

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKUT AĞRIDA DEKSKETOPROFEN VE
METAMİZOLUN SİNERJİSTİK ETKİLEŞİMİ**

Eczacı Ümit KAYA

FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Orhan YILMAZ

VAN-2015

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKUT AĞRIDA DEKSKETOPROFEN VE
METAMİZOLUN SİNERJİSTİK ETKİLEŞİMİ**

Eczacı Ümit KAYA
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ


Prof. Dr. Orhan YILMAZ
Jüri Başkanı


Yrd. Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL
Üye


Yrd. Doç. Dr. Hikmet DİNÇ
Üye

TEZ KABUL TARİHİ
10 / 07 / 2015

II

TEŐEKKÖR

Çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde yardımcı olan tez danışmanım Prof. Dr. Orhan YILMAZ'a, istatistiksel analiz konusunda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Sıddık KESKİN'ne, deneysel çalışmalar sırasında her türlü desteği sağlayan YYÖ Deney Hayvanları Merkezi personeline ve manevi desteğini esirgemeyen eőim Uz. Dr. Nesrin Burcu Kaya'ya teőekkÖrü bir borç bilirim.



İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
Teşekkür.....	III
İçindekiler.....	IV
Simgeler ve Kısaltmalar.....	V
Şekiller ve Grafikler Listesi.....	VI
Tablolar Listesi.....	VII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ağrı.....	2
2.2. Analjezikler.....	4
2.3. Metamizol Sodyum (Dipiron).....	8
2.4 Deksketoprofen.....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. Gereç.....	13
3.2. Yöntem.....	14
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	18
ÖZET.....	21
SUMMARY.....	22
KAYNAKLAR.....	23
ÖZGEÇMİŞ.....	27
EKLER.....	28

KISALTMALAR

COX	Siklooksijenaz enzimi
MOE	Maksimal olası etki
NSAID	Non-steriodial antiinflamatuvar ilaç
PG	Prostaglandin



ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil 1.	Ağrı oluşum süreçleri	3
Şekil 2.	Metamizol sodyum kimyasal yapısı	8
Şekil 3.	Deksketoprofen kimyasal yapısı.....	9
Şekil 4.	Çalışma fotoğrafı 1.....	15
Şekil 5.	Çalışma fotoğrafı 2.....	15
Şekil 6.	Deksketoprofen ve metamizolun değişik kombinasyonlarının maksimal olası etkileri	16

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Deksketoprofen ve metamizolun değişik kombinasyonlarının maksimal olası etki yüzdeleri	16
--	----



1. GİRİŞ

Ağrı genellikle hastaların en çok şikayetçi olduğu bir duygudur. Bu nedenle ağrıya karşı kullanılan ağrı kesiciler (analjezikler), günümüzde antibiyotiklerden sonra en yaygın kullanılan ilaç grubunu oluşturmaktadır. Ancak bu grupta yer alan bileşiklerin etkilerinin güçlü olmasına karşı, yan etkilerinin de o derece fazla olması, bu ilaçların kullanımında ciddi sakıncalar doğurmaktadır.

Çok güçlü ağrı kesici özelliğe sahip narkotik analjeziklerin ilaç bağımlılığı yapması nedeniyle kullanımı sıkı bir şekilde denetlenmekte ve yaygın kullanılmamaktadır. En yaygın kullanılan grup Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAID) olup; bunlar prostaglandin sentezini inhibe ederek antiinflatuar etki oluştururlar ve genelde analjezik, antipiretik ve antiagregan özelliğe de sahiptir.

Bazı ilaçların etkilerini güçlendirmek veya yan etkilerini azaltmak için iki ilaç birarada bilinçli olarak kullanılır. Özellikle yan etkileri gidermek için dozları belirli oranlarda düşürülerek aynı güçlü etki sağlanmaya çalışılır.

Bu çalışmada, Tail-flick yöntemiyle albino farelerde oluşturulan akut ağrıda, iki farklı NSAID olan deksketoprofen ve metamizolün değişik oranlardaki kombinasyonlarının sinerjistik bir etkileşim meydana getirip getirmeyeceğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

Ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Enstitüsü (IASP) tarafından “ gerçek ya da potansiyel doku hasarıyla bağlantılı veya bu hasarların terimleriyle tanımlanmış; rahatsız edici, algısal ve duygusal deneyim” olarak tanımlanmıştır. Bu ağrı tanımlaması IASP tarafından “duyu reseptörlerine uygulanan zarar verici bir uyarı tarafından oluşturulan bilinçsiz aktivite” şeklinde ifade edilen nosisepsiyondan farklıdır (Gökbel, 2011). Ağrı genellikle doku zedelenmesine bağlı yani nosiseptif nitelikte bir duygudur (Kayaalp, 2002).

Ağrı, 4 ana başlık altında tanımlanmıştır:

1. Nörofizyolojik mekanizma:

a.Nosiseptif, b.Somatik, c.Visseral, d. Nöropatik (non-nosiseptif), e. Psikojenik

2. Süreye bağlı:

a.Akut, b. Kronik

3. Etiyolojik:

a. Kanser ağrısı, b. Postherpetik nevralji, c. Orak hücre anemisine bağlı ağrı,

d. Artrit ağrısı

4. Bölgesel ağrı:

a. Baş ağrısı, b. Yüz ağrısı, c. Bel ağrısı, d. Pelvik ağrı (Raj, 2000).

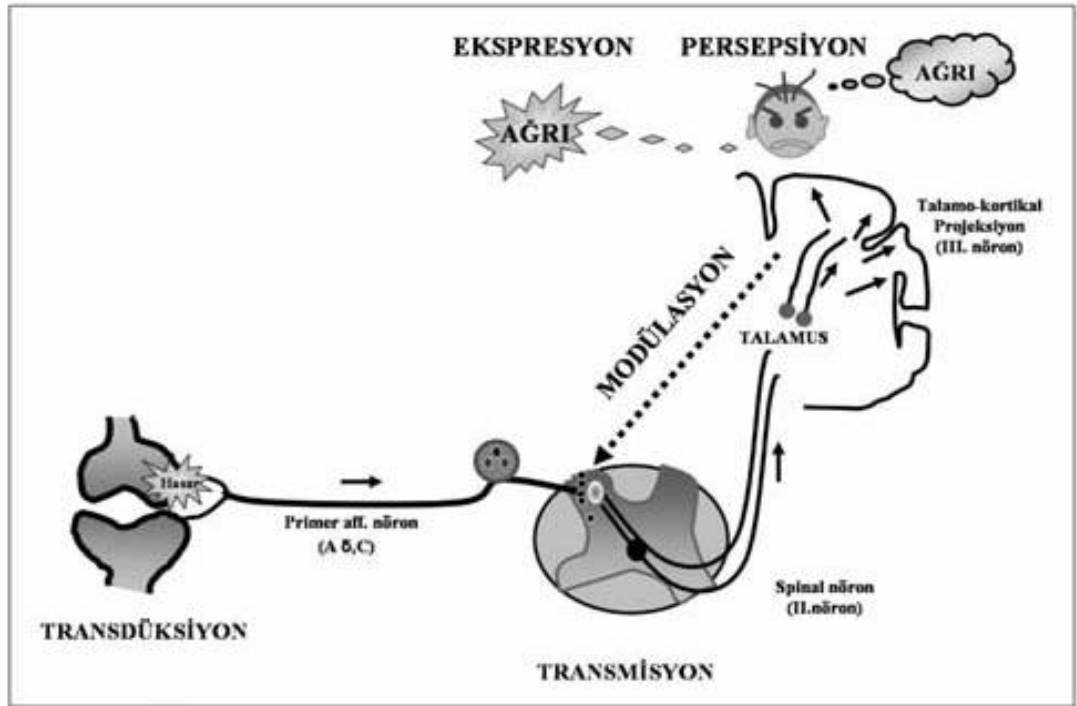
Ağrı olayı ağrının duyulması (duyusal), algılanması (kognitif) ve ağrıya yanıt (afektif) komponentlerini içerir. Genellikle ağrının kaba şekilde algılanması uyarı hipotalamusa geldiğinde, tam algılanması ise parietal kortekse ulaştığında olmaktadır (Erdine ve Yücel, 2004).

