

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM
DALI

**KOLOREKTAL DİSTANSİYON İLE İNDÜKLENEN VİSERAL
AĞRI MODELİNDE FARKLI NONSTEROİD
ANTİİNFLAMATUAR İLAÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Veysel BASKIN

**Samsun
Kasım-2013**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM
DALI

**KOLOREKTAL DİSTANSİYON İLE İNDÜKLENEN
VİSERAL AĞRI MODELİNDE FARKLI NONSTERÖİD
ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Veysel BASKIN

Danışman: Doç. Dr. S. Sırrı Bilge

**Samsun
Kasım-2013**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Veysel Baskın tarafından Doç. Dr. S. Sırrı Bilge Danışmanlığında hazırlanan “Kolorektal Distansiyon ile indüklenen Viseral Ağrı Modelinde Farklı Nonsteroid Antiinflatuar İlaçların Karşılaştırılması” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 19/11/2013 tarihinde yapılan sınav ile Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Yüksel KESİM

Üye : Prof. Dr. Ayhan BOZKURT

Üye : Doç. Dr. S. Sırrı BİLGE

ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /

Prof. Dr. Süleyman KAPLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR SAYFASI

Öncelikle yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince her konuda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. S. Sırrı Bilge'ye teşekkürlerimi sunarım. Engin tecrübeleri ve pozitif yaklaşımıyla bana her zaman yol gösterici olan bölüm başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Yüksel Kesim'e şükranlarımı sunarım. Tez araştırmalarımın ilk gününden sonuna kadar bana gösterdiği destek ve yardımlarından ötürü değerli hocam Prof. Dr. Ayhan Bozkurt'a, ders ve tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet Kurt'a, laboratuvar sürecimde tecrübeleri ve pratiğiyle bana her zaman destek olan hocam Yrd. Doç. Dr. Fatih İlkaya'ya, laboratuvar sürecinin stresini benimle birlikte yaşayan ve deneyimlerimde bana çok büyük destek olan değerli asistan arkadaşım Dr. Arzu Erdal'a; yine tez yazım sürecimde bana her zaman destek veren değerli dostlarım Dr. Hasan Güzel, Dr. Mustafa Nusret Çiçekli, Uzm. Dr. Gökhan Arslan, Ecz. Ferruh Karamangil, Dr. Faruk Aydın, Dt. Eray Tatlıdil, Hülya Yiğit, Çağlar Demir ve Mustafa Beyazkılınç'a, manevi desteğini sürekli üzerimde hissettiğim Elvan Yılmaz'a, laboratuvardaki yardımlarından dolayı Selami Türel'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez sürecime geçmeden emekli olarak bölümümüzden ayrılan eski bölüm başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Süleyman Çelik'e teşekkürü borç bilirim.

Bu günlere gelmemde büyük paya sahip aileme; emekleri, sonsuz sevgi ve sabırları için teşekkür ederim.

ÖZET

KOLOREKTAL DİSTANSİYON İLE İNDÜKLENEN VİSERAL AĞRI MODELİNDE FARKLI NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Kolorektal distansiyonla indüklenen viseral ağrı modelinde farklı non steroidal antiinflamatuvar ilaçların etkinliğini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Erkek Sprague-Dawley (250-300 g) sıçanların anestezisi ketamin (50 mg/kg; i.p) ve klorpromazin (25 mg/kg; i.p) ile sağlandı. Elektromiyografik (EMG) sinyallerin kaydı için 80 µm çapında iki adet bipolar teflon kaplı Ni/Cr tel elektrodlar abdominal eksternal oblik kasa yerleştirildi. Maddelerin uygulanabilmesi için juguler vene kateter yerleştirildi. Elektrodlar ve kateter, deri altından ilerletilerek enseden dışarı ağızlaştırıldı. Viseral ağrının değerlendirilmesinde kolorektal distansiyon (KRD) yöntemi uygulandı. Tüm ilaçlar intravenöz uygulandı.

Bulgular: Parasetamol 200, 400, 600 mg/kg dozunda viseromotor yanıtta değişiklik yapmadı. Meloksikam 2 ve 4 mg/kg dozlarında etki göstermezken 6 mg/kg dozunda viseromotor yanıtı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı. Metamizol 200 mg/kg dozunda yanıtlarda değişiklik yapmazken 400 ve 600 mg/kg dozlarında viseromotor yanıtı azalttı. Deksketoprofen 2 ve 4 mg/kg dozlarında viseromotor yanıtta değişiklik oluşturmazken 6 mg/kg dozunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı.

Sonuç: Metamizol, deksketoprofen ve meloksikam kolorektal distansiyonla indüklenen viseral ağrı modelinde farklı etki sürelerine sahip antinosiseptif etki göstermiştir. Bu durum çalışmada kullanılan ilaçların kimyasal yapılarının farklı olması ve ağrı modülasyonunda rol alan farklı mekanizmaları etkiliyor olması ile açıklanabilir.

Anahtar Kelimeler: Viseral ağrı; sıçan; antiinflamatuvar; kolorektal distansiyon

Veysel BASKIN, Yüksek Lisans Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi-Samsun, Kasım-2013

ABSTRACT

THE COMPARISON OF DIFFERENT NONSTEROID ANTIINFLAMMATORY DRUGS ON COLORECTAL DISTENSION INDUCED VISCERAL PAIN MODEL

Aim: Investigate of non-steroidal anti-inflammatory drugs effectiveness in colorectal distension-induced visceral pain model.

Material and method: Male Sprague-Dawley (250-300 g) rats were anesthetized with ketamine (50 mg/kg, i.p) and chlorpromazine (25 mg/kg, i.p). Two bipolar teflon-coated Ni / Cr wire electrodes (80- μ m diameter) were placed in the abdominal external oblique muscle for recording electromyographic (EMG) signals. Jugular vein catheter was placed for the administration of drugs. Electrodes, and catheter percutaneously were carried out to the nape. Colorectal distension (CRD) method was applied to evaluate of visceral pain. All drugs administered intravenously.

Results: Paracetamol 200, 400, 600 mg/kg did not change the visceromotor response when compare with the control group. Meloxicam 2 and 4 mg/kg showed no effect but at doses of 6 mg/kg meloxicam significantly decreased visceromotor response compared with the control group. Metamizol 200 mg/kg did not change responses but dose of 400 and 600 mg/kg metamizol reduced visceromotor response. Dexketoprofen 2 and 4 mg/kg doses did not cause a change in visceromotor response but 6 mg/kg dose significantly reduced response compared with the control group.

Conclusion: Metamizol, dexketoprofen and meloxicam show antinociceptive effect with different duration of action on colorectal distension-induced visceral pain model. This condition can be explained by the drugs that used in this study have different chemical structures and effect different mechanisms which plays role in modulation of pain.

Key words: Visceral pain; rat; anti-inflammatory; colorectal distension

Veysel BASKIN, Master Thesis

University of Ondokuz Mayıs-Samsun, November-2013

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrının tanımı.....	3
2.2. Ağrının sınıflandırılması.....	4
2.2.1. Akut ağrı.....	4
2.2.2. Kronik ağrı.....	4
2.2.3. Viseral ağrı.....	4
2.3.Ağrının mekanizması ve iletimi	5
2.3.1. Ağrının iletimi	8
2.3.2. Nosisepsiyonun algılanmasında rol alan düzenleyiciler.....	10
2.4. İnen ve çıkan ağrı yolları.....	10
2.4.1. Çıkan (asendan) yol.....	10
2.4.2. İnen (desendan) yol.....	12
2.5. Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ).....	14
2.5.1. NSAİİ'lerin Etki Mekanizmaları ve Terapötik Etkileri.....	14
2.5.2. NSAİİ'lerin Sınıflandırılması.....	18
2.5.3. NSAİİ'lerin Endikasyonları.....	20
2.5.4. NSAİİ'lerin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri.....	20
2.5.5. İlaç Etkileşimleri.....	21

3. MATERYAL VE METOT	22
3.1. Hayvanlar	22
3.2. Cerrahi Yöntem	22
3.2.1. Elektrotların yerleştirilmesi	22
3.2.2. İntravenöz Kalıcı Kateterlerin Yerleştirilmesi	24
3.3. Kolorektal Distansiyon Oluşturma Mekanizması	25
3.4. Kullanılan İlaçlar	26
3.5. Deney Grupları	28
3.5.1. .Parasetamolün KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisinin Araştırılması	28
3.5.2. Meloksikamın KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisinin Araştırılması	29
3.5.3. Metamizol Sodyumun KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisinin Araştırılması	29
3.5.4. Deksketoprofenin KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisinin Araştırılması	29
3.5.5. Morfinin KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisinin Araştırılması	29
3.6. İstatiksel Analiz	29
4. BULGULAR	31
4.1. Parasetamolün KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisi	31
4.2. Meloksikamın KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisi	32

4.3 Metamizol Sodyumun Krd İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisi.....	33
4.4. Deksketoprofenin KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisi.....	34
4.5. Morfinin KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisi.....	35
5. TARTIşMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİş	54

1. GİRİŞ

Ağrının tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Ağrı tedavisi ise günümüze kadar birçok yöntem denenerek modernleşmiştir. Tarih boyunca ağrı tedavisinin gelişimine katkıda bulunan olayları şu şekilde özetleyebiliriz; Çinliler M.Ö 2600'lü yıllarda akupunkturun ağrı gidermede etkili olduğunu buldular. M.Ö 2000'li yıllarda ise Babiller ve Asurlar haşhaş bitkisindeki afyon alkaloidlerinin ağrıyı azalttığını gözlemlediler. Serturmer, 1806 yılında opium alkaloidlerinden morfini izole etmeyi başardı. Horace Wells isimli bir diş hekimi ise 1844 yılında azot protoksit koklayarak dişini ağrı hissetmeden çektirdi. Caris Koller, 1884 yılında göze kokain damlatarak ilk lokal anestezi yöntemini gerçekleştirmiş oldu. Kele 1948 yılında ilk ağrı çizelgesini önerdi. 1965 yılında ise ağrı literatüründe devrim olarak kabul edilecek bir buluşa imza atıldı. Melzack ve Wall günümüzde de geçerliliği olan ve önemini koruyan kapı-kontrol teorisini öne sürerek ağrı mekanizmasını açıklamaya çalıştılar. Pert ve Snyder tarafından 1973 yılında ilk defa opioid reseptörleri tanımlandı. İlk dünya ağrı kongresi 1975 yılında Floransa'da toplandı. Behar ve arkadaşları ise 1979 yılında epidural morfin kullanımını başlattılar (Aldemir, 2000; Erdine, 2003).

Günümüzde, sebebinin çoğunlukla klinik olarak tespit edilemediği ağrının tedavisinde opioidler ve opioid olmayanlar olmak üzere iki grup ilaç kullanılmaktadır. Narkotik analjezikler olarak da bilinen opioidlerin bağımlılık ve tolerans yapması yanında solunum depresyonu ve konstipasyon gibi kullanımını kısıtlayan ciddi yan tesirleri bulunmaktadır (Kayaalp, 2012). Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) analjezik etkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar NSAİİ ile birlikte opioidlerjik ilaçların kullanımının opioidlere bağlı bazı yan tesirlerin azalmasında ve toleransın önlenmesinde önemli olduğunu ortaya koymuştur (Delgadillo, 2006). NSAİİ genellikle ağrı ve inflamasyonun olduğu yerdeki akut ve kronik durumun tedavisinde endikedir. Ayrıca cerrahi operasyonlardan sonra renal ve safra koliğinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak bu endikasyonlarda opioidlerjik ilaçlar güçlü etkileri nedeniyle tercih edilmektedir. Fakat bu ilaçların güvenlik aralıklarının dar olması, bağımlılık ve solunum depresyonu yapıcı etkileri nedeniyle kullanımında zorluklar yaşanmaktadır. Ağrı tedavisinde amaç morfin kadar güçlü etkili fakat onun gibi solunum depresyonu ve bağımlılık yapmayan yeni ilaçların bulunması veya ilaçların farmasötik formlarının değiştirilmesidir. Son yıllarda siklooksijenaz enzim inhibitörleri konusunda çalışmalar

artmış ve siklooksijenaz (COX-1,COX-2 ve COX-3) inhibitörleri geliştirilmiştir (Pinarđi ve ark., 2005). Aynı şekilde parasetamolün de farmasötik formunda değişiklik yapılarak özellikle cerrahi sonrası ağrılarda kullanılmasına olanak sağlanmıştır (Tomic ve ark., 2010).

Viseral ağrı, iç organlardan kaynaklanan ağrılardır ve hastaların en sık tıbbi yardıma başvurma nedenidir. Örneğin; bağırsaklarda meydana gelen gerilme, organların çeperinde bulunan sinir liflerini uyararak ağrıya yol açabilir (Erdine, 2003). Ağrı mekanizmaları hakkında bilinenlerin çoğu somatik ve viseral nosisepsiyon deneysel çalışmalarının sonucudur. Geleneksel bakış viseral ağrının somatik ağrının benzer bir varyantı olduğunu, temel bakış ise tüm ağrıdan yalnızca nörolojik mekanizmanın sorumlu olduğunu savunmaktadır (Cervero ve Laird, 1999).

Viseral ağrı farklı yöntemlerle değerlendirilebilmektedir. Bunlardan en çok tercih edileni karın kıvranma testi ve kolorektal distansiyon testleridir. Karın kıvranma testi yalnızca kimyasal hasarla oluşturulan viseral ağrıyı taklit etmektedir ve bağırsak gibi içi boş organların gerimi sonucu oluşan viseral ağrıyı tam olarak yansıtmamaktadır. Bundan dolayı sıçanlarda kolorektal bölgenin uyarılması gibi distansiyon oluşturularak yapılan viseral ağrı çalışmalarının daha net ve anlamlı sonuçlar verdiği bilinmektedir. Viseral ağrıyı değerlendiren diğer yöntemlerin subjektif olması ve kliniği tam olarak yansıtamaması nedeniyle bu çalışmada kolorektal distansiyonla indüklenen viseral ağrı metodu kullanılmıştır. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların bu modeldeki etkililikleri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı COX selektiviteleri ve muhtemel etki mekanizmaları farklı olan parasetamol, meloksikam, deksketoprofen ve metamizol sodyum'un kolorektal distansiyonla indüklenen viseral ağrı modelinde etkilerini ve etki sürelerini karşılaştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

Günümüzde Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği (International Association for the Study of Pain, IASP)'e göre ağrı: “Gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili duyuşsal ve emosyonel hoş olmayan oldukça subjektif bir deneyimdir”. Bu tanıma göre ağrı gerçek bir duyu değil algıdır ve duyuşsal, duyuşsal ve bilişsel bileşenlerden oluşmaktadır. Bu bileşenler ağrının süre, şiddet ve yerleşim olarak algılanmasına, motivasyonel değişiklikler ve nahoşluk hissi oluşmasına, ağrıya bağlı korku, anksiyete ve farkındalık yaratılmasına neden olur (Loeser ve Melzack, 1999).

Ağrı ile ilgili terimler ve tanımları şunlardır (Serpell ve ark., 1998):

Ağrı eşiği: Ağrıya neden olan en düşük uyarı şiddeti

Ağrı toleransı: Hastanın en yüksek şiddetli ağrı uyarısını tolere edebileceği sınır

Allodinia: Ağrılı olmayan uyarının neden olduğu ağrıdır. Ağrı eşiği düşüktür

Hiperaljezi: Ağrılı uyarana karşı yanıtın artması

Hiperpati: Uyarı sonrası uzayan ağrı sendromu

Disestezi: Ağrıdan daha fazla rahatsızlık oluşturan istenmeyen duyu

Hiperestezi: Uyarana karşı duyarlılık artışı

Nosiseptör: Ağrılı uyarana karşı duyarlı spesifik reseptör

2.2. Ağrının Sınıflandırılması

Tablo 1. Ağrının sınıflandırılması (International Association for the study of pain (IASP)'ye göre) (Aydın, 2002).

AĞRININ SINIFLANDIRILMASI		
Süresine göre	Kaynaklandığı dokuya göre	Mekanizmaya göre
Akut ağrı Kronik ağrı	Somatik ağrı Viseral ağrı Sempatik ağrı Periferel ağrı	Nosiseptif ağrı Nöropatik ağrı Deafferantasyon ağrı Reaktif ağrı Psikosomatik ağrı

2.2.1. Akut Ağrı

Akut ağrı genellikle tanımlanabilir bir nedene bağlı olmakla birlikte geçicidir. Vücuda zarar veren bir olay gerçekleştiğinin göstergesidir. Neden olan lezyon ile ağrı arasında yer, şiddet ve zaman bakımından yakınlık mevcuttur. Akut ağrı travma sonrası, cerrahi müdahale ve bazı hastalıklarda görülür. Nosiseptif veya nöropatik kaynaklı oluşabilmektedir. Akut nosiseptif somatik ağrı fizyolojik ya da patofizyolojik olabilir. Fizyolojik ağrı birincil ve hızlı ağrı, patofizyolojik ağrı ise ikincil ve yavaş ağrı olarak bilinmektedir (Serpell ve ark., 1998; Aydın, 2002; Conn, 2005; Acpa, 2011).

2.2.2. Kronik Ağrı

Kronik veya sürekli ağrı, akut hastalık veya yaralanma durumunda ortaya çıkan ve 3 ila 6 ay arasında sürekli kendini tekrarlayan ağrı olarak tanımlanır (Acpa, 2011). Kronik ağrı sendromları yaralanma veya doku hasarı dışında herhangi bir yaralanma belirtisi olmadan kendiliğinden de oluşabilir. Stres, duyuşal ve çevresel faktörler ağrının yoğunluğunu ve kalıcılığını artırabilir. Kronik ağrı tedavi sonlandırıldığında da devam edebilir. Ağrının şiddetinde kişinin algısı da önemlidir (Loeser ve Melzack, 1999).

2.2.3. Viseral Ağrı

Kimyasal uyarılar, organların ani gerilmesi, kan akımının azalması gibi etmenler viseral ağrı nedenidir. Yaygın, lokalizasyonu güç ve yansıyan tipte olabilir (Aydın, 2002). Somatik ağrıya göre daha iyi anlaşılır. Viseral organlar distansiyona oldukça duyarlıdır.

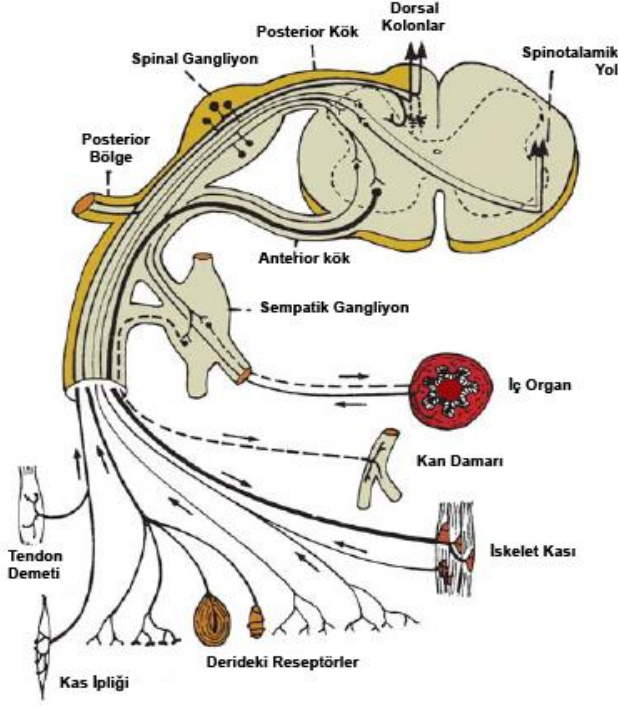
Gastrointestinal ve ürogenital sistem, distansiyon yoluyla oluşan ağrıya oldukça hızlı yanıt verir. Ağrı etiolojisinde kısa süreli iskemi oluşması olumsuz bir faktördür. Buna rağmen iskemi iyi bilinen bir mekanizmadır. Önemli doku hasarının olduğu durumlarda az, az doku hasarının olduğu durumlarda ise çok şiddetli ağrı olabilir. Viseral ağrı; ağrı merkezinden uzak bir kaynağa iletilebilir. Segmental ve yüzeyseldir ve genellikle hiperaljezi gösterir (Serpell ve ark., 1998).

