papas NE, Fu FH. In vitro exposure to 0.5% bupivacaine is cytotoxic to bovine articular chondrocytes. *Arthroscopy* 2006;22(7):693-699
107. Beck DH, Schenk MR, Hagemann K, Doepfmer UR & Kox WJ. The pharmacokinetics and analgesic efficacy of larger dose rectal acetaminophen (40 mg/kg) in adults: a double-blinded, randomized study. *Anesth Analg* 2000;90:431-436.
108. Graham GG, Day RO, Milligan MK, Ziegler JB & Kettle AJ. Current concepts of the actions of paracetamol (acetaminophen) and NSAIDs. *Inflammopharmacology* 1999;7:255-263.
109. Prescott LF. Paracetamol: past, present, and future. *Am J Ther* 2000;7:143-147.
110. Holmer PP, Owall A & Jakobsson J. Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:867-870.
111. Jarde O & Boccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. 1997: pp. 474-481.
112. Hedenmalm K & Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:265-274.

113. Bannwarth B & Pehourcq F. [Pharmacologic basis for using paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues]. *Drugs* 2003;63 Spec No 2:5-13.
114. Benson GD. Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:95101.
115. Pearce B & Grant IS. Acute liver failure following therapeutic paracetamol administration in patients with muscular dystrophies. *Anaesthesia* 2008;63:89-91.
116. Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *American Journal Therapeut* 2000;7(2):63-74.
117. Mour G, Feinfeld DA, Caraccio T & McGuigan M. Acute renal dysfunction in acetaminophen poisoning. *Ren Fail* 2005;27:381-383.
118. Insel PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman and Gilman, eds. *The pharmacological basis of therapeutics* .McGraw Hill, 9th edition, 1996:617-657.
119. Lange Moller P., Irene Juhl G, Payen-Champenois C, and Ansgar Skoglund L. I.v. acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy but better local safety than its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery. *Anesthesia Analgesia* 2005;101:90-96.
120. Ayonrinde OT & Saker BM. Anaphylactoid reactions to paracetamol. *Postgrad Med J* 2000;76:501-502.
121. Brune K & Neubert A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of the ideal COX-2 inhibitor: a pharmacologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:51-57.
122. Botting RM. Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses. *J Physiol Pharmacol* 2006;57 Suppl 5:113-124.
123. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS & Simmons DL. COX-3 a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13926-13931.
124. Ouellet M & Percival MD. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Arch Biochem Biophys* 2001;387:273-280.

125. Bonnefont J, Courade JP, Alloui A & Eschalier A. [Antinociceptive mechanism of action of paracetamol]. *Drugs* 2003;63 Spec No 2:1-4.
126. Pickering G, Esteve V, Loriot MA, Eschalier A & Dubray C. Acetaminophen Reinforces Descending Inhibitory Pain Pathways. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84(1):47-51.
127. Bannwarth B, Netter P, Lopicque F, Gillet P, Pere P, Boccard E, Royer RJ & Gaucher A. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:79-81.
129. Hogestatt ED, Jonsson BA, Ermund A, Andersson DA, Bjork H, Alexander JP, Cravatt BF, Basbaum AI & Zygmunt PM. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 2005;280:31405-31412.
130. Alan RA, David JR, Graham S. *Textbook of Anaesthesia* 4th Ed., Churchill Livingstone UK, 2001, 219-220
131. Cingi I, Erol K, Özdemir M. *Farmakoloji ders notion II*. Eskişehir. 1996, 262.
132. Blantz RC. Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function. *American Journal Kidney Disease* 1996;28 (Suppl.I):3-6.
133. Miller RP, Roberts RJ, Fischer LT. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children and adults. *Clin Pharmacol Ther.* 1976;19:284-294.
134. Hopkins CS, Underbill S, Booker PD. Pharmacokinetics of paracetamol after cardiac surgery. *Arch Dis Child.* 1990;65:971-976.
135. Levy G, Khanna NN, Soda DM, Tsuzuki O, Stern L. Pharmacokinetics of acetaminophen in the human neonate; formation of acetaminophen glucuronide and sulfate in relation to plasma bilirubin concentration and D-glucuronic acid excretion. *Pediatrics.* 1975;55:818-825.
136. Anderson BJ, Woollard GA, Holford NH. A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children *Br J Clin Pharmacol.* 2000 August; 50(2):125-134.
137. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev.* 2001;53:597-652.

