

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA TRAMADOL VE DEKSKETOPROFENİN
ANALJEZİK ETKİLERİ**

AYŞE (ÜNLÜ) KÖSE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMAKOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Hülagu BARIŞKANER

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 10202054 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2011

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Ayşe (ÜNLÜ) KÖSE tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Farmakoloji (Tıp) Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Doç.Dr.Hülagu BARIŞKANER
Selçuk Üniversitesi

Danışman: Doç.Dr.Hülagu BARIŞKANER
Selçuk Üniversitesi

Üye: Prof.Dr.Ayşe Saide ŞAHİN
Selçuk Üniversitesi

Üye: Prof.Dr.Ali ÜNLÜ
Selçuk Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

İmza

PROF. Dr. Tefik TEKELİ
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Tez çalışması, Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 10202054 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çalışmamızın şekillenmesi konusunda fikirleriyle katkıda bulunan Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Sema TUNCER'e, Meram Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN'e, Selçuklu Tıp Fakültesi öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Fatih KARA'ya, Arş. Gör. Şengal BAĞCI TAYLAN'a yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen ve daima arkamda olan anneme, babama ve kardeşime; tez süresince bilgi ve emekleriyle yanımda olan eşime; en sıkıntılı anlarımda bile yüzümü güldüren kızım Melisa Sare'ye en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Ecz. Ayşe (ÜNLÜ) KÖSE

Konya-2011

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
1.GİRİŞ	1
1.1.Ağrı Tanımı ve Sınıflandırılması	1
1.1.1.Süresine Göre Ağrı Sınıflandırması.....	1
1.1.2.Kaynaklandığı Bölgelere Göre Ağrı Sınıflandırması.	2
1.1.3.Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflandırması.....	3
1.2.Ağrı Nörofizyolojisi	4
1.2.1.Ağrı Mekanizmaları.....	6
1.3.Opioid Analjezikler ve Tramadol	7
1.3.1.Opioid Analjezikler	7
Opioid analjeziklerin etki mekanizması	8
1.3.2.Tramadol.....	9
Kimyasal yapısı.....	9
Farmakokinetik özelliği.....	10
1.4.Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİ) ve Deksketoprofen.....	11
1.4.1.Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)	11
NSAİİ'lerin sınıflandırılması	12
Etki mekanizması	13
1.4.2.Deksketoprofen	15
Farmakokinetik özellikleri.....	16
2.GEREÇ VE YÖNTEM	17
2.1.Deney Hayvanları ve Barındırma Koşulları	17
2.2.İlaçlar ve Uygulama Şekli	17

2.3.Ağrı Ölçüm Testleri	18
2.4.İstatistiksel Analiz	18
3.BULGULAR.....	20
4.TARTIŞMA.....	24
5.SONUÇ VE ÖNERİLER.	28
6.ÖZET.....	29
7.SUMMARY	30
8.KAYNAKLAR.....	31
9.ÖZGEÇMİŞ	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

A.Ş.: Anonim Şirketi

ATP: Adenozin trifosfat

AUC-EAA: Eğrisi altındaki alan

α : Alfa

β : Beta

C: Celcius

CB: Cannabinoid reseptörleri

CCI: Kronik konstriktif yaralanma

CGRP: Kalsitonin gene related peptid

C_{max}: Maksimum konsantrasyon

COX: Siklooksijenaz

dk: Dakika

δ : Delta

ϵ : Epsilon

gr: Gram

γ : Gama

im: İntramuskuler

ip: İntraperitonel

iv: İntravenöz

kg: Kilogram

K: Kappa

L: litre

mg: Miligram

MPE: Maksimal potansiyel etki

MSS: Merkezi sinir sistemi

μ: Mü

NA: Noradrenalin

NaCl: Sodyum klorür

NMDA: N-Metil-D-Aspartat

NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar

Ort: Ortalama

PA: Proteaz aktiviteli reseptörler

PG: Prostaglandin

PGE: Prostaglandin E

PGF: Prostaglandin F

sc: Subkutan

SS: Standart Sapma

SF: Serum fizyolojik

sn: Saniye

SPSS: Statistical package for social sciences

SSS: Santral sinir sistemi

σ : Sigma

T hücreleri: Transmisyon hücreleri

T.C.: Türkiye Cumhuriyeti

$t_{1/2}$: Yarılanma ömrü

t_{max} : Maksimum plazma konsantrasyonu

UAAT-IASP: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği

V_d : Dağılım volümü

vb: Ve benzeri

5-HT: Serotonin

1.GİRİŞ

1.1.Ağrı Tanımı ve Sınıflandırılması

Ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (International Association for the Study of Pain= IASP) tarafından; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, olası bir doku hasarı ile birlikte seyreden, insanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, hoş olmayan, emosyonel ve sensoryal bir duygu olarak tanımlanmıştır. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel bir durumdur (Demirhan 2008, Zengin 2008). Ağrıya verilen yanıt kişisel olmakla birlikte aynı kişide de farklı zamanlarda değişiklik göstermektedir (Gürses 1998).

Ağrıyı değişik biçimlerde sınıflandırmak mümkündür (Emir 2008).

1.1.1.Süresine Göre Ağrı Sınıflandırması

Süresine göre ağrı; akut ve kronik olarak sınıflandırılır (Emir 2008).

Akut ağrı: Ağrı başlar ve hastanın hekime başvurması için bir uyarı işlevi görür. Ani olarak doku hasarı ile başlayan, neden olduğu lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan bir ağrı şeklidir. Akut ağrı bir sendrom, bir hastalık değil, bir semptomdur. Akut ağrıyı da kendi içinde beklenen ve beklenmeyen ağrı olarak ikiye ayırabiliriz. Beklenen ağrı, önceden tahmin edilen ve koruyucu tedbir alınabilen ağrıdır. Çeşitli kırık, yanık ve travmalarda görülen beklenmeyen ağrı ise ağrı eşiği yüksek olabilir. Bu ağrılarda ilginç bir durum, hastanın her zaman büyük bir ağrı çekmeyebilmesidir. Akut ağrının hem tıbbi, hem toplumsal sonuçları vardır. Akut ağrı, özellikle postoperatif ağrının dindirilmemesi; hastanın hastanede kalış süresini uzatır, üretkenliğini azaltır ve uzun süre toplum dışı kalmasına yol açar (Emir 2008).

Kronik ağrı: Akut bir hastalıktan veya makul bir iyileşme sürecinden sonra ağrının devam etmesi ile kronik ağrı meydana gelmektedir. Akut hastalığın seyrini aşan ve belli bir süreden sonra da devam eden ağrının kronikleştiği kabul edilir (Aydoğan 2008). Bu süreç 1- 6 ay arasında değişmekle beraber, kronik ağrıya en kısa sürede yaklaşımda bulunmak güncel tedavi yaklaşım stratejisi olarak kabul

görmektedir (Toker 2007). Kronik ağrı periferik nosisepsiyon kaynaklı olabildiği gibi gelişiminde psikolojik ve davranışsal faktörler de rol oynamaktadır (Tüzüner 2006). Kronik ağrılı hastalarda nöroendokrin yanıtta ya hiç rastlanmaz ya da sınırlı olarak karşımıza çıkar. Kronik ağrıyı kanser ve kanser dışı ağrı olarak sınıflamak uygundur. Kronik ağrılı hastanın multidisipliner ortamda ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımının uygulanması hem hastanın ağrısının en kısa sürede dindirilmesine hem de en az şekilde zaman ve maddi kayba uğrayarak yaşantısına geri dönmesine olanak sağlar (Toker 2007).

1.1.2.Kaynaklandığı Bölgelere Göre Ağrı Sınıflandırması

Somatik, visseral, sempatik ağrı biçiminde yapılır (Toker 2007, Emir 2008).

Somatik ağrı: Daha çok somatik sinir lifleriyle taşınan ağrı tipidir. Ani olarak başlar, keskindir, iyi lokalize edilir, batma, sızlama, zonklama tarzındadır. Sinirlerin yayılım bölgesinde algılanır. Genellikle travma, kırık, çıkık gibi durumlarda görülen ağrı somatik ağrı olarak isimlendirilir (Emir 2008). **Derin somatik ağrının** orjini; kas, tendon, eklem veya kemiklerdir. Genelde künt ve tam lokalize edilemeyen bir ağrıdır (Aydoğan 2008). **Yüzeysel somatik ağrı;** cilt, cilt altı ve mukozalardaki nosiseptif uyanlara bağlıdır. Lokalizasyonu tamdır. Keskin, batıcı, zonklayıcı, yanıcı bir ağrı şeklinde ifade edilir (Aydoğan 2008).

Visseral ağrı: İç organların veya onların örten oluşumların (pariyetal plevra, perikard, periton) fonksiyonlarının bozulması sonucudur. Dört subtipi tanımlanır; tam lokalize visseral ağrı, lokalize pariyetal ağrı, yansıyan visseral ağrı ve yansıyan pariyetal ağrı. Çoğunlukla sempatik veya parasempatik aktivite (kusma, bulantı, terleme, kan basıncında ve kalp atım sayısında değişiklikler) ile birlikte (Aydoğan 2008). Pariyetal ağrı; tipik olarak keskin ve çoğunlukla batıcı bir ağrıdır. Hasta organın etrafında olabildiği gibi uzak bir bölgeye de yansıyabilir. Visseral veya pariyetal ağrının belirli cilt bölgelerinde duyulması santral sinir sistemi (SSS)'nden yansmasıyla ilgilidir (Aydoğan 2008). İç organlardan kaynaklanan ağrılar genellikle künttür, yavaş yavaş artar, kolay lokalize edilemez, başka bölgelere doğru yayılır; yansıma bölgeleri vardır. Aynı biçimde her organa özgü deri bölgelerinde hipersensitivite vardır (Emir 2008).

Sempatik ağrı: Sempatik sinir sisteminin, işin içerisine girdiği ağrılardır. Sempatik kökenli ağrılar diğer ağrılara göre daha farklı özellikler taşır. Primer hastalık geçtikten bir süre sonra, haftalar hatta aylar sonra başlar, şiddeti gittikçe artar. Deri hassas ve soğuktur. Soğuk ortamda daha da artar. Sempatik ağrıların en önemli özelliklerinden birisi yanma tarzında olmasıdır. Ağrı özellikle geceleri artar. Ağrının yanı sıra ekstremitelerde trofik bozukluklar ortaya çıkar (Emir 2008).

1.1.3.Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflandırması

Bu sınıflama biçimi, ağrı tedavisine yeni boyutlar kazandırmıştır. Mekanizmalarına göre ağrı; nosiseptif ağrı, nöropatik ağrı, deaferantasyon ağrısı, reaktif ağrı ve psikosomatik ağrı biçiminde sınıflanır (Emir 2008).

Nosiseptif ağrı: Ağrı, bedenin bir bölgesindeki doku yaralanmasında uyarının özelleşmiş sinir uçları ile alınıp SSS'ye götürülmesi, belirli nöral yapılarda integre edilmesi, bu zararlı tehditin (noksius) algılanması, buna karşı fizyolojik, biyoşimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Doku hasarına neden olan termal, mekanik ve kimyasal uyarılara yanıt veren serbest sinir uçlarına "nosiseptör" ve doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan elektrokimyasal olaylar serisinin bütününe "nosisepsiyon" denir (Zengin 2008). Nosiseptörler, sinir sistemi dışında tüm doku ve organlarda bulunan reseptörlerdir. Periferik sinirler A (α , β , γ ve δ), B ve C grubu olarak sınıflandırılmıştır. Ağrı ile ilgili bilgileri spinal kordun arka boynuzuna taşıyan reseptörler A delta mekanotermal ve C polimodal nosiseptörlerdir (Zengin 2008). A-delta afferent lifler mekanotermal nosiseptörler adını alır. Keskin ve batıcı tarzdaki ağrının hızlı iletiminde (5-30 m/sn) rol oynarlar (Zengin 2008). C afferent lifler yüksek şiddetteki mekanik, kimyasal ve termal uyanlarla aktif hale gelirler. Bunlara C-polimodal reseptörler de denir ve künt ağrının yavaş iletiminde (0,5-2 m/sn) rol oynarlar. Birçok ağrı tipi primer afferent nöronların, özellikle C polimodal nosiseptörlerin uyarılması ile başlar (Zengin 2008).