2.3. Ağrının Mekanizması ve İletimi

Ağrılı uyarana karşı spesifik olan reseptöre nosiseptör denir. Nosiseptörler mekanik, termal ve/veya kimyasal uyarılarla aktive olurlar (Serpell ve ark., 1998). 3 tip nosiseptör vardır (Patestas ve Gartner, 2006).

- 1- Mekanosensitif nosiseptör: Mekanik uyarılar veya doku yaralanmalarına karşı duyarlıdır. A-delta lifleri görev alır.
- 2- Termosensitif nosiseptör: Sıcak ve soğuk uyarılara karşı duyarlıdır. A-delta lifleri görev alır.
- 3- Polimodal nosiseptör: Mekanik, termal ve kimyasal zararlı uyarılara karşı duyarlıdır. C lifleri görev alır.

Vücudun herhangi bir bölgesindeki doku yaralanması sonucu uyarının bu nosiseptörler aracılığı ile alınıp santral sinir sistemine ulaştırılması, belirli bölge ve nöral yapılarda integre edilmesi, bu zararlı tehdidin algılanması buna karşı fizyolojik, biyoşimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesine nosisepsiyon denir. Dolayısıyla nosisepsiyon doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan elektrokimyasal olaylar bütünüdür (Kayhan, 1997; Benjamin, 2000) (şekil 1). Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır. Normal koşullarda ağrı ve nosisepsiyon hoş olmayan bir duygu olarak algılansa da amacı organizmayı zararlı saldırıdan korumak ve savunma mekanizması oluşturmaktır (Ertekin, 1993). Dolayısıyla nosiseptörler; periferik terminalleri ağrılı uyarılara hassas, primer afferentleri tüm deri ve deri altı dokularda bulunan, çıplak ve serbest sinir uçlarıdır (Kayhan, 1997). Miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta liflerinin distal uzantılarından oluşmuşlardır ve 100-400 µm uzunluğundaki aksonal sonlanmalar küçük kan damarları ve mast hücreleri kenarında sonlanırlar (Cervero ve Laird, 1999).



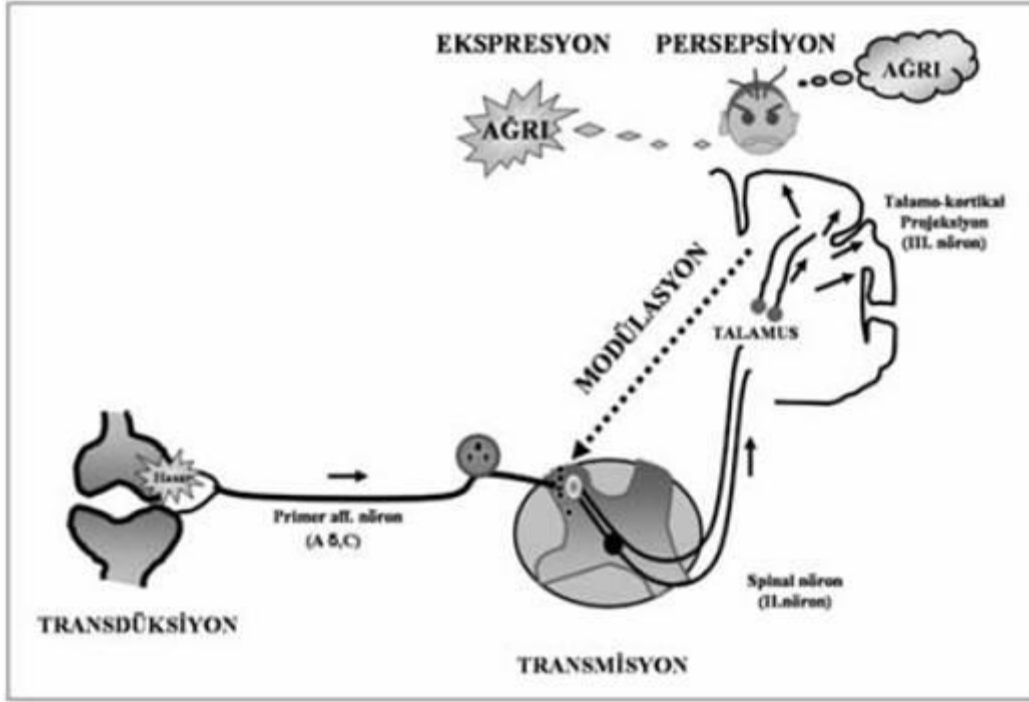
Şekil 1. Nosiseptif ağrının iletimi

(http://www.mhprofessional.com/downloads/products/007147899X/007147899X_chap062.pdf, 2013' den uyarlanmıştır)

Periferdeki bir uyarının ağrı olarak merkeze ulaşmasında bazı faktörler rol oynar. Bunlar; (şekil 2)

1. Transdüksiyon: Periferde nosiseptörler tarafından algılanan ağrı sayesinde ortaya çıkar (Holmes, 2006). Bir enerji şeklinin başka bir enerji şekline dönüşmesi durumudur. Örneğin; hissedilen her soğuk veya mekanik uyarın ağrılı değildir. Soğuk veya mekanik uyarının ağrılı duruma geçmesi için soğukluk derecesinin düşmesi veya mekanik şiddetin artması gerekmektedir. Nosiseptörler bu şekilde duyarlı hale geçerek ağrıya neden olurlar (Erdine, 2000).

2. Transmisyon: Nosiseptörler tarafından alınan ağrı bilgisinin daha üst merkezlere taşınması olayıdır (Erdine, 2000). Nosiseptif impulslar üst merkeze A-delta ve C lifleriyle taşınırlar. A-delta lifleri miyelinli, C lifleri ise miyelinsizdir. Bu yüzden A-delta lifleri C liflerinden daha hızlıdır. A-delta liflerinin uyarılmasıyla keskin ve batıcı bir ağrı oluşurken C lifleri ise gecikmiş yanıcı bir ağrı oluşturur. A-delta ve C lifleri yalnızca deri ve deri altı yapıların değil viseral organların uyarılarını da taşımaktadır (Kandel ve Schwartz, 1991; Cross, 1994).



Şekil 2. Ağrı oluşum mekanizması (Erdine, 2003)

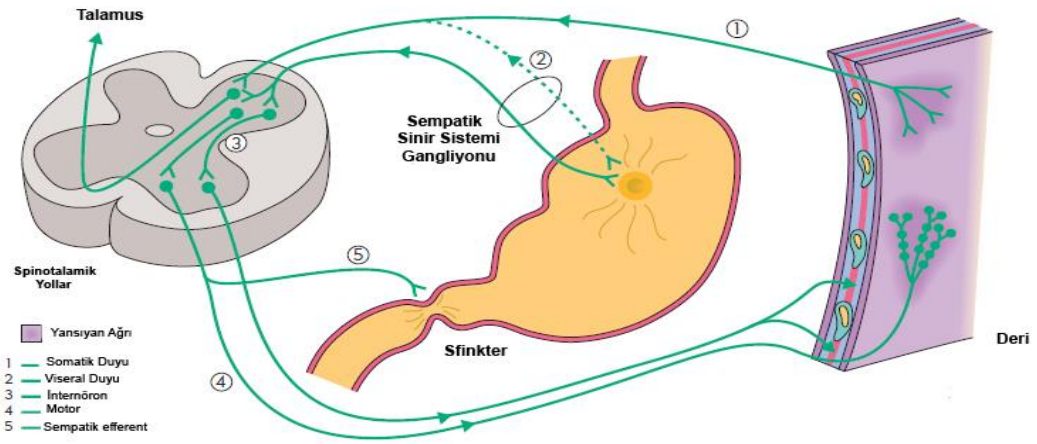
3. Modülasyon: Genellikle omurilik seviyesinde meydana gelen bir olaydır. 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen kapı kontrol teorisinden önce spinal kord sadece bir ara durak olarak kabul edilirdi. Bu teori ile ağrılı uyarının omurilikte ciddi bir engel ile karşılaştığı ortaya çıkmıştır. Ağrılı uyarın spinal kord'da değişime uğramakta ve bu değişim sonucu üst merkezlere iletilmektedir (Erdine, 2000).

4. Persepsiyon: Omurilikten çıkan uyarının çıkan yollar aracılığı ile üst merkezlere iletilip ağrının algılanması olayıdır. Bu yollar spinotalamik, spinoretiküler ve spinomezensefalik yoldur (Erdine, 2000).

Viseral ağrının mekanizmasıyla ilgili 2 teori öne sürülmüştür;

Birinci teoride; viseral ağrı da somatik ağrı tanımlamasında kullanılan nosiseptörlerle innerve olmaktadır. İç organları innerve eden duyuşal reseptörlerin 2 farklı tipi vardır. 1. sınıf reseptörler doğal uyarınlara karşı yüksek derecede eşişe sahiptir. Kalp, damar, akciğer ve solunum yolları, yemek borusu, safra sistemi, ince barsak, kolon, üreter, mesane ve uterusu buldukları tespit edilmiştir. 2. sınıf reseptörler ise doğal uyarınlara karşı düşük derecede eşişe sahiptir. Bu reseptörler homojen dağılırlar. Düşük frekansta normal sinyaller oluştururken yüksek frekansta ağrı sinyalleri oluşturur. Kalp, özofagus, kolon, mesane ve testiste buldukları tespit edilmiştir.

İkinci teoride ise; iltihap varlığında aktif hale geçen afferent liflerin iç organlarda afferent innervasyonu oluşturması savunulmaktadır. Bu teoriye göre sessiz nosiseptörler viseral afferent liflerden işlevsel olarak farklıdır ve çoğunlukla doku yaralanması ve inflamasyon gibi uyarılarla ilgilidir. Bu yeni sınıf duyuşal reseptörler kronik viseral ağrının sinyalizasyonuna, spinal reflekslerin uzun vadeli değişikliklerine ve iç organların otonomik kontrolünün bozulmasına katkıda bulunmaktadır (Cervero ve Laird, 1999) (şekil 3).



Şekil.3:Viseral ağrı mekanizması (Hudspith ve ark., 2006' dan uyarlanmıştır)

Sessiz nosiseptörler viseral ağrıda klinik öneme sahip olmasına karşın sayısal üstünlüğü tartışmalıdır. Kolon ve mesanedeki sessiz viseral afferentlerin toplam afferent innervasyonunun %80-90'ına karşılık geldiği düşünülmesine karşın bunun %40-45'i geçmediği kanıtlanmıştır. Normal şartlar altında viseral nosiseptörler kolay uyarılabilir değildir. Bu nedenle inflamasyon ya da yaralanmadan sonra iç organlardaki aktivasyona yanıt olarak oluşan deşarjlar süre ve büyüklük bakımından akut hasar sonrasında oluşandan daha fazla olur (Cervero ve Laird, 1999).

2.3.1. Ağrının İletimi

C Lifleri: Miyelinsiz liflerdir. Uzunlukları 0,23-1,5 μm arasında değişmektedir. Kimyasal, termal ve mekanik uyarılara yanıt vermektedir. Birden fazla biçimde uyarılmaları nedeniyle polimodal lifler olarak bilinmektedirler. İletim hızı 2,5 m/s'den küçüktür (Schofield ve Drago, 2005).

A-delta Lifleri: 1,5-2 μm uzunlukta, miyelinli hızlı tepkili nöronlar olmakla birlikte iletimleri de oldukça hızlıdır. İletim hızı 2 m/s'den büyüktür. İyi lokalize, keskin, baticı ve güçlü ağrılardan sorumludurlar. A-delta lifleri, C lifleriyle benzer görev üstlenmektedirler. Fakat A-delta lifleri sadece termal ve mekanik uyarılara karşı duyarlıdır ve daha hızlı tepki verirler. İlk ağrı hissi A-delta lifleri aracılığıyla olur, devamında ise C lifleri tarafından iletilir. A-delta ve C lifleri deride çok sayıda bulunur. Fakat C lifleri iç organlar, kaslar ve viserlerde daha baskındır. Her iki lif de omuriliğin dorsal boynuzu içindeki nöronlarla sinaps yaparak beyne ulaşırlar (Schofield ve Drago, 2005).

Dorsal Boynuz Mekanizması

A-delta ve C lifleri dorsal boynuzda spinal korddan girerler. Dorsal boynuz kökleri katmanlı bir yapıya sahiptir (Schofield ve Drago, 2005). Bunlardan en yüzeysel lamina I'dir ve dorsal boynuz lamina VI'ya kadar uzanır. Miyelinsiz C lif nosiseptörleri lamina II'de sonlanmaktadır. Kısa miyelinli A-delta lifleri ise lamina I'de sonlanmaktadır. Hafif dokunuş ve titreşim gibi zararlı olmayan uyarıları ileten düşük eşikli geniş lifli mekanoreseptörler lamina III ve IV'de son bulur. Dorsal boynuzda bilgi iletimi dorsal boynuz nöronları olarak bilinen 2. sıra nöronlar ile gerçekleştirilir. Bunlar nosiseptif spesifik nöronlar ve geniş dinamik alan nöronlarıdır. Bu nöronlar dorsal boynuzda diferansiyel dağılım ve afferent giriş için farklı yanıt özelliklerine sahiptir (Hudspith ve ark., 2006).

a) Nosiseptif spesifik nöronlar: Lamina I'de lokalize olmuşlardır. Yüksek eşikli ve zarar verici uyarılara selektif olarak yanıt verirler. Alıcı hedefler genelde küçüktür ve deri ile kaslardan oluşur (Aydın, 2002; Hudspith ve ark., 2006).

b) Geniş dinamik alan nöronları (wide dynamic range) (WDR): Lamina V ve çevresinde lokalize olmuşlardır. Nosiseptif nöronların yaklaşık %20'si lamina I ve II'de bulunmaktadır. WDR nöronları zararlı ve zararsız uyarılara yanıt verirler. A-delta lifleri içermektedirler. Zararsız seviyedeki dokunsal uyarıda ağrı sinyali oluşturmaz. Uyarı takiben nöron aktivitesi eşik seviyesini aşarsa zararlı olmayan dokunsal uyarı ağırlı olarak algılanır ve allodiniye sebep olur (Hudspith ve ark., 2006).

2.3.2. Nosisepsiyonun Algılanmasında Rol Alan Düzenleyiciler

Santral uyarılmada P maddesi (SP), glutamat, bradikinin, serotonin, nörokinin A, gama amino butirik asit (GABA), kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) gibi nörotransmitterlerin salıverilmesi önemli rol oynar. Bu transmitterler primer afferent liflerin dorsal boynuz sonlanmalarında pre-post sinaptik etki oluştururlar. Sensitizasyon, primer afferent input sonucu presinaptik SP, glutamat ve CGRP salgılanmasıyla birlikte başlar. Postsinaptik membranda glutamat; AMPA reseptörlerine, SP ise nörokinin reseptörlerine bağlanarak intraselüler Ca^{++} iyonlarının salıverilmesini sağlar. Ca^{++} ise proteinkinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit (NO) sentetaz aktivasyonuna ve erken gen indüksiyonuna neden olur. Protein kinaz C, NMDA reseptörünü fosforilize ederek Mg^{++} blokajını sürekli olarak kaldırır. Artan fosfolipaz C, prostaglandin (PG)'lerin artmasına yol açarak nosiseptif duyarlılığı ve lokal dolaşımda vazodilatasyonu artırır. Böylece sekonder hiperaljeziye neden olabilir (Attal ve Bouhassira, 1999; Serra, 1999; Baron, 2000).

2.4. İnen ve Çıkan Ağrı Yolakları

2.4.1. Çıkan (Asendan) Yol

1-Spinotalamik yol: Anterolateral sistemde bulunan direk ağrı yolağıdır. Dorsal boynuzda lamina I ve II'nin primer afferent uçlarından yükselir. Spinotalamik sistem kökenli hücreler lamina I ve IV-VI'da ağırlıklı olarak bulunur. Sadece nosiseptif uyarılar değil termal ve dokusal uyarılar da anterolateral sistemden geçerek talamusun kontralateral ventral posterior çekirdeğinde sonlanır. Spinotalamik yol anatomik olarak 2 farklı bölgeden oluşur. Lateral spinotalamik yol ve çok ufak olan anterior spinotalamik yoldur. Lateral spinotalamik yol nosiseptif ve termal uyarıları iletirken anteropspinotalamik yol ise dokusal uyarıları iletmektedir. Dolayısıyla anterior ve lateral spinotalamik yolların ikisi birlikte nosiseptif, termal ve dokusal uyarıları beynin üst merkezine iletirler (Hudspith ve ark., 2006; Patestas ve Gartner, 2006; Macintyre ve ark., 2010).

2-Spinoretiküler yol: Nosiseptif, termal ve dokusal uyarıları talamusa indirekt olarak ulaştırır. Spinoretiküler sistem hücreleri dorsal boynuzun derin katmanlarına ve ventral boynuzun ise lamina VII ve VIII bölgelerine yerleşmiştir. Spinoretiküler yol bilgiyi beyin sapına bilateral olarak iletir, uyarılma ve uyanıklık sağlamada görevli bölgedir. Böylece yaralanma gibi zararlı uyarılar sonrasında organizmayı uyarır. Retiküler yapıya gelen uyarıdan sonra retikülotalamik lifler yoluyla talamustaki intralaminar çekirdeklere

bilateral olarak uzanır (Hudspith ve ark., 2006; Patestas ve Gartner, 2006; Macintyre ve ark., 2010)

3-Spinomezensefalik yol: Spinomezensefalik kökenli hücreler ağırlıklı olarak dorsal boynuzun lamina I ve IV-VI bölgelerinde bulunur. Periakuaduktal gri madde ve beyin sapındaki rafe çekirdeğinde sonlanır. Ağrının emosyonel bileşiminde spinomezensefalik lifler önemli rol oynamaktadır (Hudspith ve ark., 2006; Patestas ve Gartner, 2006; Macintyre ve ark., 2010).

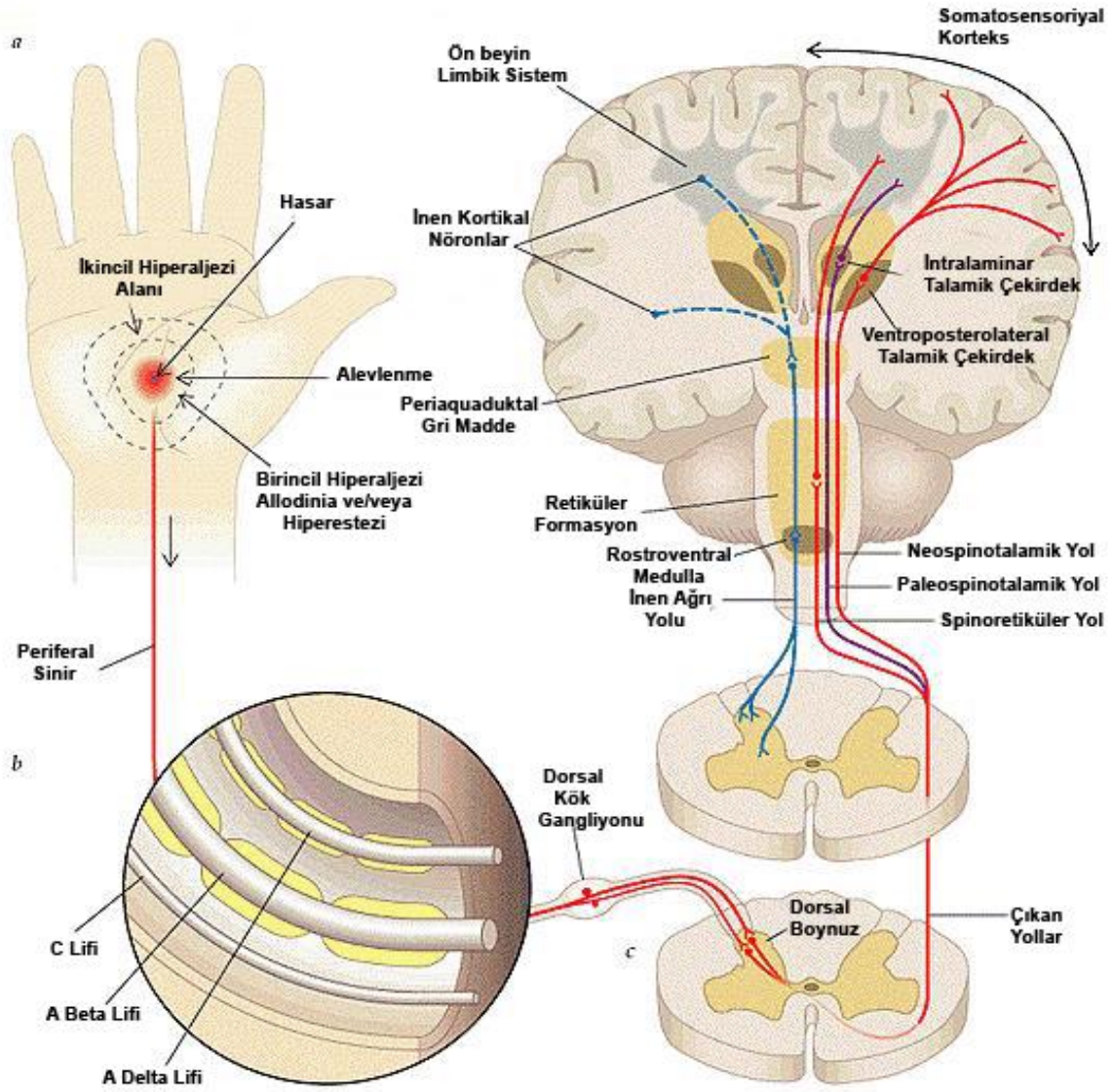
4-Spinotektal yol: Superior kollikulusun derin katmanlarında sonlanır. Periferden aldığı uyarıyı superior kollikulus'a ulaştırır (Patestas ve Gartner, 2006).