Ağrı reseptörleri, cilt, derin dokular ve organlarda bulunan nosiseptör adı verilen serbest sinir uçlarıdır. Bu reseptörler, vücuttan salgılanan ağrı yapıcı maddeler olan asetilkolin, hidrojen iyonları (pH<3 olacak şekilde hidroklorik asit veya laktik asit), K+

iyonları, prostaglandin, lökotrien gibi araşidonik asit metabolitleri, serotonin, kininler ve P maddesi gibi maddeler tarafından uyarılabilirler (Kayhan, 1997). Nositörlerden gelen uyarılar (ağrı), iki tip lif yoluyla iletilir. Birincisi ince miyelinli (2-5µm çaplı) Aδ tipi liflerden oluşur ve ileti hızları 2-30 m/s dir. Diğeri ise daha düşük hızda (0.5-2 m/s) iletim yapan miyelinsiz C tipi liflerdir. Bu nedenle hızlı ağrıya Aδ liflerinin aktivitesinin neden olduğu düşünölmektedir (Gökbel, 2011).

Ağrılı uyarın 4 aşamada üst merkezlere doğru bir yol izlemektedir:

- 1- Transdüksiyon: Ağrılı uyarının reseptörü uyarması
 - 2- Transmisyon: Ağrı uyarısının kortekse iletilmesi
 - 3- Modölyasyon: Ağrı informasyonunun (impulsun) inhibisyonu
 - 4- Persepsiyon: Ağrılı uyarının bu etkileşim sonucu sentez edilip algılanma
- (Erdine, 2003).



Şekil 1. Ağrı oluşum süreçleri (Aydınlı, 2005)

Analjezik ilaçların etki sürelerinin ve etki güçlerinin belirlenmesinde şimdiye kadar geçerli bir analjezik ölçüm cihazı geliştirilememiştir. Bu nedenle analjezik ilaçların etki kuvveti, deney hayvanlarında aljezi testleri olarak adlandırılan yöntemlerle belirlenmektedir. Bu testlerin hepsi nosiseptif reflekse, daha doğrusu motorik reaksiyonların ağrı ile uyarılması temeline dayanmaktadır. Bu testler arasında en sık kullanılanlar; sıçan veya farenin kuyruğuna radiant ısı şeklinde standardize edilmiş ağırlı (nosiseptif) stimulus uygulanması (tail-flick testi), farelerin sabit bir sıcaklığa kadar ısıtılmış metal yüzey üzerinde bırakılması (hot plate testi), kobayların kesici dişlerinin pulpasına yerleştirilen elektrotla elektriksel uyarı yapılması (pulp testi) ve sıçanın ayak tabanına (pençesine) karagenin enjekte edilmesi (pençe testi) dir (Kayaalp, 2009; Çelebi ve ark., 1999).

2.2. Analjezikler

Analjezik ilaçlar:

- a. Opioidler (narkotikler)
- b. Adjuvan analjezikler
- c. Nonopioid analjezikler (narkotik olmayan analjezikler):
 - i. Parasetamol ve Aspirin
 - ii. NSAİİ

şeklinde sınıflanır (Zafer, 2001).

Narkotik olmayan analjeziklere bu grup ilaçların farmakolojik etki profiline daha uygun düşen bir adla non- sterodial antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) denir (Kayaalp, 2002). Prostaglandin sentezini inhibe ederek antiinflamatuvar etki oluşturan bu grup ilaçlar, genelde analjezik, antipretik ve antiagregan özelliğe de sahiptirler (Kaya, 2006).

NSAID' lerin kısa tarihçesine bir göz atıldığında ilk kez 1820'de kolşisin, 1860'da salisilik asidin tanımlandığı ve ilk Aspirin tabletinin 1898'de sentezlendiği dikkati çeker. 1971'de bu süreç Dr. John Wyane' in etki mekanizmaları konusunda yaptığı çalışmalar ve ilk siklooksijenaz emilimini tanımlaması ile yeni bir boyut

kazanmıştır.1976'da ise prostoglandinden doperoksitsentetaz (siklooksijenaz=COX) enzimi elde edilmiş; NSAID' lerin etki mekanizmaları, yan etkileri ve güvenlik profili üzerine olan çalışmalar hızlanmıştır. Bu konu da son gelişme 1990' ların başında COX' un tek bir molekül olmadığı ve birden fazla izomerlerinin farklı işlevlerinin olduğunun gösterilmesi olmuş ve böylece klinik çalışmalarda yeni bir boyut kazanmıştır (Zafer, 2001).

Günümüzde kullanılan ağrı kesici ilaçlar arasında opioid ilaçlar, güçlü etkinliklerine karşın, istenmeyen etkilerinin fazlalığı ve etkilerine tolerans gelişmesi nedeniyle etkin bir şekilde kullanılmamaktadırlar. Bu nedenlerden dolayı, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) özellikle şiddetli olmayan ağrılarda çok daha fazla tercih edilmektedirler. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda NSAID' lerinin analjezik etkilerine karşı da tolerans gelişebildiği gösterilmiştir (Tsagareli, 2006; Rodriguez Vazquez ve ark., 2006).

NSAID' ler teorik olarak opioidlerden daha düşük güce sahip olmalarına rağmen, kemik ve yumuşak doku inflamasyonunun olduğu postoperatif ağrıda opioidlerden daha iyi sonuç verebilirler veya opioidlerin etkinliğini arttırabilirler (Papadima ve ark., 2007; Hyllested ve ark., 2002; Kehlet ve Holte, 2001).

Analjezik etkinlikleri güçlü analjezikler olan, fakat antiinflamatuvar etkisi bulunmayan narkotik analjeziklere göre genellikle zayıftır; ancak ilaç bağımlılığı yapmadıklarından ve uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı şeklinde narkoz hali oluşturmadıklarından ağrılı hastalıkların çoğunda tercih edilir (Kayaalp, 2002).

NSAID' ler analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri olan ilaçlardır. Ağrı kesici etkileri büyük ölçüde periferik etkilerine bağlıdır. NSAID' lerin ortak özelliği, dokularda araziidonik asitten prostaglandinlerin ve diğer bazı eikozanoidlerin oluşmasını sağlayan siklooksijenaz (siklooksijenaz 1 ve siklooksijenaz 2) enzimlerini inhibe etmeleridir (Simmons ve ark., 2006; Brune ve Zeilhofer, 2006). Prostanoidler diye de adlandırılan siklooksijenaz ürünü eikozanoidler, prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlardır. Siklooksijenaz enzimleri (COX-1 ve COX-2) araziidonik asidin, adı geçen prostanoidlerin prekürsörleri olan prostaglandin H ve G ye dönüşümünü katalize eder. Bu enzimlerin diğer adı prostaglandin G/H sentazdır (Kayaalp, 2002).

Prostaglandinlerin (PG) temel iki alt tipi vardır; çoğu dokuda bulunan ve gastrik mukoza, renal fonksiyonlar ile koagülasyon gibi proseslere katkıda bulunan normal prostoglandiner ile yangı, ateş ve ağrıya sebep olan patolojik prostoglandinlerdir. Normal prostoglandinlerin sentezi COX; patolojik PG lerin sentezi ise COX-2 enzimleri tarafından kataliz edilir. Yangıda prostaglandin sentezi özellikle COX-2 ye bağımlıdır. NSAID' lerin çoğu enzimin her iki formunu da inhibe ederler (Kaya, 2006).

NSAID' lerin yararlı etkilerinin siklooksijenaz-2 inhibisyonuna, zararlı etkilerinin siklooksijenaz-1 inhibisyonuna bağlı olduğuna inanılması, siklooksijenaz-2 selektif ilaçların üretilmesine sebep olmuştur (Simmons ve ark., 2004; Pertusi ve ark., 2004; Papadima ve ark., 2007).

PG, insanda sadece trombositlerde, mast ve SSS hücrelerinde bulunur. COX-1 mide-barsak kanalının epitel hücrelerinde, damar endotelinde, trombositlerde, böbrek glomerül trombosit hücrelerinde bulunur. COX-2 ise SSS de ve böbrekte bazal durumda mevcuttur. COX-1 ve COX-2 moleküllerinde NSAID' lerin bağlandığı inhibitör bağlanma yerlerinin genişliği ve konfigürasyonu farklıdır. COX-1'e bağlanma reversibl, COX-2'e ise irreversibl olur. NSAID' lerin çoğu COX-1' e daha çok afinite gösterirler. Siklooksijenaz enzimi periferik dokularda bulunduğu gibi, beyin ve omurilikte de bulunur. Nöronların eksitasyon sonucu sinir uçlarını veya nöron gövdelerine Ca girişinin artması, bu yerlerde prostaglandinlerin sentezini ve salıverilmesini artırır. (Kayaalp, 2002) .

