

TC.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**BAZI NON-STEROİDAL ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLARIN
ANALJEZİK ETKİ MEKANİZMASINDA β -2 ADRENERJİK
RESEPTÖRLERİN İNDİREKT ROLÜ**

Ecz. Elif ÇADIRCI

**Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Halis SÜLEYMAN**

Doktora Tezi
Erzurum - 2009

TC.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**BAZI NON-STEROİDAL ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLARIN
ANALJEZİK ETKİ MEKANİZMASINDA β -2 ADRENERJİK
RESEPTÖRLERİN İNDİREKT ROLÜ**

Ecz. Elif ÇADIRCI

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 10 / 04 / 2009
Tezin Sözlü Savunma Tarihi : 22 / 04 / 2009
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Halis SÜLEYMAN
Jüri üyesi : Prof.Dr. Fatma GÖÇER
Jüri üyesi : Prof. Dr. Göknur AKTAY
Jüri üyesi : Prof. Dr. H. İnci GÜL
Jüri üyesi : Doç. Dr. Zekai HALICI

Enstitü Müdürü : Prof. Dr. İsmail CEYLAN

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Halis SÜLEYMAN

Doktora Tezi
Erzurum 2009



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
TABLolar LİSTESİ	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
SUMMARY	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı	3
2.1.1. Ağrı Teorileri	3
2.1.2. Ağrı Mekanizmaları	4
2.1.2.1. Nörosensörler ve Çevresi	5
2.1.2.2. Nörosensitif Çıkıcı Sistemler	6
2.1.2.3. Supraspinal Yapılar	7
2.1.2.4. Kortikal Yapılar	7
2.1.2.5. Antinörosensitif İnisi Sistemler	7
2.2. İnflamatuvar Ağrı ve Patofizyolojisi	8
2.2.1. Akut İnflamasyon	9
2.2.1.1. İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri	9
2.2.1.1.1. Vazoaaktif Aminler	9
2.2.1.1.2. Plazma Proteazları	10
2.2.1.1.3. Araşidonik Asit Metabolitleri	11
2.2.1.1.4. Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF)	13
2.2.1.1.5. Sitokinler	13
2.2.1.1.6. Nitrik Oksit ve Oksijen Kaynaklı Serbest Radikaller	13
2.2.1.1.7. Lizozomal Unsurlar	14
2.2.2. Kronik İnflamasyon	14
2.3. Analjezik İlaçlar	15
2.3.1. Opioid Analjezikler	15
2.3.1.1. Opioid Analjeziklerin Sınıflandırılması	15
2.3.1.2. Opioid Analjeziklerin Sistemik Etki Mekanizmaları	16
2.3.1.3. Opioid Analjeziklerin Yan Etkileri	17

2.3.1.4. Morfin	17
2.3.1.5. Morfin Dışındaki Opioid Analjezikler	17
2.3.1.6. Opioid Antagonistleri	17
2.3.2. Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar	18
2.3.2.1. NSAİİ'lerin Etki Mekanizmaları	18
2.3.2.2. NSAİİ'lerin Kullanıldığı Yerler	19
2.3.2.3. NSAİİ'lerin Yan Etkileri	21
2.3.2.4. NSAİİ'lerin Kontrendikasyonları	22
2.3.2.5. Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçların sınıflandırılması	22
2.3.2.5.1. Salisilatlar	23
2.3.2.5.2. Paraaminofenol Türevleri	25
2.3.2.5.3. Pirazolon Türevleri	25
2.3.2.5.4. Fenilpropionik Asit Türevleri	26
2.3.2.5.5. Fenilasetik Asit Türevleri	27
2.3.2.5.6. İndolasetik Asit Türevleri	27
2.3.2.5.7. Fenamik Asit Türevleri	28
2.3.2.5.8. Oksikamlar	28
2.3.2.5.9. COX-2 Selektif İnhibitörleri	29
2.4. Böbreküstü Bezi ve Hormonları	31
2.4.1. Adrenal Korteks Hormonları	32
2.4.1.1. Kortizolun Etkileri	33
2.4.1.2. Mineralokortikoidler	34
2.4.1.3. Adrenal Androjenler	35
2.4.2. Adrenal Medulla Hormonları	35
2.4.2.1. Katekolaminlerin Biyolojik Etkileri	35
2.4.2.2. Katekolaminlerin Metabolik Etkileri	35
2.5. Sinir Sistemi ve Otonomik Sistem	36
2.5.1. Parasempatik Sinir Sistemi	36
2.5.1.1. Parasempatik Sistem Nörotransmitterleri, Reseptörleri ve Altlipleri	37
2.5.2. Sempatik Sinir Sistemi	38
2.5.2.1. Sempatik Sistem Nörotransmitterleri, Reseptörleri ve Altlipleri	38
2.5.2.1.1. α -Adrenerjik Reseptörler ve Altlipleri	38

2.5.2.1.2. α -Adrenerjik Reseptör Agonist ve Antagonistleri	39
2.5.2.1.3. β -Adrenerjik Reseptörler ve Alttıpleri	39
2.5.2.1.4. β -Adrenerjik Reseptör Agonist ve Antagonistleri	40
3. MATERYAL VE METOD	41
3.1. Hayvanlar	41
3.2. Kimyasal Maddeler	41
3.3. İndometazin, Diklofenak Sodyum, Aspirin ve Nimesülidin Adrenalektomisiz ve Adrenalektomili Sıçan Ayak Pençesinde Karrageninle Oluşturulan Ağrıya Etkileri	41
3.4. İndometazin, Diklofenak sodyum, Aspirin ve Nimesülidin, Prednizolon ve Adrenalin Alan Adrenalektomili Sıçan Ayak Pençesinde Karrageninle Oluşturulan Ağrıya Etkileri	43
3.5. Prednizolon ve Adrenalinin, Fenoksibenzamin, Propranolol ve Metoprolol alan Adrenalektomili Sıçan Ayak Pençesinde Karrageninle Oluşturulan Ağrıya Etkileri.	44
3.6. İstatistiksel Analiz	45
4. BULGULAR	46
4.1. İndometazin, Diklofenak Sodyum, Aspirin ve Nimesülidin Adrenalektomisiz ve Adrenalektomili Sıçan Ayak Pençesinde Karrageninle Oluşturulan Ağrıya Etkileri	46
4.2. İndometazin, Diklofenak sodyum, Aspirin ve Nimesülidin, Prednizolon ve Adrenalin Alan Adrenalektomili Sıçan Ayak Pençesinde Karrageninle Oluşturulan Ağrıya Etkileri	48
4.3. Prednizolon ve Adrenalinin, Fenoksibenzamin, Propranolol ve Metoprolol alan Adrenalektomili Sıçan Ayak Pençesinde Karrageninle Oluşturulan Ağrıya Etkileri	50
5. TARTIŞMA	53
6. KAYNAKLAR	61

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocam Prof. Dr. Fatma GÖÇER'e, tezimin planlanmasında ve yürütülmesinde rehberlik eden, hoşgörü ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Halis SÜLEYMAN'a; her türlü sıkıntıda yanımda olan ve bilgilerinden beni hiçbir zaman mahrum bırakmayan hocalarım Doç. Dr. Zekai HALICI'ya, Doç. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU'na, ve Yrd. Doç. Dr. İsmail KARA'ya, çalışma ve mesai arkadaşlarım Dr. Abdulmecit ALBAYRAK'a ve Arş. Grv. Ecz. Beyzagül POLAT'a, ve tüm Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Personeline,

Desteklerinden dolayı Eczacılık Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Fatih AKÇAY'a, Eczacılık Fakültesi eski Dekanı Prof. Dr. Yunus KARA'ya, Dekan Yardımcısı Prof. Dr. H. İnci GÜL'e, Dekan Yardımcısı Prof Dr. Yücel KADIOĞLU'na, ve nezdinde tüm Eczacılık Fakültesi öğretim üyeleri, araştırma görevlileri ve personeline,

Doktora eğitimim süresince beni maddi açıdan destekleyen TÜBİTAK Bilim Adamı Yetiştirme Grubu'na,

Bu günlere gelmemde benden çok daha fazla sabır ve gayret gösteren, her zaman en büyük destekçim ve güvencem olan Aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

TABLÖLAR LİSTESİ	Sayfa No
Tablo 1: İndometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesulidin adrenalektomisiz sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkileri	46
Tablo 2: İndometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesulidin adrenalektomili sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkileri	48
Tablo 3: İndometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesulidin prednisolon ve adrenalin alan adrenalektomili sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkileri	50
Tablo 4: Prednisolon ve adrenalinin fenoksibenzamin, propranolol ve metoprolol alan adrenalektomili sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkileri	52

ŞEKİLLER LİSTESİ	Sayfa No
Şekil 1: Sinir sisteminin şematik olarak sınıflandırılması.	37
Şekil 2: Ugo-Basile Analjezimetre (Resim Ugo-Basile firmasının kendi sitesinden alınmıştır: http://www.ugobasile.com/site/product1.asp?ID=33).	44
Şekil 3: İndometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülidin adrenalektomisiz sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkileri. (n=6)	47
Şekil 4: İndometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülidin adrenalektomili sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkileri. (n=6)	47
Şekil 5: İndometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülidin prednizolon alan adrenalektomili sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkileri. (n=6)	49
Şekil 6: İndometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülidin adrenalın alan adrenalektomili sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkileri. (n=6)	49
Şekil 7: Prednizolonun fenoksibenzamin, propranolol ve metoprolol alan adrenalektomili sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkisi. (n=6)	51
Şekil 8: Adrenalinin fenoksibenzamin, propranolol ve metoprolol alan adrenalektomili sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkisi. (n=6)	51

**BAZI NON-STEROİDAL ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLARIN ANALJEZİK
ETKİ MEKANİZMASINDA β -2 ADRENERJİK RESEPTÖRLERİN İNDİREKT
ROLÜ**

ÖZET

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), inflamasyon ve ağrı ile seyreden hastalıkların tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlardır. NSAİİ'ler analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri bir arada bulundurdukları için ağrı, ateş ve inflamasyonla seyreden birçok hastalığın tedavisinde narkotik analjeziklere ve steroid yapıdaki antiinflamatuvar ilaçlara göre oldukça avantajlıdır. NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etki mekanizmasında böbreküstü bezi hormonlarının da rolünün olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler, NSAİİ'lerin analjezik etki mekanizmasında da böbreküstü bezi hormonlarının rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada indometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesulidin (İDAN) analjezik etkilerinin böbreküstü bezi hormonlarına bağlı olup olmadığı araştırıldı ve ayrıca analjezik etkide rolü tespit edilen hormonların analjezik etki mekanizması incelendi. Bu amaçla İDAN'ların analjezik etkileri, adrenaletomisiz ve adrenaletomili sıçanlarda karrageninle oluşturulan pençe ağrı modelinde test edildi. Sonuçlarımız, İDAN'ların adrenaletomili hayvanlarda analjezik etkilerinin kaybolduğunu gösterdi. Daha sonra İDAN'ların analjezik etkilerinin kortizol ve adrenaline bağlı olup olmadığı araştırıldı. İDAN'ların analjezik etkisi adrenaletomi ile kaybolduğu halde, prednizolon ve adrenaline verilen adrenaletomili sıçanlarda, anlamlı analjezi oluşturdu. Daha sonra prednizolon ve adrenalinin, adrenerjik α ve β reseptörler üzerinden analjezik etki oluşturup oluşturmadığını belirlemek amacıyla önceden fenoksibenzamin (non selektif α reseptör blokörü), propranolol (non selektif β reseptör blokörü) ve metoprolol (selektif

β -1 reseptör blokörü) verilmiş adrenaletomili hayvanlarda ağrı testi yapıldı. Deneyde prednizolon ve adrenalinin, fenoksibenzamin alan sıçan gruplarında anlamlı analjezi oluşturduğu görüldü. Prednizolon ve adrenalin metoprolol, verilen adrenaletomili sıçanlarda karrageninle indüklenen pençe ağrısını önlerken, propranolol verilenlerde önleyemedi. Böylece çalışmamızda kullanılan NSAİİ'lerin analjezik etki mekanizmasında adrenalin ve kortizolun önemli roller üstlendiğini gösterdik. Gerek adrenalinden gerekse prednizolondan kaynaklanan analjezik etkinin α -1, α -2 ve β -1 blokerler ile engellenemediğini, ancak β -2 reseptörler bloke edildiğinde analjezik etkilerinin kaybolduğunu gösterdik. Sonuç olarak, çalışmamızda İDAN'ların analjezik etkilerinin endojen adrenalin ve kortizole bağlı olduğu gösterildi. Ayrıca adrenalin ve prednizolonun β -2 adrenerjik reseptörler üzerinden direkt analjezik etki oluşturdıkları, İDAN'ların analjezik etki mekanizmasında ise, bu reseptörlerin doğrudan rolünün olmadığı öğrenildi.

Anahtar kelimeler: Adrenalin; Analjezik Etki; β -2 Adrenerjik Reseptör; Karragenin; NSAİİ; Prednizolon; Sıçan.

**INDIRECT ROLE OF β 2-ADRENERGIC RECEPTORS IN THE MECHANISM
OF ANALGESIC ACTION OF SOME NON-STEROIDAL ANTI
INFLAMMATORY DRUGS**

SUMMARY

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most preferred drugs for the treatment of diseases accompanied by inflammation, fever, or pain. NSAIDs are quite advantageous in the treatment of these types of diseases when compared to narcotic analgesics and steroidal anti-inflammatory drugs, because they trigger a combination of analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory effects. The mechanism of the anti-inflammatory effect of NSAIDs appears to involve the adrenal gland hormones. These hormones may also have a role in the mechanism underlying the analgesic effect of NSAIDs. In this study, it was investigated whether analgesic effects of indomethacin, diclofenac sodium, aspirin and nimesulide (IDAN) are related to adrenal gland hormones or not, and also analgesic effect mechanism of the hormones, which's roles in analgesic effect were determined, has been examined. For this purpose, analgesic effects of NSAIDs were studied in the carrageenan-induced paw-ache model in both intact and adrenalectomized rats. The analgesic effects of NSAIDs disappeared in the adrenalectomized rats. The relationship of NSAIDs to cortisol and adrenaline was next investigated. Although the analgesic effects of NSAIDs were lost in adrenalectomized rats, they exerted significant analgesia in adrenalectomized rats that had been pre-treated with prednisolone and adrenaline. To determine whether prednisolone and adrenaline had produced analgesic effects via adrenergic α and β receptors, pain tests were performed in adrenalectomized rats that had been pre-treated with fenoxibenzamine (a non-selective α receptor blocker), propranolol (a non-selective β

receptor blocker) and metoprolol (a selective β -1 receptor blocker). Prednisolone and adrenaline produced significant analgesia in fenoxibenzamine-treated rat groups. While prednisolone and adrenaline inhibited carrageenan-induced paw-ache in adrenalectomized rats groups pre-treated with metoprolol, they failed to prevent it in rats given propranolol. Thus, we demonstrated that adrenaline and prednisolone play important roles in the analgesic effect mechanism of the NSAIDs that we used. We showed that the analgesic effects that arise from either prednisolone or adrenaline could not be inhibited by α -1, α -2 or β -1 blockers. However the analgesic effects disappeared when β -2 receptors were blocked. In conclusion, the analgesic effects of NSAIDs appear to be related to endogenous adrenaline and cortisol. Adrenaline and prednisolone produce direct analgesic effects via β -2 adrenergic receptors; however, these receptors do not have a direct role in the analgesic mechanism of IDAN.

Key words: Adrenaline; Analgesic Effect; β -2 Adrenergic Receptor; Carrageenan; NSAID; Prednisolone, Rat.

1. GİRİŞ

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), inflamasyonla seyreden hastalıkların tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlardır.^{1,2} Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 100 milyondan daha fazla NSAİİ reçetelenmektedir.³ NSAİİ'ler analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri bir arada bulundurdıkları için ağrı, ateş ve inflamasyonla seyreden birçok hastalığın tedavisinde narkotik analjeziklere ve steroid yapıdaki antiinflamatuvar ilaçlara göre oldukça avantajlıdır.^{1,4} Ayrıca, bu üç etkiyi bir arada bulundurmaları inflamasyonun dört ana belirtisi olan ağrı, ateş, kızarıklık ve ödemin giderilmesini sağlar.⁵ NSAİİ'lerin etkileri ile ilgili birçok mekanizma öne sürülmüştür; bunlar siklooksijenaz (COX) ve lipoksijenaz (LO) ürünlerinin sentezinin inhibisyonu, toksik oksijen radikallerinin ve lizozomal enzim salınımının engellenmesi, nötrofil agregasyon adhezyon ve kemotaksinin önlenmesi, oksidatif fosforilasyonun kenetsizlenmesi, metalloproteaz, anandamid hidrolaz, fosfodiesteraz tip IV enzimlerinin inaktivasyonu, platelet aktivatör faktör, histamin ve sitokinler gibi inflamasyon mediyatörlerinin oluşumunun azaltılması şeklinde sıralanabilir.^{1,6-10} Temelde NSAİİ'lerin antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri hipotalamusun termoregülatör bölgesinde ve periferik dokularda prostaglandin (PG) sentezinin inhibisyonu ile sağlanır.¹¹ NSAİİ'ler ayrıca, damarların histamin ve bradikinin gibi inflamasyon mediyatörlerine olan duyarlılığını da azaltırlar.¹² Histamin, bradikinin, serotonin, P maddesi ve anjiyotensin gibi endojen aktif maddeler aljezik mediyatörler olarak bilinmektedirler; bu maddeler inflamasyon esnasında ağrıya neden olurlar.¹³⁻¹⁵ COX yolağı ürünleri olan prostasiklin (PGI) ve PG'ler ise hiperaljezik mediyatörlerdir.¹⁶ Aljezik mediyatörler doğrudan ağrı oluştururken, hiperaljezik

mediyatörler sinir uçlarının ağrıya karşı duyarlılığını artırır.¹⁵ NSAİİ'ler de bu mediyatörlerin sentezini inhibe ederek, analjezik etki oluştururlar.¹⁷

İnflamasyon şiddetlendikçe artan sitokin ve endojen aktif madde konsantrasyonuna bağlı olarak ağrı şiddeti artmaktadır.^{5,18} Bazı çalışmalar ilaçların antiinflamatuvar etki mekanizmasında böbreküstü bezi hormonlarının rolünün olduğunu göstermiştir.¹⁹ Böbreküstü bezi hormonları diklofenak sodyum ve kalsiyum kanal blokörlerinin antiinflamatuvar etki mekanizmasında da rol almaktadır.²⁰ Yine başka bir araştırmada indometazin, diklofenak sodyum, ibuprofen, nimesülid, tenoksikam ve aspirin gibi NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etkilerinin adrenalektomi ile kaybolduğu ortaya konulmuştur.²¹ Bu bilgiler, NSAİİ'lerin analjezik etki mekanizmasında da böbreküstü bezi hormonlarının rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın amacı, bazı NSAİİ'lerin (indometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülid) analjezik etkilerinin böbreküstü bezi hormonlarına bağlı olup olmadığını araştırmak ve ayrıca bu ilaçların analjezik etkilerinde rolü tespit edilen böbreküstü bezi hormonlarının analjezik etki mekanizmasını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

Ağrı (pain), Latince Poena (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmekte olup, çok faktörlü karmaşık bir olgudur ve yıllar boyunca bilim insanları tarafından yapılan değişik tanımlardan sonra günümüzde, Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği (International Association for the Study of Pain, IASP) tarafından yapılmış olan tanım en fazla kabul gören ağrı tanımı olmuştur. “Ağrı vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, bireyin geçmiş deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyumdur-davranış şeklidir”.²²

2.1.1. Ağrı Teorileri

Bu güne kadar ağrı ile ilgili üç önemli teori öne sürülmüştür. Bunlar spesifik teori, pattern teorisi ve kapı kontrol teorisidir.

Spesifik Teori: Ağrı spesifik liflerle iletilir. Bu uyarılar merkez sinir sisteminde spesifik bir alanda sonlanırlar. Daha sonra bu teorinin doğru olmadığı kanıtlanmıştır.