Nöropatik ağrı: Nöropatik ağrı, periferik sinirlerde travma veya metabolik bir hastalığın sonucunda nosiseptörlerin doğrudan etki altında kalmasıyla ortaya çıkan bir ağrı çeşididir. Direk bası nöropatik ağrı formasyonunu tamamlarken, salman çeşitli metabolitler sinirleri etkileyerek nöropatik ağrı ile sonuçlanabilir. Aralıklı kısa süreli batıcı bir ağrıdır. Tekrarlayan uyanlar ağrı şiddetini artırır. Hoş

olmayan uyuşukluk hissi, yanma, elektrik çarpması, karıncalanma gibi hisler mevcuttur (Toker 2007). Ağrı, tahribata neden olan olaydan daha sonra ortaya çıkabilir (Emir 2008).

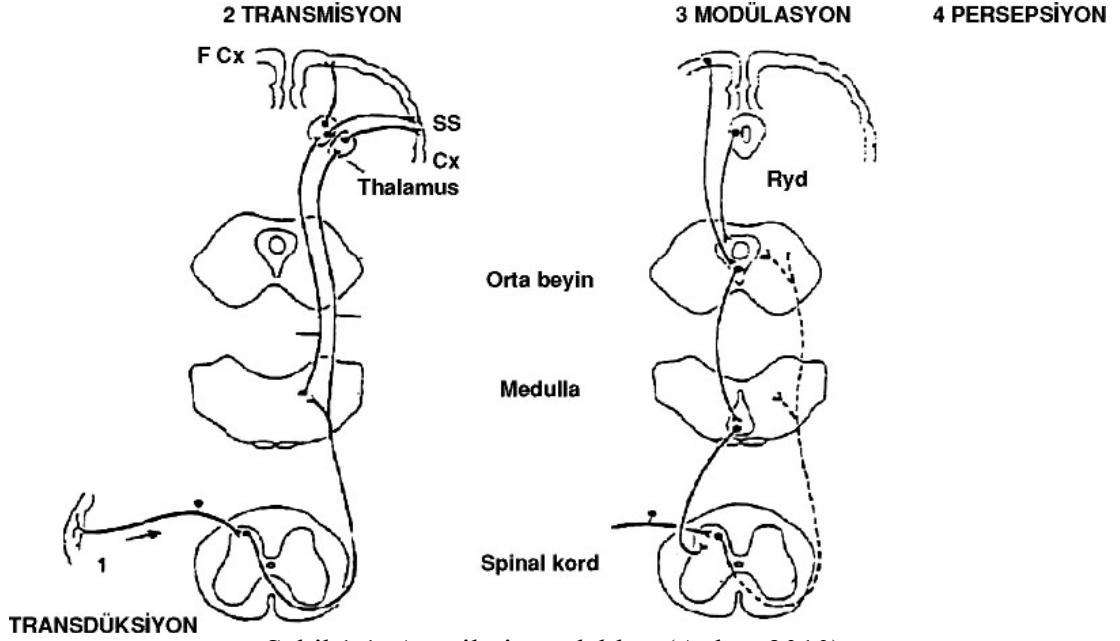
Deafferantasyon ağrısı: Periferik sinir sistemi veya merkezi sinir sistemi (MSS)'deki lezyonlara bağlı olarak somatosensoryal uyarıların MSS'deki iletiminin kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Normalde önce omuriliğe, daha sonra MSS'e ileti, sinir travmasına bağlı olarak kesilmiştir. Yanıcı özelliğindedir. İlk birkaç ayda tedavisi sağlanamadığı takdirde yıllar boyu sürebilecek kalıcı ağrıya yol açabilir (Toker 2007, Emir 2008).

Reaktif ağrı: Vücudun çeşitli olaylara karşı bir reaksiyonu olarak, motor ve sempatik efferentlerin refleks aktivasyonu sonucu olarak nosiseptörlerin uyanması sonucu ortaya çıkar. Künt, derin, sızlayıcı niteliktedir (Toker 2007).

Psikosomatik ağrı: Hastanın psişik ya da psikososyal sorunlarını ağrı olarak ifade etme durumudur. Bu olaya örnek olarak somatizasyon adı verilen bozukluk verilebilir. Kronik ağrıya bağlı olarak birtakım psikolojik semptomların ortaya çıkmasıdır (Toker 2007, Emir 2008).

1.2.Ağrı Nörofizyolojisi

Nosiseptörler mekanik, termal ya da kimyasal bir uyarıyı elektrik sinyaline dönüştürür (Gürses 1998). Ağrı hissinin oluşmasının sadece impulsun kortekse iletiminden ibaret olmadığı, sürecin bir sentez olduğu kabul edilmektedir. Ağrılı uyarı 4 aşamada üst merkezlere iletilir (Şekil 1.1) (Yıldız 2009).



Şekil 1.1. Ağrı iletim yolları (Aykaç 2010).

a) Transdüksiyon: Doku hasarını takiben oluşan kimyasal noksioz uyarının serbest sinir uçlarında sinir son uçlarında elektriksel aktiviteye dönüşümü ve spinal korda iletilmesine "transdüksiyon" adı verilmektedir (Tüzüner 2006). Periferde sinirlerin sensoryel uçlarında ağrılı (mekanik, termal ve kimyasal) uyarıların elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır (Zengin 2008, Yıldız 2009).

Doku hasarının olduğu ilk birkaç dakikada termal ve mekanik uyarılara karşı gelişen duyarlılık artışına 'primer hiperaljezi', doku hasarına karşı komşu bölgelerde daha geç ortaya çıkan ve sadece termal uyarılara karşı gelişen duyarlılık artışına ise 'sekonder hiperaljezi' denir (Zengin 2008). Hiperaleji ile sonuçlanan nosiseptörlerde duyarlılık artışına neden olan kimyasal maddeler (algojenik maddeler) doku, plazma ve sinir uçlarından salınmaktadır (Zengin 2008).

b) Transmisyon: Ağrılı uyarının sensoryel sinir sistemi boyunca A-delta ve C lifleri ile omurilik ve daha üst merkezlere iletilmesidir (Tüzüner 2006, Yıldız 2009).

c) Modülasyon: Spinal korda nosiseptif transmisyonun nöral etkenlerle (endojen mekanizmalarla) değişime uğraması ve düzenlenmesidir (Tüzüner 2006, Yıldız 2009). Modülasyon ilk uyarının algılanmasındaki baskılanma ya da büyütme ile ilgilidir (Tüzüner 2006). Modülasyonda etkili en önemli mekanizmalarda biri 1965'de Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen 'kapı kontrol teorisi'dir. Teoriye

göre ciltten gelen uyarılar spinal kordda; dorsal kolon, arka boynuz santral transmisyon hücreleri (T hücreleri) ve substantia gelatinosa hücreleri olmak üzere üç değişik bölgeye iletilirler (Zengin 2008).

Santral modulasyonda spinal kordda sensitizasyonla sonuçlanan (N-Metil-D-Aspartat) NMDA reseptör aktivasyonu ile ağrı ağırlaşırken, spinal kordda oluşan segmental aktivite ve supraspinal merkezlerden inisiyör nöral aktivite ile de ağrı suprese olmaktadır (Gürses 1998).

Periferik modülasyon; yineleyen uyarılarla nosiseptörlerin ve nöronlarının duyarlılaşması sonucu zararlı uyarıya yanıtın artması ya da zararsız uyarıya da yanıt oluşması şeklinde ağırlaştırıcı yöndedir (Gürses 1998).

d) Persepsiyon: Modifiye olarak gelen impulsun üst merkezlerde, bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu sentezlenmesi ve algılanmasıdır (Yıldız 2009). Bir bakıma ağrının emosyonel ve fiziksel olarak algılanmasıdır (Tüzüner 2006).

1.2.1. Ağrı Mekanizmaları

Periferik mekanizmalar: Normal koşullarda mekanik, termal ve kimyasal uyarılar yüksek eşik değerlerdeki nosiseptörleri harekete geçirir. Doku hasarına ve dolayısıyla nosiseptörlerin daha fazla uyarılmasına yol açar.

İnflamatuvar sürecin bir parçası olarak tahrip olan bölgelerde yaralanmış doku tamir edilir. Tamir süresince denge sağlanamaz ise bu inflamasyon, makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinden çeşitli intrasellüler maddeler salgılanması ile inatçı doku hasarına neden olur. Nosiseptif uyarının kendisi de nörojenik bir inflamasyon cevabı oluşturarak P maddesi, nörokinin A, kalsitonin gene related peptid (CGRP) salgılanmasına yol açar. Bu peptidlerin salgılanması sensoryal ve sempatik sinir liflerinde uyarılma değişikliğine, vazodilatasyona, plazma proteinlerinin ekstravazasyonuna ve inflamatuvar hücrelerin çeşitli kimyasal mediyatörler salgılanmasına neden olur. Bu da nosiseptörleri uyararak periferik sensitizasyonu meydana getirir (Zengin 2008).

Sensitizasyondan sonra düşük şiddetteki mekanik uyarılar normalde ağrıya yol açmazken, artık ago olarak algılanmaya başlarlar (allodini). Tahribat alanındaki primer hiperaljezi bölgesinde görülen bu periferik değişiklikler, çeşitli cerrahi girişimler ve travmalardan sonra ortaya çıkar (Zengin 2008).

Periferik inflamatuvar ağrı için mediatörler ve reseptörler; kininler, proteaz aktiviteli reseptörler (PA), cannabinoid reseptörleri (CB), özel duyu-sinir reseptörleri, prostanoidler, sitokinler, kemokinler ve iyon kanallarıdır (Zengin 2008).

Santral mekanizmalar: Periferik hasardan sonra yüksek eşik değerli afferentlerle iletilen uyarıların inhibitör mekanizmaları baskıladığı ve spinal kordda arka boynuzdaki alıcı alanlarda uzun süreli değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir. Santral sensitizasyon olarak adlandırılan bu olay şiddetli ve tekrarlayan uyarılara yanıt olarak arka boynuzdaki nosiseptif yollarda ısrarlı refleks hipereksitabilite gelişmesine bağlıdır (Zengin 2008).

Çeşitli çalışmalar spinal inflamatuvar ve nöroimmun oluşumların periferik inflamasyon ve sinir hasarı ile tetiklendiğini göstermiştir. Bu oluşumlar, çeşitli reseptörlerin kanalların ve enzimlerin (siklooksijenazlar; COX 1 ve COX 2) düzenlenmesi ile ağrının bir formdan diğerine değişimini kapsar. Çeşitli nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçların spinal COX aktivitesini azaltarak inflamatuvar hiperaljeziyi azalttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Zengin 2008).

1.3.Opioid Analjezikler ve Tramadol

1.3.1.Opioid Analjezikler

Opioid, morfinin analjezik ve diğer özelliklerine sahip bir grup maddeyi belirten terimdir. Kanser ağrısı ve birçok akut ağrı sendromu olan hastalarda orta ve şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan temel analjezik ilaçlardır (Emir 2008, Yıldız 2009).

Günümüzde yirmiden fazla farklı opioid kullanılmaktadır. Bunlar doğal olarak elde edilen (morfin, kodein vb.), yarı sentetik olarak üretilen (diamorfin, buprenorfin vb.) ve de sentetik olarak üretilen (metadon, petidin vb.) opioid türevleri

olarak sınıflandırılabilir. Opioid reseptörlerine etkileri açısından agonist (morfin, diamorfon, vb.), agonist-antagonist (pentazosin, nalbufin vb.), kısmi agonist (buprenorfin, naltrekson), antagonist (naloksan) şeklinde sınıflandırılabilirler. Ancak çoğunlukla klinikte pratiklik sağlaması açısından (etki güçlerine göre) orta şiddette ağrılarda kullanılan zayıf opioidler (kodein, tramadol vb.) ve şiddetli ağrılarda kullanılan güçlü opioidler (morfin, fentanil vb.) şeklinde sınıflandırılmıştır (Demirhan 2008, Emir 2008, Yıldız 2009).

Dokunma, derin duyu ve bilinç kaybına yol açmaksızın analjezi oluştururlar (Tüzüner 2006). Tolerans, fiziksel ve psikolojik bağımlılık geliştirmeleri kullanımlarını kısıtlamaktadır (Tüzüner 2006).