5-Spinohipotalamik yol: Spinohipotalamik lifler hipotalamusta nöronlarla sinaps yapar. Bu yolak nosisepsiyona otonomik ve refleks yanıtları verir (Patestas ve Gartner, 2006).

6-Spinolimbik yol: Bilgiyi spinoretiküler yol aracılığıyla beyin sapından çıkararak medial talamusa, hipotalamusa ve diğer limbik sistem yapılarına iletir (Hudspith ve ark., 2006).

7-Spinoservikotalamik yol: Lateral funikulusun dorsalinden çıkan ve spinal dorsal boynuzda lamina IV'den köken alan hücrelere sahip olan nöronlardan oluşur. Lifler C1 ve C2 düzeyini geçmeden önce lateral servikal nükleusta son bulur (Hudspith ve ark., 2006).

8-Postsinaptik dorsal kolon yolu: Dorsal kolon yolu lifleri dorsal boynuzda lamina III'den köken alır. Dorsal kolonların genellikle titreşim, propriosepsiyon ve dokunma gibi zararsız duyular ile ilgili bilgileri iletmekle görevli olduğu kabul görmüştür. Dorsal kolonun uyarılması normalde ağrının aksine titreşim duyusunun algılanmasını sağlar (Hudspith ve ark., 2006) (şekil 4).



Şekil 4. İnen ve çıkan ağrı yolağı (www.medscape.com., 2013' den uyarlanmıştır)

2.4.2. İnen (Desendan) Yol

Beyindeki retiküler formasyonu terk eden lifler inen liflerdir. Substantia gelatinosa içindeki internöronlarla sinaps yaparlar. Periferel sinirlerden gelen iletileri düzenlerler. Böylece nosiseptörlerden spinal kord yoluyla yukarı yollanan mesajlar üzerinde bir filtre ve parsiyel inhibitör rol oynar. İnen sinir lifleri retiküler formasyon içindeki periaquaduktal gri maddeden (PAG) köken alır.

İmpuls spinal korddaki dorsolateral alanın alt kısmına geçerek spinal kordun substantia gelatinosa liflerindeki internöronlar ve taşıyıcı nöronlarla birlikte bağlantı kurar. İnen yollarda serotonin en önemli nörotransmitterdir. İnen ağrı yolağında endorfin,

enkefalin ve dinorfin gibi endojen opioidler ve noradrenalin (Schofield ve Drago, 2005) önemli rol oynar. Aynı zamanda inhibitör aminoasitler (GABA-glisin), purinler (adenosin) ve inhibitör nöropeptitler (galanin, nöropeptit-Y) görev alır (Matthews ve Dickenson, 2004).

İnen ağrı yolağındaki mekanizmalar 3 başlık altında incelenir:

1.Spinal inhibisyon: Spinal kordun dorsal boynuzunda presinaptik internöronlar ile olur. Spinal inhibitör internöronların aktive olması primer afferent nöronun aktive olması ile başlar. GABA, opioid peptitler ve glisin bu sistemde görev alan nörotransmitterlerdir. Bu internöronlar presinaptik olarak spinal kordun dorsal boynuzunda primer afferent nöronun santral ucundan eksitator nörotransmitterlerin sinaptik boşluğa salınmasını engellerler (Beaulieu ve Rice, 2003).

2.Supraspinal inhibisyon: Bu sistem orta beyinde periakvaduktal gri madde (PAG) ve lokus seruleus (LS)' tan köken alır. PAG rostral yapılardan inhibe edici impulsları almakla birlikte spinal kordun arka boynuzuna inen inhibe edici impulsları gönderir. PAG'dan spinal korda inen serotonerjik lifler medullada nukleus rafe magna (NRM) uğrayarak arka boynuzda inerler ve lamina-I, II ve V'de son bulurlar. PAG'ın ventrolateral bölümünden köken alan nöronlar opioid sistem ile dorsal bölümünden köken alan nöronlar ise non-opioid sistem ile ilişkilendirilmektedir. LS'den köken alan nöronlar ise noradrenerjiktirler, medullada nukleus retikularis gigante sellularisten (NRGS) geçerek spinal korda inerler. Bu sistemin nöronları (PAG ve LS) dorsolateral funikulus içinde arka boynuzda inerler. Bu nörotransmitterler 5-hidroksitriptamin (5-HT) ve opioid peptitlerdir (Aida ve Shimoji, 2003).

3.Periferik inhibisyon: İmmün sistem ve sensoryal nöron etkileşimi ile gerçekleşir (Rittner ve ark., 2001). İnflamasyonun erken evresinde proinflamatuvar sitokinleri açığa çıkaran immün hücreler geç evrede analjezik mediatörler üretir ve böylece analjeziye katkıda bulunur. Opioid peptitler, antiinflamatuvar sitokinler ve somatostatin bu sistemin mediatörleridir. Antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-3) proinflamatuvar sitokinlerin üretim ve salınmalarını inhibe eder ve siklooksijenaz (COX) enzim ürünlerinin, sempatik aminlerin, lökotrien B₄'ün (LB₄) azalmasını sağlayarak inflamasyonu kısmi olarak engellerler. Böylece periferik analjezi oluştururlar (Machelska ve Stein, 2000; Machelska ve Stein, 2002).

2.5. Non-Steroidal Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkili NSAİİ'ler günümüzde sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Genellikle semptomatik etkili, kısmen de tedavi edicidirler. NSAİİ'lerin birçoğu analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilerin tümünü gösterir. Bazıları ise sadece analjezik ve antipiretik etkilidir. NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etkileri glukokortikoidlere göre zayıftır. Analjezik etkileri de narkotik (opioid) analjeziklere göre genellikle zayıftır ancak; sedasyon, bilinç bulanıklığı, solunum depresyonu gibi yan tesirlerinin bulunmaması ağrılı durumlarda tercih edilmelerinde önemli rol oynar. Homeostazda önemli fonksiyon gören siklooksijenaz-1 (COX-1)'i ve inflamasyon sırasında indüklenen siklooksijenaz-2 (COX-2)'yi inhibe ederler. Mide-barsak, böbrekler, trombositler üzerindeki olumsuz yan tesirleri COX-1 inhibisyonuna, antiinflamatuvar etkileri COX-2 inhibisyonuna bağlıdır. Bu nedenle, teorik olarak iyi bir NSAİİ'nin COX-2/COX-1 inhibitör etkinlik oranı yüksek olmalıdır (Kayaalp, 2012).

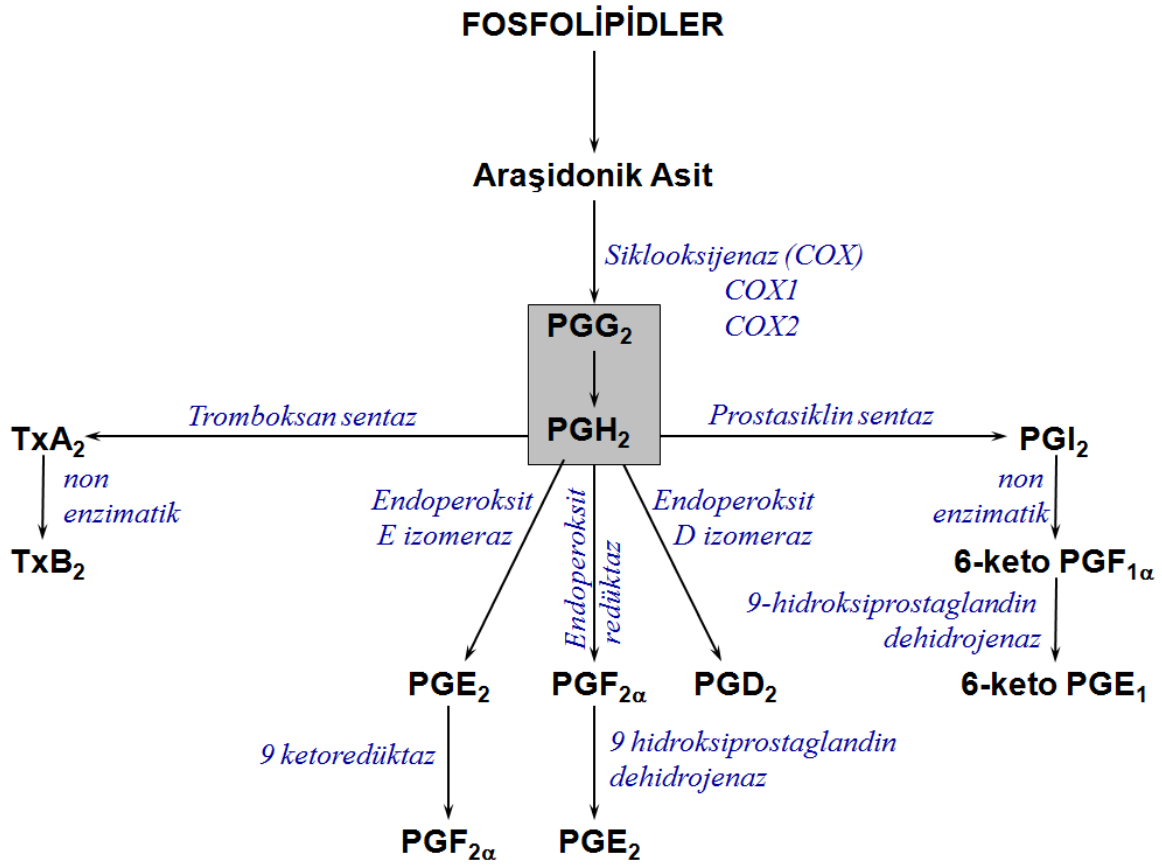
Mevcut geleneksel NSAİİ'lerin çoğu genelde siklooksijenazlar adıyla bilinen prostoglandin G/H sentaz enzimlerini inhibe ederek etki gösterir. COX-2 enziminin inhibisyonunun NSAİİ'lerin antipiretik, analjezik ve antiinflamatuvar etkilerine büyük ölçüde aracılık ettiği düşünülmektedir. Fakat COX-1'in eş zamanlı inhibisyonu gastrointestinal kanaldaki istenmeyen etkilerin tümünden olmasa dahi büyük bölümünden sorumludur (Burke ve ark., 2009).

2.5.1. NSAİİ'lerin etki mekanizmaları ve terapötik etkileri

NSAİİ'lerin yüksek konsantrasyonlarda; süperoksit radikallerinin üretimini azalttığı, apoptozu indüklediği, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe ettiği, Nitrik oksit sentazı (NOS) azalttığı, proinflamatuvar sitokinleri azalttığı, lenfosit aktivitesini modifiye ettiği ve hücre membran fonksiyonlarını değiştirdiği bilinmektedir (Kayaalp, 2012).

NSAİİ'lerin başlıca terapötik etkileri prostaglandin üretimini inhibe etmelerinden ileri gelmektedir. Prostaglandin sentezi yolağındaki ilk enzim prostaglandin G/H sentazdır, aynı zamanda siklooksijenaz (COX) adıyla da bilinmektedir. Bu enzim araşidonik asidi kararsız ara ürünler olan PGG₂ ve PGH₂'ye dönüştürür ve tromboksan A₂ (TXA₂) ve çeşitli prostaglandinlerin üretilmesine yol açar (şekil 5). Aspirin ve diğer NSAİİ'lerin terapötik dozları prostaglandin biyosentezini azaltır ve bu ilaçların siklooksijenaz

inhibisyonu ile antiinflamatuvar etkililikleri arasında oldukça güçlü bir ilişki bulunmaktadır (Burke ve ark., 2009; Kayaalp, 2012).



Şekil 5. Prostaglandin sentezi (Kayaalp, 2012)

NSAİ'ler son yüzyılda çok kullanılan ilaçlar olmalarına rağmen 1971 yılında COX enziminin yapısı tanımlanana kadar mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. 1990 yılına kadar siklooksijenazın tek tipinin olduğu düşünülmüş, hızla ilerleyen çalışmalar ve moleküler teknoloji imkanlarının artmasıyla siklooksijenazın konstitütif ve indüklenebilir tip olmak üzere 2 tipinin olduğu ortaya çıkmıştır. Konstitütif siklooksijenaza COX-1, indüklenebilir siklooksijenaza ise COX-2 adı verilmiştir. Aynı zamanda son yıllarda mekanizması tam olarak aydınlatılamasa da COX-1'in varyantı olan COX-3 keşfedilmiştir. COX-1 ve COX-2 aynı reaksiyonları katalize etse de farklı yapı ve reaksiyonlara sahiptir.

COX-1 genellikle dokularda koruyucu etki gösterip böbrek ve GİS'de trombosit agregasyonu ve homeostazis gibi fizyolojik koruyucu fonksiyonların düzenlenmesinde etkilidir. COX-2 enzimi ise bunların tersi etki yapmaktadır. COX-1 tromboksan A₂ (TXA₂)

sentezinde görev almakla birlikte gastrik mukozal korunmada önemli rol oynar. COX-2 ise prostaglandin I₂ (prostasiklin) sentezinde rol oynar. Sitokinler, büyüme faktörleri, tümör nekroz ajanlar, bakteriyel endotoksin gibi proinflamatuvar stimulanlar inflamasyonlu hücrelerdeki yanıtlarıyla hızlıca COX-2'nin ekspresyonuna neden olurlar. COX-2 ürünü PG'ler inflamatuvar reaksiyonlarda major rol oynar ve kızarıklık, ateş, şişlik, ağrı ve fonksiyon kaybı gibi karakteristik inflamatuvar yanıtlardan sorumludurlar (Gençbay, 2004; Rao ve Knaus, 2008; Gökşen ve Kelekçi, 2010).

Simmons ve arkadaşları 2002 yılında üçüncü bir izoform olan COX-3'ü keşfetmişlerdir. Bu araştırmacılar köpeklerde yaptıkları çalışmalarda COX-3'ün, COX-1'in varyantı olduğunu göstermişlerdir (Gençbay, 2004; Rao ve Knaus, 2008; Gökşen ve Kelekçi, 2010). COX-3 mRNA' sı bir çok nöronal doku, aort, kalp ve böbrekten izole edilmiştir (Hersh ve ark., 2005). COX-3 diğer COX enzimleriyle güçlü bir benzerlik gösterir. Proinflamatuvar kimyasal madde üreten bu enzimin inhibe edilmesinde parasetamol merkezi bir rol oynamaktadır ve beyindeki prostaglandin E2 konsantrasyonunu azaltmaktadır. COX-3'ün inhibe edilmesiyle birlikte hipotalamustaki prostaglandin E2 sentezi güçlü bir şekilde inaktive edilir. COX-3'ün ısı düzenlemesindeki rolü henüz aydınlatılamamıştır (Botting, 2003; Anderson, 2008).

Aspirin ve NSAİİ'ler COX enzimlerini ve prostaglandin üretimini inhibe ederken araşidonik asit metabolizmasının lipooksijenaz yolağını inhibe etmezler ve dolayısıyla lökotrienlerin oluşumunu baskılamazlar. Glukokortikoidler COX-2'nin indüklenmiş ekspresyonunu ve buna bağlı olarak COX-2'nin aracılık ettiği prostaglandin üretimini baskırlar. Aynı zamanda hücre membranından araşidonik asidi serbestleştiren fosfolipaz A2'nin etkisini de inhibe ederler.

Aspirin COX-1 ve COX-2'yi kovalent şekilde modifiye ederek siklooksijenaz aktivitesini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Bu tüm NSAİİ'lerden önemli bir farkıdır çünkü aspirinin etkilerinin süresi siklooksijenazların farklı hedef dokulardaki yenilenme hızıyla ilişkilidir. Aspirin dışındaki NSAİİ'lerin etki süresi daha çok ilaç dağılımının zamana göre değişimiyle doğru orantılıdır. Enzim yenilenmesinin aspirinin etkisinin kaybolmasındaki önemi nukleusu bulunmayan ve bu nedenle protein sentezi kapasitesi çok sınırlı olan trombositlerde en belirgindir. Dolayısıyla trombositteki COX-1'in inhibisyonunun sonuçları trombositin yaşamı boyunca devam eder (Burke ve ark., 2009; Kayaalp, 2012).

a. Analjezik etki:

Hemen hemen tüm NSAİİ'lerin analjezik etkileri bulunmaktadır ve antiinflamatuvar etki için gerekli dozlardan daha düşük dozlarda analjezik etki gözlenebilmektedir. Analjezik etkinin daha çok santral etkili olan narkotiklerin aksine periferik mekanizmalarla gerçekleştiği düşünülmektedir.

Her ne kadar maksimum etkileri genellikle opioidlerinkinden çok daha az olsa da NSAİİ'ler opioidlerin solunum depresyonu ve fiziksel bağımlılık gibi istenmeyen etkilerine sahip değildirler. Kronik postoperatif ağrı ve inflamasyondan kaynaklanan ağrı NSAİİ'lerle kontrol altına alınabilmektedir (Tan, 2005; Burke ve ark., 2009).

b. Antipiretik etki:

Antipiretik ilaçlar vücut sıcaklığını düşürerek normale döndürürler. Normal vücut sıcaklığını düşürmezler. Güneş çarpması ve diğer nedenlere bağlı hipertermilerde etkisizdirler. Vücut sıcaklığının düzenlenmesi hipotalamusta preoptik bölgede bulunan termoregülatör merkez tarafından yapılır. Etken enfeksiyon olsun veya olmasın ateşin gelişmesi ve özellikleri aynıdır. Bu durum enfeksiyon olgularında merkezi etkileyen asıl uyarının mikroorganizmaların salgıladıkları endojen pirojen olduğunu göstermektedir (Kayaalp, 2012).

Ateş, enfeksiyonu yansıtır olabilir ya da doku hasarı, inflamasyon, greft reddi veya maligniteden ileri gelebilir. Bu hastalıkların hepsi interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, interferonlar ve tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) gibi sitokinlerin oluşumunu artırır. Sitokinler ventrikül çevresindeki organlarda ve preoptik hipotalamik alana komşu bölgelerde PGE2 sentezini artırır. PGE2, siklik adenosin monofosfatı (cAMP) artırır ve ısı üretimini artırıp ısı kaybını azaltarak hipotalamusun vücut ısısını artırmasını tetikler. Aspirin ve NSAİİ'ler PGE2 sentezini inhibe ederek bu yanıtı baskılar (Burke ve ark., 2009).

c. Antiinflamatuvar etki:

NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etkilerinde farklı mekanizmalar rol oynamaktadır (http://www.ctf.edu.tr/farma/onersuzer/pdf/tr/23_NSAI_ilaclar.pdf, 2013).