Ayrıca parasetamol veya metamizol gibi siklooksijenaz inhibitörü etkinliği çok düşük olan ilaçların santral etkileriyle analjezik etki yaptıklarının kanıtlanması, siklooksijenazla ilişkili olmayan bir santral mekanizmayla da söz konusu ilaçların bir kısmının analjezik etki yapabileceğini gösterir (Kayaalp, 2009).

NSAID' lerin yan etkileri 7 grupta özetlenir:

1. Gastrointestinal: dispepsi, gastrik erozyon, peptik ülser, mide kanaması, barsak inflamasyonu
2. Üriner: glomerüler filtrasyonda azalma, akut böbrek yetmezliği; papiller nekroz
3. Solunum: bronkospazm, astım provokasyonu, pnömonitis

4. Nöropsikiyatrik: baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluklar, epilepsi provokasyonu, aseptik menenjit

5. Dermatolojik: ürtiker, lökositoklastik vaskülit, eritema multiforme, ilaç erupsiyonu

6. Hematolojik: kanamaya eğilim, aplastik anemi, trombositopeni, agranülositoz

7. Hepatik: toksik hepatit, kolestatik sarılık, karaciğer yetmezliğidir (Zafer H, 2001).

Gastrointestinal mukozada ülserojen aktivite, nefrotoksisite ve kanama süresinin uzaması NSAID' lerin temel yan etkileridir. NSAID' lerin çoğu zayıf asittir. Ülserojen etkileri, gastrik mukozada gerçekleşen iyon tuzağı ile açıklanır. Albuminlere yüksek oranda bağlanırlar; bu bağlanma eksudatlar dışında dokulara penetrasyonun azalmasına neden olur. Karaciğerde konjugasyonla metabolize edilir; metabolitler üre ve moleküle bağlı olarak safra ve idrarla vücuttan atılır (Kaya, 2006).

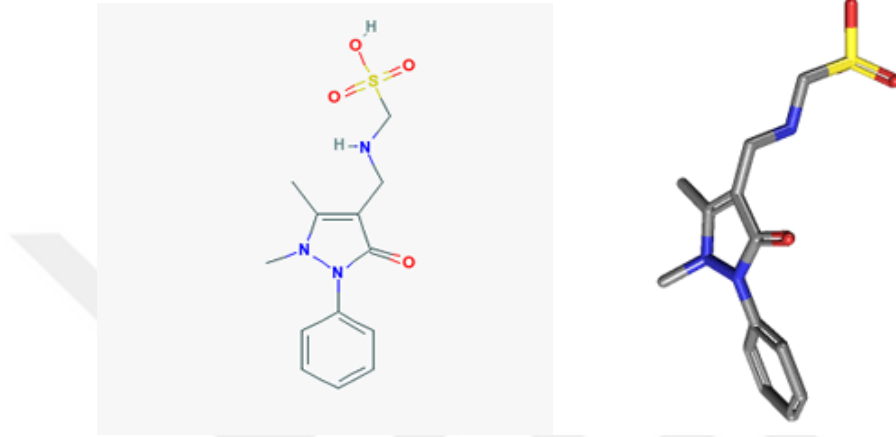
Kronik böbrek yetmezliğinde atılımları azalır (Zafer H, 2001). Bu ilaçlar preemtif analjezi sağlamada tek başlarına kullanıldıkları gibi, birlikte de kullanılarak farklı etki mekanizmaları üzerinden analjezik etkinlik artırılmakta ve yan etki insidansı azaltılmaktadır (Dahl ve Kehlet, 1991). Opioidlerden farklı olarak, bağımlılık, solunum depresyonu ve sedasyon yapmazlar; etkilerine tolerans gelişmez. Dezavantajları ise analjezik etkilerinin tavan dozu olmasıdır (Kayaalp, 2002; Diaz ve Flood, 2006; Eroğlu, 2000).

Opioidler ile NSAID' lerin birlikte kullanımı opioid tüketimini ve opioidlere bağlı gelişen yan etki insidansını azaltmaktadır (Tuncer ve ark., 2003; Kehlet ve Dahl, 1993).

Evcil hayvanlar içinde kedi, farmakokinetik parametreler nedeniyle bu ilaçlara duyarlıdır. NSAID' ler veteriner hekimliğinde de lökomotor sistem hastalıklarında analjezik olarak kullanılırlar; çoğunlukla oral yolla verilirler. Bu grup ilaçlar, semptomatik etkili ilaçlardır. Kullanılmaları için hastalık nedenini araştırmaya gerek yoktur. Ancak türe bağlı bir biçimde farmakokinetik parametreler değişebildiği için, bu grup ilaçlarda dozimetre önemlidir. NSAID' lerin taylarda ülserojen etkileri önemli bir problemdir (Kaya, 2006).

Analljeziklerin kombinasyonları, sinerjik etki ve yeterli analjeziyi sağlamak amacıyla yapılır. Bu kombinasyonlarda uygulanan toplam doz azaltılır (Cakan ve ark., 2008).

2.3. Metamizol Sodyum (Dipiron)



Şekil 2. Metamizol sodyum kimyasal yapısı (Anonim, 2014).

Aminoprinin 4- metil amino metan sülfonat sodyum türevidir. Suda kolay çözünür. Bu nedenle enjeksiyonluk preparat yapılmaya elverişlidir. Ağızdan alındığında mide suyu içinde non-enzimatik olarak ve hızlı bir şekilde aktif metaboliti olan 4- metil amino antipirin (4-MAA) e dönüşür ve bu şekilde mide bağırsak kanalından absorbe edilir. IV verildiğinde de kanda hemen bu metabolite dönüşür. Mide- bağırsak kanalından absorbe oranı %85 oranındadır. 4-MAA karaciğerde 4- formin amino antipirin e dönüştürülür. Son metaboliti N- asetilasyona uğrar. 4-MAA' nın eliminasyon yarılanma ömrü 2,6-3,5 saat kadardır. Metabolitlerin büyük bir kısmı böbreklerden atılır. Bazen böbrekte rubazon asidi metabolitlerinin oluşmasından dolayı idrarı kırmızıya boyar. Dipiron farmakolojik yönden yan tesirleri dahil aminopirine benzer. Antispazmotik etkinliği de vardır. Siklooksijenaz inhibitörü etkinliği ve antiinflamatuvar etkinliği zayıf, fakat aneljezik etkinliği oldukça güçlüdür. Aneljezik etkinliğinin santral bir komponentinin olduğu bulunmuştur. Ağızdan bir kezde 500 – 1000 mg verilir (Kayaalp, 2002).

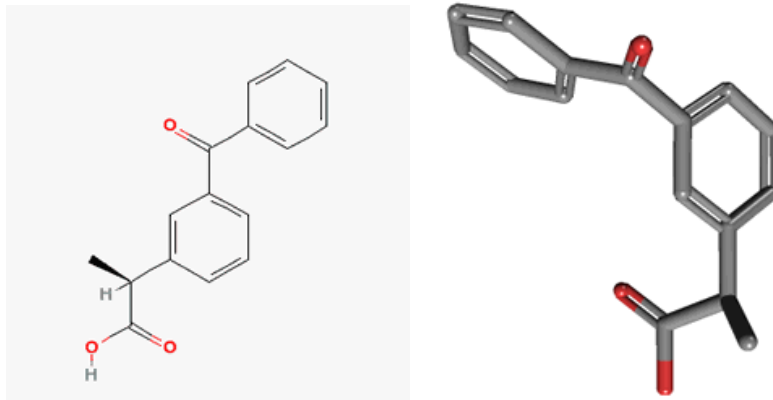
Periakvaduktal gri maddeden omuriliğe inen ağrı inhibitörü yolları aktive eder. Antinosisseptif etkisi opioid antagonisti nalokson ile inhibe edilir (Kayaalp, 2009).

