

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

PENÇE ÖDEMİNE BAĞLI AĞRI VE DAVRANIŞ
DEĞİŞİKLİKLERİNİN FARMAKOLOJİK MODÜLASYONU

ANVAR HAMDİEV

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. Z. NUR BANOĞLU

ZONGULDAK

2016

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

PENÇE ÖDEMİNE BAĞLI AĞRI VE DAVRANIŞ
DEĞİŞİKLİKLERİNİN FARMAKOLOJİK MODÜLASYONU

ANVAR HAMDİEV

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. Z. NUR BANOĞLU

ZONGULDAK

2016

TEZ KABUL VE ONAY:

“PENÇE ÖDEMİNE BAĞLI AĞRI VE DAVRANIŞ DEĞİŞİKLİKLERİNİN FARMAKOLOJİK MODÜLASYONU” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir. 24/10/2016

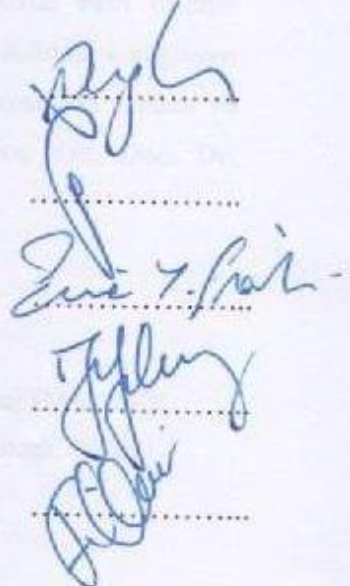
Başkan : Prof. Dr. Zekiye Nur BANOĞLU

Üye : Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ

Üye : Prof. Dr. Emine YILMAZ SİPAHI

Üye : Prof. Dr. Zehra YILMAZ

Üye : Yrd. Doç. Dr. Fürtizan KÖKTÜRK

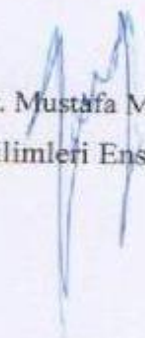


Onay:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../...

Doç. Dr. Mustafa Murat KOÇAK
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



ÖNSÖZ

Öğrencilik eğitimim süresince her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, ihtiyaç duyduğum her anda şevkat, alaka ve maddi-manevi hiçbir desteğini esirgemeyen değerli Tez hocam Prof. Dr. Zekiye Nur BANOĞLU'na, 4 yıl süresince kapılarını sonuna kadar açan her türlü yardımlarını esirgemeyen Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlerine ve ekibine, hayatta hiçbir işin tatmin edemeyeceğini düşündüğüm o günlerde beni bilimle tanıştıran, hayatıma apayrı bir boyut kazandırıp, gerçek beni bulmamı sağlayan Tıbbi Farmakoloji Bölümündeki tüm hocalarıma, bu Tez'i hazırlamamda yardım ve desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Günnur Özbakış DENGİZ ve Yrd. Doç. Dr. Fürüzan KÖKTÜRK hocalarıma teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Ecz. Anvar HAMDİEV
Zonguldak, 2016

ÖZET

Anvar HAMDİEV, Pençe Ödemine Bağlı Ağrı ve Davranış Değişikliklerinin Farmakolojik Modülasyonu. Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Zonguldak, 2016.

Formalin inflamasyon modeli insanda oluşan doğal inflamasyona en yakın model olarak tanımlanmıştır. Pençede lokal doku hasarı oluşturan sıçan formalin testi, tonik ağrı ve lokalize inflamatuvar ağrı için bir model olarak kullanılmıştır. Akut inflamasyonda plazma sıvı ve proteinlerinin eksudasyonu ve ağırlıklı olarak nötrofiller olmak üzere lökositlerin göçü oluşur ve formalin enjeksiyonu sonrasında enjekte edilen pençede hızla ödem oluşur. Formalinin oluşturduğu ağrı temelde periferik doku hasarına bağlıdır. Formalin testi ile oluşan ödeme ve ağrıya bağlı olarak sıçanda iki karakteristik davranış olduğu gösterilmiştir. Bunlar pençe yalama (Licking) ve kaçınma (ayağı yere basmama, yüksekte tutma)'dır.

İlaçların antiinflamatuvar etkilerine baktığımızda hayvan pençe volümünün azalmasına bağlı olarak inflamasyonu azaltmada prednizolon > diklofenak Na > karbamazepin > diazepam > mirtazepin > morfin gibi bir sıralama elde edilmiştir. Mirtazepin ve morfin'in oluşturduğu antiinflamatuvar etki kayda değer düzeyde bulunmamıştır. Sıçanların karakteristik davranışlarından olan pençe yalama ve kaçınma olaylarında ise morfin ve/veya diklofenak analjezik etkilerinden dolayı koruyucu etkilere sahip oldukarı saptanmıştır. Bu koruyucu etkiye mirtazepin de aracılık etmiştir. Diğer davranış hareketleri olan ileri yürüme, arka ayaklar üzerinde yükselme ve taranma olaylarında diazepamın sedatif ve anksiyolitik etkisinden dolayı en düşük değerler elde edilmiştir. Diazepamı morfin ve diklofenak analjezik etkilerinden dolayı, prednizolon ise antiinflamatuvar etkisinden dolayı izlemektedir.

Korelasyon analizi sonucu ödem, formaldehit ve diklofenak gruplarında taranma davranışı ile pozitif ve ayrıca diklofenak grubunda pençe yalama davranışı ile negatif yönde ilişki olduğu bulunmuştur. Arka ayaklar üzerinde yükselme davranışı ile prednizolon grubunda negatif, karbamazepin grubunda ise pozitif yönde ilişki elde edilmiştir. Bu sonuçlar ödem ve hayvan davranış hareketleri arasındaki ilişki üzerine açıklama getirirken bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Formalin testi, Deneysel ağrı modeli, Antiinflamatuvar etki, Akut inflamasyon.

ABSTRACT

Anvar HAMDİEV, Pharmacological Modulation of Paw Edema and Pain Behaviors. Bulent Ecevit University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Pharmacology, Doctoral Thesis, Zonguldak, 2016.

Formalin model of natural inflammation caused inflammation in humans has been identified as the closest model. The rat formalin test, which causes a local tissue injury of the paw, has been used as a model for tonic pain and localized inflammatory pain. Acute inflammation lasts a relatively short duration; only for minutes or a several hours, and its main characteristics are the exudation of fluid and plasma proteins and the emigration of leukocytes, predominantly neutrophils. Several studies have shown that, after an injection of formalin, of the injected paw develop edema rapidly. Formalin-induced pain is caused primarily by peripheral tissue inflammation. Depending on the edema and pain caused by the formalin test in rats it has been shown that two characteristic behavior occurs. These paw licking (Licking) and abstinence (my feet touch the ground, holding high).

When we look at the effects of anti-inflammatory drugs, the ranking was obtained as prednisolone > diclofenac > carbamazepine > diazepam > mirtazapine > morphine HCl in term of reduce inflammation due to decreased volumes of animal paw. It was found that morphine HCl and/or diclofenac have a protective effect due to their analgesic effect in the event of characteristic behaviors of animals such as paw licking and avoidance. This protective effect was mediated by mirtazapine which is the anti-depressant drug. The lowest values was obtained on diazepam due to its sedative and anxiolytic effects in the event of other behavioral movements like the rising on its hind legs, walk forward, combing and embellishing. It is followed by morphine HCl and diclofenac owing to their analgesic effect and prednisolone due to its anti-inflammatory effect.

It was found that edema is related positive direction with combing behavior in formaldehyde and diclofenac groups and also negative direction with paw licking behavior in diclofenac Na group a result of correlation analysis. It was found that edema is related positive direction with rise on hind legs behavior in carbamazepine group and negative direction with rise on hind legs behavior prednisolone group. These results allow to further studies on the relationship between edema and animal movement behavior.

Keywords: Formalin test, Experimental pain model, Anti-inflammatory effects, Acute inflammation.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL VE ONAY	iii
ÖNSÖZ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİL DİZİNİ	x
TABLO DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İnflamasyon	4
2.2. Ağrı (inflamatuvar ağrı)	5
2.2.1. Ağrının algılanması	6
2.2.2. Ağrının temel patofizyolojik süreci	6
2.3. Opioid Analjezikler.....	8
2.3.1. Morfin.....	9
2.4. Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar.....	11
2.4.1. Diklofenak Sodyum.....	12
2.5. Antidepresanlar.....	12
2.5.1. Mirtazapin.....	13
2.6. Glukokortikoidler	13
2.6.1. Prednizolon.....	15
2.7. Benzodiazepinler.....	15
2.7.1. Diazepam	16
2.8. Karbamazepin.....	16
2.9. Yöntemler Hakkında Genel Bilgiler	17
2.9.1. Açık alan (open field) testi	17
2.9.2. Formalin testi	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. Kimyasal Maddeler.....	20

3.2. Teknik ve Mekanik Malzemeler.....	20
3.3. Hayvanların Hazırlanması.....	20
3.4. Kullanılan Yöntemler.....	21
3.4.1. Açık alan (open field) testi	21
3.4.2. Pençe hacmi ölçme testi	22
3.5. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR	24
4.1. Formaldehit ile pençe ödemi oluşturulması	24
4.1.1. Formaldehit pençe ödemi üzerine antiinflamatuvar ilaçların etkileri ..	25
4.2. İlaçların Davranışlar Üzerine Etkisi	31
4.2.1. Ağrı göstergesi olan pençe yalanma davranışına etkisi	31
4.2.2. İnflamasyon göstergesi olan kaçınma davranışına etkisi.....	33
4.2.3. Uygulanan ilaçların open field (açık alan) testi ile saptanan normal davranışlar üzerine etkisi	37
4.2.3.1. İleri yürüme.....	37
4.2.3.2. Arka ayaklar üzerinde yükselme.....	38
4.2.3.3. Taranma ve süslenme.....	38
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR.....	47
7. KAYNAKLAR	49
8. EKLER	61
Ek 1: Etik Kurul Onayı	61
Ek 2: Enstitü Yönetim Kurulu Kararı	62
9. ÖZGEÇMİŞ	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAV	Arka Ayaklar Üzerinde Yükselme
CBRs	Santral Benzodiazepin Reseptörleri
CBZ	Karbamazepin
COX	Siklooksijenaz
EPM	Yükseltilmiş Labirent
GC	Glikokortikoid
GR	Glukokortikoid Reseptörü
HCA	Heterosiklik Antidepresanlar
HCl	Hidroklorür
5-HT	5-Hidroksitriptamin
IL-1β	İnterlökin-1 beta
IL-6	İnterlökin-6
IL-12	İnterlökin-12
INF-C	İnterferon
İY	İleri Yürüme
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit
ip.	İntraperitoneal
MAOI	Monoamino oksidaz İnhibitörleri
MPO	Melanoperoksidaz
Na	Sodyum
NSAİİ	Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
NMDA	N-metil d-aspartat
OXC	Okskarbazepin
PBRs	Periferik Benzodiyazepin Reseptörleri
PG	Prostaglandinler
PY	Pençe Yalama
SSRI	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TCA	Trisiklik Antidepresanlar
TMJ	Temporomandibular Eklem
TNF-a	Tümör Nekrozis Faktör-alfa
T.S	Taranma ve Süslenme
Zn	Çinko

ŞEKİL DİZİNİ

Sekil

Sayfa

1. Spinotalamik yolak üzerinde ağrı reaksiyonunun oluşması pinotalamik yolak üzerinde ağrı reaksiyonunun oluşması	6
2. Kontrol grubu ile prednizolon grubunun inflamasyon değerleri	26
3. Kontrol grubu ile diklofenak Na grubunun inflamasyon değerleri.....	27
4. Kontrol grubu ile karbamazepin grubunun inflamasyondeğerleri	28
5. Kontrol grubu ile diazepam grubunun inflamasyon değerleri	29
6. Kontrol grubu ile mirtazepin grubunun inflamasyon değerleri	29
7. Kontrol grubu ile morfin HCl grubunun inflamasyon değerleri	30
8. Kullanılan ilaçların pence ödeminde yüzde (%) antiinflamatuvar aktivite değerleri	30
9. Tüm grupların % antiinflamatuvar aktivitelerinin zaman içi değişimi	31
10. 0. dk'da gruplara göre davranış skor ortalamaları ve ödem yüzdesine göre korelasyon analiz sonuçları	34
11. dk'da gruplara göre davranış skor ortalamaları ve ödem yüzdesine göre korelasyon analiz sonuçları	35
12. 30. dk'da gruplara göre davranış skor ortalamaları ve ödem yüzdesine göre korelasyon analiz sonuçları	35
13. 60. dk'da gruplara göre davranış skor ortalamaları ve ödem yüzdesine göre korelasyon analiz sonuçları	36
14. 70. dk'da gruplara göre davranış skor ortalamaları ve ödem yüzdesine göre korelasyon analiz sonuçları	36

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Tüm deneklerin pençe hacimlerinin ortalaması \pm standart sapmaları	24
2. Tüm ilaç gruplarının ödem artış yüzdelerinin karşılaştırılması ve istatistiki önemlilik dereceleri	25
3. İlaçların pençe yalama davranışına etkisinin karşılaştırılması	32
4. İlaçların kaçınma davranışına etkisinin karşılaştırılması	32
5. İlaçların ileri yürüme davranışına etkisinin karşılaştırılması	35
6. İlaçların arka ayaklar üzerinde yükselme davranışına etkisinin karşılaştırılması .	36
7. İlaçların taranma, süslenme davranışlarına etkisinin karşılaştırılması	36

1. GİRİŞ

İnflamasyon, memeli dokularında yaralanmaya karşı meydana gelen lokal bir yanıttır. Bu yanıt, zararlı maddelerin yayılmasını ortadan kaldırmak ya da azaltmak amacıyla oluşan vücudun bir savunma reaksiyonudur (1). Doku hasarı ve bazı semptomlara neden olan inflamatuvar reaksiyonun bazı bileşenleri vardır. Bunlardan biri olan ödem, lökosit infiltrasyonu ve granülom oluşumu gibi inflamasyon unsurlarını temsil etmektedir. İnflamatuvar reaksiyonda, kompleks olaylar ve arabulucular indüklenebilirler veya birçok reaksiyonu kötüleştirebilirler (2,3).

İnflamasyon, bazı durumlarda, koruyucu olmasına rağmen, tedavi edilmezse ciddi komplikasyonlara yol açabilir. İnflamasyon sonucu ortaya çıkan ağrı, hareket kısıtlamalarına ve eklem dejenerasyonlarına neden olabilir. Diklofenak sodyum, naproksen, mefenamik asit gibi non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar, inflamasyon ve ağrı tedavisi için kullanılabilirler. Artrit gibi daha ciddi inflamatuvar hastalıklar, glukokortikoidler (örneğin; prednizolon, betametason sodyum sulfat, vb...) gibi steroidal antiinflamatuvarlar ile tedavi edilirler. Antiinflamatuvar ilaçların, çoğunun kısa etki süreli ve genellikle ciddi yan etkilere neden olmalarından dolayı yeni tedavi ajanlarına gereksinim duyulmaktadır (4).

İnflamasyon çalışmalarında kullanılan formalin modeli, insanda oluşan doğal inflamasyona en yakın model olarak tanımlanmaktadır (1,2). Sıçan pençesinde lokal doku hasarı oluşturan formalin testi, tonik ağrı ve lokalize inflamatuvar ağrı için bir model olarak kullanılmaktadır. Sıçan pençesine formalin enjeksiyonu sonrasında pençede hızla ödem oluşur ve plazma sıvısı ve proteinlerinin eksudasyonu ve ağırlıklı olarak nötrofiller başta olmak üzere lökositlerin göçü (emigrasyonu) karakteristik bulgulardır. Bu modelde, ağrılı yanıtların iki fazı vardır (3-6); birinci faz kimyasal uyarının nosiseptörleri direkt uyarması ile, ikinci faz ise inflamasyon ile ortaya çıkmaktadır. Testin ilginç tarafı, farklı nedenlere bağlı iki fazın aynı test içinde yer almasıdır. Formalinin oluşturduğu ağrı temelde (öncelikle, primer olarak) periferik doku hasarına bağlıdır. İnflamatuvar ağrı ise, inflamasyon sırasında dorsal boynuz nöronlarının hassaslaşması sonucu görülür (7).

Ağrı, hangi nedene bağlı olursa olsun, iki komponentten oluşur:

1. Ağrının duyulması ve algılanması (duyusal ve kognitif komponent)
2. Ağrıya karşı reaksiyon (affektif komponent): Endişe, anksiyete, korku, panik.

Formalin testi ile oluşan ödeme ve ağrıya bağlı olarak açık alan testinde, sıçanlarda iki karakteristik davranış oluştuğu gösterilmiştir;

- 1- Pençe yalama (licking)
- 2- Kaçınmak (ayağı yere basmama, yüksekte tutma) (2,6).

Davranışsal çalışmalarda kullanılan açık alan (open field) testi, sıçan davranışlarını objektif olarak yansıtmaması ve anksiyete ile ilgili davranışların değerlendirilmesi için 1934 yılında tasarlanmıştır (5). Bu tür testler, psikiyatristler, nörologlar, farmakologlar ve moleküler genetikçiler tarafından geçmişte ve günümüzde kullanılmaktadırlar (6).

Bu çalışmada, söz konusu formalin testine özel iki davranışı gözlemenin yanında hayvanlarda gözlenen yürüme, yalanma, taranma, yükselme, hareketsiz kalma gibi davranışlar da gözlenerek ağrı ve inflamasyon ile birlikte depresyon ve anksiyetenin hareket kısıtlamasındaki rolü de incelenmiştir. Pençe ödemi volümleri ölçülerek, hayvanların davranış değişiklikleri ile ilişkisi incelenmiştir. Özellikle yalama ve kaçınma sıklığı ile seyreden bifazik cevapların pençe ödeminin miktarı arasında pozitif bir ilişkinin olup olmadığı araştırılmıştır. Aynı zamanda da pençe ödemi ile bifazik nosiseptif cevaplarda korelasyon olup olmadığına bakılmıştır. Öncelikli amaç, inflamasyon da ilaçların antiinflamatuvar etkisini ölçmenin yanında, davranışsal parametreler üzerine etkisini incelemektir (7-9).

Çalışmamızda kullandığımız morfin, bir opioid reseptör agonistidir ve merkezi sinir sistemini etkileyerek, bir antinosiseptif etki oluşturur. Morfinin antiinflamatuvar etkileri açık bir şekilde gösterilmemiştir ve bundan dolayı yakın geçmişte çok sayıda çalışmaya konu olmuştur. Sistemik olarak uygulandığında, inflamasyonun ilerlemesini ve formalin, karragenin, maya ve kapsaisin gibi çeşitli uyarıcılar ile ortaya çıkan inflamasyon kaynaklı ekstrasvazasyonu ve ödemi azalttığı bildirilmektedir (10,11). Morfinin analjezik mekanizmaları ile ilgili detaylı

araştırmalar yapılmış olmasına rağmen, antiinflamatuvar etkileri hakkında çok az çalışma mevcuttur.

Antidepresanların antiinflamatuvar etkileri ile ilgili bu güne kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde ise, farklı gruplardaki bazı antidepresan ilaçların antiinflamatuvar etkileri belirlenmiş, ancak mirtazapin ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır (12,13). Son yapılan çalışmalarda, inflamasyonun aktive olmasının depresyona katkı sağladığı ve depresif bozuklukların fizyopatolojisinde de proinflamatuvar sitokinlerin üretimindeki artışın rol oynayabileceği belirtilmektedir. Biz de bundan yola çıkarak, mirtazapinin antidepresan etkisinin, inflamasyonun neden olduğu hareket kısıtlılığı üzerine etkisinin olup olmadığını araştırdık (14-16).

Bu alışmamızda, non steroid al antiinflamatuvar analjezikler, steroid al antiinflamatuvar kortikosteroidler, sadece ağrı gideren opioid analjezikler, ağrıyı etkilemeyen anksiyolitik ve antidepresanlar ve adjuvant analjezik olarak kullanılan antiepileptik ilaç gruplarından birer ilaç kullanılmıştır. Formalin ağrı testi ile, hayvanların pençe yalama, kaçınma ve spontan davranışları llerek, pençe ödemine bağlı ortaya çıkan hareket kısıtlamasının derecesi saptanarak, nedenleri araştırılmıştır. İnflamasyon ve dejenerasyon ile seyreden hastalıklarda hareket kısıtlaması olur. Eklem hareketi kısıtlandıka da dejenerasyon artar. Çalışmamızın amaçlarından biri de, bu tür ağrılı dejeneratif hastalıklarda kullanılabilecek farklı gruptan ilaçların ödem ve ağrının neden olduğu hareket kısıtlaması üzerine etkinliğini araştırarak, ödem ile seyreden ağrılarda oluşan hareket kısıtlaması durumunda kullanımı olası ilaçların etkilerinide incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamasyon

İnflamasyon, enfeksiyon, yaralanma veya travma gibi durumların neden olduğu sistemik veya lokal etkiler ile ortaya çıkan vücudun yanıtıdır. İnflamasyon bazı durumlarda koruyucu olmasına rağmen, tedavi edilmezse ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Çeşitli ilaç tedavi seçenekleri (glukokortikoidler örneğin; prednizolon, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), örneğin; diklofenak) inflamasyon tedavisi için kullanılabilir (17).

İnflamasyon ikiye ayrılır (18-20);

- 1- Akut inflamasyon: Çok kısa bir zaman içinde gelişerek sıklıkla sıvı ve plazma proteinlerinin eksudasyonu (ödem) ve nötrofillerin göçü şeklinde seyreder.
- 2- Kronik inflamasyon: Uzun süreler içinde gelişir ve sıklıkla lenfosit ve makrofajların hakim olduğu damar proliferasyonu, fibrozis ve doku nekrozu ile karakterizedir.

Akut inflamasyon, kan granülositlerinin hızlı akışı ile karakterize iken kronik inflamasyonda tipik olarak nötrofiller çoğalmaya başlar ve böylece dokularda yerleşik olarak bulunan makrofajlar iltihaplı bölgeye hızla ilerlerler. Bu süreç esnasında akut inflamasyonun temel belirtileri olan rubor (kızarıklık), kolor (ısı), tümör (şişlik) ve dolor (ağrı) meydana gelir. Aynı zamanda, inflamatuvar reaksiyonu azaltmak ve gidermek amacıyla zararlı uyarımlar fagositoz yoluyla uzaklaştırılır. İnflamasyon ortadan kalkarken, granülositler alanı terk eder ve makrofajlar, lenfositler inflamasyon öncesindeki normal sayılarına dönerler (21).

İnflamasyon, enfeksiyonlar, tahriş ya da diğer yaralanmalarda hücre ve vaskülarize doku hasarına karşı vücudun kompleks biyolojik tepkisi oluşturur ve hem doğal hem de adaptif bağışıklık için kritik öneme sahiptir (22). İnflamasyon, romatoid artrit, astım, inflamatuvar barsak hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hastalıklarda da önemli bir rol oynar (23). Bir inflamatuvar yanıt

sırasında; interlökin-1 (İL-1), interlökin-6 (İL-6) başta olmak üzere, IL-12, tümör nekroz faktörü (TNF), interferon C (INF-C), siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi çok sayıda proinflamatuvar mediyatörler salıverilirler. Bunlar inflamatuvar sürecin başlatılmasında ve yürütülmesinde önemli rol oynarlar (24).

2.2. Ağrı (inflamatuvar ağrı)

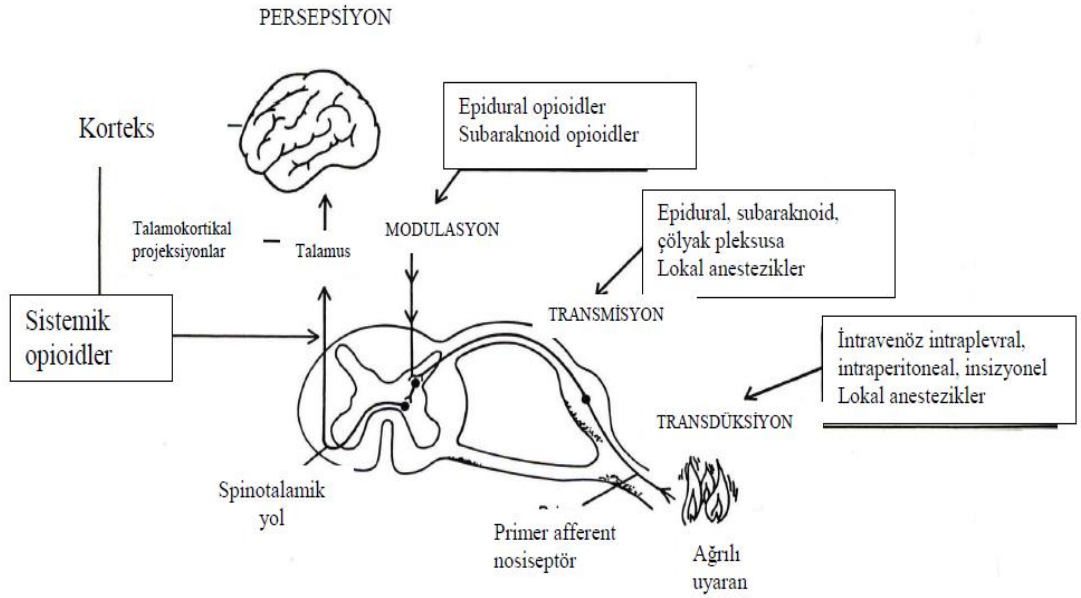
Uluslararası Ağrı Araştırmalarının Teşkilatı'na (International Association for the Study of Pain=IASP) göre ağrı; “Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyim” ve “Ağrı bir korunma mekanizması” olarak tanımlanmaktadır. Geçmişte sadece çeşitli hastalıkların bir bulgusu olarak kabul edilen ağrı (özellikle kronik ağrı), günümüzde artık başlı başına bir hastalık, bir sendrom olarak kabul edilmektedir. Hastanın vücudundaki ağrılı bölgeyi, ağrının kronikleşmesi için gereken süreyi, sinir sisteminin ağrıya verdiği yanıtı, davranışsal olarak gelişebilecek olumsuzlukları ve akut ağrıyı iyileştirecek girişimlerin bazen kronik ağrıyı kötüleştirebileceği akılda tutulmalıdır (25).

Ağrı aslında bir kavramdır ve kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterir, çünkü birçok faktör (cinsiyet, din, dil, ırk, milliyet, sosyokültürel çevre..) ağrı eşiğini, dolayısıyla da ağrılı uyarana tepkiyi belirler. Ağrının oluşumu ve değerlendirmesinde; görsel veya sözel skalalar, basınç testleri, hipo veya hiperaljezik kuteneal değerlendirmelere olanak sağlayan uyarı-cevap grafikleri gibi yöntemler kullanılmaktadır (26). Son zamanlarda geliştirilen ve elektrostimülasyon uyarısının algılanmasını rakamsal değerlere çevirerek ağrı eşiği ölçümü yapan cihazlar çalışmalarda yer almaktadır (27).

2.2.1. Ağrının Algılanması

Ağrının Algılanması şu şekilde olmaktadır;

- 1) Ağrılı uyarının ağrı bilgisi haline gelip bir süreç halinde merkezi sinir sistemi ile bütünleşmesi,
- 2) Merkezi sinir sistemi sürekli olarak somatosensoryal ve psikolojik verilerin değerlendirilmesini ve yeni bir bilgi haline getirilmesi,
- 3) Ağrıya karşı reaksiyonun oluşturulması şeklindedir (28).



Şekil 1. Spinotalamik yolak üzerinde ağrı reaksiyonunun oluşması (28).

2.2.2. Ağrının Temel Patofizyolojik Süreci

Normalde ağrı, bilinci yerinde olan beyine impulsların miyelinli A delta ve/veya myelinsiz C nosiseptif sinir lifleriyle iletilmesi sonucu oluşur. Bu afferent liflerin duyuşal uçları fizyolojik koşullarda yalnızca güçlü ve zararlı uyarılarla aktive olurlar ve beyin bu yolla gelen uyarıyı ağrı olarak algılar. Fakat güçlü ve uzun

sürekli tekrarlayan uyaranlar ağrı sistemini etkiler ve sıklıkla duyarlı hale gelmesine yol açar. Bu, patofizyolojik ağrıya neden olur (29).

Üç temel patofizyolojik ağrı süreci vardır:

1. Periferik sensitizasyon: Burada doku travması, enfeksiyon gibi nosiseptif uçların aşırı duyarlı hale gelmesi söz konusudur. Sonuçta zayıf, önceden zararlı olmayan uyarılar bile nosiseptörleri aktive eder ve ağrı oluştururlar. Periferik sensitizasyon, oluşan hassasiyetin inflamatuvar mediyatörlerle indüklendiği bir süreç olduğundan tedavide antiinflamatuvar ilaç gruplarını tercih etmek kimyasal mediatörleri bloke ederek sensitizasyonun etkilerini azaltır (30).
2. Normal olan duyuşal nöronların aşırı uyarılabilir hale gelip yollarının üstündeki normal bölgelerdeki ektopik deşarjlarıyla gerçekleşir. Bu ektopik ateşlenmelerin en çok görüldüğü bölge hasarla ilişkili dorsal kök gangliyonudur.
3. Son patofizyolojik süreç ise omurilik ve beyindeki devrelerde amplifikasyon artışıdır. Ağrılı bir uyarı olduğunda omuriliğin amplifikasyon düzeni bozulur ve ağrıda artış olur. Merkezi sensitizasyonun zararlı inputla başlatılan bu biçimi N-metil d-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonunu içerir ve sonuçta NMDA reseptör antagonistleriyle kontrol altına alınabilirler.

Merkezi sensitizasyon, ağrılı inputlarla oluştuğundan hem inflamatuvar ağrıda hem de nöropatik ağrıda rol oynar. Bu amplifikasyon sırasında hem normal dokunma uyarısının, hem de ektopik bölgelerde oluşan A β inputunun ağrı oluşturması beklenir. Omurga travması veya inme gibi doğrudan beynin hasarlanmasıyla da merkezi sensitizasyon tetiklenebilir fakat burada amplifikasyon periferik ağrı sinyallerinden gelen devamlı nosiseptif inputa bağlı değildir. Sonuç olarak merkezi ağrı oluşur (30,31).

Ağrı tedavisinde esas olarak farmakolojik tedavi ile %75-85 hastada fayda sağlar. Farmakolojik tedaviyle yanıt alınamayan hastalarda ise non farmakolojik tedaviler uygulanır. Bunlardan invazif olmayan yöntemlere masaj, hipnoz örnek verilebilir. Tüm bunlara cevap vermeyen ağrıda genellikle skopi cihazı esliğinde ameliyathane şartlarında uygulanan invazif teknikler uygulanır (32).

Periferik ve santral sinir sistemindeki nöronlarda proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , TNF- α , gibi) ve kemokinlerin (MCP-1, gibi), nöronal aktiviteyi modüle ettiklerine dair kanıtlar vardır (33,34). Hiperaleziye neden olan proinflamatuvar sitokinler sırasıyla TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IL-6 ve IL-8 şeklindedir. Doku hasarını takiben plazmadan koagülasyon zincirinin aktivasyonu ile açığa çıkan bradikinin, immun hücrelerden TNF- α stimüle eder. TNF- α endotel permeabilitesini artırır ve proinflamatuvar sitokinleri stimüle eder. Proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , en güçlü hiperalezik sitokindir. TNF- α ve IL-1 β nöral eksitasyonu artırmakta ve nöropatik ağrıyı başlattığı bilinmektedir. İmmun uyarıcı zimosan ile yapılan çalışmada TNF- α ve IL-1 β , reaktif oksijen ürünlerinin salgılandığı gösterilmiştir (35). Bir başka çalışmada hasarlı bölgede TNF- α ve IL-1 β bloke edildiğinde hiperalezinin azaldığı görülmüştür (36).

2.3. Opioid Analjezikler

Antibiyotiklerin, hormonların, antipsikotik ilaçların henüz pratik kullanımda yerlerini almadığı, yaklaşık yüz yıl öncesine kadar, şüphesiz başta morfin sülfat olmak üzere opioid analjezikler en önemli ilaçlar olmuştur. Günümüzde, opioidler ağrının giderilmesi yanında, diyare, öksürük, anksiyete ve uykusuzluğun kontrol altına alınmasında da kullanılmaktadırlar (37).

Morfin benzeri birleşiklerin, ağrıyı önlerken santral sinir sistemi üzerinde yaygın depresif etki yapması bu grubun uzun yıllar "narkotik analjezikler" diye adlandırılmasına neden olmuştur. Oysa, opioidler bilinç kaybına neden olmaksızın güçlü analjezik etki oluşturur. Bu nedenle "narkotik" terimi yerine morfin ve türevlerinden oluşan ilaç grubuna "opioidler veya opioid analjezikler" adı verilmiştir.

Opioid analjeziklerin, non-opioid olanlardan farkı, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilerinin olmaması ve uzun süreli kullanım ile ilaça karşı tolerans, psikik ve fiziksel bağımlılık gelişmesidir (38,39).

Opioidler genellikle doğal, yarı sentetik, sentetik olarak sınıflandırılırlar. Doğal opioid analjezikler; afyon, *Papaver somniferum* (haşhaş) bitkisinin kurutulmuş öz suyudur. Doğal opioidler afyondan elde edilir ve iki kimyasal gruba ayrılır. Bunlar fenantren türevleri (morfin, kodein, tebain) ve benzilizokinolin (papaverin) türevleridir (40).

Opioid analjeziklerin etki mekanizmaları, etki yerleri ve endojen santral sinir sistemi peptidleri ile etkileşmeleriyle açıklanır (41,42). Opioid analjeziklerin prototipi morfindir. Morfin opioid analjeziklerin çoğunun ana karakteristik yapılarını ve aynı zamanda fenilpiperidin yapısını da içerir.

1973 yılında opioidler için reseptörler tanımlanmış ve bundan birkaç yıl sonra da endojenler (endorfinler) bulunmuştur. Bugüne kadar 4 tip reseptör ve alt grupları tanımlamıştır. Bunlar mü (Op3), kappa (Op2) ve delta (Op1) ve nosiseptin/Orfanin FQ (OP4) reseptörleridir. Opioid analjezikler esas olarak başta mü reseptörler olmak üzere ilk üç opioid reseptör tipini aktive ederek kendisine özgü etkilerini meydana getirirler. Nosiseptin/Orfanin FQ reseptörlerinin opioid ilaçların farmakolojik etkilerine katkısı halen belirlenmemiştir (43).

2.3.1. Morfin

Morfin, halen kullanılan en potent analjezik ilaçtır ve özellikle kronik olarak kanser hastalarında kullanılmaktadır. Bu nedenle ilaç olarak değerini yıllardır sürdürmekle beraber kuvvetli bağımlılık potansiyeli oluşturan ilaçlar arasında yer alması ve bırakıldığında güçlü yoksunluk sendromu oluşturması kullanımını kısıtlamaktadır (44,45).

Bu nedenle morfin bağımlılığı halen önemli bir sorun oluşturmaktadır ve bağımlılığı engellemeye yönelik çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Dolayısıyla, gerek opioid bağımlılığında rolü olan anatomik bölgeler ve bu bölgelerde bağımlılık ve/veya yoksunluk sırasında meydana gelen değişiklikler, gerekse bağımlılık mekanizmalarında rolü olan nörotransmitter sistemleri yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (46).

Morfin gibi güçlü opioidler kullanıldığı takdirde çoğu hastada kabızlık, bulantı, kusma, üriner retansiyon, pruritis ve santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler (kognitif bozukluk, sedasyon, konfüzyon, halüsinasyon, myoklonik seyirme) ve erken ve geç solunum depresyonu ortaya çıkabilmektedir (47,48). Bu nedenle opioidlerin başka ajanlarla kombine kullanımı ile dozlarının azaltılması ya da yan etkilerinin azaltılmasına ilişkin çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla, opioidlere ek ilaç olarak başta lokal anestezi olmak üzere çok çeşitli ajanlar denenmiştir (47). En sık görülen yan etki kabızlık ve bulantı kusmadır. Kabızlık hemen her hastada görüldüğü ve tolerans gelişmediği için proflaktik laksatif (stimulan veya osmotik) kullanımı önerilmelidir (48).

Tüm opioidler mü, kapa ve delta reseptörleri olarak isimlendirilen spesifik ağrı reseptörlerine bağlanır. Önemli birkaç istisnai durum dışında genel olarak herhangi bir opioidin diğerine göre daha etkin veya daha tolere edilebilir olduğunu destekleyen kanıt yoktur. Opioidlerin tavan etkileri ve maksimum dozları yoktur. Analjezi ile ilişkili majör reseptörleri mü reseptörleridir. Hem santral etki, hem de spinal kord düzeyinde etkilidir. Beyindeki kemoreseptör triger zonu stimüle (respiratuvar ve vazomotor merkezini ise deprese) edebilir (49).

Geleneksel olarak hafif-orta derecede ağrısı olan hastalar, asetaminofen veya NSAİ ajan içeren bir ürüne; kodein, dihidrokodein, tramadol veya propoksifen gibi zayıf etkili bir opioid eklenerek tedavi edilir. Ancak ikinci basamakta kullanılan ajanlar için bazı tartışmalı yaklaşımlar bulunmaktadır (50).

Dünya Sağlık Örgütü'nün ikinci basamak ağrı tedavisinde kullanımını önerdiği kodein ve tramadol gibi zayıf opioidlerin en yüksek dozlarda kullanılmalarının, üçüncü basamaktaki ağrıda kullanılan opioidlerin en düşük dozuna tercihini destekleyen az sayıda kanıt vardır (51).

Güçlü opioidler, orta ve ciddi ağrısı olan hastaların tedavisinin belkemiğini oluşturmaktadır. Avrupa'da morfin, metadon, oksikodon, hidromorfon, fentanil, buprenorfin, heroin, levorfanol ve oksimorfon yaygın olarak kullanılan güçlü opioidlerdir. Etkinlik ve tolerabilite açısından diğer opioidlerin morfinden üstün

olduğunu gösteren yüksek kalitede karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilen bir kanıt yoktur (52).

Morfin, bir opioid reseptör agonistidir ve aynı zamanda merkezi sinir sistem üzerine etkileri ile bir anti-nosiseptiftir. Morfinin antiinflamatuvar etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte son zamanlarda çok sayıda çalışmaya konu olmuştur. Morfinin sistemik olarak uygulanmasının inflamasyonun ilerlemesini ve karragenin, maya ve kapsaisin gibi çeşitli uyarıcılar ile ortaya çıkan iltihap kaynaklı ekstrevasyonu ve ödemi azaltmaktadır (53,54). Morfin, inflamasyonlu bölgeye doğrudan uygulandığında, yüksek dozda antiinflamatuvar, düşük dozda proinflamatuvar etkiler gösterdiği bildirilmiştir (55).

2.4. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Çoğu organik asit yapısında olan ve yapısal olarak genellikle heterojen olmalarına rağmen benzer terapötik etki ve yan etki gösteren bir ilaç grubudur (56,57). Tıpta ve romatizmal hastalıklarda çok sık kullanılan NSAİİ'nin antiinflamatuvar, analjezik, antipiretik ve antiagregan özellikleri vardır. Genellikle semptomatik, kısmen de tedavi edicidir. NSAİİ'nin prototipi aspirin olup 100 yıldan beri kullanılmaktadır. NSAİİ'ler, steroidlerin güçlü antiinflamatuvar etkilerinin gösterilmesinden 3 yıl sonra fenilbutazonun bulunması ile kullanıma girmiştir. NSAİİ esas etkilerini prostaglandin (PG) sentezini baskılayarak gösterirler (58,59).

NSAİİ'lerin kısa tarihçesine bakıldığında; ilk kez 1820'de kolşisin, 1860'da salisilik asit tanımlanmış ve ilk Aspirin tablet 1897'de Felix Hoffman tarafından sentezlenmiştir. Non-streoidal antiinflamatuvar ilaç tanımının 1949 yılında ilk kullanılışı, fenilbutazon'un sentezlenmesi ile eş zamanlıdır. 1971'de John R. Vane, bu ilaçların etki mekanizmaları konusunda yaptığı çalışmalar sonucunda ilk defa siklooksijenaz (COX) enzimini tanımlamış ve bu buluşla Nobel ödülü almıştır (60).

2.4.1. Diklofenak Sodyum

Diklofenak sodyum, dünyada en iyi bilinen NSAİİ'dan biridir. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri vardır ve pekçok hastalıkta yaygın olan orta derecede ağrı ve inflamasyon tedavisi için kullanılır (61). Siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu ile prostaglandinlerin (PG), tromboksanların ve prostasiklinlerin sentezini inhibe eder. Yan etkileri nedeniyle diklofenak en düşük dozda ve mümkün olan en kısa süre için kullanılmalıdır (61,62).

Özellikle romatizmal olgularda var olan ağrı, sabah sertliği ve eklem enflamasyonunda yarar sağlamasının yanısıra fonksiyonları da düzeltir. Mide barsak kanalından tam olarak ve çabuk absorbe edilir. Karaciğerden ilk geçişte metabolize olması nedeniyle, oral uygulanan dozun ancak % 50 kadarı sistemik dolaşıma katılır. Maksimum plazma düzeyine 1,5-2 saatte erişir (63). Mide ve duodenum mukozasını bozucu etkisi diğer NSAİİ'a göre daha zayıftır (63,64).

2.5. Antidepresanlar

Antidepresanlar başta depresyon olmak üzere birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadırlar. Kimyasal yapılarına ve etki mekanizmalarına göre; heterosiklik antidepresanlar (HCA), trisiklik antidepresanlar (TCA), selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRI) ve monoaminooksidaz inhibitörleri (MAOI) gibi alt gruplara ayrılırlar (65).

Antidepresif etkilerinin yanı sıra, antihistaminik (66,67), analjezik (68), antioksidan (9,70), nöroprotektif (71), antiülseratif (72), antiinflamatuvar (68,71), antipuriritik (53,54) etkilere de sahiptirler. Yapılan araştırmalar göstermektedir ki; ülser ve inflamasyon gibi pek çok hastalık depresyonla birlikte seyretmekte, ya depresyona bağlı oluşmakta ya da zamanla bu hastalıklar depresyona sebep olabilmektedir. Son yapılan çalışmalarda, inflamasyonun aktivasyonunun depresyona katkı sağladığı ve depresif bozuklukların fizyopatolojisinde de proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin artışının rol oynayabileceği belirtilmektedir (69,75).

2.5.1. Mirtazapin

Mirtazapin antidepresan ve anksiyolitik etkisinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. Antidepresan aktivitesini, terapötik dozlarda (30-90 mg /gün), pre-sinaptik α_2 -adrenerjik reseptörleri bloke ederek gösterir. Düşük dozda ise, ağırlıklı olarak 5HT_{2A} / 2C ve H₁ postsinaptik reseptörleri antagonize eder (76).

Mirtazapinin diğer antidepresanlardan farkı, serotonin ve noradrenalin düzeylerini bunları veya bunların geri alım pompalarını inhibe etmeden arttırmasıdır. Ayrıca, 5HT_{2C} ve H₁ reseptörler üzerindeki antagonist özellikleri anksiyolitik ve sedatif-hipnotik etkilerine katkı sağlamaktadır (77,78).

Bu güne kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde, farklı gruptaki bazı antidepresan ilaçların antiinflamatuvar etkileri belirlenmiş, ancak mirtazapin ile ilgili bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda, sıçanlarda formaldehit ile oluşturulan pençe ödeminde mirtazapinin antiinflamatuvar aktivitelerini değerlendirmeyi planladık.

2.6. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, alerjik hastalıklar, romatizmal artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve oto-immün hastalıklar dahil olmak üzere, bir çok hastalıklarda güçlü antiinflamatuvar etkilerinden dolayı kullanılmaktadırlar. Belirttiğimiz hastalıklarda çoğu zaman en etkili tedavi glukokortikoidler olmasına rağmen, bazı sistemik yan etkileri (örneğin; Cushing benzeri sendrom, kılınma) nedeniyle kullanımları sınırlandırılmıştır (79). Glukokortikoidlerin önemli kardiyovasküler, metabolik, immünolojik ve homeostatik görevleri vardır.

Glukokortikoidler, hedef hücrelerin sitoplazmasında lokalize bir glukokortikoid reseptörü (GR) ile bağlanmak sureti ile etkilerini gösterirler. Glukokortikoidleri bağlayan GR'lerin tek bir sınıfı vardır, ancak farklı dokularda afinitesi farklı olan alt tipleri için olabileceği bildirilmektedir (80). GR'nin yapısı, mutageniz yöntemi kullanılarak aydınlatılmıştır (81).

Glukokortikoidler antiinflamatuvar etkilerini, antiinflamatuvar genlerin transkripsiyonunu artırarak ve inflamatuvar genlerin transkripsiyonunu azaltarak gösterirler (82,83), inflamasyon üzerindeki etkileri şu şekilde özetlenmektedir (84,85):

- İnflamasyon bölgesine lökosit akışını azaltır,
- İnflamatuvar olaylarda etkili olan humoral faktörlerin etkilerini baskılar,
- Lökosit, fibroblast ve endotel hücre fonksiyonlarını etkiler,
- Dolaşımdaki monositlerin, T hücrelerin, eozinofillerin ve bazofillerin sayılarını azaltır, nötrofillerin sayılarını artırır,
- Monositlerin ve makrofajların hücre yüzeyinde yer alan MHC klass II moleküllerinin ve Fc reseptörlerinin ekspresyonunu azaltır,
- Monositler ve makrofajlar tarafından IL-2, IL-6, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini baskılar,
- Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu engeller,
- T lenfositler ile ilişkili IL-2 oluşumunu inhibe eder.
- İnflamasyon sürecinde endotel hücreleri üzerine etki ederek, damar geçirgenliliğini azaltır.
- Endotel hücrelerinin adezyon molekül ekspresyonunu azaltır; IL-1 ve prostaglandin oluşumunu baskılar.
- Hem endotel hem de düz kaslardaki endotelin reseptörlerinin ekspresyonunu inhibe eder.
- Özellikle yüksek dozlarda, kronik inflamasyonda rolü olan fibroblastları baskılar. Kollajen, elastin ve glikozamin oluşumunu inhibe eder.
- B lenfositler ve antikor yapımı ile ilgili etkileri çelişkilidir. Ancak, kronik kullanımda hipogammaglobulinemi'ye neden olabilmektedir.

Glukokortikoidler, özellikle lipokortin başta olmak üzere, bazı proteinlerin sentezini artırır. Lipokortin antiinflamatuvar etkisini, membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşumunu sağlayan fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek gösterir. Sonuç olarak; Glukokortikoidler, prostaglandinlerin, lökotrinlerin ve oksijen radikallerinin oluşumunu etkiler. Ayrıca, glukokortikoidler, lipokortin oluşumunu uyararak IL-1, IL-2 ve IL-2 reseptör ve INF-alfa, TNF gibi sitokinlerin oluşumunu da inhibe ederler.

2.6.1. Prednizolon

Prednizolon, antiinflamatuvar ilaçların en önemlisidir ve antiinflamatuvarların sık kullanılan sınıfını temsil etmektedir (86). Romatolojik, hormonal, alerjik, solunumsal ve diğer hastalıklar dahil olmak üzere bir çok farklı hastalıkların tedavisinde antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı kullanılır. Prednizolonun adrenal korteks fonksiyonunu baskılaması gibi önemli bir yan etkisi bulunmaktadır (87). Antiinflamatuvar ve metabolik etkilerini GR' üne bağlanmak suretiyle gösterir. (88). Aktif reseptörlerin "transaktivasyon" ve "transrepresyon" adı verilen 2 temel etki mekanizmaları bulunmaktadır. Transaktivasyonda aktif reseptör sitoplazmadan nükleusa geçer. Burada DNA'nın GRE (Glucocorticoid Response Element) bölümüne bağlanarak bazı genlerin ekspresyonunu artırır veya azaltır. Transrepresyonda ise, aktif reseptör stoplazmadan nükleusa geçer, burada Nuclear Factor kappa B ve activator protein-1 gibi transkripsiyon faktörleri ile etkileşerek özellikle immün sistemle ilgili bazı genlerin ekspresyonunu baskılar ve bu durum antiinflamatuvar etki olarak adlandırılır. (89,90).

2.7. Benzodiazepinler

Benzodiazepinler yarım yüzyıl önce klinik uygulamaya girmiş ve o zamandan bu yana yaygın bir şekilde anksiyolitik, sedatif, hipnotik, kas gevşetici ve antikönvülzan olarak kullanılmaktadır. Etkisinin hızlı başlaması, kabul edilebilir yan etki profili nedeniyle, benzodiazepinler kısa süreli kullanım için uygun bir seçenektir. Ancak, uzun süreli kullanımında, fiziksel ve psikolojik bağımlılık gelişmesi, kötüye kullanımı ve etkisine tolerans gelişmesi kullanımını kısıtlamaktadır (91,92). Bu olayları açıklığa kavuşturmak için yapılan çabalara rağmen benzodiazepinlerin etkilerine tolerans, fiziksel ve psikolojik bağımlılığın altında yatan nörobiyolojik mekanizmalar hala tartışmalıdır (93).

2.7.1. Benzodiazepinler etki süresine göre üç gruba ayrılırlar:

1. Uzun etki süreli benzodiazepinler: Diazepam, klordiazepoksit, klorazepat, prazepam, medazepam, flurazepam ve nitrazepamdır. Son ikisi hipnotik olarak, diğerleri ise anksiyolitik olarak kullanılır. İçlerinde en fazla kullanılanı diazepamdır.

2. Orta etki süreli benzodiazepinler: Oksazepam, alprazolam, lorazepam, temazepam ve lorazolam'dır. İlk ikisi anksiyolitik olarak, diğerleri ise hipnotik olarak kullanılır.

3. Kısa etki süreli benzodiazepamlar: Midazolam ve triazolamdır. Hipnotik olarak ve preanestezik medikasyon için kullanılırlar (94).

2.7.2. Diazepam

Diazepam sedatif, anksiyolitik ve antikonvülzan özellikleri olan klasik benzodiazepin (BDZ)'dir. Diazepam, güçlü lipofiliktir ve bu nedenle hızlı bir şekilde kan beyin bariyerini geçer. Bu nedenle klinik etkinin hızlı bir başlangıcı vardır (95). İntravenöz diazepam erken status epileptikusda ve seri konvülsiyon nöbetlerinde en yaygın kullanılan ilaçlardan biridir (96).

Diazepamın santral benzodiazepin reseptörlerinin (CBR) dışında periferik benzodiazepin reseptörlerine de (PBR) yüksek bir afinite ile bağlandığı bulunmuştur (97). PBR'leri pankreas, akciğer, böbrek, karaciğer, böbrek üstü bezi gibi birçok organlarda ve aynı zamanda immün hücrelerde tespit edilmiştir (98). Diazepamın akut tedavide periferik etkisi ile makrofajlardan interlökin salınmasını azalttığı ve nötrofil aktivitelerini baskıladığı gösterilmiştir (99). Bazı çalışmalarda, yüksek dozlarda diazepam adrenal ve immün hücrelerdeki PBR'lerini bloke ederek inflamasyonu azaltmaktadır. Ayrıca, farelere PBR agonisti olan Ro5-4864 verildiğinde, interlökin-1, TNF- α , interlökin-6 gibi inflamatuvar aracılarının düzeylerinin belirgin bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir (100). Bu veriler, CBR'lerin pençe ödemine karşı koruyucu etkilerinin olabileceğinin yanı sıra PBR'lerin bu etkiye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

2.8. Karbamazepin

Karbamazepin (CBZ), yaygın kullanılan antiepileptik bir ajandır ve aynı zamanda insanda trigeminal nevralji ve nöropatik ağrının tedavisi için de kullanılmaktadır (101,102). Bazı hastalarda agranülositoz, hepatit ve

Stevens-Johnson sendromu gibi hayatı tehdit eden, nedeni tam olarak bilinemeyen kendine has yan etkilere neden olabilir (103,104).

Karbamazepinin etki mekanizması şu şekilde özetlenmektedir (105,106):

- Nöronal membrandaki voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyeli oluşmasını engellemesi,
- Nöron kültürlerinde yüksek frekanslı tekrarlayan ateşlemeleri inhibe etmesi,
- L tipi kalsiyum kanallarını bloke etmesi
- Adenozinerjik nöromodülatör sistemi aktive etmesi şeklindedir.

Karbamazepinin GABAerjik etkisi güçlü görünmemekle birlikte, GABA-B reseptörleri ve glutamat salınımı üzerine olan etkileri anksiyolitik özelliğine katkıda bulunuyor olabilir (107,108).

Antiepileptik ilaçlarla yapılan hayvan çalışmalarında, antiepileptik ilaçların pro-inflamatuvar stokinlerin üretimi ve salınması üzerinde etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Örneğin; karbamazepin ile yapılan bir çalışmada, IL-1 β , TNF- α ve diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin serum ve beyin-omurilik sıvısında seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Glial hücre kültürleriyle yapılan başka bir çalışmada ise, antiepileptik ilaçlar ile Na⁺ kanallarının bloke edilmesi sonucu LPS ile indüklenen pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β ve TNF- α) salgılanmasının azaldığı görülmüştür (109).

2.8. Yöntemler Hakkında Genel Bilgiler

2.9.1. Açık alan (open field) testi

Bu test, deney hayvanlarında yapılan herhangi bir işlem öncesi ve sonrasında, onların duygusal değişikliklerini saptamak için kullanılmaktadır (110). Aynı zamanda, anksiyeteye bağlı gelişen duyguların, lokomotor aktivite ve sedasyonun tespitinde de kullanılabilen bir testtir (110,111). Daire, kare, dikdörtgen şeklinde ve

ortamı ışıklandırılmış, tünel, platform ve kolonlar ile zenginleştirilmiş olan çok değişik formları vardır (111-117).

İlk olarak 1934 yılında hayvanların emosyonel durumlarını test etmek için Hall ve arkadaşları tarafından daire tabanlı olanı tanımlanmıştır. Daha sonra, 1971 yılında Soubrie, kare şeklinde olanını geliştirmiştir. Bu test, fare, domuz, koyun, tavşan, kedi, eşek, primatlar, piliç, arı ve istakoz olmak üzere çok çeşitli türlerde kolayca uygulanabilir (110).

Test alanı, hayvanın türüne göre farklı ebatlarda hazırlanan, tabanı çizgilerle bölmelere ayrılmış, etrafı duvarlarla çevrili, üstü açık pleksiglastan yapılmış bir kutudur. Bu açık alana bırakılan hayvanda, anksiyete davranışı, hayvanın kendi ortamından alınıp tek başına bilmediği bir ortama bırakılması ve agorofobi dediğimiz geniş alan korkusu olmak üzere iki faktör tarafından tetiklenir. Çünkü, açık ve geniş bir ortam kemirgenlerde sıkıntı yaratan bir durumdur (110,112,118,119).

Test sırasında hayvanın açık alanda bırakılma süresi 2-20 dakika arasında değişmekle birlikte, genellikle 5 dakikadır. Bu süre içerisinde hayvanın horizontal düzlemdeki hareketleri (bir kareden diğerine geçiş), vertikal düzlemdeki hareketleri (arka ekstremiteleri üzerinde yükselme), kaçınma davranışı ve defekasyon sayısı tespit edilir. Lokomotor aktivite çizgi geçme sayısı ile, çevreyi keşfetme davranışı ise arka ekstremiteleri üzerinde yükselme sayısı ile doğru orantılıdır. Kaşınma ve defekasyon sayısı otonom fonksiyonların göstergesi sayılır. Kaşınma davranışındaki artış hayvandaki stereotipik aktivite ile ilişkilidir. Artmış stereotipik aktivite deney hayvanının anksiyetesi hakkında dolaylı olarak fikir verebilir ancak doğrudan anksiyete değerlendirilmesinde kullanılamaz. Açık alan düzeneğindeki hayvanın kenarlarda mı, yoksa merkezde mi, daha fazla gezdiği önemlidir. Alıştığı ortamın dışına alınan hayvan alanın ortasına gitmekten kaçınacak, daha az hareket edecek, daha fazla defekasyon yapacaktır. Fare ve sıçanların duvara yakın kısımlarda vakit geçirme isteği 'thigmotaxis' olarak isimlendirilir (110,111,120).

2.9.2. Formalin testi

Formalin testi, 1977'de Dubuisson ve Dennis tarafından geliştirilmiştir. En çok kullanılan kimyasal uyarılardan biridir. Formalin solüsyonu subkutan olarak arka ayağın dorsal veya ventral yüzeyine injekte edilir. Bu miktar farede oldukça değişkenlik gösterir (%0.02-%5). İnflamasyon oluşturmak için karragenin, serotonin, kaolin, platelet aktive edici faktör ve hardal yağı gibi maddeler de kullanılabilir. Hayvanda, arka ayağa enjeksiyonu takiben temel davranış, hayvanın ayağını yalanması ve/veya ısırmasıdır. Bu test klinik öncesi tarama testi olarak kullanılan bir testtir (7, 121).

Çalışmamızda Pletismometre yardımıyla hayvanların sağ ayak pençe hacmi ölçülmüştür. Pletismometreler, günümüzde özellikle pençe volümünü ölçmek amacıyla yaygın olarak kullanılan en modern cihazlardır. Bu cihazlarla yapılan ölçümlerde % 4' lük hata olasılığı ihmal edilebilir olarak değerlendirilmektedir. Deney sırasında, hayvanının sağ arka pençesi antiinflamatuvar etkinlik için, sol arka pençesi ise kontrol amacıyla ölçülür (7,121).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Maddeler

Çalışmada formaldehit (Sigma), diklofenak sodyum (Deva A.Ş.), diazepam (Deva), mirtazepin (Organon İlaç), prednizolon (Fako A.Ş.), karbamazepin (Novartis) ve morfin hidroklorür (Galen) kullanıldı.

3.2. Teknik Ve Mekanik Malzemeler

Open-field (1m X 1m X 0.5m, 100 eşit kareye bölünmüş)

Hidropletismometre

3.3. Hayvanların Hazırlanması

Çalışmalarımızın tüm aşamaları BEÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma laboratuvarı Etik Kurulu tarafından 7 Mayıs 2014 tarihli yazısı ile etik kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

Çalışmada deney hayvanı olarak, 150-250 gr (208 ± 21.08) ağırlığı arasında değişen 54 adet Wistar-albino cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Bülent Ecevit Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda sağlıklı koşullarda büyütülen sıçanlar, oniki saat aydınlık oniki saat karanlık şartlarında tutulmuştur. Sıçanlar $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ oda sıcaklığında % 55 nem olan şartlarda bakılmış ve yem kısıtlamasına gidilmemiştir. Deneysel çalışmalar ve ağrı kontrolü üniversitemizin Etik Kurul yönergesine uygun olarak yürütülmüştür.

Davranış izleneceği için her çalışmanın 09:00 ile 12:00 saatleri arasında yapılmasına özen gösterilmiştir.

Sağlıklı sıçanların her biri tartılıp, rastgele seçilerek, altı bireyden oluşan dokuz gruba ayrılmıştır.

Grup 1: (Kontrol grubu) Pençe içine sadece iğne batırma

Grup 2: Pençe içine distile su (0.1 ml)

Grup 3: Pençe içine % 2.5 lik formaldehit solüsyonu (0.1 ml)

Grup 4: Pençe içine formaldehit solüsyonu, 30 dakika öncesinde ip. Diklofenak (25 mg/kg)

Grup 5: Pençe içine formaldehit solüsyonu, 30 dakika öncesinde ip. Prednizolon (10 mg/kg)

Grup 6: Pençe içine formaldehit solüsyonu, 30 dakika öncesinde ip. Diazepam (10 mg /kg)

Grup 7: Pençe içine formaldehit solüsyonu, 30 dakika öncesinde ip. Mirtazapin (20 mg /kg)

Grup 8: Pençe içine formaldehit solüsyonu, 30 dakika öncesinde ip. Karbamazepin (10 mg /kg)

Grup 9: Pençe içine formaldehit solüsyonu, 30 dakika öncesinde ip. Morfin (10 mg /kg)

3.4. Kullanılan Yöntemler

3.4.1. Açık alan (open field) testi

Gözlemler 1x1x0.5 m boyutlarındaki gözlem kutusunda, spontan ışıkta yapılmıştır. Kutunun tabanı 100 eşit kareye bölünmüş, deneğin geçtiği her bir kare, ileri yürüme parametresi değerlendirilirken bir birim olarak kabul edilmiştir.

Açık alan (open field) testi ile ölçülen davranışlar:

A-Normal aktivite ile ilgili olarak: Aşağıdakilerin sayısı saptanmıştır.

- 1- İleri yürüme (horizontal lokomasyon), geri yürüme
- 2- Arka ayaklar üzerinde yükselme (vertikal aktivite)
- 3- Yalanma (Tüm beden)
- 4- Taranma, süslenme (Tüm beden)

B-Ağrı ve ödem davranışı olarak

1-Pençe yalama (Licking): Sayı ve süre

2- Kaçınmak (Flinching): Bu amaçla aşağıdaki davranışların süresi saptanmıştır.

Ödemli ayağı sallamak, silkelemek (Shaking)

Ödemli ayağı kaldırmak, yükseltmek, yere basmadan tutmak (Lifting)



Resim 3.1. Sıçanın açık alan testinde gözlem kutusunda gözlenmesi

3.4.2. Pençe Hacmi Ölçme Testi

Farklı test bileşiklerinin i.p. enjekte edilmesi sonrası 30 dk sonra ödem oluşturulacak sıçanların sağ arka ayağın dorsal yüzeyine % 2 lik 0.1 mL subkutan formalin enjekte edilmiştir. Her bir sıçanın pençesi lateral malleolun düzeyinde mürekkep ile işaretlenip bu işarete kadar daldırılıp, taşan su miktarı saptanmıştır. Anti-inflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesi için, pençe hacmi 0, 10, 30, 60 ve 70. dakikada hidro pletismometre ile ölçülmüştür. 0. dakika sıçanların ilk pençe boyutu olarak kabul edilmiştir. Test gruplarında pençe hacmindeki değişim iğne batırma haricinde işlem görmemiş kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İki parametre tespit edilmiştir:

1. Hidro pletismometre yardımıyla pençe hacmi (ml).
2. Pençe ödemi yüzde inhibisyonu.

Verilerin Değerlendirilmesi

Ödem miktarı her denek için aşağıdaki formüle göre hesaplandı ve ortalaması alındı.

$$\text{Yüzde inflamasyon oranı (\%)} = (V_t - V_0) / V_0 \times 100$$

V₀: Formaldehit enjeksiyonu yapılmadan önceki pençe volümü (ml)

V_t: Formaldehit enjeksiyonundan t saat sonraki pençe volümü (ml)

İlacın antiinflamatuvar aktivite oranı aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Antiinflamatuvar aktivite (\%)} = (1 - D/C) \times 100$$

D: İlaç uygulanmasını takiben sıçan pençe volümündeki değişim oranı

C: Kontrol grubundaki sıçan pençe volümündeki değişim oranı



Resim 3.2. Pençe volümü ölçümü

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama (Ort) \pm standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Sayısal ölçümler bakımından grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Kruskal-Wallis varyans analizinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması ise Dunn testi ile yapıldı. İki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Formaldehit ile pençe ödemi oluşturulması

%2.5'lik formaldehit solüsyonu ile sıçan pençesinde oluşturulan akut inflamasyon ve ağrı modelinde formaldehit verilmeden önce ölçülen pençe hacmi ile formaldehit takiben 0. dakikadan başlayarak 70 dakikaya kadar 10 dakikalık periyotlarla pençe hacmi ölçülmüştür. Formaldehit inflamasyonu üzerine etkilerini araştırmak üzere formaldehitten 30 dakika önce ağrı ve inflamasyon üzerine önleyici ve azaltıcı etkisi olması beklenen analjezik antiinflamatuvar diklofenak, antiinflamatuvar bir glukokortikoid prednizolon, narkotik analjezik morfin, anksiyolitik diazepam, antidepresan mirtazepin ve analjezik adjuvant olarak karbamazepin ön çalışmalar ile saptanan en etkin dozlarda uygulanarak 0-70 dakikalar içinde pençe ölçümü yapılmıştır. Kontrol grubuna oranla formaldehit grubunun pençe ödem hacmi ve ödemin yüzde artış oranı saptanmış, daha sonra tüm ilaç gruplarının formaldehit ödeme etkisi karşılaştırılmıştır. Tüm gruplara ait pençe hacimleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Tüm deneklerin pençe hacimleri ortalaması ve \pm standart sapmaları

Grup Adı	0.dk	10.dk	30.dk	60.dk	70.dk
Kontrol	81.33 \pm 4.14	82.17 \pm 6.02	82.33 \pm 2,00	83.00 \pm 2.06	83.50 \pm 1.50
Distile Su	89.50 \pm 1,87	90.33 \pm 1,86	90.17 \pm 1.47	90.33 \pm 3.01	92.67 \pm 2.66
Formaldehit	90.67 \pm 2.50	100.33 \pm 2.75	116.67 \pm 2.66	121.33 \pm 2.80	127.33 \pm 1.86
Diklofenak	94.33 \pm 2.58	100.67 \pm 2.34	112.83 \pm 3.31	109.33 \pm 2.42	105.67 \pm 1.63
Prednizolon	95.17 \pm 1.72	105.50 \pm 1.87	113.17 \pm 2.14	102.00 \pm 2.90	98.00 \pm 1.41
Diazepam	94.17 \pm 1.94	99.83 \pm 1.83	110.33 \pm 1.86	115.67 \pm 1.21	120.67 \pm 1.63
Mirtazepin	94.38 \pm 2.64	103.88 \pm 3.56	114.75 \pm 4.49	118.50 \pm 5.20	123.75 \pm 2.48
Karbamazepin	95.33 \pm 1.51	104.67 \pm 3.56	114.50 \pm 2.66	111.67 \pm 2.73	107.17 \pm 1.83
Morfin	85.67 \pm 3.27	97.67 \pm 5.16	113.67 \pm 2.42	119.17 \pm 1.72	124.00 \pm 2.37

Hiçbir injeksiyon yapılmamış kontrol grubunda 0. dakikayı takiben 70 dakika boyunca pençe hacimlerinde önemli bir değişiklik olmamış, distile su verilen grupta 60. dakikaya kadar kendi içinde önemli bir farklılık göstermezken sadece 0. dakikaya oranla 70. dakikada anlamlı fark gözlenmiştir ($p < 0.05$). Kontrole oranla tüm

periyotlarda önemli derecede hacim artışı olmuş ($p < 0.05$), bu artış 70. dakikada en yüksek değere ulaşmıştır.

Formaldehit uygulananlarda 0. dakikada kontrole oranla önemli ($p < 0.05$) ama distile su grubuna göre önemsiz bulunan bir artış olmuş, bu hacim artışı 10 dakikadan itibaren hem kontrole, hemde distile su grubuna oranla önemli derecelerde oluşmuş, 60. ve 70. dakikalarda çok önemli düzeylere ulaşmıştır ($p < 0.01$, $p < 0.001$). Hacim artışının % oranları Tablo 2 de gösterilmiştir.

Bu bulgulara göre en yüksek hacim artışı 70. dakikada oluşmuştur.

Tablo 2. Tüm ilaç gruplarının ödem artış yüzdelerinin karşılaştırılması ve istatistikî önemlilik dereceleri

Grup adı	0.dk	10.dk	30.dk	60.dk	70.dk
Kontrol	1.25±0.01 ^{bcd}	2.29±0.51 ^{bcd}	2.50±0.56 ^{bcd}	3.34±0.77 ^{bcd}	3.95±0.76 ^{bcd}
Distile Su	11.88±0.63 ^a	12.92±0.52 ^{abcde}	12.72±0.54 ^{acde}	12.90±1.07 ^{acde}	15.83±0.92 ^{acdey}
Formaldehit	12.62±0.92 ^a	24.66±1.64 ^{abde}	44.93±1.28 ^{abde}	50.73±1.25 ^{abdex}	58.19±0.78 ^{abdexy}
Diklofenak	12.74±0.63 ^a	20.32±0.49 ^{abc}	34.88±1.48 ^{abcx}	30.69±1.00 ^{abcxy}	26.32±0.81 ^{abce}
Prednizolon	13.53±1.00 ^{abc}	20.30±1.29 ^{abc}	35.00±2.05 ^{abc}	21.66±1.97 ^{abcdx}	16.92±2.39 ^{abcdexy}
Diazepam	13.46±0.63 ^a	25.30±0.49 ^{abde}	32.95±1.48 ^{abc}	39.40±1.00 ^{abcx}	45.42±0.81 ^{abcdexy}
Mirtazepin	14.06±0.69 ^a	25.55±0.42 ^{abdex}	38.70±0.70 ^{abcdx}	43.22±0.90 ^{abcde}	49.61±0.93 ^{abcdexy}
Karbamazepin	13.31±1.12 ^a	24.45±2.48 ^{abde}	36.11±2.02 ^{abcxy}	32.75±2.03 ^{abcx}	30.07±1.75 ^{abce}
Morfin	8.28±1.27 ^{abcde}	23.46±2.53 ^{abdec}	43.81±2.71 ^{abde}	50.81±3.09 ^{abde}	56.95±3.56 ^{abde}

Gruplar arasında a) kontrole, b) distile suya, c) formaldehite, d) diklofenaka, e) prednizolona oranla, $p < 0.05$;

Grubun kendi içinde 0. dakikaya göre x) $p < 0.01$

Grubun kendi içinde 10. dakikaya göre y) $p < 0.001$

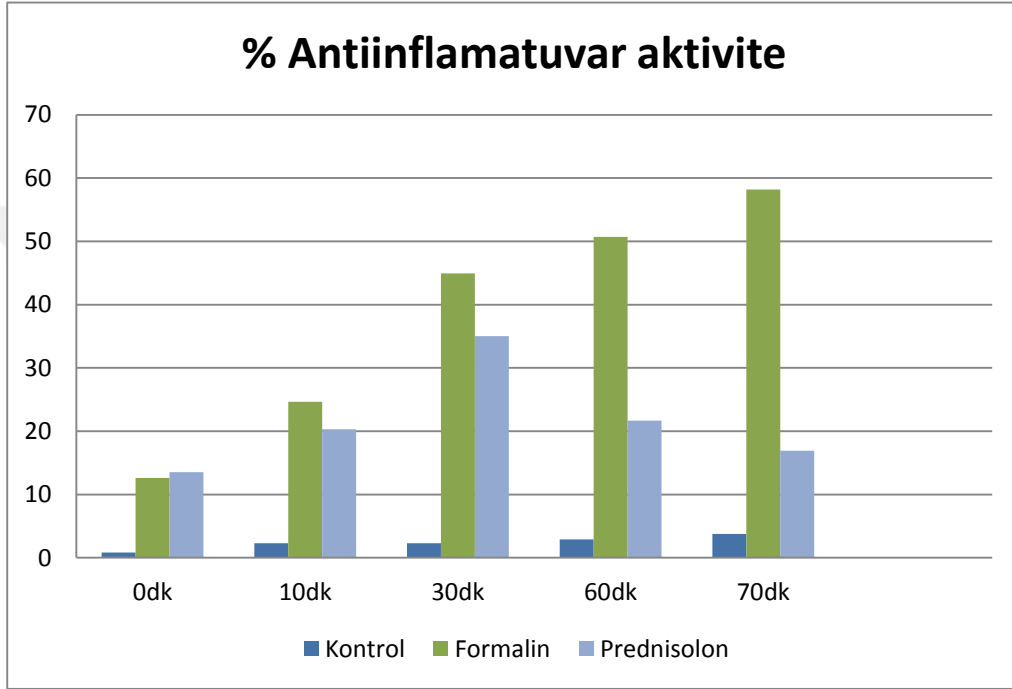
4.1.1. Formaldehit pençe ödemi üzerine antiinflamatuvar ilaçların etkileri

Çalışmamızda formaldehidin oluşturduğu inflamasyon üzerine en güçlü antiinflamatuvar etkiyi prednizolonun gösterdiği saptanmıştır ($p < 0.001$).

Bilinen en güçlü antiinflamatuvar glukokortikoidlerden biri olan prednizolon çalışmamızda da görüldüğü gibi 10. dakikadan başlayarak antiinflamatuvar etkisini

göstermeye başlamıştır. 70. dakikada formaldehit grubunda % 58'in üzerinde olan inflamasyon oranı prednizolon grubunda % 16.93 düzeyine inmiştir (Şekil 2).

Sonuç olarak zaten en güçlü bir antiinflamatuvar ilaçlardan biri olan prednizolon'un formaldehit pençe ödemeine karşı diğer tür pençe ödemlerinde olduğu gibi güçlü bir ödem azaltıcı, yani antiinflamatuvar etkisinin varlığı görülmüştür (Şekil 2,8,9 Tablo 1,2).



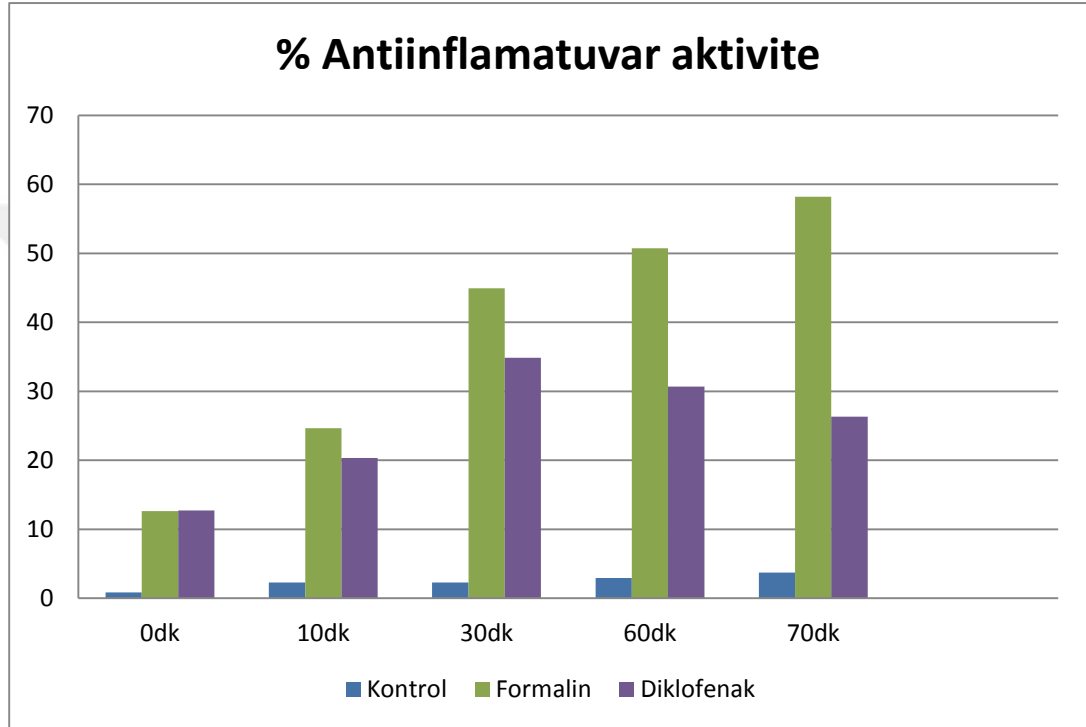
Şekil 2. Kontrol grubu ile prednizolon grubunun inflamasyon değerleri.

Çalışmamızda formaldehidin oluşturduğu inflamasyon üzerine ikinci derecede güçlü antiinflamatuvar etkiyi diklofenak göstermiştir. Diklofenakın bu etkisi prednizolona oranla daha erken başlamış, 30. dakikadan itibaren önemli derecede ($p<0.05$) ödem azalma oranı görülmüş, 70. dakikada daha yüksek oranlara ulaşmıştır ($p<0.001$).

Fomaldehidin oluşturduğu inflamasyonu %58 olarak ele aldığımızda diklofenak bu inflamasyonu 70. dakikada % 26.32 gibi bir düzeye kadar düşürmüştür. Grafikte görüldüğü gibi diklofenak 10.dakikadan başlayarak antiinflamatuvar etkisini göstermeye başlamıştır (Şekil 3). Bu antiinflamatuvar etki hiçbir periyotta kontrol

veye distile su düzeyine inmemiş, ödem tamamen ortadan kalkmamış, her iki gruba oranla ödem varlığı devam etmiştir ($p < 0.05$).

Sonuç olarak zaten güçlü bir antiinflamatuvar analjezik olan diklofenak'ın formaldehit pençe ödemeine karşı diğer tür pençe ödemlerinde olduğu gibi güçlü bir ödem azaltıcı, yani antiinflamatuvar etkisinin varlığı görülmüştür (Şekil 3,8,9 Tablo 1,2).



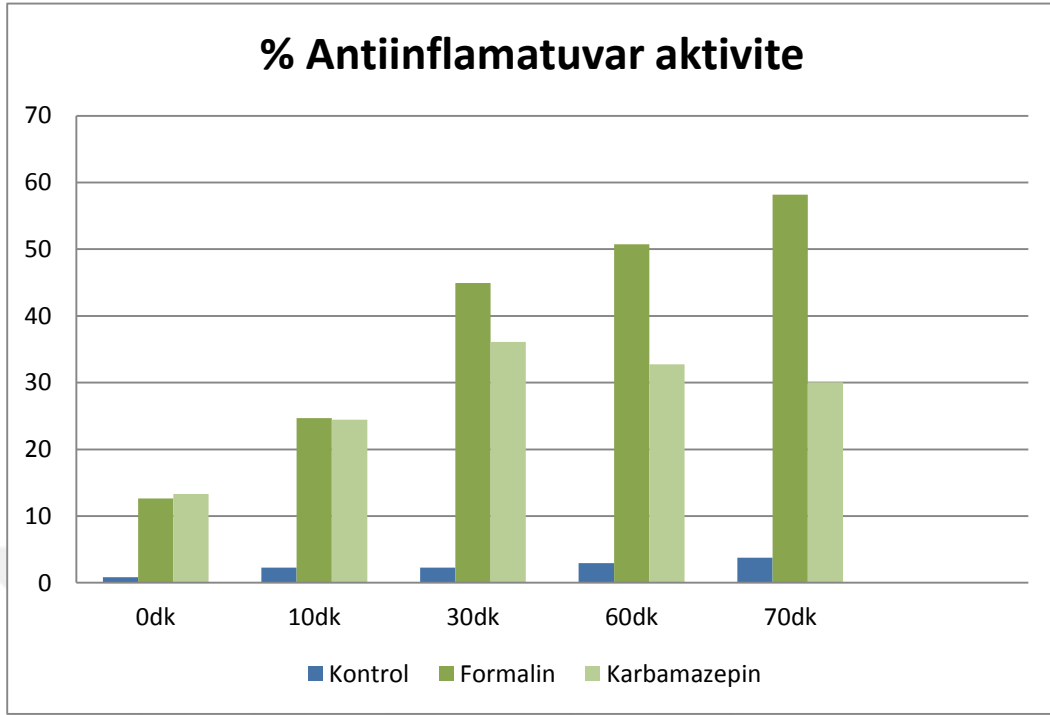
Şekil 3. Kontrol grubu ile diklofenak grubunun inflamasyon değerleri.

Formaldehit pençe ödemi üzerine diğer ilaçların etkileri :

Çalışmada kullanılan ve normalde belirgin antiinflamatuvar etkisi olmayan 4 ilacın formaldehidin oluşturduğu pençe ödemi üzerinde gösterdikleri antiinflamatuvar etkinin gücü aşağıdaki şekilde sıralanmıştır.

Karbamazepin > Diazepam > Mirtazapin > Morfin

Karbamazepin 30. dakikada başlayarak antiinflamatuvar etki göstermeye başlamış 60. dakikada % 50 olan inflamasyon oranını %32 ye ($p < 0.05$), 70. dakikada %58 den % 30.07'ye indirmiştir ($p < 0.001$) (Şekil 4,8,9 Tablo 1,2).

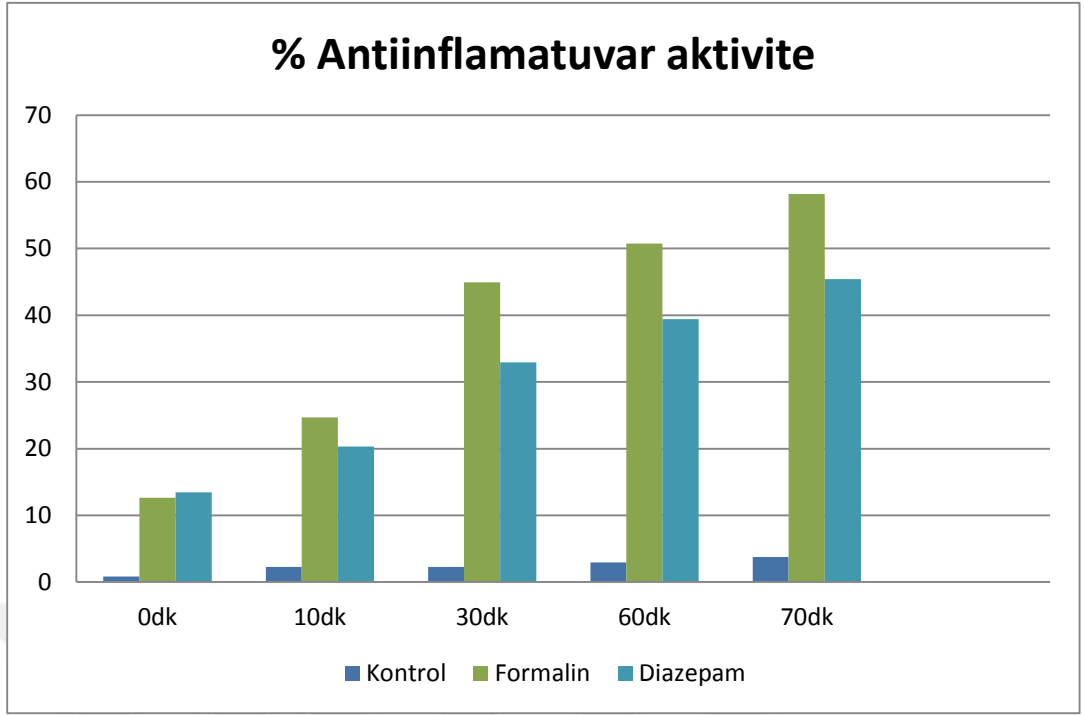


Şekil 4. Kontrol grubu ile karbamazepin grubunun inflamasyon değerleri.

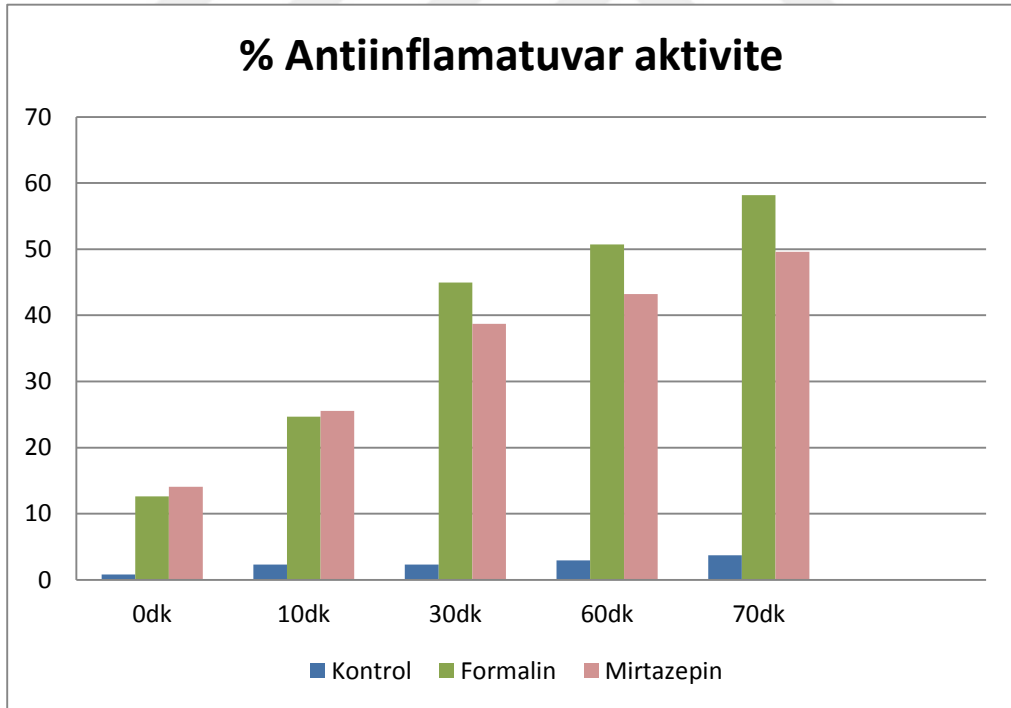
Diazepam 30. Dakikada başlayarak ödemde bir miktar azalma yapmış, 60. ve 70. dakikada da bu azalma oranı aynı kalmış ödem yüzdesi ancak % 58den % 45'e düşmüş ise de istatistiki olarak önemli bulunmamıştır (Şekil 5,7.8).

Mirtazapin de aynı şekilde çok az bir yüzde de ödem azalması yapmış fakat istatistiksel olarak önemli olmamıştır (Şekil 6,8,9, Tablo 1,2).

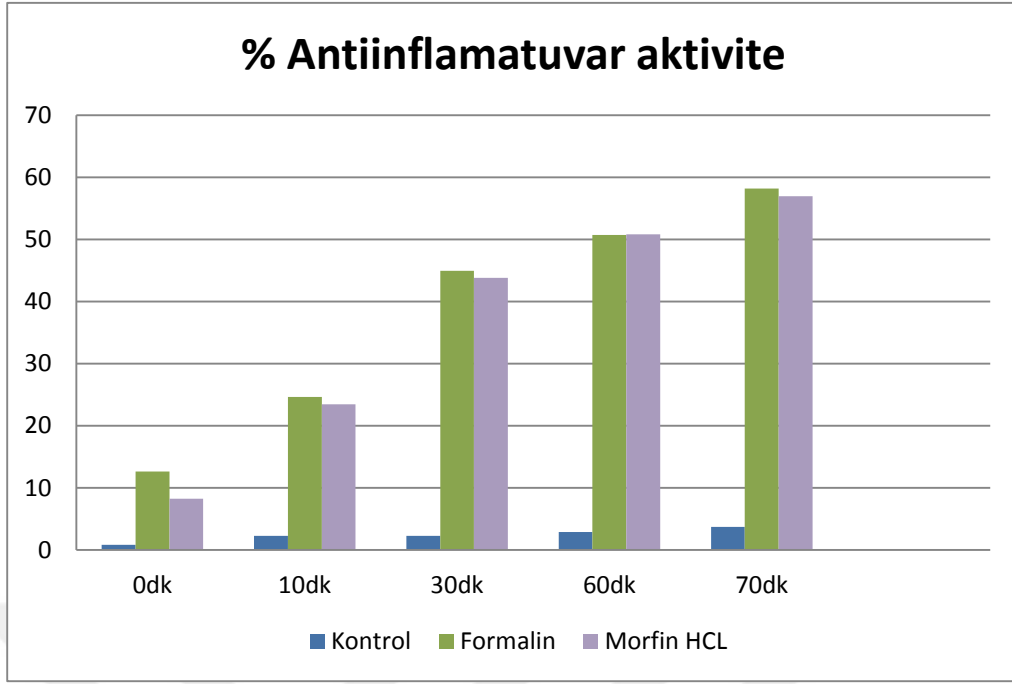
Morfin hiçbir peryotta ödem azalması yapmamıştır (Şekil 7,8,9, Tablo 1,2).



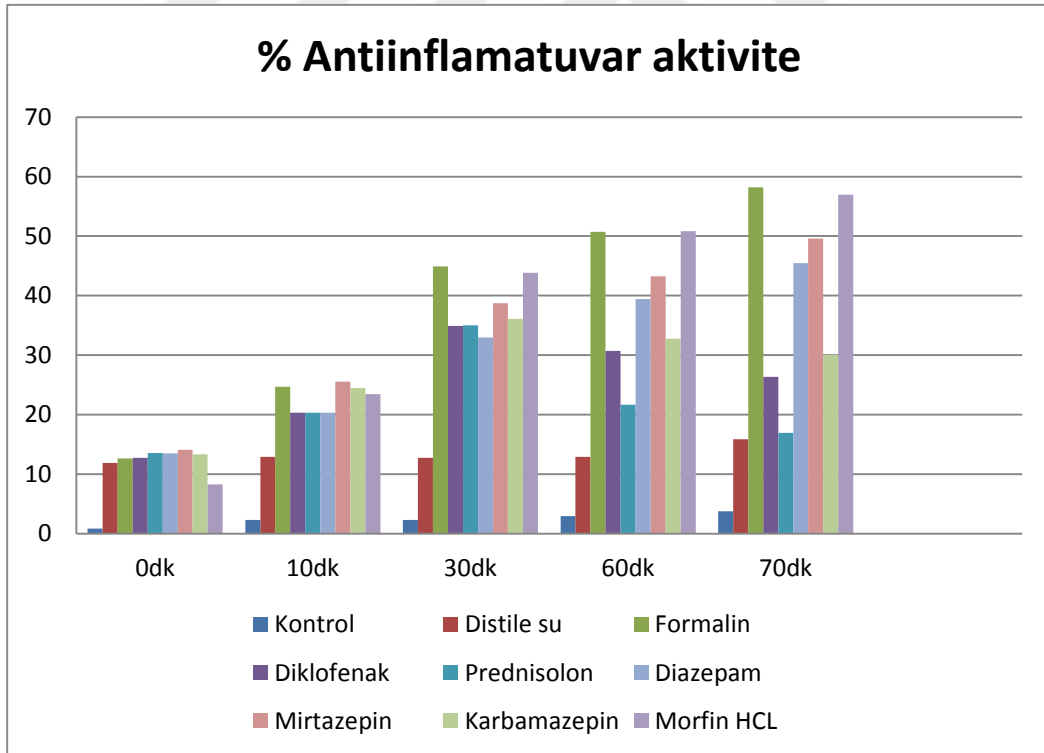
Şekil 5. Kontrol grubu ile diazepam grubunun inflamasyon değerleri.



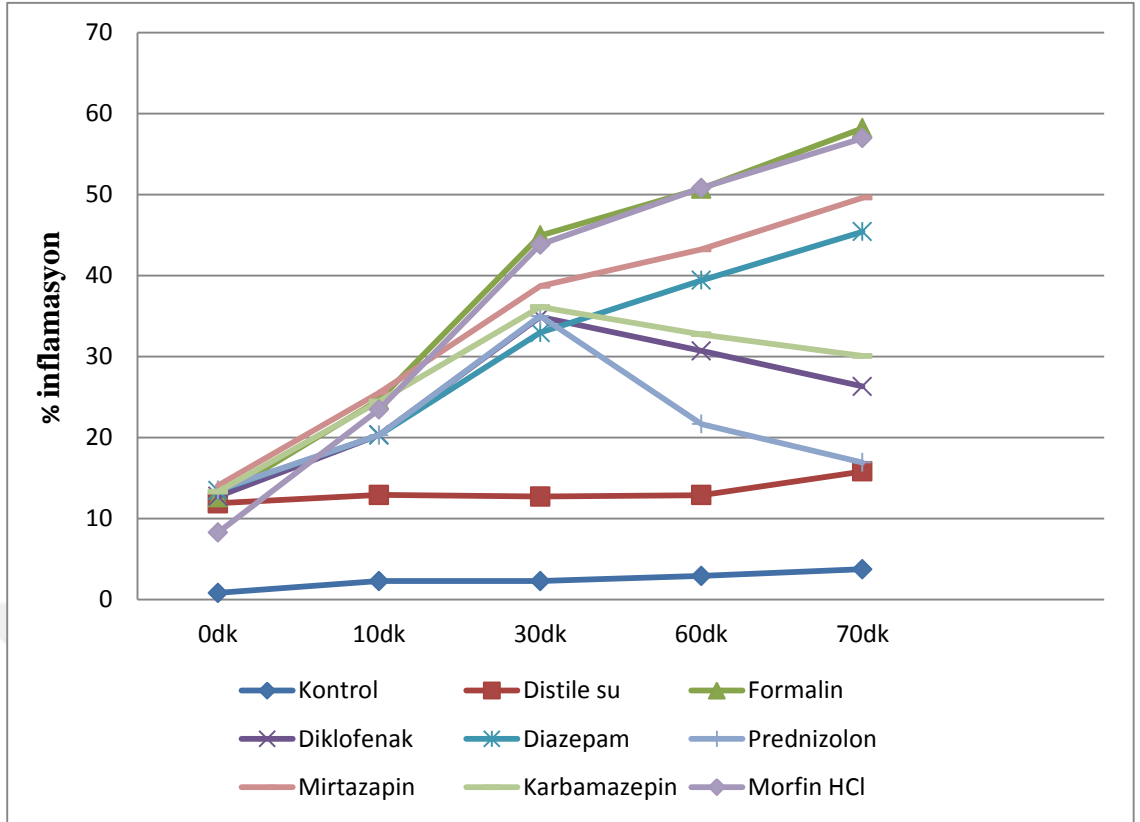
Şekil 6. Kontrol grubu ile mirtazepin grubunun inflamasyon değerleri.



Şekil 7. Kontrol grubu ile morfin grubunun inflamasyon değerleri.



Şekil 8. Kullanılan ilaçların pençe ödeminde yüzde (%) antiinflamatuvar aktivite değerleri.



Şekil 9. Tüm grupların % inflamasyon oranı.

İlaçların antiinflamatuvar etkilerine baktığımızda hayvan pençe volümünün azalmasına bağlı olarak inflamasyonu azaltma yüzde aktivitesinde prednizolon > diklofenak Na > karbamazepin > diazepam > mirtazepin > morfin gibi bir sıralama elde edilmiştir.

Mirtazepin ve morfinin oluşturduğu antiinflamatuvar etki önemsiz derecededir.

4.2. İlaçların Davranışlar Üzerine Etkisi

4.2.1. Ağrı göstergesi olan pençe yalanma davranışına etkisi

İğne batırılmış olmasına rağmen kontrol grubunda hiç görülmeyen pençe yalama distile su uygulanan grupta ilk periyotlarda çok az görülmüş, 30 dakikadan sonra hiç görülmemiştir. Bu durum distile suyun bir hacim oluşturmuş olmasına rağmen ağrı yapmadığını göstermektedir.

Formaldehit injeksiyonu takiben başlayan ve 10-20 dakikalar arasında en yüksek düzeye ulaşan pençe yalama daha sonraki periyotlarda biraz azalsa da önemli düzeyde devam etmiştir.

Diklofenakı takiben ilk periyotta daha da fazlalaşan yalama 10. dakikadan sonra azalmış ve 1.5'e inmiştir. Bu durum diklofenakın analjezik etkisinin göstergesidir (Şekil 11-14).

Prednizolonu takiben ilk iki periyotta çok artmış, kırkıncı dakikaya kadar biraz azalsa bile yalama sürmüştü, ancak son periyotta çok önemli düzeyde azalmışsa da diklofenak kadar azalmamış, ona oranla önemli derecede artış saptanmıştır ($p < 0.05$).

Çok güçlü bir analjezik olan morfin ilk periyotta pençe yalamayı en fazla artıran ilaç olmuş, bu artış son periyotlara kadar önemli düzeyde sürmüştü, son periyotta da önemini sürdürerek kullanılan ilaçlar içinde pençe yalamayı en az azaltan ilaç olmuştur. Ağrının azalması pençe yalamayı yeterince azaltmamış, hem analjezik, hem antiinflatuvar olan diklofenakla pençe yalama yani ağrı duyusu daha fazla azalmıştır. İnflamasyonun azalması ağrıyı da azaltmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. İlaçların pençe yalama davranışına etkisinin karşılaştırılması

Grup Adı	0-10.dk	10-20.dk	30-40.dk	60-70.dk
Kontrol	0.00±0.00 ^{cde}	0.00±0.00 ^{cde}	0.00±0.00 ^{cde}	0.00±0.00 ^{cde}
Distile Su	1.50±0.22 ^{cde}	0.17±0.17 ^{cde}	0.00±0.00 ^{cde}	0.00±0.00 ^{cde}
Formaldehit	5.67±0.56 ^{abde}	8.17±0.98 ^{abde}	6.67±0.72 ^{abd}	6.67±0.67 ^{abd}
Diklofenak	9.67±0.42 ^{acb}	6.00±0.68 ^{abce}	3.50±0.43 ^{abce}	1.50±0.22 ^{acde}
Prednizolon	11.67±0.96 ^{abcd}	11.17±1.9 ^{abd}	7.17±1.54 ^{abcd}	2.83±0.31 ^{abcd}
Diazepam	4.17±0.60 ^{abde}	2.83±0.79 ^{abcde}	2.67±0.33 ^{abce}	1.00±0.26 ^{cde}
Mirtazepin	10.17±0.79 ^{abcd}	8.50±0.67 ^{ab}	5.00±0.58 ^{abde}	2.17±0.48 ^{abcd}
Karbamazepin	10.00±1.13 ^{acb}	8.33±0.62 ^{ab}	4.83±0.70 ^{abe}	2.83±0.40 ^{abcd}
Morfin	13.33±0.80 ^{abd}	9.33±0.49 ^{abd}	7.00±0.52 ^{abcd}	3.33±0.3 ^{abcd}

Gruplar arasında a) Kontrole, b) Distile suya, c) Formaldehide, d) Diklofenak, e) Prednizolona oranla, $p < 0.05$

4.2.2. İnflamasyon göstergesi olan kaçınma davranışına etkisi

İğne batırılmış olmasına rağmen kontrol grubunda hiç görülmeyen kaçınma distile su uygulanan grupta ilk bir periyotta çok az görülmüş, daha sonra hiç görülmemiştir. Bu durum distile suyun bir hacim oluşturmuş olmasına rağmen kaçınmaya neden olmadığını göstermektedir.

Formaldehit injeksiyonu müteakiben kaçınma başlamış ve her periyotta gittikçe artarak 60-70 dakikalar arasında en yüksek düzeye ulaşmıştır.

Diklofenakı takiben ilk periyotta daha da fazlalaşan kaçınma 10. dakikadan sonra çok önemli derecede azalmış ve son periyotta 1.5'e inmiştir ($p<0.01$). Bu durum diklofenakın antiinflamatuar etkisinin göstergesidir (Şekil 11-14).

Prednizolonu takiben kaçınma ilk iki periyotta çok artmış, 20. dakikada maksimuma erişmiş, kırkıncı dakikaya kadar biraz azalsa bile sürmüştür, ancak son periyotta çok önemli düzeyde azalmışsa da diklofenak kadar azalmamış, ona oranla önemli derecede artış saptanmıştır ($p<0.05$). Bu durum ödem azalsa bile ağrı azalmadığı için kaçınma davranışının azalmadığını göstermektedir.

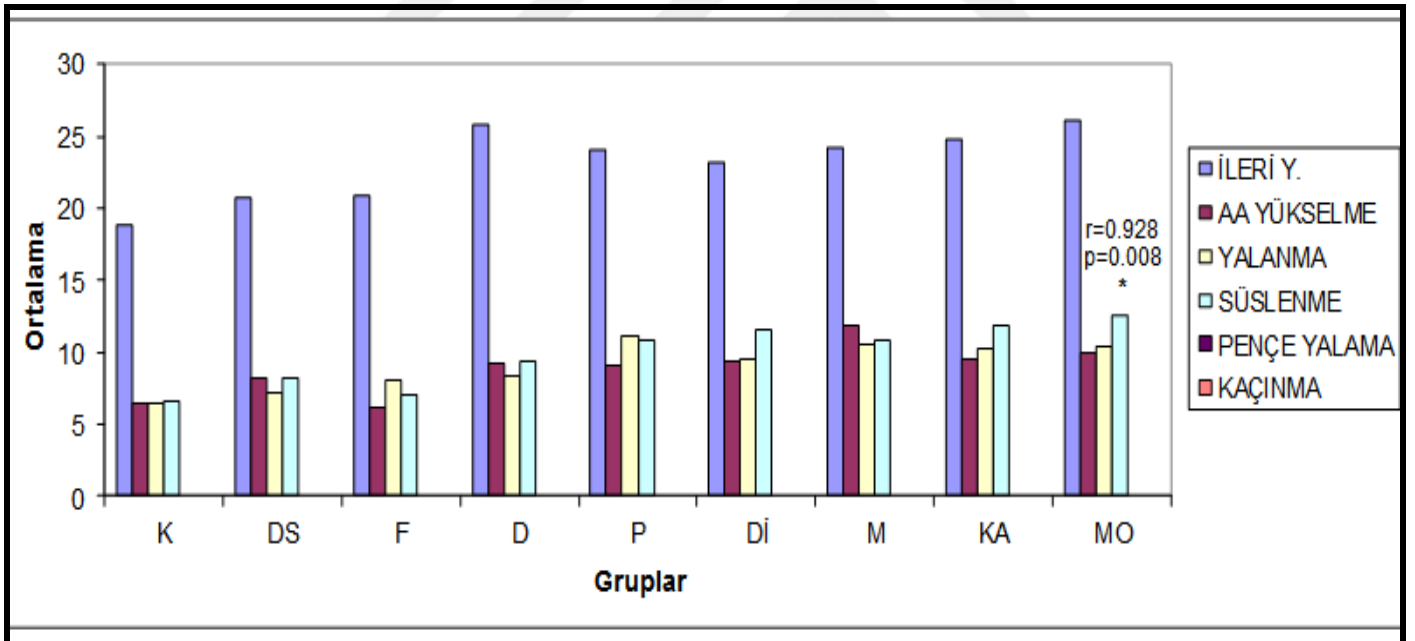
İlginç olarak anksiyolitik etkili bir ilaç olan diazepam anksiyeteyi gidererek diklofenak düzeyinde kaçınma davranışını azaltmıştır ($p<0.01$). Ödemli hastalıklarda adjuvant analjezik olarak diazepam kullanılması aynı zamanda anksiyeteyi gidermek açısından yararlı olacaktır (Şekil 11-14).

Morfin, mirtazapin, karbamazepin kaçınmayı prednizolona yakın derecede azaltmıştır. Bu azalma diklofenak düzeyine inememiş, onun iki katı fazlalıkta kalmıştır. Bu durum şunu göstermektedir ki ödem azalsa bile kaçınma yeterince azalmamakta, hem ağrı hem ödem azalması kaçınmayı azaltmaktadır (Tablo 4).

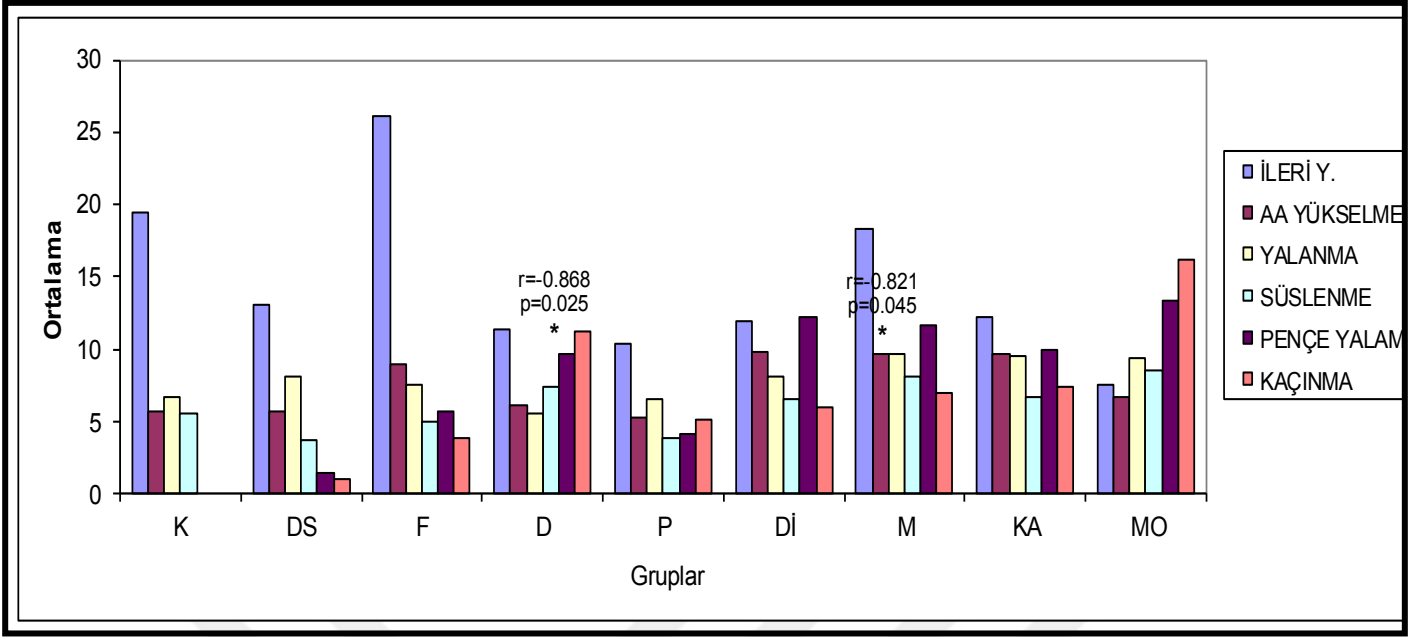
Tablo 4. İlaçların kaçınma davranışına etkisinin karşılaştırılması.

Grup Adı	0-10.dk	10-20.dk	30-40.dk	60-70.dk
Kontrol	0.00±0.00 ^{dce}	0.00±0.00 ^{cde}	0.00±0.00 ^{cde}	0.00±0.00 ^{cde}
Distile Su	1.00±0.52 ^{dce}	0.00±0.00 ^{cde}	0.00±0.00 ^{cde}	0.00±0.00 ^{ce}
Formaldehit	3.83±0.60 ^{abde}	5.17±0.60 ^{abe}	7.17±0.60 ^{abde}	10.00±0.37 ^{abe}
Diklofenak	11.17±0.60 ^{abcd}	4.83±0.54 ^{abe}	3.00±0.37 ^{abce}	1.50±0.22 ^{abc}
Prednizolon	7.00±0.63 ^{abd}	11.00±0.73 ^{abcd}	8.33±0.88 ^{abd}	3.83±0.54 ^{abcd}
Diazepam	5.17±0.40 ^{abcd}	3.17±0.48 ^{abcde}	2.33±0.62 ^{abe}	1.50±0.22 ^{abcd}
Mirtazepin	6.00±0.58 ^{abd}	12.00±0.58 ^{abcd}	9.50±1.26 ^{abcd}	3.17±0.48 ^{abcd}
Karbamazepin	7.33±0.49 ^{abcd}	11.83±0.60 ^{abcd}	9.50±1.18 ^{abcd}	3.00±0.58 ^{abcd}
Morfin	16.17±0.75 ^{abcde}	12.00±0.58 ^{abcd}	9.50±1.09 ^{abcd}	3.17±0.70 ^{abcd}

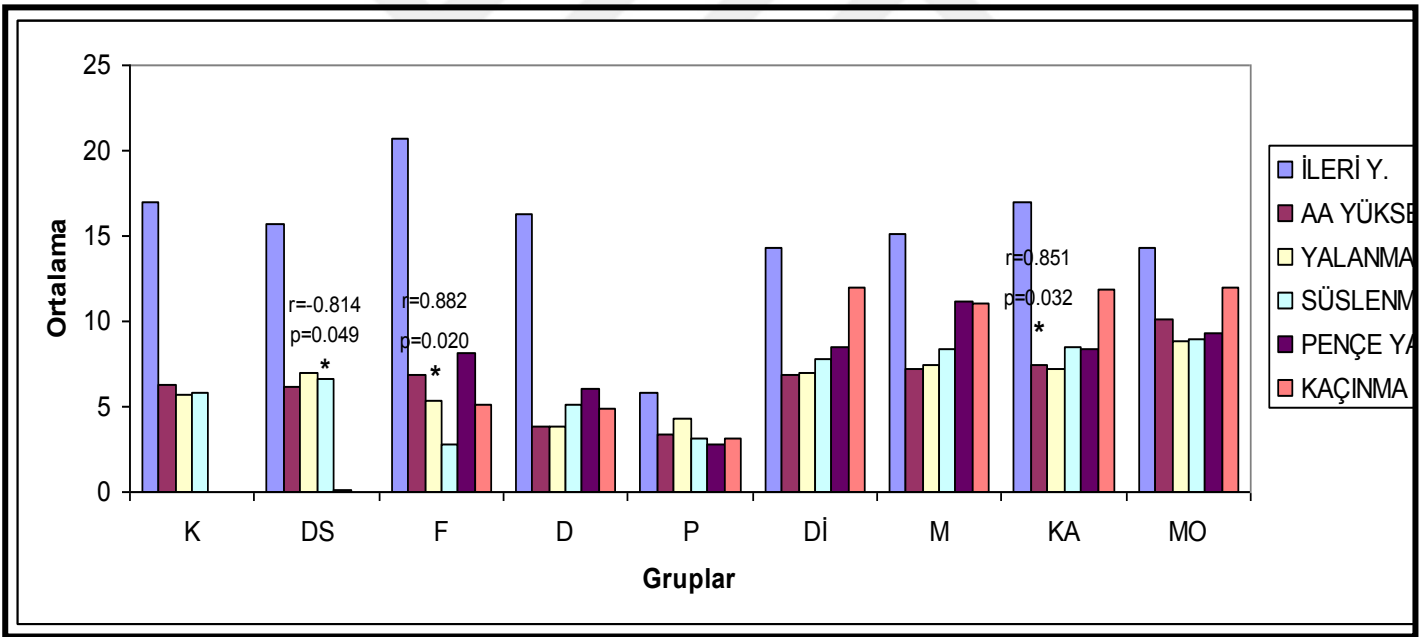
Gruplar arasında a) Kontrole, b) Distile suya, c) Formaldehide, d) Diklofenaka, e) Prednizolona oranla, $p < 0.05$;



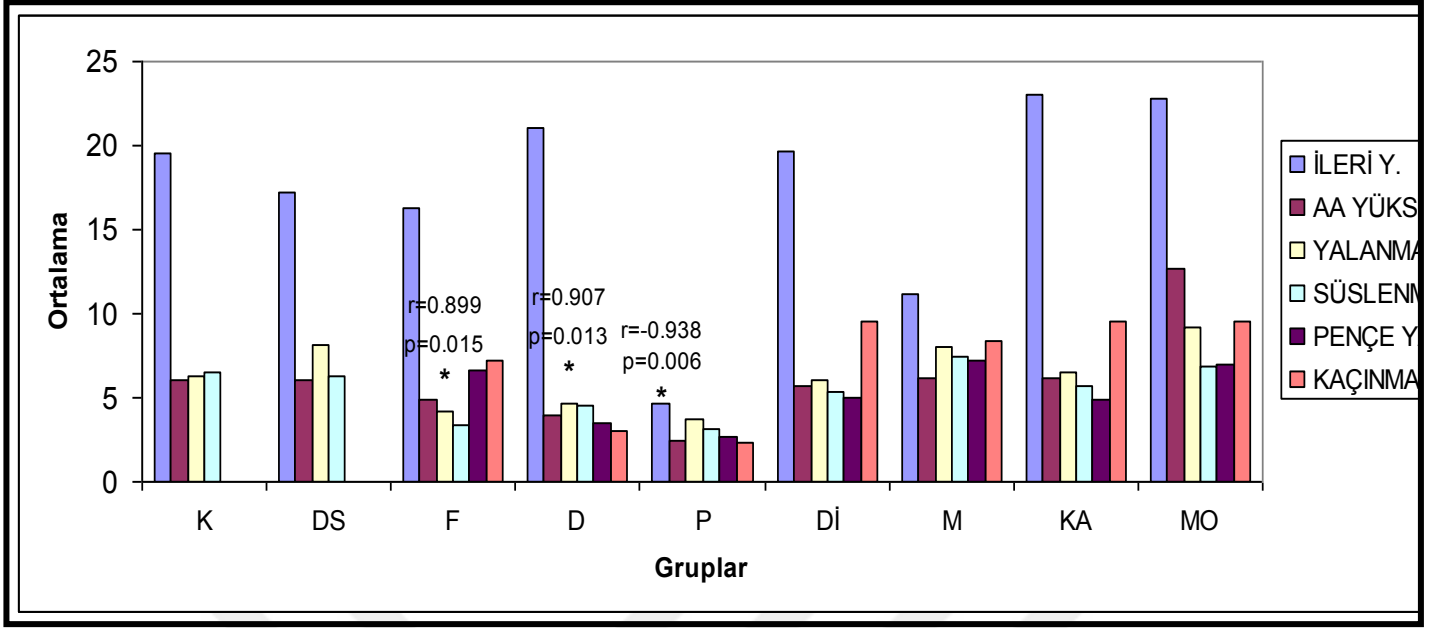
Şekil 10. 0. dk'da gruplara göre davranış skor ortalamaları ve ödem yüzdesine göre korelasyon analiz sonuçları.



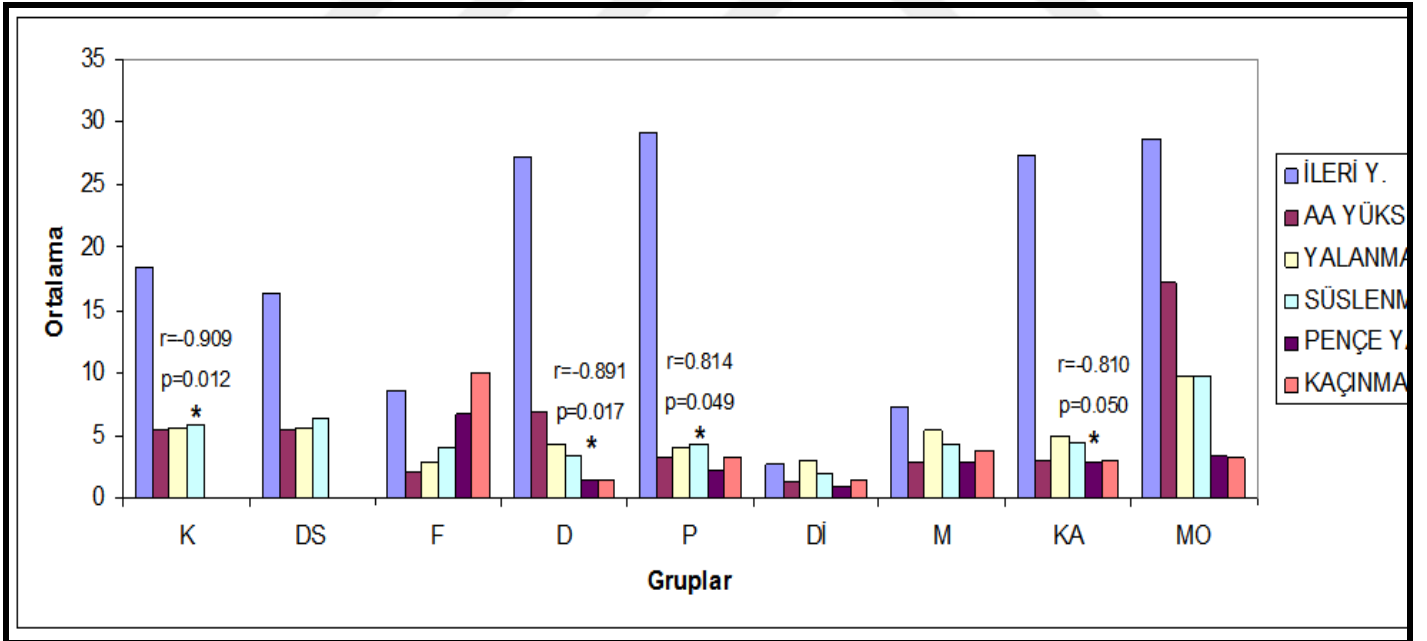
Şekil 11 : 10. dk'da gruplara göre davranış skor ortalamaları ve ödem yüzdesine göre korelasyon analiz sonuçları



Şekil 12. 30. dk'da gruplara göre davranış skor ortalamaları ve ödem yüzdesine göre korelasyon analiz sonuçları



Şekil 13. 60. dk'da gruplara göre davranış skor ortalamaları ve ödem yüzdesine göre korelasyon analiz sonuçları.



Şekil 14. 70. dk'da gruplara göre davranış skor ortalamaları ve ödem yüzdesine göre korelasyon analiz sonuçları.

4.2.3. Uygulanan ilaçların open field (açık alan) testi ile saptanan normal davranışlar üzerine etkisi

Normal davranışlar olarak ileri yürüme, arka ayakları üzerinde yükselme, yalanma ve süslenme davranışları değerlendirilmiştir.

İlaçların açık alan testinde davranış parametreleri üzerindeki etkileri, incelenen parametrelerin her iki periyottaki sayısal değerlerinin ortalama ve standart sapma ortalamaları tablo şeklinde sırasıyla verilmiştir.

4.2.3.1. İleri yürüme

İleri yürümenin en çok azaldığı periyot genellikle 70. dakika olmuş, bu azalma en çok diazepam grubunda görülmüştür. İleri yürüme davranışının önemli gruplarda azalması beklenirken tam tersine ödemin azaldığı diklofenak ve prednizolon grubunda önemli derecede azalmıştır (Tablo 5). Gruplar arasında ödem ile ileri yürüme arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Tablo 5. İlaçların ileri yürüme davranışına etkisinin karşılaştırılması.

Grup Adı	Uygulama öncesi	0-10.dk	10-20.dk	30-40.dk	60-70.dk
Kontrol	18.83±0.95 ^{de}	19.50±1.65 ^{bcd}	17.00±0.73 ^c	19.50±0.67 ^{cde}	18.50±1.26 ^{bcde}
Distile Su	20.67±1.12 ^{de}	13.00±2.57 ^{ace}	15.67±0.84 ^c	17.17±1.30 ^{de}	16.33±0.76 ^{acde}
Formaldehit	20.83±1.89 ^{de}	26.17±0.75 ^{abde}	20.67±0.96 ^{abde}	16.33±0.76 ^{ade}	27.67±0.72 ^{abde}
Diklofenak	25.83±0.79 ^{ab}	11.33±0.49 ^{ac}	16.33±0.49 ^c	13.00±0.73 ^{bce}	8.17±0.70 ^{abc}
Prednizolon	24.17±0.60 ^{abc}	18.33±0.96 ^{bcde}	15.17±0.70 ^c	11.17±1.25 ^{abcd}	7.33±0.76 ^{abd}
Diazepam	24.00±1.21 ^{ab}	10.33±1.76 ^{ace}	5.83±0.87 ^{abcd}	4.67±0.42 ^{abcde}	2.67±0.42 ^{abcde}
Mirtazepin	23.17±1.60 ^a	12.00±0.58 ^{ace}	14.33±0.42 ^{a c}	18.67±0.72 ^{b^{cde}}	29.17±0.48 ^{abce}
Karbamazepin	24.83±0.70 ^{abc}	12.17±0.48 ^{ace}	17.00±0.68 ^c	23.00±0.68 ^{abce}	27.33±0.56 ^{abce}
Morfin	26.17±0.83 ^{abc}	7.50±0.76 ^{abcde}	14.33±0.96 ^{ac}	22.83±0.75 ^{abcde}	18.67±0.49 ^{abce}

Gruplar arasında a) Kontrol, b) Distile su, c) Formaldehid, d) Diklofenak, e) Prednizolona oranla, $p < 0.05$

4.2.3.2. Arka ayaklar üzerinde yükselme

Arka ayaklar üzerinde yükselmenin, en fazla ödemin olduğu formaldehit grubunda önemli derecede azaldığı görülmüş ($p<0.05$), denekler ödem nedeni ile ayaklar üzerinde yükselmemiştir. Buna karşılık ödemin var olduğu ama ağrının azaldığı morfin grubunda yükselme genellikle önemli derecede artmıştır ($p<0.05$). Ödem ile arka ayaklarda yükselme arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir (Tablo 6).

Tablo 6. İlaçların arka ayaklar üzerinde yükselme davranışına etkisinin karşılaştırılması.

Grup Adı	Uygulama öncesi	0-10. dk	10-20. dk	30-40. dk	60-70. dk
Kontrol	6.50±0.43 ^{de}	5.67±0.56 ^{ce}	6.33±0.49 ^d	6.00±0.78	5.33±0.33 ^c
Distile Su	8.17±0.60 ^e	5.67±0.72 ^{ce}	6.17±0.98 ^d	6.00±0.73	5.33±0.42 ^c
Formaldehit	6.57±0.60 ^{de}	9.00±0.73 ^{abd}	6.83±0.54 ^d	4.83±0.40	2.00±0.37 ^{abd}
Diklofenak	9.17±1.08 ^{ace}	6.17±0.48 ^{ce}	3.83±0.31 ^{abcde}	4.00±0.78 ^b	6.83±0.60 ^c
Prednizolon	11.83±0.87 ^{abcd}	9.67±0.84 ^{abd}	7.17±0.60 ^d	6.17±0.60	4.83±0.48 ^{abd}
Diazepam	9.00±1.07 ^{ace}	5.33±0.67 ^{ce}	3.33±0.33 ^{abce}	2.50±0.22 ^e	1.33±0.21 ^{abd}
Mirtazepin	9.33±0.56 ^{ace}	9.83±0.48 ^{abd}	6.83±0.48 ^d	5.67±0.56	3.17±0.48 ^d
Karbamazepin	9.50±0.67 ^{ace}	9.67±0.56 ^{abd}	7.50±0.43 ^d	6.17±0.48	3.00±0.37 ^d
Morfin	10.00±0.58 ^{ac}	6.67±0.92 ^{ce}	10.17±1.40 ^{abcd}	12.67±2.22 ^{abcde}	17.17±2.17 ^{abcde}

Gruplar arasında a) Kontrol, b) Distile su, c) Formaldehid, d) Diklofenak, e) Prednizolona oranla, $p < 0.05$.

4.2.3.3. Taranma ve süslenme

Hayvanın kendine öz bakımını gösteren taranma ve süslenme davranışı önemli gruplarda biraz azalmış, bu azalma diazepam grubu hariç önemli olmamıştır. Morfin grubunda ise tam tersine taranma ve süslenme önemli derecede artmıştır. Ödem ile taranma ve süslenme arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7. İlaçların taranma, süslenme davranışlarına etkisinin karşılaştırılması.

Grup Adı	Uygulama öncesi	0-10 dk	10-20 dk	30-40 dk	60-70 dk
Kontrol	6.67±0.88 ^e	5.50±0.56 ^e	5.83±0.70 ^c	6.50±0.67 ^c	5.83±1.08
Distile Su	8.17±0.48	3.67±1.09 ^{de}	6.67±0.67 ^c	6.33±0.49 ^c	6.33±0.62
Formaldehit	7.00±0.63	5.00±0.86 ^e	2.83±0.60 ^{a^{bde}}	3.33±0.56 ^{abe}	4.00±0.78
Diklofenak	9.33±0.67	7.33±0.84 ^{bc}	5.17±0.87	4.50±0.67	3.33±0.72
Prednizolon	10.83±1.11 ^{ac}	8.17±0.79 ^{abc}	8.33±1.20 ^{acd}	7.50±0.76 ^{cd}	4.33±0.84
Diazepam	10.83±1.62 ^{abc}	3.83±0.79 ^{de}	3.17±0.75 ^{abe}	3.17±0.48 ^{abe}	1.83±0.40 ^{abe}
Mirtazepin	11.50±1.82 ^{ac}	6.50±0.43 ^b	7.83±1.14 ^{cd}	5.33±1.12	4.33±0.88
Karbamazepin	11.83±1.17 ^{abc}	6.67±0.49 ^b	8.50±0.89 ^{acd}	5.67±1.05 ^{ce}	4.50±0.76
Morfin	12.50±0.99 ^{abc}	8.50±0.85 ^{abc}	9.00±0.68 ^{acd}	6.83±1.05 ^{cd}	9.67±2.85 ^{acde}

Gruplar arasında a) Kontrol, b) Distile su, c) Formaldehid, d) Diklofenak, e) Prednizolona oranla, $p < 0.05$.

Kullanılan ilaçlar açık alan testinde geçilen kare sayısını kontrole oranla diazepam, prednizolon, diklofenak azaltırken; mirtazepin, karbamazepin, morfin artırmıştır.

Açık alan testinde arka ayaklar üzerinde yükselme sayısına baktığımızda kontrole oranla diklofenak ve morfin artırırken diğer tüm gruplar azaltmıştır. Morfinin diklofenak'a oranla yükselme sayısı daha çok bulunmuştur. Arka ayaklar üzerinde yükselme sayısını azaltan ilaç sıralaması diazepam > karbamazepin > mirtazepin > prednizolon şeklindedir.

Açık alan testinde taranma ve süslenme sayılarına baktığımızda ise morfin grubu dışında tüm gruplar azaltmıştır. Diazepam hipnotik ve anksiyolitik etkisinden dolayı diğer gruplara oranla taranma ve süslenme sayılarını en çok azaltan grup olmuştur.

Davranış hareketlerinden olan pençe yalama sayılarına bakıldığında morfin grubu pençe yalama sayısını en fazla arttıran grup olmuştur. Kaçınma olayında ise

morfin, mirtazapin, prednizolon, karbamazepin, grupları diazepam, diklofenak Na gruplarına oranla kaçınma sayısı en yüksek bulunmuştur (Tablo 7).

Ödem ile davranış hareketlerinin korelasyon analizi sonucu formaldehit grubunda 30 ve 60. dakikalarda ödem ile taranma davranışı arasında pozitif yönde bir ilişki elde edilmiştir. Burda 30 ve 60. dakikada ödem arttığı sırada taranma sayılarında da artma olmuştur (Şekil 12,13).

Diklofenak grubunda 60. dakikada ödemin azaldığı sırada taranma sayısında da azalma olmuştur. 70. dakikada ise ödemin azalmış, pençe yalama sayısında artma olmuştur (Şekil 13,14).

Karbamazepin grubunda ise 30. dakikada ödem arttığı sırada arka ayaklar üzerinde yükselme sayısında artma olduğu görülmektedir. Prednizolon grubunda ise 10. dakikada ödem arttığı sırada negatif yönde, yani arka ayaklar üzerinde yükselme sayısında azalma olmuştur (Şekil 11,12).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ağrı ve inflamasyon üzerinde tedavi edici etkisi muhtemel olan adjuvant analjezikler olarak da bilinen anksiyolitik benzodiazepin, antidepresan mirtazapin, antiepileptik karbamazepin, analjezik antipiretik diklofenak, antiinflamatuvar prednizolon ve güçlü narkotik analjezik morfinin hayvanlarda formaldehitte oluşturulmuş pençe ödemi standart modelinde akut inflamatuvar cevaba ve bu modelin karakteristik değerlendirme parametreleri olan pençe yalama ve kaçınma davranışları üzerine verdikleri yanıtlar incelenmiş ve karşılaştırılmıştır. Pençe yalama ağrının, kaçınma ise ödemin göstergeleridir. Ayrıca tüm ilaç gruplarının sıçan standart davranışları üzerine etkileri de incelenmiştir.

Akut inflamasyonda ve ağrıda etkilerini değerlendirmek için formaldehit ile oluşturulan pençe ödemi testinde prednizolon en güçlü antiinflamatuvar etkiyi gösterilmiş, bu etki özellikle 60. ve 70. dakikalarda giderek artmıştır. Diklofenakın ödem azaltıcı etkisi prednizolondan az ama yine de çok önemli derecede görülmüştür. Etkiler hemen hemen ilk peryotta başlayıp 10. dakikadan itibaren 70. dakikada maksimuma erişmiştir. Etki prednizolona oranla az gelişmiştir ancak daha hızlı gelişmiştir. Kullanılan diğer ilaçlardan antiinflamatuvar etkiyi en güçlü karbamazepin göstermiştir ve diklofenaka yakın derecede ödem azalması yapmıştır. Diğer ilaçlarda önemli bir antiinflamatuvar etki görülmemiştir.

İnflamasyon, memeli dokularda yaralanmaya karşı oluşan yerel bir yanıttır ve zararlı maddelerin yayılmasını ortadan kaldırmak ya da azaltmak amacıyla bir vücut savunma reaksiyonudur (59). Doku hasarı ve bazı septomlara neden olan inflamatuvar reaksiyonun karakteristik özellikleri, ödem, ağrı, ısı artışı ve kızarma ile bunlara eşlik eden lökosit birikimi ve granülom oluşumudur. İnflamatuvar reaksiyonda kompleks (makrofaj ve lenfosit aktivasyonu) olaylar ve arbulucular (TNF-a ve IL-1) indüklenebilir (2,3,59).

İnflamasyon bazı durumlarda koruyucu olmasına rağmen eğer tedavi edilmezse ciddi komplikasyonlara yol açabilir. İnflamasyonun neden olduğu ağrı hareket kısıtlamalarına neden olup, eklem dejenerasyonlarını tetikleyebilir. Çeşitli ilaç tedavi

seçenekleri, inflamasyon ve ağrı tedavisi için kullanılabilir. Bunlar diklofenak, naproksen, mefenamik asit gibi NSAİİ’lerdir. Artrit gibi daha ciddi inflamatuvar hastalıklar, glükokortikoidler (örneğin, prednizolon, betametason sodyum sulfat) gibi steroidal hormonlar ile tedavi edilir. Antiinflamatuvar ajanların çoğunun kısa etkili ve genellikle ciddi yan etkilere neden olmasından dolayı yeni tedavilere gereksinim devam etmektedir (4,122).

Ağrı ve inflamasyon araştırmaları için birçok hayvan modeli geliştirilmiş olmakla birlikte hiçbiri insandaki durumu tam yansıtmaz. Uygun modeller geliştirmek için araştırmalar sürdürölmektedir (122,123). Formalin inflamasyon modeli insanda oluşan doğal inflamasyona en yakın model olarak tanımlanmıştır (6). Penede lokal doku hasarı oluşturan sıçan formalin testi, tonik ağrı ve lokalize inflamatuvar ağrı için bir model olarak kullanılmıştır. Formalin enjeksiyonu sonrasında pençede hızla ödem oluşur. Ödemin karakteristik özelliği plazma sıvısı ve proteinlerinin eksudasyonu ve ağırlıklı olarak nötrofiller olmak üzere lökositlerin göçü (emigrasyonu) şeklinindedir (6,7,122).

Ağrılı yanıtların iki fazı vardır. Birinci faz nosiseptörlerin direkt kimyasal stimölüsü yani ağrı, ikinci faz ise inflamasyondur. Testin ilginç tarafı prensipte farklı iki stimölüsün bir testte yer almasıdır. Formalinin oluşturduğu ağrı temelde (öncelikle, primer olarak) periferik doku hasarına bağlıdır. Ağrı, inflamasyon sırasında dorsal boynuz nöronlarının merkezi bir hassaslaşması sonucu görölür (6).

Rosland, fareler üzerinde yaptığı çalışmada ortam sıcaklığının bu fazları etkilediğini söylemektedir. 25 derecenin üstünde yalama davranışı artmaktadır. Bu durumu serotonerjik yolların etkilenmesi ile açıklamaktadır (123). Serotonin analjezik medyatörlerden biridir. Analjezik medyatörler sinir ucunu doğrudan doğruya uyarırlar. Bunların en çok bilinenleri histamin, serotonin, bradikinin, P maddesi, anjiotensindir (59).

Lee ve Jeong, farklı konsantrasyonlarda formaldehit kullanarak hayvan pençesinde ödem oluşturmuşlardır. Bu test sonucunda % 2.5’lik formaldehit yeterli

derecede ödem oluşturmuştur. Çalışmanın sonucunda dozun arttırılmasının ödemi çok değiştirmediğini bildirmişlerdir (6). Bu sonuç bizim bulgularımızı da desteklemektedir. Biz de tek doz formaldehit kullanarak yeterli derecede ödemi sağlamış olduk.

Çalışmamızda diklofenakın güçlü antiinflamatuvar ve analjezik etkisi nedeni ile gerek pençe yalamayı, gerek kaçınmayı önemli ölçüde azaltması yanında, normal davranışları da düzelttiğini saptadık. Diklofenak, antiinflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesi ve indüklenen antiinflamatuvar yanıtı arttırmak ya da elde edilen sonucu muhafaza etmek açısından pek çok deneyin konusu olmuştur. Özellikle inflamasyon modellerinde referans ilaç olarak kullanımı yaygındır ve siklooksijenazın her iki formunu da inhibe ettiği gösterilmiştir (124,125). Sachin ve arkadaşları karagenin enjekte edilmiş hayvanların pençesinde diklofenak Na'un COX aktivitesini azalttığını görmüşlerdir (126). Bu da akut inflamasyonda diklofenakın önemini göstermektedir.

Diklofenak Na ile ilgili bir başka çalışmada, diklofenak ve selekoksibin birlikte kullanılması sonucu radyasyonlu ve radyasyonsuz sıçanlarda pençe ödeminin azaltmada etkili olduğunu göstermişlerdir (127). Abbas ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada α -lipoik acit (α -LA), selenyum (Se), Vitamin C (Vit C), Vitamin E (Vit E) ve çinko (Zn)'nun farklı ölçülerde antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerini araştırdıklarında pençe kalınlığı arttıkça belirgin bir inhibisyon gösterdiğini görmüşlerdir. Bu maddeler diklofenak Na ile kombine kullanıldıklarında inflamasyonda diklofenak+ Zn ile kombine halinde, tek başına diklofenak Na kullanılan sonuçtan daha iyi düşürdüğü gösterilmiştir (128).

Çalışmamızda antiepileptik karbamazepin, prednizolon ve diklofenak düzeyinde olmasa da ödemi önemli derecede azaltmıştır. Antiepileptik olarak yaygın kullanılan karbamazepin aynı şekilde nöropatik ağrıların tedavisinde de yaygın kullanılır. Bu etkinin mekanizması henüz açıklanamamıştır (129). Karbamazepin, baticı tarzda ağrılarda özellikle kullanılan adjuvant yani primer olarak analjezik olmayan, analjeziklerin etkilerini arttırmak amacıyla, onlarla birlikte ya da bazı ağrı sendromlarında tek başlarına analjezik olarak kullanılan ilaçlardandır. Ağrıyı azaltması beklenir ama klasik kitaplarda antiinflamatuvar yani ödem azaltıcı bir

etkiden söz edilmez. Yaptığımız literatür taramalarında da bu konuda birkaç çalışmanın olduğunu gördük. Bu çalışmalar da bizim bulgularımızı destekler niteliktedir (59,129).

Gomez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, antiepileptiklerden vinposetin ve karbamazepinin, ama valproik asidin değil, sıçan hipokampusunda IL-1 β ve TNF- α ekspresyonu yaparak inflamasyonu azalttığını belirtmektedirler (130)

Bianchi ve arkadaşlarının karbamazepinin antiinflamatuvar etkisiyle ilgili yaptıkları çalışmada sıçanlarda inflamatuvar ödem ve hiperaljezi gelişimi azaltmadığı ve karbamazepinin antiinflamatuvar etkisinin zorunlu olarak antikonvülsan özellikleri ile ilgili olmadığını göstermişlerdir (131).

Vuckovic ve arkadaşları sıçan pençesine konkanavalin A injekte ederek pençe ödemi ve ağrı modeli oluşturmuş, çalışma sonucunda karbamazepinin adenosin reseptörleri üzerinden etki yaparak inflamasyonu ve inflamasyonun neden olduğu ağrıyı azalttığı, A₁ adenosinerjik reseptörler üzerinden lokal periferik antinosisepsiyon yaptığını belirtmektedir (129). Aynı şekilde Matoth ve arkadaşlarının çalışmasında karbamazepinin glial hücrelerde inflamasyon medyatörlerini azaltarak inflamasyonu önlediği bildirilmektedir (132).

Çalışmamızda en güçlü analjezik olan morfinin pençe ödemi hiç azaltmadığı gibi, ağrının azalmasına bağlı olarak beklenmesi gereken pençe yalama davranışını önemli derecede etkilemediğini gözlemledik. Formalin testi uygulayarak hem karakteristik özellikler olan pençe yalama ve kaçınma davranışlarını, hem de normal sıçan davranışlarını gözlemleyen Abbott ve arkadaşları, morfin ve amfetaminin bu davranışlar üzerine etkilerini incelemişlerdir. Korelasyon analizlerinde tek bir davranışsal parametrenin formalin testinde morfin ve amfetaminin doz gücü ve etkisi konusunda bir belirleyici olmadığını belirtmektedirler. Morfin ve amfetamin analjezik etkileri, depresyonun yanı sıra ağrı fazında artan motor aktivasyon ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilaçların yaptığı motor aktivasyonun sonuçlar üzerinde etkisi olabileceğini vurgulamaktadırlar (133).

Saddi ve Abboth, formaldehit pençe testi kullanarak yaptıkları araştırmada formaldehitin doza bağımlı olarak lokomotor aktiviteyi, taranma ve koklamayı hem

erken hem de geç fazda azalttığını bulmuşlardır ve aynı çalışmada morfin, amfetamin, dipiron, ksilazin, asepromazin, diazepam ve benzeri birçok farklı etkili ilaç kombinasyonlarının davranışlar üzerine etkisini incelediklerinde ağrı azaldıkça lokomotor aktivitenin normale döndüğünü, bunun özellikle morfin amfetamin kombinasyonu ile en yüksek düzeyde sağlandığını görmüşlerdir (134). Bu durum bizim çalışmamızın tersi bir sonuçtur. Biz ağrıyı kesen morfin ile böyle bir düzelmeyi saptamadık. Onların çalışmasında morfin ile amfetamin kombinasyonu yapıldığı için bu etki amfetaminin psişik uyarıcı etkisine bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda anksiyolitik benzodiazepinin davranışlar üzerinde düzelmeyi oluşturduğunu gözlemledik.

Naseri ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmayla 5 mg/kg karbamazepinin ve 3 mg/kg morfinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mekanik ağrıya önemli ölçüde azalma olduğu görülmüştür. Bu çalışmada aynı zamanda karbamazepinin analjezik etkisinin doza bağımlı olduğunu da göstermişlerdir. Karbamazepinin ağrıyı azaltıcı etkiyi presinaptik nöron membran stabilizasyonu ve voltaja bağımlı sodyum kanallarının bilinen blokajı ile açıklanabilir (135).

Formalin testinin neden olduğu davranış değişiklikleri üzerinde bir araştırma yapan Sawynok ve Reid, sistemik olarak verilen amitriptilin doza bağlı olarak kaçınma davranışını artırırken, zaman zaman yalama, ısırma davranışını baskıladığını, imipramin, nortriptilin, desipramin ve fluoksetinin kaçınma üzerine önemli bir etkisi olmadığını, doza bağlı olarak pençe yalamayı azalttığını bildirmektedir. Sistemik uygulanan antidepresanların bu test üzerinde etkilerinin değişken olduğunu, antidepresanların bu test ile antiinflamatuvar ve analjezik etkilerini tesbit açısından nedensellik eksikliğini, yalama üzerine motor etkilerinin katkısı olduğu ama kaçınma üzerinde etkilerinin olmadığını bildirmektedirler. Bizim kullandığımız antidepresan mirtazapin pençe yalama konusunda önemli bir azalma yapmazken, kaçınmayı önemli derecede azaltmıştır. Bu farklılık etki mekanizması farklılığından kaynaklanabilir (13).

Akut olarak indüklenen pençe iltihabı bifazik bir olay olarak karakterize edilmiştir ve bir dizi araçlar bu enflamatuvar reaksiyonda yer almaktadır. İltihap bölgesinde ilk aşama (0-1 saat) histamin, serotonin, bradikinin, P maddesi salınırken,

hücrelerinin infiltrasyonu ile sürdürülen (1 saat sonra) gecikmiş fazda ise nitrik oksit, prostaglandinler ve sitokinler gibi araçlar salıverilmektedir (136). Sadeghi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada maprotilinin karrageninle indüklenen ayak ödemi modelinde iki fazda da antiinflamatuvar etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, maprotilin karrageninin tarafından uyarılan nötrofil göçünü ve doku yıkımını azalttığı ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesinin düştüğü görülmüştür (137).

Sarita Goyal ve arkadaşları gabapentin, morfin ve diklofenak ile yaptıkları bir çalışmada formaldehitin oluşturduğu inflamasyonu her üç ilacın da azalttığını göstermişlerdir (138). Morfinin burdaki antiinflamatuvar etkisi doza bağımlı olabilir veya antiinflamatuvar etkisi sıçan pençe ödemi etkileyecek derecede olmayabilir (139,140). Bu çalışmaya kıyasla bizim çalışmamızda morfinin pençe ödemi azaltıcı etkisi görülmemiştir.

Sonuç olarak inflamasyon ile seyreden hastalıklarda sadece ağrının kesilmesi hastanın inflamasyonlu organını rahatlıkla kullanabilmesini sağlamamaktadır. Aynı şekilde sadece ödemin azaltılması da yeterli olmamaktadır. Hem ağrı hemde ödemin azaltılması davranışların düzelmesini, ağrılı ve inflamasyonlu bölgenin rahat kullanımını sağlamaktadır. Ayrıca ağrı ve ödemin neden olduğu anksiyetenin giderilmesi de yararlı olmaktadır. Antidepresanların akut kullanımı ise hiçbir yarar sağlamamaktadır.

6. SONUÇ

Tez çalışmamızda, sıçanlarda formalin pençe ödemi oluşturulmuş ve farklı mekanizmalar ile etkili olan 6 tane ilacı bu ödem üzerine ve ödemin neden olduğu ağrı ve hareket kısıtlaması üzerine etkileri incelenmiştir. Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Pençe içine uygulanan %2.5 lik 0.1 ml formaldehit ile pençe ödemi ve ağrı oluşmuştur.
2. Formaldehide bağlı olarak birinci faz ağırlı faz 10. dakikada başlamış, bunun göstergesi olan pençe yalama 10. dakikada en yüksek dereceye ulaşmış ve devam eden fazlarda azalma göstermiştir. İkinci faz reaksiyonu olan ve inflamasyon reaksiyonunun göstergesi olan kaçınma davranışı 70. dakikada maksimuma ulaşmıştır.
3. Prednizolon formaldehidin oluşturduğu ödemi çok anlamlı derecede azaltmıştır.
4. Diklofenak, ödemi prednizolondan sonra en çok azaltan grup olmuştur. Ödemi azaltmada prednizolon ve diklofenak arasında anlamlı fark vardır.
5. Antiepileptik karbamazepin de prednizolon ve diklofenak düzeyinde olmasa bile ödemi önemli derecede azaltmıştır.
6. Diazepam ve mirtazapin ödemi anlamlı azaltmamıştır.
7. Morfin ödemi hiç etkilememiştir.
8. Analjezik antiinflamatuvar olan diklofenak ağrı göstergesi olan pençe yalama davranışını çok önemli düzeyde azaltmıştır.
9. Çok güçlü bir analjezik olan morfin ilk periyotta pençe yalanmayı en fazla artıran ilaç olmuş, bu artış son periyotlara kadar önemli düzeyde sürmüş, son periyotta da önemini sürdürerek kullanılan ilaçlar içinde pençe yalamayı en az azaltan ilaç olmuştur.
10. Morfinin oluşturduğu ağrı azalması, pençe yalamayı yeterince azaltmamış, kullanılan ilaçlar içinde hem analjezik, hem antiinflamatuvar olan diklofenak pençe yalama yani ağrı duyusunu en fazla azaltan ilaç olmuştur.
11. Bu şekilde hem ağrı hem de inflamasyon ile seyreden hastalıklarda analjezik etki yetersiz olup, inflamasyonun da giderilmesi gerekmektedir.

12. Ödemin varlığı ile ilgili bir davranış olan kaçınma davranışını, en fazla azaltan ilaç diklofenak olmuştur. Hem analjezik hem de antiinflamatuvar etkili ilaçlar, ödemli hastalıklar için tercih edilen ilaç grubudur.

13. Prednizolon ise ödemi azaltmış ama kaçınmayı diklofeneka oranla önemli derecede azaltamamıştır. Bu durum ödem azalsa bile ağrı azalmadığı için kaçınma davranışının azalmadığını göstermektedir.

14. Diazepam anksiyeteyi gidererek, diklofenak düzeyinde kaçınma davranışını azaltmıştır. Ödemli hastalıklarda anksiyeteyi gidermek ve adjuvant analjezik olarak diazepam kullanılması yararlı olacaktır.

15. Normal davranışlar ile ödem arasında bazı periyotlarda çok az sayıda önemli korelasyonlar saptanmış olmakla birlikte, genel anlamda ödemin normal davranışlar üzerine etkisi kullanılan ilaçlar açısından tümüyle önemli farklılıklara neden olmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Mahat MA, Patil BM. Evaluation of antiinflammatory activity of methanol extract of phyllanthus amarus in experimental animal models. *Indian J Pharma Sci* 69(1): 33-6, 2007.
2. Sosa S, Balick MJ, Arvigo R, Esposito RG, Pizza C, Altinier G, Tubaro A. Screening of the topical anti-inflammatory activity of some Central American plants. *J Ethnopharmacol* 81(2): 211-5, 2002.
3. Amdekar S, Roy P, Singh V, Kumar A, Singh R, Sharma P. Anti-Inflammatory Activity of Lactobacillus on Carrageenan-Induced Paw Edema in Male Wistar Rats. *Int J Inflamm* 75(2): 201-5, 2012.
4. Kishor VO, Dundappa, Ashok DT, Rajkumar VSH, Vijay PS, Anand NH. Modulatory role of Gabapentin alone and on co-administration with Verapamil or Nimesulide in acute inflammatory condition. *Arch. Applied Sci. Res* 2(4): 85-94, 2010.
5. Maling HM, Webster ME, Williams MA, Saul W, Anderson W. Inflammation induced by histamine, serotonin, bradykinin and compound 48-80 in the rat: antagonists and mechanisms of action. *J Pharmacol Exp Ther* 191: 3077-86, 1974.
6. Lee O, Jeong YS. Effects of Different Concentrations of Formalin on Paw Edema and Pain Behaviors in Rats. *J Korean Med Sci* 17(1): 81-5, 2002.
7. Fischer M, Carli G, Raboisson P, Reeh P. The interphase of the formalin test. *PAIN* 155(3): 511–521, 2014.
8. Brownlee G. Effect of deoxycortone and ascorbic acid on formaldehyde-induced arthritis in normal and adrenalectomized rats. *Lancet* 1(6596): 157-9, 1950.
9. Ramos A, Pereira E, Martins GC, Wehrmeister TD, Izídio GS. Integrating the open field, elevated plus maze and light/dark box to assess different types of emotional behaviors in one single. *Behavioural Brain Research* 193(2): 277-288, 2008.
10. Hargreaves KM, Joris J, Dubner R. Peripheral Actions of Opiates in the Blockade of Carrageenan-Induced Inflammation. *Elsevier Science Publishers* 14: 55-60, 1998.
11. Perrot S, Guilbaud G, Kayser V. Effects of intraplantar morphine on paw edema and pain-related behaviour in a rat model of repeated acute inflammation. *Pain* 83(2): 249-257, 2001.

12. Abdel-Salam OME, Nofal SM, El-Shenawy SM. Evaluation of the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of different antidepressants in the rat. *Pharmacol Res* 48(2): 157-165, 2003.
13. Sawynok J, Reid A. Antinociception by tricyclic antidepressants in the rat formalin test: differential effects on different behaviours following systemic and spinal administration. *Pain* 93(1): 51-59, 2001.
14. Hundley JL, Yosipovitch G. Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 50(6): 889-891, 2004.
15. Maes M. The immunoregulatory effects of antidepressants. *Hum Psychopharmacol* 16(1): 95-103, 2001.
16. Penninx BW, Kritchewsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the health, aging and body composition study. *Biol Psychiatry* 54(5): 566-72, 2003.
17. Mullican KA, Francart SJ. The role of specialty pharmacy drugs in the management of inflammatory diseases. *Am J Health Syst Pharm.* 12:234-41, 2016.
18. Collins. In: Contran RS, Kumar V, Collins T. Acute and chronic inflammation. *Pathologic Basis of Disease.* 6th ed. WB Saunders Company.
19. Qadir F, Alam SM, Siddiqi AQ, Kamran A. Pitavastatin is a potent antiinflammatory agent in the rat paw model of acute inflammation. *Pak J Pharm Sci.* 27(6):2169-75,2014.
20. Weissman G. Inflammation: Historical perspectives. In: Gallin JI, et al (eds). *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates.* 2nd ed. New York: Raven Press,2:5-13,1992.
21. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 420:846–885, 2002.
22. Lawrence T, Fong C. The resolution of inflammation: Anti-inflammatory roles for NF- κ B. *Int J Biochem Cell Biol* 42: 519–523. 2010.
23. Mueller M, Hobiger S, Jungbauer A. Anti-inflammatory activity of extracts from fruits, herbs and spices. *Food Chem* 122: 987–996. 2010.
24. Calixto JB, Campos MM, Otuki MF, Santos ARS. Anti-inflammatory compounds of plant origin. Part II Modulation of pro-inflammatory cytokines, chemokines and adhesion molecules. *Planta Med* 70: 93–103. 2004.