Bunlar;

- 1- İnflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarını ve çoğalmalarını baskılamak.
- 2- Lizozomal enzim salınımını azaltmak, iltihap hücrelerinde lizozom zarını stabilize etmek.
- 3- Kompleman sisteminin aktivasyonunu inhibe etmek.
- 4- Serbest oksijen radikallerini inhibe etmek.
- 5- Kininlerin aktivite ve artışını baskılamak, serotonin salınımını azaltmak.
- 6- Proteoglikan sentezini azaltmak,
- 7- Lenfosit transformasyonu ve DNA sentezini azaltmak.
- 8- Plazma proteinlerinden antiinflamatuvar etkili peptit oluşturmak.
- 9- Nötrofil agregasyonu ve aktivasyonu için gerekli olan sinyalleri inhibe etmek.
- 10- Granülosit-monosit migrasyon ve fagositozunu inhibe etmek.
- 11- Hücre membranında fosfolipaz-C aktivitesini inhibe etmek

2.5.2. NSAİİ'lerin sınıflandırılması

NSAİİ'ler kimyasal yapılarına,yarılanma ömürlerine ve COX selektivitelerine göre tablo 2, 3 ve 4'te sınıflandırılmaktadır.

Tablo 2. NSAİİ'lerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması (Kayaalp, 2012)

SINIF	JENERİK ADI
Salisilatlar	Asetil salisilat,Nonasetil salisilat
Para-aminofenol türevleri	Parasetamol(asetaminofen)
Pirazolon türevleri	Aminopirin,Propifenazon,Metamizol sodyum,Fenilbutazon,Oksifenbutazon
Profenler(Fenilpropionik asit türevleri)	İbuprofen,Naproksen,Fenbufen,Ketoprofen,Tiaprofenik asid,Pranoprofen,Oksaprozin
Fenil Asedik Asid Türevleri	Diklofenak Sodyum,Nabumeton
İndol Asedik Asid Türevleri	İndometasin,Tolmetin,Ketorolak Trometamol,Sulindak
Fenamik Asid Türevleri	MefenamikAsid,Meklofenemat,Flufenamik Asid,Etofenemat,Tolfenamik Asid
Oksikamlar(Enolik Asid Türevleri)	Piroksikam,Tenoksikam,Lornoksikam, Meloksikam
COX-2 İnhibitörleri	Etorikoksib,Lumirakoksib,Rofekoksib, Selekoksisib,Valdekoksib,Etodolak,Nimesulid

Tablo 3. NSAİİ'lerin yarılanma ömürlerine göre sınıflandırılması

Kısa Yarı Ömürlüler	Uzun Yarı Ömürlüler
Yarılanma ömrü < 6 saat	Yarılanma ömrü > 10 saat
Aspirin, diklofenak, etodolak, ibuprofen, flurbiprofen, indometazin, ketoprofen, tolmetin, mefenamik asit, flufenamik asit, meklofenomat, fenoprofen, asetaminofen	Diflinusal, nabumeton, naproksen, piroksikam, oksaprozin, tenoksikam, tenidap, fenilbutazon, azapropazon, sulindak

Tablo 4. NSAİİ'lerin COX selektivitelere göre sınıflandırılması (Burke ve ark., 2009; Kayaalp, 2012)

Özgül COX-1 İnhibitörleri	Özgül COX-2 İnhibitörleri	Görece Selektif COX-2 İnhibitörleri	Nonselektif COX İnhibitörleri
Asetilsalisilik asit İndometazin Sulindak Proksikam	Selekoksib Lumirakoksib Etorikoksib Valdekoksisib	Meloksikam Etodolak	Parasetamol Metamizol sodyum, Deksketoprofen Naproksen Diklofenak İbuprofen

2.5.3. NSAİİ'lerin endikasyonları

Romatoid artrit, ankilozan spondilit, dejeneratif eklem hastalıkları ve yumuşak doku bozuklukları, cilt veya tırnak psöriyazisi olgularının bir kısmında gelişen ve romatoid artrite benzeyen eklem belirtileri ile kendini gösteren artropati, reiter sendromu, romatik ateş, eklem dışı romatizmalar, tümörlerin kemiğe metastazına bağlı kemik ve eklem ağrıları, baş ağrısı, diş ağrısı, dismenore ve postoperatif ağrıların semptomatik tedavisinde, kardiyovasküler hastalıklar (aspirin), genitoüriner hastalıklar, göz ameliyatları, migren ve kolorektal kanserin profilaksisinde NSAİİ'ler etki göstermektedir (Kayaalp, 2012).

2.5.4. NSAİİ'lerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri

NSAİİ'lerin çoğu gastrointestinal kanaldan hızlı bir şekilde tamamen emilir ve 1-4 saat içinde doruk konsantrasyona ulaşır. Aspirin presistemik dolaşıma ulaştığı dakikalar içinde trombositleri asetilemeye başlar. Tokluk durumu doruk konsantrasyonu etkilemeksizin emilimi geciktirme eğilimi gösterir. NSAİİ'lerin çoğu büyük oranda proteine bağlanırlar (%95-99) ve karaciğerde metabolize edilerek böbreklerden atılırlar.

NSAİİ'lerin ileri karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde kullanılmamaları tavsiye edilmektedir (Burke ve ark., 2009).

2.5.5. İlaç Etkileşimleri

Askorbik asit, amonyum klorür, fenilbutazon, probenesid, p-aminobenzoik asit ve sülfipirazon aspirinin toksik etkilerini artırmakla beraber antasitler ve kortikosteroidler aspirinin etkinliğini azaltmaktadırlar. Fenilbutazon; oral antikoagülanlar, oral hipoglisemikler ve sülfonamidler ile etkileşir. Tiroid fonksiyon testlerini bozabilir. Karaciğer enzimleri veya karma fonksiyonlu oksidazların indüksiyonu ile diğer aktif ürünlerin metabolize olmasını sağlar. Fenilbutazon insülinin etkilerini artırabilmektedir.

İbuprofen ve naproksen; furosemidin diüretik, natriüretik etkilerini ve β blokörler, tiazidler ve kaptoprilin antihipertansif etkilerini renal prostaglandin sentezini inhibe ederek azaltabilirler (Abacıoğlu, 2000).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 30.05.2011 tarih ve HADYEK/42 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra deneylere başlanmıştır.

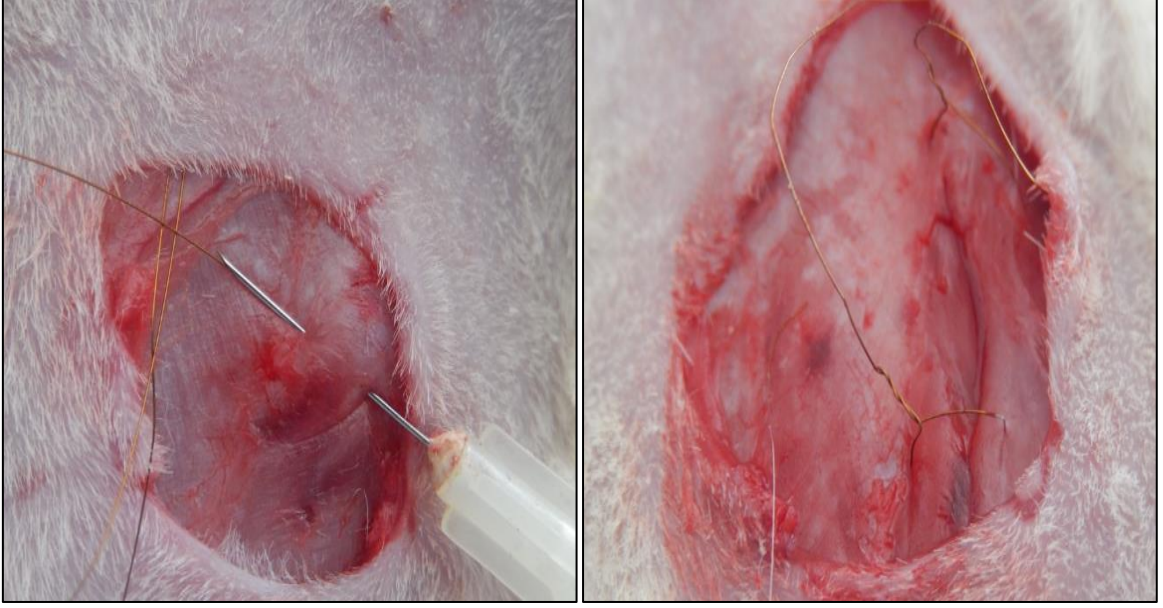
3.1. Hayvanlar

Çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Araştırma Laboratuvarlarında yetiştirilen, ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen, standart yem ve çeşme suyu ile beslenen, sıcaklığı sabit 12 saat gece 12 saat gündüz ortamında tutulan, erkek Sprague Dawley sıçanlar kullanıldı. Çalışmalar Helsinki Deklarasyonu'na ve "Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IAPS)"nin öngördüğü etik kurallara uygun olarak gerçekleştirildi.

3.2. Cerrahi Yöntem

3.2.1. Elektrotların Yerleştirilmesi

Sıçanlara ketamin (50 mg/kg, i.p) ve klorpromazin (25 mg/kg, i.p) ile anestezi uygulandı. Orta abdominal sol lateral bölgeye çapraz olarak kesi atıldı, ardından diseksiyon yapılarak sol eksternal abdominal kas görünür hale getirildi. Elektromiyografik (EMG) aktivitenin kaydedilmesi amacıyla 80 µm çapındaki iki adet bipolar nikel-krom tel elektrot (Driver-Harris, Cedex, Fransa) ucundaki yalıtımın sıyrılmasından sonra eksternal oblik kasa inguinal ligamantın hemen üstünde kalacak şekilde, 0,5-1 cm aralıklarla paralel şekilde yerleştirildi. Küçük bir fişe lehimlenen elektrotların diğer ucu cilt altından ilerletilerek sıçan ense kısmına ağızlaştırıldı ve kafatası kemiğine implante edilen vidaların arasında kalacak şekilde akrilik jel ile dondurulup sabitlendi (şekil 6).



(a)

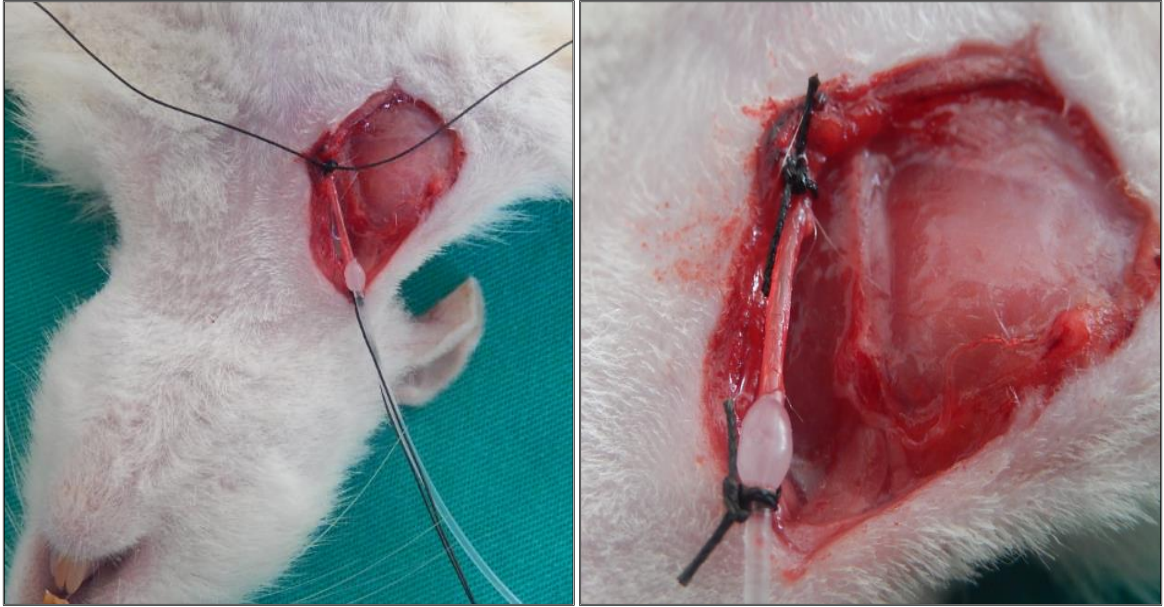


(b)

Şekil 6. a. Elektrotların karın içindeki görünümü, **b.** Elektrotların kafatasına sabitlenmiş görünümü

3.2.2. İnvtravenöz kalıcı kateterlerin yerleştirilmesi

İnvtravenöz uygulamalar için, 20 G ve 50 G (Gauge) polietilen (PE) tüplerden (Becton Dickinson, ABD) hazırlanan kateterler kullanıldı. Cerrahi hazırlıktan sonra sağ ön boyun cilt kısmı; orta hattın yaklaşık 0,5 cm sağından başlanarak yaklaşık 1-1,5 cm kesi atıldı. Cilt altı dokular diseksiyonla açılarak eksternal jüguler venin görünmesi sağlandı. Etrafını saran bağ dokusu ve diğer yapılar temizlenerek jüguler venin yaklaşık 1-1,5 cm'lik kısmının izole edilmesi sağlandı. Hazırlanan katater jüguler ven içinde ilerletilerek polyester ipler yardımıyla doku nekrozu olmayacak şekilde dokuya sabitlendi. Kateterin diğer ucu cilt altından ilerletilerek dışarıya ağızlaştırıldı (şekil 7).



Şekil 7. Sağ eksternal jügular vene kalıcı kateter yerleştirilmesi

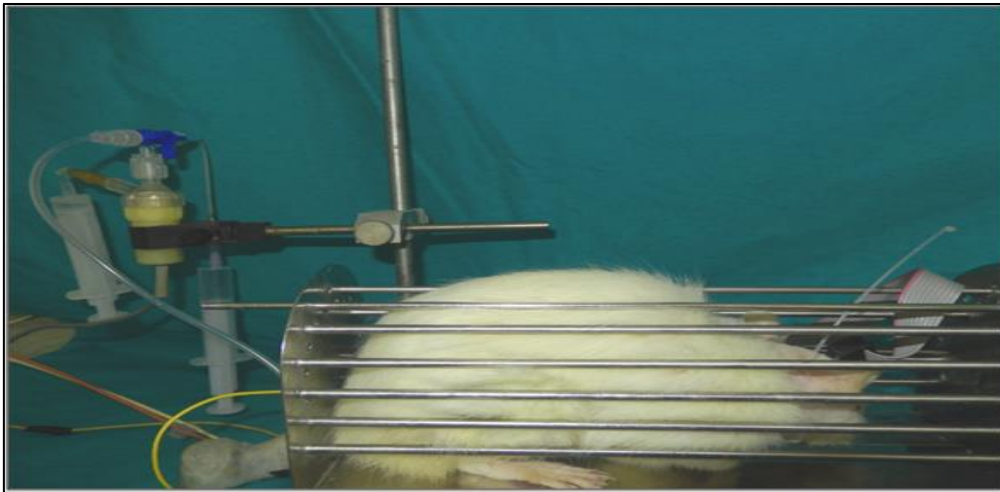
Cerrahi işlemler bittikten sonra sıçanlar bir hafta süresince seperatörlü kafeslerde serbest yiyecek ve içecek alacak şekilde bekletildi. Cerrahiye takip eden ilk üç gün antibiyotik (ampisilin 100 mg/kg, i.m) tedavisi yapıldı. Bu bir haftalık iyileşme sürecinde sıçanlar her gün 3-5 saat süreyle bollman kafeslerde bekletilerek deney koşullarına alışması sağlandı. Deneye başlamadan 12 saat önce sıçanlar aç bırakıldı.

3.3. Kolorektal Distansiyon Oluşturma Mekanizması

Sıçanlarda kolorektal distansiyon (KRD) oluşturmak için KRD aparatı kullanıldı. Beslenme sondasının 7 cm'lik uç kısmına prezervatif balon geçirildi. Balonun uç ve son kısmı iple sıkıca sondaya bağlandı. KRD aparatı hafif eter anestezisi altındaki sıçanın anüsünden içeri itilerek balon kısmı içeride kalacak şekilde yerleştirildi ve aparatın rektumdan çıkmaması için tıbbi flasterle kuyruğa sabitlendi (şekil 8). Sıçanlar bollman kafeslere uyanık halde konuldu ve deney boyunca kafeslerde bekletildi. KRD aparatının diğer ucu bir T borusu yardımıyla basıncı sağlamak için kullanılan enjektöre ve basınç değişikliklerini gormek için bridge amplifier'e (ML221, ADInstruments, Australia) bağlı basınç transduser'ine (MLT380, ADInstruments, Australia) bağlandı (şekil 9).

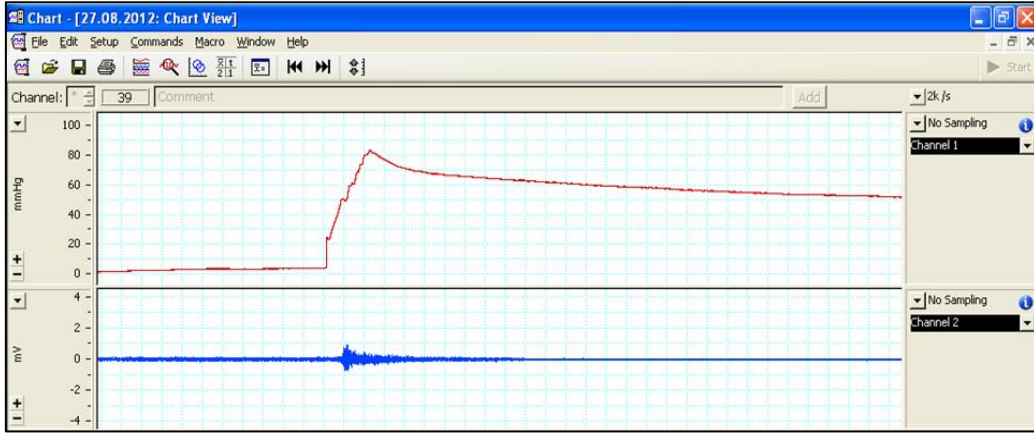


şekil 8. Kolorektal distansiyon aparatının anüse yerleştirilmesi



řekil 9. Deney dűzeneėi

Viseromotor yanıt eksternal oblik kasların kontraksiyonu sırasında eksternal oblik kasa yerleştirilen elektrotlardan elde edilen EMG aktivitesi ile değerlendirildi. EMG sinyalleri Powerlab veri kazanım sistemine (ML870/P, PowerLab 8/30, ADInstruments, Australia) bağlı bioamplifier (ML132, ADInstruments, Australia) ile amplifiye edildi. Veri kazanım software (Chart v 5.02, ADInstruments, Australia) kullanılarak basınç değişikliklerini takip eden ilk 20 saniyedeki EMG sinyallerinin integralleri alındı. Kolorektal basınç, aparatın ucundaki balonun enjektördeki havayla şişirilmesiyle 80 mmHg'ye çıkartıldı ve 20 saniye bu değerde tutuldu. Kolorektal basınç öncesi 20 saniyedeki ve kolorektal basınç uygulamadaki 20 saniyede eksternal oblik kastan kaydedilen elektromiyografik sinyallerin integralleri alındı (şekil 10).

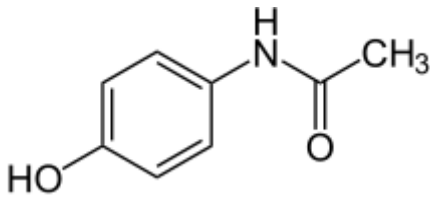


Şekil 10. Kolorektal distansiyon modelinde distansiyona karşı gelişen EMG yanıtı

3.4. Kullanılan İlaçlar

Bütün ilaçlar intravenöz (i.v) uygulandı.