Opioid analjeziklerin etki mekanizması

Opioidler SSS'de ve diğer dokularda bulunan ve glukoprotein yapıda olan spesifik reseptörlere bağlanırlar (Tüzüner 2006). Bu reseptörler mü (μ), kappa (κ), delta (δ), sigma (σ) ve epsilon (ϵ)' dur. Bu reseptörlerin de kendi alt grupları vardır. ϵ reseptörü hormonal etkilerden, μ reseptörü supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılık gibi etkilerden, κ reseptörü spinal analjezi, miyozis ve sedasyondan, σ ise disfori ve halusinasyonlardan sorumludur (Çizelge 1.1) (Demirhan 2008). Opioid reseptörleri MSS'nin birçok yerinde ve gastrointestinal sistem, akciğerler, kardiyovasküler sistem, mesane ve periferde bulunurlar. Opioid bir reseptöre bağlandığında uyarıcı veya indirgeyici bir yanıt oluşturabilir. Farmakodinamik özellikleri hangi reseptöre bağlandığına, bağlanma afinitesine ve reseptörün aktivasyonuna ve cevabına bağlıdır. Yanıt iyon kanalının şeklinde bir değişiklik yoluyla veya adenilat siklaz gibi ikinci bir haberci yoluyla gerçekleşir. Analjezik etkilerini farklı mekanizmalar yoluyla farklı uyarı seviyelerinde gösterebilirler (Emir 2008, Yıldız 2009).

Opioid reseptörlerinin aktivasyonu ağrılı uyarının SSS'ye transmisyonunu engeller. Bu direkt etkilerine ek olarak inen inhibitör yoluyla zararlı uyarıların modülasyonu ile indirekt olarak da analjezi sağlayabilirler (Emir 2008, Yıldız 2009).

Çizelge 1.1. Opioid reseptörlerinin sınıflandırılması (Emir 2008, Yıldız 2009).

Reseptör	Klinik etki	Agonistler
Mü-1	Analjezi Öfori, Bradikardi Üriner retansiyon,	Morfin, Met-enkefalin*, Fentanil
Mü-2	Spinal düzeyde analjezi Solunum depresyonu Fiziksel bağımlılık, Kas Rijiditesi Konstipasyon	Morfin, Met-enkefalin*, Fentanil
Kappa	Analjezi Sedasyon Disfori, Diürez	Morfin, Nalbufin, Butorfanol, Oksikodon
Delta	Analjezi Davranışsal bağımlılık Epileptojenik	Leu-ekfalin*, Beta-endorfin*
Sigma	Disfori Halüsinasyonlar Solunum stimülasyonu	Pentazosin Nalorfin N-allilnormetazosin

* Endojen opioidler

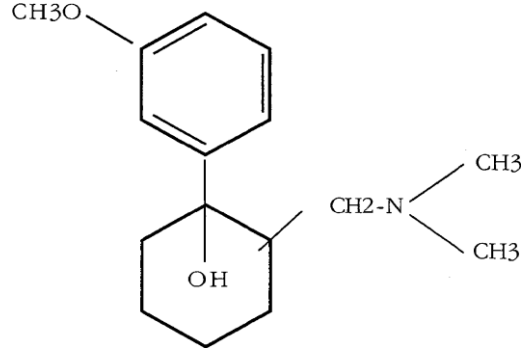
1.3.2. Tramadol

Tramadol kodeine benzeyen fenilsikloheksanol türevi bir sentetik analjeziktir. Analjezik olarak gravimetrik etki gücü, morfinden yaklaşık on kez daha düşük, akut ve kronik ağrı tedavisine uygun hem zayıf bir opioid agonisti, hem de monoamin nörotransmitter geri alım inhibitörüdür. Bu çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlar (Mete 2008, Uyanık 2008, Yıldız 2009).

Zayıf μ opioid reseptör agonist etkisini δ ve κ reseptörlerine daha da zayıf olarak göstermekte, ek olarak NA ve 5-HT presinaptik geri alımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir (Uyanık 2008).

Kimyasal yapısı

Tramadol hidrokloridin kimyasal ismi sis-2-[(dimetilamino) metil]-1-(3-metoksifenil) sikloheksanol hidrokloriddir (Şekil 1.2) (Aydoğan 2008, Uyanık 2008).



Şekil 1.2. Tramadolün kimyasal yapısı (Mete 2008).

Tramadol, her biri farklı mekanizmaya sahip iki enantiomerden oluşan bir rasemik karışımdır. Her bir enantiomer farmakolojik olarak aktiftir ve analjezik etkinlikte pay sahibidir. (+) enantiomer ve metaboliti O-desmetiltramadol (M1), opioid agonist etki ve serotonin geri alım inhibisyonuna sebep olurken, (-) enantiomer noradrenalinin geri alım inhibisyonuna yol açmaktadır. Analjezik etkinlikte (+) enantiomer, (-) enantiomerden 10 kat daha aktiftir. Etkisinin ancak %32'sinin opioid, %65'inin ise non-opioid mekanizmalarca sağlandığı gösterilmiştir; bu nedenle etkisi naloksan ile tamamen ortadan kaldırılamaz (Gürses 1998, Aydoğan 2008, Uyanık 2008).

Farmakokinetik özelliği

Tramadol; oral, rektal, im, iv ve epidural yolla kullanılabilir. Önerilen günlük doz 200-400 mg'dır.

Emilim: Rasemik tramadol oral uygulama sonrası ince bağırsaktan hızlı ve hemen hemen tamamen emilir (%95-100). Plazmada 15-45 dakika içinde tespit edilir ve pik plazma seviyesine ortalama 2 saatte ulaşır. Biyoyararlanımı %70 dolayındadır. Multipl dozlarda tramadolün biyoyararlanımı %100 ulaşmakta ve ilacın süregen dozu 36 saat sürmektedir. Emilim ve biyoyararlanım arasındaki bu %30 fark, ilk geçiş metabolizmasının olduğunu gösterir. Tekrarlanan oral dozlarda biyoyararlanım 36 saat sonra %100'e ulaşmaktadır. Rektal uygulamada %78 olan biyoyararlanım, im uygulamada %100'dür. Oral formun analjezik aktivitesi 1 saat içinde başlamakta, en yüksek plazma konsantrasyonuna kapsül formunda 2 saatte, yavaş salımlı formunda 5 saatte erişmektedir. Tramadol damla ağız mukozasında emilmeye başlar.

Etkisi 10-15 dakikada başlar, 30 dakikada en yüksek kan yoğunluğuna ulaşır, etkisi 4-6 saat sürer (Aydoğan 2008, Demirhan 2008, Uyanık 2008).

Dağılım: Dokulara (özellikle beyin, akciğer, karaciğer, böbrek gibi kanlanması yüksek organlara) kolay ve yüksek oranda geçer. Oral ve iv uygulama sonrası dağılım volümü (V_d) 2,7 L/kg'dır. Plazmada %20 oranında protein bağlanır. Plasentadan % 1 oranında geçerken tek doz tramadolün laktasyondaki kadınlarda süt içine % 0,1 geçtiği bulunmuştur. Bu miktarın infantta önemli etkiler oluşturmayacağı düşünülmektedir (Tüzüner 2006, Demirhan 2008).

Metabolizma: Tramadol karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi tarafından demetilasyon (faz I) ve konjugasyon (faz II) ile metabolize edilir. Toplam 11 metaboliti vardır. Faz-1 beş metabolit; Faz-2 reaksiyonunda konjugasyon reaksiyonu ile glukronid ve m1, m4, m5 sülfatları olmak üzere altı metabolit ortaya çıkar. Sadece O-demetil tramadol isimli metaboliti farmakokolojik olarak (zayıf analjezik etkinlik) aktiftir (Demirhan 2008, Uyanık 2008).

Eliminasyon: Tramadolün %30'u değişmeden, %60'ı metabolitlerine dönüşerek böbreklerden, %1'den daha azı safra yoluyla, geri kalanı ise dışkı ile atılır. Tek doz iv veya oral tramadolün plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 5,1±0,8 saattir. Tramadolün biyoyararlanımı ve yarılanma ömrü yaşlı hastada artış gösterir. Bu nedenle yaşlı hastada düşük dozla başlayıp, yavaş doz artırma prensibi benimsenmelidir. Oral veya iv uygulamalarda ortalama eliminasyon yarı ömrü 5-6 saattir. %90'ı idrarla, %10'u fekal yolla atılır. İleri yaş, ağır karaciğer ve böbrek hastalıklarında atılımı yaklaşık olarak 1,5-2 kat azalır ve plazma düzeyi artar. Fetüs üzerine depresan etkisi yoktur. Bir yaş üzerindeki çocuklarda kullanılabilir. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda eliminasyon yarı ömrü 2 kat artar (Demirhan 2008, Uyanık 2008).

1.4.Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) ve Deksketoprofen

1.4.1.Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Değişik düzeylerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı, temsilcileri aspirin olduğu için 'aspirine benzer ilaçlar' biçiminde

isimlendirildikleri gibi kortikosteroidlerden ayırmak amacıyla 'steroid olmayan (nonsteroid) antiinflamatuvar ilaçlar' olarak adlandırılmaktadır (Tüzüner 2006).

NSAİİ'lerin sınıflandırılması

A. Kimyasal yapılarına göre; karboksilik asitler, asetik asitler, propronik asitler, fenamik asitler, enolik asitler, nonasidik ajanlar, paraamino fenoller.

B. Yarı ömürlerine göre; uzun yarı ömürlü ilaçlar (10-12 saat) ve kısa yarı ömürlü ilaçlar (6 saatten az).

C. COX inhibisyonuna göre; kompetitif, zamana bağlı, irreversibl inhibitörler, kompetitif, zamana bağlı, reversibl inhibitörler; kompetitif, basit, reversibl inhibitörler.

D. COX enzimine ilgisine göre; COX1 spesifik ajanlar, COX nonspesifik ajanlar (deksketoprofen), COX-2 selektif ajanlar, COX-2 spesifik ajanlar (Akça 2007).

Bu ilaçlar hafif-orta şiddetteki ağrıda tek başlarına, şiddetli ağrıda ise opioid doz gereksinimini ve yan etkilerini azaltmak için kullanılır (Demirhan 2008).

NSAİİ'lar çoğunlukla analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar etkileri nedeni ile kullanılmaktadırlar. Bu etkileri nedeniyle akut ağrılı, ateşli ve enflamasyonlu durumlarda kullanıldıkları gibi, kronik ağrılı durumlarda analjezik ve antiinflamatuvar özelliklerinden faydalanılır. Bazıları daha çok analjezik, bazıları antiinflamatuvar, bazıları da hem analjezik hem de antiinflamatuvar özellikler gösterir. Özellikle bel ağrısı, baş ve diş ağrısı, posttravmatik ağrılar, dismenore, kanser ağrısı, artritler, gut, tendinit, spondilit gibi durumlarda endikedirler (Öner 2010). Kemik ve tümöral kitle düzeyinde oluşan metastatik kaynaklı kemik ödemi ve yangısı üzerine bu ilaçların belirgin etkileri nedeniyle ilk basamakta seçilmeleri yararlı olabilir. Eşdeğer dozlarda etkinlikleri ve yan etkileri genellikle benzerdir. Aspirin ve diğer NSAİİ'ların hematolojik, gastrik ve renal yan etkileri bilinmektedir. Bu nedenle özellikle yaşlı, pıhtılaşma bozukluğu olan, peptik ülser, renal yetmezlik, beraberinde kortikosteroid kullanımı öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (Erhan 2009).

Bu ilaçlar kimyasal yapıları farklı, ancak klinik kullanım alanları, etki mekanizmaları ve istenmeyen etkileri benzerlik gösteren ilaçlardır. Periferik etkili ağrı kesiciler olarak da adlandırılırlar. Hemen hepsi değişen derecelerde ateş düşürücü ve antienflamatuar etkiye de sahiptir. Antitrombotik etki çoğunda görülür. Farmakokinetik olarak, enflamasyon dokusunun asidik ortamında daha fazla toplanırlar ve antienflamatuar etkinlikleri artar. Ağrı kesici etkilerinin gücü çok fazladır. Dozun yükselmesi etkiyi artırmaz (Akça 2007).

Opioidlerde olduğu gibi bağımlılık ve tolerans yoktur. Ağrıdan başka duyuları etkilemezler (Akça 2007, Aykaç 2010).

Karaciğerde metabolize olurlar. Böbrekten glukronid konjugatları şeklinde atılırlar. Vucuttan atılma ömürleri 1-2 saatten 70-80 saate kadar uzayabilen değişkenliktedir (Akça 2007).

NSAİ kullanan hastaların değişik NSAİ'lere karşı yanıtı birbirinden farklıdır. Aynı grup ilaca hastaların her birinin yanıtı da farklı olabilir (Akça 2007). NSAİ ilaçlar farklı yollarla kullanılabilirler. İntravenöz yol ile biyoyararlanım %100'dür, hızlı ve tam emilim sağlanmaktadır. Opioidler ile somatik ağrı tedavi edilse de visseral ağrıyı tedavi etmek daha zordur (Aykaç 2010).