Metamizolün günlük dozu 5 gr' a kadardır. 0,5-2,5 gr dozunda intramüsküler enjekte edilebilir. İV yoldan yavaş olarak enjekte edilirse de, bu yoldan kullanılması seyrek de olsa anaflaktik şoka neden olduğu için pek tavsiye edilmez. Bazen de alerjik reaksiyon göstermeksizin şiddetli hipotansiyon meydana getirmesi de mümkündür. Gerekirse iv yoldan 1 gr' ı aşmayan dozda yavaş enjekte edilerek verilebilir. Uzun süre kullanılacaksa, kan tablosu periyodik olarak izlenmelidir (Bilir ve ark., 2008; Stamer et al, 2007).

Metamizolün olumsuz etkilerinden biri kemik iliği üzerine olduğundan kan tablosu bozukluğu olanlarda kullanılmamalıdır. 50 mg/kg dozda günde iki defa olmak üzere 4 gün uygulandığında koçlarda 6 gün boyunca sperm konsantrasyonu ve semen hacminde azalma meydana gelmesi nedeniyle çiftleşme sezonunda kullanılmaması gerekir (Er ve Dik, 2013).

Metamizol tedavisinin, ateşin ortaya çıkması sürecinde oldukça önemli bir basamak olduğu yerlerde IL- 1 beta aracılı ateşi engellediği ve bu basamağın atlandığı durumlarda PGE kaynaklı ateş üzerine bir etkisinin olmadığı ortaya çıkarılmıştır. Bu durum, metamizolun antipiretik ve analjezik etkilerini göstermek için prostaglandin üretimini muhtemelen etkin metabolitleri aracılığıyla engellediğine işaret etmektedir (Shimada ve ark., 1994).

2.4. Deksketoprofen



Şekil 3. Deksketoprofen kimyasal yapısı (Anonim, 2014)

Yeni nesil NSAID ajanlardan biri olan Deksketoprofen trometamol [S.(+)-2-(3-benzoilfenil) propiyonik asidin trometamin tuzu], NSAID ilaçlardan ketoprofenin aktif enantiomerinin suda çözünebilen tuzudur (Barbanoj ve ark., 2001).

Non-sterodialantiinflatuvar ilaç (NSAID) grubuna dahil analjezik, antienflatuvar ve antipretik bir ilaçtır. Deksketoprofen trometamolün etki mekanizması, siklooksijenaz yolu inhibisyonuyla prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilgilidir (Anonim, 2011). Deksketoprofen trometamol hem periferik hem de santral etkili bir NSAID olup periferik etkisi lokal olarak salınan prostaglandinlerin tetiklediği ağrı reseptörlerinin sensitizasyonunu inhibe etmesine, santral etkileri ise COX aktivitesini inhibe ederek ağrıyı ortaya çıkaran uyarının üst sinir merkezlerine aktarımını bloke etmesine bağlı olarak ortaya çıkar (Mauleon ve ark., 1996). Özellikle araşidonik asidin PGE1, PGE2, PGE2alfa ve PGD2 prostaglandinleri ve PGI2 prostasiklin ve tromboksanları üreten siklik endoperoksitler PGG2 ve PGH2 ye dönüşümü inhibe olur. Ayrıca prostaglandin sentezinin inhibisyonu, kinin gibi diğer inflamasyon mediyatörlerini de etkileyerek, direk etkiye ek indirekt bir etkiye neden olur. Deksketoprofenin hayvan ve insanlar üzerindeki deneylerde COX-1 ve COX-2 aktivitelerinin inhibitör olduğunu gösterilmiştir. Çeşitli ağrı modellerinde yapılan klinik çalışmalar, deksketoprofen trometamolün etkin analjezik etkisi olduğunu göstermiştir. Orta ile şiddetli ağrıların giderilmesinde im ve iv olarak kullanılan deksketoprofen trometamolün analjezik etkinliği, kas- iskelet sistemi ağrılarında ve renal kolikte olduğu kadar cerrahi ağrı modellerinde de incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda analjezik etki hızlı başlamış ve ilk 45 dakika içinde en yüksek seviyesine erişmiştir. 50 mg deksketoprofen alımından sonraki analjezik etki süresi genellikle 8 saattir (Anonim, 2011). Deksketoprofen trometamol hızlı etki başlangıcı ve düşük gastrointestinal yan etki profili ile beraber kanama komplikasyonları üzerine olan etkisinin çok düşük olması nedeniyle tercih edilebilecek bir ilaçtır (Barbanoj ve ark., 2001; Zippel ve Wagenitz, 2006).

Deksketoprofen trometamol orta ve şiddetli ağrı tedavisinde efektif bir analjeziktir ve dengeli analjezik rejimin bir parçası olarak kullanıldığında opioid dozunu düşürerek, opoide bağlı yan etkileri azaltır (Miranda ve ark., 2007).

Deksketoprofen trometamolün im yolla verilmesinden sonra, doruk konsantrasyonuna 20 dakikada erişilmektedir. 25 ile 50 mg arasındaki tek doz için, eğrinin altında kalan alanın (EAA) , hem im ve iv kullanımlardan sonra doza orantılı olduğu kanıtlanmıştır (Anonim, 2011). Eliminasyon esas olarak renal yolladır. Saatte %70-80'i atılır (Miranda ve ark., 2007). Eliminasyon yarı ömrü 1-2,7 saat arasında değişmektedir.

Deksketorprofenin zirve plazma konsantrasyonu (Cmax) çok yüksektir. En yüksek plazma konsantrasyonuna en kısa sürede ulaşması, akut ağrıda kullanım imkanı sağlamaktadır (Moore ve Barden, 2008). Çok dozlu farmakokinetik çalışmalarda, son im ve iv enjeksiyon sonrasındaki Cmax ve EAA değerlerinin tek bir dozun alınmasından sonra elde edilenlerden farklı olmadığı gözlenmiştir. Bu durum vücutta ilaç birikiminin olmadığını göstermektedir (Anonim, 2011).

Deksketoprofen trometamol karaciğerde metabolize edilir (Miranda ve ark., 2007). Plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlanan (%99) diğer ilaçlarda olduğu gibi, dağılım hacminin ortalama değeri 0.25 L/kg dan düşüktür. Dağılım yarı ömrü yaklaşık olarak 0.35 saattir.

Deksketoprofen trometamolün uygulanmasından sonra idrarda sadece S-(+) enantiyomerinin elde edilmesi, insanlarda S-(+) enantiyomerinin, R-(-) enantiyomerine dönüşmediğini göstermektedir (Anonim, 2011).

Deksketoprofenin herhangi bir uygulama yoluyla herhangi bir dozda kullanılması durumunda dahi ilacın klinik uygulamaya girişinden günümüze kadar geçen süre içerisinde ciddi yan etki çok fazla bildirilmemiştir. Bildirilen yan etkiler arasında dispeptik şikayetler daha sıkça yer almaktadır. Bu şikayetlerin hem hepsi ilacın birden fazla dozda ve uzun süren tedavi protokollerinde gözlenmiştir (Moore ve Barden, 2008). Kol ağrısı nedeniyle günde 3 kez 25 mg dozda deksetoprofen trometamol alan bir kadın hastada 10 gün içinde ateş, nötropeni, trombositopeni ve karaciğer hasarının meydana geldiği bildirilmiştir (Zabala ve ark., 2008). Deksetoprofen istenmeyen etkiler olarak hayatı tehdit eden hipokalemi ile renal asidozis meydana getirir. İlaça bağlı hipokalemide çok sık görülen semptomların % 87.5' u nervöz (ki bunların % 15'i letarji, % 12.5'u seğirme ve % 10'u konfüzyon), % 77.5'u iskelet-kas sistemi (bunların % 20'si miyalji, % 55'i kas güçsüzlüğü) ve kalp-damar (% 12.5'u aritmiler) sistemiyle

ilgilidir. İlaça bağlı hipokalemiadaki mortalite % 25-40 arasındadır (Ramirez ve ark., 2013). Tek doz deksketoprofen alan bir hastada da akut böbrek hasarı ve rabdomiyolizis sekillenmiştir. İlacın alımından sonra kol ve bacak kaslarında ağrı ve kas zayıflığı gibi semptomlar ortaya çıkmıştır (Sav ve ark., 2012).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

Deney hayvanları

Bu çalışmada hayvan materyali olarak her grupta 8'er olmak üzere 25-30 g ağırlığında 48 adet Swiss albino fare kullanıldı. %50 si dişi %50 si erkek farelerden oluşan swiss albino farelerle çalışıldı. Deney hayvanları Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edildi. Fareler, çeşme suyu ve standart pelet yem ile ad libitum beslendi. Denemelerden bir gün önce yem alımı durduruldu. Tüm uygulamalarda asepsis ve antisepsi kuralları uygulandı. Tüm hayvanların barınmaları ve denemeler, YYÜ Deney Hayvanları Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışma yapılmadan önce etik kurul izni (YYÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun verdiği 26.02.2015 tarihli ve 2015/03 karar nolu belge) alındı. Belge bu tezin en sonuna eklenmiştir.