1. Parasetamol: N-(4-hidroksifenil)etanamid



C₈H₉NO₂

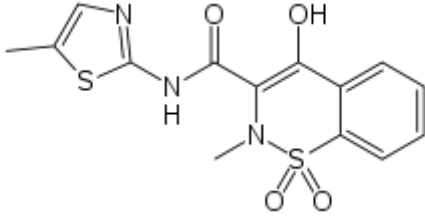
M.A:151,17 g/mol

Nonselektif COX inhibitörü bir ilaçtır. Ağızdan alındığında midede hızla emilir. İlaç alındıktan 30-60 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Plazma

proteinlerine bağlanması zayıftır. Plazma yarı ömrü 1-4 saattir. İdrarla %1-3'ü değişmemiş olarak atılır.

2. Meloksikam:

(8E)-8-[hydroxy-[(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)amino] methylidene]-9-methyl-10,10-dioxo-10λ6-thia-9-azabicyclo[4.4.0]deca-1,3,5-trien-7-one

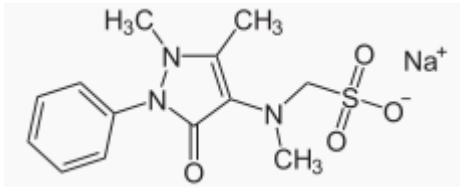


C₁₄H₁₃N₃O₄S₂

M.A:351,903

Görece selektif COX-2 inhibitörü bir ilaçtır. İlaç alındıktan sonra 30-60 dakika içerisinde etki göstermeye başlar. 4-5 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Plazma yarılanma ömrü 15-20 saattir. Meloksikam metabolitleri şeklinde idrar ve feçes yoluyla atılır.

3. Metamizol Sodyum: Sodium [(2,3-dihydro- 1,5-dimethyl- 3-oxo- 2-phenyl-1H- pyrazol- 4-yl) methylamino] methanesulfonate

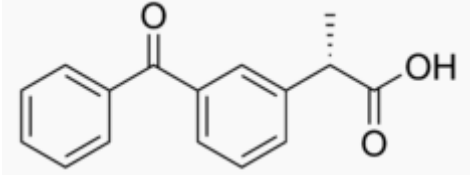


C₁₃H₁₆N₃NaO₄S

M.A:333,337 g/mol

Non selektif COX inhibitörü bir ilaçtır. Ağızdan alındıktan yaklaşık 1-1.5 saat içerisinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. İlaç alındıktan sonra 30 dakika içerisinde etki göstermeye başlar. Yarılanma ömrü yaklaşık 7 saattir. Oral yoldan alınan metamizol'un yaklaşık % 70'i 24 saat içinde metabolitleri şeklinde idrarla atılır.

4. Deksketoprofen : (2S)-2-[3-(benzoyl)phenyl]propanoic acid

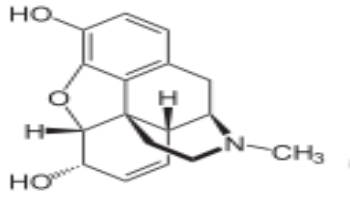


C₁₆H₁₄O₃

M.A:254,28056 g/mol

Nonselektif COX inhibitörü bir ilaçtır. Ağızdan alındıktan yaklaşık 30 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 1,65 saattir. İlaç alındıktan sonra 12 saat içerisinde %70-80'i idrarla atılır.

5. Morfin : (5 α ,6 α)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-methylmorphinan-3,6-diol



C₁₇H₁₉NO₃M.A: 285,4 g/mol

Opioid analjezik bir ilaçtır. Morfin s.c ve i.m uygulama sonrası çabuk emilir. % 90 oranında karaciğerde metabolize edilir. Yarılanma ömrü 2-3 saattir. % 90'ı idrarla atılır.

3.5. Deney Grupları

3.5.1. Parasetamolün KR D İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisinin Araştırılması

5 kez kontrol viseromotor yanıtlarının alınmasının ardından parasetamol (100, 200, 400 mg/kg, i.v) uygulandı.Enjeksiyondan sonra her bir grup için 10.ve 90. dakikalar arasında 10'ar dakikalık periyotlarla 20 saniye boyunca kolorektal distansiyon uygulanarak parasetamolün viseromotor yanıtlar üzerine etkisi değerlendirildi.

3.5.2. Meloksikamın KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisinin Araştırılması

5 kez kontrol viseromotor yanıtların alınmasının ardından meloksikam (2, 4, 6 mg/kg, i.v) uygulandı. Enjeksiyondan sonra her bir grup için 10. ve 90. dakikalar arasında 10'ar dakikalık periyotlarla 20 saniye boyunca kolorektal distansiyon uygulanarak meloksikamın viseromotor yanıtlar üzerine etkisi değerlendirildi.

3.5.3. Metamizol Sodyumun KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisinin Araştırılması

5 kez kontrol viseromotor yanıtların alınmasının ardından metamizol sodyum (200, 400, 600 mg/kg, i.v) uygulandı. Enjeksiyondan sonra her bir grup için 10. ve 90. dakikalar arasında 10'ar dakikalık periyotlarla 20 saniye boyunca kolorektal distansiyon uygulanarak metamizol sodyumun viseromotor yanıtlar üzerine etkisi değerlendirildi.

3.5.4. Deksketoprofenin KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisinin Araştırılması

5 kez kontrol viseromotor yanıtların alınmasının ardından deksketoprofen (2, 4, 6 mg/kg, i.v) uygulandı. Enjeksiyondan sonra her bir grup için 10. ve 90. Dakikalar arasında 10'ar dakikalık periyotlarla 20 saniye boyunca kolorektal distansiyon uygulanarak deksketoprofenin viseromotor yanıtlar üzerine etkisi değerlendirildi.

3.5.5. Morfinin KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisinin Araştırılması

Pozitif kontrol oluşturmak amacıyla 5 kez kontrol viseromotor yanıtların alınmasının ardından morfin 4 mg/kg, i.v uygulandı. Enjeksiyondan sonra her bir grup için 10. ve 90. dakikalar arasında 10'ar dakikalık periyotlarla 20 saniye boyunca kolorektal distansiyon uygulanarak morfinin viseromotor yanıtlar üzerine etkisi değerlendirildi.

3.6. İstatiksel Analiz

Her bir grup için 6-10 sıçan kullanılan çalışmada, tüm değerler ortalama \pm standart hata şeklinde verildi. KRD'ye karşılık gelen viseromotor yanıt (VMY) % kontrol olarak ifade edildi. 80 mm Hg'deki VMY (ilaç uygulamadan); %100 olarak kabul edildi.

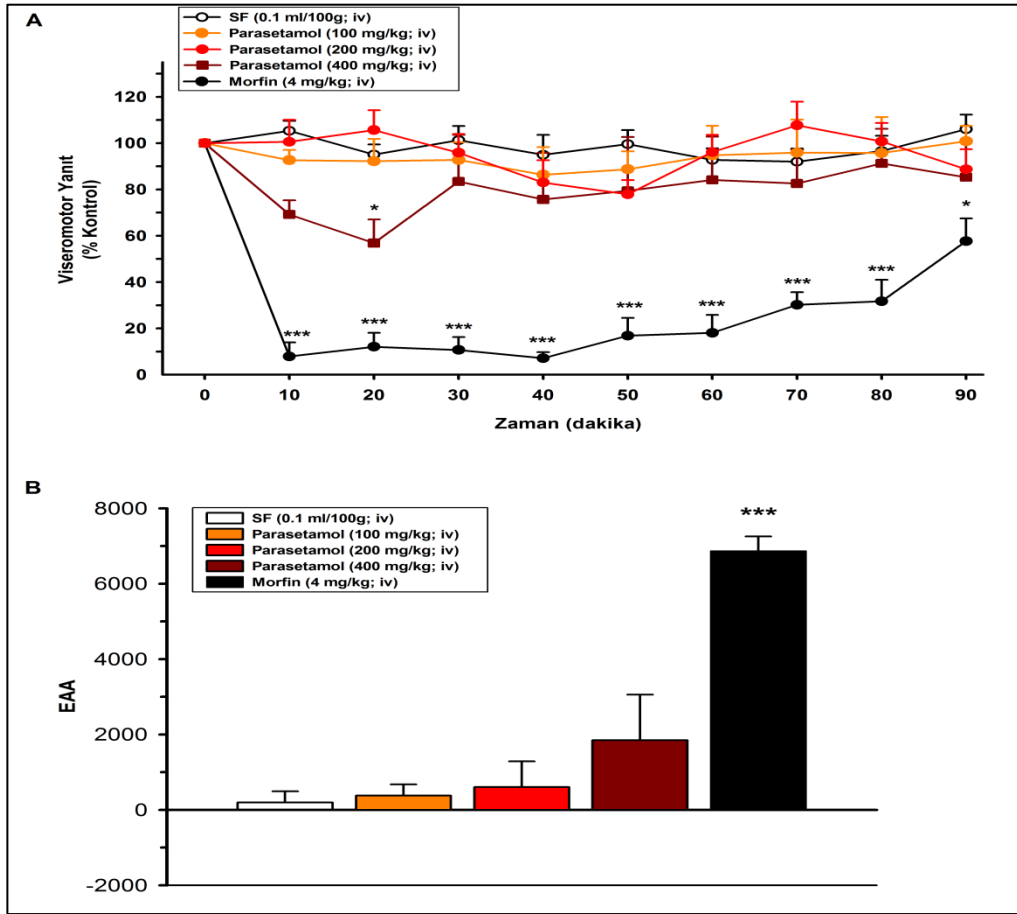
Ayrıca uygulanan bir ilacın VMY üzerindeki etkilerinin analizi için eğri altında kalan alan (EAA), MS. Excel programı kullanılarak hesaplandı. EAA, ilaç uygulamadan sonraki VMY ile bazal VMY arasındaki değişikliklere göre, ikizkenar yamuk kuralınca zamana karşı çizilerek hesaplandı ($EAA = \Sigma \text{Yanıt} \times 90 \text{ dk}$).

İstatiksel analizler GraphPad InStat (v3.06, GraphPad Software, San Diego, CA, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı kontrol edildikten sonra grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), post-hoc test için de Tukey-Kramer testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Parasetamolün KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisi

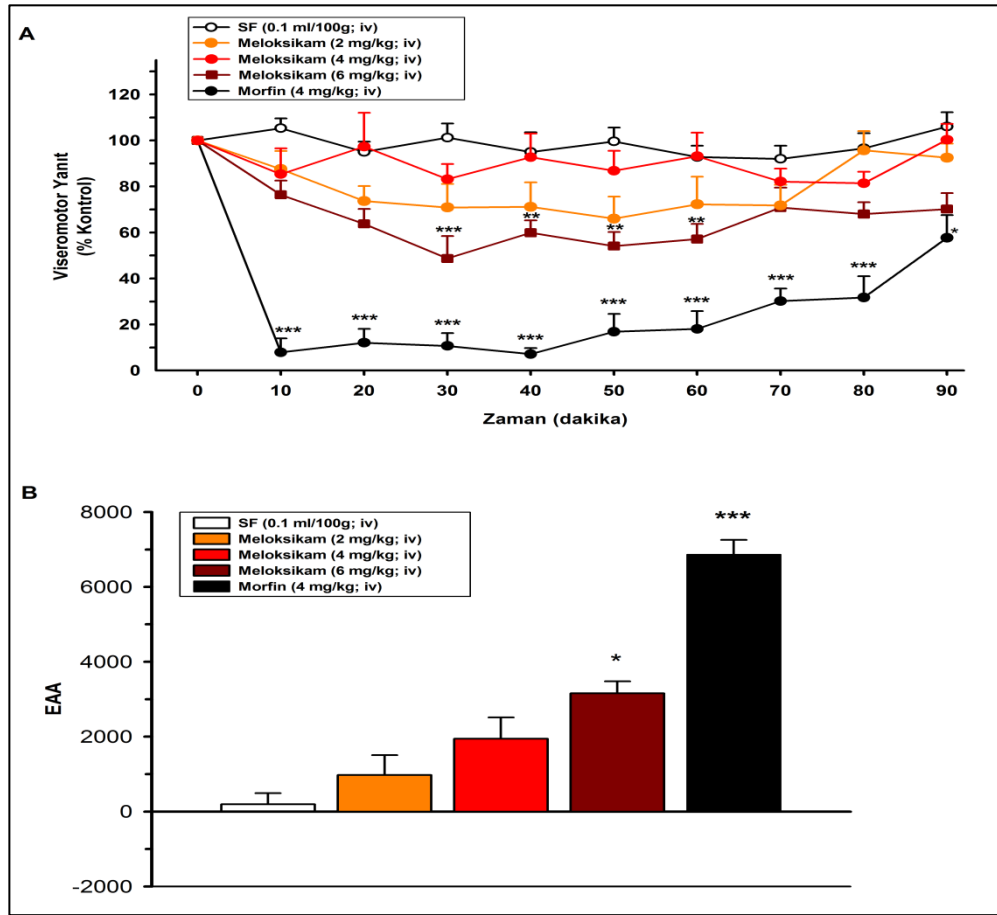
Parasetamol 100 mg/kg, 200 mg/kg, i.v dozlarında viseromotor yanıtlarda kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmadı ($p>0,05$). Parasetamol 400 mg/kg, i.v dozunda 20. dakikada viseromotor yanıtı kontrol (SF) grubuna göre azaltırken ($40,1\pm3,3$) ($p<0,05$), diğer dakikalarda değişiklik oluşturmadı (şekil 11 ve 15).



Şekil 11.A. Parasetamolün (100, 200, 400 mg/kg, i.v.) viseromotor yanıt üzerine etkisi (* $p<0,05$); SF uygulanan grubun zaman noktası ile karşılaştırıldığında, B. Viseral yanıtta değişikliklerin EAA değerleri

4.2. Meloksikamın KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisi

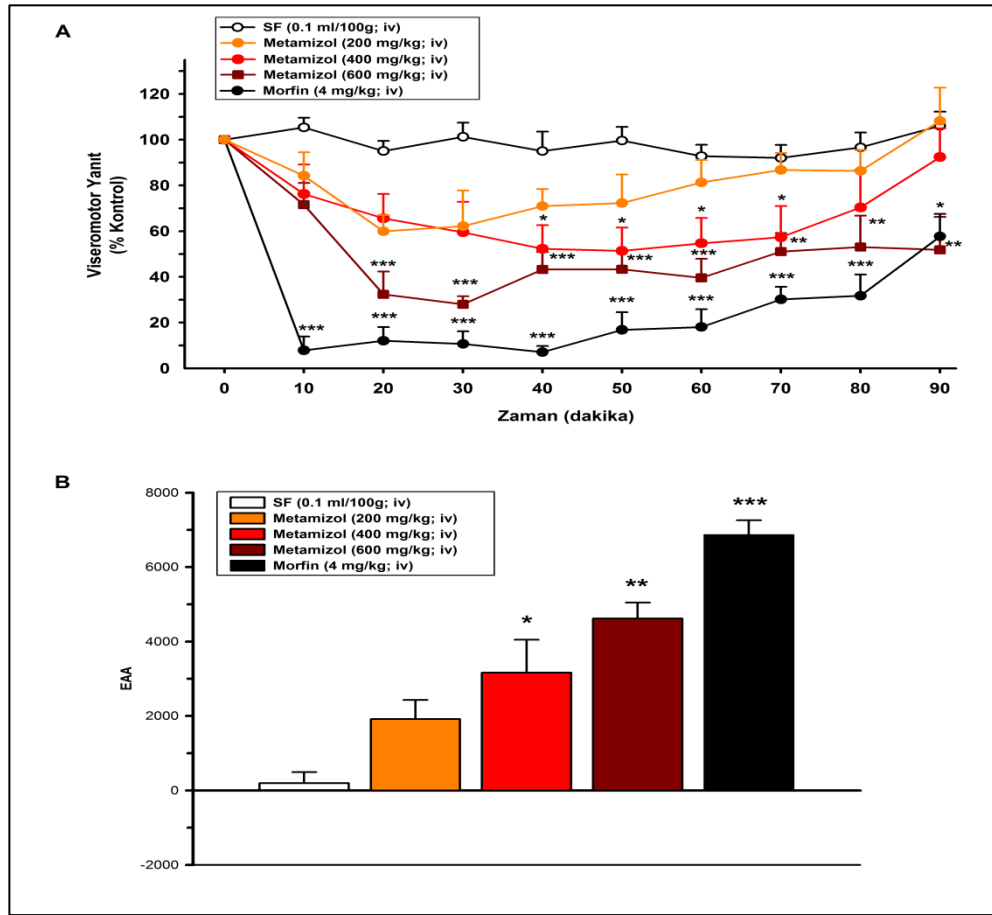
Meloksikam 2 ve 4 mg/kg, i.v dozlarında viseromotor yanıtlarda kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmadı ($p>0,05$). Meloksikam 6 mg/kg, i.v uygulandığında 10. ve 20. dakikalarda viseromotor yanıtlarda kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmazken ($p>0,05$), 30. dakikada kontrol (SF) grubuna göre viseromotor yanıtta azalma ($\%51,9\pm6,4$) ($p<0,001$), 40. ($\%36,9\pm3,1$), 50. ($\%45,6\pm3,7$), ve 60. ($\%38,4\pm3,7$) dakikada devam etti ($p<0,01$). 60-90. dakikalar arasında viseromotor yanıtlarda kontrol (SF) grubuna göre değişiklik olmadı ($p>0,05$) (şekil 12 ve 15).



Şekil 12.A. Meloksikamın (2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg, i.v.) viseromotor yanıt üzerine etkisi (* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$); SF uygulanan grubun zaman noktası ile karşılaştırıldığında, B. Viseral yanıtta değişikliklerin EAA değerleri

4.3. Metamizol Sodyumun KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisi

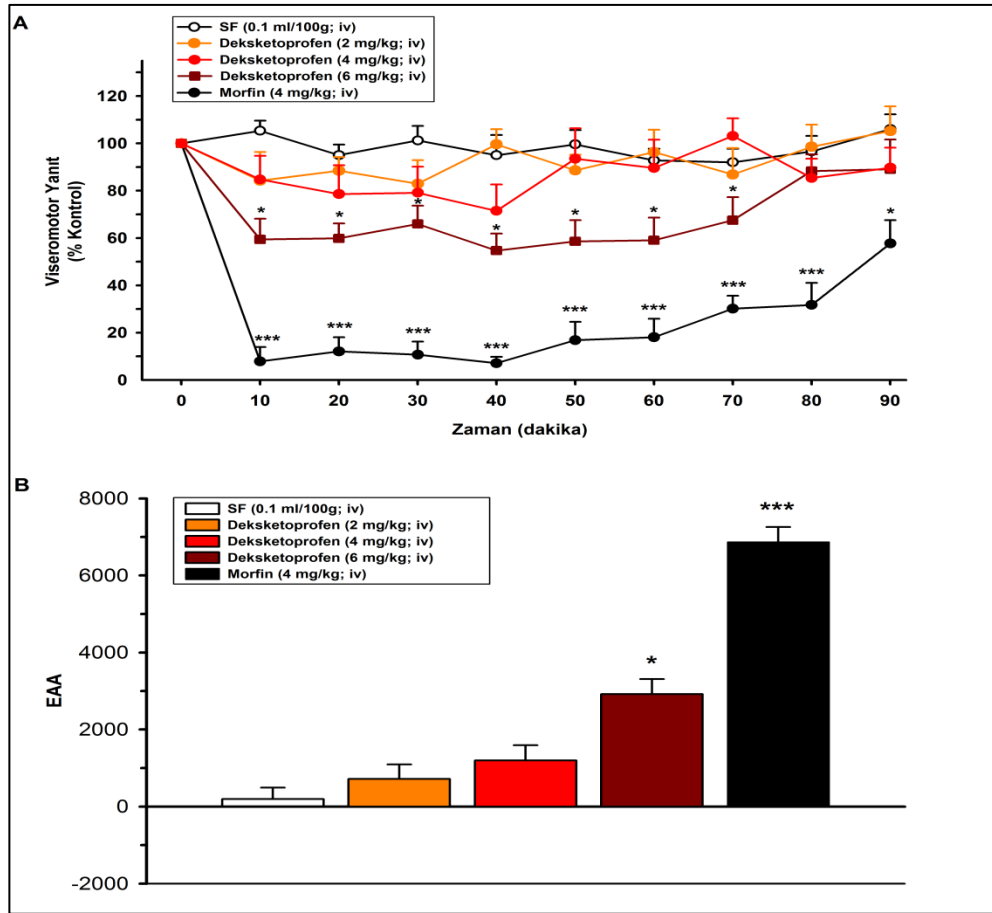
Metamizol sodyum 200 mg/kg, i.v dozlarında viseromotor yanıtlarda kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0,05$). Metamizol sodyum 400 mg/kg, i.v dozunda 40. (%45±3,2), 50. (%48,4±3,6), 60. (%41,0±4,2) ve 70.dakikada (%37,7±3,2) viseromotor yanıtı kontrol (SF) grubuna göre anlamlı olarak azaltırken ($p<0,05$), 600 mg/kg, i.v dozunda 20. dakikada kontrol (SF) grubuna göre başlayan viseromotor yanıtlardaki azalma 90. dakikaya kadar devam etti (%65,9±7,3; %72,3±8,6; %54,4±5,1; %56,5±4,8; %57,3±4,4; %44,4±3,6; %45,1±4,7) ($p<0,01$, $p<0,001$) (şekil 13 ve 15).