Pattern Teorisi: İmpuls spinal korda girdikten sonra ağrı duyusunun başlaması için uyarının birikmesi gerekir. Bu birikimin sinir sistemindeki akımlar olduğu ileri sürülmüştür. Nöronun bir kollaterali kendisinin yeniden uyarılması için uyarılır. Bu pozitif feedback mekanizma nöronu sürekli deşarj halinde tutar.²²

Kapı Kontrol Teorisi: 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülmüştür. Bu teoriye göre deriden gelen uyarılar spinal kord ve beyinde modülasyona uğrarlar. Deriden gelen uyarılar spinal kordda üç değişik sisteme iletilirler. Dorsal kolon, arka boynuz santral transmisyon hücreleri (T hücreleri) ve substantia gelatinoza hücreleri. Substantia gelatinozadaki kapı hücreleri presinaptik inhibisyona yol açarlar. Bu hücreler kalın ve ince sinir uçlarını inhibe ederler. İnce lifler uyarı olmadan iletebilirler. Kuvvetli

uyaranlar özellikle kalın lifler üzerine etki eder. Bu kuvvetli uyaranlar kapı hücrelerini uyarak T hücrelerine transmisyonu etkiler. Melzack ve Wall ince liflerin kapı hücrelerini inhibe ettiğini, kapıyı açık tuttuğunu ileri sürmektedir. Uyaran uzadığı zaman kalın lifler adapte olmakta ve ince lifler baskın çıkmaktadır. Böylece kapı açılmakta ve T hücrelerinde akım artmaktadır.²²

Biyokimyasal Teori: Opioid peptidlerin de ağrı oluşumunda ve kontrolünde rolü vardır. Endojen opioid sistemde 3 opioid peptid bulunur. Beta endorfin, enkefalin, dinorfin, (neoendorfin). Beta endorfinler, primer olarak hipofizden ve bazal hipotalamustan salınırlar. Diğer endojen opioidler santral sinir sistemine yaygın olarak dağılmışlardır. Enkefalinlerin delta ve mü reseptörlerine karşı affiniteleri vardır. Dinorfinler kappa reseptörlere bağlanırken, beta endorfinler her üç reseptöre bağlanırlar. Analjezinin beta endorfinlerin ve enkefalinlerin bağlandığı mü reseptörleriyle sağlandığı düşünülmektedir. Öte yandan dinorfinlerde zayıf analjeziklerdir.²³

2.1.2. Ağrı Mekanizmaları

Ağrı algılanmasında başlangıç noktası primer afferent nosiseptörlerdir. Nosiseptörler mekanik, termal ve kimyasal reseptörler olarak isimlendirilirler. Mekanik, termal ve kimyasal uyaranlara yanıt verirler. Ağrı algılanmasında periferden merkeze belirli aşamalar söz konusudur. Bu aşamalar şöyle sıralanabilir: Transmisyon, transdüksiyon, modülasyon ve persepsiyon. Transdüksiyon ağrı yapıcı stimulusların ilgili duyuşal sinir uçlarında elektriksel aktiviteye yol açma sürecidir. Transmisyon ise algılanan ağrının spinal korda iletilmesidir. Ağrı impulsu, spinal kord düzeyinde bir değişime uğrar ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilir. Sonuçta spinal kord düzeyinden geçen uyaran çeşitli çıkan yollar aracılığıyla üst merkezlere doğru aktarılır ve ağrının algılanması, yani persepsiyon gerçekleşir.²⁴

Ağrının nörofizyolojisinde olayın dayandığı bölge ve sistemler başlıca dört grupta incelenebilir.

2.1.2.1. Nosisseptörler ve Çevresi

Nosisseptörler deri ve deri altı dokularda bulunan duyuşal sinir uçlarıdır. Bu sinir uçları myelinsiz sinir C lifleri ile myelinli A delta liflerinin distal uzantılarından oluşmuştur. Myelinli A delta liflerinin aktivasyonu keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen ağrı meydana getirir. Isıya karşı da hassas oldukları için mekanoreseptör adını alırlar. Myelinsiz C lifleri ise daha donuk, yaygın bir ağrı ve hiperestezi meydana getirirler. Şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyaranlarla aktive olurlar. Doku hasarı ile salınan ve nosisseptörlerin duyarlılığını artıran ya da nosisseptörleri aktive eden maddelere aljojenik maddeler denir. Başlıca aljojenik maddeler potasyum, histamin, asetilkolin, serotonin, bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler, P maddesi ve laktik asittir. Ağrı refleksi yolla çevre kaslarda spazma yol açar; kas spazmı da iskemiye ve kas lifleri arasındaki sinir uçlarının sıkışması ile ağrıya sebep olur. İskemi kas spazmının o bölgeyi besleyen kan damarları üzerine basınç yapmasıyla ortaya çıkar. Kasılmayla artan kas metabolizması iskemiye daha da artırır. İskemi ile çok miktarda laktik asit ve bradikinin salgılanarak nosisseptörler uyarılır ve ağrı meydana gelir.²⁵

Ağrı iletiminde ikinci basamak olan omurilik, aynı zamanda ağrı kontrolünün de önemli bir merkezidir. A delta ve C lifleri omuriliğe gelince ikiye ayrılır ve birkaç segment yukarı ve aşağı seyredererek Lissauer Traktusun bir kesimini oluştururlar. Bunların akson kollateralleri dorsal boynuza girer. Ağrı transmisyonunda rol alan arka boynuzda ki hücreler altı laminaya dağılır. Bu laminadaki nöronlar başlıca üç grupta incelenir.²⁵

Projeksiyon Nöronları: Santral geçiş hücreleridir. Uyarıldıkları zaman meydana gelen impulsar anterolateral yolla üst merkezlere taşınır.

Lokal Eksitatör Ara Nöronlar: Genellikle C ve A delta liflerinden gelen sinyalleri projeksiyon nöronuna geçirmekle görevlidirler.

İnhibitör Ara Nöronlar: Daha yüksek merkezlere ağırlı informasyonun akışını düzenlemede etkilidirler. Genellikle geniş çaplı myelinli A beta grubu afferent liflerle uyarılır ve bunları nosiseptif sinyallere iletmezler. Ancak bu ara nöronlar geniş çaplı liflerle uyarıldıklarında, projeksiyon nöronunda inhibisyon yaparlar.²⁶

2.1.2.2. Nosiseptif Çıkıcı Sistemler

Bu sisteme anterolateral afferent traktuslar, retiküler cevher ve talamus dâhildir. Anterolateral afferent traktuslar: Spinotalamik yol, spinoretiküler yol ve spinomezensefalik yoldur. Bunların hepsinin projeksiyon nöronları çaprazdır ve anterior kommissurda çapraz yaparlar.²⁶

Spinotalamik Yol: Lamina I,V ve VII nöronlarından köken alır ve talamusun VPL çekirdeğinde sonlanır. Ağırlı impulsu en hızlı ileten ve en hızlı lokalize eden liflerdir.

Spinoretiküler Yol: Anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerleyerek bulbus ve ponstaki retiküler çekirdek gruplarına uzanır. Ağırlı impulsarı lokalize etmekten çok kortikal ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak, zararlı uyarana karşı alarm hali yaratmakla görevlidir.²⁶

Spinomezensefalik Yol: Lamina I ve V'teki nöronlardan köken alarak mezensefalik periaquaduktal gri cevhere (PAG) dek yükselir. PAG'de analjezik etki sağlayan enkefalinergic nöronların bulunması bu bölgeyi antinosiseptif mekanizmaların

tetiklendiği önemli bölgelerden biri yapar. Ayrıca bu bölge, hipotalamus, limbik sistem ve korteksle bağlantılıdır.^{25,26}

Spinotalamik yol (neospinotalamik yol); ağrının yer, zaman, şiddet gibi boyutlarıyla algılanmasında, spinoretiküler ve spinomezensefalik yollar ise (paleospinotalamik yol) ağrının affektif ve otonomik özelliklerinin oluşmasında rol oynar. Dorsal funikulus ve spinoservikal traktuslar da ağrı sinyalleri taşıyabilirler. Bunun bir örneği, ağrı cerrahisinde anterolateral traktusun kesilmesine rağmen, bir süre sonra ağrının yeniden algılanmasıdır.^{25,26}

2.1.2.3. Supraspinal Yapılar

İkinci sıra nöronlar spinal kordda yukarıya doğru çıkarak beyin sapından talamus ve kortekse kadar çeşitli supraspinal yapılarda sonlanırlar.

2.1.2.4. Kortikal Yapılar

Korteksin ağrı algılamasındaki rolü tam olarak açıklanamamıştır. Birinci ve ikinci duysal alanlar, frontal lob (özellikle 9 ve 12. alanlar), posterior parietal bölge ile korteksin bu bölümlerini birbirine bağlayan lifler serebral korteksin ağrı ile ilgili bölümlerini oluşturur.²⁶

2.1.2.5. Antinosiseptif İnici Sistemler

Endojen opioid peptidler ile ağrılı impulslara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinerjik ve monoaminerjik bir inhibisyon söz konusudur. Bu antinosiseptif sistem üç grup içinde incelenir.²⁷

Mezensefalik PAG de yer alan enkefalinerjik nöronlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantı içindedirler. Hipotalamik kökenli nöronlar endorfin taşırlar. Diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalin nöronları bulbustaki serotonin

nöronlarını eksite ederler. Bu nöronlar da dorsilateral fasikulus içinden inerek, dorsal boynuz nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde inhibisyon yaparlar.²⁷

Antinosiseptif spinal segmental sistemde spinal yerleşimli enkefalinerjik ve dinorfin taşıyan nöronlar bulunur. Bu nöronlar inici inhibitör sistemlerin eksitasyonu ile primer afferent sinapslar üzerinde inhibisyon yaparlar.²⁷

2.2. İnflamatuvar Ağrı ve Patofizyolojisi

İnflamasyon çok basit olarak lokalize lökosit akümüasyonu şeklinde tanımlanabilirse de, gerçekte çeşitli endojen ve ekzojen uyarıların vaskülarize dokularda oluşturduğu kompleks savunma reaksiyonudur. Vasküler sistem olmazsa inflamatuvar cevap da gelişmez, çünkü lökositler ve plazma proteinleri zedelenen bölgeye damar yolu ile taşınarak çeşitli antijen ve mikroorganizmalar vücuttan elimine edilmeye çalışılır. Yani inflamatuvar süreçte kan damarları, reaksiyonun merkezini oluşturur. Savunma amaçlı ortaya çıkan reaksiyonlar zincirinde zedeleyici ajan ortadan kaldırılırken olayın sergilendiği dokuda hafiften ağır dereceye kadar değişen doku travmaları da gözlenir. Bu yüzden inflamatuvar sürecin kontrol dışına çıkmaması ve amacı aşan tabloların gelişmemesi gerekir. Genelde minimal düzeyde de oluşan doku travmalarını ortadan kaldırmak için inflamatuvar olaya ‘onarım’süreci de eşlik eder. Böylece zedelenmiş doku, ya parankim hücrelerinin rejenerasyonu ya da bağ dokusu hücrelerinin skar oluşturması ile onarılmış olur. İnflamasyon olayının sergilendiği lokal bölge klinik olarak da bazı özellikleri ile fark edilir. Bölge şişer (tumor), kızarır (rubor), ısısı artar (kalor) ve ağırır (dolor). Bu bulgulara *inflamasyonun kardinal bulguları* adı verilir. Genelde bu tabloya *fonksiyon kaybı* olarak adlandırdığımız beşinci bir bulgu da eklenir. Böyle bir cevabın amacı, hasar verici etkeni ve ortaya çıkan ürünleri yok etmek

ve zararlı etkeni olduğu yerde sınırlı tutarak, kontrol sağladıktan sonra hasarlı dokunun tamir ve yenilenmesini sağlamaktır.²⁸

İnflamasyonlarla ilgili birçok sınıflandırma olsa da kabul gören sınıflandırma inflamatuvar sürecin süresi göz önüne alınarak yapılan sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmaya göre inflamasyon akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır.^{28,29}

2.2.1. Akut İnflamasyon

Akut inflamasyon kısa sürelidir, birkaç dakika ile birkaç gün sürer. Vasküler olayların temel rol oynadığı akut inflamasyon, zedeleyici etkene karşı dokuda ilk oluşan cevaptır. Vasküler alandaki hemodinamik değişikliklerle, polimorfonükleer lökositlerin hareketleri birlikte olaylar dizisini oluşturur. Akut inflamasyon eksudasyon (vasküler) ve lökosit akümüasyonu (hücrel) ile karakterizedir.³⁰

2.2.1.1. İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri

2.2.1.1.1. Vazoaktif Aminler

Histamin: Histamin özellikle mast hücrelerinden daha az oranda da bazofiller ve trombositlerden salınır. Histamin fizik zedelenme, immün reaksiyonlar, kompleman parçacıkları (C3a,C5a) ve sitokinler gibi uyarımlarla salınır. Arteriol dilatasyonu ve venüllerde permeabilite artışına yol açar.^{31,32}

Serotonin: Serotonin ya da diğer adıyla 5-HT (5-Hidroksitriptamin) esansiyel bir aminoasit olan triptofandan sentezlenir.³³ İntestinal mukozada bulunan enterokromaffin hücrelerde lokalize olmuştur. Serotonin burada düz kasları uyararak gastrointestinal motiliteyi artırır. Kandaki tüm serotonin trombositlerde depolanır. Trombosit agregasyonu ile salınımı uyarılır. Serotoninin lokal enjeksiyonu o bölgede inflamasyona yol açar.^{33,34}

2.2.1.1.2. Plazma Proteazları

Kompleman Sistemi: Kompleman sistemi ayrışma ürünleri ile birlikte 20 protein komponentinden oluşur. C1'den C9'a kadar sıralanan komponentler normalde plazmada inaktif halde bulunurlar. Aktivasyonları klasik ve alternatif olmak üzere iki yol üzerinden gerçekleşir. C3'ün ayrışması en kritik aşama olup, her iki yol da bu noktadan sonra ortak aktivasyon şekli izler. Antijen-antikor kompleksleri klasik yolu, mikrobial yüzeyler ve polisakkaridler ise alternatif yolu aktive ederler. Bu komponentler içinde bazıları diğerlerine göre daha sık olarak inflamasyon süreci içinde yer alır ve iyi tanınırlar. Bunlardan, C3a ve C5a (anaflatoksinler olarak da bilinirler) histamin aracılığı ile vasküler permeabilityi artırır, vazodilatasyona neden olurlar. C5a, aynı zamanda nötrofil ve diğer hücreler için oldukça kuvvetli kemotaktik ajan olup, lökositlerin endotele adezyonunda görev alır. C3b ve C3bi ise opsonin olarak bilinir ve fagositozu kolaylaştırır.^{5,33}

Pıhtılaşma Sistemi: Hageman faktörünün aktivasyonu sonrası ortaya çıkan bir dizi plazma proteininden oluşur. Ayrışma sürecinin sonunda fibrinojenden fibrin oluşur, bu sırada fibrinopeptidler de ortaya çıkar. Fibrinopeptidler vasküler permeabilityi artırır ve lökositler için kemotaktiktirler. Fibrinolitik sistemin çalışması sonrasında plazmin aracılığı ile oluşan fibrin yıkım ürünleri de permeabilityi artırıcı etkiye sahiptir.³⁵

Kinin Sistemi: Hageman faktörünün aktivasyonu ile tetiklenen bir sistemdir. Kinin sisteminin en iyi bilenen mediyatörü bradikinin'dir. Bu mediyatör vasküler permeabilityi artırır, düz kas kontraksiyonu yapar, kan damarlarını dilate eder ve inflamasyonda ağrı duyusundan sorumludur.³⁶ Ayrıca deriye enjekte edildiğinde ağrı oluşturur.¹⁴ Bradikininin etkisi kısa sürelidir. Çünkü plazma ve dokularda bulunan

kininazlarla hızlı bir şekilde parçalanır. Bradikininler, P maddesi ve prostanooidler ağrı yollarını uyarak inflamasyonun *dolor*'unu oluştururlar.^{36,37} Kininler etkilerini B1 ve B2 olarak adlandırılan iki tip reseptörle oluştururlar.^{36,37} B1 reseptörleri doku hasarı ve inflamasyon gibi patolojik durumlarda indüklenirken, normal dokularda bulunmaz.¹⁴ B2 reseptörleri afferent sinir uçlarında ve SSS'de bulunur, ağrı reseptörlerinin duyarlılığını artırır.^{14,38}

P Maddesi: P maddesi santral sinir sistemi (SSS)'de yaygın olarak bulunur. P maddesinin periferden gelen ve noisepatif uyarıları SSS'ne taşıyan primer duyusal nöronlarda, omuriliğin arka boynuzunda ve duyusal trigeminus çekirdeğindeki akson uçlarında glutamat ile birlikte bulunduğu gösterilmiştir. P maddesi SSS' de ağrının birinci nörondan ikinci nörona taşınmasında rol oynar. Yapılan birçok deneysel çalışma P maddesinin inflamatuvar cevaba katkısı olduğunu desteklemektedir.³⁹ Lewis'in üçlü cevabında vazodilatasyon yapması ve ayrıca karrageninle oluşturulan inflamasyon modelinde (sıçan pençesinde yapılan ölçümlerde 15. dakika ve sonrasında) P maddesinin artması bu kanıtı desteklemektedir.⁴⁰

2.2.1.1.3. Araşidonik Asit Metabolitleri

Araşidonik asit (AA) hücre membranındaki fosfolipidlerde önemli bir miktarda bulunur. Sellüler fosfolipaz aktivasyonu ile membran fosfolipitlerinden ortaya çıkar.⁴¹ Hücresel fosfolipazlar mekanik, kimyasal, fiziksel uyarı veya C5a gibi iltihabi mediyatörlerce aktive edilirler.

AA metabolizması iki major yoldan biri şeklinde ilerler. Farklı yollardan siklooksijenaz ürünleri ve lipoksijenaz ürünleri oluşur.¹

Siklooksijenaz Ürünleri: Burada prostaglandin E2 (PGE2), prostaglandin D2 (PGD2), prostaglandin F2_α (PGF2_α), PGI ve tromboksan (TXA2) bulunur. Araşidonik

asit COX enzimi ile siklik endoperoksitlere (PGG₂, PGH₂) dönüşür.⁴² PGE, PGF ve PGD'lere primer PG'ler adı verilir.⁴² Primer PG'ler inflamasyonda anahtar mediyatör olarak rol oynarlar. Son yapılan çalışmalarda COX'un iki formu (COX-1 e COX-2) olduğu gösterilmiştir.⁴³ COX-1 ile COX-2 arasındaki en önemli fark COX-1' in esas olarak yapısal, COX-2' nin ise indüklenebilir olmasıdır.⁴⁴ COX-1 ayrıca damar endotelinde, trombositlerde, böbrek glomerül ve tubulüs hücrelerinde ve vezikula seminaliste fazla miktarda bulunur. COX-2'nin başta endotoksinler, interlökin 1 α , interlökin-6 ve tümör nekroz faktör α olmak üzere inflamasyona neden olan değişik faktörlerce (bazı büyüme faktörleri, trombosit aktive edici faktör, endotelin, koryonik gonadotropin, serotonin ve ayrıca mekanik bir uyarı olan sürtünme stresi) indüklenir. Bu nedenle COX-2 aktivitesinin artması, inflamasyon gibi patolojik olaylardan sorumlu olan PG sentezini artırmaktadır.⁴⁵ COX enzimi ürünleri olan PG'lerin değişik etkileri bulunmaktadır. PGE₁'in intradermal injeksiyonu eritem ve hiperaljezi oluşturur. Karragenin, histamin, bradikinin ile oluşan ödematöz cevabı potansiyelize eder. PGE₂ ise hiperaljezi oluşturur. Çok düşük dozlarda bile olsa karragenin, histamin, bradikinin ile oluşan ödematöz cevabı potansiyelize eder. Düşük dozlarda diğer inflamasyon mediyatörlerinin etkilerini arttırırken, yüksek dozlarda direkt inflamatuvar etki oluşturur. PGG₂'nin etkileri PGE₂'ye benzemektedir.⁴⁵

Lipooksijenaz Ürünleri: 5-lipooksijenaz (5-LO) nötrofillerde baskın olarak bulunan ve AA'den lökotrienlerin oluşumunu sağlayan bir enzimidir. LO enziminin ürünleri lökotrienlerdir (LT). LT'lerden LTB₄ kemotaksisde görev alır. LTC₄, LTD₄, LTE₄ ise vazokonstriksiyon, bronkospazm ve permeabilite artışına yol açarlar. Bu mediyatörlerin rol aldığı en klasik hastalık örneği bronşiyel astımdır.^{46,47}

Özet olarak; ağrı ve ateş mekanizması da dahil olmak üzere eikozanoidler akut inflamasyonun her aşamasında yer alırlar.