Cihazlar

Tail-Flick: Ağrı eşik düzeyinin tespiti için kullanılan bu aygıt, TF 0703 model olup, May Firması tarafından Türkiye'de üretilmiştir. Hayvanların kuyruğuna IR radian ısı uygulama tekniği ile çalışmakta ve sistem hayvanın kuyruğunu çektiğini otomatik olarak algılamaktadır.

Kullanılan ilaçlar

Metamizol sodium: (Geraldine-M®, 1g/2ml amp., Münir Şahin İlaç Sanayii ve Tic. A.Ş., Türkiye) Serum fizyolojik ile dilue edilen çözelti, periton içi yolla 50 mg/kg dozda uygulandı (Yapar ve ark., 2007).

Deksketoprofen trometamol: (Arveles® ampul, 50mg/2ml amp., Menarini International, İspanya) Serum fizyolojik ile hazırlanan çözelti, ip yolla 50 mg/kg dozda kullanıldı (Miranda et al., 2007).

3.2. YÖNTEM

Tail-flick cihazı, radiant ısıya karşı hayvanın verdiği cevabı ölçer. Işın farenin kuyruğunun ucundan 4 cm yukarına odaklanır. Ağrıya karşı reaksiyon olarak kuyruğunu çeker. Geçen süreye latency (T) adı verilir. Doku hasarı oluşmaması için aletin otomatik kapanma zamanı (cutoff time) 20 sn olarak ayarlandı. Tail-flick testi reaksiyon zamanları aşağıdaki formülle % maksimal olası etkiye (MOE) dönüştürülerek hesaplandı:

$$\% \text{ MOE} = (T1 - T0) / (T2 - T0) \times 100$$

T0: İlaç verilmeden önceki latency

T1: ilaç verildikten sonraki latency

T2: Cutoff time

Bu testte her hayvan kendi kontrolü olarak kullanıldı. Hayvanlara ilaç verilmeden önce ölçümler yapıldı ve bu T0 olarak değerlendirildi. İlaç verildikten 30 dk sonra ölçümler yapıldı (Miranda, 2007).

Gruplar (n=8) aşağıdaki şekilde oluşturuldu:

Grup I: 1 ml ip yolla serum fizyolojik

Grup II: ip yolla 50 mg/kg dozda metamizol (MTZ)

Grup III: ip yolla 50 mg/kg dozda deksketoprofen (DEK)

Grup IV: ip yolla 25 mg/kg MTZ + 25 mg/kg DEK

Grup V: ip yolla 12.5 mg/kg MTZ + 37.5 mg/kg DEK

Grup VI: ip yolla 37.5 mg/kg MTZ + 12.5 mg/kg DEK

İstatiksel analiz

Sonuçlar ortalama ve standart hata olarak Student t ve ANOVA testi ile değerlendirildi. Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Ortanca değer,

Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değer olarak ifade edildiğinden; bu özellikler bakımından grupları karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık d¼zeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS® version 13 istatistik paket programı kullanılmıştır.



Şekil 4. Çalışma fotoğrafı 1



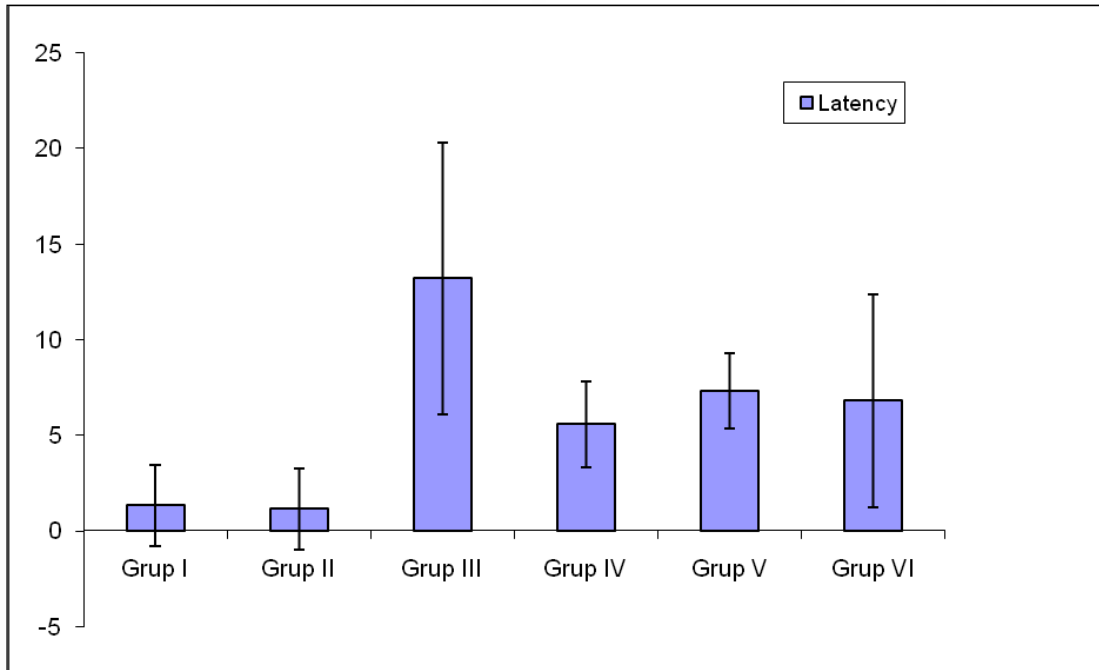
Şekil 5. Çalışma fotoğrafı 2

4. BULGULAR

Çalışmadaki her bir grubun % maksimal olası etki (MOE) değerleri arasındaki farkın büyük olması sebebiyle, standart sapma da yüksek olarak bulundu. Standart sapmanın yüksek olması sonucu, istatistiksel olarak parametrik olmayan bir test uygulandı. Bu teste göre tabloda medyan değerleri de verildi.

Tablo 1. Deksketoprofen ve metamizolun değişik kombinasyonlarının maksimal olası etki yüzdeleri

Gruplar	% Maksimal Olası Etki (Ortalama±standart hata)	Standart sapma	min	max	medyan	p
Grup I	1.32±2.10	5.93	-8.59	9.5	2.36	0.357
Grup II	1.13±2.10	5.91	-6.29	12.05	2.16	
Grup III	13.22±7.11	20.10	-5.81	57.06	9.55	
Grup IV	5.57±2.24	6.34	-3.16	18.40	5.25	
Grup V	7.31±1.97	8.57	-00	15.88	6.71	
Grup VI	6.80±5.59	15.81	-6.29	42.24	3.06	



Şekil 6. Deksketoprofen ve metamizolun değişik kombinasyonlarının maksimal olası etkileri

Tablo 1 ve Şekil 6 incelendiğinde, deksketorofenin tek başına verildiğinde ağrı kesici etkisinin metamizole göre yaklaşık 11 kat daha fazla olduğu görülmektedir. % MOE ortalamaları standart sapmadan küçük olması sebebiyle, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

$\frac{1}{2}$ MTZ (metamizol) + $\frac{1}{2}$ DEK (deksketoprofen) kombinasyonunun (Grup IV) ortalama MOE oranı 5.57 ± 2.24 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, DEK (deksketoprofen)' in tek başına verildiğinde elde edilen değer (13.22 \pm 7.11) yarısından küçüktür. Fakat etki gücü çok düşük olan metamizolun $\frac{3}{4}$ oranında verildiği Grup VI'daki ortalama MOE değerinin 6.80 ± 5.59 olması, bu orandaki kombinasyonda istatistiksel olarak önemli olmasa da sinerjistik bir etkileşim var gibi görünmektedir.