138. Uzbay T. Psikofarmakolojinin temelleri ve deneysel araştırma teknikleri. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi 2004: p.139-45.
139. Jaroslaw Garlicki, Magdalena Dorazil-Dudzik, Jerzy Wordliczek, Barbara Przewlocka. Effect of intraarticular tramadol administration in the rat model of knee joint inflammation. *Pharmacological Reports* 2006, 58, 672-679
140. Towheed TE, Hochberg MC. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee, with an emphasis on trial methodology. *Semin Arth Rheum* 1997;26:755-50.
141. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 1998;41(8):1343-55.
142. Hochberg MC, McAlindon T, Felson DT. Systemic and topical treatments. In: Felson DT, conference chair. *Osteoarthritis: new insights. Part 2: Treatment approaches. Ann Intern Med.* 2000; Vol.133:726-29.
143. American College of Rheumatology (ACR) Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-1915.
144. Pendleton A, Arden N, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000;59:936-44.
145. Tannenbaum H, Peloso PM, Russell AS, Marlow B. An evidence based approach to prescribing NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the second Canadian Consensus Conference. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology* 2000;7 (suppl A):4A-16A.
146. Towheed TE. Published meta-analyses of pharmacological therapies for osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage In Pres:* November 2002.
147. Towheed T, Shea B, Wells G, Hochberg M. Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. (DOI:10.1002/14651858.CD000517.pub2)
148. Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Hochberg MC, Wells GA. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 1.

149. Ansah OB, Pertovaara A. Peripheral suppression of arthritic pain by intraarticular fadolmidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, in the rat. *Anesth Analg* 2007;105(1):245-50
150. Kissin EY, Freitas CF, Kissin I. The effects of intraarticular resiniferatoxin in experimental knee-joint arthritis. *Anesth Analg*. 2005;101(5):1433-9.
151. Zhang GH, Min SS, Lee KS, Back SK, Yoon SJ, Yoon YW, Kim YI, Na HS, Hong SK, Han HC. Intraarticular pretreatment with ketamine and memantine could prevent arthritic pain: relevance to the decrease of spinal c-Fos expression in rats. *Anesth Analg*. 2004;99(1):152-8.
152. Buerkle H, Schäpsmeier M, Bantel C, Marcus MA, Wüsten R, Van Aken H. Thermal and mechanical antinociceptive action of spinal vs peripherally administered clonidine in the rat inflamed knee joint model. *Br J Anaesth*. 1999;83(3):436-41.
153. Denti M, Randelli P, Bigoni M, Vitale G, Marino MR, Fraschini N. Pre- and postoperative intra-articular analgesia for arthroscopic surgery of the knee and arthroscopy-assisted anterior cruciate ligament reconstruction. A double-blind randomized, prospective study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1997;5:206-212
154. Calmet J, Esteve C, Boada S, Gine J. Analgesic effect of intra-articular ketorolac in knee arthroscopy: Comparison of morphine and bupivacaine. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2004;12:552-555
155. Badner NH, Bourne RB, Rorabeck CH, MacDonald SJ, Doyle JA. Intra-articular injection of bupivacaine in knee-replacement operations. Results of use for analgesia and for preemptive blockade. *J Bone Joint Surg* 1996;78(5):734-738
156. Moiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J, Dahl JB. A systematic review of intra-articular local anesthesia for postoperative pain relief after arthroscopic knee surgery. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:430-437
157. Rosseland LA, Stubhaug A, Skoglund A, Breivik H. Intra-articular morphine for pain relief after knee arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:252-257
158. Convery PN, Milligan KR, Quinn P, Scott K, Clarke JR. Low-dose intra-articular ketorolac for pain relief following arthroscopy of the knee joint. *Anaesthesia* 1998;53:1125-1129

159. Reuben SS, Connelly NR. Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular bupivacaine and ketorolac. *Anesth Analg* 1995;80:1154-1157
160. A. Alagol, O. U. Calpur, P. Saral Usar ve ark. Intraarticular analgesia after arthroscopic knee surgery: comparison of neostigmine, clonidine, tenoxicam, morphine and bupivacaine. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2005;13:658-663.
161. Kanbak M, Akpolat N, Ocal T, Doral MN, Ercan M, Erdem K. Intraarticular morphine administration provides pain relief after knee arthroscopy. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14(2):153-156
162. Tuncer B, Babacan CA, Arslan M. The pre-emptive analgesic effect of intra-articular bupivacaine in arthroscopic knee surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1373-1377
163. Nole R, Munson NM, Fulkerson JP. Bupivacaine and saline effects on articular cartilage. *Arthroscopy* 1985;1(2):123-127