25. Erdine S: Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. In: Erdine S: Ağrı 3.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007, 37-49.
26. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 27(1): 117-26, 1986.
27. Lundeberg T, Lund I, Dahlin L, Borg E, Gustafsson C, Sandin L, et al. Reliability and responsiveness of three different pain assessments. *J Rehabil Med* 33(6):279-83, 2001.
28. Meyer RA, Ringkamp M, Campbell JN, Raja SN. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In: McMahon SB, Koltzenburg M; eds. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.
29. Yaksh TL. Central pharmacology of nociceptive transmission. In: McMahon SB, Koltzenburg M; eds. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.
30. Cervero F, Laird JM: Visceral pain. *Lancet*, 353: 2145-2148. 1999.
31. Heavner J. Ağrı Mekanizması: Klinik Pratik İçin Bilimsel Temeller. In: Erdine S: *Rejyonel Anestezi*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2005, 13-23.
32. Özyalçın NS: Kronik ağrıda radyofrekans termokoagulasyon (RF) uygulamaları. In: Erdine S: Ağrı 3.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007, 715-727.
33. Ozaktay AC, Kallakuri S, Takebayashi T, et al. Effects of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor on sensitivity of dorsal root ganglion and peripheral receptive fields in rats. *Eur Spine J*. 1-9. 2006.
34. Sun JH, Yang B, Donnelly DF, et al. MCP-1 enhances excitability of nociceptive neurons in chronically compressed dorsal root ganglia. *J Neurophysiol*. 96(5):2189-99,2006.
35. Cash JL, White GE, Greaves DR. Chapter 17 Zymosan-Induced Peritonitis as a Simple Experimental System for the Study of Inflammation. *Methods in Enzymology* 461:379-396,2009.
36. Cunha JM, 1 FQ Cunha FQ, S Poole S, Ferreira SH. Cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia interleukin-1 receptor antagonist limited. *Br J Pharmacol* 130(6):1418-1424,2000.
37. Fois GR, Diana M. Opioid antagonists block acetaldehyde-induced increments in dopamine neurons activity. *Drug Alcohol Depend* 15: 757-61, 2015.

38. Dökmeçi İ: Farmakoloji, İlaçlar ve etkileri, Alfa Basım yayım dağıtım Ltd. Şti. İstanbul, 2007, 553-577.
39. Collins VJ. Principles of Anesthesiology. 3th Ed. Philadelphia: Lea and Ebiger, 1993.
40. Kayaalp, S.O, Opioid analjezikler, Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı, Cilt:2, Pelikan Yayıncılık. Ankara 2012, 826-845.
41. Canadian Pain Society. Position Statement on Opioid Analgesics in Pain Management. Pain Res Manag 20(6): 287, 2015.
42. Ono H, Nakamura A, Matsumoto K, Horie S, Sakaguchi G, Kanemasa T. Circular muscle contraction in the mice rectum plays a key role in morphine-induced constipation. Neurogastroenterol Motil 26(10): 1396 – 407, 2014
43. Bodnar RJ. Endogenous opiates and behaviour: 2008. Peptides 30(12): 2432-79, 2009.
44. Ozawa T, Nakagawa T, Shige K, Minami M, Satoh M. Changes in the expression of glial glutamate transporters in the rat brain accompanied with morphine dependence and naloxone-precipitated withdrawal. Brain Res 905(1-2): 254-258, 2001.
45. Han MH, Bolanos CA, Green TA, Olson VG, Neve RL, Liu RJ, Aghajanian GK, Nestler EJ. Role of cAMP response element-binding protein in the rat locus coeruleus: Regulation of neuronal activity and opiate withdrawal behaviours. J Neurosci, 26(17): 4624-4629. 2006.
46. Glynn CJ, Mather LE, Cousins MJ, Wilson PR; Graham JR. Spinal narcotics and respiratory depression. Lancet 2(8138): 356-7, 1979.
47. Sinatra RS. Acute pain management and acute pain services. In Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds). Neural blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. Philadelphia: Lippincott-Raven 15(4): 793-835, 2013.
48. National Comprehensive Cancer Network. (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology. Adult Cancer Pain V.II. 2011
49. Mcquay HJ, Moore RA. Opioid problems and morphine metabolism and excretion. Handbook of experimental pharmacology 130: 335-360, 1997.

50. Eisenberg E, Berkey C, Carr DB, Mosteller F, Chalmers C. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain:a meta-analysis. *J Clin Oncol* 12(12): 2756-2765, 2006.
51. Hall AJ, Sykes NP. Analgesia for patients with advanced disease. *Postgrad Med J* 80: 148-154, 2004.
52. Bandieri E, Chirarolanza A, Luppi M, Magrini N, Marata AM, Ripamonti C. Prescription of opioids in Italy: Everything but the morphin. *Ann Oncol* 20(5): 961-962, 2009.
53. Walker JS, A.K. Chandler, J.L. Wilson, W. Binder. R.O. Day, Effect of μ -opioids morphine and buprenorphine on the development of adjuvant arthritis in rats. *J Clin Invest* 11: 557-563, 1996.
54. Hargreaves K, Joris J, Dubner R. Peripheral Actions of Opiates in the Blockade of Carrageenan-Induced Inflammation. *Elsevier Science Publishers* 30; 55-60, 1998.
55. Perrot S, Guilbaud G, Kayser V. Effects of intraplantar morphine on paw edema and pain-related behaviour in a rat model of repeated acute inflammation. *Index Medicus* 83(2): 249-57, 1999.
56. Brooks PM, Klippel JH, Dieppe PA. *Textbook of Rheumatology*. Harcourt Publisher Ltd 3(5): 1-6, 2000.
57. Ardoin SP, Suddy JS. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 18: 221-26, 2006.
58. Uçar A, *Farmakoloji*, 2.Baskı, Ankara, Atlas Kitapevi 129-30, 2001.
59. Melli M, Kayaalp, S.O.:Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlari, Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji. Cilt:2. Pelikan Tıp Teknik Yayıncılık, Ankara, 2012, 869-902.
60. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology* 31(2): 235-37, 1975.
61. Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11. Baskı *Farlogy* 12: 698-699, 2011.
62. Saleem TSM, Basha SD, Mahesh G, et al.: Analgesic, anti-pyretic and anti-inflammatory activity of dietary sesame oil in experimental animal models. *Pharmacologia* 2: 172-177, 2011.

63. Todd P, Sorkin E. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Pharmacodynamic And Pharmacokinetic Properties* 35(3): 244-85, 2007.
64. Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAID analgesic. *American Journal Therapeut* 7(2): 63-74, 2000.
65. Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan. *Antidepresan İlaçlar Klinik Psikiyatri* 4: 17-24, 2004.
66. Negro-Alvarez JM, Miralles-López JC. Chronic idiopathic urticaria treatment. *Allergol Immunopathol* 29: 129-132, 2001.
67. Sultana J, Spina E, Trifiro G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 11(6): 1-10, 2015.
68. Abdel-Salam OME, Nofal SM, El-Shenawy SM. Evaluation of the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of different antidepressants in the rat. *Pharmacol Res* 48(2): 157-165, 2003.
69. Leduc C, Gentili ME, Estèbe JP, Le Corre P, Moulinoux JP, Ecoffey C. The effect of local anesthetics and amitriptyline on peroxidation in vivo in an inflammatory rat model: preliminary reports. *Anesth Analg* 95(4): 992-996, 2002.
70. Zafir A, Banu N. Antioxidant potential of fluoxetine in comparison to *Curcuma longa* in restraint-stressed rats. *Eur J Pharmacol* 572(1): 23-31, 2007.
71. Girard P, Verniers D, Pansart Y, Gillardin JM. Efficacy of moclobemide in a rat model of neurotoxicant-induced edema. *Can J Physiol Pharmacol* 85(5): 556-561, 2007.
72. Shrivastava RK, Shah BK, Siegal H. Doxepin and cimetidine in the treatment of duodenal ulcer: a double-blind comparative study. *Clin Ther* 7(2): 181-189, 1985.
73. Alboni S, Bennati C, Montanari C, Tascetta F, Brunello N. Chronic antidepressant treatments resulted in altered expression of genes involved in inflammation in the rat hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 721(1-3): 158-67, 2013.
74. Kubera, M., Lin, A., Kenis, G., Bosmans, E., Bockstaele, D.V., Maes, M. Anti-inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon- γ /interleukin-10 production ratio. *J Clin Psychopharmacol* 21(2): 199-206, 2001.

75. Hundley JL, Yosipovitch G. Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 50(6): 889-891, 2004.
76. Penninx BW, Kritchovsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the health, aging and body composition study. *Biol Psychiatry* 54(5): 566-72, 2003.
77. Poyurovsky M, Weizman R, Weizman A. Mirtazapine A Multifunctional Drug: Low Dose for Akathisia, *CNS Spectr* 16(2): 125-129, 2011.
78. Kennedy SH, Lam WR, Nutt DJ. *Depression Effectively. Applying Clinical Guidelines.* Thomson Publishing, Hampshire 8: 354-63, 2004.
79. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 332: 668-75. 1995.
80. Bamberger CM, Bamberger AM, de Castr M, Chouror GP. Glucocorticoid receptor p, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. *J Clin Invest* 95: 2435-41. 1995.
81. Muller M, Renkawiu R. The glucoarticoid receptor. *Biochim Biophys Acta* 1088: 171-82. 1991.
82. Barnes PJ. Molecular mechanisms of steroid action in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 97: 159-68. 1996.
83. Barnes PJ, Adcock IM. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 14: 436-41. 1993.
84. Van Vollenhoven RF. Corticosteroids in rheumatic disease Understanding their effects is key to their use. *Postgrad Med* 103 (2):137-42, 1998.
85. Morand EF. Corticosteroids in the treatment of rheumatological disease *Curr Opin Rheumatol* 12(3): 171-7, 2000.
86. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 96: 23-43, 2002.
87. Ellero-Simatos S, Szymańska E, Rullmann T, Dokter WH, Ramake R, Berger R, et al.: Assessing the metabolic effects of prednisolone in healthy volunteers using urine metabolic profiling. Ellero-Simatos et al. *Genome Medicine* 6: 1-5, 2012.
88. Jacobson PB, von Geldern TW, Ohman L, Osterland M, Wang J, Zinker B, Wilcox D, Nguyen PT, Mika A, Fung S, et al: Hepatic glucocorticoid receptor antagonism is sufficient to reduce elevated hepatic glucose output and improve glucose control in animal models of type 2 diabetes. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 314: 191-200, 2005.

89. Macfarlane DP, Forbes S, Walker BR: Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. *J Endocrinol* 197:189-204, 2008.
90. Davidson JR, Zhang W, Connor KM, Ji J, Jobson K, Lecrubier Y, McFarlane AC et al.: Review: A psychopharmacological treatment algorithm for generalised anxiety disorder (GAD). *J Psychopharmacol* 24: 3–26, 2010.
91. Tan KR, Rudolph U, Lüscher C. Hooked on benzodiazepines. GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci* 34: 188–197, 2011.
92. Sanna E, Busonero F, Talani G, Mostallino MC, Mura ML, Pisu MG, Maciocco E et al.: Low tolerance and dependence liabilities of etizolam: molecular, functional and pharmacological correlates. *Eur J Pharmacol* 519: 31–42, 2005.
93. Borea PA, Angelo Bonora A. Brain receptor binding and lipophilic character of benzodiazepines. *Biochem. Pharmacol* 32(4): 603-607, 2005.
94. Kayaalp O. Hipnosedatif ilaçlar 1: genel özellikleri ve benzodiazepinler, Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt :1 Pelikan Yayıncılık, Ankara, 2012, 741-760
95. Shorvon S, Baulac M., Cross H, Trinka E, Walker M. The treatment of status epilepticus in Europe. Report of the Taskforce on the Treatment of Status Epilepticus in Europe of the Commission on European Affairs of the ILAE. *Epilepsia* 49(7): 1277-1285, 2008.
96. Casellas P, Galiegue S, Basile AS. Peripheral benzodiazepine receptors and mitochondrial function. *Neurochemistry International* 40(6): 475-486, 2002.
97. Papadopoulos V, Baraldi M, Guilarte TR, Knudsen TB, Lacapere JJ, Lindemann P, et ell.: Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol Sci* 27(8): 402-9, 2006.
98. Follesa P, Floris G, Asuni GP, Ibba A, Tocco MG, Zicca L, Mercante B, Deriu F, Gorini G. Chronic Intermittent Ethanol Regulates Hippocampal GABA(A) Receptor Delta Subunit Gene Expression. *Front Cell Neurosci* 9(9): 445, 2015.
99. Lazzarini R, Maiorka PC, Liu J, Papadopoulos V, Palermo-Neto J. Diazepam effects on carrageenan-induced inflammatory paw edema in rats. *Life Sci* 78(26): 3027-34, 2006.

100. S. R. Torres SR, T. S. Frode TS, Nardi GM, et al.: Anti-inflammatory effects of peripheral benzodiazepine receptor ligands in two mouse models of inflammation. *European Journal of Pharmacology* 408(2): 199–211, 2000.
101. Himmerich H, Bartsch S, Hamer H, Mergl R, Scheonherr J, Petersein C, Munzer A, Kirkby KC, Bauer K, Sack U. Impact of mood stabilizers and antiepileptic drugs on cytokine production in-vitro. *J. Psychiatr. Res* 47(11): 1751–1759, 2013.
102. Hsu HC, Tang NY, Liu CH, Hsieh CL. Antiepileptic effect of uncaria rhynchophylla and rhynchophylline involved in the initiation of c-jun n-terminal kinase phosphorylation of MAPK signal pathways in acute seizures of kainic acid-treated rats. *Based Complement. Alternat. Med* 9: 612-89, 2013.
103. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 42(2): 481-9, 2005.
104. Kaufman DW, Shapiro S. Epidemiological assessment of drug-induced disease. *Lancet* 356(9238):1339-43, 2000.
105. Mula M, Pini S, Cassano GB. The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 27:263-72, 2007.
106. Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 15:405-417, 2001.
107. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 53:53- 67, 1999.
108. Eşkazan E, Onat F. Epilepsinin medikal tedavisi. Bora İ, Yeni S, Gürses C ed. *Epilepsi*. 1. baskı, İstanbul, Nobel Matbaacılık. 13:595-607, 2008.
109. Gomez CD, Buijs RM, Sitges M. The anti-seizure drug vinpocetine and carbamazepine, but not valproic acid, reduce inflammatory IL-1 β and TNF- α expression in rat hippocampus. *Journal Of Neurochemistry* 130: 770–779, 2014.
110. Prut I, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology* 463(1-3): 3-33, 2003.
111. Lieben CKJ, Oorsouw K, Deutz NEP, Blokland A. Acute tryptophan depletion induced by a gelatin-based mixture impairs object memory but not affective behavior and spatial learning in the rat. *Behavioural Brain Research* 151(1-2): 53-64, 2004.

112. Ohl F. Testing for anxiety. *Clinical Neuroscience Research* 3(4-5): 233-238, 2003.
113. Zanoveli JM, Netto CF, Guimaraes FS, Zangrossi H. Systemic and intradorsal periaqueductal gray injections of cholecystokinin sulfated actapeptide (CCK- 8S) induce a panic-like response in rats submitted to the elevated T-maze. *Peptides* 25(11): 1935-1941, 2004.
114. Ramos A, Kangerski AL, Basso PF. Evolution of Lewis and SHR rat strains as a genetic model for the study of anxiety and pain. *Behavioral Brain Research* 129(1-2): 113-123, 2002.
115. Nowak G, Szewczyk B, Wieranska JM, Branski P, Palucha A, et al. Antidepressant like effects of acute and chronic treatment with zinc in forced swim test and olfactory bulbectomy model in rats. *Brain Research Bulletin* 61(2):159-164, 2003.
116. Medico M, Nicosia A, Grech M, et al. Riluzole restores motor activity in rats with post-traumatic peripheral neuropathy. *Neuroscience Letters* 358(1): 37-40, 2004.
117. Shalev U, Kafkafi N. Repeated maternal separation does not alter sucrose-reinforced and open field behaviors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 73(1): 115- 122, 2002.
118. Trauth JA, Seidler FJ, Slotkin TA. Persistent and delayed behavioral changes after nicotine treatment in adolescent rats. *Brain Research* 880(1-2): 167-172, 2000.
119. Miyagawa H, Hasegawa M, Fukuta T, Amano M, Yamada K, Nabeshima T, Hidekazu M, Masaya H, Taneo F, Manabu A, Kiyofumi Y, et al. Dissociation of impairment between spatial memory and motor function and emotional behavior in aged rats. *Behavioural Brain Research* 91(1-2): 73-81, 2012.
120. Binder E, Droste SK, Ohl F, Reul JM. Regular voluntary exercise reduces anxiety-related behavior and impulsiveness in mice. *Behavioral Brain Research* 155(2): 197- 206, 2004.
121. Tjolsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain* 51: 5-17, 2002.
122. Mogil JS, Davis DK, Derbyshire SW. The necessity of animal models in pain research. *PAIN* 151(1): 12-17, 2010.
123. Rosland JH. The formalin test in mice: the influence of ambient temperature. *Pain* 45(2): 211-6, 1991.

124. Sümen G, Cimşit M, Eroglu L. Hyperbaric oxygen treatment reduces carrageenan-induced acute inflammation in rats. *European Journal of Pharmacology* 431(2):265–268,2001.
125. Saleem TSM, Basha SD, Mahesh G, PVS Rani PVS, Kumar NS. Analgesic, anti-pyretic and anti-inflammatory activity of dietary sesame oil in experimental animal models. *Pharmacologia* 2(6): 172–177, 2011.
126. Sachin SS, Kamaraj M, Yulia OD, Evgeniy AG, Sergey A, Tarasov AM et al.: Release-Active Dilutions of Diclofenac Enhance Anti-inflammatory Effect of Diclofenac in Carrageenan-Induced Rat Paw Edema Model. *Inflammation* 37(1): 1-9, 2014.
127. Khayyal MT, El-Ghazaly MA, El-Hazek RM, Nada AS. The effects of celecoxib, a COX-2 selective inhibitor, on acute inflammation induced in irradiated rats. *Inflammopharmacology* 17(5): 255-66, 2009.
128. Abbas SS, Schaalán MF, Bahgat AK, El-Denshary ES. Possible Potentiation by Certain Antioxidants of the Anti-Inflammatory Effects of Diclofenac in Rats. *Scientific World Journal* 8: 3-7, 2014.
129. Vuckovic S, Tomic M, Stepanovic PR, Ugresic N, Prostran M, Boskovic B. Peripheral Antinociception by Carbamazepine in an Inflammatory Mechanical Hyperalgesia Model in the Rat. a New Target for Carbamazepine. *J Pharmacol Sci* 100:310–314,2006.
130. Gomez,CD, Buijz Mr, Sitges M. The anti-seizure drugs vinpocetine and carbamazepine, but not valproic acid, reduce inflammatory IL-1 β and TNF- α expression in rat hippocampus. *Journal of Neurochemistry* 130:770, 780, 2014.
131. Bianchi M, Rossoni G, Sacerdote P, Panerai AE, Berti F. Carbamazepine exerts anti-inflammatory effects in the rat. *European Journal of Pharmacology* 294(1):71-74,1995.
132. Matoth I, Pinto F, Sicsic C, Brenner T. Inhibitory effect of carbamazepine on inflammatory mediators produced by stimulated glial cells. *Neurosci Res* 38(2):209-12,2000.
133. Abbott FV, Franklin KB, Westbrook RF. The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats. *Pain* 60(1): 91-102, 1995.

134. Saddi G, Abbott FV. The formalin test in the mouse: a parametric analysis of scoring properties. *Pain* 89(20): 53-63, 2000.
135. Naseri K, Sabetkasaei M, Moini Zanjani T, Saghaei E. Carbamazepine potentiates morphine analgesia on postoperative pain in morphine-dependent rats. *European Journal of Pharmacology* 674(2-3): 332-336, 2012.
136. Gilligan JP, Lovato SJ, Erion MD, Jeng AY. Modulation of carrageenan-induced hind paw edema by substance P. *Inflammation* 18(3): 285-92, 1994.
137. Sadeghi H, Hajhashemi V, Minaiyan M, Movahedian A, Talebi A. Further studies on antiinflammatory activity of maprotiline in carrageenan-induced paw edema in rat. *International Immunopharmacology* 15(3): 505-510, 2013.
138. Sarita Goyal MC, Savita V, et al.: Anti-Inflammatory Effects of Morphine and Gabapentin. Alone and in Combination, in Rats, *Pharmacologia* 6(3):106-109, 2015.
139. Bao YH, Zhou QH, Chen R, Xu H, Zeng L, Zhang X, Jiang W, Du D. Gabapentin attenuates morphine tolerance through interleukin-1 *Neuroreport* 25(2): 71-6, 2014.
140. Granados-Soto V, Argüelles CF. Synergic antinociceptive interaction between tramadol and gabapentin after local, spinal and systemic administration. *Pharmacology* 74(4): 200-8, 2005.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



TOPLANTI TARİHİ : 07.05.2014
TOPLANTI NO : 2014/05

5- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2014-17-07/05 Protokol no'lu "Pence Ödemine Bağlı Ağrı ve Davranış Değişikliklerinin Farmakolojik Modülasyonu" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

Emine Y. Sipahi

Prof. Dr. Emine YILMAZ SİPAHİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkan V.

Ek 2: Enstitü Yönetim Kurulu Kararı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI NO
12.06.2014	2014/15

MADDE 04
Anvar
HAMDİEV

Enstitümüz Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 05.06.2014 tarih ve 1366 sayılı "Doktora Tez Önerisi Savunma Sınavı Tutanak Formu" (Form:17) okundu.

Tez Önerisi
Savunması

Enstitümüz Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı doktora programı öğrencisi **Anvar HAMDİEV** 'in, " **Pençe Ödemine Bağlı Ağrı ve Davranış Değişikliklerinin Farmakolojik Modülasyonu** " konulu Tez Önerisi Savunmasında başarılı kabul edilmesine oybirliği ile karar verildi..

ASLININ AYNIDIR



9. ÖZGEÇMİŞ

Anvar HAMDİEV; 1988 yılında Özbekistan'nın Sirderya Şehrinde doğdu. İlk ve orta eğitimini Hamit Alimcan okulunda tamamladıktan sonra 2003 yılında Ğofur Ğulom Lisesini bitirdi. 2006 yılında Türkiye'ye gelerek Bir yıllık Türkçe dil eğitimini tamamladı. 2007 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesini 2012 yılında tamamlayan Anvar HAMDİEV, Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda doktora öğrenimini sürdürmektedir.