24 saat sonunda Grup IV'de 4 fare, Grup V' te 2 fare ve Grup VI'da 2 fare ölmüştür. İlaç kombinasyonlarının yapıldığı ilk 2 gruptaki bazı farelerin 24 saat içerisinde yürümede güçsüzlük ve letarji gibi semptomlar göstererek ölmeleri iki ilaç arasında aksi yönde etkileşmeye işaret etmektedir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Ağrı kesiciler (analjezikler), günümüzde antibiyotiklerden sonra en yaygın kullanılan ilaç grubunu oluşturmaktadır. Ancak bu grupta yer alan bileşiklerin etkilerinin güçlü olmasına karşı, yan etkilerinin de o derece fazla olması, bu ilaçların kullanımında ciddi sakıncalar doğurmaktadır. Bazı ilaçların etkilerini güçlendirmek veya yan etkilerini azaltmak için iki ilaç birarada bilinçli olarak kullanılır. Özellikle yan etkileri gidermek için dozları belirli oranlarda düşürülerek aynı güçlü etki sağlanmaya çalışılır. Aynı etki şekline sahip bir ilacın etkisinin diğeri tarafından artırılmasına sinerjizma adı verilir. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar preemtif analjezi sağlamada tek başlarına kullanıldıkları gibi birlikte kullanılarak da farklı etki mekanizmaları üzerinden analjezik etkinliklerini arttırıp, yan etki insidansı azaltırlar (Dahl JB et al., 1991). Analjezik ilaç kombinasyonlarında geçimsizliğe de dikkat edilmelidir (Klotz, 1983).

Literatür taramasında, deksketoprofen ve metamizolun kombinasyon yapıldığı araştırmalarına rastlanmamış olmakla beraber, bunlar ve farklı ilaçlarla yapılmış kombinasyon çalışmaları bulunmaktadır. Bu nedenle bu çalışmadan elde edilen bulgular direkt olarak diğerleriyle karşılaştırılamamıştır.

Metamizolun etki mekanizmasının, santral mekanizmalarla ilgili COX-3 inhibisyonu yapmasına bağlı olduğu ve bu nedenle zayıf etkili bir NSAID ilaç olduğu düşünülmektedir (Imagawa et al., 2011). Post-operatif diş ağrısına karşı deksketoprofen trometamol ve metamizolun karşılaştırıldığı bir çalışmada metamizolun ağrı kesici etkisinin deksketopropene göre çok düşük olduğu belirlenmiştir (Bagan et al, 1998). Yine postoperatif diş ağrısında deksketoprofenin 12.5 ve 25 mg dozlarının her ikisiyle de elde edilen analjezi, 575 mg metamizolun oluşturduğu etkinin çok üstünde bulunmuştur (Moore et al., 2008). KBB cerrahisinde akut postoperatif analjezi sağlamada deksketoprofen trometamolun etkinliğinin parasetamol ve metamizolle karşılaştırıldığı 90 hastalık bir araştırmada (Karaman ve ark., 2010), deksketoprofen diğeri iki ilaca göre çok üstün bulunmuştur. Bu tez çalışmasında da metamizolun ağrı kesici etkisi çok düşük bulunmuştur. Buna karşın 308 böbrek sancılı hastada iv yolla 25 ve 50 mg deksketoprofen ve 2 g metamizolun etkisi karşılaştırıldığı çalışmada (Sanchez-Carpena et al., 2007). Maksimum ağrı iyileşmesi metamizolle %70, 50 mg deksketoprofen ile %

66 ve 25 mg deksketoprofen ile % 56 olarak belirlenmiştir. Fakat bu, metamizolun antispazmodik etkisinin daha güçlü olması ile açıklanabilir.

Viseral ağrı modeliyle yapılan bir çalışmada birlikte kullanıldığında metamizolun, morfinin etkilerini potansiyalize ettiği; fakat bu etkinin nalokson ile geri çevrilemediği belirlenmiştir (Taylor et al., 1998). Ratlarda yapılan formalin testinde morfinin antinoseptif etkisinin metamizol tarafından güçlendirildiği saptanmış ve bunun muhtemelen nitrikoksidin lokal salınımının işe karışmasıyla bağlantılı olduğu düşünülmüştür; bu kombinasyonun etkisi nalokson ile tersine döndürülmüştür (Aguirre-Banuelos et al., 1999). Bir opiat analjezik olan D-propoksifen ile metamizol kombinasyonunun analjezik etkinliğinin ratlarda tail-flick ile denendiği bir çalışmada, kombinasyonun, ilaçların bireysel etkilerinden daha fazla antinosepsiyon sağladığı belirlenmiştir (Silva-Morena et al., 2005). Metamizol ve parasetamol arasında sinerjistik bir etkileşimin olup olmadığını belirlemek için farelerde tail-flick yöntemiyle yapılan bir çalışmada ise kombinasyonun analjezik etkinliğinin doza bağlı olarak arttığı ve bu kombinasyonun klinik olarak kullanılabilirliği belirlenmiştir (Munoz et al., 2010).

Deksketoprofenin değişik ilaçlarla yapılmış etkileşim çalışmaları da mevcuttur. Farelerde orofasial formalin testiyle deksketoprofen ile deksibuprofen arasındaki etkileşimin araştırıldığı bir çalışmada, sinerjistik antinoseptif etkinin daha güçlü olduğu bulunmuştur (Miranda et al., 2011). Ratlarda yapılan bir çalışmada fentanil ile subeffektif dozlarda deksketoprofen trometamol kombinasyonu, fentanilin tek başına yaptığından daha güçlü ve daha uzun süren bir analjezi sağladığı ve bunun opiat aracılı etki olmadığı saptanmıştır (Gaitan et al., 2002). Antinoseptif aktivitede deksketoprofen ile diğer NSAID ilaçlar arasındaki etkileşimden sorumlu mekanizmalar açık değildir.

Bizim çalışmamızdaki Grup IV, Grup V ve Grup VI' da farelerin ilk 24 saat içerisinde yürümede güçsüzlük ve letarji gibi semptomlar göstererek ölmeleri iki ilaç arasında aksi yönde etkileşmeye işaret etmektedir. İlaçların tek başlarına verildiği gruplarda semptom ve ölüm görülmemesi, bu düşünceyi doğrulamaktadır. Deksketoprofen istenmeyen etkiler olarak hayatı tehdit eden hipokalemi ile renal asidozis meydana getirir. İlaça bağlı hipokalemide çok sık görülen semptomların % 87.5'u nervöz (ki bunların % 15'i letarji, % 12.5'u seğirme ve % 10'u konfüzyon), %

77.5'u iskelet-kas sistemi (bunların % 20'si miyalji, % 55'i kas güçsüzlüğü) ve kalp-damar (% 12.5'u aritmiler) sistemiyle ilgilidir. İlaça bağlı hipokalemideki mortalite % 25-40 arasındadır (Ramirez et al., 2013). Tek doz deksketoprofen alan bir hastada da akut böbrek hasarı ve rabdomiyolizis şekillenmiştir. İlacın alımından sonra kol ve bacak kaslarında ağrı ve kas zayıflığı gibi semptomlar ortaya çıkmıştır (Sav et al., 2012). Damar içi uygulanan metamizol sonrası deride belirtiler olmaksızın şiddetli anafilaktik reaksiyon ortaya çıkabilir. Bazen de alerjik reaksiyon göstermeksizin şiddetli hipotansiyon meydana getirmesi de mümkündür (Stamer et al., 2007).

Başta hücre fonksiyon düzeyleri olmak üzere, analjezik ilaçlar arasındaki etkileşimler değişik mekanizmalarla açıklanabilir. Bizim çalışmamızda kullanılan ilaçların, diğerinin bağlandığı COX reseptörüne afinitesini azaltabildiği veya eliminasyon hızını artırdığı veya ilacın hücrelerden atılımıyla ilgili p-glikoprotein gibi taşıyıcılara bağlanma bakımından bir yarışmanın olabileceği hipotezler düşünülebilir.

Sonuç olarak metamizol ile deksketoprofen arasında analjezik etki bakımından sinerjistik bir etkileşim görülmemiştir. Bunun aksine bazı semptomların ve ölümlerin görülmesi, istenmeyen etkiler yönünden bir etki artışı ya da başka bir bakış açısıyla aksi yönde bir etkileşim olarak değerlendirilebilir. Bu çalışmanın sonucuna göre her iki ilacın kombinasyonunun klinik olarak kullanımı uygun değildir.