Etki mekanizması

NSAİ'ler analjezik etkilerini iki düzeyde gösterirler (Tüzüner 2006, Akça 2007, Tuncer ve ark 2010):

1.Lokal: Doku hasarına neden olacak şiddetteki zararlı uyarılar çeşitli antiinflamatuar araçların (ATP, serotonin, histamin, bradikinin, sitokinler, vb.) salıverilmesine neden olurlar. Bunların bazıları nosiseptörleri doğrudan uyarırken, bazıları eşiği düşürürler.

2.Santral: NSAİ'nin analjezik etkisinde santral katkı giderek ağırlık kazanmakta ve bir dizi mekanizma öne sürülmektedir:

- Santral prostaglandin inhibisyonu: Pek çok NSAİ santral PGE (Prostaglandin E) ve PGF (Prostaglandin F) serisinin yapımını baskılar. NSAİ'ler kan beyin bariyerini geçebilmekte ve SSS'de ağrı inhibisyonu ile ilgili opioid ilişkili

noradrenerjik yollarda prostaglandin (PG) oluşumunu engellemektedir. PG'ler nosiseptörleri ısı, mekanik ve kimyasal ağrılı uyarılara karşı duyarlılaştırır (Öner 2010).

- Opioiderjik

- Serotonerjik

- NMDA/eksitator amino asitler: Hayvan modelinde noksioz uyarılar medulla spinaliste aspartat ve glutamat miktarının yükselmesine neden olmaktadır. Hayvanlarda spinal düzeyde etki ederek P maddesi ve NMDA etkisiyle oluşan hiperaljeziyi azaltırlar.

- Nitrik oksit (Tüzüner 2006).

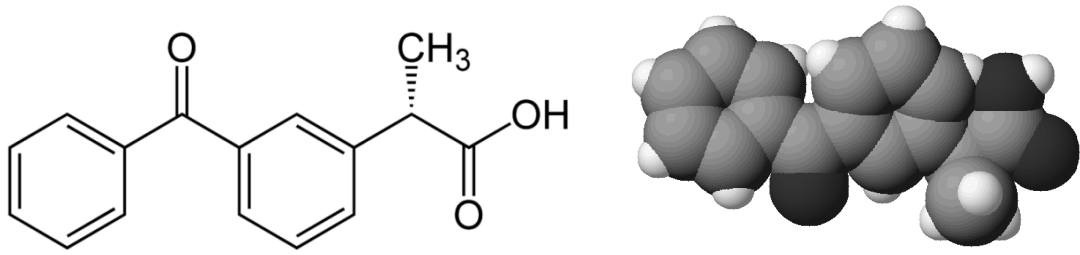
NSAİ ilaçlar akut inflamatuvar yanıt mediyatörleri olan COX-1 ve COX-2'yi inhibe ederek PG sentezini bloke ederler. NSAİ ilaçlar primer etkilerini, araşidonik asit metabolizmasında kilit enzimlerden biri olan COX'u inhibe ederek PG sentez ve salınımını azaltarak gösterirler (Demirhan 2008, Erhan 2009, Aykaç 2010). PG'ler nosiseptörleri mekanik uyarılara karşı duyarlılaştırmak ve ağrı iletimini baskılayan inen yollarla etkileşime girmek suretiyle ağrı oluşmasında rol oynayan önemli medyatörlerdir (Aykaç 2010).

NSAİ ilaçlar, antipiretik etkilerini SSS'de (hipotalamus dahil) pirojene bağlı PG salınımını inhibe ederek ve muhtemelen santral yoldan yaptıkları periferik vazodilatasyon ile gösterirler. Antiinflamatuvar etkilerinin başlıca sebebi lökositlerin, inflamasyon sahasına göçünü önlemeleri ve lizozomal enzim salınımını, süperoksit oluşumunu inhibe etmeleridir. NSAİ ilaçlar, tromboksan A2 sentezini de azalttıklarından trombosit agregasyonunu inhibe ederler ve kanama zamanını uzatırlar (Aykaç 2010).

Santral etkili analjeziklerden farklı olarak bağımlılık oluşturmama, tolerans geliştirmeme, solunum depresyonu ve sedasyona yol açmama gibi avantajları olmakla birlikte tüm NSAİİ'lerin tavan etkileri vardır. Bu etki belli bir dozun üstünde analjezik etki görülmemesi buna karşın yan etkilerinin artmasıdır (Aykaç 2010).

1.4.2. Deksketoprofen

Deksketoprofenin farmakolojik açılımı; 2-amino-2-(hidroksimetil)-1,3-propanediol(ler)-3-benzoil-alfa-methylbenzeneasetat; (L Ketoprofen trometamol) (Şekil 1.3). Deksketoprofen trometamol [S (+)-2-(3-benzoilfenil) propiyonik asidin trometamin tuzu], rasemik ketoprofenin aktif S-enantiomeri olan suda çözünebilen tuzudur (Tuncer ve ark 2010). Rasemik ketoprofen analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik bir ajandır ve PG sentezini invitro şartlarda inhibe etme potansiyeli çok yüksek ajanlardan biridir. (R)-(-) enantiomerinin böyle etkisi olmadığından analjezik ve antiinflamatuvar etkiler (S)-(+) enantiomerinden (deksetoprofen) kaynaklanmaktadır (İnan ve ark 2009, Aykaç 2010).



Şekil 1.3. Deksetoprofenin kimyasal ve moleküler yapısı (Aykaç 2010).

Deksetoprofen ülkemizde yeni kullanıma giren nonselektif NSAİİ'dir ve ketopropene göre daha lipofilik bir ajan olan deksetoprofenin maksimum plazma konsantrasyonu (t_{max}) 0,25 ve 0,75 saatler arasındadır (Öner 2010).

Deksetopropene trometamol eklenmesi serbest asit formuna göre çözünürlüğünü artırmış, oral emiliminin daha hızlı olmasını sağlamıştır. Oral uygulamadan yaklaşık 30dk sonra C_{max} 'a (maksimum konsantrasyona) ulaşır ve eliminasyonunun oldukça hızlı olması nedeni ile tekrarlanan uygulamalarda birikime neden olmaz (Öner 2010).

Deksetoprofenin, uygulamadan sonra hızla absorbe olması, etkisinin hızlı başlaması akut ağrıda tercih nedenlerindedir. Yapılan bir çalışmada deksetoprofenin analjezik etkisi 30dk içinde başlarken, ketoprofenin etkisi daha geç başlamıştır (Öner 2010).

Osteoartrit ağrısında, primer dismenore hastalarında, dental ağrı modelinde, abdominal histerektomi operasyonlarında preoperatif ve postoperatif verilen

deksketoprofen trometamolün analjezik olarak önemli bir fayda sağladığı ve opioid ihtiyacını azalttığı çalışmalarla desteklenmiştir. Major ortopedik cerrahisi sonrası, renal kolik ağrısı, akut kas iskelet yaralanmalarının tedavisinde efektif ve hızlı etkili bir analjeziktir (Aykaç 2010).

Farmakokinetik özellikleri

Deksketoprofen genellikle oral uygulanmakla birlikte rektal, im, iv ve topikal de uygulanabilir. Rasemik ketoprofen 50 mg'ın (düzgün salınımlı preparat) oral uygulanmasından sonra ilaç absorpsiyonu sırasında belirgin stereoselektivite bulunmamıştır. Deksketoprofenin 25 ve 50 mg dozlarında analjezi 30 dk içinde başlayıp 6 saat sürmüştür (Akça 2007). Gastrointestinal emilimi hızlıdır (t_{max} yaklaşık 1,3 saat, C_{max} yaklaşık 3,2 mg/L) ve her iki enantiomer için benzer bulunmuştur. Plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (AUC) (R)-(-) enantiomerinde (S)-(+) enantiomerinden daha yüksek bulunmuştur (Aykaç 2010).

Rasemik ketoprofen yaygın olarak karaciğerden metabolize edilir. Yapılan tüm çalışmalar major transformasyonun glukuronidasyon olduğunu göstermiştir. İnsanlarda deksketoprofenin glukronid ile hidrolizinden sonra ilacın büyük bölümü ilk 12 saat içinde idrarda değişmemiş olarak bulunmaktadır. Atılım, tekrarlı verilmesi sırasında plazmada çok az veya hiç ilaç bulunmaması nedeniyle çok hızlıdır. Rasemik ketoprofen verildikten sonra (R)-(-) enantiomer plazmada çok görülürken (S)-(+) enantiomer idrarda daha çok görülür. Verilen dozun %82'si idrarda bulunmaktadır. Kalan %18 safra yolunda bulunur (Akça 2007, Aykaç 2010).

Bu çalışma ile yeni bir sentetik opioid olan tramadolün analjezik etkinliğini ve ve NSAİ bir analjezik olan ve klinikte yaygın olarak yeni yeni kullanılan deksketoprofenin etkinliğini yapılan deneysel çalışma ile belirlemek amaçlanmaktadır. Kontrol grubu eşliğinde her iki ilacın analjezik etkinliklerinin kıyaslanıp ağrı tedavisindeki rolleri açısından kullanım alanlarındaki farklılıklarının ortaya çıkarılması hedeflenmektedir. Opioid türevi ilaçlara gerek duyulmadan NSAİ türevi ilaçlarla ağrıyı kontrol edebilmenin mümkün olup olmadığı incelenmektedir.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Deney Hayvanları ve Barındırma Koşulları

Bu deneysel çalışma, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışma için 200-350 g ağırlığında 3-5 aylık Wistar albino türü 24 adet erkek sıçan kullanıldı. Kafesler içinde en fazla dördü gruplar halinde barındırılan denekler 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda ve ısısı standadize edilmiş şartlarda barındırıldılar. Hayvanlara sınırlama ya da kısıtlama yapılmadan sıçan yemi ve musluk suyu verildi.

2.2.İlaçlar ve Uygulama Şekli

Deneyde % 0,9' luk NaCl (Serum Fizyolojik) (İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu 1000 ml, İbrahim Ethem Ulagay İlaç Sanayi Türk A.Ş.), tramadol (Ultramex 100mg/2ml ampul, Adeka İlaç ve Kimyasal Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş.) ve deksketoprofen (Arvels 50mg/2ml ampul, İbrahim Ethem Ulagay İlaç Sanayi Türk A.Ş.) kullanıldı. Kullanılan ilaçların % 0,9' luk NaCl içerisindeki çözeltileri hazırlandı. İlaçlar (tramadol ve deksketoprofen) ve serum fizyolojik (SF), anestezi yapılmamış sıçanlara intraperitonel olarak injekte edildi. İlaçlar 0,1 cc volüm içerisinde her gruptaki sıçanlara uygulandı.

Tramadol ve deksketoprofenin analjezik etkilerini belirlemek üzere hayvanlar her grupta 8 tane olacak şekilde rastgele 3 eşit gruba (n=8) ayrıldı. Bu gruplar sırasıyla; Grup K kontrol grubu, Grup T (10 mg/kg ve 20 mg/kg) tramadol grubu ve Grup D (6 µg/kg ve 8 µg/kg) deksketoprofen grubu oldu. Grup K'da bulunan sıçanlara (n=8) sadece serum fizyolojik (SF) verildi. Grup T'de bulunan sıçanlara önce 10 mg/kg tramadol verilerek testler yapıldı. Aynı gruba 24 saat sonra 20 mg/kg tramadol verilerek testler tekrarlandı. Grup D' de bulunan sıçanlara (n=8) önce 6 µg/kg deksketoprofen verilerek testler yapıldı. 4 saat sonra 8 µg/kg deksketoprofen verilerek testler tekrarlandı.

2.3.Ağrı Ölçüm Testleri

Her hayvana ilaçlar verilip ardından 0.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk ve 120. dk'larda ağrı ölçüm testleri (Hot Plate ve Von Frey Filament) ayrı ayrı yapıldı ve veriler kaydedildi. Randomize olarak 8 gruba ayrılan sıçanlara herhangi bir ilaç veya serum fizyolojik verilmeden önce Hot Plate ve Von Frey testi uygulanarak 0.dk değerleri kaydedildi.