2.2.1.1.4. Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF)

Trombosit aktive eden faktör (PAF), fosfolipid kökenli bir mediyatördür. Mast hücresi ve bazofil başta olmak üzere birçok hücreden salınır. Vasküler permeability artırır, lökosit agregasyonu adezyonu ve kemotaksisini sağlar. Trombositleri aktive eder, eikozanoidler başta olmak üzere diğer bazı mediyatörlerin sentezini de uyarır.^{48,49}

2.2.1.1.5. Sitokinler

Sitokinler, aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere birçok hücreden sentezlenen ve diğer hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynayan polipeptid yapıdaki maddelerdir. Hücrel immün cevap üzerine etkilerinin yanı sıra inflamatuvar yanıtın oluşumunda da ilave önemli rolleri vardır.³⁵ İnflamasyonun oluşmasında rol alan en önemli sitokinler; interlekin-1 (IL-1), interlekin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör (TNF α ve β), interferon (IFN γ) ve kemokinlerdir.³⁵

2.2.1.1.6. Nitrik Oksit ve Oksijen Kaynaklı Serbest Radikaller

Nitrik oksit (NO) Son dönemlerin yeni popüler mediyatörüdür. Solübl, serbest radikal gaz olan nitrik oksit, endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) benzeri etki gösterir. Sadece endotelden değil, makrofajlardan ve beyindeki spesifik nöronlardan da salınır. L-arginin, moleküler oksijen ve NADPH'dan nitrik oksit sentez enzimi (NOS) ile sentezlenir. İki tip NOS vardır. Endotel hücreleri ve nöronlarda sitoplazmik kalsiyumun artışı ile NOS hızlı bir şekilde sentezlenir. Makrofaj NOS'ı ise hücrenin aktive olması ile sentezlenebilir. NO damar duvarındaki düz kasları gevşetme yanı sıra, trombositlerde agregasyona ve adezyona neden olur. Ek olarak makrofajlarda sentez

edilen formu, serbest radikal olarak davranır ve bazı mikroorganizmalar ve tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterir. Septik şokta kontrolsüz NO salınımı periferde vazodilatasyon ve ağır şok tablosuna yol açar.⁵⁰⁻⁵²

2.2.1.1.7. Lizozomal Unsurlar

Nötrofil ve monositler lizozomal granüller içerirler. Nötrofillerde üç tip granül izlenir. Spesifik granüller laktoferrin, lizozim, defensin, alkalen fosfataz ve kollejenaz gibi enzimler içerir. Primer granüller myeloperoksidaz, lizozim, defensin, asit hidrolazlar ve nötral proteazlar içerir. Tersiyer granüllerde ise; asit hidrolazlar ve jelatinazlar bulunur. Bu enzimlerin birçoğu matriks proteinlerini parçalayarak, destrüktif doku hasarına neden olurlar.⁵³

2.2.2. Kronik İnflamasyon

Kronik inflamasyon aktif iltihap ve iyileşme süreçlerinin birlikte görüldüğü uzun süreli bir inflamasyon olarak kabul edilir.¹⁵

Kronik inflamasyon akut inflamasyonu izleyebilir. Bu geçiş zedeleyici etkenlerin ısrarla devam etmesi veya iyileşme süreçlerinde bozukluklar nedeniyle ortaya çıkar. Zedelenmenin bazı türlerinde ise, zedeleyici etkene karşı yanıt başlangıçtan itibaren kronik inflamasyondur. Kronik inflamasyonu ortaya çıkaran zedeleyici etkenler akut inflamasyon yapanlardan daha az toksik olmalarına rağmen, iyileştirme süreçlerinde bir yetersizlik olması daha uzun süren bir zedelenmeye neden olabilir. Fibrozis birçok kronik inflamatuvar hastalığın ortak özelliğidir ve organ disfonksiyonunun önemli nedenlerinden biridir. Kronik inflamasyon; inatçı enfeksiyonlar, potansiyel toksik ajanlara uzun süre maruz kalma ve otoimmün hastalıklar sırasında oluşabilir.^{54,55}

2.3. Analjezik İlaçlar

Analjezik ilaçlar birçok hastalığın tedavisinde kullanılan, analjezik etkinin yanı sıra, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri de olan ilaçlardır. Analjezik ilaçlar; narkotik ve narkotik olmayan (NSAİİ) analjezikler olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar.¹⁵

2.3.1. Opioid Analjezikler

Opioidler Papaver somniferum'dan elde edilen ve başta analjezik olarak birçok amaçla kullanılan ilaçlardır.⁵⁶ Bu ilaçlar şiddetli ve sürekli ağrıda yararlı iken, keskin ve arada sırada gelen ağrıda o kadar etkili değildir. Bu nedenle bu ilaçlar kullanılacağı zaman ağrının tipi iyi belirlenmelidir. Bu ilaçlar kanser ve diğer ağır hastalıklara bağlı kronik ağrılarda kullanılabilir. Doğum sırasında analjezik olarak opioidler çok sık kullanılırlar. Kırık ve yaralanmalara bağlı ağrılarda da ilk tercih edilen ilaçlardandır. Ağrı kesici etkilerinden ayrı olarak, dispne ve öksürük tedavisinde de kullanılmaktadırlar.⁵⁷

2.3.1.1. Opioid Analjeziklerin Sınıflandırılması

1) Doğal Opioidler

a- Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain

b- Benzilizokinolin türevleri: Papaverin

2) Sentetik opioidler

a- Morfinan türevleri: Levorfanol

b- Difenilpropilamin veya metadon türevleri: Metadon, d-propoksifen

c- Benzomorfan türevleri: Pentazosin, fenazosin

d- Fenilpiperidin türevleri: Fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, meperidin

3) Yarı sentetik opioidler: Tebain türevleri (oksimorfon ve oksikodon), eroïn ve dihidromorfon/morfinon.⁵⁸

2.3.1.2. Opioid Analjeziklerin Sistemik Etki Mekanizmaları

Santral sinir sisteminde ve diğ er dokularda presinaptik ve postsinaptik alanlardaki stereo-spesifik opioid reseptörlerinde agonistik olarak etki gösterirler.⁵⁹⁻⁶¹ Etkileri yapı-aktivite ilişkili spesifik opioid resept rlarına bağlanma ve endojen opioidlerle etkileşmeleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu opioid resept rlari endorfinler tarafından aktive edilen reseptörlerdir.

Opioidler analjezik dozlarda kan basıncında, kalp ritmi ve atım hızında direkt olarak önemli etki göstermezler. Santral sinir sistemine etkilerini daha çok m  resept rlarına bağlanarak gösterirler. Opioid analjezikler medulla spinalisteki ağrıyı modüle eden nöronları etkileyerek primer afferent nosisept rlerden duysal dorsal boynuz projeksiyon hücrelerine olan iletiyi bloke ederler. Analjezik dozlarda kullanıldıklarında bilinç kaybına neden olmazlar. Tüm m  reseptör stimulatörü olan opioidler doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olurlar. Solunum depresyonu primer olarak opioidin solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağlıdır. Opioidler solunum merkezinin CO₂'ye cevap verme yeteneğini ve hipoksiye karşı solunumsal cevabı da azaltırlar. Ağrılı hastada sıkıntı ve kaygıyı ortadan kaldırarak öfori hali ve sedasyon oluşturur. Öksürük refleksini (kodein, dionin) baskırlarlar. Beyin sapındaki kemoreseptör trigger zonu uyarak bulantı ve kusmaya neden olurlar. Kas tonusunu arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler. Bugüne kadar 5 tip opioid reseptörü tanımlanmıştır. Bu reseptörler M , Kapa, Delta, Sigma ve Epsilon reseptörleridir.⁶²

2.3.1.3. Opioid Analjeziklerin Yan Etkileri

Opioid analjezikler arasında kalitatif ve kantitatif pek çok fark olmasına karşın, birçok ortak yan etkileri vardır. Bunların en sık görülenleri bulantı, kusma, kabızlık ve uyuşukluktur. Antimuskarinik etkisi olan meperidin dışında tüm opioidler pupiller konstriksiyon (myozis) yaparlar.⁵⁸

2.3.1.4. Morfin

Fenantren grubunun üyesidir. Opioidlerin karşılaştırılmasında prototip olarak kullanılır. Karaciğerde konjugasyon yoluyla metabolize olur. Morfinin kardiyovasküler sistemdeki etkileri hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi şeklinde sıralanabilir. Morfin ile derin bir hipotansiyon görülebilir; çünkü vagal stimülasyonun neden olduğu bradikardi vazodilatasyon ve splanknik alanda kanın göllenmesi nedeniyle kalbe venöz dönüşün azalması, histamin salınımı gibi faktörlerin kombine etkileri buna neden olabilir. Morfin gastrointestinal sistemde düz kas tonusunu artırır ve ciddi sfinkter spazmına neden olur. Hipofiz ve adrenal cevabı bloke eder, adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını inhibe eder. Morfin solunum depresyonuna yol açabilir.^{56,63}

2.3.1.5. Morfin Dışındaki Opioid Analjezikler

Meperidin, metadon, kodein, dekstromoramid, difenoksilat, dekstropropoksifen, dihidrokodeinin, alfentanil, fentanil, remifentanil, sufentanil, oksikodon, fenazosin, buprenorfin ile miks agonist-antagonistler olan nalbufin, butorfanol ve pentazosin morfin dışındaki opioid analjezikler arasında sayılabilir.²⁷

2.3.1.6. Opioid Antagonistleri

Nalokson, opioidlerin etkilerini ortadan kaldırır. Bağımlılık yapmaz. Bağımlılara injekte edilirse yoksunluk sendromunu tetikler. Akut narkotik analjezik zehirlenmelerinde parenteral olarak kullanılır. Dengeli anesteziden sonra opioid etkisini

ortadan kaldırmak için verilebilir. Naltrekson ise naloksonun çok daha uzun etkili ve ağızdan alınabilen türevidir.⁵⁷

2.3.2. Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Klasik NSAİİ'ler ağrı, ateş, kızarıklık ve ödemin giderilmesinde etkili oldukları için inflamasyonla seyreden hastalıkların tedavisinde en fazla tercih edilen ilaçlardır.^{4,64} Günümüzde inflamasyon, ağrı ve ateşte NSAİİ'lerin öncelikli kullanılmasının en önemli nedenlerinden biri de narkotik analjezikler gibi bağımlılık yapmaması ve etkilerine karşı tolerans gelişmemesidir.^{4,15}

2.3.2.1. NSAİİ'lerin Etki Mekanizmaları

NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etki mekanizmaları COX ve lipooksijenaz (LO) ürünlerinin sentezinin inhibisyonu, toksik oksijen radikallerinin ve lizozomal enzim salınımının engellenmesi, nötrofil agregasyonu, adezyon ve kemotaksinin önlenmesi ve oksidatif fosforilizasyonun kenetsizlenmesi şeklinde sıralanabilir. NSAİİ'ler siklooksijenaz yolunu inhibe ederek prostaglandin sentezini önlerler. Ancak lipooksijenaz yolunu inhibe edemezler ve lökotrien oluşumunu önleyemezler. Aspirin kovalent bağ yaparak, hem COX–1 hem de COX–2 enzim sentezini inhibe eder.

İnsan vücudunda terapötik dozlardaki aspirin ve diğer NSAİİ'lerin prostaglandin biyosentezini azalttığına ilişkin birçok önemli kanıtlar vardır.⁶⁵ Ve bu ilaçların antiinflamatuvar etkinlikleri ile, siklooksijenazı inhibe edebilme potansiyelleri arasında anlamlı bir korelasyon görülmüştür.⁶⁶ Buna rağmen bazı istisnalar bulunmaktadır. Fakat bu istisnalar in vivo ortamı taklit edemeyen deneysel ortamların kullanılmasına bağlanmaktadır.⁶⁴ Birçok bulgu NSAİİ'lerin primer terapötik etkisinin prostaglandin sentez inhibisyonu ile oluştuğunu göstermiştir. Ayrıca NSAİİ'ler supresör T lenfositlerini sitümüle ederek yardımcı T lenfositlerin IL–1 salgılamalarını baskılar.

İnflamasyonda aktive olan makrofaj ve fibroblastlardan IL-1'den başka sitokinler de salınmaktadır. IL-6, TNF ve İNF'da inflamasyonda rol oynarlar. NSAİ ilaçların IL-1 ve IL-6 yapımını ve salınımını inhibe ettikleri çeşitli araştırmalarda gösterilmektedir. İnflamatuvar eklem hastalıklarında sinoviyal dokuda ve kartilaj yüzeylerinde polimorf çekirdekli lökosit sayısı artmakta ve bunlardan diğer mediyatörler gibi proteolitik enzimler de salınmaktadır. Bu enzimler inflamasyonun başlamasına ve aynı zamanda periartiküler kemiğin yıkımına sebep olmaktadır. NSAİ ilaçlar lizozomal membran stabilizasyonu sağlayıp lizozomal enzimlerin salınımını önleyerek de etkilerini göstermektedirler. Aynı zamanda siklik AMP düzeyini artırarak da lizozomal enzim salınımını inhibe ettikleri ileri sürülmektedir.^{67,68} NSAİ ilaçların iltihaplı dokuda serbest oksijen radikallerinin oluşmalarını inhibe ettikleri veya oluşmaları bağlayarak inaktive ettikleri çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir.⁶⁸ NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etkilerine katkıda bulunan diğer özellikleri ise sırayla; nötrofil agregasyonu, adezyon ve kemotaksinin önlenmesi, NADPH oksidaz ve fosfolipaz C aktivitesinin antagonizma edilmesi olarak sayılabilir.^{69,70}

2.3.2.2. NSAİİ'lerin Kullanıldığı Yerler

Bu ilaçlar, analjezik olarak kullanıldıklarında genellikle diş ağrısı gibi hafif şiddette ağrılara karşın etkin olurlar.⁴ Merkezi sinir sistemi üzerinde opiyatların istenmeyen etkilerine (solunum bozukluğu, fiziksel bağımlılıkta artış) sahip değildirler. NSAİİ'ler ateşli durumlarda vücut sıcaklığını düşürürler, fakat normal vücut ısını değiştirmezler.

Romatizmal eklem iltihapları ve kemik eklem iltihaplarının tedavileri NSAİİ'lerin temel klinik uygulamaları arasında bulunur.⁷¹ Hastaların rofekoksib ve selekoksible yapılan kronik tedavilerinde gastrik toksisitesiz bir şekilde inflamasyonun

baskı altına alınması, selektif COX–2 inhibitörlerinin diğer NSAİİ’lerden daha avantajlı olduğunu göstermektedir.⁷² Genel olarak NSAİİ’ler sadece hastalıktan kaynaklanan inflamasyon ve ağrıların yarattığı semptomlarda rahatlamayı sağlarken hastalığın dokulara verdiği patolojik zararın ilerlemesini engelleyemez.

NSAİİ’lerin diğer kullanım alanları, prostaglandin biyogenezini önleme kapasitelerine bağlıdır. Prostaglandinler duktus arteriosusun gelişiminde de yer edinmektedir. Bu nedenle indometazin ve benzeri ajanlar yeni doğanlarda kapanmamış duktusları kapatmak için kullanılmaktadır. Diğer yandan non-selektif NSAİİ’lerin hamile kadınlarda kullanımı, intrauterin duktus arteriozusun prematüre kontraksiyonuna sebep olabilir. Fetal hayatta COX–1 ve COX–2 tarafından sentezlenen prostaglandinlerin (vazodilatör PG), duktus arteriosusun açıklığını sürdürülmesinde etkili olduğu gözlenmektedir.⁷³ Fetal duktusun açık kalmasını sağlayan izoformların oluşmasını önlediği için, gebe kadınlarda selektif COX–2 inhibitörlerinin kullanımında tedbirli olmak gerekir.

Menstrüasyon esnasında endometrium tarafından salınan prostaglandinler primer dismenoredeki diğer semptomların ve sert krampların nedeni olabilir. Bu durumun tedavisi de NSAİİ’lerle sağlanmaktadır. Yeni bir çalışma selektif COX-2 inhibitörü refekoksibin, dismenore tedavisinde naproksen sodyum kadar iyi olduğunu ortaya koymuştur.

Sistemik mastositozisli hastalardaki hipotansiyon ve şiddetli vazodilatasyonun major mediyatörünün mast hücrelerinden fazla oranda salınan PGD2 olduğu bulunmuştur. Bu hastaların sadece antihistaminiklerle tedavisi efektif değildir. Ancak tedaviye NSAİİ’lerin eklenmesi ile efektif olarak bu epizotlar önlenabilmektedir.⁷⁴

PGE2, bazı kanserlerdeki hümorale hiperkalsemi ile ilişkili bulunmuştur. NSAİİ'ler ile tedavi bazı hastalarda serum kalsiyum düzeylerini efektif bir şekilde düşürmektedir.⁷⁵

NSAİİ'lerin önemli bir kullanım alanı da kolon kanserinin önlenmesidir. Epidemiyolojik çalışmalar sık olarak aspirin kullanımının kolon kanserinin insidansında önemli ve çarpıcı bir azalma meydana getirdiğini göstermektedir.⁷⁶ İlginç olarak bu azalış 325 mg'lık tabletlerden haftalık 4 ya da 6 tane alınacak kadar az bir dozla sağlanmaktadır.

2.3.2.3. NSAİİ'lerin Yan Etkileri

NSAİİ'lerin kullanımına bağlı görülen en sık yan etkiler gastrointestinal sisteme (GİS) ait yan etkilerdir. GİS semptomları; dispepsi, gastrik erozyon, peptik ülser, üst GİS kanaması ve barsak inflamasyonu gibi geniş bir yelpaze içinde dağılmıştır.¹ Genitoüriner sistemde glomerüler filtrasyonda azalma, akut böbrek yetmezliği, papiller nekroz, serum kreatinin seviyesinin yükselmesi, su retansiyonu, proteinüri oluşabilmektedir.^{77,78} Solunum sisteminde ise bronkospazm, astım provakasyonu ve pnömonit görülmektedir.⁷⁹ Karaciğerde toksik hepatit, kolestatik sarılık, karaciğer yetmezliği, Reye sendromu gibi çeşitli rahatsızlıklar oluşabilir.^{80,81} Nöropsikiyatrik yan etkileri baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, tinnitus, depresyon, konfüzyon, hallusinasyon gibi problemlerin ortaya çıkışıyla görülmektedir.¹⁵ Kognitif disfonksiyon, hafıza kaybı, irritabilite, uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu, unutkanlık, kişilik değişiklikleri ve hatta paranoid reaksiyonların da görüldüğü bildirilmektedir. Yaşlı hastalarda bu yan etkilerin daha fazla olduğu, yine bu yan etkilerin yüksek doz kullanımında daha sık ortaya çıktığı bilinmektedir. Dermatolojik olarak yan etkiler ürtiker, lökositoklastik vaskülit, eritema multiforme, ilaç erüpsiyonu, morbiliform

erüpsiyonlar, vezikülobüllöz erüpsiyonlar, eksfoliyatif eritrodermi, fotosensitivite reaksiyonları şeklinde ortaya çıkabilmektedir.^{82,83} Ayrıca Stevens Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz gibi toksik etkilerden de bahsedilmektedir. Hematolojik yan etkiler ise kanamaya eğilim, aplastik anemi, trombositopeni, agranülositozdur.^{83,84} NSAİ ilaçlar prostaglandin sentezini inhibe etmeleri nedeniyle (antinatriüretik etkileri ve vazokonstriksiyona eğilim yaratmaları) hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını yükseltmektedir.⁸⁵ NSAİ ilaçların salisilatlarda olduğu gibi glikozaminoglikan sentezini bozduğu ve kıkırdak matriksinin temel maddesi olan proteoglikan kaybını artırdığı çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. İnflamasyon ile seyreden eklem hastalıklarında proteoglikan sentezini bozmakta ve ekstrasellüler matriksin rezorbsiyonunu artırmaktadırlar.⁸⁶

2.3.2.4. NSAİİ'lerin Kontrendikasyonları

NSAİİ'ler, gastrointestinal kanama hikayesi veya semptomları bulunan şahıslarda kullanılmamalıdır. Hamilelik süresini uzattığı, düşük doğum ağırlıklı bebek, doğum öncesi ve sonrası kanama eğilimi artırdığı için gebelerde de kullanılmamalıdır.¹⁵ Özellikle viral enfeksiyon geçiren çocuklarda aspirin başta olmak üzere NSAİİ kullanımı ölümcül olabilen Reye Sendromu oluşturduğu için çocukluk çağı viral enfeksiyonlarında kullanılmamalıdır. Yan etkilerde bahsettiğimiz gibi NSAİİ'ler astımı provoke ettikleri için astım hikayesi olan şahıslarda kontrendikedir.⁷⁹

2.3.2.5. Non Steroidal Antiinflatuvar İlaçların sınıflandırılması

1. Salisilatlar: Asetil salisilik asit, salisilik asit, metil salisilat ve sodyum salisilat, ve diflunisal

2. Paraaminofenol türevleri: Asetaminofen, fenasetin

3. Pirazolon türevi ilaçlar: Aminopirin, propifenazon, metamizol sodyum, fenilbutazon, oksifenbutazon

4. Profenler (Fenilropionik asid türevleri): İbuprofen, naproksen, fenbufen, tiaprofenik asit, ketoprofen, fenoprofen kalsiyum, flurbiprofen, indoprofen, zomepirak.

5. Fenilasetik asid türevleri: Nabumeton, fenklofenak, diklofenak sodyum,

6. İndol asetik asid türevleri: İndometazin, asemetazin, tolmetin, ketorolak, sulindak

7. Fenamik asid türevleri: Mefenamik asit, flufenamik asit, etofenamat

8. Oksikamlar ve diğer ilaçlar: Piroksikam, tenoksikam, prokuazon, azapropazon, metotrimoprazin

9. COX-2 inhibitörleri: Meloksikam, nimesülid, etodolak, selekoksib, rofekoksib.⁸⁷

2.3.2.5.1. Salisilatlar

Asetilsalisilik Asit: Aspirin adıyla tanınan, bu grup içinde en fazla kullanılan ve en ucuz olanıdır. Asetilsalisilik asit (ASA) PG, PGI, TXA2 sentezini inhibe eden COX'lara özgül olmayan bir antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkili ilaçtır. ASA COX-1'i COX-2'ye göre daha fazla inhibe eder ve bu inhibisyon geri dönüşümsüzdür.⁸⁸ ASA, eikozanoid mediyatörlerinin sentezini inhibe etmesinin yanında kallikrein sisteminin kimyasal mediyatörlerini de engeller. Bunun sonucunda lezyonlu damarlarda granülositlerin yapışmasını inhibe eder. Lizozomları stabilize ederek ve polimorf çekirdekli lökositlerin ve makrofajların iltihap odağına göçünü frenler.⁸⁹ ASA'nın iltihap odağındaki periferik etkileri yanında aynı zamanda subkortikal bölgede ağrı uyarılarını da inhibe ettiği düşünülmektedir. ASA yükselen ısıyı düşürür. Normal vücut ısısı üzerine etkisi hafiftir. Isının düşmesi yüzeyel damarların vazodilatasyonuna

bağlıdır. Ayrıca ısı kaybı terleme yoluyla da olmaktadır.⁹⁰ ASA, tromboksan sentezini inhibe eder. Buna bağlı olarak trombosit agregasyonu oluşmaz ve kanama zamanı uzar.⁹¹ Diğer salisilatlar siklooksijenazı inhibe ederler ancak siklooksijenazı asetilleyemedikleri için inhibitör etkileri kısadır ve yan etkileri geri dönüşlüdür. ASA'nın etkisi geri dönüşsüz olduğundan trombosit agregasyonunu yeni trombositler meydana gelinceye kadar bozar.

ASA, antiinflamatuvar ve analjezik etkilerinden dolayı romatoid artrit, gut, romatizmal ateş, juvenil romatoid artrit, spondiloartropati gibi hastalıkların tedavisinde kullanılır.¹⁵ Antipiretik etkisinin güçlü olması nedeniyle ateş tedavisinde sıklıkla kullanılan ASA düşük dozlarda da platelet agregasyonunu inhibe ettiği için kardiovasküler alanda ve serebrovasküler trombüsün kronik tedavisinde de kullanılır.¹⁵ Aynı zamanda kesin olmamakla birlikte kolon kanseri profilaksisinde de kullanılmaktadır.⁹²

Diflunisal: Salisilik asidin difluorofenil türevi olan diflunisal ASA'ya göre daha yeni bir antiinflamatuvar ajandır. Antiinflamatuvar etkisi ile birlikte analjezik ve daha zayıf olan antipiretik etkileri de vardır. Plazma yarılanma ömrü ASA yakın veya daha uzundur. En sık görülen yan etkileri; dispeptik şikayetler, bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısıdır. Nefrotoksisite ve hepatotoksitesi zayıftır.¹⁵

Sodyum Salisilat: Sodyum salisilatın analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkisi ASA'ya göre zayıftır. Tromboksan sentazı zayıf inhibe ettiği için antiagregan etkisi belirgin değildir. COX enzimini ASA'ya göre zayıf inhibe etmesine rağmen romatizmal hastalıklarda ASA kadar etkili olduğu bilinmektedir. Diğer salisilat türleri sistemik etki oluşturmak için kullanılmazlar.¹²

2.3.2.5.2. Paraaminofenol Türevleri

Parasetamol (Asetaminofen): Bu grupta günümüzde artık sadece parasetamol kullanılmaktadır. Analjezik ve antipiretik etkinliği bakımından aspirine alternatif bir ilaçtır.⁹³ Ancak aspirin gibi antiinflamatuvar etkinliği olmadığı için inflamasyon hadiselerinin tedavisinde kullanılmaz.¹² Çok iyi tolere edilir. Çok az yan etkiye sahip olmasına rağmen aşırı doz alınması öldürücü sonuçlar doğurabilir. Asetaminofenin zayıf antiinflamatuvar etkinliği yüksek peroksit içeren ortamlarda (inflamasyonlu dokularda da olduğu gibi) siklooksijenazı inhibe edememesine bağlıdır.¹² Tersine antipiretik etkinliğinin varlığı da beyin gibi peroksitlerin az olduğu ortamlarda siklooksijenaz inhibisyonu sağlamasına bağlanmaktadır. Asit-baz dengesini bozmaz. Gastrik irritasyona neden olmaz. Trombositlere, kanama zamanına ve ürik asit itrahına etkisi yoktur. Yarılanma ömrü 2 saat olan bu ilacın tamamı GİS'den emilir. Özellikle aspirinin kontrendike olduğu durumlarda analjezik ve antipiretik amaçlı kullanımı uygundur.⁹⁴ İntoksikasyonunda ağır karaciğer hasarı oluşur.⁹⁵ Çok nadir olarak methemoglobinemi, hemolitik anemi, nefropati, larinks ödemi ve bronkospazm yapabilir.⁵

2.3.2.5.3. Pirazolon Türevleri

Bu grupta; metamizol, aminopirin, propifenazon, fenilbutazon ve oksifenbutazon yer alır.

Metamizol: Güçlü analjezik ve zayıf antipiretik, antiinflamatuvar etkili bir ilaçtır.⁹⁶ Vücutta aktif metaboliti olan 4-metil aminoantipirine dönüşür.⁹⁶ Bu aktif madde ise COX inhibisyonu yapar. Metamizolun klinik kullanımında hem oral hem de parenteral formları vardır. Yaptığı COX inhibisyonu ve antiinflamatuvar etkinliği zayıf

olmasına karşılık analjezik etkinliği oldukça güçlüdür. Omuriliğe uzanan ve ağrı inhibisyonu yapan yolları aktive etmesi de analjezik etkisine katkıda bulunur.⁹⁶

2.3.2.5.4. Fenilpropiyonik Asit Türevleri

Bu grup ilaçlar analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etki gösterirler. COX'un her iki izoformunu da inhibe ederler.⁹⁷

İbuprofen: Mide barsak kanalından %80 oranında ve çabuk absorbe edilir. Bir saat içerisinde analjezik etkisi başlar. Yüksek oranlarda plazma proteinlerine bağlanır. Yarılanma ömrü 1–2 saat olup sinoviyal dokuda plazmadakinden daha uzun süre kalır. Biyoyararlanımı açısından aç karnına alınması tavsiye edilebilir. İyi tolere edilen bir ilaçtır. Aspirine göre gastrointestinal sistem yan etkileri daha az olarak ortaya çıkmaktadır.⁹⁷ Diğer NSAİ ilaçlarda görülen renal, hepatik ve hematolojik yan etkiler nadir de olsa beklenebilir. Antikoagülan ilaçlar ile etkileşimi nadirdir. Nadiren alerjik kaynaklı kemik iliği depresyonu yapabilir.⁵ Son yapılan çalışmalarda ibuprofenin Alzheimer tedavisinde kullanıldığı ve olumlu sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Yenidoğan ve prematürelde kullanılması patent duktus arteriozus açıklığını kapatmada oldukça yararlıdır.⁹⁸

Naproksen: Fenilpropiyonik asit türevleri içinde yarılanma ömrü en uzun olanıdır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. İltihabi dokuda lökosit aktivasyonu ve migrasyonu üzerinde belirgin inhibitör etki meydana getirmektedir.⁵ Aspirin gibi trombosit agregasyonunu inhibe ederek kanama zamanını uzatır.

Ketoprofen: Hem santral hem de periferik analjezi etkisi vardır.⁹⁹ Ankilozan spondilit, romatoid artrit, gut artrit, bursit, tendinit ve travmatik snovitte kullanılır.¹⁰⁰

Tiaprofenik Asit: Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardan farklı olarak kıkırdak dokusundaki proteoglikan sentezini inhibe etmemesi ile dikkati çekmektedir.

Osteartrozda kıkırdak proteinlerini yıkan kollajenaz ve proteoglikanaz enzimlerini azaltır. Uzun süreli araştırmalarda kıkırdak matriks biyosentezi üzerinde toksik etkisinin gözlenmemesi osteoartit gibi uzun süreli NSAİ ilaç gereksinimi olan hastaların tedavisinde tercih edilme nedeni olabilir.¹⁰¹

2.3.2.5.5. Fenilasetik Asit Türevleri

Bu grubun üyeleri; diklofenak, nabumeton ve fenklofenaktır.

Diklofenak: Siklooksijenazın güçlü bir inhibitörüdür ve indometazine yakın antiinflamatuvar etki gösterir. Diklofenak ile hem COX-1 ve COX-2 hem de lipooksijenazın inhibe edildiği ve ayrıca lökositlerde araşidonik asit konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiştir.^{5,102} Sinovial sıvıya geçebilmektedir. Aspirin ile birlikte kullanılırsa diklofenak'ın plazma düzeyleri azalır. Rektal, parenteral ve topikal kullanımı mümkündür.

Nabumeton: Zayıf siklooksijenaz inhibisyonu sağlar. Ön ilaç olarak alındıktan sonra karaciğerde naftil asetik aside dönüşür.¹⁰³ Bu metabolit naproksene benzer.

2.3.2.5.6. İndolasetik Asit Türevleri

İndometazin: Bir indol türevi olan indometazin, NSAİ ilaçlar arasında en etkili antiinflamatuvar etkiye sahip olanıdır.¹⁰⁴ PG sentezini güçlü bir şekilde inhibe eder. Serbest oksijen radikallerini bağlayarak inaktive ettiği gösterilmiştir.⁵ Bazı araştırmalarda da indometazinin kondrosit metabolizması üzerinde olumsuz etkileri olduğu ve proteoglikan sentezini inhibe ettiği belirtilmektedir.

İndometazinin yan etkileri doza bağımlı olarak artış göstermektedir. Günlük dozun (150 mg) artırılması yan etkilerin sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır.

Ketorolak: Trimetamin propiyonik asidin pirolopirol derivativesidir. Yapısı itibarıyla tolmetine benzer. Güçlü COX inhibitörü özelliği yanında güçlü analjezik etkisi de

bulunmaktadır.⁵ Suda çözünebilir olması nedeniyle daha çok parenteral kullanımlarına yer verilmektedir.

Süлиндak: Sulfoksид grubu içeren karaciğerde biyotransformasyonu sonucu süльфide çevrildikten sonra etkin hale gelen bir ön ilaçtır. Süльфid safra ile atıldıktan sonra barsaktan reabsorbe olur. Mideden inaktif halde geçtiğinden gastrik yan etkilerinin oldukça azaldığı düşünülmektedir. Renal PG ve prostasiklin sentezini fazla inhibe etmediği ve bu nedenle de böbrek üzerine olan yan etkilerinin daha az olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁵ Araştırmalarda hipertansiyonlu hastalarda tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Çünkü antihipertansif ilaçların etkinliğinde azalmaya neden olmadığı belirtilmektedir.

2.3.2.5.7. Fenamik Asit Türevleri

Mefanemik asit, flufenamik asit ve etofenamat bu grubun üyeleridir.

Mefanemik Asit: Fenamatlar gurubunda yer alan mefenamik asit antiinflamatuvar etkisini prostaglandin sentezini inhibe ederek göstermektedir.¹⁰⁵ Analjezik etkisi aspirine eşdeğer, antiinflamatuvar etkisi ise aspirinden daha zayıftır.

Flufenamik Asit: Antiinflamatuvar etkisi mefenamik asitten daha güçlü olmasına rağmen analjezik etkisi daha zayıftır. Yan etkileri açısından mefenamik aside benzer özellikler göstermektedir.⁵

Etofenamat: Flufenamik asidin lipofilik ester türevidir. Doku içine nüfuz etme özelliği nedeniyle topikal kullanımları tercih edilir.

2.3.2.5.8. Oksikamlar

Bu grupta; piroksikam, tenoksikam ve meloksikam yer alır.

Piroksikam: Enolik asidin oksikam türevidir. Güçlü siklooksijenaz inhibisyonu yapan ancak lipoksijenaz yolunu etkilemeyen bir ilaçtır.¹⁰⁶ Eliminasyon yarılanma

ömrünün oldukça uzun bir süre (50 saat) olması nedeniyle günde tek doz kullanımı olarak dahilindedir.¹⁵

Tenoksikam: Güçlü siklooksijenaz inhibisyonu sağlayan tenoksikam bir oksikam türevidir. Farmakolojik etkileri piroksikama benzer. Tek farkı eliminasyon yarılanma ömrü piroksikamdan daha uzundur (60–70 saat). Günde tek doz kullanımı mümkündür.⁵⁸

2.3.2.5.9. COX–2 Selektif İnhibitörleri

Bu grup içinde meloksikam, Nimesülid, rofekoksib ve selokoksib vardır.

Meloksikam: Yeni bir enolik asit türevi olarak çıkarılan bu ilacın selektif COX–2 inhibisyonu yaptığı bazı araştırmalarda gösterilmektedir.¹⁰⁷ Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 20 saattir. Rektal veya intramuskuler kullanımı da mümkündür. Hastalar tarafından iyi tolere edilir.¹⁰⁸

Nimesülid: Sulfonanilid grubu içermesi nedeniyle diğer enol ve karboksil grupları ihtiva eden NSAİ ilaçlardan farklıdır. Selektif COX–2 inhibitörüdür.¹⁰⁹ Nimesülidin COX–2 inhibisyonu doza bağımlıdır. Doz arttıkça COX–2 selektivitesi azalıp daha çok COX–1 inhibisyonu oluşur.¹⁰⁹ Ayrıca PG sentezi inhibisyonundan farklı olarak oksijen radikallerinin oluşumunu ve myeloperoksidaz enziminin serbestleşmesini de inhibe etmektedir.¹¹⁰ Bununla paralel olarak nimesülidin beyinde de oksijen kökenli serbest radikallerini azalttığı bildirilmiştir.¹¹¹

Yan etkileri diğer NSAİ ilaçlar ile benzerlik göstermektedir. Ancak gastrointestinal yan etkilerinin daha az olduğu üzerinde durulmaktadır. Hatta steroidlerle beraber nimesülid verilmesi steroidlerin mide dokusuna olan hasarını bile önlemektedir.¹¹²

Son yıllarda spesifik olarak COX–2 enzimini inhibe eden ilaçlar gündeme gelmiştir. Bu ilaçlar diğer NSAİİ gibi analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretiklerdir.^{102,113} Bu ilaçların analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin diğer NSAİ ilaçlar kadar olduğu ancak TXA2'yi inhibe etmedikleri için trombosit fonksiyonlarını, platelet agregasyonunu ve kanama zamanını etkilemedikleri araştırmalarda gösterilmektedir.¹¹⁴

Rofekoksib ve Selokoksib: Bu ilaçlar COX-2'yi nimesülid ve meloksikama göre yüzlerce kat daha fazla inhibe ederler.⁸⁴ Yiyeceklerle etkileşimleri minimaldir. Gastrointestinal emilimi tama yakındır. Yarı ömürleri uzun olduğu için günlük tek doz yeterlidir. Karaciğerde sitozolik enzimlerle inaktive edildiği için ilaç etkileşiminin az olması en önemli avantajlarından biridir. İlacın %72'si idrarla, %14'ü feçes yoluyla atılır. Akut ağrı ve primer dismenorede yüksek doz önerilirken, romatoid artrit ve osteoartrozda düşük doz kullanımı önerilmekte olup etkisi naproksen sodyumla eşdeğerdir. Yapılan çalışmalar spesifik COX–2 inhibitörü olan rofekoksib ve selekoksibin aspirin gibi kolon kanserini önlemede etkin olduğunu bu nedenle profilaktik olarak kullanılmasının yarar sağlayabileceğini göstermiştir.¹¹⁵ Diğer yeni bir gelişme ise bu ilaçların Alzheimer hastalığının gelişmesini ve ilerlemesini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir.^{116,117} COX–2'lerin kardiyovasküler sisteme olan etkileri yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir. İlk olarak bu ilaçların kan basıncını yükselttiği gösterilmiş olup, bu etki selekoksib kullanan hastalarda rofekoksib kullananlara göre daha az görülmektedir.¹¹⁷ Vasküler endotelde PGI2 sentezi ağırlıklı olarak COX–2 üzerinden olmaktadır ve bu etki özellikle endotel hücrelerinde çeşitli inflamatuvar olaylar sonucu artış göstermektedir.¹¹⁸ Yapılan çalışmalar kalpte geç faz iskemik hasarda COX–2 mediyatörlerinin koruyucu etkili olduğunu göstermiştir.¹¹⁹

Teorik olarak vasküler endotelde COX-2 enzimi üzerinden olan PGI2 sentezinin koksibler ile inhibe edilmesi, buna karşın trombositlerde tromboksan üretiminin COX-1 üzerinden devam etmesi koksiblerin özellikle trombojenik açıdan önemli bir risk taşıyabileceğini düşündürmektedir. Bu etkinin klinik anlamı yapılan prospektif ve retrospektif çalışmalarda halen incelenmektedir.¹²⁰

2.4. Böbreküstü Bezi ve Hormonları

Her iki böbreğin üst kısmında retroperitoneal yerleşime sahip yağ dokusu içine gömülü olarak bulunan, işlevsel olarak iki farklı bölümden oluşan, her biri yaklaşık 4 gram ağırlığında olan böbrek üstü bezleri (adrenal gland) fibröz bir kapsülle sarılı olup, kolaylıkla böbreklerden ayrılabilir.³⁵ Bez iki farklı kısımdan oluşmakta olup, % 90'ını oluşturan bir korteks kısmı ürogenital kabartıdan gelişir ve mezoderm kaynaklıdır. Korteksin sardığı medulla kısmı ise nöroektodermden gelişir.⁸⁷ İnsanda böbreküstü bezin korteks ve medullası anatomik olarak birbirleriyle devam etmekle beraber, bu iki bölge salgı tipleri ve fonksiyonlarına bağlı olarak iki ayrı organ niteliği taşımaktadır. İlginç olarak, adrenal bezler fetusta oldukça büyük olduğu halde erişkinde küçük bir yapı olarak kalmaktadır, bu da bu bezlerin fetal hayatta da önemli rollerinin olduğunu düşündürmektedir. Böbreküstü bezleri vücudun homeostazında çok önemli rol alırlar.¹²¹

Böbreküstü bez korteksi hem yapı hem de fonksiyonel olarak farklılıklar gösteren üç ana katmandan oluşur. Bunlar dıştan içe doğru;

Zona glomeruloza,

Zona fasikulata,

Zona retikularis katmanlarıdır.¹²¹

Zona glomeruloza adını alan dış bölüm yuvarlak hücre bölümlerinden oluşmuş olup su ve tuz metabolizmasını kontrol eden mineralokortikoid sentez ve salınımından sorumlu katmandır ve bezin toplam hacminin %15'ini oluşturur. En önemli hormonu aldosterondur. İnsanda kortizol yapımı için gerekli 17-hidroksilaz zona glomerulozada bulunmaz. Zona fasikulata bezin toplam hacminin %65'ini oluşturup, esas olarak karbonhidrat metabolizmasına etki eden glukokortikoidlerin yapıldığı yerdir. Zona retikularis ise, bezin toplam hacminin %7'sini oluşturur. Androjenlerin sentez ve salınımından sorumlu katmandır.