Şekil 13.A. Metamizol sodyumun (200 mg/kg, 400 mg/kg, 600 mg/kg, i.v.) viseromotor yanıt üzerine etkisi (* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$); SF uygulanan grubun zaman noktası ile karşılaştırıldığında, **B.** Viseral yanıttaki değişikliklerin EAA değerleri

4.4. Deksketoprofenin KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif Etkisi

Deksketoprofen 2 mg/kg, i.v ve 4 mg/kg, i.v uygulandığı zaman viseromotor yanıtlarda kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0,05$). Deksketoprofen 6 mg/kg, i.v uygulandığında 10. dakikada kontrol grubuna göre başlayan viseromotor yanıtındaki azalma 70.dakikaya kadar devam etti (%43,9±3,9; %36,8±2,8; %34,8±2,5; %42,1±4,8; %40,7±3,5; %36,4±2,7; %26,1±2,2) ($p<0,05$) (şekil 14 ve 15).

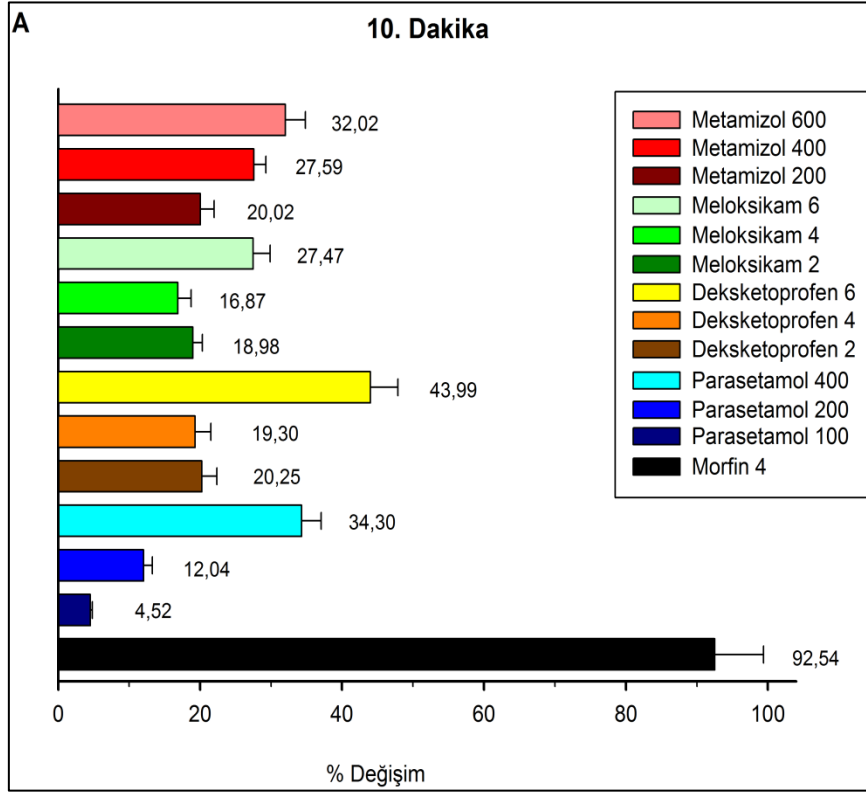


Şekil 14.A. Deksketoprofenin (2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg, i.v.) viseromotor yanıt üzerine etkisi (* $p<0,05$, *** $p<0,001$); SF uygulanan grubun zaman noktası ile karşılaştırıldığında, B. Viseral yanıtındaki değişikliklerin EAA değerleri

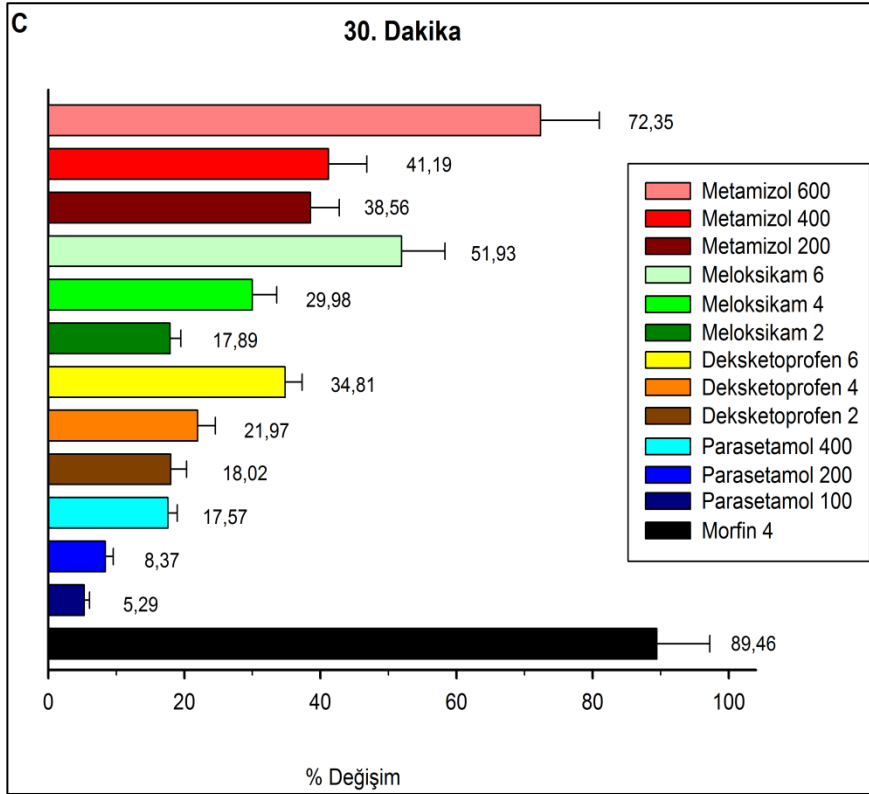
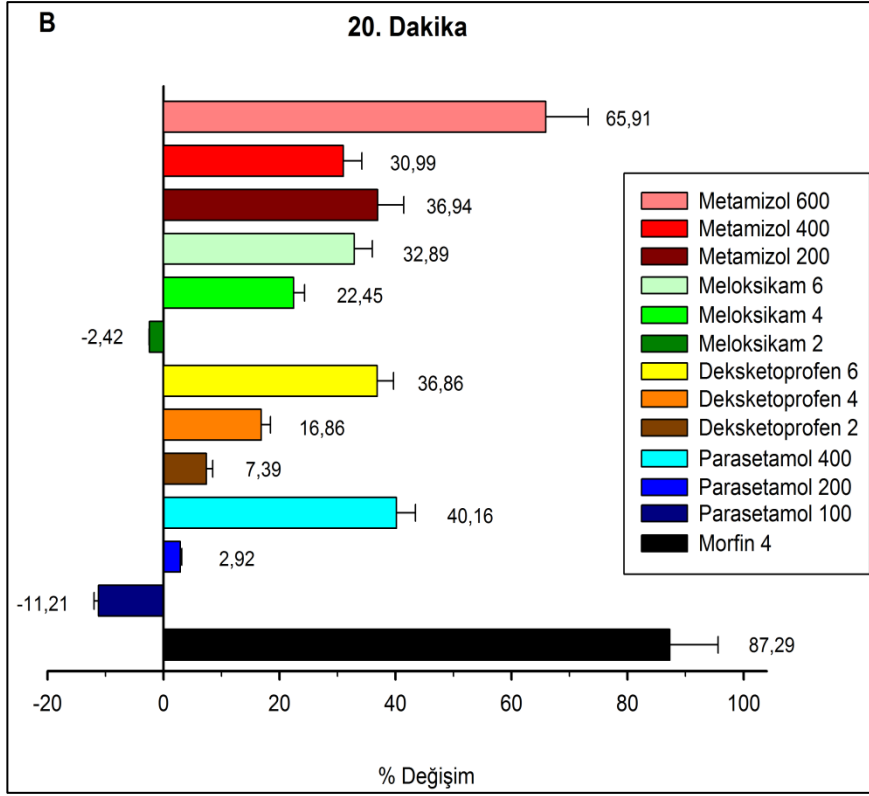
4.5. Morfinin KRD İle Oluşturulan Viseral Ağrı Modelinde Antinosiseptif

Etkisi

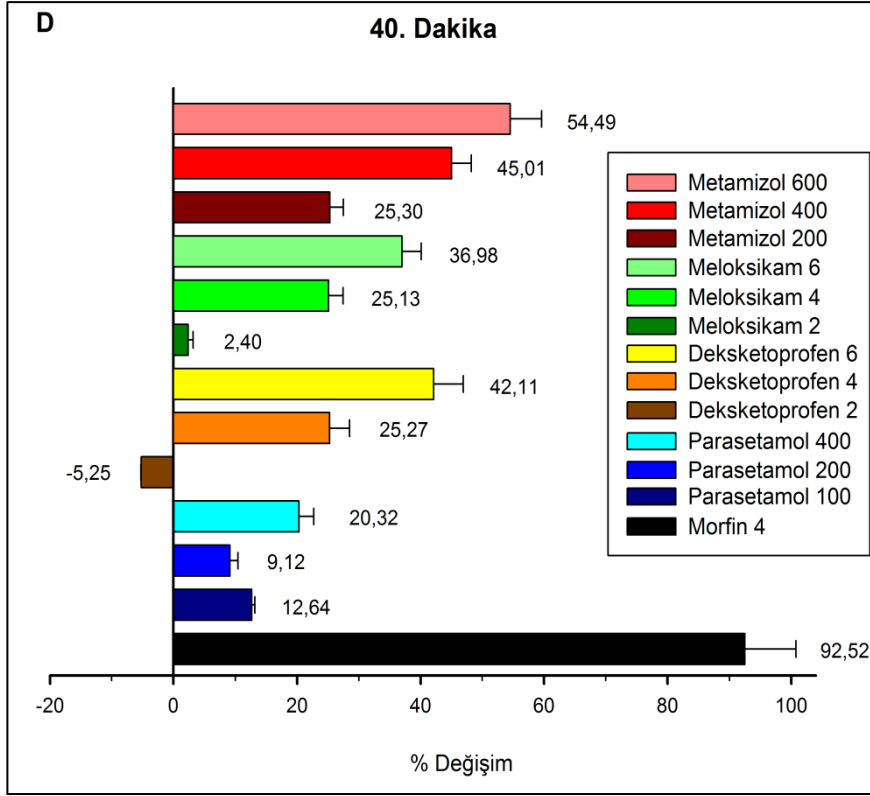
Morfin 4 mg/kg, i.v dozunda 10.dakikada başlayan viseromotor yanıtlardaki kontrol (SF) grubuna göre anlamlı olarak azalma 90.dakikaya kadar devam etti (%92,5±6,8; %87,2±8,3; %89,4±7,7; %92,5±6,2; %83,1±7,8; %80,5±8,5; %67,2±5,3; %67,1±5,2; %45,6±3,6) ($p < 0,001-0,01$) (şekil 11, 12, 13, 14 ve 15).



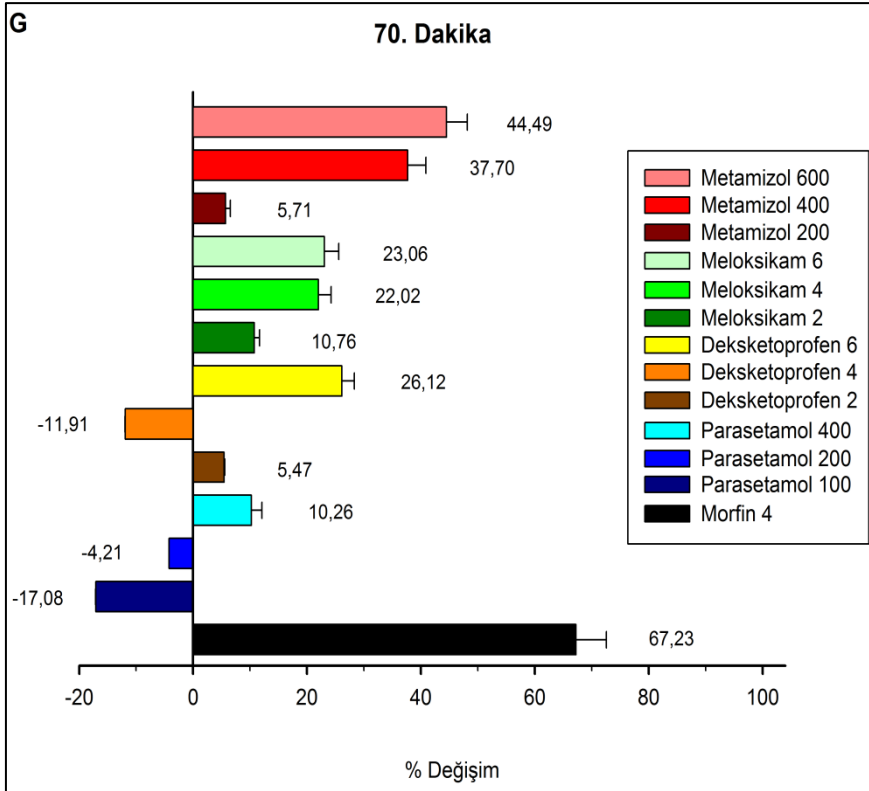
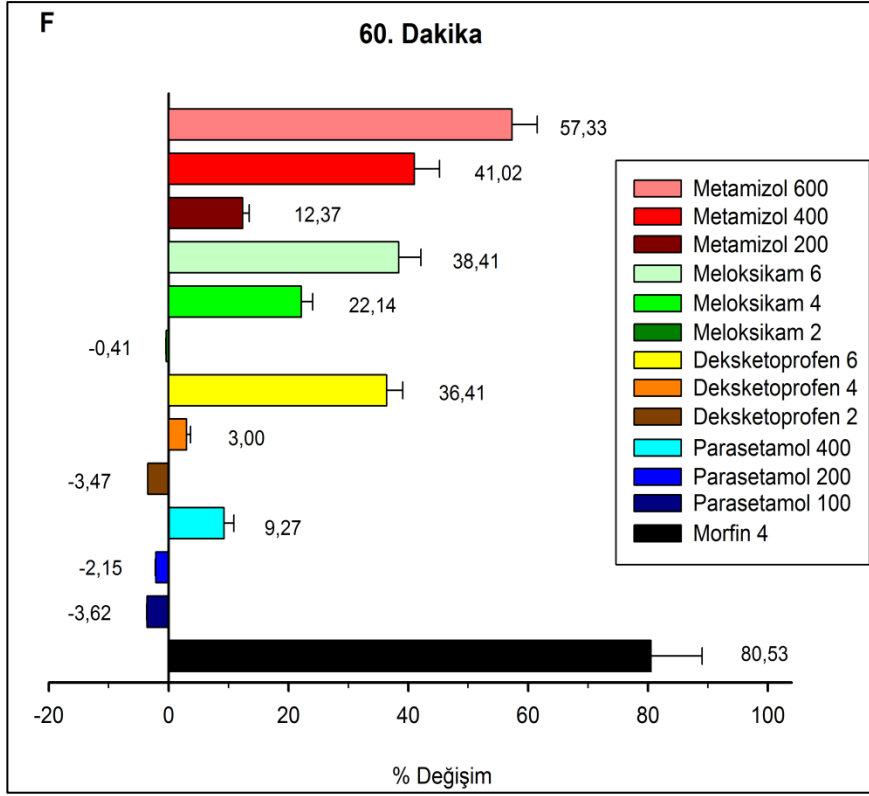
Şekil 15.A. 10.dakikadaki viseromotor yanıtların % olarak karşılaştırılması



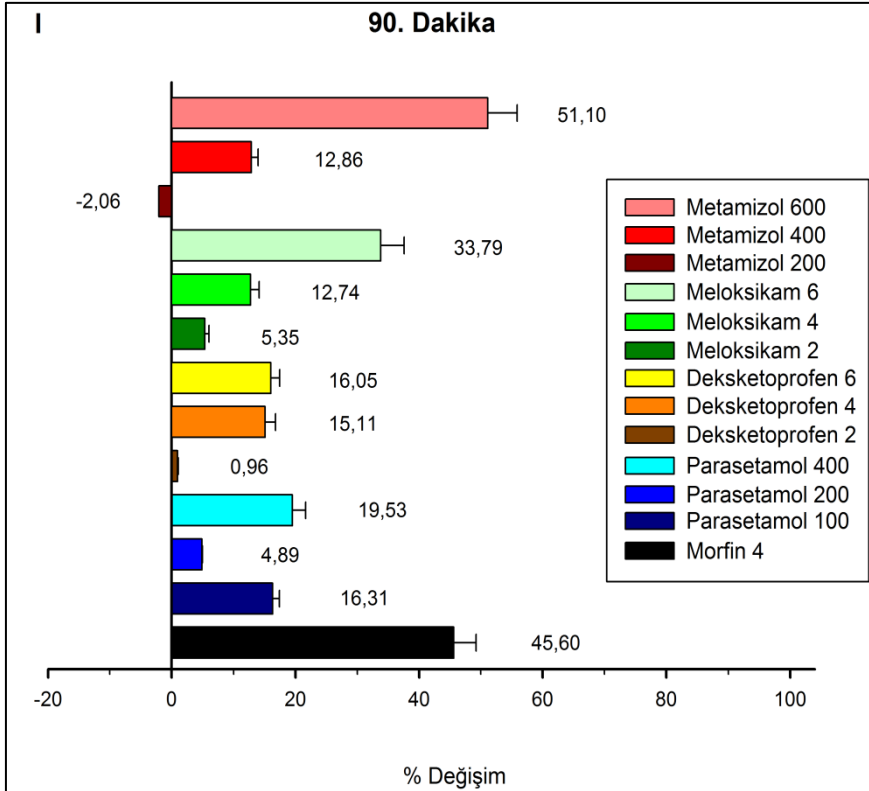
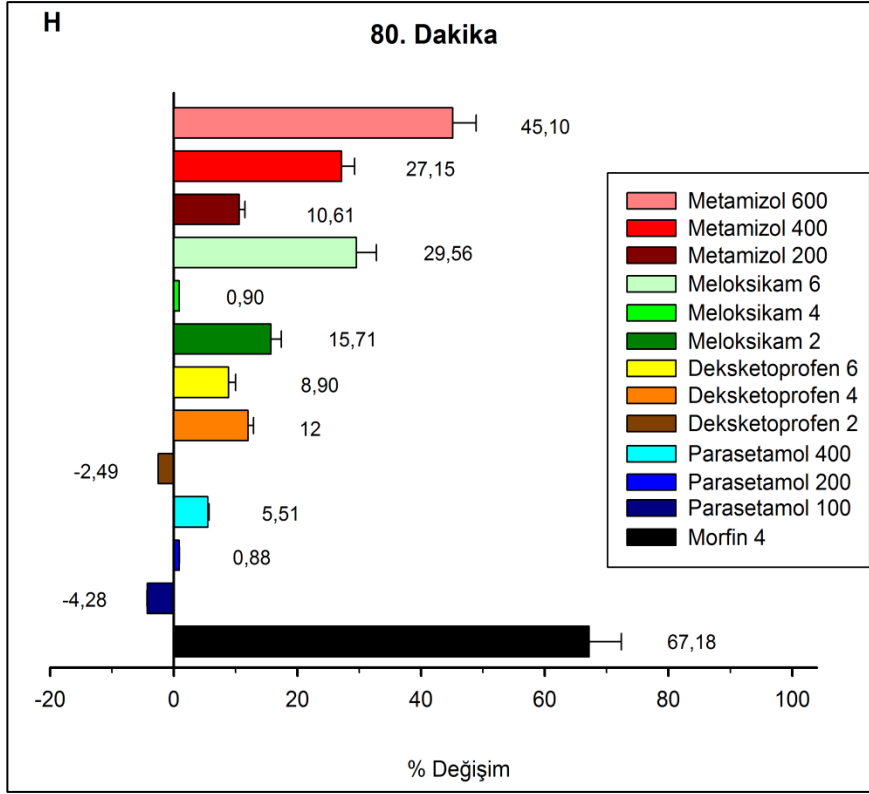
Şekil 15.B. 20. dakikadaki, C. 30. dakikadaki visceromotor yanıtların % olarak karşılaştırılması



Şekil 15.D. 40. dakikadaki, E. 50. dakikadaki visceromotor yanıtların % olarak karşılaştırılması



Şekil 15.F. 60. dakikadaki, G. 70. dakikadaki visceromotor yanıtların % olarak karşılaştırılması



Şekil 15.H. 80. dakikadaki, I. 90. dakikadaki viseromotor yanıtların % olarak karşılaştırılması

5.TARTIŞMA

Bu çalışma non-steroidal inflamatuvar ilaçlardan parasetamol, deksketoprofen, meloksikam ve metamizolun kolorektal distansiyon ile indüklenen viseral ağrı modelinde etkilerini araştırmak için planlanmıştır. Çalışmada parasetamol 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarında antinosiseptif etki göstermezken, meloksikam 6 mg/kg, metamizol 400 ve 600 mg/kg, deksketoprofen 6 mg/kg dozlarında antinosiseptif etki göstermiştir.

Non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) genellikle ağrı ve inflamasyonun olduğu yerdeki akut ve kronik durumun tedavisinde endikedir. Ayrıca cerrahi operasyonlardan sonra, renal ve safra koliğinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak bu endikasyonlarda güçlü etkileri nedeniyle genellikle opioidler tercih edilmektedir. Fakat bu ilaçların güvenlik aralıklarının dar olması, aynı zamanda bağımlılık ve solunum depresyonu yapması nedeniyle kullanımlarında problemler yaşanmaktadır. Ağrı tedavisinde amaç morfin kadar güçlü etkili fakat solunum depresyonu ve bağımlılık yapmayan yeni ilaçların bulunması veya bu amaçla ilaçların farmasötik formlarının değiştirilmesidir. Son yıllarda siklooksijenaz enzim inhibitörleri konusunda çalışmalar artmış COX-1, COX-2 ve COX-3' ün selektif inhibitörleri geliştirilmiştir (Pinarci ve ark., 2005). Aynı şekilde parasetamolun de intravenöz formunun geliştirilmesiyle özellikle cerrahi sonrası ağrılarda kullanılmasına olanak sağlanmıştır. (Tomic ve ark., 2010). NSAİİ'lerin morfin ile birlikte kullanımı sonucu sinerjistik etki sağlanarak morfinin dozunun düşürülmesi ve böylece muhtemel yan etkilerin daha aza indirgenmesi de güncel tedavi yaklaşımlarındandır.

NSAİİ'lerin analjezik etkinliği genellikle hot plate ve tail flick gibi somatik ağrı modelleri ve karın kıvrınma testi gibi viseral kimyasal ağrı modelinde araştırılmıştır. Fakat somatik ve viseral ağrı mekanizmaları farklılık göstermektedir. Viseral ve somatik reseptörler arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Viserlerdeki reseptörler cilttekine göre oldukça az sayıdadır ve bu reseptörler somatik ağrıyı ileten reseptörlere oranla farklı bir aktivite gösterirler. Viseral organların kesilmesi veya yakılması ağrı oluşturmazken traksiyon, distansiyon, viseral organdaki kimyasal hasar ve iskemi viseral ağrıya neden olabilmektedir. Bu ağrı genellikle yaygın ve zor lokalize edilen bir ağrıdır (Raj, 2004).

Viseral ağrıyı değerlendirmede sıklıkla kullanılan karın kıvrınma testi sadece kimyasal hasarla oluşan viseral ağrıyı taklit ettiği için barsak, mesane ve uterus gibi içi boş

organların gerilimi sonucu oluşan viseral ağrıyı yansıtmamaktadır. Bu sebepten dolayı sıçanlarda kolorektal distansiyon ile oluşturulan viseral ağrı yöntemi hem klinik benzerliğinin daha fazla olması hem de objektif veri sağlaması nedeniyle literatürde kabul edilmektedir (Björkman, 1995; Tomic ve ark., 2010).

Aynı zamanda kolorektal distansiyonla indüklenen viseral ağrı modeli, bilimsel araştırmalarda alternatif yöntemlerin kullanımını belirleyen 3 R (başka şey kullanma, azaltma, arındırma) kuramına uymaktadır. Somatik ağrı modellerinde veya karın kıvrınma testi gibi viseral ağrı modelinde çok fazla doku hasarı gerçekleşmektedir ve deneklerin tekrar kullanımı mümkün olmamaktadır. Kolorektal distansiyonla indüklenen viseral ağrı modelinde ise tek grupta farklı dozlar kullanılarak denek sayısı az tutulmakla birlikte deneğe daha az zarar verilmektedir. Dolayısıyla bu modelde deneklerin tekrar kullanılabilirliği artmaktadır. Bu çalışma NSAİİ'lerin kolorektal distansiyonla indüklenen viseral ağrı modelindeki etkisini araştıran ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir.

Parasetamol kolorektal distansiyon ile indüklenen viseral ağrı modelinde 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarında antinosiseptif etki göstermedi. Sadece 400 mg/kg dozunda 20.dakikada istatistiksel olarak anlamlı antinosiseptif etki gösterse de eğri altında kalan alanların değerlendirilmesinde anlamlı farklılık yoktu. Parasetamolun bir çok deneysel ağrı modelinde antinosiseptif etki gösterdiği belirtilmiştir (Björkman 1995; Pini ve ark. 1996; Tomic ve ark., 2010; Fernandez-Duenas ve ark., 2011; Dogrul ve ark., 2012). Tail flick, hot plate ve plantar insizyon modellerinde parasetamol oral 200, 400, 600 mg/kg dozlarında kullanıldığında doza bağlı analjezik etki görülmüştür (Dogrul ve ark., 2012). Daha düşük dozlarda ise etkinin görülmediği tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda ise Parasetamol 300 mg/kg dozda kullanıldığında formalin testte, 400 mg/kg dozda ise hot plate testte antinosiseptif etkisi görülmüştür (Pini ve ark., 1996).

Parasetamol NSAİİ'ler arasında yer alsa da etkilikleri ve yan tesir profilleri açısından diğerlerinden farklılık göstermektedir (Alloui ve ark., 2002). Bunun nedenin ise parasetamolün etki mekanizmasının farklılığı olduğu ileri sürülmektedir. İn vitro koşullarda parasetamol, COX'u diğer antiinflamatuarlara göre daha zayıf inhibe etmektedir. Parasetamolun periferik COX'u daha zayıf, fakat santralde lokalize enzimleri daha güçlü inhibe ettiği gösterilmiştir. Aspirin, indometazin, ibuprofen gibi çoğu NSAİİ, COX-1 ve COX-2 enzimini inhibe ederek prostoglandin (PG) sentezini inhibe etmekte ve antinosiseptif etki göstermektedir. COX-1'in yapısal enzim, COX-2'nin inflamatuvar

olaylarda eksprese edildiği, COX-3'ün ise daha çok serebral kortekste bulunduğu tespit edilmiştir (Gonzalez ve ark., 2011). Parasetamolun daha çok COX-1'in varyantı olan COX-3 enzimini inhibe ettiği ve antinoseptif etkisini bu yolla gösterdiği ileri sürülmektedir (Chandrasekharan ve ark., 2002; Fernandez-Duenas ve ark., 2011). Parasetamolun santral PG sentezini azaltarak etki gösterdiğini iddia eden çalışmalar fazla sayıdadır. Asetik asit kıvrınma testinde meydana gelen kontraksiyonları parasetamol doza bağlı olarak azaltmaktadır. Bu çalışmada parasetamol uygulanan sıçanların beyinlerinde PGE2 düzeylerinde düşme olduğu tespit edilmiştir (Botting ve Ayoub,2005). Klasik kaynaklarda antiinflamatuvar etkisi yok olarak tanımlanan parasetamolün deney hayvanlarında yüksek doz uygulandığında (1000 mg/kg) antiinflamatuvar etkisi belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Aynı şekilde düşük dozda santral uygulandığında da bu etki belirgindir (Graham ve Scott, 2005). Benzer olarak santral verildiğinde antinoseptif etkisinin belirgin olduğu gösterilmiştir. Parasetamolun santral yolla etki gösterebilmesi için kan beyin engelini geçiyor olması gerekir. Yapılan sıçan ve insan çalışmalarında parasetamolün kan beyin engelini rahatlıkla geçtiği ve beyinde PG sentezini azalttığı tespit edilmiştir. İlacın sistemik uygulandıktan sonra BOS, beyin ekstrasellüler sıvı ve beyin dokularından tespiti yapılmıştır (Courade ve ark., 2001).

Parasetamolun BOS'ta PGE konsantrasyonunu azalttığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda parasetamolün kullanılan dozlarda antinoseptif etki göstermemiş olması ilginçtir. Ancak yapılan çalışmalarda etkinin santral olduğu ve bunun da doz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kolorektal distansiyon ile indüklenen viseral ağrı modelinde parasetamol 400 mg/kg dozunda sadece 20. dakikada etki göstermiş ve etki hemen sonlanmıştır. Bu da ilacın bu dozda santrale geçmekte yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Muhtemelen parasetamolün daha yüksek dozları ile antinoseptif etki sağlanabilir. Ancak bu dozları uygulamak için verilmesi gereken hacim çok fazla olduğu için bunu tespit etmek mümkün olmadı. Nitekim son yıllarda özellikle cerrahi sonrası ağrılarda kullanılmak üzere intravenöz kullanıma uygun farmasötik şekli kullanıma girmiştir. Yapılan klinik çalışmalarda da parasetamol ile morfinin birlikte uygulanmasının morfinin dozunu azaltmadığını göstermiştir (Kesimci ve ark., 2011).

Parasetamolun antinoseptif etkisinde serotonerjik reseptörlerin rolü olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Parasetamol uygulanması ile çeşitli SSS yapılarında serotonin düzeylerinde artma olduğu ve 5HT2 reseptör dansitesinde azalma olduğu

saptanmıştır. 5HT3 reseptör antagonisti tropisetronun parasetamolun antinosiseptif etkisini önlediği gösterilmiştir (Pelissier ve ark., 1996). İn-vitro elektrofizyolojik kayıtlarda parasetamolun 5HT3 reseptörlerini direkt aktive ettiği ileri sürülmüştür (Libert ve ark., 2004). Wistar sıçanlar kullanılarak yapılan bir başka çalışmada 400 mg/kg i.p parasetamolden önce 5-HT3 antagonisti verildiğinde sıcak zemin ve pençe basınç testlerinde parasetamolün antinosiseptif etki göstermediği saptanmıştır. Bu da parasetamolun antinosiseptif mekanizmasında 5-HT3 reseptörlerinin rolü olduğu iddiasını güçlendirmektedir (Sandrini ve ark., 2002). Parasetamolun descending 5HT inhibitor yolağı ve spinal kord düzeyinde 5HT salıverilmesini stimule edebileceği, ya da serotonin metabolizmasında rol alan enzimleri inhibe ederek bu etkiyi yapabileceği düşünülmektedir (Courade ve ark., 2001). Ağrı yolaklarında rolü olduğu düşünülen 5-HT7 reseptörleri ile yapılan çalışmada 5-HT7 reseptör blokörünün spinal uygulanmasının parasetamolun antihiperaljezik ve antinosiseptif etkisini önlediği gösterilmiştir. Desending serotonerjik yolakta spinal 5-HT7 reseptörlerinin aktivasyonunun parasetamolun analjezik etkisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Buna göre parasetamolun sistemik uygulaması desending serotonerjik yolağı güçlendirerek antinosiseptif ve antihiperaljezik etkiye neden olmaktadır (Dogrul ve ark., 2012).

Çalışmamızda deksketoprofen, metamizol ve meloksikam kolorektal distansiyon ile indüklenen viseral ağrı modelinde antinosiseptif etki göstermiştir. Deksketoprofen 6 mg/kg dozunda 10.dakikadan itibaren viseromotor yanıtları %43,9 - %38,4 oranında azaltırken meloksikam 6 mg/kg dozunda 30.dakikadan itibaren başlayan viseromotor yanıtlardaki azalma 60. dakikaya kadar devam etmiştir. Yanıtlardaki azalma %51,9 - %38,4 aralığında gerçekleşmiştir. Metamizol ise 400 ve 600 mg/kg dozlarında antinosiseptif etki göstermiş ve yanıtlardaki azalma %72,3 - %45,1 aralığında gerçekleşmiştir. Metamizol 600 mg/kg dozunda morfinin viseromotor yanıtlarda meydana getirdiği azalmanın yaklaşık %80'i oranında azalma meydana getirmiştir. Deneyde kullanılan tüm dozlar ağrı çalışmalarında kullanılan dozlar dikkate alınarak seçilmiştir. Çalışmanın bulguları parasetamol dışında kullanılan üç NSAİİ'nin etkilerinin başlama zamanı ve süresi, viseromotor yanıtları inhibe etme oranlarının farklı olduğunu göstermektedir. NSAİİ'lerin analjezik etkisi çok eski yıllardan beri bilinmektedir. Ancak viseral ağrı gibi özellikle cerrahi sonrası görülen ağrıda etkilikleri son yıllarda önem kazanmıştır. Bu nedenle bu tip ağrıda NSAİİ tercihi önemlidir. NSAİİ'lerin çoğu benzer etki mekanizmaları göstermesine rağmen molekül yapıları ve farmakokinetikleri değişik

olan heterojen bir gruptur. NSAİİ'lerin prostaglandin sentezini inhibe etmesi analjezik etkilerini tamamen açıklamak için yeterli değildir (Mazario ve ark., 1998). NSAİİ'lerin tamamı prostoglandin sentezini inhibe etse de etkilikleri ve etki sürelerindeki farklılık ancak moleküllerinin sahip olduğu diğer özellikleri ile açıklanabilir.

Deksketoprofen ketoprofenin S+ enantiyomeridir. Ketoprofen 2-arilpropionik asid grubunda yer almaktadır. Asetik asit kıvrınma testi ve formalin testinde deksketoprofenin antinosiseptif etkisi gösterilmiştir (Miranda ve ark., 2006; Tuncer ve ark., 2010). Deksketoprofen ketopropenden daha güçlü analjeziktir. Laminer diskektomi ameliyatı yapılan kişilerde morfin tüketiminin %35 azaldığı tespit edilmiştir (Kesimci ve ark., 2011). Abdominal histerektomi uygulanan kişilerde de morfin tüketimini azalttığı görülmüştür (Tuncer ve ark., 2010). Sıçanlarda post-insizyonel ağrı modellerinde ketoprofenin analjezik etki gösterdiği ve bu etkinin de çok hızlı başladığı gösterilmiştir (Prado ve Pontes, 2001). Bizim çalışmamızda da deksketoprofen aynı morfin gibi 10. dakikada etki göstermeye başlamıştır. Ketoprofenin karagen ile indüklenen sıçan pençe ödemi testinde doza bağlı olarak lokal ödemi ve spinal nöronlardaki C-fos immunoreaktiviteyi azalttığı ileri sürülmektedir. Aynı etki diklofenak ve metamizol ile gösterilememiştir (Prado ve Pontes, 2001). Bu etkinin deksketoprofenin diğer NSAİİ'lerden farklı olarak lipoksijenaz yolağını da inhibe etmesi ile açıklanmaktadır (Prado ve Pontes, 2001).

Meloksikam oksikam türevi bir NSAİİ'dir. Meloksikam bazı kaynaklarda seçici COX-2 inhibitörü olarak kabul edilmesine rağmen COX-1'e oranla COX-2'ye karşı daha güçlü inhibitör etki gösterdiği için görece selektif COX-2 inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Buna rağmen yüksek dozda verildiği zaman COX-2 seçiciliği azalır ve COX-1 inhibisyonu artar (Süleyman ve ark., 2007; Burke ve ark., 2009; Kayaalp, 2012). Oksikam türevi olan Piroksikam, lornoksikam ve meloksikamın karşılaştırıldığı ve termal uyarı ile nosisepsiyon oluşturularak yapılan çalışmada piroksikam, lornoksikam ve meloksikam antihiperalezik etki göstermiştir. Lornoksikamın meloksikam ve piroksikamdan daha güçlü etki gösterdiği gözlenmiştir (Bianchi ve Panerai, 2002). Aynı farmakolojik grupta yer almasına rağmen etkilerindeki bu farklılığın ilaçların COX selektiviteleri arasındaki farklılıktan ileri geldiği düşünülmektedir. Meloksikama bağlı antinosiseptif etkide Nitrik oksit - siklik guanozin monofosfat (NO-cGMP) yolağının önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Lopez-Garcia ve Laird, 1998). Farelerde karın kıvrınma testi kullanılarak yapılan ağrı çalışmalarında nosiseptif durumun periferel veya santral sürecinde NO'in direkt veya dolaylı olarak rol

aldığı gösterilmiştir (Abacıoğlu ve ark., 2000). Karragenle indüklenen pençe ödemi modeli kullanılarak yapılan deneyde ise oral meloksikamın karragen enjeksiyonundan 3 saat sonra pençe ödemini önemli ölçüde inhibe ettiği ve bu etkinin iNOS inhibitörü aminoguanidin ile birlikte verildiğinde arttığı gösterilmiştir (Dudhgaonkar, 2005). Bir başka çalışmada ise meloksikam ve deksketoprofenin opioid sistemle ilişkisi araştırılmış ve farelere orofasiyal formalin test uygulanmıştır. Bu çalışmada meloksikam ve deksketoprofen'in antinosiseptif etki oluşturduğu ancak opioid antagonistleri kullanıldığında ise antinosiseptif etkide bir değişiklik oluşmadığı gözlenmiştir (Gonzalez ve ark., 2011).

Wistar sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise kuyruk çekme testi kullanılarak meloksikam ve parasetamolun etkisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre oral gavaj yoluyla verilen parasetamol sıçanların kuyruk çekme sürelerini değiştirmezken meloksikam kuyruk çekme süresinde gecikme oluşturmuştur. Parasetamol ve meloksikam kombinasyonu oluşturulduğunda ise kuyruk çekme süresinin gecikmesinde önemli artış olmuştur. NSAİİ'lerin analjezik etkisinin periferik ve santral mekanizmalar tarafından olduğu ve Periferik inflamasyon dokusundaki prostaglandin salınımının önlenmesiyle mekanik ve kimyasal uyarıların ağrı reseptörlerinde oluşturduğu etkinin önlenildiği düşünülmektedir (Kumar G. ve ark. 2009). Bizim çalışmamızda ise buna benzer sonuçlar saptanmıştır; meloksikam 6mg/kg verildiğinde VMY' de kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gözlenirken, parasetamolun tüm dozlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Çalışmamızda en ilginç sonuçlar metamizol ile alınmıştır. Metamizol 600 mg/kg dozunda morfinin aynı dakika için yaklaşık %80'i oranında antinosiseptif etki göstermiştir. Metamizol pirazolon derivativesi olup, güçlü analjezik ve antipiretik etkisi vardır. Vasküler düz kas gevşetici, antiapoptotik ve antikonvulsan özellikleri olduğu tespit edilmiştir. Sıcak zemin ve kuyruk çekme testlerinde intraperitoneal, intratekal ve intraserebroventriküler uygulanan metamizolun doza bağlı olarak antinosiseptif etki gösterdiği gözlenmiştir (Beirith ve ark., 1998). Metamizol ve aktif metaboliti 4-metilaminoantipirin'in periferik ve santral COX inhibisyonu yoluyla PG sentezini inhibe ederek etki gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca periferde NO-cGMP yolağı aktivasyonu ile antinosiseptif etkisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Süleyman ve ark., 2007).

Metamizolun 2 mekanizma üzerinden etki gösterdiği iddia edilmiştir. Bunlardan biri L-arjinin/NO/cGMP/K⁺ kanal yolağı diğeri ise glutamaterjik sistemdir. Formalin test

yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada NO sentez inhibitörü olan L-NAME metamizolun antinosiseptif etkisini bloke etmiştir (Aguirre-Banuelos ve Granatos-Soto, 2000). Yine başka bir çalışmada wistar sıçanlara prostaglandin E2 enjeksiyonu yapılarak indüklenen nosisepsiyon modelinde ATP'ye duyarlı K⁺ kanal inhibitörleri metamizolun etkisini engellemiştir (Alves ve Duarte, 2002). Formalinle indüklenen ağrı modelinde ise kalsiyuma bağlı K⁺ kanal inhibitörleri metamizolun antinosiseptif etkisini bloke etmiştir (Ortiz ve ark., 2002). Metamizolun glutamaterjik sistemle ilişkisi olduğu da ileri sürülmektedir. Glutamat verilerek oluşturulan hiperaleji modelinde metamizolun sıçan beyinde glutamati bağlayarak analjezik etki gösterdiği gözlenmiştir. (Beirith ve ark., 1998). Sprague Dawley sıçanlar kullanılarak yapılan karın kıvrınma testinde subkutan uygulanan metamizolun antinosiseptif etki gösterdiği gözlenmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda opioid antagonisti nalokson kullanılmış ve naloksonun metamizolun antinosiseptif etkisini antagonize etmediği gözlenmiştir. Dolayısıyla metamizolun etkisini opioid olmayan mekanizmalarla gösterdiği düşünülmüştür (Poveda ve ark., 2003; Rezende, 2008). Buna zıt olarak metamizolun spinal dorsal boynuzdaki WDR nöronlarında mekanik nosisepsiyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca metamizolun spinal kord ve rostral ventromedial medullada lokal opioidlerle etkileşim içinde olabileceği düşünülmektedir (Vazquez ve ark., 2005). Yapılan başka bir çalışmada ise intradermal metamizolun lokal etki oluşturduğu ve kuyruk çekme süresini önemli ölçüde geciktirdiği gözlenmiştir. Nalokson ise metamizolun antinosiseptif etkisini inhibe ettiği gösterilmiştir (Doğrul ve ark., 2007). Ayrıca metamizolun santral COX-3'ü önemli bir şekilde inhibe ettiği ileri sürülmektedir (Chandrasekharan ve ark., 2002; Botting ve Ayoub, 2005).

Son yıllarda yapılan çalışmalar metamizolun kanabinoid sistem üzerinden de etkili olabileceğini düşündürmüştür. Sıcak zemin ve kuyruk çekme testleri uygulanan farelere metamizol uygulandığında metamizol antinosiseptif etki göstermiştir, ardından CB1 ve CB2 reseptör antagonistleri uygulanmış ve metamizolun antinosiseptif etkisini geri çevirmiştir (Schlosburg ve ark.,2012). Buna rağmen yapılan başka bir çalışmada ise PGE2 enjekte edilen wistar sıçanlarda kanabinoid reseptör antagonistlerinin metamizolun antinosiseptif etkisini değiştirmediği gözlenmiştir (silva ve ark.,2012).

Kolorektal distansiyon ile indüklenen viseral ağrı modelinde metamizolun etki süresinin uzunluğu spazmolitik etkisine bağlı olabilir. Çünkü kolorektal distansiyon modeli rektum ve kolonun bir kısmının basınca karşı verdiği yanıt ile ilişkilidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

NSAİİ'ler uzun yıllardan beri analjezik olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda NSAİİ'lerin cerrahi sonrası ağrıda kullanımı gündeme gelmiştir. Özellikle morfin ile birlikte kullanılarak morfinin dozunu düşürmek yeni tedavi yaklaşımlarındandır. Çalışmada kullanılan NSAİİ'ler kolorektal distansiyon ile indüklenen viseral ağrı modelinde nosisepsiyonu inhibe etme oranları ve etki süreleri açısından farklılık göstermiştir. Bu durum çalışmada kullanılan ilaçların farklı kimyasal ve farmakolojik özelliklere sahip olması ayrıca ağrı modülasyonunda rol alan farklı mekanizmaları etkilemesi ile açıklanabilir. Diğer NSAİİ'lerin de bu modelde incelenmesi ve çeşitli antagonistler kullanılarak mekanizmalarının da araştırılması çalışmamızın bundan sonraki amacını oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR:

- Abacıoğlu N, Tunçtan B, Akbulut E, Çakıcı İ. Participation of the components of l arginine/nitric oxide/cgmp cascade by chemically-induced abdominal constriction in the mouse. *Life sciences*. 2000;67(2000):1127-1137.
- Abacıoğlu N. Aljezi, inflamasyon, pirezis ve nonsteroidal analjezik antiinflamatuvar ilaçlar. Bökesoy TA, Çakıcı İ, Melli M. Editörler, Farmakoloji ders kitabı, 1. Baskı, Ankara, Gazi Kitabevi Ltd. Şti. 2000;488-489.
- Aguirre-Banuelos P, Granatos-Soto V. Evidence for a peripheral mechanism of action for the potentiation of the antinociceptive effect of morphine by dipyrone. *J pharmacol toxicol*. 2000;42(1999):79-85.
- Aida S., Shimoji K., Descending pathways in spinal cord stimulation and pain control. In: Bountra C., Munglani R., Schmidt W.K., editors. *Pain*. 10 rd Ed. New York, Marcel Dekker, 2003;101-117.
- Aldemir T. Akut Ağrı Fizyopatolojisi. Erdine S. Editör. Ağrı'da, 1. baskı. İstanbul, Nobel Kitabevi, 2000;111-119.
- Alloui A, Chassaing C, Schmidt J, Ardid D, Dubray C, Cloarec A, Eschalier A. Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats. *EJP*. 2002;443(2002):71-77.
- Alves DP, Duarte IDG. Involvement of ATP-sensitive K⁺ channels in the peripheral antinociceptive effect induced by dipyrone. *EJP*. 2002;444(2002):47-52.
- Anderson BJ. Paracetamol(acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric anaesthesia*. 2008;18:915-921.
- Ascending sensory pathways. In: Patestas MA, Gartner LP, editors. *A textbook of neuroanatomy*. 1. Ed. Blackwell science ltd., 2006;137-170.
- Attal N, Bouhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta neurol scand*. 1999;173:12-24.
- Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Physiology and psychology of acute pain. In: Macintyre PE, Scott DA, Schug SA, Visser EJ, Walker SM, editors. *Acute pain management: Scientific evidence* 3 rd Ed. Melbourne, Anzca & Fpm, 2010;1-7.
- Aydın ON. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. *ADÜ tıp fakültesi dergisi* 2002;3(2):37-48.
- Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *The clinical journal of pain*. 2000;16:12-20.
- Beaulieu P., Rice ASC. Applied physiology of nociception. In: Rowbotham D.J., Walker SM, Macintyre PE, editors. *Acute pain*. 2 rd Ed. London, Arnold, 2008;3-16.

- Beirith A, Santos ARS, Rodrigues ALS, Creczynski-Pasa TB, Calixto JB. Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipyron in formalin, capsaicin and glutamate tests. Study of the mechanism of action. *EJP*. 1998;345(1998):233-245.
- Benjamin WJ. Pain Mechanisms: Anatomy, Physiology and Neurochemistry. In: Raj PP(ed). *Practical Management of Pain*, 3rd Ed., Missouri: Mosby Inc., 2000; 117-145.
- Bianchi M, Panerai AE. Effects of lornoxicam, piroxicam and meloxicam in a model of thermal hindpaw hyperalgesia induced by formalin injection in rat tail. *Pharmacological Research*. 2002;45(2):101-105.
- Björkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. *ACTA Anesthesiologica Scandinavica*. 1995;39:1-44.
- Botting R, Ayoub SS. Cox-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2004;72(2005):85-87.
- Botting R. Cox-1 and cox-3 inhibitors. *Thrombosis research*. 2003;110(2003):269-272.
- Burke A., Smyth EM, Fitzgerald GA. Analjezik-Antipiretik ilaçlar. Süzer Ö, editor. *Goodman & Gilman, Tedavinin Farmakolojik Temeli*. 1. Baskı, İstanbul, Nobel tıp kitabevleri. 2009;671-715.
- Cervero V, Laird JMA. Visceral pain. *Lancet*. 1999;353:2145-2148.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. Cox-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Pnas*. 2002; 99(21):13926-13931.
- Conn DA. Assessment of acute and chronic pain. *Anaesthesia and intensive care medicine*. 2005;6(1):14-15.
- Courade JP, Chassaing C, Bardin L, Alloui A, Eschaliere A. 5-HT receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of acetaminophen in rats. *EJP*. 2001;432(2001):1-7.
- Cross SA, Pathophysiology of Pain. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(4): 375-383.
- Dogrul A, Gülmez SE, Deveci MS, Gül H, Ossipov MH, Porreca F, Tulunay FC. The local antinociceptive actions of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the mouse radiant heat tail-flick test. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;104(4):927-935.
- Dogrul A, Seyrek M, Akgül EÖ, Çaycı T, Kahraman S, Bolay H. Systemic paracetamol induced analgesic and antihyperalgesic effects through activation of descending serotonergic pathways involving spinal 5-HT₇ receptors. *EJP*. 2011;677(2012): 93-101.

- Dudhgaonkar SP, Tandan SK , Bhat AS, Jadhav SH, Kumar D. Synergistic anti-inflammatory interaction between meloxicam and aminoguanidine hydrochloride in carrageenan-induced acute inflammation in rats. *Life Sciences*. 2005;78(2006): 1044-1048.
- Erdine S. Ağrı mekanizmaları. Erdine S. Editör. Ağrı'da, 1. Baskı, İstanbul, Alemdar Ofset. 2000;20.
- Erdine S. Ağrı sendromları ve tedavisi. 2. Baskı. İstanbul, Gizben matbaacılık. 2003;33-43.
- Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Yegül İ. Editör. Ağrı ve tedavisi, 1. Baskı, Yapım matbaacılık. 1993;1-18.
- Fernandez-Duenas V, Poveda R, Fernandez A, Sanchez S, Planas E, Ciruela F. Fentanyl-trazodone-paracetamol triple drug combination: multimodal analgesia in a mouse model of visceral pain. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2011;98(2011): 331-336.
- Gençbay M. Siklooksijenaz-2 inhibitörleri koroner olay riskini artırıyorlar mı? Türk kardioloji derneği araştırma. 2004; 32: 371-375.
- Gonzalez C, Zegpi C, Noriega V, Prietol JC, Miranda HF. Synergism between dexketoprofen and meloxicam in an orofacial formalin test was not modified by opioid antagonists. *Pharmacological reports*. 2011;63:433-440.
- Gökşen US, Kelekçi NG, Antiinflamatuvar tedavide yeni bir yaklaşım: siklooksijenaz ve 5-lipooksijenazın dual inhibitörleri . *Hacettepe üniversitesi eczacılık fakültesi dergisi*. 2010; 30(1): 81-118.
- Graham GG, Scott KF. Mechanism of Action of Paracetamol. *American Journal of Therapeutics*. 2005;12(1):46-55.
- Hernández-Delgado GP, Cruz SL. Endogenous opioids are involved in morphine and dipyron analgesic potentiation in the tail flick test in rats. *EJP*. 2006;546(1-3):54-59.
- Hersh EV, Lally ET, Moore PA. Update on cyclooxygenase inhibitors : has a third cox isoform entered the fray? *Current medical research and opinion*. 2005;21(8):1217-1226.
- Hudspith MJ, Siddall PJ, Munglani R, Hemmings HC. Physiology of pain. In: Hemmings HC, Hopkins PM. Editors. *Foundations of Anesthesia*. 2nd Ed. New York and Heidelberg, Mosby Ltd. 2006;267-285.
- Kandel ER. From nerve cells to cognition: The internal cellular representation required for perception and action. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editors. *The principle of neuro science*. 4 rd Ed. New York, McGraw-Hill companies. 2000; 382-400.
- Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2.Baskı. İstanbul, Logos Yayıncılık. 1997;759-787.

- Kesimci E, Gümüş T, İzdeş S, Şen P, Kanbak O. Comparison of efficacy of dexketoprofen versus paracetamol on postoperative pain and morphine consumption in laminectomy patients. *Ağrı*. 2011;23(4):153-159.
- Kumar G, Hota D, Saikia UN, Pandhi P. Evaluation of analgesic efficacy, gastrotoxicity and nephrotoxicity of fixed-dose combinations of nonselective, preferential and selective cyclooxygenase inhibitors with paracetamol in rats. *Experimental and toxicologic pathology*. 2009;62(2010):653-662.
- Libert F, Bonnefont J, Bourinet E, Doucet E, Alloui A, Hamon M, Nargeot J, Eschalier A. Acetaminophen: a central analgesic drug that involves a spinal tropisetron-sensitive, non-5-HT₃ receptor-mediated effect. *Molecular Pharmacology*. 2004;66(3):728-734.
- Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet*. 1999;353: 1607-1609.
- Lopez-Garcia JA, Laird JMA. Central antinociceptive effects of meloxicam on rat spinal cord in vitro. *Neuroreport*. 1998;9(4):647-651.
- Machelska H, Stein C. Pain control by immune-derived opioids. *Clin and Exp Pharm Physiol* 2000;27:533-536.
- Matthews EA, Dickenson AH. Pain pharmacology. In: Dolin SJ, Padfield NL, editors. *Pain medicine manual*. 2 rd Ed. Edinburg, Butterworth-Heinemann, 2004; 21-28.
- Mazario J, Roza C, Herrero JF. The NSAID dexketoprofen trometamol is as potent as m-opioids in the depression of wind-up and spinal cord nociceptive reflexes in normal rats. *Brain Research*. 1999;816(1999):512-517.
- Melli M, Kayaalp SO, Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar. Kayaalp SO. Editör. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*, 12. Baskı, Ankara, Feryal matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti. 2012; 837-870.
- Miranda HF, Puig MM, Dursteler C, Prieto JC, Pinaridi G. Dexketoprofen-induced antinociception in animal models of acute pain: synergy with morphine and paracetamol. *Neuropharmacology*. 2006;52(2007):291-296.
- Ortiz MI, Hernandez GC, Soto VG. Possible involvement of potassium channels in peripheral antinociception induced by metamizol: lack of participation of ATP-sensitive K⁺ channels. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2002; 74(2003):465-470.
- Part I: Pain types & chronic pain classification. *Acpa consumer guide to pain medication and treatments*. 1 rd Ed. Rocklin, American chronic pain association, Inc. 2011; 9-10.
- Pelissier T, Alloui A, Caussade F, Dubray C, Cloarec A, Lavarenne J, Eschalier A. Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction with 5-hydroxytryptamine₃ receptors: in vivo and in vitro evidence. *JPET*. 1996; 278(1):8-14.

- Pinardi G, Prieto JC, Miranda HF. Analgesic synergism between intrathecal morphine and cyclooxygenase-2 inhibitors in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2005;82(1):120-124.
- Pini LA, Sandrini M, Vitale G. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *EJP*. 1996;308(1996):31-40.
- Poveda R, Planas E, Pol O, Romero A, Sanchez S, Puig MM. Interaction between metamizol and tramadol in a model of acute visceral pain in rats. *European Journal of Pain*. 2003;7(2003):439-448.
- Prado WA, Pontes RMC. Presurgical ketoprofen, but not morphine, dipyron, diclofenac or tenoxicam, preempts post-incisional mechanical allodynia in rats. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35(1):111-119.
- Rao PNP, Knaus EE. Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2008; 11(2):81-110.
- Rezende RM, França DS, Menezes GB, Reis WGP, Bakhle YS, Francischi JN. Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyron in a rat model of inflammatory pain. *British Journal of Pharmacology*. 2008;153:760-768.
- Rittner HL, Brack A., Machelska H. Opioid peptide expressing leukocytes identification, recruitment and simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain. *Anesthesiology*. 2001;95(2):500-8.
- Sandrini M, Pini LA, Vitale G. Differential involvement of central 5-HT_{1B} and 5-HT₃ receptor subtypes in the antinociceptive effect of paracetamol. *Inflamm res*. 2003;52:347-352.
- Schlosburg JE, Radanova L, Marzo VD, Imming P, Lichtman AH, Evaluation of the endogenous cannabinoid system in mediating the behavioral effects of dipyron (metamizol) in mice. *Behav Pharmacol*. 2012; 23(7):722-726.
- Schofield P, Drago R. The anatomy and physiology of pain. Schofield P., editor. *Beyond pain*. 1st Ed. Senior Lecturer, School of Nursing and Midwifery, University of Sheffield. 2005; 1-25.
- Serpell MG, Makin A., Harvey A. Acute pain physiology and pharmacological targets: the present and future. *Acute pain*. 1998;1(3):31-47.
- Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta neurol scand*. 1999;173:7-11.
- Silva LCR, Romero TRL, Guzzo LS, Duarte IDG. Participation of cannabinoid receptors in peripheral nociception induced by some NSAIDs. *Braz J Med Biol Res*. 2012; 45(12): 1240-1243.

- Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacological reports*. 2007;59:247-258.
- Tan AA. Antiinflatuvar ilaçların akılcı kullanımı. *Dahili tıp bilimleri dergisi*. 2005;12(1):38-46.
- Tomic MA, Vuckovic SM, Petrovic RMS, Ugresic ND, Prostran MS, Boskovic B. Synergistic interactions between paracetamol and oxcarbazepine in somatic and visceral pain models in rodents. *Anesthesia & Analgesia*. 2010;110(4):1198-1205.
- Tuncer S, Reisli R, Keçecioglu M, Erol A. Abdominal histerektomi uygulanan olgularda intravenöz deksketoprofenin postoperatif analjezi ve morfin tüketimine etkisi. *Ağrı*. 2010;22(3):98-102.
- Vazquez E, Hernandez N, Escobar W, Vanegas H. Antinociception induced by intravenous dipyron (metamizol) upon dorsal horn neurons: involvement of endogenous opioids at the periaqueductal gray matter, the nucleus raphe magnus and the spinal cord in rats. *Brain Research*. 2005;1048(2005):211-217.
- Zemmel MH. The role of cox-2 inhibitors in the perioperative setting: efficacy and safety- a systematic review. *AANA journal*. 2006;74(1):49-60.
- http://www.ctf.edu.tr/farma/onersuzer/pdf/tr/23_NSAI_ilaclar.pdf, 2013.
- <http://www.medscape.com>., 2013.
- http://www.mhprofessional.com/downloads/products/007147899X/007147899X_chap062.pdf, 2013.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Veysel BASKIN

Doğum Yeri: Samsun

Doğum Tarihi: 15.08.1984

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

- Samsun Ondokuz Mayıs Lisesi 1998-2001
- Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü 2003-2008
- Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Bilimsel Hazırlık Programı 2009-2010
- Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans 2010-Halen

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

2009 yılının Nisan ayından itibaren Johnson & Johnson ilaç firması adına Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Klinik Araştırma Koordinatörlüğü

E-posta:

baskin_veysel@hotmail.com