Hot Plate testi için, pleksiglas silindirik metal düz yüzeyi bulunan ve önceden ısıtılmış ($50\pm 0.5^{\circ}\text{C}$) cihaz kullanıldı. Hayvanlar ısıtılmış cihazın üzerine bırakıldıktan sonra arka ayaklarını yalama, çekme, sallama veya sıçramaya kadar geçen sürenin ölçümü yapıldı ve termal uyarıya cevap olarak değerlendirildi. Doku zedelenmesini önlemek için cut-off zamanı (kesme süresi) 35 sn belirlenmiş olup, bu süre içinde teste yanıt vermeyen hayvanlar cihazdan alındılar. Antinosiseptif etkinin göstergesi olarak değerlendirilecek olan maksimum potansiyel etki (MPE) yüzdesi şu formüle göre hesaplandı (Yılmaz 2008, Zengin 2008):

$$\% \text{ MPE} = (\text{test süresi} - \text{kontrol değeri}) / [\text{kesme süresi (cut-off süresi)} - \text{kontrol değeri}] \times 100$$

Von Frey testi için, etrafı cam ile çevrili dikdörtgen şeklinde tel zeminli ortama ratlar alıştırıldı. Ratların ayak tabanlarına bilgisayara bağlı ince uçlu bir alet ile basınç uygulandı. Bu cihazda uygulanan basınç (ağrı etkeni) sonrasında ayak çekme veya sıçrama zamanlarındaki değerler mekanik uyarıya cevap olarak değerlendirildi.

Teknikteki farklılıkları minimize etmek için, deneyler aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

2.4.İstatistiksel Analiz

Elde edilen yanıtlar bilgisayara aktarılarak, çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (statistical package for social sciences for Windows 18.0) programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel veriler için normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında One-way (tek yönlü) Anova testi ve farklılığa

neden olan grubun tespitinde Post Hoc Tukey testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired-Samples T testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.BULGULAR

Sıçanların vücut ağırlıkları ortalama ve standart sapma değerleriyle birlikte Çizelge 3.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Gruplarda bulunan sıçanların vücut ağırlıkları (gr, Ort±SS).

	Rat sayısı	Vücut ağırlığı (gr)
Grup-K	n=8	299,75±26,50
Grup-T10	n=8	258,75±19,65
Grup-T20	n=8	258,75±19,65
Grup-D6	n=8	275,5±36,13
Grup-D8	n=8	275,5±36,13

Von Frey metodunda 0.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk ve 120.dk’larda ölçülen değerlerin istatistiksel olarak anlamlılıkları Çizelge 3.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. Von Frey yönteminde elde edilen değerler (gr, Ort±SS).

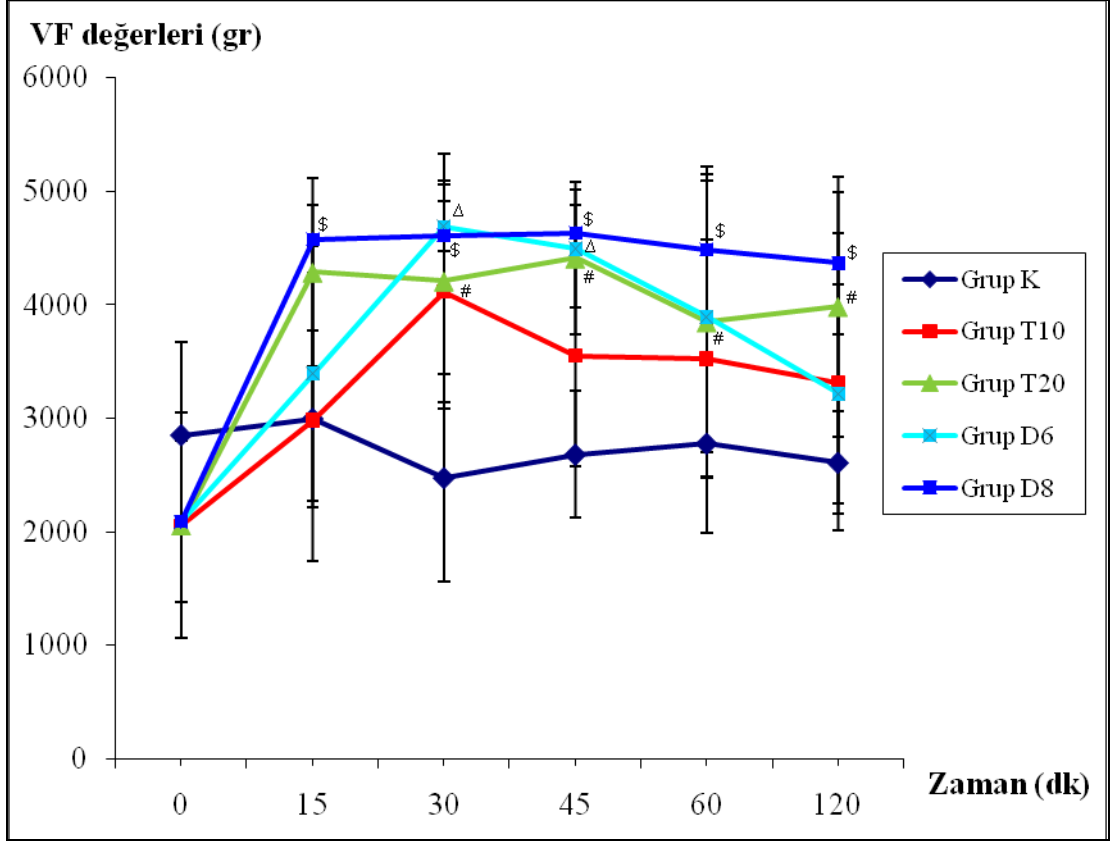
	Grup-K (n=8)	Grup-T10 (n=8)	Grup-T20 (n=8)	Grup-D6 (n=8)	Grup-D8 (n=8)
0.Dk	2847,50±825,83	2057,25±990,451	2057,25±990,45	2090,25±714,33	2090,25±714,33
15.Dk	2990,69±774,04	2982,00±1239,51	4284,00±827,06	3392,88±1124,04	4573,44±297,17 [§]
30.Dk	2473,81±911,25	4113,44±971,48	4206,44±1120,95 [#]	4685,94±217,96 ^Δ	4605,56±445,30 [§]
45.Dk	2677,63±559,18	3550,50±973,03	4408,81±671,14 [#]	4491,50±523,99 ^Δ	4627,13±251,67 [§]
60.Dk	2773,31±789,48	3522,31±1047,52	3846,13±1365,93 [#]	3891,38±1197,45	4482,13±660,74 [§]
120.Dk	2606,25±449,93	3316,56±1310,01	3981,75±1143,03 [#]	3213,50±961,70	4362,25±620,81 [§]

: Grup-T20’nin Grup-K’ya göre anlamlı bir farklılığı vardır (p<0.05).

Δ : Grup-D6’nın Grup-K’ya göre anlamlı bir farklılığı vardır (p<0.05).

§ : Grup-D8’in Grup-K’ya göre anlamlı bir farklılığı vardır (p<0.05).

Von Frey metodunda T20 grubunda 30.dk’dan sonra istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulundu (p<0,05). D6 grubunda 30.dk ve 45.dk’larda kontrole göre anlamlı farklılık bulunurken D8 grubunda kontrole göre anlamlılık 15.dk’dan itibaren bulunmuştur (p<0,05).



Şekil 3.1. Von Frey yönteminde elde edilen veriler ve anlamlılıkları. [(#); Grup-T20'nin Grup-K'ya göre anlamlılığıdır ($p < 0.05$), (Δ); Grup-D6'nın Grup-K'ya göre anlamlılığıdır ($p < 0.05$), (\$) ; Grup-D8'in Grup-K'ya göre anlamlılığıdır ($p < 0.05$).]

Von Frey metodunda etkisi en kısa sürede başlayan ve uzun süren Grup D8 olmuştur (Şekil 3.1).

Hot Plate metodunda 0.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk ve 120.dk'larda ölçülen değerler (sn) ve istatistiksel olarak anlamlılıkları Çizelge 3.3'te; değerlerin % MPE cinsinden grafikleri ise Şekil 3.2'de gösterilmiştir ($p < 0,05$).

Çizelge 3.3. Hot Plate yönteminde elde edilen değerler (sn, Ort±SS).

	Grup-K (n=8)	Grup-T10 (n=8)	Grup-T20 (n=8)	Grup-D6 (n=8)	Grup-D8 (n=8)
0.Dk	9,80±1,70	8,80±2,87	8,80±2,87	13,77±3,60	13,77±3,60
15.Dk	11,01±2,84	17,45±3,68	14,58±5,83	16,91±4,26	16,72±7,27
30.Dk	11,01±3,19	18,36±6,04	18,03±4,90	18,22±5,53	17,95±8,15
45.Dk	9,61±2,80	15,80±2,46	18,06±4,87 [#]	22,38±3,50 ^Δ	17,21±6,75 [§]
60.Dk	9,38±1,30	18,22±6,63 [*]	21,83±5,63 [#]	16,82±1,34 ^Δ	16,02±4,37 [§]
120.Dk	9,67±1,24	17,26±4,91 [*]	19,41±3,66 [#]	15,81±4,58	15,07±6,18

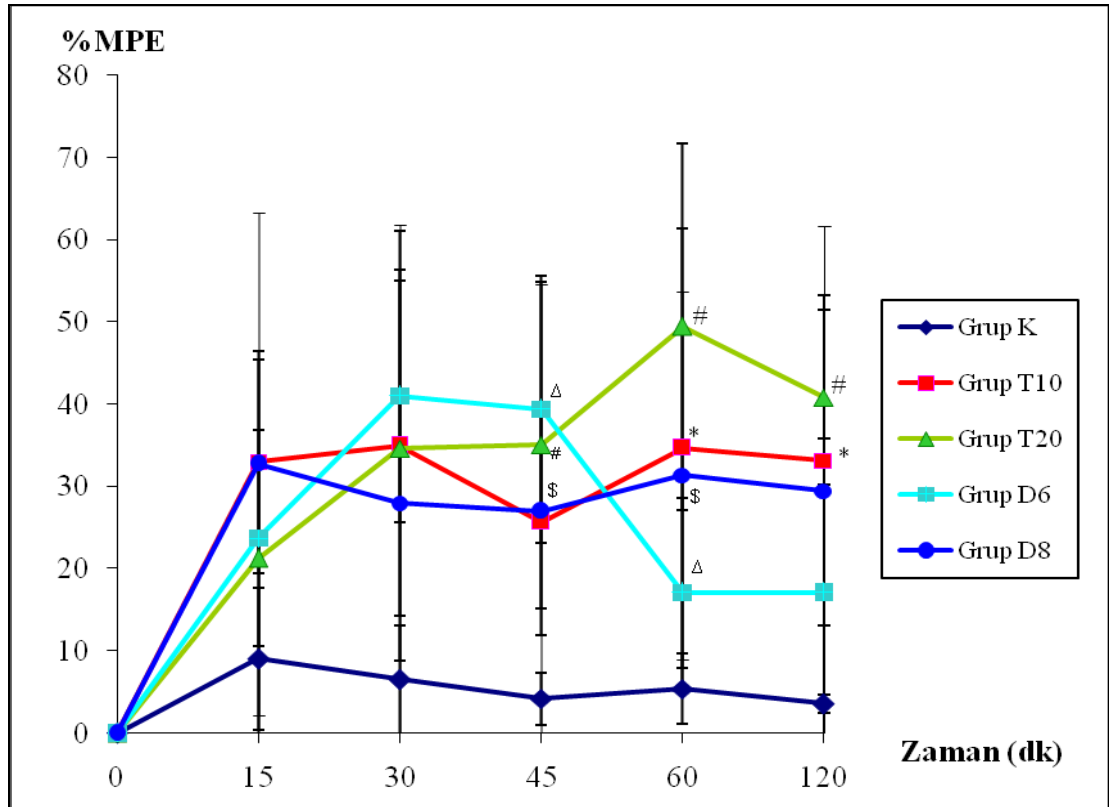
* : Grup-T10'un Grup-K'ya göre anlamlı bir farklılığı vardır (p<0.05).

: Grup-T20'nin Grup-K'ya göre anlamlı bir farklılığı vardır (p<0.05).

Δ : Grup-D6'nın Grup-K'ya göre anlamlı bir farklılığı vardır (p<0.05).

\$: Grup-D8'in Grup-K'ya göre anlamlı bir farklılığı vardır (p<0.05).

Hot Plate metodunda T10 grubu ile kontrol grubu arasında 60.dk ve 120.dk'larda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu (p<0,05). T20 grubunda ise 45.dk'dan itibaren kontrole göre istatistiksel açıdan farklılık gözlemlendi (p<0,05). D6 grubu ve D8 grubu, 45.dk ve 60.dk'larda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiler (p<0,05).