ÖZET

Akut Ağrıda Deksketoprofen ve Metamizolün Sinerjistik Etkileşimi, YYÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2015. Bu çalışmada hayvan materyali olarak her grupta 8'er olmak üzere 25-30 g ağırlığında 48 adet Swiss albino fare kullanıldı. Tail-flick yöntemiyle NSAID ilaçlardan olan deksketoprofen ve metamizolün değişik oranlardaki kombinasyonları intraperitoneal verilip, analjezik etkinliklerinde sinerjistik bir etkileşimin olup, olmadığı araştırıldı. Sonuçlara göre her bir grubun % Maksimal Olası Etki (MOE) değerleri arasındaki farkın büyük olması sebebiyle, standart sapma da yüksek olarak saptandı. Çalışmada deksketoprofenin tek başına verildiğinde ağrı kesici etkisinin metamizole göre 11 kat daha fazla olduğu görüldü. $\frac{1}{2}$ Metamizol + $\frac{1}{2}$ Deksketoprofen kombinasyonunun olduğu grup IV ün MOE oranı (5.57 ± 2.24), Deksketoprofenin tek başına verildiğinde elde edilen MOE değerinden (13.22 ± 7.11) küçük çıktı. Metamizol oranının ($\frac{3}{4}$) olduğu grup VI da ise MOE değerinin (6.80 ± 5.59) yüksek olması bu orandaki kombinasyonda istatistiksel olarak çok önemli olmasa da sinerjistik bir etkinin olduğunu göstermektedir. Ancak % MOE ortalamaları standart sapmadan küçük olması sebebiyle, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 24 saat sonunda ise çalışma hayvanlarından Grup IV'de 4 fare, Grup V'te 2 fare ve Grup VI'da 2 fare ölü olarak saptandı. Sonuç olarak metamizol ile deksketoprofen arasında analjezik etki bakımından sinerjistik bir etkileşim görülmemiştir. Bunun aksine bazı semptomların ve ölümlerin görülmesi, istenmeyen etkiler yönünden bir etki artışı ya da başka bir bakış açısıyla aksi yönde bir etkileşim olarak değerlendirilebilir. Bu çalışmanın sonucuna göre her iki ilacın kombinasyonunun klinik olarak kullanımı uygun değildir.

Anahtar Sözcükler: Deksketoprofen, Maksimal Olası Etki, Metamizol, Swiss Albino Fare, Tail-Flick

SUMMARY

Synergistic Interaction Dexketoprofen and Metamizol in Acute Pain, University of Yuzuncu Yil, Institute of Health Sciences, Department of Pharmacology and Toxicology, Master' s Thesis, Van, 2015. In this study, 48 Swiss albino rats weighing 25-30g were used as animal material and 8 rats were placed in each group. NSAIDs dexketoprofen and metamizole were administered intraperitoneally using the tail-flick method and the presence of a synergistic effect in their analgesic efficacy was investigated. According to the results, the maximal possible effect % (MPE) differences between the groups were large, so the standard deviation calculated was also high. It was shown in the study that, when administered alone, the analgesic effect of dexketoprofen was 11 times higher than metamizole. The calculated MPE of the $\frac{1}{2}$ Metamizole + $\frac{1}{2}$ dexketoprofen group IV (5.57 ± 2.24) was lower than the MPE values achieved when dexketoprofen was administered alone (13.22 ± 2.24). Although the fact that the MPE values (6.80 ± 5.59) are high in group IV with a metamizole ratio of (3/4) shows that a synergistic effect is present, it is not very significant. However, because the MPE % averages were lower than the standard deviation it was not found to be statistically significant. At the end of 24 hours, 4 mice in Group IV, 2 mice in Group 5 and 2 mice in Group VI were dead. Finally, no synergistic interaction of the analgesic effects of metamizole and dexketoprofen was identified. In the contrary, it might be considered as an increase of adverse effects like the occurrence of some symptoms and death or in a different perspective, a negative interaction. According to the results of this study, the clinical use of the combination of these two drugs is not appropriate.

Key words: Dexketoprofen, Maximal Possible Effect, Metamizole, Swiss Albino Rats, Tail-Flick

KAYNAKLAR

- Aguirre-Banuelos P, Granados-Soto V (1998). Evidence for a peripheral mechanism of action for the potentiation of the antinociceptive effects of morphine by dipyron, *J Pharmacol Toxicol Methods*, 42, 79-85.
- Anonim (2011). Arveles. <http://pdf.ilacprospektusu.com/8538-arveles-25-mg-film-tablet-kt.pdf>. Erişim tarihi:28.11.2011
- Anonim (2015). İlaçTR. www.ilactr.com/ilac/arveles.html. Erişim tarihi:21.09.2015
- Anonim (2015). İlaçTR. www.ilactr.com/ilac/metamizol.htm. Erişim tarihi:21.09.2015
- Aydınlı I (2005). Ağrının Fizyopatolojisi, *Türk Fiz. Tıp ve Rehab Derg*, 51, 2.
- Bagan JV, Lopez Arranz JS, Valencia E, Santamaria J, Equidazu I, Horas M, et al (1998). Clinical comparison of dexketoprofen trometamol and dipyron in postoperative dental pain, *J Clin Pharmacol*, 38, 55-64.
- Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I (2001). Clinical pharmacokinetics of Deksketoprofen, *Clin Pharmacokinet*, 40, 245-262.
- Bilir A, Turgut M, Çetinkaya D, Erkan A, Kurt I (2008). Lornoxicam in extracorporeal shock-wave lithotripsy; comparison with tenoxicam and placebo in terms of analgesic consumption, *Scand J Urol Neohrol*, 42, 143-147.
- Brune K, Zeilhofer HU (2006). Antipiretik analjezikler In: Melzack R, Wall P, eds. (çeviri Ed: Erdine S.) Ağrı tedavisi el kitabı, 341-377, Churchill Livingstone, London.
- Cakan T, Inan N, Culhaoglu S, Bakkal K, Basar H (2008). Intravenous Paracetamol improves the quality of postoperative analgesia but does not decrease narcotic requirements, *J Neurosurg Anesthesiol*, 20, 169-173.
- Çelebi F, Doğan A, Uzun M (1999). Tavşanlarda elektriksel stimülasyon yöntemi (pulp testi) ile ağrı eşiğinin belirlenmesi ve bazı analjezik ilaçların etkilerinin karşılaştırılması. *Kafkas Üniv. Vet Fak Derg*, 5, 139-143.
- Dahl JB, Kehlet H (1991). Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationaleforuse in severe postoperative pain, *Br J Anaesth*, 66, 703-712.
- Diaz G, Flood P (2006). Strategies for effective postoperative pain management, *Minerva Anesthesiol*, 72, 145-150.
- Er A, Dik B (2013). Ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı giderici ilaçlar. Elmas M, (Ed.) *Koyun Keçi El Kitabı*, 419, Billur Yayınevi, Konya.
- Erdine S (2003). Ağrı Sendromları ve Tedavisi, 2. Baskı, 1-7, Gizben Matbaacılık, İstanbul.
- Erdine S, Yücel A (2004). Tramadol-çift yönlü etki ile düşük riskli güçlü analjezi, *Ağrı*, 14,4.
- Eroğlu L (2000). Periferik analjezikler, 2.Baskı, 490-492, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul.
- Gaitan G, Herrero JF (2002). Subeffective doses of dexketoprofen trometamol enhance the potency and duration of fentanyl antinociception. *Br J Pharmacol*, 135, 393-398.