Böbreküstü bezi A. Phrenica Inferior (aorta) ve A. Renalis'den menşeyini alan çok sayıda küçük arter tarafından beslenir. Sinirsel kontrolü ise, Plexus Suprarenalis ve Nervus Vagus tarafından yapılır. Her bir bezden tek bir ven çıkar (V. Suprarenalis) ve venöz kanı solda V. Renalis'e, sağda Vena Cava Inferior'a taşır.¹²¹

2.4.1. Adrenal Korteks Hormonları

Korteksten sentezlenip salınan steroid hormonlardan en önemlileri kortizol, kortikosteron, aldosteron, deoksikortikosteron, ve androjenler olup ana kaynağı kolesteroldür.¹²² Bu hormonlardan en güçlü olan kortizoldür.³⁵ Böbreküstü bezleri çıkarılmış hayvanlarda mineralokortikoid, hayatı kurtarmakla birlikte hayvan gene de normalden farklıdır. Protein, karbonhidrat ve yağ tüketimi bozuktur. Hayvanlar her çeşit strese direnç gösteremezken, en ufak bir enfeksiyon dahi ölümlerine yol açmaktadır. Bu deneyim, adrenal korteks hormonlarının metabolizmadaki önemini ve farklı etkilerini gün yüzüne çıkartmıştır.³⁵

Adrenal korteks hormonlarının salınımı, hipofiz ön lobundan salınan adrenokortikotropik hormon (ACTH)'un kontrolü altındadır.¹²³ Hipotalamustan çıkan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ön hipofizden ACTH salınımını stimüle eder.¹²⁴

ACTH adrenal korteksi, özellikle de zona fasikulata ve zona retikularisi aktive ederek glukokortikoid oluşumunu ve salınımını sağlar. Spontan ACTH salınımı, sabah erken saatlerde en üst seviyeye ulaşarak metabolizmayı güne hazırlarken, gece saatlerinde salınım en az seviyeye iner. ACTH'nın bu yükselmesi, serum kortizol ve kortizon seviyesini, sabah 7'de en yüksek seviyesine ulaştırırken, akşam 8'den sonra en düşük seviyeye indirir. Buda göstermiştir ki; adrenal korteks hormonları sirkadyen ritimle salgılanmaktadır.¹²⁵ Ayrıca, ciddi enfeksiyon, travma, yanık ve her çeşit cerrahi operasyonlar esnasında oluşan stres sırasında salınan adrenalin, ACTH salınımını stimüle ederek, glukokortikoid salınımı ile vücut savunma mekanizmalarını destekler, boşalmış olan enerji depolarının da doldurulmasını sağlar.^{126,127}

2.4.1.1. Kortizolun Etkileri

Glukozun periferik kullanımını bloke ederek hipoglisemiye neden olur. Karaciğerde proteinlerden glikoz yapımını uyararak (glikoneogenezis) tükenmiş olan glikojeni artırıp yeniler. Bu etkiyi karaciğerdeki glikoneogenezis için gerekli tüm enzimleri artırarak ve ekstrahepatik dokulardan özellikle kaslardan amino asitleri metabolize ederek oluşturur. Bunu yaparken doku proteinlerinden amino asit mobilizasyonuna neden olduğundan protein katabolizması yaratarak hiperaminoasidemi oluşturur.¹²⁸ Vücutta amino asit seviyesini düşürürken karaciğerde amino asit seviyesini artırır. Hem glukoneogenezisin artması hem de hücrelerin glikoz kullanımlarının azalması kan glukoz seviyesini artırarak adrenal diyabet oluşturur. Yağ metabolizması üzerine etkileri protein metabolizması üzerine etkilerine benzerlik gösterir. Dokularda yağ asit metabolizmasını artırarak plazma serbest yağ asit seviyesini artırır. Aşırı kortizol salınımı yağı vücudun göğüs ve baş bölgesinde depolattırırken, ekstremitelerdeki yağ depolarını boşaltır. Buna sentripedal obesite denir. Kortizolun antiinflamatuvar

etkileri karışıktır. İnflamasyon gelişmiş bir şahsa kortizol verildiği zaman, inflamasyon erken dönemde bloke olur ve iyileşme hızlanır.

Bu etkilerini;

1. Prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β ve α , IL-2, IL-3, IL-6 vs.) üretimini durdurarak^{129,130},
2. Lizozomal membranları stabilize ederek,
3. Kapiller permabilitiyi azaltarak (lökositlerin inflamatuvar bölgeye göçünü azaltıp),
4. Histaminin vasodilator etkisini antagonize ederek ve küçük damarların katekolaminlere karşı vasokonstriktif cevabını kolaylaştırarak,
5. T lenfositleri süprese ederek, eozinofil sayısını azaltarak¹³¹,
6. Lökositlerin fagositoz gücünü azaltarak,
7. NO sentaz, siklooksijenaz ve fosfolipaz A2'nin sentezini baskılayarak gösterir.^{123,126}

2.4.1.2. Mineralokortikoidler

En önemlisi aldosterondur. Aldosteron tek başına toplam mineralokortikoid aktivitenin %95'ini üstlenir. Aldosteron böbrek tubulus çeperinde sodyum ve potasyum transportunu sağlayan en önemli rolü yanında, hidrojen iyonlarının transportunda da etkilidir. Aldosteron aynı zamanda tükürük kanalları, GIS ve ter bezlerinde de etkilidir. Aldosteronun homeostazisteki en önemli görevi extrasellüler sıvı hacmini artırmasına dayanır. Aldosteronun artması sodyum iyon konsantrasyonunu çok az artırsa da extrasellüler sıvı hacmini oldukça artırır. Aldosteron distal tübül, toplayıcı tübüller ve toplayıcı kanallarda sodyumun absorpsiyonunu artırırken, eş zamanlı potasyumu atar. Plasma aldosteron konsantrasyonunun yükselmesi, idrar oluşumunu tamamen kesebilir.³⁵

2.4.1.3. Adrenal Androjenler

Adrenal bezlerden salgılanan birçok seks hormonu bulunmaktadır. Bunların içinde en önemlisi; dehidroepiandrosterondur (DHAE).³⁵ Bu bileşik üretilen androjenlerin öncüsü olup androjenik etkisi zayıftır. DHAE idrarla atılan 17-ketosteroidlerin temel öncü maddesidir. Adrenal orijinli androjenlerin etkileri oldukça zayıftır. Bu androjenler erkeklerde ikincil seks karakterlerin oluşumuna (ses kalınlaşması, kıllanma) kadınlarda ise virilizme neden olur.³⁵

2.4.2. Adrenal Medulla Hormonları

Adrenal medulladan salgılanan ana hormanlar norepinefrin ve epinefrin olup, ortalama olarak sekresyonun %80'i epinefrin, %20'si norepinefrindir.³⁵ Bu ketakolaminlerin temel görevi vücudu olabilecek psikojenik veya fiziksel strese saniyeler içinde hazır hale getirmektir. Katekolaminler biyolojik etkilerini hedef hücre membranında kendilerine özgün reseptörleri ile birleşerek ortaya koymaktadır. Bu hormonların etkileri birleştikleri reseptörler aracılığıyla dokudan dokuya farklılıklar göstermektedir.¹³²

2.4.2.1. Katekolaminlerin Biyolojik Etkileri

Fiziksel aktivite, aşırı soğuk, korku, heyecan, hipoglisemi ve çeşitli stres durumlarında dolaşıma norepinefrin salgılanır. Norepinefrin salgılanması ile tüm damarlarda vazokonstriksiyon, göz pupillalarında genişleme, kalp aktivitesinde artma, gastrointestinal kanalda inhibisyon ve enerji sağlayan maddelerin kana geçişini birkaç dakika gibi kısa süre devam eden kontrolünü sağlar.¹³²

2.4.2.2. Katekolaminlerin Metabolik Etkileri

Katekolaminler, glikojen ve trigliseritlerin yıkımını indükleyerek kana glukoz ve serbest yağ asitlerinin geçişini artırır. Katekolaminler kan basıncını yükseltir çünkü

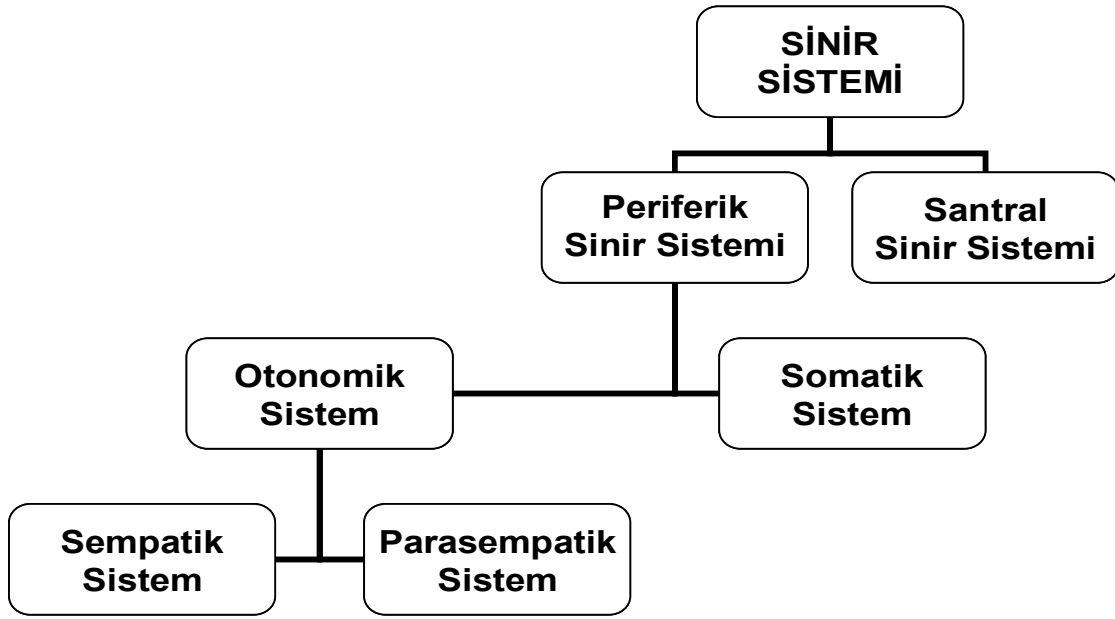
periferik direnci artırır. Katekolaminler özellikle de epinefrin kalp kası kasılmasını artırır. Kalp debisini yükseltir. Düz kaslar üzerine etkileri değişken olup sindirim sistemi, uterus ve mesane kaslarında gevşemeye yol açarken mide ve mesane sfinkterlerinde kasılmaya neden olur. Pulmoner vasküler kaslarda gevşemeye yol açarak kanın oksijenlenmesini artırır.^{35,132}

2.5. Sinir Sistemi ve Otonomik Sistem

Sinir sistemi, organizmadaki bütün organların ve fizyolojik olayların düzenini ve birbiriyle uyum içerisinde çalışmasını sağlar. Sinir sistemi esas olarak iki anatomik bölüme ayrılmıştır. Birinci bölüm beyin ve omuriliğin oluşturduğu santral sinir sistemi, ikinci bölüm beyin ve omuriliğin dışında bulunan ve santral sinir sistemine giren ve çıkan tüm nöronlardan oluşan periferik sinir sistemidir. Periferik sinir sistemi, somatik ve otonomik sinir sistemi olarak iki fonksiyonel alt gruba ayrılabilir. Somatik sistem, iskelet kasların kasılması gibi istemli fonksiyonları sağlar. Otonom sinir sistemi fonksiyonları, bilinç düzeyine ulaşmadan vücudun günlük ihtiyaçlarını düzenler. Otonom sinir sistemi, sempatik sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi olmak üzere iki alt başlıkta incelenebilir.^{35,132} (Şekil 1)

2.5.1.Parasempatik Sinir Sistemi

Sempatik ve parasempatik sinir sistemi çoğunlukla birbirini dengeleyecek şekilde çalışırlar. Parasempatik sistem dinlenme durumlarında baskındır. Sempatik sistemden farklı olarak parasempatik sistem her bir organ sistemini ayrı ayrı uyayabilecek şekilde aktive olabilmektedir. Böylece; parasempatik liflerin ayrı ayrı aktivasyonu, sistemin mide veya göz gibi spesifik organları ayrı ayrı etkileyerek çalışmasını sağlamaktadır.¹³³



Şekil 1: Sinir sisteminin şematik olarak sınıflandırılması.

2.5.1.1. Parasempatik Sistem Nörotransmitterleri, Reseptörleri ve Alttipleri

Otonom sinir sisteminde hem sempatik hem de parasempatik gangliyonlardaki sinaptik aşırımdan sorumlu reseptörler nikotinik tipteki kolinerjik reseptörlerdir ve impuls aşırımından sorumlu nörotransmitter asetilkolindir (Ach). Parasempatik sistemde efektör hücrelerdeki kolinerjik reseptörler muskarinik tiptedir. Bu reseptörler, muskarin alkaloidi tarafından aktive edilirler, ama nikotinik reseptörler muskarinden etkilenmezler. Muskarinik reseptör alttıpleri M1, M2, M3, M4 ve M5 olarak adlandırılmıştır. Bütün muskarinik reseptörler G proteinleri aracılığıyla etki eden yedi transmembranal tipte reseptörlerdir.¹³⁴

Çizgili kasların nöromüsküler kavşaklardaki nikotinik reseptörlerin ve otonomik gangliyonlarla adrenal medullanın kromafin hücrelerindeki nikotinik reseptörlerin belirli blokör ilaçlara karşı duyarlılığının farklı olmasına bakarak; nikotinik reseptörlerin çizgili kas tipi ve gangliyon tipi nikotinik reseptörler olmak üzere iki alttıpi

belirlenmiştir. Sonra santral sinir sistemi nöronlarında nöronal reseptörler ve $\alpha 7$ nöronal reseptörler tanımlanmıştır.¹³²

2.5.2. Sempatik Sinir Sistemi

Adrenerjik sistem olarak da adlandırılan sempatik sistem, nöronal ve endokrin olmak üzere iki bölümden oluşur. Bu nedenle adrenerjik sisteme, sempatoadrenal sistem de denir.

Sempatik sistemin endokrin bölümünü ise adrenal medulla oluşturmaktadır. Sekresyonu sempatik pregangliyonik sinir lifleri tarafından kontrol edilen endokrin bir salgı bezi fonksiyonu gösteren adrenal medulla, embriyolojik yönden ve innervasyonu bakımından sempatik gangliyonlara benzemektedir. Adrenal medullanın fonksiyonel hücre olan kromafin hücreleri, paranörön sayılırlar ve nöronlar gibi elektriksel olarak uyarılırlar, fonksiyon yönünden ise endokrin hücrelerdir.¹³²

2.5.2.1. Sempatik Sistem Nörotransmitterleri, Reseptörleri ve Alttipleri

Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin presinaptik aksonlarından salınan nörotransmitter asetilkolindir. Sempatik sistemin nöroefektör kavşaklarında ise impuls aşımını sağlayan nörotransmitter noradrenalin'dir. Noradrenalin, nöroefektör kavşaklarda, kavşak sonrası membran üzerinde yerleşmiş olan adrenerjik reseptörleri aktive ederek impuls aşımını sağlar. Adrenerjik reseptörlerin α ve β olmak üzere iki tipi, ayrıca onların da çeşitli alttipleri vardır.^{135,136}

2.5.2.1.1. α -Adrenerjik Reseptörler ve Alttipleri

α -1 adrenerjik reseptörler, postsinaptiktir ve etkisi G protein aracılı inositoltrifosfat, sonra da fosfolipaz C'nin aktif hale gelmesiyle oluşur. α -1 reseptörler vazokonstriksiyon, kan basıncında artış, midriyazis ve mesane sfinkterlerinde tonusun artışından sorumludur.

α -2 adrenerjik reseptörler, presinaptiktir ayrıca pankreasın β hücrelerinde bulunur. Hücre içinde inhibitör etkilidir ve G protein aracılı, adenilat siklaza inhibe edilmesine bağlıdır. α -2 reseptörler noradrenalin ve insülin salgılanmasının inhibisyonundan sorumludur.⁵⁸

2.5.2.1.2. α -Adrenerjik Reseptör Agonist ve Antagonistleri

α -adrenerjik reseptör agonistlerinden efedrin, fenilefrin, metaraminol, metoksamin, oksedrin, heptaminol antihipotansif olarak kullanılırlar. Nafazolin ksilometazolin, tetrahidrozolin, oksimetazolin lokal dekonjestan olarak kullanılırken psödoefedrin ise sistemik dekonjestandır.

α -adrenerjik reseptörler fenoksibenzamin, fentolamin, tolazolin ve ergot alkaloidleri tarafından non selektif bir şekilde bloke edilirler. α -1 adrenerjik reseptör antagonistler prazosin, terazosin, doksazosin, alfuzosin ve trimazosindir. α -2 adrenerjik reseptörler ise yohimbin, rovolisin, korinantin ve piperoksan tarafından selektif bir şekilde bloke edilirler.⁵⁸

2.5.2.1.3. β -Adrenerjik Reseptörler ve Altıpları

İlk başta β -adrenerjik reseptörleri, β -1 ve β -2 olmak üzere iki alt gruba ayrılmışlardır.¹³⁷ Ancak yıllarca toplanan kanıtlar, bilinen ve kullanılan β -antagonistlere duyarsız bir β -adrenerjik reseptör alttipinin varlığını göstermektedir. "Atipik β -adrenerjik reseptör" olarak adlandırılan bu reseptör, selektif agonistlerin belirlenmesiyle β -3 adrenerjik reseptör olarak tanımlanmıştır.^{137,138}

β -1 reseptörler taşikardi ve miyokard kontraktilesinde artıştan sorumludur. β -2 reseptörler vazodilatasyon, bronkodilatasyon, kas ve karaciğer glikojenolizinde artış, insülin salgılanmasında artış ve uterus düz kasında gevşemeden sorumludur. β -3 reseptörler lipolizden sorumludur.¹³³

2.5.2.1.4. β -Adrenerjik Reseptör Agonist ve Antagonistleri

β -1- ve β -2-adrenerjik reseptörlerin non selektif antagonistleri propranolol, oksprenolol, pindolol, nadolol, timolol, sotalol, karteolol, karvedilol ve tetratolol olarak sayılabilir. Bunlar genelde antihipertansif olarak kullanılırlar.

β -1-adrenerjik reseptörün selektif agonistleri denopamin ve ksameteroldür. Selektif antagonistleri ise atenolol, metoprolol, aseptolol, seliprolol, nebivolol, bisoprolol, betaxolol ve praktololdür.¹³²

β -2 adrenerjik reseptör için selektif agonistler, terbutalin, salbutamol, salmeterol, formoterol ve fenoterol olarak bildirilmektedir. Bunlar bronkodilatör olarak kullanılırlar. Selektif antagonisti ICI118551 kod adlı bir maddedir.¹³²

β -3 adrenerjik reseptör için belirtilen selektif agonistler BRL 37344, CGP12177, CL316243, selektif antagonisti ise SR59230A'dir.

Son zamanlarda belirlenen β -4 adrenerjik reseptör için belirlenen selektif agonist ve antagonistler yoktur. Ancak noradrenalin ve adrenalin düşük afinite gösterirken, β -adrenerjik reseptör antagonistleri bupranolol ve CGP20712A ile bloke olurlar.¹³⁹⁻¹⁴¹

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hayvanlar

Bu çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen ve ağırlıkları 200-220 gram arasında değişen toplam 156 adet Albino Wistar erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar deney öncesi gruplar halinde laboratuvar da normal oda sıcaklığında (22 C°) barındırıldı ve beslendi. Çalışmalarımızın tüm aşamalarının Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 28.03.2008 tarihli ve 25 no'lu kararı ile etik kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

3.2. Kimyasal Maddeler

Çalışmamızda kullanılan indometazin (Endol-25 mg, 28 kapsül), diklofenak sodyum (Voltaren 25 mg, 30 tablet), aspirin (Aspirin 500 mg, 20 tablet), nimesülid (Nimes 100 mg, 30 tablet), ve tiyopental sodyum (Pentotal 1 G AMP) sırasıyla Deva Holding Aş., Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. Tic. A.Ş., Bayer Türk Kimya San. Tic. Ltd. Şti., Sanovel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. ile I. E. Ulagay Ilac Sanayi'den temin edildi. Propranolol (Dideral 40 mg, 50 tablet) ve metoprolol (Beloc Zok 100 mg, 20 tablet) Sanofi-Synthelabo ve Astra Zeneca'dan temin edildi. Karragenin ve fenoksibenzamin ise Sigma-Aldrich'ten satın alındı.

3.3. İndometazin, Diklofenak Sodyum, Aspirin ve Nimesülidin Adrenalektomisiz ve Adrenalektomili Sıçan Ayak Pençesinde Karrageninle Oluşturulan Ağrıya Etkileri

Deneyin bu serisinde indometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülidin analjezik etkileri, adrenalektomisiz ve adrenalektomili sıçanlarda karrageninle oluşturulan pençe ağrı modelinde araştırıldı.¹⁴² Bu amaçla 30 adet sıçana (5 grup, n=6)

önceden adrenalektomi yapıldı. Bu metodun tatbiki için 25 mg/kg tiyopental anestezisi altında sıçanların böbrek üstü bezleri çıkartıldı.¹⁹ Ameliyat sonrası sıçanlar 7 gün boyunca su yerine % 1'lik sodyum klorür solüsyonu ve pellet yemi ile beslendiler. 8. gün 5 gruba ayrılan adrenalektomili sıçanlara sırası ile distile su içinde süspanse edilen indometazin 25 mg/kg, diklofenak sodyum 25 mg/kg, aspirin 300 mg/kg ve nimesülid 100 mg/kg dozlarda sonda ile per oral yoldan uygulandı. Kontrol grubuna ise aynı hacimde taşıyıcı olarak distile su verildi. Adrenalektomisiz sıçan gruplarına da (5 grup, 30 hayvan) sırası ile indometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülid yukarıda belirtilen dozlarda sonda ile per oral yoldan uygulandı. İlaçlar verildikten bir saat sonra tüm sıçanların ayak pençesine 0.1 ml % 1'lik karragenin enjekte edildi. Karragenin enjekte edilmeden önce hayvanların ağrı eşikleri Basile Aljezimetre (Şekil 2) kullanılarak ölçüldü. Karrageninin sıçan pençesinde oluşturduğu ağrı şiddeti ise her saat başı dört kez ölçüldü. Bu çalışmada kullanılan deney grupları aşağıda özetlenmiştir:

Grup1: Adrenalektomisiz+indometazin (25 mg/kg)+karragenin

Grup 2: Adrenalektomisiz+diklofenak sodyum (25 mg/kg)+karragenin

Grup 3: Adrenalektomisiz+aspirin (300 mg/kg)+karragenin

Grup 4: Adrenalektomisiz+nimesülid (100 mg/kg)+karragenin

Grup 5: Karragenin (kontrol grubu)

Grup 6: Adrenalektomi+indometazin (25 mg/kg)+karragenin

Grup 7: Adrenalektomi+diklofenak sodyum (25 mg/kg)+karragenin

Grup 8: Adrenalektomi+aspirin (300 mg/kg)+karragenin

Grup 9: Adrenalektomi+nimesülid (100 mg/kg)+karragenin

Grup 10: Adrenalektomi+karragenin (kontrol grubu)

Grup başına kullanılan hayvan sayısı 6 adettir.

3.4. İndometazin, Diklofenak sodyum, Aspirin ve Nimesülidin, Prednizolon ve Adrenalin Alan Adrenalektomili Sıçan Ayak Pençesinde Karrageninle Oluşturulan Ağrıya Etkileri

Yukarda belirtilen prosedür uygulanarak adrenalektomi yapılan 54 sıçan 9 gruba bölündü. Sıçanların ilk 4 grubuna (1., 2., 3. ve 4. grup) prednizolon (5 mg/kg), diğer 4 gruba ise (5., 6., 7. ve 8. grup) adrenalin (100 µg/kg) intra peritoneal yoldan uygulandı. Prednizolon ve adrenalin uygulanan sıçan gruplarına 5 dakika sonra sırası ile indometazin (25 mg/kg), diklofenak sodyum (25 mg/kg), aspirin (300 mg/kg) ve nimesülid (100 mg/kg) oral yoldan sonda ile verildi. Kontrol grubuna ise (9. grup) taşıyıcı olarak distile su aynı yoldan uygulandı. Adı geçen NSAİİ'lerin analjezik etkileri yukarıda belirtilen prosedür uygulanarak tespit edildi. Bu çalışmada kullanılan deney grupları aşağıda özetlenmiştir:

Grup1: Adrenalektomi+prednizolon (5mg/kg)+ indometazin (25 mg/kg)+ karragenin

Grup 2: Adrenalektomi+prednizolon (5mg/kg)+diklofenak (25 mg/kg)+karragenin

Grup 3: Adrenalektomi+prednizolon (5mg/kg)+ aspirin (300 mg/kg)+karragenin

Grup 4: Adrenalektomi+prednizolon (5mg/kg)+nimesülid (100 mg/kg)+karragenin

Grup 5: Adrenalektomi+adrenalin (100µg/kg)+indometazin (25 mg/kg)+karragenin

Grup 6: Adrenalektomi+adrenalin (100µg/kg)+ diklofenak (25 mg/kg)+karragenin

Grup 7: Adrenalektomi+adrenalin (100µg/kg)+ aspirin (300 mg/kg)+karragenin

Grup 8: Adrenalektomi+adrenalin (100µg/kg)+nimesülid (100 mg/kg)+karragenin

Grup 9: Adrenalektomi+karragenin (kontrol grubu)

Grup başına kullanılan hayvan sayısı 6 adettir.



Şekil 2: Ugo-Basile Analjezimetre (Resim Ugo-Basile firmasının kendi sitesinden alınmıştır: <http://www.ugobasile.com/site/product1.asp?ID=33>).

3.5. Prednizolon ve Adrenalinin, Fenoksibenzamin, Propranolol ve Metoprolol alan Adrenalektomili Sıçan Ayak Pençesinde Karrageninle Oluşturulan Ağrıya Etkileri

Deneyin bu serisinde ilaçların analjezik etkileri daha önceden belirtilen şekilde adrenalektomi yapılmış olan 7 grup sıçan (42 adet, n=6) üzerinde araştırıldı. İlk üç gruba sırasıyla fenoksibenzamin (20 mg/kg, i.p.), propranolol (40 mg/kg, p.o.) ve metoprolol (50 mg/kg, p.o.) verildikten sonra 5 mg/kg dozunda prednizolon intraperitoneal yoldan uygulandı. Prednizolon uygulaması fenoksibenzamin verildikten 2 saat sonra, propranolol ve metoprolol verildikten bir saat sonra yapıldı.²¹ 4, 5 ve 6. gruplara da sırasıyla fenoksibenzamin (20 mg/kg, i.p.), propranolol (40 mg/kg, p.o.) ve metoprolol (50 mg/kg, p.o.) verildi. İlaçlar verildikten sonra sonrasında bu üç gruba 100 µg/kg adrenalin uygulandı. Adrenalin uygulaması fenoksibenzamin verildikten 2 saat sonra, propranolol ve metoprolol verildikten bir saat sonra yapıldı.²¹ Kontrol grubuna

ise taşıyıcı olarak aynı hacimde distile su verildi. Prednizolon ve adrenalinin analjezik etkileri yukarıda belirtilen prosedür uygulanarak belirlendi. Bu çalışmada kullanılan deney grupları aşağıda özetlenmiştir:

Grup 1: Adrenalektomi + fenoksibenzamin (20 mg/kg) + prednizolon (5mg/kg) + karragenin

Grup 2: Adrenalektomi+propranolol (40 mg/kg)+prednizolon (5mg/kg)+karragenin

Grup 3: Adrenalektomi+metoprolol (50 mg/kg)+prednizolon (5mg/kg)+karragenin

Grup 4: Adrenalektomi + fenoksibenzamin (20 mg/kg) + adrenalin (100µg/kg) + karragenin

Grup 5: Adrenalektomi+propranolol (40 mg/kg)+adrenalin (100µg/kg)+karragenin

Grup 6: Adrenalektomi+metoprolol (50 mg/kg)+adrenalin (100µg/kg)+karragenin

Grup 7: Adrenalektomi+karragenin (kontrol grubu)

Grup başına kullanılan hayvan sayısı 6 adettir.

3.6. İstatistiksel analiz

Elde edilen sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak gösterildi. Sonuçların değerlendirilmesi için tek yönlü Varyans analizinde Tukey HSD testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

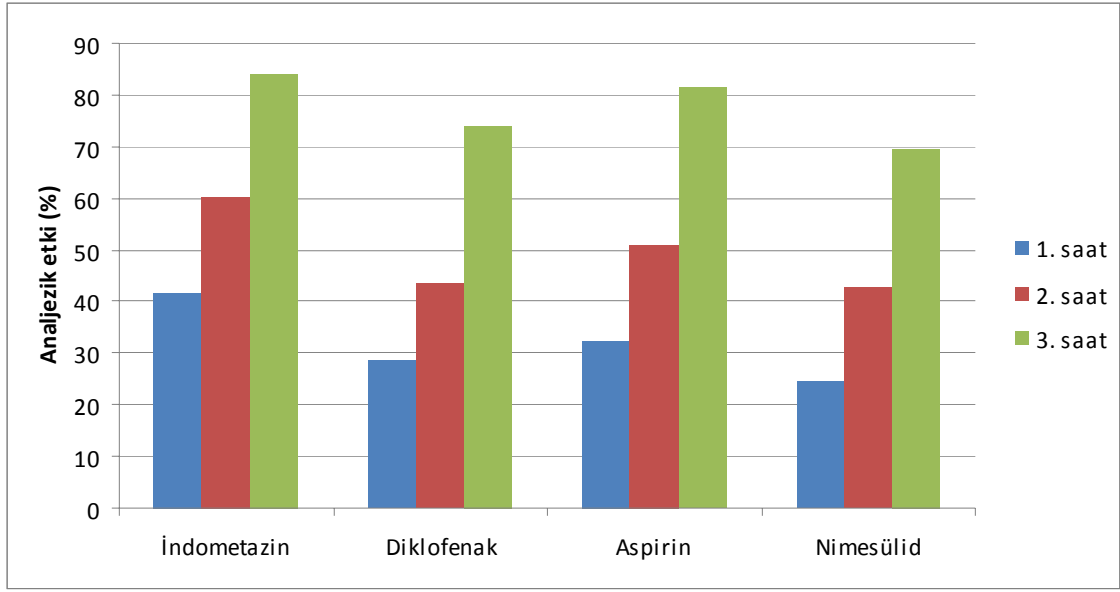
4.1. İndometazin, Diklofenak Sodyum, Aspirin ve Nimesülidin Adrenalektomisiz ve Adrenalektomili Sıçan Ayak Pençesinde Karrageninle Oluşturulan Ağrıya Etkileri

Tablo 1’den görüldüğü gibi karragenin enjekte edilen tüm sıçan gruplarında ağrı eşiği normale göre düşüş göstermiştir. Bu verilere göre indometazin, karragenin enjekte edilen adrenalektomisiz sıçanlarda 1., 2. ve 3. saatlerde %41.5 ($p<0.05$), %60.4 ($p<0.001$) ve %84.2 ($p<0.001$) oranında anlamlı analjezik etki oluşturmuştur. Diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülidin analjezik etkileri ise 1. saatte anlamsız olarak bulunmuştur. Diklofenak sodyumun analjezik etkisi 2. ve 3. saatlerde %43.4 ($p<0.001$) ve %74.1 ($p<0.001$) olurken, aspirin ve nimesülidin analjezik etkileri aynı saatlerde sırası ile %51.1 ($p<0.001$), %81.5 ($p<0.001$) ve %42.7 ($p<0.001$), %69.6 ($p<0.001$) olmuştur (Şekil 1).

Tablo 1: İndometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülidin adrenalektomisiz sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkileri.

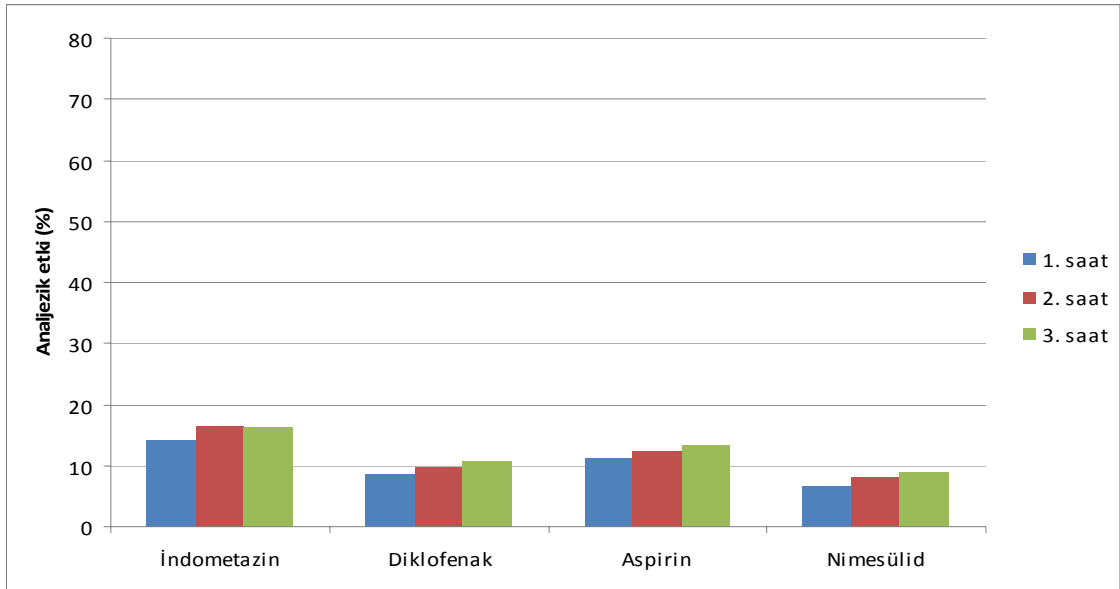
Gruplar	Ağrı Eşiği (gram)				Analjezik etki (%)		
	Karrageninden önce	Karrageninden sonra			Karrageninden sonra		
		1. saat	2. saat	3. saat	1. saat	2. saat	3. saat
İndometazin (25 mg/kg)	48.2±3.1	32.8±3.1	36.8±3.4	41.6±3.0	41.5*	60.4**	84.2**
Diklofenak Na (25 mg/kg)	55.3±2.6	36.5±2.6	39.0±2.1	44.5±2.0	28.5	43.4**	74.1**
Aspirin (300 mg/kg)	52.3±3.6	34.5±4.3	38.2±3.9	44.6±3.4	32.3	51.1**	81.5**
Nimesülid (100 mg/kg)	45.5±4.1	25.7±4.2	29.0±4.4	32.8±5.8	24.7	42.7**	69.6**
Kontrol	50.5±3.8	24.2±2.4	21.7±2.4	8.8±0.9	-	-	-

* $p<0.05$ düzeyinde anlamlı. ** $p<0.001$ düzeyinde anlamlı. (n=6)



Şekil 3: İndometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülidin adrenalectomisiz sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkileri. (n=6)

İndometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülidin adrenalectomili sıçanlardaki analjezik etkisi anlamsız bulunmuştur (Tablo 2, Şekil 4).



Şekil 4: İndometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülidin adrenalectomili sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkileri. (n=6)

Tablo 2: İndometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülidin adrenalektomili sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkileri.

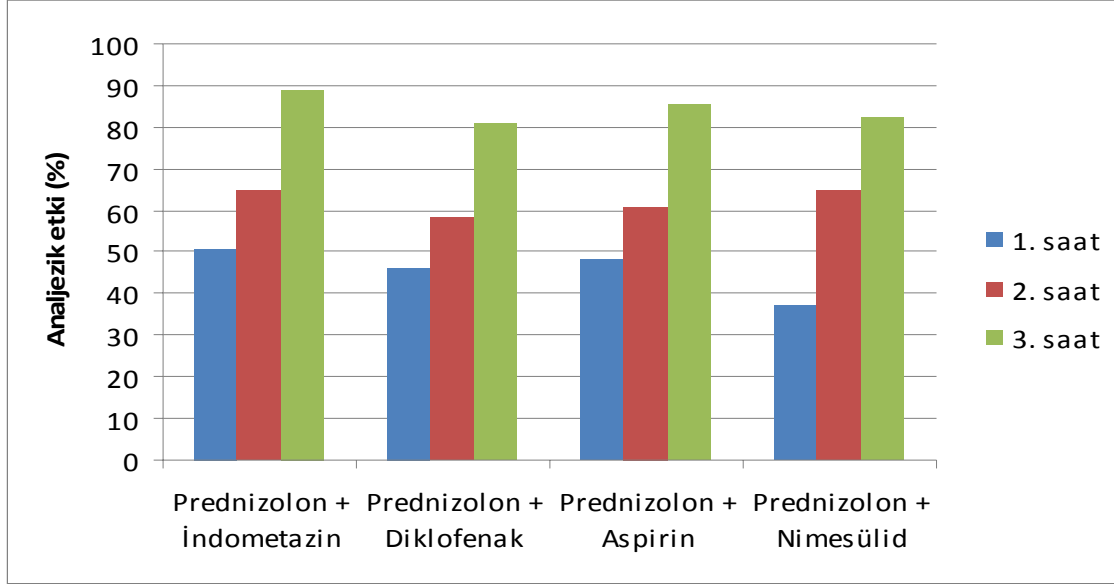
Gruplar	Ağrı Eşiği (gram)				Analjezik etki (%)		
	Karrageninden Önce	Karrageninden sonra			Karrageninden sonra		
		1. saat	2. saat	3. saat	1. saat	2. saat	3. saat
İndometazin (25 mg/kg)	32.1±2.9	15.2±1.4	16.5±1.5	17.0±1.9	14.2	16.6	16.2
Diklofenak Na (25 mg/kg)	25.6±1.9	7.6±1.3	8.7±1.5	9.5±0.9	8.7	9.7	10.6
Aspirin (300 mg/kg)	29.2±2.5	11.7±0.9	12.8±1.2	13.6±1.6	11.2	12.3	13.4
Nimesülid (100 mg/kg)	27.0±2.2	8.6±1.2	9.8±1.2	10.6±1.6	6.6	8.1	8.9
Kontrol	28.2±2.2	8.5±0.7	9.5±0.9	10.2±1.2	-	-	-

* p<0.05 düzeyinde anlamlı. ** p<0.001 düzeyinde anlamlı. (n=6)

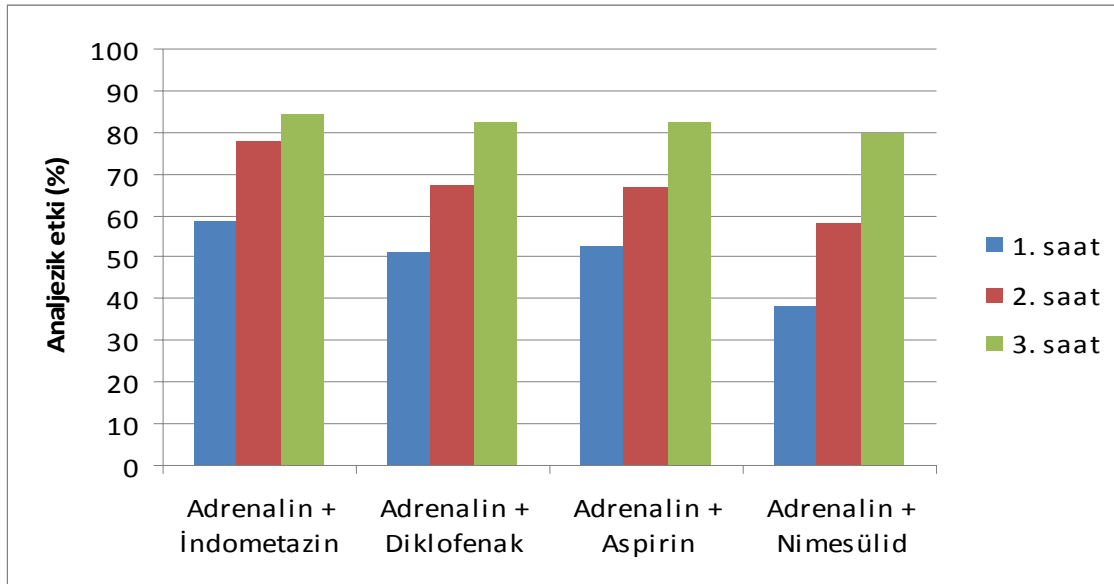
4.2. İndometazin, Diklofenak sodyum, Aspirin ve Nimesülidin, Prednizolon ve Adrenalin Alan Adrenalektomili Sıçan Ayak Pençesinde Karrageninle Oluşturulan Ağrıya Etkileri

İndometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülidin prednizolon ve adrenalinle birlikte verilmesi adrenalektomili sıçanlarda ağrı eşiğinin düşüşünü kontrole göre anlamlı olarak önlemişlerdir. Tablo 3’den görüldüğü gibi indometazin, prednizolon ve adrenalin alan adrenalektomili sıçanlarda 1., 2. ve 3. saatlerde (Tabloda belirtilen dozlarda), %51 (p<0.001), %64.6 (p<0.001), %88.7 (p<0.001) ve %59 (p<0.001), %77.8 (p<0.001), %84.3 (p<0.001) oranında analjezik etki oluşturmuştur. Bu analjezik aktivite diklofenak sodyum için sırası ile %46.3 (p<0.005), %58.3 (p<0.001), %81.1 (p<0.001) ve %51.5 (p<0.005), %67.4 (p<0.001), %82.4 (p<0.001) olarak bulunmuştur. Aspirinin analjezik etkisi prednizolon alanlarda %48 (p<0.002), %61 (p<0.001), %85.5 (p<0.001), adrenalin alanlarda %53 (p<0.01), %66.7 (p<0.001), %82.4 (p<0.001) olarak

ölçülmüştür. Nimesülid, prednizolon alan sıçanlarda %37 ($p<0.01$), %64.6 ($p<0.001$), %82.6 ($p<0.001$), adrenalin alan sıçanlarda %38.1 ($p<0.01$), %58.4 ($p<0.001$), %79.7 ($p<0.001$) oranında analjezi oluşturmuştur (Şekil 5 ve 6).



Şekil 5: İndometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülidin prednizolon alan adrenaletomili sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkileri. (n=6)



Şekil 6: İndometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülidin adrenalin alan adrenaletomili sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkileri. (n=6)

Tablo 3: İndometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülidin prednizolon ve adrenalin alan adrenaletomili sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkileri.