Şekil 3.2. Hot Plate yönteminde elde edilen verilerin % MPE değerleri ve anlamlılıkları.

[(*); Grup-T10'un Grup K'ya göre anlamlılığıdır (p<0,05), (#); Grup-T20'nin Grup K'ya göre anlamlılığıdır (p<0,05), (Δ); Grup-D6'nın Grup K'ya göre anlamlılığıdır (p<0.05), (\$)Grup-D8'in Grup K'ya göre anlamlılığıdır (p<0.05).]

Hot Plate yönteminde erken ve uzun süreli etkisi olan Grup T20 olarak gözlenmiştir.

4.TARTIŞMA

Çalışmamızda tramadolün iki farklı dozunun ve deksketoprofenin iki farklı dozunun termal ve mekanik ağrı üzerine etkilerini incelemeyi hedefledik. Termal ağrıdaki analjezik etkilerin tespit edilmesi amacıyla Hot Plate, mekanik ağrıdaki analjezik etkilerin tespit edilmesi amacıyla Von Frey metodu kullanıldı.

Hot Plate metodunda T10 grubu ile kontrol grubu arasında 60.dk ve 120.dk'larda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu. T20 grubunda ise 45.dk'dan itibaren kontrole göre istatistiksel açıdan farklılık gözlemlendi. D6 grubu ve D8 grubu, 45.dk ve 60.dk'larda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiler. Hot Plate yönteminde erken ve uzun süreli etkisi olan Grup T20 olarak gözlemlenmiştir. Bu durum termal ağrıda tramadolün uygun analjezik olabileceğini akla getirmektedir.

Von Frey metodunda T20 grubunda 30.dk'dan sonra istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulundu. D6 grubu 30.dk ve 45.dk'larda kontrole göre anlamlı farklılık bulunurken D8 grubunda kontrole göre anlamlılık 15.dk'dan itibaren bulunmuştur. Von Frey metodunda etkisi en kısa sürede başlayan ve uzun süren Grup D8 olmuştur. Bu nedenle mekanik ağrıda deksketoprofenin ideal bir ilaç olabileceği düşünülmektedir.

Sıçanlarda nosiseptif ve nöropatik ağrı modelinde morfin ile tramadolün etkisini karşılaştıran Christoph ve ark'ı (2007), 10mg/kg tramadole kıyasla morfinin nosiseptif ağrı üzerine daha güçlü etkisi olduğunu saptamışlar; ancak nöropatik ağrıda her iki ilacın benzer etkiye sahip olduğuna işaret etmişlerdir. Bizim çalışmamızda kullanılan 10mg/kg tramadolün etkisi benzer bulunmuştur.

Raffa ve ark (1992) ratlara intraperitoneal yolla 20mg/kg tramadol verdikleri çalışmalarında Hot Plate testine yanıtın dozla baskılandığını bildirmişlerdir. Bizde çalışmamızda Hot Plate testine en iyi yanıtı tramadol 20mg/kg grubunda gözlemledik. Dhasmana ve Banerjee (1989) tramadolü 25, 50, 75 mg/kg subkutan olarak uyguladıkları çalışmalarında Hot Plate testini uygulamışlar, 50mg/kg dozu için 20.dk'da ve 75mg/kg dozu için 40.dk'da Hot Plate testine maksimum yanıt almışlardır. Biz de yaptığımız çalışmada tramadol gruplarına Hot Plate testi yaptık ve

tramadolün maksimum yanıtı 10mg/kg dozu için 30.dk'da ve 20mg/kg dozu için 60.dk'da olmuştur. Çalışmamızda maksimum etkilerin daha geç başlamasının nedeninin kullandığımız tramadol dozlarının (10 ve 20mg/kg) yukarıdaki çalışmada kullanılan dozlardan (25, 50 ve 75mg) daha düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Zengin (2008) ratlara 5, 10 ve 30mg/kg dozlarda ip tramadol verdiği çalışmada Hot Plate testine en iyi yanıtı tramadol 30mg/kg verdiği gruplarda gözlemlediğini belirtmiştir. Çalışmamızda tramadolün 20mg/kg grubunda aldığımız yanıt 45.dk'dan itibaren farklı iken; 10mg/kg grubunda aldığımız yanıt 60.dk ve 120.dk'larda farklılık göstermiştir. 60.dk'da en iyi analjezinin tramadol 20mg/kg grubunda ortaya çıkması yukarıdaki çalışmayla uyumludur.

Zengin (2008) tramadolün sistemik (iv, im, ip, sc vb.) uygulama sonrası maksimum etkisini 30.dk'dan sonra gösterdiğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da ip uygulama sonrası Hot Plate testinde tramadolün 30.dk'dan sonra etkisinde farklılık göstermiştir. Von Frey testinde tramadolün yüksek dozunun etkisindeki farklılıklar 30.dk'da başlamıştır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızın yukarıdaki çalışma ile uyumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Sıçanlara intraperitoneal yolla 10mg/kg tramadol uygulayan Güngör (2009) 30.dk, 60.dk ve 90.dk'larda dinamik plantar test sonucunda tramadolün nöropatik ağrı oluşturulmuş sıçanlarda analjezik etkisinin olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda Von Frey testi sonucunda tramadolün yüksek dozunda analjezik etki gözlenmiştir.

Tsai ve ark (2000) hem akut hem de yarı kronik tramadol tedavisinin siyatik sinir kronik konstriktif yaralanma (CCI) modeli ile nöropatik ağrı oluşturulan ratlarda termal hiperaljeziyi rahatlattığını göstermişlerdir. Bianchi ve Panerai (1998) ratlarda yüksek dozlarda (5-10mg/kg) tramadolün ip verilisinin santral hiperaljezide etkileri olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Ratlarda nöropatik ağrı modelinde tramadolün antihiperaljezik etkisini araştıran Apaydın ve ark (2000) ip 2,5; 5 ve 10mg/kg tramadol ile anlamlı antinosiseptif etki olduğu sonucuna varmış olup ayrıca tramadol 10mg/kg'ın mekanik hiperaljezi testine göre etkin olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ratlara ip olarak 10 ve 20mg/kg tramadol uygulamamız ve tramadolün her 2 dozunun anlamlı antinosiseptif etki göstermesi benzerdir.

Okuducu ve Önal (2005) araştırmalarında mekanik antinosiseptif ölçümde (Von Freyde) 10mg/kg ip tramadolün tek başına verilmesi CCI'lı ratlarda 20.dk'da kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde mekanik eşiğin ortalamasını artırdığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da 20mg/kg ip tramadolün mekanik ölçümünde (Von Freyde) 30.dk'dan itibaren anlamlı olarak arttığını gözlemledik.

Sıçanlara subkutan 3, 10 ve 30mg/kg dozlarında tramadol uygulayan Hama ve Sagen (2007), Von Frey testinde 10 ve 30mg/kg dozlarında pençe çekme eşiklerinin anlamlı bir şekilde yükseldiğini; ayrıca yüksek doz olan 30mg/kg'ın etkisinin 60.dk ve 90.dk'da pik yaptığını ve 120.dk'da etkisinin hala gözlendiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda Von Frey testinde tramadolün yüksek dozu 45.dk'da pik yaptı ve etkisi 120.dk'ya kadar devam etti. Hot Plate testi ile yapılan bir başka çalışmada tramadolün 20 mg/kg dozundan başlayarak antinosiseptif etki gösterdiği bulunmuştur (Yalçın ve Aksu 2005).

Liu ve ark (2008) ratlara ip yolla 1, 10 ve 20mg/kg dozlarında tramadolü operasyon öncesi ve sonrası uygulamış ve Von Frey testi ile yaptıkları ölçüm sonucunda tramadolün mekanik ağrıyı azalttığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda tramadolün aynı dozlarında mekanik ağrıda benzer sonuçlar bulunmuştur.

Deksketoprofen trometamol, rasemik ketoprofenin aktif enantiomeri olan, aril-proprionik asit grubundan, ülkemizde yeni kullanıma giren nonselektif NSAİİ'dir ve ketopropene göre daha lipofilik bir ajan olan deksketoprofenin maksimum plazma konsantrasyonu (t_{max}) 0.25 ve 0.75 saatler arasındadır (Barbanøj ve ark 2001). Çalışmamızdaki bulgular uyumludur. Yaptığımız testlerin sonucunda deksketoprofen 15.dk ve 45.dk'lar arasında maksimum verilere ulaşmış, 60.dk'da etkinliğini devam ettirmiştir.

Miranda ve ark (2009) yaptığı çalışmada NSAİ ilaçları arasındaki sinerjizmayı incelemek için deksketopropeni farede intraperitonel olarak uygulamışlar. Aynı şekilde Miranda ve ark (2007) ile Ahluwvalia ve ark (1998)

yaptıkları arařtırmalarda deksketoprofeni intraperitonel olarak vermiřlerdir. Bu nedenle en uygun veriliř yolunun intraperitonel olduđunu dūřunduk ve çalıřmamızda deksketoprofen ve tramadolū intraperitonel olarak verdik.

Yapılan rat çalışmalarında; deksketoprofeni Alique ve ark (2006) analjezik etkiyi incelemek için intratekal yolla 4, 6 ve 8μg/kg dozlarında, Ahluwalia ve ark (1998) iv yolla 5,3μmol/kg dozunda uyguladıklarından dolayı çalışmamızda deksketoprofen dozlarını 6 μg/kg ve 8 μg/kg olarak belirledik.

Farelerde gastrointestinal transit ve analjezide deksketoprofen ve tramadolūn etkilerinin incelendiđi bir arařtırmada (Miranda ve ark 2009a) deksketoprofen ve tramadol tūm aljezimetrik testlerde doz bađımlı antinosisepsiona neden olduđu ve 3 testte (formalin, tail flick, asetik asit writing test) de tramadolūn deksketoprofenden daha potent olduđunu belirtmiřlerdir. Bizim alıřmamızda Hot Plate testinde (termal ölçümde) tramadolūn, Von Frey testinde (mekanik ölçümde) deksketoprofenin daha potent olduđu gözlemlenmiřtir.

Zegpi ve arkadaşları (2009) farelerde yaptığı çalışmada intraperitonel deksketoprofen ve tramadol uygulayarak orafasiyal ağrı ölçümü için formalin testi kullanmışlardır. Çalışmada deneyin her fazında deksketoprofen ve tramadolūn doz bağımlı antinosiseptif aktivite gösterdiğini bulmuşlardır. Çalışmamızda tramadol ve deksketoprofenin analjezik etkisi bu çalışma ile paralellik göstermektedir.

Tramadolūn, hayvan modellerinde ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda santral etkili bir analjezik olduğu bilinmektedir (Yıldız 2009).

Akut ağrıda iv tramadol infūzyonu ile olumlu sonuçlar bildiren çalışmalara rağmen, etkinliğinin optimal düzeyde olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (Dauber ve ark 1992, Striebel ve Hackenberg 1992). Postoperatif erken dönemde etkinin yavaş başlaması ve tavan değere sadık kalınma zorunluluğu yetersiz kalmasının nedeni olarak gösterilmiştir (Stamer ve ark 2003).

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ratlara tramadol ve deksketoprofenin farklı dozlarının antinosisepatif etkilerini inceledik. Elde edilen bulgular doğrultusunda termal ağrıda tramadolün, mekanik ağrıda ise deksketoprofenin uygun bir analjezik olabileceğini düşünmekteyiz.

Günümüzde ağrının giderilmesi için opioid ve NSAİ ilaç tercihleri açısından birbirlerine göre kıyaslanarak ağrının türüne uygun ilacın belirlenmesi gerekmektedir. Bu noktada yapılan çalışmaların değerlendirilip yapılacak olan yeni çalışmalara ışık tutmak amacıyla araştırmamız ayrı bir önem taşımaktadır.

6.ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sıçanlarda Tramadol ve Deksketoprofen'in Analjezik Etkileri

Ayşe (ÜNLÜ) KÖSE

Farmakoloji (Tıp) Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2011

Günümüzde akut ağrının giderilmesi için opioid ve NSAİ ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan deneysel çalışma ile sentetik opioid olan Tramadol'un ve NSAİİ olan Deksketoprofen'in analjezik etkinliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmamızda Wistar albino türü erkek sıçan kullanıldı. Deney hayvanları rastgele 3 eşit gruba (n=8) ayrıldı. Birinci gruba (Grup K) serum fizyolojik, ikinci gruba (Grup T10) 10mg/kg ve (Grup T20) 20mg/kg tramadol, üçüncü gruba (Grup D6) 6µg/kg ve (Grup D8) 8µg/kg deksketoprofen uygulandı. İlaçlar ratlara 0,1cc volümde intraperitoneal yolla injekte edildi. Her hayvan için 0.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk ve 120. dakikalarda ağrı ölçüm testleri (Hot Plate testi ve Von Frey testi) ayrı ayrı yapıldı ve veriler kaydedildi. Deney hayvanları optimize edilmiş ortamda barındırıldılar. Verilerin analizinde normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Post Hoc Tukey testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired-Samples T testi kullanıldı ve p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

Hot Plate yönteminde, Grup T10'da kontrol grubuna göre 60. ve 120. dakikalarda, Grup T20'de 45.dakikadan itibaren, Grup D6 ve Grup D8'de, kontrole göre 45. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur (p<0,05). Von Frey metodunda T20 grubunda 30.dk'dan sonra istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulundu (p<0,05). D6 grubunda 30.dk ve 45.dk'larda kontrole göre anlamlı farklılık bulunurken D8 grubunda kontrole göre anlamlılık 15.dk'dan itibaren bulunmuştur (p<0,05).

Sonuç olarak; termal ağrıda tramadolün, mekanik ağrıda ise deksketoprofenin uygun analjezik olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Analjezik etki; deksketoprofen; hot plate; tramadol; von frey.

7.SUMMARY

The Analgesic Effects of Tramadol and Dexketoprofen in Rats

Today, the opioid and NSAIDs are often used for acute pain relief. In this experimental study we aimed to determine the analgesic effects of tramadol, which is a synthetic opioid and dexketoprofen, a kind of NSAIDs.

In our study Wistar albino male rats were used. The experimental animals (n = 8) were randomly separated 3 equal groups. It was given normal saline for the first group (Group K), tramadol (10mg/kg and 20mg/kg) for the second group (group T), dexketoprofen (6µg/kg and 8µg/kg) for the third group (group D). Drugs was injected 0,1cc volume to rats intraperitoneally. Pain measurement tests (Hot Plate test and Von Frey test) of 0th, 15th, 30th, 45th, 60th and 120th minutes were separately performed for each animal and datas were recorded. The experimental animals were kept in optimized conditions. One-way ANOVA test was used for comparing between groups at the data showing normal distribution parameters and Tukey's post hoc test was used for the determination of the differences between the groups in data analysis. Paired-samples t test was used for within the group comparisons at the data showing normal distribution parameters and p<0.05 value was considered statistically significant.

In the Hot Plate method, they were found statistically significant differences on the Group T10 in 60th and 120th minutes, on the Group T20 from 45th minutes and on the Group D6 and the Group D8 at the same time (45th and 60th minutes) to the control group (p<0.05). In the Von Frey's method it was found statistically significant difference on the Group T20 from 30th minutes the control group (p<0.05). Statistically significant differences were found on the Group D6 in 30th and 45th minutes, on the Group D8 from 15th minutes to the control group (p<0.05).

As a result, tramadol and dexketoprofen may be appropriate analgesics for the thermal pain and the mechanical pain respectively.

Keywords: Analgesic effect; dexketoprofen; hot plate; tramadol; von frey.

8.KAYNAKLAR

- 1.Ahluwalia A, Giuliani S, Scotland R, Maggi CA. Ovalbumin-induced neurogenic inflammation in the bladder of sensitized rats. *Br J Pharmacol*, 1998; 124: 190-6.
- 2.Akça CN. Gömülü mandibular 3. molar çekimi sonrası deksketoprofen trometamol ve parasetamolun ağrı ve enflamasyon üzerine etkinliği. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Tezi, Konya; 2007.
- 3.Akçalı GE. ESWL uygulamasında üç farklı analjeziğin karşılaştırılması. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Düzce; 2008.
- 4.Akgül H. Çağdaş Cerrahi Tanı ve Tedavi. 7.baskı. Türkiye Klinikleri Yayınevi; 2.cilt: 1387.
- 5.Alique M, Lucio FJ, Herrero JF. Vitamin A active metabolite, all-trans retinoic acid, induces spinal cord sensitization. II. Effects after intrathecal administration. *Br J Pharmacol*, 2006; 149: 65-72.
- 6.Anonymous. Rational use of NSAIDs for musculoskeletal disorders, *Drug Ther Bull*, 1994; 32: 91-5.
- 7.Apaydin S, Uyar M, Karabay NU, Erhan E, Yegül İ, Tuğlular I. The antinociceptive effect of tramadol on a model of neuropathic pain in rats. *Life Sciences*, 2000; 66(17): 1627-37.
- 8.Ateş Y. Kanserde ağrı tedavisi seçimi:İnvazif mi? Noninvazif mi? 7. ulusal Ağrı Kongresi Bildiri Özetleri: 56-60, 19-22 Mayıs 2004, İstanbul.
- 9.Aydoğan A. Majör abdominal cerrahi uygulacak çocuklarda intravenöz parasetamolün tramadol tüketimi üzerine etkisi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Adana; 2008.
- 10.Aykaç E. Spinal anestezi altındaki elektif sezaryen olgularında iv deksketoprofen trometamolün postoperatif analjezik etkinliğinin lornoksikam ve plasebo ile karşılaştırılması. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, Kırıkkale; 2010.
- 11.Barbanoj MJ, Antanijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet*, 2001; 40: 245-62.
- 12.Baykara N, Karabey F, Özdamar D, Toker K. Kombine spinal-epidural anestezi yöntemi ile gerçekleştirilen alt batin operasyonlarından sonra tramadol ya da morfinle epidural hasta kontrollü analjezi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 2003; 25(3):111-6.
- 13.Berti M, Albertin A, Casati A, Palmisano S, Municino G, Da Gama Malcher M, De Ponti A. A prospective, randomized comparison of dexketoprofen, ketoprofen or paracetamol for postoperative analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Minerva Anestesiol*, 2000; 66 (7-8): 549-54.
- 14.Beyazova M, Öztürk E, Zinnuroğlu M, Gökyar İ, Babacan A, Kaya K. Effects of perineural tramadol on nerve conduction of sural nerve. *Ağrı*, 2011; 23(2): 51-6.
- 15.Bianchi M, Panerai AE. Anti-hyperalgesic effects of tramadol in the rat. *Brain Research*, 1998; 797: 163-6.
- 16.Burke D, Bannister J. Dexketoprofen trometamol in postoperative pain management. *Acute Pain*, 2003; 5: 57-62.
- 17.Cabré F, Fernández MF, Calvo L, Ferrer X, García ML, Mauleón D. Analgesic, antiinflammatory, and antipyretic effects of S(+)-ketoprofen in vivo. *J Clin Pharmacol*, 1998; 38(12): 3-10.

- 18.Carabaza A, Cabré F, García AM, Rotllan E, García ML, Mauleón D. Stereoselective inhibition of rat brain cyclooxygenase by dexketoprofen. *Chirality*, 1997; 9(3): 281-5.
- 19.Christoph T, Kögel B, Strassburger W, Schug SA. Tramadol has a better potency ratio relative to morphine in neuropathic than in nociceptive pain models. *Drugs R D*, 2007; 8(1): 51-7.
- 20.Çubukçu Z, Özbek H, Güneş Y, Gündüz M, Özcengiz D, Işık G. Alt ekstremitte kemik cerrahisinde hasta kontrollü analjezide ondansetronun tramadol ve morfin tüketimine etkisi. *Ağrı*, 2007; 19(1): 36-41.
- 21.Dalkılıç N, Tuncer S, Barışkaner H, Kızıltan E. The effect of tramadol on the rat sciatic nerve conduction: a numerical analysis and conduction velocity distribution study. *Yakugaku Zasshi*, 2009; 129(4): 485-93.
- 22.Dauber A, Ure BM, Neugebauer E, Schmitz S, Troidl H. Zur inzidenz postoperativer schmerzen auf chirurgischen normalstationen. *Anaesthesist*, 1992; 81: 737-41.
- 23.Demir A, Öztürk B, Bektaş Ş, Yalçınkaya A, Dilber E, Kadiroğulları E, Elhan AH, Erdemli Ö. Hızlandırılmış toparlama protokolü uygulanan atan kalpte koroner revaskülarizasyon olgularında ameliyat sonrası ağrı sağaltımı: randomize, plasebo kontrollü çalışma. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*, 2011; 19(2): 163-9.
- 24.Demirhan A. Toraks cerrahisinde postoperatif uygulanan intravenöz tramadolün ve tramadole deksmedetomidin ilavesinin analjezi ve solunum parametreleri üzerine etkileri. *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi*, Gaziantep; 2008.
- 25.Dhasmana KM, Banerjee AK. Analgesic effect of tramadol in the rat. *Acta Pharmacol Sin*, 1989; 10: 289-94.
- 26.DSÖ. *Cancer Pain Relief: With A Guide To Opioid Availability*. Geneva, 1996, 3-35.
- 27.Elvan E. Kanserde ağrı kontrolü ve palyatif bakım. *Galenos Dergisi*. 1997;5: 43-5.
- 28.Emir E. Spinal vertebra cerrahisi sonrasında hasta kontrollü analjezi yöntemi ile tramadol ve düşük doz tramadol-parasetamol kombinasyonunun karşılaştırılması. *Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi*, Denizli; 2008.
- 29.Erdine S. Kanserde ağrı tedavisi ve palyatif bakım. *Algoloji Derneği*, Cem Turan Ofset. İstanbul,1992:20.
- 30.Erdine S. Türk Algoloji Derneği. 2009: http://www.algoloji.org.tr/etkinlik_kitap.asp?unit=5
- 31.Erhan E. Kanser ağrısı ve palyatif bakım. 2009: <http://anestezi.med.ege.edu.tr/ders/21.pdf>
- 32.Gaitan G, Herrero JF. Subeffective doses of dexketoprofen trometamol enhance the potency and duration of fentanyl antinociception. *Br J Pharmacol*, 2002; 135: 393-8.
- 33.Goodman Gilman A. *Goodman and Gilman's The PharmacologicalB of Therapeutics*. 8th edition. Newyork, McGraw Hill, 1992: 489-514.
- 34.Güngör HT. Nöropatik ağrı modeli oluşturulan sıçanlarda tramadol ve ketamin kombinasyonunun etkinliği. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi*, İzmir; 2009.
- 35.Gürses EL. Postoperatif intravenöz hasta kontrollü analjezide tramadolün farklı dozlarının morfin ve petidin ile karşılaştırılması. *Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezyolojl ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi*, Denizli; 1998.

- 36.Hama A, Sagen J. Altered antinociceptive efficacy of tramadol over time in rats with painful peripheral neuropathy. *Eur J Pharmacol*, 2007; 559(1): 32-7.
- 37.Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME, Roberts DR, Buggy D, Arthurs GJ. Comparative study of analgesic efficacy and morphinesparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol*, 2003; 55: 126-33.
- 38.Herbert MK, Weis R, Holzer P. The enantiomers of tramadol and its major metabolite inhibit peristalsis in the guinea pig small intestine via differential mechanisms. *BMC Pharmacology*, 2007; 7(5): 1-11.
- 39.Houmes RJ, Voets MA, Verkaik A. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg*, 1992; 74: 510-4.
- 40.Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth*, 2002; 88: 520-6.
- 41.İnan N, Takmaz SA, İltar S, Yazıcı I, Başar H. Total kalça protezi operasyonlarında iki multimodal analjezi yönteminin etkinliği. *Ağrı*, 2009; 21(2): 69-74.
- 42.Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J, Power I and Brown RD. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth*, 2004; 92: 675-80.
- 43.Jiménez-Martínez E, Gasco-García C, Arrieta-Blanco JJ, Gomez del Torno J, Bartolome Villar B. Study of the analgesic efficacy of Dexketoprofen Trometamol 25mg. vs. Ibuprofen 600mg. after their administration in patients subjected to oral surgery. *Med Oral*, 2004; 9(2):138-48.
- 44.Johnson AG, Seidmann P, Day RO. NSAID-related drug interactions with clinical relevance. An update. *Int J Pharmacol Ther*, 1994; 32: 509-32.
- 45.Kantekin Ç, Çakan T, Baltacı B, Başar H. Abdominal histerektomi sonrası dengeli postoperatif analjezide intravenöz parasetamol ve intravenöz deksketoprofen trometamol'ün analjezik etkinliğinin karşılaştırılması. TARK 2009 - Bildiri Özeti: p96. <http://www.tard.org.tr/tark09/bildiri/bildiri.asp?uID=8B6FCE83-5816-4B98-A3DF-3BBEC1295A0C&id=485>.
- 46.Kara İ, Tuncer S, Erol A, Reisli R. Preemptif deksketoprofen kullanımının postoperatif ağrı ve tramadol tüketimine etkisi. *Ağrı*, 2011; 23(1): 18-21.
- 47.Katsuki R, Fujita T, Koga A, Liu T, Nakatsuka T, Nakashima M, Kumamoto E. Tramadol, but not its major metabolite (mono-Odemethyl tramadol) depresses compound action potentials in frog sciatic nerves. *Br J Pharmacol*, 2006; 149: 319-27.
- 48.Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 11.baskı. Ankara: Hacettepe-Taş, 2005;1.cilt: 317.
- 49.Keskinbora K, Aydınlı I. Atipik opioid analjezik: Tramadol. *Ağrı*, 2006; 18(1): 5-19.
- 50.Kılıç İÖ. Deneysel endometriozis modelinde siklooksijenaz inhibitörü olan deksketoprofen'in etkinliği. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, Samsun; 2010.
- 51.Kılıçaslan A,Tuncer S,Yüceaktaş A,Uyar M,Reisli R. Sezaryen cerrahisinde intravenöz parasetamolün postoperatif analjezi ve tramadol tüketimine etkisi. *Ağrı*, 2010; 22(1): 7-12.

- 52.Kılıçkaya R. Hasta kontrollü tramadol kullanan hastalarda intravenöz deksketoprofen lornoksikam ve diklofenak sodyum'un analjezi ve tramadol tüketimine etkilerinin karşılaştırılması. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, Adana;2011.
- 53.Kim SH, Song J, Mun H, Park KU. Effect of the combined use of tramadol and milnacipran on pain threshold in an animal model of fibromyalgia. *Korean J Intern Med*, 2009; 24(2): 139-42.
- 54.Köse AÜ. Kanser ağrısında tedavi yöntemleri ve son gelişmeler. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Semineri, Konya; 2010.
- 55.Lecci A, Birder LA, Meini S, Catalioto RM, Tramontana M, Giuliani S, Criscuoli M, Maggi CA. Pharmacological evaluation of the role of cyclooxygenase isoenzymes on the micturition reflex following experimental cystitis in rats. *Br J Pharmacol*, 2000; 130: 331-8.
- 56.Lehman KA. Tramadol for the management of acute pain. *Drugs*, 1994; 47: 19-32.
- 57.Leman P, Kapadia Y, Herington J. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. *Emerg Med J*, 2003; 20: 511-3.
- 58.Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacological Reports*, 2009; 61: 978-92.
- 59.Liu Y, Zhu S, Wang K, Feng Z, Chen Q. Effect of tramadol on immune responses and nociceptive thresholds in a rat model of incisional pain. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2008; 9(11): 895-902.
- 60.Mauleon D, Artigas R, Garcia ML, Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs*, 1996; 52(Supp. 5): 24-46.
- 61.Mazario J,Gaitan G, Herrero JF. Cyclooxygenase-1 vs. cyclooxygenase-2 inhibitors in the induction of antinociception in rodent withdrawal reflexes. *Neuropharmacology*, 2001; 40(7): 937-46.
- 62.McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V, De Luca M, Casini A, Artigas R, et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol*, 1998; 38: 46-54.
- 63.McMillan CJ, Livingston A, Clark CR, Dowling PM, Taylor SM, Duke T, Terlinden R. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dog. *Can J Vet Res*, 2008; 72(4): 325-31.
- 64.Memiş D, Turan A, Karamanlıoğlu B, Süt N, Pamukçu Z. Postanesteziik titremenin tedavisinde ondansetron ve tramadol'un karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2003; 23: 223-6.
- 65.Mert T, Güneş Y, Günay İ. Local analgesic efficacy of tramadol following intraplantar injection. *Europea Journal of Pharmacology*, 2007; 558: 68-72.
- 66.Mete S. Deneysel akut ağrı modelinde tramadol-agmatin etkileşmesi ve olası mekanizmalarının araştırılması. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Adana; 2008.
- 67.Metscher B, Kübler U, Jahnel-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig*, 2001; 118(4): 147-51.
- 68.Miller TW, Spiro K, Jay LL. Therapeutic strategies for cancer pain management. *Anesth Prog*. 1990;37: 265-70.
- 69.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*, 2007; 52(2): 291-6.

70. Miranda HF, Puig MM, Romero MA, Prieto JC. Effect of tramadol and dexketoprofen on analgesia and gastrointestinal transit in mice. *Fundam Clin Pharmacol*, 2009a; 23(1): 81-8.
71. Miranda HF, Sierralta F, Prieto JC. Synergism between NSAIDs in the orofacial formalin test in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009b; 92(2): 314-8.
72. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*, 2008;8:11.
73. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Lippincott's Illustrated Review Serisinden: Farmakoloji. 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1998; 133-42.
74. Nakamura M, Minami K, Uezono Y, Horishita T, Ogata J, Shiraishi M, Okamoto T, Terada T, Sata T. The effects of the tramadol metabolite o-desmethyl tramadol on muscarinic receptor-induced responses in xenopus oocytes expressing cloned M1 or m3 receptors. *Anesth Analg*, 2005;101:180-6.
75. Okuducu H, Önal SA. Is nitric oxide involved in the antinociceptive activity of tramadol? Findings in a rat model of neuropathic pain. *Ağrı*, 2005; 17(4):31-40.
76. Öner SF. Ortopedik alt ekstremitte cerrahisinde, postoperatif analjezi için intravenöz verilen deksketoprofen trometamol'un optimal dozunun araştırılması. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Elazığ; 2010.
77. Özkan A. Kanser hastalarında ağrı değerlendirilmesi. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi Bildiri Özetleri: 189-92, 18-22 Mayıs 2004, Kapadokya.
78. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and non-opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992; 260: 275-85.
79. Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, Delk JR, Hellstrom WJ, Cleves MA. Tramadol HCL has promise in on-demand use to treat premature ejaculation. *J Sex Med*, 2008; 5:188-93.
80. Sánchez-Carpena J, Domínguez-Hervella F, García I, Gene E, Bugarín R, Martín A, Tomás-Vecina S, García D, Serrano JA, Roman A, Mariné M, Mosteiro ML. Comparison of intravenous dexketoprofen and dipyron in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007; 63(8): 751-60.
81. Sarsu S. Aksiller brakial pleksus bloğunda local anestetik karışıma eklenen tramadolün etkileri. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Gaziantep; 2009.
82. Shin IW, Sohn JT, Park KE, Chang KC, Choi JY, Lee HK, Chung YK. A supraclinical dose of tramadol stereoselectively attenuates endothelium-dependent relaxation in isolated rat aorta. *Anesth Analg*, 2006; 103:366-71.
83. Stamer UM, Höthker F, Lehnen K, Stüber F. Postoperative analgesie mit tramadol und metamizol: kontinuierliche infusion versus PCA. *Der Anaesthesist*, 2003; 52: 33-41.
84. Striebel HW, Hackenberg J. Vergleich einer tramadol/metamizol-infusion mit der combination tramadol-infusion plus ibuprofen-suppositorien zur postoperativen schmerztherapie nach hysterektomien. *Anaesthesist*, 1992; 41: 354-60.
85. Süzer Ö. Opioid analjezikler. Pdf sürümü, 2009: www.onersuzer.com
86. Şen H, Sızlan A, Yanarates Ö, Kul M, Kılıç E, Özkan S, Dağlı G. The effect of musical therapy on postoperative pain after caesarean section. *TAF Prev Med Bull*, 2009; 8(2):107-12.

- 87.Toker HT. Laparoskopik kolesistektomi vakalarında perioperatif 1 gram ve 2 gram intravenöz parasetamol infüzyonlarının postoperatif opioid tüketimine etkilerinin araştırılması. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanjimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara; 2007.
- 88.Topcu İ, Ekici NZ, Işık R, Sakarya M. The effects of tramadol and fentanyl on gastrointestinal motility in septic rats. *Anesth Analg*, 2006; 102: 876–81.
- 89.Tuncer B, Babacan A, Arslan M. Preemptive intraarticular tramadol for pain control after arthroscopic knee surgery. *Ağrı*, 2007;19(1):42-9.
- 90.Tuncer S, Barışkaner H, Aydemir T, A, Otelcioğlu Ş. İntraoperatif ve erken postoperatif analjezide tramadol hidroklorid kullanımı. *Ağrı*. 1999;11(1): 14-8.
- 91.Tuncer S, Barışkaner H, Yosunkaya A, Şahinoğlu U, Otelcioğlu Ş. Kanser ağrısında tramadol kullanımı. *Anestezi Dergisi*. 2000;8(1): 46-8.
- 92.Tuncer S, Çelik J, Yosunkaya A, Pirbudak L, Otelcioğlu Ş. Epidural anestezi sonrası görülen titremenin tedavisinde tramadol hidroklorid kullanımı. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2000; 7(2): 15-9.
- 93.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.
- 94.Tuncer S, Tavlan A, Köstekçi H, Reisli R, Otelcioğlu Ş. Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. *Ağrı*, 2006; 18: 30-5.
- 95.Tuncer S, Yosunkaya A, Tavlan A, Reisli R, Çelik J, Ökesli S. Majör jinekolojik cerrahi sonrası hasta kontrollü analjezide tramadol ve tramadol+droperidolün etkilerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2002; 22: 493-6.
- 96.Tüzüner AM. Ortognatik cerrahi geçiren erişkin hastalarda postoperatif analjezide intraoperatif diklofenak sodyum ile tramadolün karşılaştırılması. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Ankara; 2006.
- 97.Uyanık R. Çocuklarda peroral midazolam, ketamin ve tramadol'ün sevoflurana bağlı postoperatif ajitasyon üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Zonguldak; 2008.
- 98.Valles J, Artigas R, Crea A, Muller F, Paredes I, Zapata A, Capriati A. Clinical pharmacokinetics of parenteral dexketoprofen trometamol in healthy subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2006; 28: 7-12.
- 99.Wrżosek A, Obara I, Wordliczek J, Przewlocka B. Efficacy of tramadol in combination with doxepin or venlafaxine in inhibition of nociceptive process in the rat model of neuropathic pain: an isobolographic analysis. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2009; 60(4): 71-8.
- 100.Yalçın I, Aksu F. Involvement of potassium channels and nitric oxide in tramadol antinociception. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005; 80:69-75.
- 101.Yalçın İ. Kronik öngörülemez hafif stres modelinde tramadolün antidepresan benzeri etkisine serotonerjik ve noradrenerjik sistemin katkısı. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Adana; 2006.
- 102.Yeğin A, Erdoğan A, Hadimioğlu N. Toraks cerrahisinde ameliyat sonrası analjezi. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005;13(4):418-25.

- 103.Yıldız F. Ortopedik alt ekstremitte cerrahisinde hasta kontrollü analjezide tramadolün farklı doz rejimlerinin hasta konforu üzerine etkileri. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Elazığ; 2009.
- 104.Yılmaz İ.Farelerde dipirona karşı gelişen analjezik toleransta nitrik oksidin rolü. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Edirne; 2008.
- 105.Zegpi C, Gonzalez C, Pinardi G, Miranda HF. The effect of opioid antagonists on synergism between dexketoprofen and tramadol. *Pharmacol Res*, 2009; 60(4): 291-5.
- 106.Zengin ZA. Ratlarda tramadol ve nitrik oksitin akut inflamatuvar ağrı üzerine etkileri. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Aydın; 2008.
- 107.Zippel H, Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig*, 2007; 27(8): 533-43.

9.ÖZGEÇMİŞ

1985 tarihinde Karaman’da doğdum. İlkokulu Atatürk İlköğretim Okulu’nda, ortaokulu Ermenek Lisesi’ne bağlı ortaokulda okudum ve liseyi Yabancı Dil Ağırlıklı Ermenek Lisesi’nde tamamladım. 2003 senesinde kazanmış olduğum İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nden 2007 senesinde mezun olup, eczacı unvanına hak kazandıktan sonra 1 yıl Köseoğlu Eczanesi mes’ul müdürlüğü yaptım. 2008 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Programına başladım. 2009 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı Konya İl Sağlık Müdürlüğü’ne atandım ve şu an aynı yerde çalışmaktayım.