- Gökbel H (2011). Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi, 23. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 167-168.
- Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H (2002). Comparative effect of paracetamol, NASIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review, *Br J Anaesth*, 88, 199-214.
- Imagava VH, Fantoni DT, Tatarunas AC, Mastrocinque S, Almeida TF, Ferreira F, Posso IP (2011). The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 38, 385-393.
- Karaman Y, Çukurova İ, Demirhan E, Gönüllü M, Altunbaç S (2010). Efficacy of dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. *Nobel Medicus*, 17, 47-52.
- Kaya S (2006). *Veteriner Farmakoloji Cilt 1*, Baskı 4, 456-500, Medisan Yayınları, Ankara.
- Kayaalp O (2002). *Tıbbi Farmakoloji 10*. Baskı, 238-257, Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara.
- Kayaalp O (2009). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 2. Cilt, 12. Baskı, 537-561, Pelikan Yayıncılık, Ankara.
- Kayhan Z (1997), *Klinik Anestezi 2*. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 7, 623-638.
- Kehlet H, Dahl JB (1993). The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment, *Anesth Analg*, 77, 1048-1056.
- Kehlet H, Holte K (2001). Effect of postoperative analgesia on surgical outcome, *Br J Anaesth*, 87, 62-72.
- Klotz U (1983). Interaction of analgesic with other drugs, *Am J Med*, 14, 133-137.
- Mauleón D, Artigas R, García ML, Carganico G (1996). Preclinical and clinical development of dexketoprofen, *Drugs*, 5, 24-46.
- Miranda HF, Noriega V, Sierralta F, Prieto JC (2011). Interaction between dexibuprofen and dexketoprofen in the orofacial formalin test in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 97, 423-427.
- Miranda HF, Puig MM, Dursteler C, Prieto JC, Pinarđi G (2007). Dexketoprofen-induced antinociception in animal models of acute pain: Synergy with morphine and paracetamol. *Neuropharmacol*, 52, 291-296.
- Moore RA, Balden J (2008). Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*, 8, 1-11.
- Munoz J, Navarro C, Noriega V, Pinarđi G, Sierralta F, Prieto JC, Miranda HF (2010). Synergism between COX-3 inhibitors in two animal models of pain. *Inflammopharmacol*, 18, 65-71.
- Papadima A, Iagoudianakis EE, Antonakis PT, Pattas M, Kremastinou F, Katergiannakis V, Manouras A, Georgiou I (2007). Lornoxicam in the Treatment of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized placebo-controlled trial, *Eur J Anaesthesiol*, 24, 154-158.

- Pertusi RM, (2004). Selective Cyclooxygenase inhibition in pain management, *JAOA*, 104, 19-24.
- Raj PP (2000). Ağrı taksonomisi. Erdine S (ed). Ağrı Birinci Baskı, Alemdar Ofset, İstanbul, 12-18.
- Ramírez E, Rossignoli T, Campos AJ, Muñoz R, Zegarra C, Tong H, Medrano N, Borobia AM, Carcas AJ, Frías J (2013). Drug-induced life-threatening potassium disturbances detected by a pharmacovigilance program from laboratory signals, *Eur J Clin Pharmacol*, 69, 97–110.
- Rodriguez-Vazquez E, Ramirez K, Avila C, Escobar W, Vanegas H, Tortorici V. (2006). Repeated morphine administration induced an algesic tolerance to morphine and cross toleranceto systemic dipyrone (metamizol), 5th Congress of the European Federation of IASP Chapters Abstract Book, Istanbul, p. 86.
- Sancher-Carpena J, Dominguez-Hervella F, Garcia I, Gene E, Bugann R, Martin A, Tomas-Vecina S, Garcia D, Serrano JA, Roman A, Marine M, Mosteiro ML (2007). Comparison of intravenous dexketoprofen and dipyrone in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol*, 63, 751-760.
- Sav T, Unal A, Erden A, Gunal AI (2012). Single-dose-dexketoprofen-induced acute kidney injury due to massive rhabdomyolysis, *Int Urol Nephrol*, 44, 1581–1583.
- Shimada SG, Otterness IG, Stitt JT (1994). A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrone, *Agents Actions*, 41, 188-192.
- Silva-Moreno A, Lopez-Munoz FJ, Cruz SL (2005). D-propoxyphene and dipyrone co-administration produces greater antinociception and few adverse effects than single treatments in rats. *Eur J Pharmacol*, 607, 84-90.
- Simmons DL, Botting RM, Hla T. (2004). Cyclooxygenase isozymes the biology of Prostaglandin synthesis and inhibition, *Pharmacol Rev*, 56, 387-437.
- Stamer UM, Soehle M, Park TW, Fischer M, Stuber F (2007). Anaphylactic reaction after intravenous dipyrone, *Acute Pain*, 9, 221-227.
- Taylor J, Mellstrom B, Fernaud I, Naranjo JR (1998). Metamizol potentiates morphine effects on visceral pain and evoked c-Fos immunoreactivity in spinal cord. *Eur J Pharmacol*, 351, 39-47.
- Tsagareli MG (2006). Study of non-opioid induced tolerance in rats, 5th Congress of the European Federation of IASP Chapters Abstract Book, p. 86, İstanbul.
- Tuncer S, Pirbudak L, Balat O, Capar M (2003). Adding ketoprofen to intravenous patient controlled analgesia with tramadol after major gynecological cancer surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial, *Eur J Gynaecol Oncol*, 24,181-184.
- Yapar K, Atakişi E, Uzlu E, Atakişi O, Çitil M, Uzun M, Erdoğan HM (2007). Farklı dozlardaki metamizol sodyumun farelerde serum enzim aktiviteleri ile karaciğer ve böbrek dokularındaki oksidant seviyeleri üzerine etkileri, *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 13, 121-125.

Zabala S, Calpe MJ, Pe'rez G, Lerin FJ, Mouronval L (2008). Neutropenia, thrombocytopenia and hepatic injury associated with dexketoprofen trometamol therapy in a previously healthy 35-year-old woman, *J Clin Pharm Ther*, 33, 79–81.

Zafer H (2001), Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar, *Sürek Tıp Eğit Derg (STED)*, 10, 1.

Zippel H, Wagenitz A. (2006), Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopedic surgery: A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial, *Clin Drug Investig*, 26, 517-528.



ÖZGEÇMİŞ

Ümit KAYA, 1983 yılında KAYSERİ' nin Pınarbaşı İlçesinde doğdu. Diyarbakır Ali Emiri İlkokulundan 1995 yılında, Ali Emiri ortaokulundan 1998 yılında, Diyarbakır Dicle Koleji'nden 2001 yılında mezun oldu. Malatya İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden 2006 yılında mezun olduktan sonra, 2006-2009 yılları arasında eczane işletti. 2010 yılında Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, 2014 yılında da Şanlıurfa Siverek Devlet Hastanesinde işe başladı ve halen görevine devam etmektedir. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında açılan Yüksek Lisans Programını 2010 yılında kazanarak Yüksek Lisans eğitimine başladı. 2014 yılında Anadolu Üniversitesi İşletme Fakültesi'nden mezun oldu. Evli ve bir çocuk babasıdır.



T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ

YUZUNCU YIL UNIVERSITY (TURKEY)
ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE
RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE

Araştırmanın Adı <i>Title of the Research</i>	Akut ağrıda deksketoprofen ve metamizolun sinerjistik etkileşimi Synergistic interaction dexketoprofen and metamizol in acute pain
Araştırmacı(lar) <i>Investigator(s)</i>	Yürütücü / <i>Chief investigator</i> : Prof. Dr. Orhan YILMAZ Yardımcı Araştırmacı(lar) / <i>Co-investigator(s)</i> : Ecz. Ümit KAYA
Araştırmanın Başlama Tarihi / <i>Research Starting Date</i> : 05.02.2014	
Araştırmanın Bitiş Tarihi / <i>Research Completion Date</i> : 08.02.2015	
Proje Süresi / <i>Total Time of Project</i> : 45 gün / 45 days	
Proje No / <i>Project Number</i> :	
Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / <i>Funding institution(s) (if available)</i> :	
Destek Şekli ve Miktarı / <i>Type and amount of funding</i> :	
Karar: Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'nun 26 / 02 / 2015 tarih ve 2015/03 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.	
Decision: <i>Final report of the research project detailed above was approved by Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 26 / 02 / 2015 (decision number 2015/03).</i>	
BASKAN Prof. Dr. Semiha DEDE	
ÜYELER	
Prof. Dr. Duran BOLAT	Prof. Dr. Sıddık KESKİN
Doç. Dr. Fatma İLHAN	Doç. Dr. Fazıl ŞEN
Doç. Dr. Atilla DURMUŞ	Doç. Dr. M. Fatih ÇARCA
Doç. Dr. Barış Aralay USLU	Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU
Vet. Hek. Yrd. Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN	