

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**FARELERDE PARASETAMOLÜN PREEMPTİF ANALJEZİK ETKİNLİĞİNİN
MORFİN VE DEKSKETOPROFEN İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**COMPARISON OF THE PREEMPTIVE ANALGESIC EFFECTS OF
PARACETAMOL WITH DEXKETOPROFEN AND MORPHINE IN MICE**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gonca ARMUTCU

TRABZON - 2014

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**FARELERDE PARASETAMOLÜN PREEMPTİF ANALJEZİK ETKİNLİĞİNİN
MORFİN VE DEKSKETOPROFEN İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**COMPARISON OF THE PREEMPTIVE ANALGESIC EFFECTS OF
PARACETAMOL WITH DEKSKETOPROFEN AND MORPHINE IN MICE**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gonca ARMUTCU

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç Dr. Mehmet Salih ÇOLAK**

TRABZON - 2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Nesrin ERCİYES'e, Prof. Dr. İbrahim ÖZEN'e, Prof. Dr. Ahmet EROĞLU'na, Prof. Dr. Ahmet Can ŞENEL'e, Doç. Dr. Hülya ULUSOY'a, Doç. Dr. Engin ERTÜRK'e, Doç. Dr. Bahanur ÇEKİÇ'e, Doç. Dr. Şükran GEZE'ye Yrd. Doç. Dr. Davut DOHMAN'a, Yrd. Doç. Dr. Müge KOŞUCU'ya, Öğrt. Gör. Dr. Ahmet BEŞİR'e ve Öğrt. Gör. Dr. Dilek KUTANİS'e

Akademik düşüncelerimde ve ihtisasım boyunca yardım ve iyi niyetini benden hiç eksik etmeyen Prof. Dr. Erdem Nail DUMAN'a,

Hayat tecrübesi ve engin akademik bilgisiyle hep yanımda olan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mehmet Salih ÇOLAK'a,

Tezimin her aşamasında kıymetli vaktini, bilgi ve becerisini sabır ve hoş görüyle, benimle paylaşan Farmakoloji A.B.D üyesi Prof. Dr. S. Murat KESİM'e,

Yoğun çalışma temposunda beraber çalıştığım dostluk ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine ve yoğun bakım ekibine,

İyi günümde, kötü günümde her anımda kalbimde ve yanımda olan biricik eşim Cemil Armutcu'ya;

Benimle birlikte özlemle büyüyen kızlarım İremsu'ya ve Cansu'ya

Beni bugünlere getiren canım anneme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gonca ARMUTCU

Trabzon, 2014

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ağrı Tanımı.....	3
2.2. Ağrının Nörofizyolojisi.....	3
2.3. Ağrı Yolları.....	5
2.3.1. Primer Afferent Sensoryal Nöron (I. Nöron Grubu).....	5
2.3.2. Spinal Kord Dorsal Boynuz Nöronları (II. Nöron Grubu).....	5
2.3.3. Nosiseptif İletimin Seyrettiği Çıkan Nosiseptif Yollar.....	7
2.3.4. Talamo-Kortikal Projeksiyon (III. Nöron Grubu) ve Rostral Merkezler.....	8
2.3.5. Antinosiseptif İnci Sistemler.....	8
2.4. Postoperatif Ağrı.....	8
2.4.1. Postoperatif Ağrıda Farmakolojik Yöntemler.....	9
2.5. Preemptif Analjezi.....	9
2.6. Parasetamol (Asetaminofen).....	11
2.6.1. Parasetamolün Etki Mekanizması.....	11
2.6.2. Absorbsiyon.....	12
2.6.3. Dağılım.....	12
2.6.4. Metabolizma ve Eliminasyon.....	12
2.6.5. Sistemlere Etkileri.....	12
2.7. Morfin.....	13
2.7.1. Morfin Etki Mekanizması.....	13
2.7.2. Absorbsiyon.....	13
2.7.3. Metabolizma ve Eliminasyon.....	14
2.7.4. Sistemlere Etkileri.....	14

2.8. Deksketoprofen	14
2.8.1. Etki Mekanizması.....	15
2.8.2. Sistemlere Etkileri	15
2.9. Deneysel Hayvan Modelleri (70-73).....	15
2.9.1. Termal Uyarı ile Oluşturulan Ağrı modelleri (70-73).....	16
2.9.2. Mekanik Uyarı ile Oluşturulan Ağrı Modelleri (70-73).....	16
2.9.3. Kimyasal Uyarı ile Oluşturulan Ağrı Modelleri (70-73)	16
3. MATERYAL VE METOD	18
3.1. Writhing Testi(Kıvrınma Testi).....	18
3.2. Kullanılan İlaçlar	20
3.3. İlaçların Hazırlanması	20
3.4. Çalışma Protokolü	20
3.5. Kullanılan İstatistik Yöntemler	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	36
7. ÖZET	38
8. SUMMARY	39
9. KAYNAKLAR.....	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Ağrı Yolakları.....	4
Şekil 2. Ağrı Oluşum Süreçleri.....	5
Şekil 3. Reksed Laminalar	6
Şekil 4. Ağrı Yolları ile İlgili Bölgeler	7
Şekil 5. Farelere İntraperitoneal Asetik Asit Verilme Yöntemi	19
Şekil 6. Writhing Testinde Kaydedilen Kıvrınma Hareketleri.....	19
Şekil 7. K Grubu ile P40, P60, P80 Gruplarının Zamana Göre Kıvrınma Sayılarının Karşılaştırılması	23
Şekil 8. K Grubu ile M, D Gruplarının Zamana Göre Kıvrınma Sayılarının Karşılaştırılması.....	24
Şekil 9. K ile M, D, P60 Gruplarının Zamana Göre Kıvrınma Sayılarının Karşılaştırılması.....	25
Şekil 10. D Grubu ile P60 Grubunun Zamana Göre Kıvrınma Sayılarının Karşılaştırılması.....	26
Şekil 11. M Grubu ile P60 Grubunun Zamana Göre Kıvrınma Sayılarının Karşılaştırılması.....	27
Şekil 12. M Grubu ile D Grubunun Zamana Göre Kıvrınma Sayılarının Karşılaştırılması.....	28

KISALTMALAR

MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
COX	: Siklooksijenaz
NSAİİ	: Non Steroid Antienflamatuar İlaç
IASP	: International Association for the Study of Pain
M	: Morfin
D	: Deksketoprofen
P	: Parasetamol
SF	: Serum Fizyolojik
mL	: Mililitre
mg	: Miligram
kg	: Kilogram
g	: Gram
Dak	: dakika
i.p.	: İntraperitoneal
K	: Kontrol Grubu
P40	: Parasetamol 40 mg/kg grubu
P60	: Parasetamol 60 mg/kg grubu
P80	: Parasetamol 80 mg/kg grubu
D	: Deksketoprofen 15mg/kg grubu
M	: Morfin 1mg/kg grubu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesiyle sona eren akut bir ağrı şeklidir. Postoperatif süreçte yol açtığı sempatik, endokrinolojik, metabolik değişiklikler gibi istenmeyen etkilerinden ve neden olduğu anksiyeteden dolayı hızlı ve etkili bir şekilde giderilmelidir (1). Organ sistemleri üzerine olumsuz etkileri olan ağrının ortadan kaldırılması organizmanın homeostazisi için son derece önemlidir.

Son yıllarda postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasının stres yanıtın engellenmesinde önemli bir faktör olduğunun ileri sürülmesi **preemptif analjezi** kavramını ortaya çıkarmıştır. Preemptif analjezi; ağrı kontrolünde kullanılan, ağrı oluşmadan önce analjezik verilerek oluşacak ağrının şiddetini ve kullanılacak analjezik ihtiyacını azaltan bir yöntemdir (2).

İlk olarak 1988 de Wall tarafından tanımlanmıştır. Wall ağrı iletilmesinde medulla spinalis dorsal kök ve buna yakın santral uyarılmanın önemli olduğunu öne sürmüştü ve postoperatif ağrı azaltılmasında preemptif analjezinin yararlı olabileceğini bildirmiştir (3). Ayrıca nosiseptif stimulusların, afferent C lifleri aracılığı ile spinal kord dorsal nöronlarında hipereksitabilite ve buna bağlı santral sensitizasyona neden olduğu gösterilmiştir. Preemptif analjezinin amacı ise, oluşan bu sensitizasyonu engelleyerek postoperatif ağrının engellenmesidir. Bu amaçla birçok ilaç ve rejyonel blok denenmiştir (4).

Preemptif analjezide en az yan etkili ama en etkili ilaç arayışı halen sürmektedir (4). Parasetamol, morfin ve deksketoprofen bu ilaçlardan birkaçıdır.

Parasetamol; primer olarak merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninerjik sistemle indirekt etki ettiği düşünülen non-opioid bir ajan olup gastrik mukozal irritasyon, kanama, trombositopeni gibi yan etkileri oluşturmaz (5-9).

Ağrı tedavisinde yaygın kullanım alanı olan morfin, hem spinal hem de supraspinal düzeyde analjezi oluşturan opioiddir (10,11).

Deksketoprofen, non steroid antienflamatuar ilaçların (NSAİİ) arilpropiyonat ailesinden rasemik bir karışım olan ketoprofenin aktif enantiyomeridir. Periferik ve santral prostoglandin sentez inhibisyonu yaparak analjezik etki gösterir (12,13).

Bu çalışmada, farelere preemtif olarak intraperitoneal verilen parasetamolün analjezik etkinliğinin, preemtif olarak intraperitoneal verilen morfin ve deksketoprofen ile deneysel hayvan modelinde writhing test uygulanarak karşılaştırılması yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı Tanımı

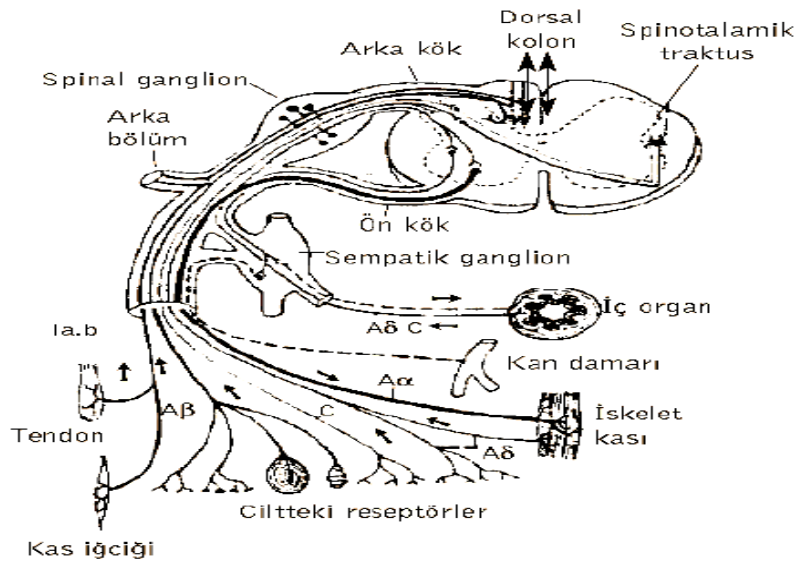
Ağrı, Latince Poena (ceza, işkence) sözcüğünden gelmektedir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP=International Association for the Study of Pain) ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek veya potansiyel doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duyuşsal ve emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır. Bu tanıma göre ağrı, her zaman öznel ve sübjektiftir (14, 15).

Ağrı çok boyutlu bir deneyimdir; nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel bir durumdur. Kişi bu deneyimi, yaşamı boyunca karşı karşıya kaldığı ağrılı uyaranlarla kazanır (15,16).

2.2. Ağrının Nörofizyolojisi

Nörofizyolojide ağrı, nosisepsiyon kavramı ile birlikte kullanılır. Ağrı nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır. Latince "Noci" zarar veya zedelenme anlamındadır. Bir başka tanımla travmatik veya zararlı uyarıya nöral yanıtıdır. Tüm nosiseptör uyarılar ağrıyı oluşturur, fakat tüm ağrılar nosisepsiyondan kaynaklanmaz (17,18).

Nosiseptörler, periferik terminalleri ağrılı uyaranlara duyarlı, sinir sistemi dışında tüm doku ve organlarda, cilt ve ciltaltı dokuda bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Bu periferik sinirler A (alfa, beta, gama ve delta), B ve C grubu olarak sınıflandırılmıştır. Ağrı ile ilgili bilgileri spinal kordun arka boynuzuna taşıyan reseptörler A delta mekanotermal nosiseptörler ve C polimodal nosiseptörlerdir (Şekil 1) (19).



Şekil 1. Ağrı Yolakları ('The Management of Pain' den alınmıştır, kaynak 20)

A-delta afferent lifler kalın çaplı, miyelinli liflerdir. Mekanik uyarılara yanıt vermekle birlikte, %20-50'si termal uyarıya da yanıt verir ve mekanotermal nosiseptörler adını alır. Keskin ve batıcı tarzda iyi lokalize edilebilen ağrının hızlı iletiminde (5-30 m/sn) rol oynarlar.

C afferent lifler ince çaplı ve miyelinsizdir. Yüksek şiddetteki mekanik, kimyasal ve termal uyarılarla aktif hale gelirler. Somatosensoryel ama işlevsel olarak nosiseptifdirler. Bunlara C-polimodal reseptörler de denir. Künt ağrının yavaş iletiminde (0,5-2 m/sn) rol oynarlar. Dolayısıyla daha donuk, daha yaygın ağrı ve hiperestezi oluştururlar. C lifleri, inflamasyonda olduğu gibi gecikmiş, yanıcı ve inatçı karakterdeki ağrıdan sorumludurlar. Birçok ağrı tipi primer afferent nöronların, özellikle C polimodal nosiseptörlerin uyarılması ile başlar (19).

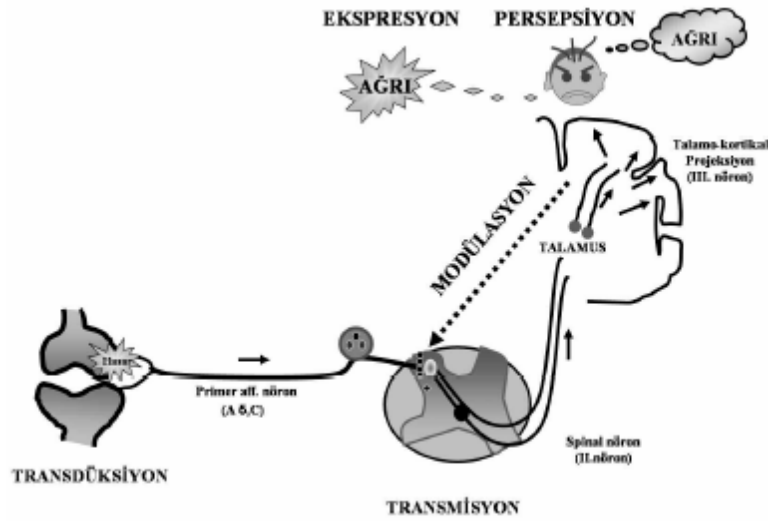
Nosisepsiyon dört fizyolojik olayı içerir. Bu aşamalar, transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyondur (21-23) (Şekil 2).

A) Transdüksiyon: Mekanik, termal ve kimyasal uyarıların nosiseptörler tarafından elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

B) Transmisyon: Ağrılı uyarının A-delta ve C lifleri ile periferden, spinal korda ve üst merkezlere iletilmesidir.

C) Modülasyon: Nosiseptif transmisyonun nöral etkenlerle modifiye olmasıdır.

D) Persepsiyon: Spinal korddan üst merkezlere iletilen ağrılı uyarının algılanmasıdır.



Şekil 2. Ağrı Oluşum Süreçleri (Kaynak 23)

2.3. Ağrı Yolları

Ağrılı uyarıların periferden serebral kortekse transmisyonu üç yolakla olmaktadır (şekil 2).

- I. Primer afferent sensoryal nöron (I. Nöron grubu)
- II. Spinal nöron (II. nöron grubu)
- III. Talamo-kortikal projeksiyon nöron grubu (III. nöron grubu)

2.3.1. Primer Afferent Sensoryal Nöron (I. Nöron Grubu)

Primer afferent nöronlar arka kök gangliyonlarında lokalizedir (17,24).

2.3.2. Spinal Kord Dorsal Boynuz Nöronları (II. Nöron Grubu)

Ağrı iletiminde ikinci durak spinal korddur. Spinal kord arka boynuzu laminer bir yapıya sahiptir. Bu yapı ilk kez Rexed tarafından 10 adet olan laminalar ile tanımlanmıştır (24).

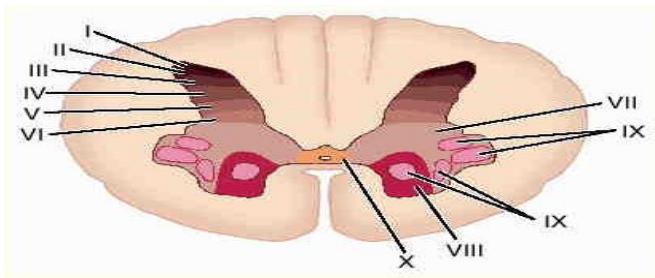
Dorsal boynuzda 3 grup hücre vardır

1- projeksiyon nöronları: nosiseptif iletimin rostral dağılım ile anterolateral afferent sistemden üst merkezlere aktarımını sağlar

2- eksitatör ara nöronlar: nosiseptif iletiyi projeksiyon ve ara nöronlara aktarır

3- inhibitör ara nöronlar: nosiseptif iletiyi baskılar

Lamina I, V, VII ve VIII projeksiyon nöronlarının büyük bir kısmını içerir. Bir çok lamina I nöronu noksiyus stimulusa duyarlıdır. Lamina I'deki bazı hücreler sadece nosiseptörler tarafından uyarılır. Bu hücelere "**nosiseptif spesifik hücreler**" denir (24,25). Lamina II'nin ana hücreleri ara nöronlardır. Lamina III ve lamina IV hücrelerinin çoğu nonnoksiyus stimuluslarla ilişkilidir. Lamina V'deki hücrelerin çoğu hem nosiseptörlerden, hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden eksitasyon alırlar ve bu nedenle "**Wide Dynamic Range**" = **WDR nöronları** adı verilir. WDR nöronlarının bir özelliği **sona erme(wind-up) fenomeni** dir. Bu fenomen dorsal boynuz nöron hücrelerinin uyarılabilirliği ve sensitizasyonunun artması olarak tanımlanabilir. WDR hücrelerinin uyarılması C liflerini aktive ediyorsa ve uyarı >0.33 Hz ise, hücresel yanıt süre ve büyüklük bakımından artar. Uyarıyı yoğunluğunun büyüklüğüne göre değerlendirirler. Böylece membran uyarıya aşırı cevap verir. Wind-up santral duyarlılığın spesifik subtipidir. Düşük eşikli taktıl uyarılar, artan şekilde efektif olmaya başlar (**allodini**). Ayrıca dorsal boynuzda tekrarlayıcı ağırlı uyarıların gelmesi lamina I ve II 'deki nöronların sayılarının artmasına ve bu hücrelerin çekirdeklerinden ağrının hafızası olarak nitelendirilen C- fos proteinlerinin ekspresyonunu neden olur (19). Lamina VI'ya temelde proprioseptif ileti ulaşır. Lamina VII ve VIII bir çok nosiseptif nöron ve geniş reseptif alan içerir ve talamusa aktarımı vardır. Lamina X hücreleri ise lamina I ve II hücrelerine benzer ve küçük reseptif alana sahiptir (24,25).



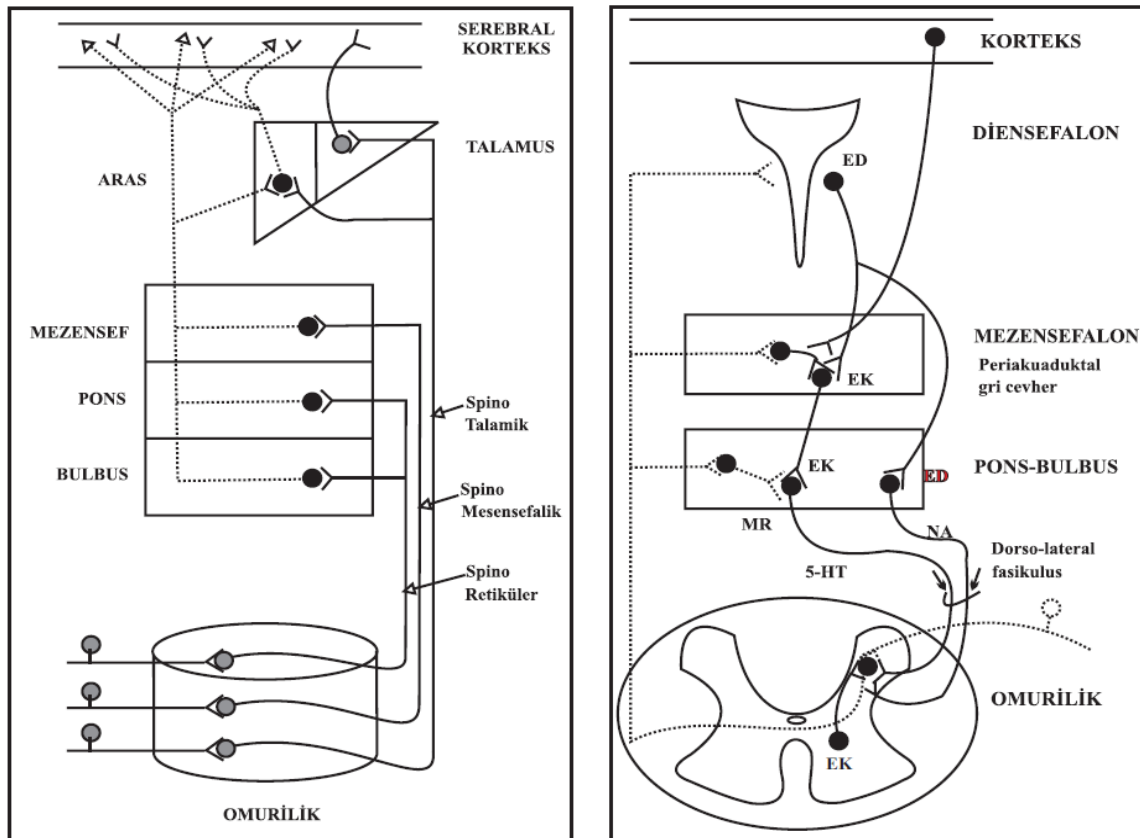
Şekil 3. Reksed Laminalar

Dorsal boynuzda ağırlı sinyallerin iletiminde iki nörotransmitter rol almaktadır. Bunlardan biri glutamattır. Glutamat A-delta terminal uçlarından salgılanabilen, ayrıca motor nöronlara sinaps yapan afferentlerden salgılanan eksitatör bir aminoasittir.

Nosiseptif enformasyonu taşıyan 2. grup nörotransmitter ise nöropeptidlerdir. Bunlar özellikle C lifleri eksitasyonu ile meydana gelir. Bu nöropeptidler arasında P maddesi, Nörokinin-A, Kolesistokinin, ve Calcitonin-Gen Related Peptid (CGRP) sayılabilir (25-27).

2.3.3. Nosiseptif İletimin Seyrettiği Çıkan Nosiseptif Yollar

Geçen yüzyıldan günümüze, ağrı iletiminin temel olarak spinal kordun anterolateral kadranında sürdüğü bilinmektedir (Şekil 4). En önemli anterolateral nosiseptif ileti yolu spino-talamik yoldur. Diğer anterolateral yollar; spinoretiküler yol, spinomezensefalik yol, ventral spino-talamik yol, dorsal kolon postsinaptik spinomedüller sistemdir (25-28).



Şekil 4. Ağrı Yolları ile İlgili Bölgeler (ARAS: Assendan retiküler aktive edici sistem, ED: Endorfin, EK: Enkefalin, NA: Noradrenalin, 5-HT: 5-Hidroksitriptamin)

2.3.4. Talamo-Kortikal Projeksiyon (III. Nöron Grubu) ve Rostral Merkezler

İkinci-sıra nöronlar talamik nukleusta üçüncü sıra nöronlarla sinaps yaparlar, bunların uzantıları internal kapsül ve korona radiatadan geçerek lifleri pariyetal korteksin postsentral girusundaki somatosensoryel alan I'e ve sylvian fissürün somatosensoryel alan II'ye gitmektedir. Bu kortikal alanlarda ağrının algılanması ve lokalizasyonu yapılmaktadır (29).

2.3.5. Antinoseptif İnci Sistemler

Noseptif impulsu işleyen bir sistem olduğu gibi, bu impulsu inhibe eden ayrı bir mekanizmanın varlığı çok uzun yıllardan beri bilinmektedir. Bugünkü bilgilerimize göre ağrılı uyarılara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinerjik ve monoaminerjik inhibisyon varlığı (endojen analjezi sistemi) gösterilmiştir (23).

2.4. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı; cerrahi travmayla başlayan, giderek azalan, yara iyileşmesi ile sona eren ve farklı şiddette olabilen, akut patolojik bir olaydır. Postoperatif ağrı, hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete yaratarak önemli fizyopatolojik değişikliklere neden olur.

Postoperatif ağrının kontrol altına alınması, analjezi sağlanması dışında, nöroendokrin stres yanıtın bloke edilmesinde de etkili olur. Burada önemli olan, hangi hastada hangi yöntemin kullanılmasının daha yararlı olacağına karar vermektir (30).

Postoperatif ağrıyı etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır:

- Hastanın yaşı, cinsiyeti, fizyolojik ve psikolojik yapısı, cerrahinin tipi, yeri ve süresi
- Preemptif analjezi, premedikasyon, preoperatif ve postoperatif uygulanan anestezi ve analjezik yöntemler
- Postoperatif komplikasyonlar, bakımın niteliği ve kalitesidir.

2.4.1. Postoperatif Ağrıda Farmakolojik Yöntemler

Yeni ağrı yönetiminde nosiseptif ve santral stimülasyonla oluşan ağrıyı kontrol etmek için perioperatif devrede analjeziklerin kombine kullanıldığı multimodal bir analjezik yaklaşım benimsenmektedir. Multimodal analjezi; ağrı siklusunda iki veya daha fazla ajanın kullanımını ifade eder. Bu yaklaşımda yüksek dozlarla ortaya çıkan yan etkiler minimize edilirken her bir ajanın etkinliğinden maksimum yararlanım sözkonusudur. Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) periferik inflamasyonu, lokal anestezipler afferent sinir aktivitesini, opioidler ise santral ağrıyı modüle ederler (31).

2.5. Preemptif Analjezi

Preemptif analjezi, postoperatif ağrının daha şiddetli algılanmasına neden olan santral sensitizasyonu engellemek için antinoseptif tedavinin ağrılı uyaran öncesinde uygulanmasıdır. Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani "Preemptif Analjezi" kavramı Crile tarafından ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır. Crile genel anestezi uygulanan hastalarda, ağrılı uyarılardan korunmak için bölgesel blok uygulanabileceğini önermiştir (32).

Doku hasarına bağlı oluşan uyarılar sinir sisteminde iki farklı yanıt oluştururlar. Bunlar; afferent terminallerdeki reseptörlerin eşik değerlerinde azalma dolayısıyla sensitivite artışıdır (**periferal sensitizasyon**) ve spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış (**santral sensitizasyon**) şeklindedir.

Duyarlılıkta artış ve algılama alanının genişlemesi olarak da tanımlanan hiperanaljezi, yetersiz ağrı kontrolünün bir bulgusudur. Doku hasarı ile hem hasar bölgesinde, hemde sağlam çevre dokuda hiperanaljezi meydana gelir. Bunun sonucunda ağrı eşiği düşer, eşik üstü uyarılara yanıt artar ve spontan aktivite görülür. Dokulardaki hasar (yaralanma) sonrası ortaya çıkan hiperanaljezide santral mekanizmaların varlığının 1983 yılında Woolf tarafından deneysel olarak kanıtlanmasına kadar preemptif analjezi konusunda önemli gelişme görülmemektedir. Bu tarihlerde özellikle Woolf ve Wall'un deneysel çalışmalarında C liflerinin elektriksel uyarılmaları öncesi ve sonrası verilen opioidlerin, medulla spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerine yaptıkları farklı etkiler saptanmıştır (3,33). Bu çalışmalara dayanarak Wall, çalışmasında, cerrahi öncesi uygulanan

antinosiseptif tedavi ile santral hipersensitizasyon oluşumunun engelleyebileceğini savunmuştur (3).

Santral hipersensitizasyon ve preemtif analjezi konusunu incelerken fizyolojik ve klinik ağrı kavramlarına değinmek yerinde olacaktır.

Fizyolojik ağrı: Ağrılı uyarılarla ortaya çıkan, iyi lokalize ve geçicidir. A delta ve C lifleri ile iletilirler.

Klinik ağrı: Periferik doku hasarı sonrasında ortaya çıkan inflamatuvar ağrı ve sinir sisteminde hasar nedeniyle ortaya çıkan nöropatik ağrı olmak üzere ikiye ayrılır. Klinik ağrıyı, fizyolojik ağrıdan ayıran fark; patolojik hipersensitivitenin bulunmasıdır. Sensitivite değişikliğinden periferik ve santral sensitizasyon sorumlu tutulur.

Klinik ağrının yorumlanmasında santral sensitizasyonun önemli rolü bulunmaktadır. Klinik ağrının ortadan kaldırılması için hipersensitivitenin ortadan kaldırılması gerekecektir. Bu yüzden perioperatif dönemden başlamak üzere santral sensitizasyon oluşumuna engel olunması gerekmektedir. Bu amaçla değişik preemtif analjezi modelleri denenmektedir.

Santral sensitizasyonun hücresel boyutuna bakacak olursak: A delta ve C liflerinin uyarılması, presinaptik uçtan taşıkininler (P maddesi ve nörokinin A) ve glutamatın salınımına ve yavaş sinaptik potansiyellerin oluşmasına yol açar. Düşük frekanslı ve tekrarlayan türde nosiseptif uyarılar mevcutsa bu yavaş potansiyellerin birleşmesi söz konusu olmaktadır ve bunun sonucu dorsal boynuz nöronlarında uzun süreli, progressif olarak artan depolarizasyon ortaya çıkmaktadır. Sonuçta birkaç saniyelik C lifleri uyarısının dorsal boynuz nöronlarında birkaç dakikalık depolarizasyona yol açması söz konusu olmaktadır (34, 35).

Deneysel çalışmalarda, elektriksel uyarı ya da kimyasal uyarı gibi uyarının türü, cilde ya da kas lifine yapılması gibi uyarının yapıldığı yer ya da uyarının süresi gibi pek çok faktörün, santral sensitizasyon süresinin farklı çıkması üzerine etkili oldukları saptanmıştır. Bir de cerrahi uyarıların, santral sensitizasyon üzerindeki etkisi düşünülecek olursa bu faktörleri çok daha fazla çeşitlendirmemiz gerekecektir.

Buraya kadar ki bilgilerimizden bir sonuca varmak istersek: Santral sensitizasyon oluşuktan sonra yapılacak ağrı tedavilerinin santral değişiklikleri hemen ortadan kaldırması beklenmemelidir (3, 35-38).

Preemptif analjezide kullanılan ilaçlar:

Opioidler (morfin, fentanil, meperidin v.s), lokal anestezikler (lidokain, bupivakain v.s) NSAİİ (indometazin, diklofenak, diflunisal, parasetamol, ibuprofen, tenoksikam, v.s)lar

Bu ilaçlar lokal, spinal, epidural, sistemik ya da bunların kombinasyonu şeklinde uygulanabilir (36).

2.6. Parasetamol (Asetaminofen)

Harmon Northrop Morse 1873 yılında p-nitrofenolü asetik asitle indirgeyerek parasetamolü ilk sentezleyen kişidir. Brodie ve Axelrod 1948 yılında parasetamolun asetanilid gibi toksik etkilere sahip olmadığını bildirdiler (39).

Parasetamol ağrı kesici ve ateş düşürücü etkiye sahip bir ilaçtır. Parasetamolün kimyasal adı *N*-(4-hydroxyphenyl) acetamide 'dir. Bu yüzden asetaminofen olarak da adlandırılır.

2.6.1. Parasetamolün Etki Mekanizması

Primer olarak SSS üzerinde COX inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotonerjik sistemle, indirekt etki ettiği düşünülen bir NSAİİ' dir. Ancak periferik dokularda zayıf bir COX inhibitörüdür. Bu nedenle periferdeki inflamasyon üzerinde zayıf bir antiinflamatuvar aktiviteye sahiptir (9). Parasetamol indirekt olarak COX enzimini bloke eder. Ek olarak parasetamolün antinositif aktivitesinin serotonerjik mekanizmalar yoluyla olduğuna dair kanıtlar vardır (40,41). Parasetamolün son zamanlarda bu etkiyi selektif olarak periferden ziyade MSS'de inhibe ettiğine dair deliller öne sürülmektedir (9,40). Bilinen COX -1 ve COX -2'den farklı bir COX enzim varyantı olan COX -3 beyin ve spinal kordda tespit edilmiştir (42). COX-3 ün parasetamolün ağrı ve ateşi azaltmada kullandığı primer santral mekanizmayı temsil etmesi muhtemeldir. Antiinflamatuvar etkinin gerekmediği ılımlı ağrının tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardan birisidir (43).

2.6.2. Absorbsiyon

Biyoyararlanımı uygulama yoluna bağlıdır. Parasetamol farmakokinetiği, tek uygulamayı ve 24 saat içinde tekrarlanan uygulamaları takiben, 2 grama kadar lineerdir. İ.V 1 gr parasetamolün uygulanmayı takiben maksimum plazma konsantrasyonu (Cmax) 15 dakikada oluşur ve bu değer infüzyonun sonunda yaklaşık 30mg/L'dir. Oral uygulamayı takiben bu süre bir saat, rektal uygulamayı takiben ise absorpsiyon daha yavaştır ve maksimum plazma konsantrasyonuna uygulamadan 2–3 saat sonra ulaşır (44,45).

2.6.3. Dağılım

Parasetamol, nötral pKa değerine ve düşük proteine bağlanma oranına sahip olup, tüm dokulara eşit miktarda dağılmaktadır. Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg'dır ve plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmaz. Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 5-50 kadardır. 1 gr parasetamol infüzyonunu takiben, infüzyonun 20. dakikasından itibaren serebrospinal sıvıda konsantrasyonu yaklaşık 1.5 mcg / ml olarak bulunmuştur (8).

2.6.4. Metabolizma ve Eliminasyon

Parasetamol esas olarak (%80) karaciğerde (KC) inaktif sülfat ve glukronid konjugatlara metabolize olarak renal yolla atılır. Plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saat ve toplam vücut klirensi 18 L/saat'dir. Bir kısımda (%20) sitokrom- P450 enzim sistemi ile metabolize edilir ve N-asetil p-benzoquinon imin (NAPQI) oluşur. Normal koşullarda NAPQI glutatyon ile birleşerek zararsız olan sistein ve merkaptürat bileşiklerine metabolize olur (44-47).

2.6.5. Sistemlere Etkileri

Terapötik doz aralığında, ciddi sistemik yan etkisi bulunmamaktadır. Kardiyovasküler toksisitesi minimaldir. Akut renal yetersizliğe yol açmaz (48). Kronik renal yetersizliği olan hastalarda kullanılmaktadır (49). Nadiren astım atağını başlatabilir (50). Hipersensitivite enderdir (51,52). Nadiren trombositopeniye sebep olabilir(47,53).

Parasetamol kullanımında en önemli problem aşırı dozda kullanımında görülen hepatik toksisitedir (47,54).

İV Parasetamolün 10 kg üzerindeki çocuklarda (yaklaşık 1 yaş civarı) 15 mg/kg olacak şekilde, erişkinde 6 saat arayla 1 gr (4g/gün) dozunda verilmesi önerilmektedir (55,56).

2.7. Morfin

1806'ta ana alkaloid olan "*principium somniferum*" bulunmuş ve 1817'de morfin ismini almıştır. Morfin, opioidlerin fenantren grubundandır. Opioidlerin karşılaştırılmasında prototip olarak alınır (57).

2.7.1. Morfin Etki Mekanizması

Opioidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Beş tip opioid reseptörü vardır: **mü (μ), kappa (K), sigma(σ), delta (δ), epsilon (ϵ)**. μ reseptörleri ayrıca iki alt gruba ayrılır: μ_1 ve μ_2 . Morfin güçlü, doğal bir μ -opioid agonistidir (14,58). μ_1 reseptörlerinin aktivasyonu ile analjezik etki, μ_2 reseptörlerinin aktivasyonu ile solunum depresyonu, kardiyovasküler etkiler (bradikardi), gastrointestinal motilitenin inhibisyonu oluşur.

Morfinin hücresel düzeydeki etkisi ise μ reseptörüne bağlanması ile adenilat siklaz inhibisyonu oluşur hücre içi kalsiyum düzeyi azalır ve potasyum düzeyi artar. Nöron membranında hiperpolarizasyon oluşarak ağrı eşiği yükselir, nosiseptif uyarana karşı oluşan yanıtlar baskılanır. Ağrı vardır ancak algılanması modüle edilmiştir (59).

2.7.2. Absorbsiyon

Morfin % 25 oranında non-iyonize formdadır ve 1/3 'i plazma proteinlerine bağlanır. Morfinin lipid eriyebilirliği az olduğu için MSS' ne penetrasyonu geç olur. Bu nedenle morfinin etkisi geç başlar ve uzun sürer. Ağızdan alındığında % 70'i karaciğerde ilk geçiş etkisi ile yıkılır. Bu nedenle esas olarak iv, im, intratekal ya da subkutan olarak uygulanır. İntramuskuler ya da subkutan verildiğinde analjezik etkisi 20 dakikada başlar, 4-6 saat

devam eder. İntravenöz uygulamada etkisi 1-2 dakikada başlar, 10-20 dakikada maksimuma ulaşır ve kısa sürer (58).

2.7.3. Metabolizma ve Eliminasyon

Morfinin büyük çoğunluğu karaciğerde glukuronil transferaz enzimi ile glukuronidasyon ile atılır. Glukuronidasyon ile morfin-3-glukronit (M3G) ve morfin-6-glukronit (M6G) oluşur. M3G'nin analjezik aktivitesi yoktur. M6G hidrofilik bir metabolit olup morfinden 10-60 kat daha potenttir (58,60).

Morfin, dozlaması hepatic yetmezlikten en az, renal yetmezlikten fazla etkilenen opioidlerden biridir (60).

2.7.4. Sistemlere Etkileri

Morfinin M.S.S üzerinde terapötik bakımdan en önemli etkisi analjezidir. Hastada öfori ve sedasyon yapar. En önemli yan etkisi solunumu deprese etmesidir. Bulantı ve kusma yapar. Miyozis yapar. Kardiovasküler sistemdeki etkileri hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi şeklindedir. Düşük dozlarıyla derin hipotansiyon oluşabilir. Mekanizmasında birçok neden rol oynamaktadır. Bunlar arasında vagal stimülasyonun neden olduğu için bradikardi, vazodilatasyon ve splanknik alanda kanın göllenmesi nedeniyle kalbe venöz dönüşün azalması, histamin salınımı sayılabilir. Hipotansiyon oluşumunda önemli bir faktör de enjeksiyon hızıdır. Morfin plazma histamin seviyesinde önemli artışa neden olabilir (60-62).

2.8. Deksketoprofen

Deksketoprofen, NSAİİ'nin arilpropiyonat ailesinden rasemik bir karışım olan ketoprofenin aktif enantiyomeridir. Arilpropiyonik asit grubundan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarda S(+) ve R(-) enantiyomerleri 50:50 oranlarında bir karışım halinde bulunur. Bunlardan yalnızca S(+)-enantiyomeri COX inhibitörüdür (63).

2.8.1. Etki Mekanizması

Rasemik ketoprofen saf S(+)- ketoprofen (deksketoprofen) vermek üzere saflaştırılmıştır. Aktif ilacın çözünürlüğünü arttırmak ve akut ağrıda kullanıldığında görülen farmakokinetik görüntüsünü iyileştirmek için deksketoprofen trometamin tuzu geliştirilmiştir (64).

Deksketoprofen trometamolun periferik ve santral olarak ikili bir ağrı kesici etkisi vardır. Periferik olarak etkisi, lokal olarak salınan prostaglandinlerin tetiklediği ağrı reseptörlerinin sensitizasyonunu inhibe ederek olur. Buna karşılık merkezi olarak, COX aktivitesini inhibe ederek merkezi sensitizasyon etkisini azaltır dolayısıyla ağrı yapıcı uyarının üst sinir merkezlerine aktarımını “wind up” fenomenini bloke eder (12,65).

Deksketoprofen preemtif olarak ortopedik cerrahi, diş hekimliği cerrahisi, beyin cerrahisi ve jinekolojik cerrahilerde kullanılmış ve etkin olduğu gösterilmiştir (13,66-68).

2.8.2. Sistemlere Etkileri

Ketopropene göre daha lipofilik olması ve molekülüne trometamol eklenerek çözünürlüğünün artırılmış olması deksketoprofenin etkisinin daha hızlı başlamasına ve gastrointestinal yan etkilerinin daha az görülmesine neden olur. Bu durum ketopropene göre onu daha avantajlı yapar (12). Deksketoprofen trometamolün IM yolla verilmesinden sonra, doruk konsantrasyonuna 20 dakikada erişilmektedir (10 ile 45 dakika arasındadır). Eliminasyonun hızlı olması nedeni ile tekrarlanan uygulamalarda birikime neden olmaz (12).

Deksketoprofen trometamol, cerrahi sonrası ilk saatlerde ağrı üzerine daha etkilidir ve ağrı kesici özelliği 5,5 saattir. Verilen dozun %70–80'i ilk 12 saatte idrarla atılır (69).

2.9. Deneysel Hayvan Modelleri (70-73)

Deney hayvanlarında insanlarda gözlenen fizyolojik ve patolojik tabloların benzerlerini içeren çeşitli deneysel ağrı modelleri tanımlanmıştır. Analjezik etkilerin değerlendirilmesinde bu modellerden faydalanılmaktadır. Bu modeller kimyasal, termal,

mekanik uyarılara karşı gelişen ağrı ve/veya acı duygusunun eşiğinin ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

2.9.1. Termal Uyarı ile Oluşturulan Ağrı modelleri (70-73)

Termosensitif ve nosiseptif liflerde dahil olmak üzere periferik aksonları stimüle eder. Kütanöz reseptörlerin uyarılması için seçicidir.

Tail İmmersiyon testi: Hayvanın kuyruğu bir termostat vasıtasıyla sabit ısıda tutulan suya batırılır. Kuyruk çekme süresi hayvanın ağrı eşiğini belirler.

Tail flick testi: Bu testin esası fare veya sıçanın bir lambadan gelen ve şiddeti ayarlanabilir odaklanmış ışığa, kuyruğunu çekmek sureti ile verdiği yanıtın değerlendirilmesidir.

Hot plate testi: Temel olarak 50-56°C'ye kadar ısıtılmış yüzeyden (bakır veya alüminyum) oluşur. Hayvanın yüzeye bırakılmasından arka ayağını çekmesine kadar olan süre hesap edilir.

2.9.2. Mekanik Uyarı ile Oluşturulan Ağrı Modelleri (70-73)

Yoğunluk ve süreye bağlı-refleks motor davranış ve/veya vokalizasyonla sonlanır. Uyarana alınan cevapla kesilir. Nosiseptörleri ve düşük eşikli mekanoreseptörleri aktive eder.

Paw withdrawal/paw pressure test (Pençe çekme testi): Mekanik uyarı hayvanın pençesine uygulanır. Bir pedal aracılığı ile giderek artan oranda basınç uygulanır. Uygulamanın sonlandırılma noktası hayvanın göstereceği tepki davranışıdır.

Tail Pinch/Tail clip test (Kuyruk sıkıştırma testi): Uygulanan basıncın büyüklüğüne bağlı olarak ya çok kısa sürede ya da daha uzun sürede kuyruğa/klipse tepki gösterir.

2.9.3. Kimyasal Uyarı ile Oluşturulan Ağrı Modelleri (70-73)

Yavaş tipte bir uyarandır. Progresiftir, uzun sürer ve bir kez uygulandıktan sonra geri dönüşümsüzdür. Visseral ve peritoneal ağrı bu grupta değerlendirilebilir.

Writhing test (Karın germe/kıvrınma testi): En çok fenilkinon veya asetik asit (%3-5) kullanılır. Kıvrınma enjekte edilen maddeye karşı doğal refleks olarak meydana gelir. Temel davranış karın kaslarının kasılması ve onu izleyen arka ayaklarda ekstansiyondur. Abdominal kasılmalar enjeksiyondan birkaç dakika sonra başlar. 5-10 dakikada maksimuma ulaşır. Pek çok araştırmada süre 30 dakika(dak) ile sınırlandırılmıştır.Maddelerin analjezi etkilerinin olup olmadığının tespit etmede kullanılır .

Formalin Test (Pençe yalama testi): Formalin, en çok kullanılan kimyasal uyarandır. %37'lik formalin solüsyonu subkutan olarak arka ayağın dorsal veya ventral yüzeyine enjekte edilir. Enjeksiyonu izleyen temel davranış hayvanın ayağını yalamanması ve/veya ısırmasıdır. Formalin yanıtı iki aşamalıdır. Erken/akut faz enjeksiyondan hemen sonra başlar ve 5-10 dak. sürer. Geç/tonik faz ise enjeksiyondan yaklaşık 15 dak. sonra başlar ve 1 saat kadar sürer.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma K.T.Ü Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı davranış laboratuvarında yapılmıştır. Çalışma için K.T.Ü. Tıp Fakültesi hayvan deneyleri yerel etik kurulundan onay alınmıştır (Protokol No:2011/28).

Deneylerimizde her iki cinsiyetten ağırlıkları 20-40 gr olan fareler randomize olarak seçilmiştir. Fareler deneye başlamadan bir gün önce laboratuvar ortamına getirilerek alışmaları sağlanmış ve deney öncesinde hayvanların gürültü vb. stres yaratan koşullardan olabildiğince uzak tutulmasına özen gösterilmiştir. Hayvanlar $22\pm^{\circ}\text{C}$ ısı ve $60\pm 5\%$ nem kontrollü ortamda 12 saat aydınlık 12 saat karanlıkta tutulmuştur. Yem ve su ihtiyaçları kısıtlanmamıştır.

Çalışmamızda hayvanlarda analjezik etkinin araştırılmasında test yöntemi olarak Writhing (kıvranma) testi kullanılmıştır.

3.1. Writhing Testi(Kıvranma Testi)

Hayvana asetik asid (%5) solüsyonu visseral ağrı oluşturmak için intraperitoneal uygulandı (Şekil 5). Hayvana intraperitoneal asetik asit verildikten sonra oluşan kıvranma sayısı (karın kaslarının kasılması ve onu izleyen arka ayaklarda ekstansiyon hareketi) ölçüldü. Testin kayıt süresi 5'er dakikalık periyodlar halinde toplam 30 dakika olarak planlandı. Bu periyodlardaki kıvranma sayıları ölçüldü.



Şekil 5. Farelere İntraperitoneal Asetik Asit Verilme Yöntemi



Şekil 6. Writhing Testinde Kaydedilen Kıvrınma Hareketleri

3.2. Kullanılan İlaçlar

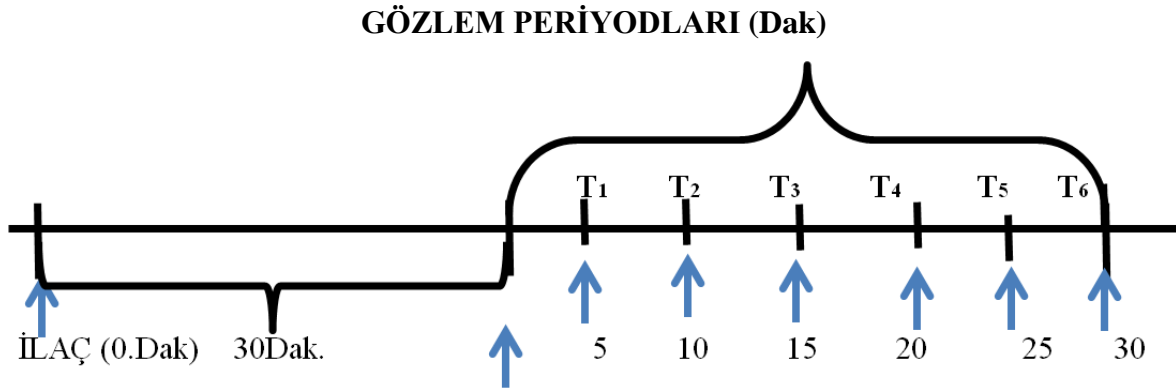
- Parasetamol (Perfalgan, Bristol-Myers Squibb, Fransa) 10 mg/ml şeklinde 100 ml flakon
- Deksketoprofen (Arveles, İbrahim Etem Ulagay İlaç Sanaii Türk A.Ş) 50mg/2ml ampul
- Morfin (Morfin hidroklorür_Osel İlaç) 0,01gr/ 1 ml ampul
- Asetik asit %5
- Serum Fizyolojik

3.3. İlaçların Hazırlanması

Morfin (M) ve deksketoprofenin (D) ampul formu, parasetamolun (P) flakon formu kullanılmıştır. Çalışmada P (40mg/kg, 60mg/kg, 80 mg/kg) dozları flakon formundan serum fizyolojik (SF) ile dilüe edilerek, D (15 mg/kg), M (1mg/kg) dozları ampul formlarından SF ile dilüe edilerek 10mL/kg'dan volüm ile hazırlanmıştır. Kontrol grubuna (K) ilaçlara uygun hacimde SF verilmiştir.

3.4. Çalışma Protokolü

Çalışmada farelere preemtif olarak ilaç intraperitoneal (i.p.) uygulandıktan 30 dakika sonra farelere %5 asetik asit (i.p) 10mL/kg'dan verilerek 5'er dakikalık periyodlar halinde toplam 30 dakika süre ile kıvrınma sayıları kaydedilmiştir.



T₁= 0-5 dak. arası zaman dilimi

T₂= 5-10 dak. arası zaman dilimi

T₃= 10-15 dak. arası zaman dilimi

T₄= 15-20 dak. arası zaman dilimi

T₅= 20-25 dak. arası zaman dilimi

T₆= 25-30 dak. arası zaman dilimi

Çalışma gruplarında denek sayıları (n) her grupta 8 adet olup, çalışma grupları aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur:

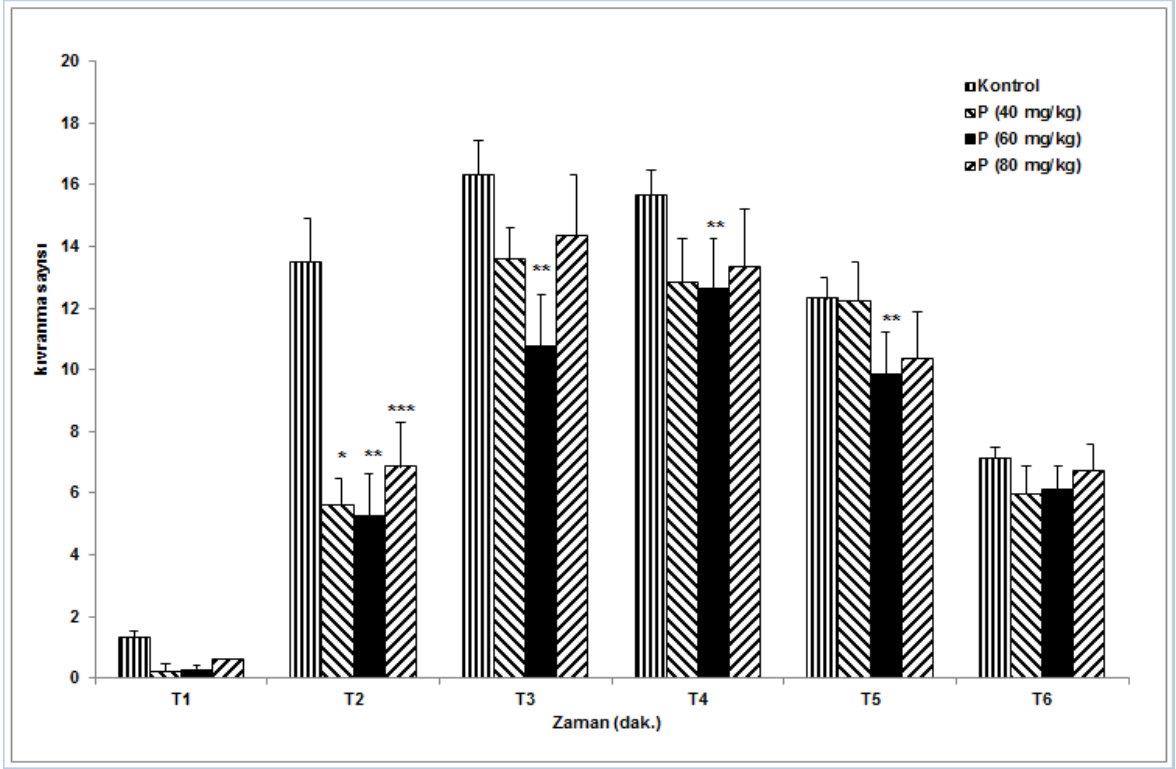
- 1- Kontrol Grubu (K; n=8)
- 2- Parasetamol 40 mg /kg grubu (P40; n=8)
- 3- Parasetamol 60 mg /kg grubu (P60; n=8)
- 4- Parasetamol 80 mg /kg grubu (P80; n=8)
- 5- Deksketoprofen 15mg/kg grubu (D; n=8)
- 6- Morfin 1mg/kg grubu (M; n=8)

3.5. Kullanılan İstatistik Yöntemler

Elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi SPSS 16,0,1 paket istatistik programı ile yapılmıştır. Veriler ortalama \pm standart hata olarak hesaplanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü ANOVA grup içi karşılaştırmalarda Mann- Whitney U testi kullanılmıştır. Anlamlılık değeri olarak $p < 0,05$ alınmıştır.

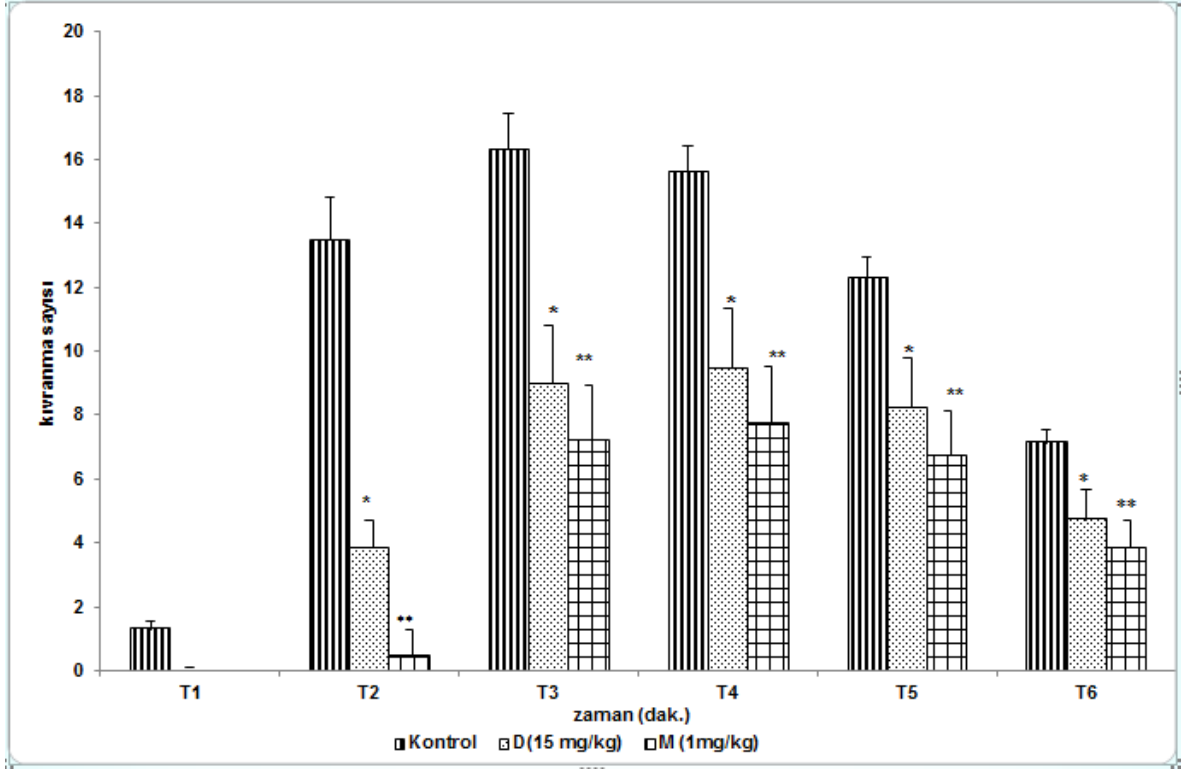
4. BULGULAR

P40, P60, P80 grupları K grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında T₂'de bütün dozlarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi ($p < 0,05$) (Şekil-7). P40, P80 grupları K grubu ile karşılaştırıldığında ise writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında T₃, T₄, T₅'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermezken ($p > 0,05$) (Şekil 7); P60 grubu K grubuna göre T₃, T₄, T₅'de writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi (sırasıyla T₃, T₄, T₅ p değerleri = 0,04/0,027/0,035) (Şekil 7). P40, P60, P80 grupları K grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında T₆'da ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermedi ($p > 0,05$) (Şekil 7).



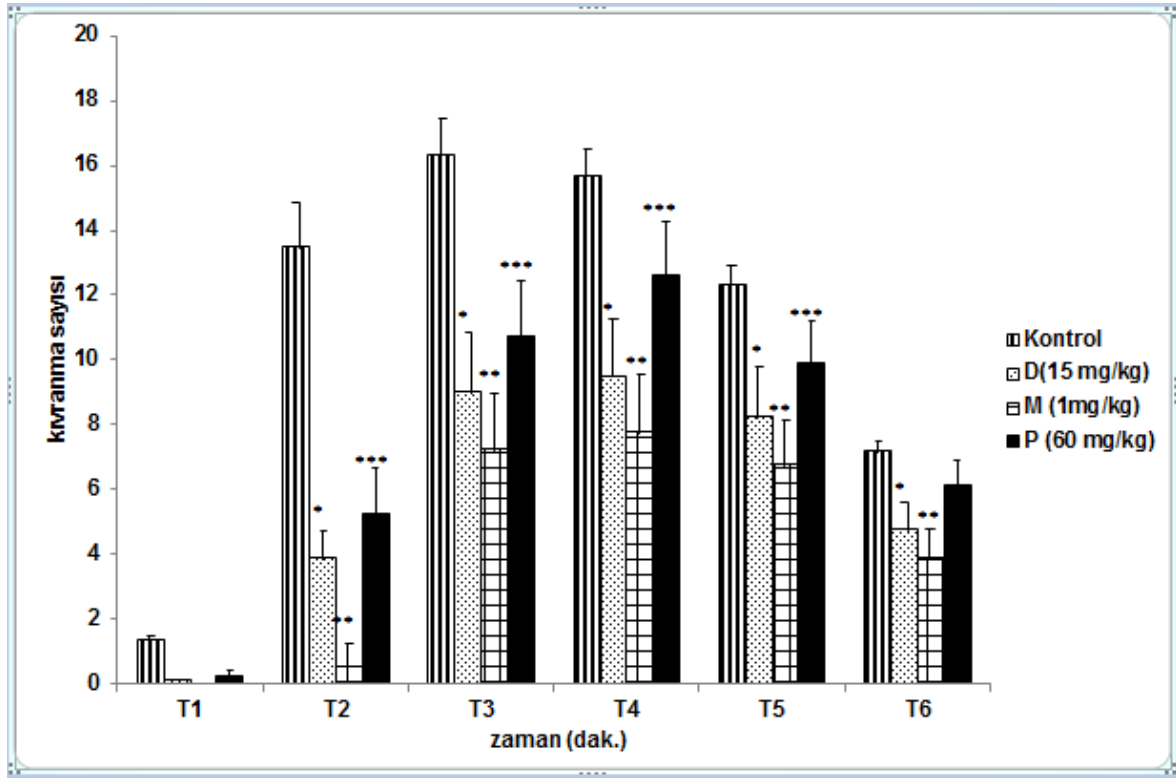
Şekil 7. K Grubu ile P40, P60, P80 Gruplarının Zamana Göre Kıvrınma Sayılarının Karşılaştırılması (*=K grubuna göre P40 grubunun karşılaştırılması (p<0,05), **= K grubuna göre P60 grubunun karşılaştırılması (p<0,05) *= K grubuna göre P80 grubunun karşılaştırılması (p<0,05))**

D grubu ve M grubu, K grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturdu ($p<0,05$) (Şekil 8).



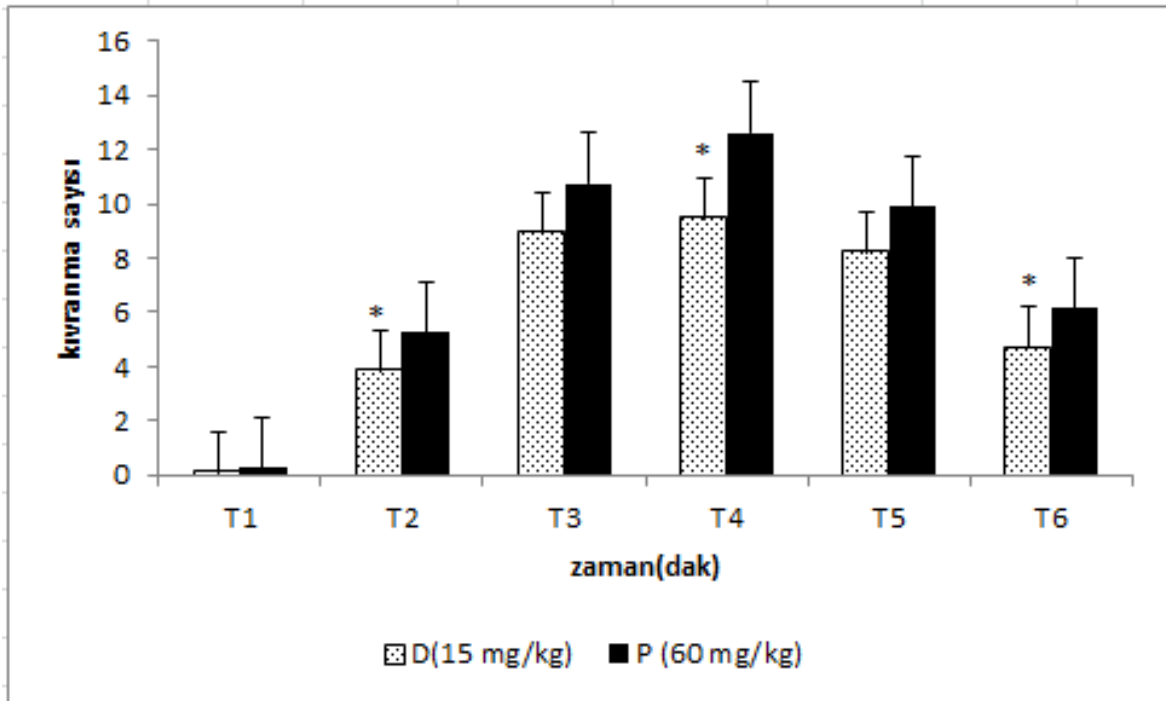
Şekil 8. K Grubu ile M, D Gruplarının Zamana Göre Kıvranma Sayılarının Karşılaştırılması (*=K grubuna göre D grubunun karşılaştırılması ($p<0,05$), **= K grubuna göre M grubunun karşılaştırılması ($p<0,05$))

P60 grubu, D grubu ve M grubu, K grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında T₂, T₃, T₄, T₅'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi (p<0,05) (Şekil 9).



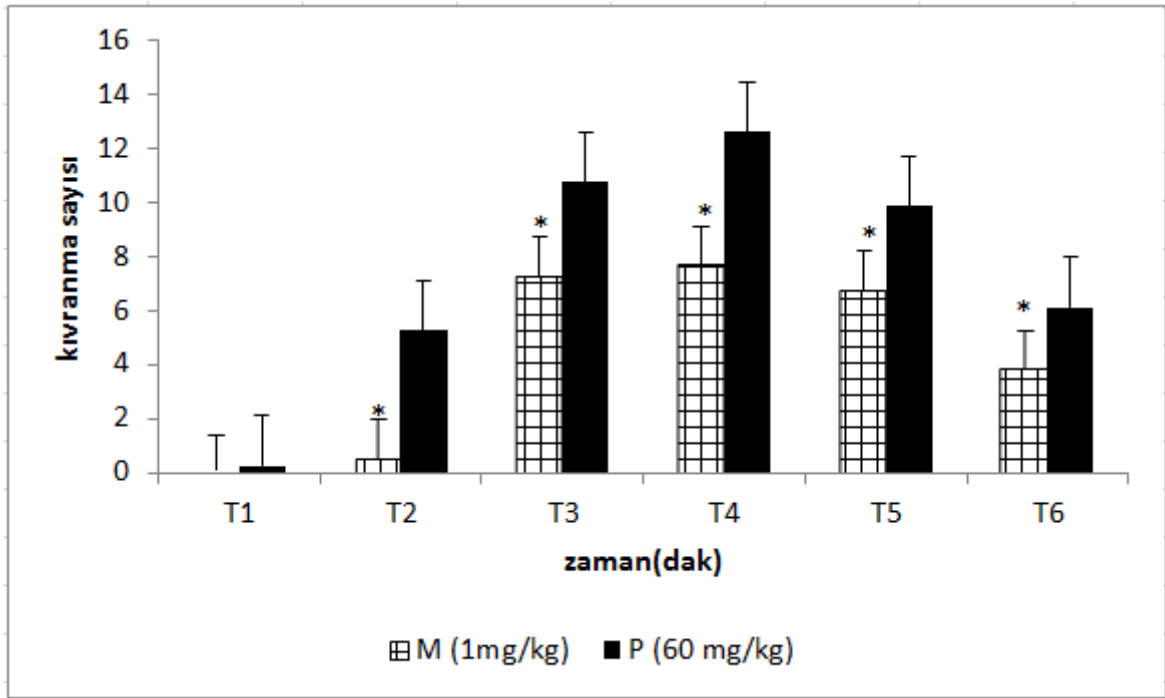
Şekil 9. K ile M, D, P60 Gruplarının Zamana Göre Kıvranma Sayılarının Karşılaştırılması (*=K grubuna göre D grubunun karşılaştırılması (p<0,05), **= K grubuna göre M grubunun karşılaştırılması (p<0,05), ***= K grubuna göre P60 grubunun karşılaştırılması (p<0,05))

D grubu P60 grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında T₂, T₄, T₆'da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi (sırasıyla T₂, T₃, T₄, T₅, T₆ p değerleri = 0,008/0,099/0,006/0,068/0,022) (Şekil 10).



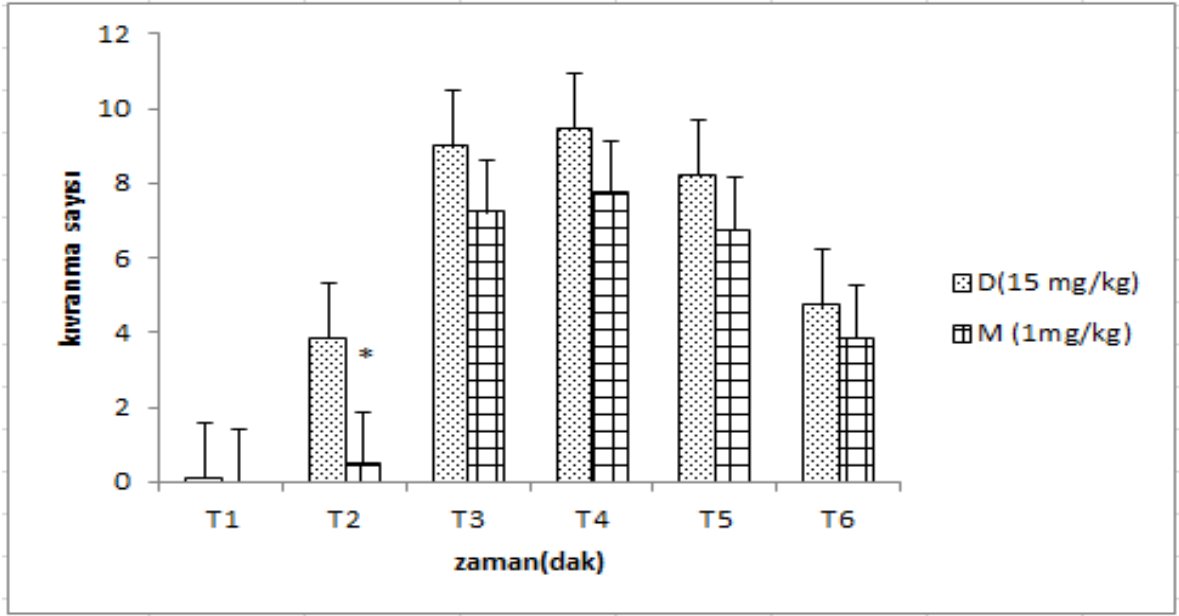
Şekil 10. D Grubu ile P60 Grubunun Zamana Göre Kıvranma Sayılarının Karşılaştırılması (*=P60 grubuna göre D grubunun karşılaştırılması (p<0,05))

M grubu P60 grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturdu (sırasıyla T₂, T₃, T₄, T₅, T₆ p değerleri= 0,001/0,005/0,006/0,007/0,001) (Şekil 11).



Şekil 11. M Grubu ile P60 Grubunun Zamana Göre Kıvranma Sayılarının Karşılaştırılması (*=P60 grubuna göre M grubunun karşılaştırılması (p<0,05))

M grubu D grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında sadece T₂'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturdu ($p=0,001$) (Şekil 12).



Şekil 12. M Grubu ile D Grubunun Zamana Göre Kıvranma Sayılarının Karşılaştırılması (*=D grubuna göre M grubunun karşılaştırılması ($p<0,05$))

5. TARTIŞMA

Postoperatif ağrının önlenmesiyle mortalitenin azalacağı ve yara iyileşmesinin hızlanacağına inanılmadan sonra postoperatif ağrı tedavisi için yeni ve daha etkili yöntemler aranmaya başlanmıştır (2). Preemptif analjezi ve dengeli analjezi gibi yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Preemptif analjezi; ağrı kontrolünde kullanılan, ağrı oluşmadan önce analjezik verilerek oluşacak ağrının şiddetini ve kullanılacak analjezik ihtiyacını azaltan bir yöntemdir.

Preemptif analjezi kavramı (postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınması) ilk defa 1913 yılında Crile tarafından ele alınmıştır. Doku hasarına bağlı oluşan uyarılar sinir sisteminde iki farklı yanıt oluştururlar. Bunlar; afferent terminallerdeki reseptörlerin eşik değerlerinde azalma (periferal sensitizasyon) ve spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış (santral sensitizasyon) şeklindedir. 1992'de Dubner ve arkadaşları deneysel hayvan çalışmalarında NMDA ve taşıkinin reseptör antagonistleri kullanıldığında, santral sensitizasyonun önüne geçilebileceğini göstermişlerdir (74). Preemptif analjezi kavramından postoperatif ağrıda katkısı bulunan santral hipersensitivitenin oluşmasını önlemeye yönelik antinosiseptif tedavi şekli anlaşılmalıdır (3,35,74). Preemptif analjezi sayesinde hastaların hiperaljeziden ve allodiniden korunduğu, analjezik gereksiniminin azaltıldığı düşünülmektedir (4). Literatürde opioidlerin ve NSAİİ'lerin preemptif analjezik etkinliğinin araştırıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır(36).

Biz çalışmamızda hayvan modelinde morfin, deksketoprofen ve parasetamolün preemptif analjezik olarak kullanıldığında analjezik etkilerini değerlendirdik. Çalışmamızda hayvanlarda analjezik etkinin araştırılmasında test yöntemi olarak Writhing (kıvrınma) testi kullandık. Writhing (kıvrınma) testi hayvansal standart enflamatuar ağrı modeli olarak farelerde ve sıçanlarda önceki çalışmalarda kullanılmıştır. Bu test hayvanlarda kimyasal uyarı ile oluşturulan ağrı modelidir. Yavaş tipte bir uyarandır.

Progresiftir, uzun sürer ve bir kez uygulandıktan sonra geri dönüşümsüzdür. Visseral veya peritoneal ağrı bu gruba değerlendirilebilir. Klinik ağrının yansıması kabul edilir (70-73).

Biz çalışmamızda fareleri beş gruba ayırdık. Deksketoprofen ve morfini birer doz parasetamolü ise preemptif analjezi sağlayacak etkinlikte en düşük dozu araştırmak için üç doz şeklinde çalıştık. Preemptif olarak ilaçları (i.p.) uyguladıktan 30 dakika sonra farelere %5 asetik asit (i.p) 10mL/kg' dan verilerek 5,er dakikalık periyodlar halinde toplam 30 dakika süre ile kıvrınma sayılarını kaydederek analjezik etkinlik araştırdık.

P40, P60, P80 grupları K grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvrınma sayılarında T2'de bütün dozlarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi ($p<0,05$). P40, P80 grupları K grubu ile karşılaştırıldığında ise writhing testinde gözlenen kıvrınma sayılarında T3, T4, T5'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermezken ($p>0,05$); P60 grubu T3, T4, T5'de writhing testinde gözlenen kıvrınma sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi ($p<0,05$). P40, P60, P80 grupları K grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvrınma sayılarında T6'da ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermedi. Biz P60 grubunun preemptif analjezik etkinliğini parasetamolün diğer gruplarına göre daha etkin bulduk.

D grubu P60 grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvrınma sayılarında T2, T4, T6'da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi ($p<0,05$). Deksketoprofenin daha etkin preemptif analjezi sağladığını gördük.

M grubu P60 grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvrınma sayılarında tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturdu. M grubu D grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvrınma sayılarında sadece T2'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturdu($p<0,05$).

D grubu ve M grubu, K grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvrınma sayılarında tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturdu ($p<0,05$).

D ve M grubunun P60 grubuna göre daha etkin bir preemptif analjezi sağladığını, P60 grubunda P40 ve P80 gruplarına göre daha etkin bir preemptif analjezi sağladığını gördük.

Sandrini ve arkadaşları, farelerde formalin testi uygulayarak morfinle oluşturulan antinosiseptif etkinin 100 mg/kg parasetamol ile potansiyalize olduğunu bildirmişlerdir. Bu

etkinin opioidergik ve serotoninerjik sistem arasındaki bir interaksiyondan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (75).

Fletcher D. ve arkadaşları, sıçanlara intravenöz morfin, parasetamol, diklofenak vererek yaptıkları çalışmada ilaçların pik değerine enjeksiyondan 20 dakika sonra ulaştıklarını ve tekrar analjezik ihtiyacının 40-80 dakika sonra oluştuğunu bildirmişlerdir (76).

Biz çalışmamızda parasetamol, morfin ve deksketopropeni farelere i.p. şekilde uyguladık. Çalışmamızda ilaçların analjezik etkisinin kan konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu kabul ederek, preemtif etki için ilaçları asetik asit uygulamasından 30 dak. önce i.p. verdik. Çalışmamızda, asetik asit uygulama zamanının ilaçların kan konsantrasyonunun maksimum olduğu zamana rastladığını düşünmekteyiz. İlaç uygulamasından başlayarak writhing testinin gözlem periyodu olan 30 dakikalık süreyle birlikte toplam 60 dakikalık periyotta ilaçların analjezik etkinliği devam ederken asetik asit uygulamasıyla birlikte 5'er dakikalık periyodlarla kıvrınma sayılarını gözlemledik. Kontrol grubu ile karşılaştığımızda M ve D tüm zamanlarda anlamlı analjezi sağlarken P sadece 60mg/kg dozunda etkin analjezi sağladı ($p < 0,05$).

Miranda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NSAİ ilaçlar ve morfin arasındaki sinerjizmayı incelemek için morfin ve parasetamolü farelerde intraperitoneal olarak uygulamışlar (77). Yine Miranda ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmalarda deksketopropen, morfin ve parasetamolü intraperitoneal olarak vermişlerdir (78). Bu nedenle en uygun veriliş yolunun intraperitoneal olduğunu düşündük ve çalışmamızda parasetamol, morfin ve deksketopropeni intraperitoneal olarak verdik. Çalışmamızda uyguladığımız ilaç dozlarını da bu çalışmalardaki ed₅₀ (100 denekten 50, inde analjezi sağlayan doz) değerlerini temel alarak belirledik.

Oflazoğlu ve arkadaşları, farelerde lornoksikam ve parasetamolün pre-emptif analjezik etkinliğini çalışmışlar. Deneysel ağrı modeli olarak formalin testi uygulamışlardır. Fareleri üç gruba ayırarak farelerin sağ ön ayağına formalin enjeksiyonundan 25 dakika önce birinci gruba intraperitoneal serum fizyolojik, ikinci gruba 1.3 mg/kg lornoksikam ve üçüncü gruba 200 mg/kg parasetamol enjekte etmişler ve işlem sonrası 60 dak. boyunca farelerin ağrı cevabını kaydetmişlerdir. Formalin enjeksiyonu uygulanan farelerde preemtif olarak uygulanan lornoksikamın yalnızca ilk 10 dak. da analjezik etkinliği görülmüş ancak geç dönem (11-60 dak.) ve bütün süre dikkate

alındığında parasetamolün hem kontrol grubuna hem de lornoksikama göre daha etkin bir preemtif analjezi sağladığını görmüşlerdir (79). Biz çalışmamızda parasetamol ve yine bir NSAİİ olan deksketoprofeni kontrol grubuna göre anlamlı derecede etkin bulduk ($p<0,05$).Deksketoprofen(15mg/kg) Parasetamol(60 mg/kg) ile karşılaştırıldığında ise deksketoprofenin daha etkin bir preemtif analjezi sağladığını gördük.

Girard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada multimodal analjezide kullanılan iki nonopioid ajan olan, parasetamol ve nefopamı ayrı olarak ve kombine kullanarak çalışmışlar ,antinosiseptif etkilerini dört farklı ,hayvan modeli kullanarak araştırmışlardır. Farelerde writhing testi ile antinosisepsiyonu incelerken ilaçları, i.p. asetik asit (0.1 mL / 10 g.) enjeksiyonundan 30 dak. önce subkutan olarak 10ml/kg.lık volümle SF ile dilüe edilerek vermişler, asetik asit verilmesinden sonra kıvrınma sayılarını 5'er dakikalık periodlar halinde 15 dakika gözlemlemişler, ve en az dört doz çalışmışlardır. Paracetamol 25, 50, 100,150, 200(mg/kg) Nefopam 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 20(mg/kg) olarak çalışmışlardır. İsobolografik yöntem kullanılarak parasetamol ve nefopam için ed50 hesaplamışlardır. Nefopam ile kombine parasetamol kullanıldığında ise ED50'yi daha düşük bulmuşlardır. Bu durumu nefopam ve parasetamol arasında sinerjistik katkıdan dolayı analjezik etkinliği potansiyelize ettiğini savunmuşlardır. Ayrıca her iki ilacında doz bağımlı antinosisepsiyon gösterdiğini ifade etmişlerdir (80). Biz çalışmamızda 60mg/kg dozunda kontrol grubuna göre anlamlı analjezik etkinlik saptadık. 80 mg/kg dozunda ise sadece 5-10.dak. larda analjezi gördük.

Miranda ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada farelerde writhing test yapılarak , morfin, diklofenak, ketoprofen, meloksikam, metamizol, parasetamol ve piroksikam intraperitoneal uygulama ile verilmiş asetik asit kıvrınma testi ile test edilerek farelerde doza bağımlı antinosiseptif etkileri araştırılmıştır. Her grup sekiz hayvandan oluşmuş ve her bir ilaç en az dört doz çalışılarak izobolografik analiz yapılmış. İlaçlar intraperitoneal olarak total dozları 10ml/kg lık volüm içerisinde writhing testinden 30 dak. önce verilmiş ve analjezik etkiler gözlemlenmiştir. Parasetamolun ed50 sini 41,3mg/kg ve morfinin ed50.sini 0,12 (0,07–0,21)mg/kg bulmuşlar, morfin ile parasetamolu kombine ettiklerinde ise ed50 10,10 bulmuşlardır. Bu sonucu morfin ve parasetamol arasında bir sinerji olduğu, analjezik etkinin güçlenmesi ve muhtemelen ağrı iletim yollarında intrasellüler düzeyde farklı iletim mekanizmalarına bağlı olduğunu ifade etmişlerdir (77). Biz de çalışmamızda morfini writhing testinde gözlenen kıvrınma sayılarında tüm zamanlarda istatistiksel

olarak anlamlı bir azalma ve etkin analjezik olarak bulduk. Parasetamolün ise P60 grubunda analjezi sağladığını gördük.

Ekinci ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada analjeziklerin antinosiseptif etkilerini kimyasal ağrı modeli ile farelerde karşılaştırmışlar, fare modelinde tramadol, lornoksikam ve parasetamolün potens sıralamasını ve etkililiğini karşılaştırarak, pre-emptif önleyici analjezi ile ilgilenen klinisyenlere bilgi sağlamışlardır. Swiss albino fareler, writhing testinden 5 dak önce intraperitoneal fizyolojik tuzlu su, tramadol (10,0 mg/kg, 5,0 mg/kg ve 2,5 mg/kg) lornoksikam (0,65 mg/kg, 1,30 mg/kg ve 2,60 mg/kg) veya parasetamol (100 mg/kg, 50 mg/kg ve 25 mg/kg) ile tedavi etmişlerdir. Farelere intraperitoneal 0,2 ml 3% asetik asit solusyonu enjeksiyonu yapılmış ve kıvranmalar gözlemlenerek 10 dak. kayıt etmişler. Maksimum olası etki yüzdesi ve etkin dozları (ED50) hesaplanmış ve üç ajanın etkililik sıralaması karşılaştırılmıştır. Üç ajanın etkililik sıralaması şu şekilde bulmuşlardır:

Tramadol \geq Lornoksikam $>$ Parasetamol. İlaçlar için etkin dozlar (ED50) da lornoksikam, tramadol ve parasetamol için sırasıyla şu şekilde hesaplanmışlardır:1,54 mg/kg, 5,20 mg/kg ve 97,32 mg/kg. Potens sıralaması Lornoksikam $>$ Tramadol $>$ Parasetamol olarak gözlenmiştir. Bu bulgular ile tramadol ve lornoksikamın benzer etkililiğe sahip olduğunu, parasetamolün ise preemptif rolünün klinikte araştırılması gerektiğini ifade etmişlerdir (81). Biz çalışmamızda Morfin(1mg/kg), Deksketoprofen (15mg/kg) ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında sadece 5-10 dak. larda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulduk. Parasetamol(60 mg/kg), Deksketoprofen(15mg/kg) ve morfin(1mg/kg) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında 5-10, 10-15, 15-20. dak. larda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi ($p<0,05$).

Fijalkowska ve arkadaşları 20-69 yaşları arasında laparotomi veya laparaskopi planlanan 92 hastada i.v. parasetamolün etkinliğini araştırmışlardır. Anesteziye propofol, N2O/O2, sevofloran ve fentanil kullanarak tüm hastalara aynı anestezi stratejisini uygulamışlardır. Anestezi sonlandırılmasından 15 dakika önce tüm hastalara 1 gram i.v. parasetamol uygulanmış ve postoperatif 6. saatte tekrarlanmış. Ağrı olması halinde kullanılacak ajan olarak 5mg morfin belirlenmiş. Ağrı düzeyini belirlemek amacıyla VAS skoruması kullanılmış. Laparotomi grubunda ortalama VAS skoru 5.5, laparaskopi grubunda 4.0 bulunmuş. Laparaskopi grubunda % 16.3 hastada ek morfin ihtiyacı olurken, laparotomi grubunda % 71.4 hastada ek morfin ihtiyacı olmuştur. Sonuç olarak;

parasetamolün opioid ihtiyacını azatlığını fakat major cerrahilerde mutlaka multimodal bir analjezik yaklaşım gerektiğini bildirmişlerdir (82).

Toygar ve arkadaşları lomber diskektomi planlanan 90 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, Grup I'e indüksiyondan 15 dk önce 1000 mg parasetamol i.v. infüzyon, Grup II'ye operasyon bitiminden 15 dk öne 1000 mg parasetamol i.v. infüzyon uygulamışlar. Grup III'de kontrol grubunu oluşturmuşlar. Postoperatif analjezileri i.v morfin PCA ile sağlanan hastaların ağrıları 0., 1., 2., 3., 6., 12., 24. saatlerde VAS ile değerlendirilmiş. İlk analjezik istem zamanı, kullanılan toplam morfin miktarı ve yan etkiler kaydedilmiş. Grup I ve Grup II'nin VAS değerleri, 24 saatlik toplam morfin kullanımı ve ilk morfin istem zamanı Grup III'den anlamlı olarak farklı bulunamamıştır. Lomber diskektomi olgularında 1 gram parasetamolün preoperatif uygulamasının preemtif analjezik etkinliği olmadığı kanaatine varmışlardır (83).Biz çalışmamızda parasetamolu 60 mg/kg dozunda preemtif analjezik olarak etkin bulduk.

Van Lancker ve arkadaşları artroskopik diz cerrahisi geçiren hastalarda 2 gram i.v. propasetamol uygulamasının preemtif etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışmada, preoperatif i.v. propasetamol uygulamasının kontrol grubuna göre postoperatif ağrı skorları ve postoperatif ilk 24 saatte toplam morfin kullanımı üzerine belirgin bir etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır (84). Biz de çalışmamızda parasetamol p60 grubunda preemtif analjezik etkinlik bulduk, fakat aynı etkinliği P80 grubunda gözlemleyemedik.

Miranda ve arkadaşlarının farelerde gastrointestinal transit ve analjezide deksketoprofen ve tramadolün etkilerinin incelendiği bir araştırmada deksketoprofen ve tramadol tüm aljezimetrik testlerde doz bağımlı antinosisepsiona neden olduğu ve 3 testte (formalin, tail flick, asetik asit writing test) de tramadolün deksketoprofenden daha potent olduğunu belirtmişlerdir (85). Biz çalışmamızda morfin ve deksketoprofeni karşılaştırdığımızda morfin (1mg/kg), writhing testinde gözlenen kıvrınma sayılarında sadece 5-10 dak. larda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturdu ($p<0,05$).

Miranda ve arkadaşlarının hayvan modellerinde Writhing test, Tail flick test, Formalin test ile oluşturulan akut ağrıda subanaljezik dozda verilen deksketoprofenin, morfin ve parasetamol ile kombinasyonu ile sinerjik etki gösterdiğini, postoperatif ağrı tedavisinde tek başına deksketoprofen kullanımına göre daha iyi analjezi sağladığını ve ilaçlara bağılı gelişebilecek yan etkileri azalttığını göstermişlerdir (78).

Gaitan ve arkadaşlarının ratlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında; etkin dozun altında parasetamol ve deksketoprofenin, fentanil ile kombinasyonunun, fentanilin antinosiseptif etkisini artırdığını ve tek başına fentanil kullanımına göre güçlü bir analjezik etki gösterdiklerini bulmuşlardır. Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilerin S(+) enantiomer tarafından oluşturulduğu ve bunun selektif COX inhibisyonundan kaynaklandığı belirtilmiştir (86).

Kara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ASA I-II grubu 50 olgu çalışmaya alınmış ve rasgele iki gruba ayrılmış. Operasyondan bir saat önce Grup1'e 25 mg oral deksketoprofen, Grup 2'ye oral plasebo verilerek bütün olgulara standart genel anestezi uygulanmış. Cerrahinin sonunda intravenöz hasta kontrollü analjezi cihazı ile tramadol uygulanarak ağrı şiddeti VAS ile postoperatif 1., 8. ve 24. Saatlerde değerlendirilmiş. Tramadol tüketimi, yan etkiler ve hasta memnuniyeti kaydedilmiş. Preemptif olarak verilen deksketoprofen, postoperatif tramadol ihtiyacını ve yan etki insidansını azalttığı görülmüş (87). Bizde çalışmamızda deksketoprofeni kontrol grubuna göre anlamlı bulduk ($p<0,05$).

Kesimci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, elektif tek seviye lomber disk cerrahisi geçirecek ASA I-II grubundan 75 hasta çalışmaya alınarak hastalar rastgele 3 gruba ayrılmış. Birinci gruba anestezi indüksiyonundan 30 dk önce oral 25 mg deksketoprofen, ikinci gruba anestezi indüksiyonundan 30 dk önce oral 500 mg parasetamol ve üçüncü gruba anestezi indüksiyonundan 30 dk önce oral plasebo tablet uygulaması sonrasında standart genel anestezi verilen tüm hastalara ameliyat sonrasında HKA ile iv morfin başlanmış. Üç grubun hemodinamik verileri, postoperatif ağrı durumu (VAS), sedasyon düzeyi, morfin tüketimi ve yan etkileri ilk 1 saatte her 15 dakikada bir, sonrasında 2., 6. ve 24. saatlerde karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, elektif lomber disk ameliyatlarında preemptif 25 mg deksketoprofen trometamol uygulamasının plaseboya kıyasla postoperatif morfin tüketiminde %35'lere varan azalma sağladığı, ancak parasetamolün bu açıdan beklenen etkinliği göstermediği kanaatine varılmış (88). Bizde çalışmamızda Deksketoprofen (15mg/kg) Parasetamol (60 mg/kg) ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında 5-10, 15-20, 25-30. dak. larda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi ($p<0,05$). P80 ve P40 dozlarında ise kontrol grubuna göre kıvranma sayılarında azalma anlamlı değildi ($p>0,05$).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Farelerde parasetamolün preemptif analjezik etkinliğinin morfin ve deksketoprofen ile karşılaştırılmasının deneysel hayvan modeli writhing testi uygulayarak test ettiğimiz bu çalışmada aşağıdaki sonuçları elde edildi.

1. P40, P60, P80 grupları K grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında T2’de bütün dozlarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi ($p<0,05$).
2. P40, P80 grupları K grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında T3, T4, T5, T6’da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermedi ($p>0,05$).
3. P60 grubu K grubu ile karşılaştırıldığında T3, T4, T5’de writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi ($p<0,05$).
4. Deneysel çalışma düzeyinde preemptif uygulanan parasetamolün üç farklı dozunun sadece 60mg/kg dozunda preemptif analjezik etkiliği olduğunu gözlemledik.
5. D grubu ve M grubu, K grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturdu ($p<0,05$).
6. P60 grubu, D grubu ve M grubu, K grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında T2, T3, T4, T5’de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi ($p<0,05$).
7. D grubu, P60 grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında T2, T4, T6’da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi ($p<0,05$).

8. M grubu P60 grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturdu ($p<0,05$).
9. D grubu P60 grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında T2, T4, T6'da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi ($p<0,05$).
10. M grubu, P60 grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturdu ($p<0,05$).
11. M grubu D grubu ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvranma sayılarında sadece T2'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturdu($p<0,05$)
12. M ve D grubunun P60 grubuna göre daha etkin bir preemtif analjezi sağladığını gözlemledik.

Öneriler:

1. Parasetamolun preemtif analjezik etkinliği farklı dozlar, farklı modeller, farklı deney hayvanları kullanılarak daha detaylı araştırılabilir.
2. Opioidlerin yaygın kullanımını kısıtlayan faktörlerin başında solunum fonksiyonları üzerine istenmeyen etkileri ve sedasyon gelmektedir. Opioidlerin tersine, deksketoprofen ve parasetamolde bu etkiler yoktur. Çalışmamızda deksketoprofenin morfine yakın bir analjezi sağladığını gördük. Etkin bir preemtif ajan olarak kullanılabileceğini ve insan çalışmalarıyla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

7. ÖZET

FARELERDE PARASETAMOLÜN PREEMPTİF ANALJEZİK ETKİNLİĞİNİN MORFİN VE DEKSKETOPROFEN İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Preemptif analjezi; ağrı kontrolünde kullanılan, ağrı oluşmadan önce analjezik verilerek oluşacak ağrının şiddetini ve kullanılacak analjezik ihtiyacını azaltan bir yöntemdir. Cerrahi travma veya baska nedenlerden meydana gelen periferik ve santral sensitizasyon preemptif analjezi ile önlenabilir. Bu amaçla birçok ilaç araştırılmıştır.

Bu çalışmada, farelere preemptif olarak intraperitoneal verilen parasetamolün analjezik etkinliğinin, preemptif olarak intraperitoneal verilen morfin ve deksketoprofen ile karşılaştırması yapıldı. Çalışmada ağrı değerlendirme yöntemi olarak writhing test uygulandı.

Çalışmanın sonucunda parasetamol 60mg/kg, morfin, deksketoprofen grubu kontrol grubuna göre kıvrınma sayılarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($p<0,05$). Morfin(1mg/kg), Parasetamol(60 mg/kg) ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvrınma sayılarında tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturdu ($p<0,05$). Deksketoprofen(15mg/kg), Parasetamol(60 mg/kg) ile karşılaştırıldığında writhing testinde gözlenen kıvrınma sayılarında 5-10, 15-20, 25-30. dak. larda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi.

Sonuç olarak; parasetamolun preemptif analjezik etkinliğinin daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Preemptif analjezi, parasetamol, writhing test

8. SUMMARY

COMPARISON OF THE PREEMPTIVE ANALGESIC EFFECTS OF PARACETAMOL WITH DEXKETOPROFEN AND MORPHINE MICE

Preemptive analgesia is a method that is used in controlling pain and reduces pain severity and analgesic need giving analgesic before pain occurs. Peripheral and central sensitization that occur due to surgical trauma or other reasons can be prevented by preemptive analgesia. Many drugs have been investigated for this purpose.

In this study; preemptive analgesic effect of paracetamol comparison was made with morphine and dexketoprofen giving intraperitoneally on mice. In the study writhing test was performed as a method of pain assessment.

As a result of the study writhing numbers were significantly lower in P60, M, D groups than control group ($p < 0,05$). Writhing numbers were significantly lower in morphine (1mg/kg) than paracetamol (60 mg/kg) group in the writhing test at all time ($p < 0,05$). Writhing numbers were significantly lower in Dexketoprofen (15 mg/kg) group than paracetamol (60 mg/kg) group in the writhing test at 5-10, 15-20, 25-30. minutes.

As a result; we believe necessary that preemptive analgesic effect of paracetamol should be supported with further studies.

Key Words: preemptive analgesia, paracetamol, writhing test

9. KAYNAKLAR

1. Uyar M. Postoperatif ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ağrı ölçümü. In: Yücel A ed. Postoperatif analjezi. 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbacılık Yayıncılık Ltd. Şti. 2004: 27-36
2. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000;93(4):1138-43.
3. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988;33:289 –290.
4. Dahl B. J., Moiniche S.. Pre-emptive analgesia. *Br. Med. Bull.* 2004; 71: 13-27 .
5. Carlsson K-H. Depression by morphine and the non- opioid analgesic agents. metamizol (dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents .*Pain* 1988; 32:313-26.
6. Bonnefont J. Mechanism of Antinociceptive Effect of Paracetamol. *Drugs* 2003; 63 Special Issue 2: 1-4.
7. Chandrasekharan NV., Hu Dai, K. Lamar Turepu Roos, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *PNAS* 2002;99(21): 13926-31.
8. Bannwarth B. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *British Journal Clinical Pharmacology* 1992; 34:79-81.
9. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am.J.Ther.*2005;12:46-55.
10. Uçar A., *Farmakoloji*, 2. baskı, Ankara: Atlas Kitapevi 2001; 129-30.
11. Özyalçın N. Süleyman, *Akut Ağrı*, Editör: Özyalçın N. Süleyman, Ankara: Güneş kitabevi 2005; 67-8.
12. Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(4):245-62.

13. Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br. J. Anaesth.* 2002;88(4):520-6.
14. Erdine S (Eds). Ağrı Sendromları ve Tedavisi. İstanbul. Gizben Matbaacılık.2003;1-62, 261-280
15. Clark WC, Chokhavatia SS, Kashani A, Clark SB. Ağrı Ölçümü. In: Kanner R, ed. (çeviri ed: Özyalçın S.) Ağrının sırları. New York: Hanley & Belfus. 2005; p:1-6., p: 26-36.
16. Cousins M, Power I. Akut ve postoperatif ağrı. In: Melzack R, Wall P, eds. (çeviri ed:Erdine S.) Ağrı tedavisi el kitabı. London: Churchill Livingstone. 2006; p:13-31.
17. Önal A. Ağrı. In: Algoloji. Önal A, ed., Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004.
18. Raj PP. Ağrı taksonomisi. In: Ağrı. Erdine S, ed., Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul,2007; s: 19-26.
19. Aydın O.Nuri. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 3: 37-48.
20. Byers MR, Bonica JJ. Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity. In:Bonica's Management of Pain, Loeser JD ed., Philadelphia, Lippincot Williams& Wilkins, 2001, 26-72.,73_152
21. Erdine S. Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım In: Ağrı. Erdine S., ed.,Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2007; s: 37-48.
22. Yaksh TL. Anatomy of the pain-processing system. In: Interventional Pain Management. Waldman SD, ed, Philadelphia, 2001; 11-34.
23. Aydın I. Ağrının fizyopatolojisi. Türk Fiz. Rehab. Tıp Derg: 51(Özel ek); B8-B13,2005
24. Stucky CL, Gold MS, Zhang X. Mechanisms of pain. *PNAS* 2001; 98: 11845-11846.
25. Katz N, Ferrante FM: Nociception. F.M. Ferrante, T.R. VadeBoncouer (eds), Postoperative pain Management, 1st edition Churchill Livingstone USA, 1993;17 – 67.
26. Terman GW, Bonica JJ: Spinal Mechanisms and Their Modulation, Loeser J.D., Butler S.H.,Chapman C.R., Turk D.C. (Eds) Bonica's Management of Pain, Lea & Fabiger, USA , 2001;:73-152.
27. Hoheisel V, Koch K, Mense S, Functional reorganization in rat dorsal horn during experimental myositis. *Pain* 1994; 59: 111-8.

28. Sorkin LS. Basic pharmacology and physiology of acute pain processing. In: Wallace MS, Dunn JS, Yaksh TL (eds). *Anesthesiology Clinics of North America*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997;235-50.
29. Chudler EH. Bonica JJ.: *Supraspinal Mechanisms of Pain and Nociception*, Loeser J.D., Butler S.H., Chapman C.R., Turk D.C. (Eds) *Bonica's Management of Pain*, Lea & Fabiger, USA, 2001;153-179.
30. Rawal N. *Postoperatif Ağrı Tedavisi*. Ağrı, 1. baskı, Erdine S (ed), Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2000;124-138.
31. Shurten G. Carr DB, Harmon D., Puig MM, Browne J. Prediction and Prevention of acute postoperative pain: Moving Beyond Preemptive analgesia. *Postoperative Pain Management* 2006;109-115
32. Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anociassociation. *Lancet* 1913; 185: 7-16.
33. Woolf C.J. Evidence for a central component of post injury pain hypersensitivity. *Nature*, 1983;306:686-688
34. Kissin I Preemptive analgesia. Why it's effect is not always obvious. *Anesthesiology*, 1996;84:1015-1019.
35. Baykara N. Santral Sensitizasyon ve preemtif analjezi. *Sendrom*, 2000; 12(2):69-75.
36. Özyalçın S. Preemtif analjezi . *Ağrı Dergisi* ,1995;7(2):9-10.
37. Barış S, Sarıhasan B. Tür A: Preemtif analjezi. Postoperatif ağrı tedavisindeki yeri. *Sendrom*, 1999;11(1): 110-113.
38. Sungurtekin H, Serin, Gürses E, Gönüllü M. Preemtif piroksikam analjesinin laparoskopik batın cerrahisindeki etkinliği. *Türk Anest. Rean. Cem. Mecmuası*, 1999; 27:38-41
39. Brodie BB, Axelrod J. The fate of acetanilide in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1948; 94:29-9.
40. Pickering G, Loriot MA, Libert F, et al. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79:371-78.
41. Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnet LJ, Oates JA. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostoglandin H2 synthases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99:71305.

42. Swierkosz TA, Jordan L, McBride M, McGough K, Devlin J, Botting RM. Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. *Med. Sci. Monit* .2002; 8:496-7.
43. Frust DE, Munster T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nonopioid analgesics and drugs used in gout. In: Katzung BG, *Basic&Clinical Pharmacology* (8th ed.) The Mc Graw Hill Company 2001; 612-15.
44. New South Wales Therapeutic Advisory Group: IV paracetamol-where does it sit in hospital practice? *Current Opinion* October 2005; 9:1-8.
45. Kayaalp O: *Analjezikler: Tibbi Farmakoloji*. Onbirinci Baskı, Ankara 2005; Cilt 2; 2087-2090
46. Schug SA: Clinical pharmacology of non-opioid and opioid analgesics. *PAIN 2005-An Updated Review*, (ed) Justins DM, Seattle, IASP Press 2005; 31-38.
47. Graham GG, Scott KF, Day RO: Tolerability of paracetamol. *Drug Safety* 2005; 28: 227-240.
48. Graham GG, Graham RI, Day RO: Comparative analgesia, cardiovascular and renal effects of celecoxib, rofecoxib and acetaminophen (paracetamol). *Curr. Pharm. Des* .2002; 8: 1063-1067.
49. Barrett BJ: Acetaminophen and adverse chronic renal outcomes: an appraisal of the epidemiological evidence. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (Suppl.1): S14-19.
50. Shaheen SO, Sterne JA, Songhurst CE, Burney PG : Frequent paracetamol use and asthma in adults. *Thorax* 2000; 55: 266-267.
51. Quaratino D, Romano A, Papa G, Di Fonso M, Giuffreda F, D'Ambrosio FP, Venuti A: Long-term tolerability of nimesulide and acetaminophen in non-steroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 47-50.
52. Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godard P, Bousquet J, Demoly P: The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single - blinded trial. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1366-1369.
53. Bougie D, Aster R: Immune thrombocytopenia resulting from sensitivity to metabolites of naproxen and acetaminophen. *Blood* 2001; 97: 3846-3850.
54. Hinz B, Brune K. *Antipyretic Analgesics: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, SelectiveCOX-2Inhibitors, Paracetamol and Pyrazolinones*, (Ed)Stein C. *Analgesia*, Springer, , 2006;65–95.

55. Würthwein G, Koling S: Pharmacokinetics of intravenous paracetamol in children and adolescents under major surgery. *Eur.J.Clin. Pharmacol* 2005; 60: 883-888.
56. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi Uygulama Kılavuzları Mayıs 2006.
57. Peter LB, Talmage DE, Theodore HS. Intravenous Opioid Anesthetics. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 273-355
58. Kayaalp O, Tıbbi Farmakoloji ,10. Baskı, Ankara, Hacettepe-Taş Kitabevi, 2002; 960-92.
59. Bökesoy TA, Çakıcı İ, Melli M, editörler. *Farmakoloji Ders Kitabı*. Ankara: Gazi Kitabevi; 2000; 362-363.
60. Keskinbora K: Opioid analjezikler. Ağrı, (ed) Erdine S, III. Basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2007; 581-604.
61. Woolf C J, Wall P D Morphine sensitive and morphine insensitive actions of c-fibers input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett*. 1986; 64: 221-5.
62. Sweeney C, Bruera E: Opioids. *Handbook of Pain Management*, (ed) Melzack R, Wall PD, Edinburg, Churchill Livingstone 2003; 377-396.
63. Hayball PJ. Chirality and nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Drugs*, 1996; 52(Suppl.5), 47-58.
64. Barbanoj MJ, *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006, *Clinical Pharmacokinetics of Dexketoprofen trometamol: Recent Studies* 2006 Jun; 28 Suppl A: 3_5.
65. Mauleon D, Artigas R, Garcia ML, Carganico G . Preclinical and clinical development of dexketoprofen, *Drugs*, 1996; 52(Supp. 5), 24-46.
66. Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J, Power I, Brown RD. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth* 2004; 92(5): 675-80.
67. Tuncer S, Tavlan A, Köstekçi H, Reisli R, Otelcioğlu Ş: Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. *Ağrı* 2006; 18: 30-5.
68. Yazar MA, İnan N, Ceyhan A, Sut E, Dikmen B. Postoperative analgesic efficacy of intravenous dexketoprofen in lumbar disc surgery. *J. Neurosurg. Anesthesiol*. 2011 Jul; 23(3): 193-7.
69. Jimenez-Martinez E, Gasco-Garcia C, Arrieta-Blanco JJ, Gomez del Torno J, Bartolome-Villar B. Study of the analgesic efficacy of Dexketoprofen Trometamol

25mg vs. Ibuprofen 600 mg after their administration in patients subjected to oral surgery, *Med Oral*.2004; 9(2), 138–148.

70. Le Bars D., Gozariu M., Cadden S.W. Animal models of nociception. *Pharmacol. Rev.* 2001;53: 597–652.
71. Arıcioğlu F. Ağrı Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri.Klinik Gelişim.2007;20(3),28_37
72. Kesim M.,Duman E.,Kadioğlu M.,Yarış E.Hayvanlarda Deneysel Akut Ağrı Modelleri.Ağrı,2002;16_21
73. Honore, P., Mikusa, J., Bianchi, B., Mcdonald, H., Cartmell, J.,Faltynek, C., and Jarvis, M.F. TNP-ATP, a potent P2X3 receptor antagonist, blocks acetic acid-induced abdominal constriction in mice: comparison with reference analgesics. *Pain*. 2002;96: 99–105.
74. Dubner R, Ruda MA: Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injurjand inflamation. *Trends Neurosci.* 1992;15:96-102.
75. Sandrini M, Vitale G, Ottani A, Pini LA. The potentiation of analgesic activity of paracetamol plus morphine involves the serotonergic system in rat brain.*Inflamm. Res.* 1999; 48:120-7.
76. Fletcher D. Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G. Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol, and diclofenac in carrageenin-injected rats. *Anaesthesiology* .1997; 87(2):317.
77. Miranda HF, Silva E., and Pinardi G.. Synergy between the antinociceptive effects of morphine and NSAIDs.*Can.J.Physiol.Pharmacol.*2004; 82:331_338
78. Miranda HF, Puig MM, Dursteler C, Prieto JC, Pinardi G. Dexketoprofen-induced antinociception in animal models of acute pain: synergy with morphine and paracetamol. *Neuropharmacology*. 2007; 52(2): 291-6.
79. Oflazoğlu S.,Şahin L. Farelerde lornoksikam ile parasetamol'ün preemtif analjezik etkinliğinin karşılaştırılması.*Dicle Tıp Dergisi* . 2011; 38 (3): 301-304.
80. Girard P., Niedergang B., Pansart Y., Coppe´M.C., and Verleye M.Systematic evaluation of the nefopam–paracetamol combination in rodent models of antinociception .*Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* .2011;38:170–178
81. Ekinci O., Pelit T., Gül F., Comparison of antinociceptive effects of analgesics in a chemical model of visceral pain in mice .*Nobel Med* 2011; 7(2): 40-44.

82. Fijalkowska A, Trela-Stachurska K, Rechenberger T. Efficacy of intravenous paracetamol for early postoperative analgesia after gynaecological surgery. *Anaesth. Int. Therapy.* 2006;38 :66-73.
83. Toygar P., Akkaya T., Özkan D., Özel Ö. Lomber dissektomi operasyonlarında iv parasetamol'ün preemtif analjezik etkisi. *Ağrı Dergisi* 2008; 20:2:14_9
84. Van Lancker P., Vandekerckhove B., Cooman F. The analgesic effect of preoperative administration of propacetamol, tenoxicam or a mixture of both in arthroscopic, outpatient knee surgery. *Acta. Anaesth .Belg.* 1999; 50: 65-69.
85. Miranda HF, Puig MM, Romero MA, Prieto JC. Effect of tramadol and dexketoprofen on analgesia and gastrointestinal transit in mice. *Fundam. Clin. Pharmacol*, 2009; 23(1): 81-8.
86. Gaitan G, Del Soldato P, Herrero JF. Low doses of nitroparacetamol or dexketoprofen trometamol enhance fentanyl antinociceptive activity. *Eur .J.Pharmacol* 2003; 28: 181-8.
87. Kara İ., Tuncer S., Erol A., Reisli R. The effects of preemptive dexketoprofen use on postoperative pain relief and tramadol consumption. *Ağrı*, 2011;23(1):18-21
88. Kesimci E., Gümüş T., İzdeş S., Şen P., Kanbak O. Laminektomilerde Preoperatif Uygulanan Deksketoprofenin Postoperatif Ağrı Ve Morfin Tüketimi Üzerine Etkilerinin Parasetamol İle Karşılaştırılması. *Ağrı* 2011;23(4):153_159.