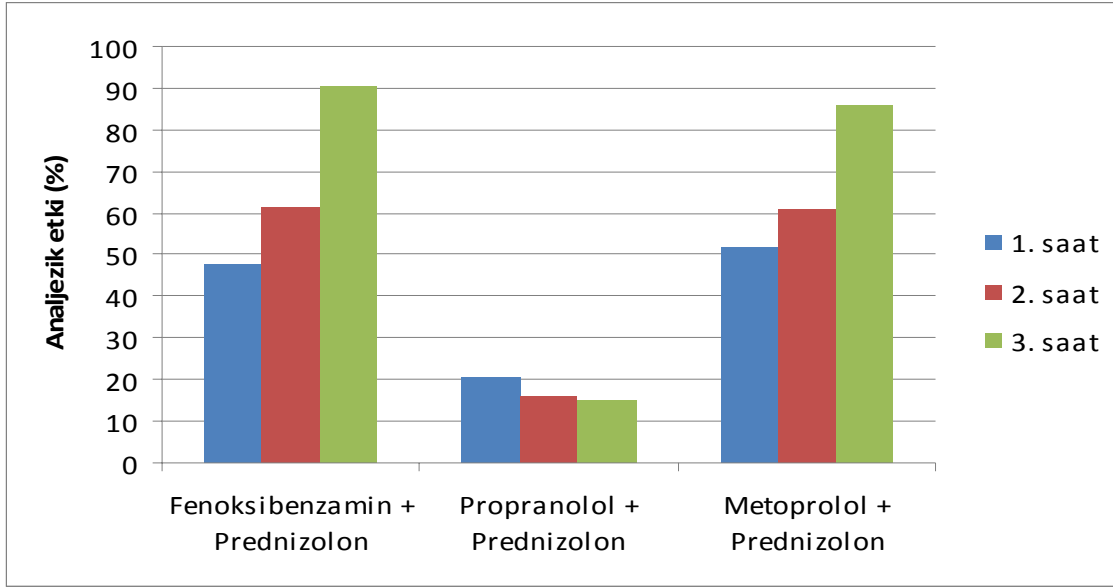
Gruplar	Ağrı Eşiği (gram)				Analjezik etki (%)		
	Karrageninden önce	Karrageninden sonra			Karrageninden sonra		
		1. saat	2. saat	3. saat	1. saat	2. saat	3. saat
Prednizolon (5 mg/kg) İndometazin (25 mg/kg)	31.2±2.9	24.6±3.0	26.0±3.0	29.3±2.8	51.0**	64.6**	88.7**
Adrenalin (100 µg/kg) İndometazin (25 mg/kg)	22.8±1.8	17.3±2.3	19.7±1.9	20.3±1.8	59**	77.8**	84.3**
Prednizolon (5 mg/kg) Diklofenak Na (25 mg/kg)	26.8±1.8	19.6±1.9	20.8±1.8	23.8±1.7	46.3*	58.3**	81.1**
Adrenalin (100 µg/kg) Diklofenak Na (25 mg/kg)	24.5±2.2	18.0±2.1	19.8±2.2	21.8±2.2	51.5*	67.4**	82.4**
Prednizolon (5 mg/kg) Aspirin (300 mg/kg)	21.3±1.3	13.8±2.7	15.7±0.9	19.0±1.7	48*	61**	85.5**
Adrenalin (100 µg/kg) Aspirin (300 mg/kg)	34.0±2.5	27.7±3.5	29.2±2.2	31.2±2.6	53*	66.7**	82.4**
Prednizolon (5 mg/kg) Nimesülid (100 mg/kg)	28.6±1.7	20.2±1.5	23.5±1.8	25.7±1.6	37*	64.6**	82.6**
Adrenalin (100 µg/kg) Nimesülid (100 mg/kg)	33.5±1.8	25.2±5.4	27.5±1.6	30.2±2.1	38.1*	58.4**	79.7**
Kontrol	21.8±1.9	8.3±1.6	7.3±0.8	5.0±0.6	-	-	-

* p<0.05 düzeyinde anlamlı. ** p<0.001 düzeyinde anlamlı. (n=6)

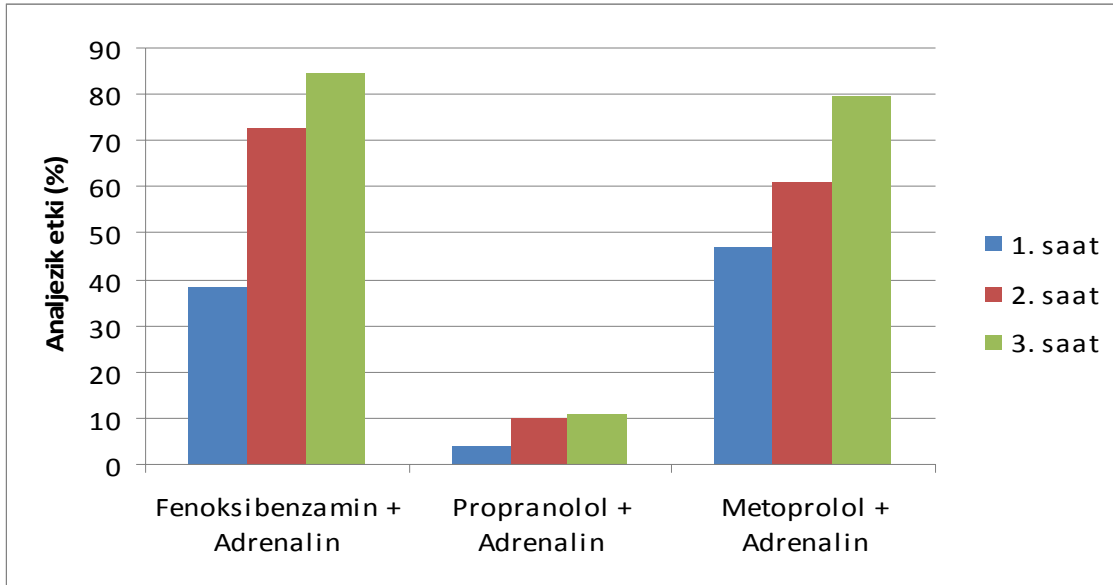
4.3. Prednizolon ve Adrenalinin, Fenoksibenzamin, Propranolol ve Metoprolol alan Adrenaletomili Sıçan Ayak Pençesinde Karrageninle Oluşturulan Ağrıya Etkileri

Tablo 4'ten görüldüğü gibi fenoksibenzamin ve metoprolol alan sıçanlarda prednizolonun analjezik aktivitesinde ölçülen tüm saatlerde (1., 2. ve 3. saatler) azalma

görülmezken, propranolol alan sıçanlarda analjezik aktivitesi (%20.8, %16.3 ve %15.3) anlamsız bulundu (Şekil 7). Adrenalinin de analjezik aktivitesi propranolol testinde (%4.2, %1.1 ve %11) anlamsız ve düşük bulundu. Fenoksibenzamin ve metoprolol alan sıçanlarda adrenalinin analjezik aktivitesinde azalma görülmedi (Şekil 8).



Şekil 7: Prednizolonun fenoksibenzamin, propranolol ve metoprolol alan adrenaletomili sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkisi. (n=6)



Şekil 8: Adrenalinin fenoksibenzamin, propranolol ve metoprolol alan adrenaletomili sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkisi. (n=6)

Tablo 4: Prednizolon ve adrenalinin fenoksibenzamin, propranolol ve metoprolol alan adrenalectomili sıçan ayak pençesinde karrageninle oluşturulan ağrıya etkileri

Gruplar	Ağrı Eşiği (gram)				Analjezik etki (%)		
	Karrageninden önce	Karrageninden sonra			Karrageninden sonra		
		1. saat	2. saat	3. saat	1. saat	2. saat	3. saat
Fenoksibenzamin (20 mg/kg) Prednisolon (5 mg/kg)	20±1.3	13.7±1.2	15.0±1.3	18.5±1.3	47.5*	61.3*	90.3**
Propranolol (40 mg/kg) Prednizolon (5 mg/kg)	19.8±1.7	10.3±0.9	9.0±0.7	6.7±1.6	20.8	16.3	15.3
Metoprolol (50 mg/kg) Prednisolon (5 mg/kg)	18.8±0.8	13.2±0.9	13.8±0.9	16.7±0.8	52*	61*	86**
Fenoksibenzamin (20 mg/kg) Adrenalin (100 µg/kg)	19.2±1.1	11.8±2.3	15.7±1.9	16.8±1.1	38.3**	72.9**	84.5**
Propranolol (40 mg/kg) Adrenalin (100 µg/kg)	21.3±1.3	9.8±1.2	9.7±0.7	7.5±1.08	4.2	10.1	11.0
Metoprolol (50 mg/kg) Adrenalin (100 µg/kg)	15.8±1.3	9.5±0.7	10.8±0.8	12.6±2.3	47*	61*	79.4**
Kontrol	20.7±1.5	8.7±0.9	7.8±0.8	5.2±0.5	-	-	-

* p<0.05 düzeyinde anlamlı. ** p<0.001 düzeyinde anlamlı. (n=6)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, indometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülidin (İDAN) analjezik etkilerinin böbreküstü bezi hormonlarına bağlı olup olmadığı araştırıldı ve analjezik etkide rolü tespit edilen hormonların, analjezik etki mekanizması reseptör düzeyinde incelendi. İDAN'ların analjezik etkilerini araştırmak için sıçanlarda karragenin pençe ağrı modeli kullanıldı.¹⁴²

Deneyimizin ilk serisinde, İDAN'ların adrenalektomisiz ve adrenalektomili sıçanlarda karrageninle oluşturulan pençe ağrısına etkileri araştırıldı. Bizim, İDAN'ların adrenalektomisiz sıçanlarda analjezik etkilerini tekrar araştırmamızın nedeni aynı mevsim, aynı gün ve aynı ortamda İDAN'ların adrenalektomisiz ve adrenalektomili sıçanlardaki analjezik etkisini karşılaştırmaktır. NSAİİ'lerin adrenalektomisiz sıçanlarda inflamasyona bağlı olarak gelişen ağrıyı anlamlı şekilde inhibe ettiği bilinmektedir.¹⁴³ Bilindiği gibi karragenin uygulaması hiperalejiye neden olan inflamatuvar bir cevap oluşturur; bu cevap, karragenin enjeksiyonundan yaklaşık 3 saat sonra pik yapar.¹⁴⁴ Bunun yanında bu deney modelinde 1. ve 3. saatler arasında PGE₂ seviyesinin dört kata kadar yükseldiği ve birkaç saat yüksek kaldığı bildirilmiştir.¹⁴⁵ Bu sonuçlara dayanarak, İDAN'ların analjezik etkileri dört saat boyunca ölçüldü ve İDAN'ların analjezik etki gücü 3. saatte en yüksek olarak bulundu. Deney sonuçlarımız, adrenalektomisiz ve adrenalektomili sıçanlarda İDAN'ların analjezik etkinlikleri arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir fark olduğunu ortaya koymuştur. İDAN'ların adrenalektomili hayvanlarda analjezik etkilerinin kaybolması bu ilaçların analjezik etki mekanizmalarında Böbreküstü bezi hormonlarının rolünün olduğuna işaret etmektedir. Bundan önceki bir çalışmamızda da Böbreküstü bezi hormonlarının, NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etki mekanizmasında rolünün olduğunu göstermiştik.²¹

Yaşlı sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da adrenalektominin hiperaljezi sıklığını ve pençe ödemi artırdığı bildirilmiştir.¹⁴⁶ Hipofizo-adrenokortikal sistemin, cerrahi veya fonksiyonel blokajının soğuk stres veya elektrik şoku ile indüklenen analjeziyi etkilediği rapor edilmiştir.¹⁴⁷⁻¹⁵¹ Örneğin Filaretov ve arkadaşları¹⁵¹ hipofizo-adrenokortikal sistemin fonksiyonel blokajının elektrik şok stresi ile indüklenen analjeziyi azalttığını ve bu azalmanın plazma kortikosteron seviyelerindeki azalma ile paralellik gösterdiğini göstermişlerdir. Benzer şekilde adrenalektomi ile ağrı cevabının değiştiğini gösteren birçok literatür mevcuttur.^{152,153} Bizim sonuçlarımız ve literatürden elde edilen bu veriler birbirini desteklemektedir.

Sıçan pençesinde karrageninle indüklenen inflamasyon, ödem ve hiperaljezi oluşumunu gösteren klasik bir modeldir ve baskın bir prostaglandin E_2 (PGE_2) cevabı oluşturur.^{28,154} Esas olarak doku hasarı nosiseptif maddelerin nöronal salımına neden olur. Bu hasarlı bölgede inflamatuvar mediyatörler, yüksek oranda salgılanır ve bu mediyatörler periferik uyarılabilirliği artırıp, sinir hücrelerini aktive ederek ağrı hissinin artmasına neden olurlar.¹⁵⁵ Bradikinin, serotonin, histamin ve ATP'nin yanı sıra prostaglandinler de (özellikle de PGE_2) bu inflamatuvar cevabın bir parçasıdır ve periferdeki ağrı duyarlılığının artmasına katkıda bulunurlar.¹⁵⁶ PG arasıdonik asit yolağı ürünleridir ve siklooksijenaz (COX) enzimi tarafından üretilirler.¹ PG C-fiber polimodal reseptörlerin uyarılma eşiklerini düşürerek ağrı reseptörlerinin mekanik ve kimyasal uyaranlara karşı duyarlılığını artırır.⁵ Hasarlı bölgedeki ağrı reseptörlerinin duyarlılığının artırılmasında, inflamasyonun rolü bilinmektedir ve genellikle COX inhibisyonunun derecesi ile NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etkileri arasında anlamlı bir paralellik mevcuttur.⁵ Aynı zamanda NSAİİ'ler spinal korddaki dorsal boynuz hücrelerini etkileyerek periferik inflamasyona cevap olarak gelişen hiperaljeziyi azaltır

veya ağrı eşiğini artırırılar.¹⁵⁷ COX enziminin, COX-1, COX-2 ve COX-3 izoformlarının olduğu bilinmektedir: COX-1, normal yapıdaki hücre ve dokuların çoğunda aktif olarak bulunur. COX-2 ise, dokularda proinflamatuvar ajanlar tarafından indüklenir.¹⁵⁸ Bu bilgiler, COX-2'nin periferik dokularda ağrı duyarlılığını artırdığını gösterir.¹⁵⁹

Narkotik olmayan analjeziklerin, antiinflamatuvar ve analjezik etkilerini açıklamakta en çok kabul gören mekanizma COX-enzimine bağlı olarak oluşan PG sentezinin inhibisyonudur.¹⁶⁰ NSAİİ'ler, siklooksijenaz izoenzimlerini bloke ederek analjezi oluştururlar. İnflamasyon esnasında periferik sinir uçlarında, immun hücrelerde hiperaljezik ve pro-inflamatuvar PGE₂ sentezinde iştirak eden COX-2 izoenziminin miktarı artar: bu noktada NSAİİ'ler COX-2 sentezini inhibe ederek PGE₂'nin salınımını azaltırlar.¹⁶¹ Ancak, NSAİİ'lerin analjezik etkilerini açıklamak için L-arginin-nitrik oksit yolağı veya serotonerjik sistem gibi başka mekanizmalar da öne sürülmüştür.^{162,163} Yine NSAİİ'lerin analjezik etki mekanizmasında opioderjik sistemin rolünü savunan literatürler de mevcuttur.¹⁶⁴ Bizim çalışmamız yukarıda bahsedilen mekanizmalardan farklı olarak Böbreküstü bezi hormonlarının ve adrenerjik sistem reseptörlerinin, NSAİİ'lerin analjezik etki mekanizmasındaki rolünü araştırmıştır.

Deneyimizin ikinci serisinde, İDAN'ların analjezik etkisinin kortizol (sıçanlarda kortikosteron) ve adrenaline bağlı olup olmadığı araştırıldı. Tüm deney serilerimizde, kortizol yerine prednizolon kullanıldı. Bu deneyde, prednizolon ve adrenalin verilen adrenaletomili sıçanlarda İDAN'ların karrageninle indüklenen pençe ağrısına etkileri test edildi. Test sonuçlarımız, İDAN'ların analjezik etkisinin adrenaletomi ile kaybolduğu halde, ekzojen olarak prednizolon ve adrenalin verilen adrenaletomili sıçanlarda, İDAN'ların pençe ağrısını anlamlı bir şekilde azalttığını gösterdi. Bu

sonuçlar Böbreküstü bezi kaynaklı bu iki hormonun da İDAN'ların analjezik etki mekanizmalarında rollerinin olduğunu göstermektedir.

Adrenalin, adrenal medulladan dolaşım sistemine salıverilen majör üründür. Adrenal medulladan salgılanan tüm katekolaminlerin %80'ini adrenalin oluşturur.¹⁶⁵ Adrenalinin analjezik etkilerdeki rolünü bildiren literatürler mevcuttur.^{166,167} Adrenalin genellikle lokal anesteziklerin etki süresini artırmak amacıyla kullanılmaktadır.¹⁶⁷ Ancak intratekal olarak uygulanan adrenalinin lokal anestezi olmadan tek başına analjezik etki oluşturduğu bildirilmiştir.^{168,169} Ağrı duyarlılığının düzenlenmesinde endojen ağrı inhibitör sistemleri olan inisiyör noradrenalin, serotonin, β -endorfin ve dinorfin gibi endojen opioidler rol oynamaktadır. Noradrenalinin, spinal kordaki antinosiseptif etkilerini gösteren birçok kanıt olmasına rağmen, bu maddenin etki mekanizmasını araştırmaya yönelik metotların yetersizliği nedeniyle analjezik etki mekanizması uzun süre aydınlatılamamıştır.¹⁷⁰ Noradrenalin, antinosiseptif etkisini sadece direk membran hiperpolarizasyonu ile değil, aynı zamanda inhibitör transmitter salınımını artırarak ve eksitator nörotransmitter salınımını azaltarak da ortaya koyar.^{170,171} Noradrenalinin bu presinaptik etkilerini araştırmak için yapılan bir çalışmada, hem noradrenalinin hem de serotoninin A δ and C afferent fiberlerinde membran hiperpolarizasyonuna neden olduğu, yine noradrenalinin primer A δ ve C afferent fiberlerinde presinaptik olarak, eksitator nörotransmitter salınımını azalttığı ve GABA ve glisin gibi inhibitör nörotransmitterlerin salınımını artırdığı bildirilmiştir.^{170,172} Literatürden elde edilen bu bilgiler adrenalinin analjezik etkilerini desteklemektedir.

Adrenal medulla, vücutta katekolaminlerin en bol bulunduğu kaynaklardan biridir ve glukokortikoidler adrenal korteksten salgılanan diğer bir hormon türüdür.¹⁷³

Bilindiği gibi glukokortikoidler inflamasyon mediyatörlerinin sentezini inhibe ederek ve pro-inflamatuvar sitokinlerin genini baskılayarak antiinflamatuvar etki oluştururlar.¹⁷⁴ Bilateral adrenalectomi ile glukokortikoid sentezi tamamen ortadan kalkar ve negatif feedback mekanizmasının uyarılmasının sonucu olarak kanda adrenokortikotropik hormon (ACTH) seviyeleri artar.¹⁷⁵ Adrenalectomili hayvanlarda, kortikotropin salıverici hormon (CRH) sentez ve salgısının artması da doğaldır. CRH'ın, makrofajlardan pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini stimüle ederek inflamasyon oluşturduğu ve bu inflamasyonun CRH reseptör inhibitörü antalarminle inhibe edildiği rapor edilmiştir.¹⁷⁶ Bu da adrenalectominin, hem inflamasyon ve hem de inflamasyona paralel olarak ağrı artışına yol açtığını göstermektedir. Sutton ve arkadaşları, stresle indüklenen analjezinin adrenalectomi ile arttığını ve sempatik sistem blokajının stresle indüklenen analjeziyi azaltmadığını göstermişlerdir.¹⁵⁰ Bu çalışmada, adrenomedullar maddelerden ziyade, bazal kortikosteron seviyesinin analjezi oluşumunda önemli olduğuna dikkat çekmişlerdir. Filaretov ve arkadaşları, kimyasal olarak adrenalectomi yapılmış sıçanlarda, elektrik şok stresi ile indüklenen analjezi ile kortikosteron seviyeleri arasında paralellik olduğunu rapor etmişlerdir.¹⁵¹ Bu veriler NSAİİ'lerin analjezik etki mekanizmasında adrenalin ve kortizolün rolünü desteklemektedir.

Deneyimizin üçüncü serisinde, prednizolon ve adrenalinin, adrenerjik α ve β reseptörler üzerinden analjezik etki oluşturup oluşturmadığı incelendi. Deney sonuçlarımız, prednizolon ve adrenalinin fenoksibenzamin alan sıçan gruplarında karrageninle indüklenen pençe ağrısını anlamlı bir şekilde önlediğini ortaya koydu. Bu sonuçlara dayanarak, adrenalin ve prednizolonun analjezik etkisinin α -1 ve α -2 reseptörler üzerinden olmadığını söyleyebiliriz. Bilindiği gibi, fenoksibenzamin hem α -1 hem de α -2 adrenerjik reseptörleri geri dönüşümsüz olarak bloke eden bir ilaçtır.¹⁷⁷ α -

adrenerjik reseptör aktivasyonunun, araşidonik asit metabolizmasının stimülasyonuna ve eikazonoid oluşumunun artmasına yol açtığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.¹⁷⁸ α -1 adrenerjik reseptör blokörü olan fentolaminin karragenin inflamasyonunu önlemesi¹⁷⁹, bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Hayvanlarda yapılan akut ve kronik ağrı modellerinde, α -2 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonunun güçlü bir analjezik etki oluşturduğunu iddia eden çalışmalar mevcuttur.^{180,181} Yapılan çalışmalar α -2 adrenerjik reseptörlerin spinal analjeziyi düzenlediğini ve adrenerjik ve opioderjik sistem arasında bir sinerji olduğunu göstermekte ve bu sinerjik etkinin klinik olarak ağrı tedavisinde kullanışlı olabileceğini iddia etmektedir.^{182,183} α -2 adrenerjik reseptörlerin düzenlediği bu antinosiseptif etkinin, inflamasyon gibi patolojik bir durum varlığında daha da güçlü olduğu bildirilmiştir.¹⁸³ α -2 adrenerjik reseptör agonistleri, nöropatik ağrı gibi çeşitli ağrı tiplerinden şikâyet eden hastaların tedavisinde klinik olarak kullanılmaktadır. Vazokonstriktör etkisi olmayan bir α -2 adrenerjik agonist olan klonidin analjezinin süresini uzatmaktadır.¹⁸⁴ Ancak bizim çalışmamızda adrenalin ve prednizolonun analjezik etki mekanizmasında α -1 ve α -2 adrenerjik reseptörlerin rolü olmadığı gösterilmiştir.

Aynı deney serisinde, prednizolon ve adrenalinin analjezik etkilerinin β adrenerjik reseptörler üzerinden olup olmadığı araştırıldı. Bu araştırma prednizolon ve adrenalinin β -2 adrenerjik reseptörler üzerinden analjezik etki oluşturduklarını gösterdi. Hem prednizolonun hem de adrenalinin metoprolol verilen adrenalektomili sıçanlarda karrageninle indüklenen pençe ağrısını önlerken, propranolol verilenlerde önleyememesi bu sonuca varmamıza neden oldu. Metoprololün β -1 adrenerjik reseptörlerin selektif blokörü, propranololün ise β -1 ve β -2 reseptörlerin non-selektif blokörü olduğu bilinmektedir.¹³² Bilindiği gibi, inflamasyonlu dokularda ağrının şiddeti

ile inflamasyonun şiddeti paralellik göstermektedir.⁵ Katekolaminlerin, inflamasyonlu bölgede immun hücrelerin fonksiyonlarını baskıladığına ve bu etkilerinin β -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu sonucu olduğuna dair kanıtlar mevcuttur; lenfositlerin nörepinefrine bağlanan reseptörleri olduğu ve bu bağlanmanın sonucunda, immun hücre aktivitesinin seviyesini düzenleyen hücre içi sinyal yollarının aktive olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda kapsaisin antiinflamatuvar etkilerinin sistemik olarak verilen bir β -adrenerjik reseptör antagonisti tarafından bloke edilmesi şaşırtıcı olmamıştır.¹⁸⁵ Yine deneysel olarak indüklenmiş bir üretra inflamasyonunda, yüksek doz epinefrinin antiinflamatuvar etkili olduğu bulunmuştur.¹⁸⁶ Bir başka çalışmada, adrenerjik ajanların immun cevabı (TNF- α üretimini) inflamatuvar immun hücreler üzerinde bulunan β -adrenerjik reseptörleri direk aktive ederek baskıladığı bildirilmiştir.¹⁸⁷ Adrenalektomili sıçanlarda, prednizolonun güçlü antiinflamatuvar etki oluşturduğu, propranolol verilenlerde ise antiinflamatuvar etkisinin anlamlı azaldığı gösterilmiştir; bu çalışmada bir glukokortikoid olan prednizolonun, adrenaline yokluğunda (adrenalektomili sıçanlarda) daha güçlü antiinflamatuvar aktiviteyi, β -1 adrenerjik reseptörleri etkilemeksizin, β -2 adrenerjik reseptörler üzerinden oluşturduğu saptanmıştır.²¹ Yine bir başka çalışmada, NSAİİ'lerin adrenaline düzeyini düşürerek antiinflamatuvar etki oluşturduğu rapor edilmiştir.¹⁸⁸ Prednizolonun adrenaline varlığında adrenerjik reseptörleri etkilemediği, yokluğunda ise bu reseptörleri adrenaline göre daha güçlü uyardığı savunulmuştur.¹⁸⁹ Bu çalışmalar, endojen adrenaline varlığında, β -2 adrenerjik reseptörlerin sadece adrenaline, yokluğunda ve/veya azaldığında ise prednizolonla (glukokortikoid) uyarıldığını gösterir, ve β -2 adrenerjik reseptörlerin prednizolonla uyarılmasının (adrenaline kıyasla) daha etkili ve daha verimli olduğunu ortaya koyar. Çalışmamızdan ve literatürden edinilen bu bilgiler β -2

adrenerjik reseptörlerin ağrı oluşumunda rol aldığını ve bu reseptörlerin uyarılmasının analjezik etkiye yol açtığını göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmamızda kullanılan indometazin, diklofenak sodyum, aspirin ve nimesülidin analjezik etki mekanizmasında adrenalin ve prednizolonun rolü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca prednizolon ve adrenalinin β -2 adrenerjik reseptörler üzerinden analjezik etki oluşturdıkları saptanmıştır. Bu da adı geçen NSAİİ'lerin analjezik etki mekanizmasında β -2 adrenerjik reseptörlerin indirekt rol aldığını ortaya koymuştur.

6. KAYNAKLAR

1. Suleyman H, Demircan B, Karagoz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep.* 2007;59:247-58.
2. Thompson PW, Tee L, McBride J, Quincey D, Liddiard GS. Long-term NSAID use in primary care: changes over a decade and NICE risk factors for gastrointestinal adverse events. *Rheumatology.* 2005;44:1308-10.
3. Gibson T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs--another look. *Br J Rheumatol.* 1988;27:87-90.
4. Amadio P, Jr., Cummings DM, Amadio P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Tailoring therapy to achieve results and avoid toxicity. *Postgrad Med.* 1993;93:73-6, 9-81.
5. Burke A, Smyth E, Fitz Gerald GA. Analgesic-antipyretic agents: Pharmacotherapy of gout. In: Brunton LL, editor. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* 11th Edition. New-York, Mc Graw-Hill, 2006. p. 671 -717.
6. Kullich WC, Niksic F, Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: A pilot clinical study. *Int J Clin Pract.* 2002;24-9.
7. Dallegrì F, Bertolotto M, Ottonello L. A review of the emerging profile of the anti-inflammatory drug oxaprozin. *Expert Opin Pharmacol.* 2005;6:777-85.
8. Bevilacqua M, Vago T, Baldi G, Renesto E, Dallegrì F, Norbiato G. Nimesulide Decreases Superoxide Production by Inhibiting Phosphodiesterase Type-IV. *Eur J Pharm-Molec Ph.* 1994;268:415-23.
9. Tool ATJ, Verhoeven AJ. Inhibition of the Production of Platelet-Activating-Factor and of Leukotriene B-4 in Activated Neutrophils by Nimesulide Due to an Elevation of

- Intracellular Cyclic Adenosine-Monophosphate. *Arzneimittel-Forsch.* 1995;45-2:1110-4.
10. Le Filliatre G, Sayah S, Latournerie V, Renaud JF, Finet M, Hanf R. Cyclooxygenase and lipoxygenase pathways in mast cell dependent-neurogenic inflammation induced by electrical stimulation of the rat saphenous nerve. *Brit J Pharmacol.* 2001;132:1581-9.
 11. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal antiinflammatory drug. *Curr Med Chem.* 2008;15:278-83.
 12. Katzung B, editor. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, & Drugs Used in Gout. Basic and clinical pharmacology.* 9th Edition. New York, Lange, McGraw-Hil 2004. p. 806-49.
 13. Moreau ME, Garbacki N, Molinaro G, Brown NJ, Marceau F, Adam A. The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets. *J Pharmacol Sci.* 2005;99:6-38.
 14. Dray A, Perkins M. Bradykinin and Inflammatory Pain. *Trends Neurosci.* 1993;16:99-104.
 15. Melli M, Kayaalp SO. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar. In: Kayaalp SO, editor. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* 11. Baskı, Ankara, Hacettepe-Taş, 2005. p. 837-70.
 16. Svensson CI, Yaksh TL. The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. *Annu Rev Pharmacol.* 2002;42:553-83.
 17. Vane JR. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-Like Drugs. *Nature-New Biol.* 1971;231:232-5.

18. Khodorova A, Montmayeur JP, Strichartz G. Endothelin receptors and pain. *J Pain*. 2009;10:4-28.
19. Suleyman H, Demirezer LO, Kuruuzum A, Banoglu ZN, Gocer F, Ozbakir G, Gepdiremen A. Antiinflammatory effect of the aqueous extract from *Rumex patientia* L-roots. *J Ethnopharmacol*. 1999;65:141-8.
20. Suleyman H, Halici Z, Hacimuftuoglu A, Gocer F. Role of adrenal gland hormones in antiinflammatory effect of calcium channel blockers. *Pharmacol Rep*. 2006;58:692-9.
21. Suleyman H, Halici Z, Cadirci E, Hacimuftuoglu A, Bilen H. Indirect role of beta(2)-adrenergic receptors in the mechanism of anti-inflammatory action of NSAIDS. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59:661-72.
22. Janssen SA. Negative affect and sensitization to pain. *Scand J Psychol*. 2002;43:131-7.
23. Uyar M, Eyigor C. Non-opioid and opioid medication in neuropathic pain. *Agri*. 2008;20:6-16.
24. Martin TJ, Ewan E. Chronic pain alters drug self-administration: implications for addiction and pain mechanisms. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2008;16:357-66.
25. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:23-36.
26. Dogrul A, Uzbay, T. Ağrının fizyopatolojisi ve tedavisi. *Sendrom*. 1996;8:65-76.
27. Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics. In: Brunton LL, editor. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th Edition. New-York, Mc Graw-Hill, 2006. p. 547-90.
28. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion Molecules and Inflammatory Injury. *Faseb J*. 1994;8:504-12.

29. Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O. Endothelial-leucocyte adhesion molecules in human disease. *Annu Rev Med.* 1994;45:361-78.
30. Maslinska D, Gajewski M. Some aspects of the inflammatory process. *Folia Neuropathol.* 1998;36:199-204.
31. Moncada S, Ferreira SH, Vane JR. Prostaglandins, Aspirin-Like Drugs and Edema of Inflammation. *Nature.* 1973;246:217-8.
32. Kayaalp SO, Tuncer M. Histamin ve Antihistaminikler In: Kayaalp SO, editor. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* 11. Baskı, Ankara, Hacettepe-Taş, 2005. p. 1239-55.
33. Tuncer M. Serotonin agonist ve antagonistleri. In: Kayaalp SO, editor. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* 11. Baskı, Ankara, Hacettepe-Taş, 2005. p. 1256-64.
34. Maleki N, Nayebe AM, Garjani A. Effects of central and peripheral depletion of serotonergic system on carrageenan-induced paw oedema. *Int Immunopharmacol.* 2005;5:1723-30.
35. Guyton AC, Hall JE. *Text Book of Medical Physiology.* Çeviri: Arslan A. Tıbbi Fizyoloji. 9. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 1996.
36. Sharma JN, Buchanan WW. Pathogenic Responses of Bradykinin System in Chronic Inflammatory Rheumatoid Disease. *Exp Toxicol Pathol.* 1994;46:421-33.
37. Hall JM. Bradykinin receptors: pharmacological properties and biological roles. *Pharmacol Ther.* 1992;56:131-90.
38. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Poole S. Bradykinin initiates cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol.* 1993;110:1227-31.

39. Bileviciute I, Lundeberg T, Ekblom A, Theodorsson E. Bilateral Changes of Substance-P-Like, Neurokinin-a-Like, Calcitonin Gene-Related Peptide-Like and Neuropeptide-Y-Like Immunoreactivity in Rat Knee-Joint Synovial-Fluid during Acute Monoarthritis. *Neuroscience Letters*. 1993;153:37-40.
40. Ogonowski AA, May SW, Moore AB, Barrett LT, O'Bryant CL, Pollock SH. Antiinflammatory and Analgesic Activity of an Inhibitor of Neuropeptide Amidation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;280:846-53.
41. Garcia-Pastor P, Randazzo A, Gomez-Paloma L, Alcaraz MJ, Paya M. Effects of petrosaspongiolide M, a novel phospholipase A2 inhibitor, on acute and chronic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289:166-72.
42. Griswold DE, Adams JL. Constitutive cyclooxygenase (COX-1) and inducible cyclooxygenase (COX-2): rationale for selective inhibition and progress to date. *Med Res Rev*. 1996;16:181-206.
43. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of aspirin-like drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;26:2-10.
44. Fung HB, Kirschenbaum HL. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors for the treatment of arthritis. *Clinical Therapeutics*. 1999;21:1131-57.
45. Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Res*. 2000;2:379-85.
46. Malmsten CL. Prostaglandins, thromboxanes, and leukotrienes in inflammation. *Am J Med*. 1986;80:11-7.
47. Bhattacharjee P, Hammond B, Salmon JA, Stepney R, Eakins KE. Chemotactic response to some arachidonic acid lipoxygenase products in the rabbit eye. *Eur J Pharmacol*. 1981;73:21-8.

48. Montrucchio G, Alloatti G, Camussi G. Role of platelet-activating factor in cardiovascular pathophysiology. *Physiol Rev.* 2000;80:1669-99.
49. Honda Z, Ishii S, Shimizu T. Platelet-activating factor receptor. *J Biochem.* 2002;131:773-9.
50. Davies MG, Fulton GJ, Hagen PO. Clinical biology of nitric oxide. *Br J Surg.* 1995;82:1598-610.
51. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43:109-42.
52. Kuyumcu A, Duzgun AP, Ozmen MM, Besler HT. The role of nitric oxide in trauma and infection. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2004;10:149-59.
53. Takeuchi A, Kobayashi K, Yukiya Y, Chihara T, Matsuta K, Hashimoto A. Role of protease--protease-inhibitor complexes in inflammation. *Int J Tissue React.* 1984;6:1-8.
54. Co DO, Hogan LH, Il-Kim S, Sandor M. T cell contributions to the different phases of granuloma formation. *Immunol Lett.* 2004;92:135-42.
55. Mielke ME, Peters C, Hahn H. Cytokines in the induction and expression of T-cell-mediated granuloma formation and protection in the murine model of listeriosis. *Immunol Rev.* 1997;158:79-93.
56. Stevens RA. Neuraxial blocks. In: Brown DL, editor. *Regional anesthesia and Analgesia.* 1st Edition, Philadelphia, WB Saunders, 1996. p. 319-56.
57. Katzung B, editor. *Drugs That Act in the Central Nervous System: Opioid Analgesics & Antagonists.* Basic and clinical pharmacology. 9th Edition, New York, Lange, McGraw-Hil, 2004. p. 489-507.
58. Süzer Ö. Süzer Farmakoloji. İstanbul, Klinisyen Tıp Kitabevleri, 2005.

59. Veering B, Strichartz GR. Local Anesthetics. In: Brown DL, editor. Regional Anesthesia and Analgesia. 1st Edition, Philadelphia, WB Saunders, 1996. p. 188-207.
60. Wolf AR, Valley RD, Fear DW, Roy WL, Lerman J. Bupivacaine for caudal analgesia in infants and children: the optimal effective concentration. *Anesthesiology*. 1988;69:102-6.
61. Da Conceicao MJ, Coelho L. Caudal anaesthesia with 0.375% ropivacaine or 0.375% bupivacaine in paediatric patients. *Br J Anaesth*. 1998;80:507-8.
62. Wang Y, Van Bockstaele EJ, Liu-Chen LY. In vivo trafficking of endogenous opioid receptors. *Life Sci*. 2008;83:693-9.
63. Ready LB. Acute Perioperative Pain. In: Miller RO, editor. *Anesthesia*. 5th Edition. Livingstone, Churchill, 2000. p. 2323-50.
64. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:11693-7.
65. Livingston A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2000;30:773-81.
66. Vane J, Botting R. Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Faseb J*. 1987;1:89-96.
67. Shinde UA, Phadke AS, Nair AM, Mungantiwar AA, Dikshit VJ, Saraf MN. Membrane stabilizing activity - a possible mechanism of action for the anti-inflammatory activity of Cedrus deodara wood oil. *Fitoterapia*. 1999;70:251-7.
68. Mccord JM, Roy RS. The Patho-Physiology of Superoxide - Roles in Inflammation and Ischemia. *Can J Physiol Pharm*. 1982;60:1346-52.

69. Abramson SB, Weissmann G. The Mechanisms of Action of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1-9.
70. Brooks PM, Day RO. Drug-Therapy - Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs - Differences and Similarities. *New Engl J Med.* 1991;324:1716-25.
71. Karaaslan Y. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaclar. *Ilac ve Tedavi Dergisi.* 1993;6:531-7.
72. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Geis GS. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:1095-105.
73. Clyman RI, Hardy P, Waleh N, Chen YQ, Mauray F, Fouron JC, Chemtob S. Cyclooxygenase-2 plays a significant role in regulating the tone of the fetal lamb ductus arteriosus. *Am J Physiol.* 1999;276:913-21.
74. Roberts LJ, 2nd, Oates JA. Biochemical diagnosis of systemic mast cell disorders. *J Invest Dermatol.* 1991;96:19-24.
75. Brenner DE, Harvey HA, Lipton A, Demers L. A study of prostaglandin E2, parathormone, and response to indomethacin in patients with hypercalcemia of malignancy. *Cancer.* 1982;49:556-61.
76. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW, Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med.* 1991;325:1593-6.
77. Ruiz JG, Lowenthal DT. NSAIDS and nephrotoxicity in the elderly. *Geriatr Nephrol Urol.* 1997;7:51-7.

78. Basivireddy J, Jacob M, Pulimood AB, Balasubramanian KA. Indomethacin-induced renal damage: role of oxygen free radicals. *Biochem Pharmacol.* 2004;67:587-99.
79. Henry D. Assessing the benefits and risks of drugs. The example of NSAIDs. *Aust Fam Physician.* 1990;19:378-83.
80. Bort R, Ponsoda X, Jover R, Gomez-Lechon MJ, Castell JV. Diclofenac toxicity to hepatocytes: a role for drug metabolism in cell toxicity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;288:65-72.
81. Pinsky PF, Hurwitz ES, Schonberger LB, Gunn WJ. Reye's syndrome and aspirin. Evidence for a dose-response effect. *JAMA.* 1988;260:657-61.
82. Matthieu L, Meuleman L, Van Hecke E, Blondeel A, Dezfoulan B, Constandt L, Goossens A. Contact and photocontact allergy to ketoprofen. The Belgian experience. *Contact Dermatitis.* 2004;50:238-41.
83. O'Brien WM. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Diclofenac compared with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1986;80:70-80.
84. Clinch D, Waller DG. Maximizing Safety When Prescribing Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Irish Med J.* 1989;82:172-7.
85. Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol.* 2002;89:18-25.
86. Rainsford KD, Skerry TM, Chindemi P, Delaney K. Effects of the NSAIDs meloxicam and indomethacin on cartilage proteoglycan synthesis and joint responses to calcium pyrophosphate crystals in dogs. *Vet Res Commun.* 1999;23:101-13.

87. Halıcı Z. Amlodipin, lasidipin ve nikardipinin intakt ve adrenaletomili sıçanlarda karrageninle oluşturulan inflamasyona etkileri. Tıpta Uzmanlık Tezi. Erzurum; 2005.
88. Davies NM, Jamali F. COX-2 selective inhibitors cardiac toxicity: getting to the heart of the matter. *J Pharm Pharm Sci.* 2004;7:332-6.
89. Weissmann G, Montesinos MC, Pillinger M, Cronstein BN. Non-prostaglandin effects of aspirin III and salicylate: inhibition of integrin-dependent human neutrophil aggregation and inflammation in COX 2- and NF kappa B (P105)-knockout mice. *Adv Exp Med Biol.* 2002;507:571-7.
90. Loux JJ, DePalma PD, Yankell SL. Antipyretic testing of aspirin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1972;22:672-5.
91. Meade TW, Roderick PJ, Brennan PJ, Wilkes HC, Kelleher CC. Extra-cranial bleeding and other symptoms due to low dose aspirin and low intensity oral anticoagulation. *Thromb Haemost.* 1992;68:1-6.
92. Shpitz B, Klein E, Buklan G, Neufeld D, Nissan A, Freund HR, Grankin M, Bernheim J. Suppressive effect of aspirin on aberrant crypt foci in patients with colorectal cancer. *Gut.* 2003;52:1598-601.
93. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician.* 2009;12:269-80.
94. Amadio P, Jr. Peripherally acting analgesics. *Am J Med.* 1984;77:17-26.
95. Kearns GL, Leeder JS, Wasserman GS. Acetaminophen overdose with therapeutic intent. *J Pediatr.* 1998;132:5-8.
96. Lorenzetti BB, Ferreira SH. Mode of analgesic action of dipyron: direct antagonism of inflammatory hyperalgesia. *Eur J Pharmacol.* 1985;114:375-81.

97. Gallego-Sandín S, Novalbos J, Rosado A, Gisbert JP, Gálvez-Múgica MA, García AG, Pajares JM, Abad-Santos F. Effect of ibuprofen on cyclooxygenase and nitric oxide synthase of gastric mucosa: correlation with endoscopic lesions and adverse reactions. *Dig Dis Sci.* 2004;49:1538-44.
98. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):CD003481.
99. Herrero JF, Parrado A, Cervero F. Central and peripheral actions of the NSAID ketoprofen on spinal cord nociceptive reflexes. *Neuropharmacology.* 1997;36:1425-31.
100. Walker JS, Sheather-Reid RB, Carmody JJ, Vial JH, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: support for the concept of "responders" and "nonresponders". *Arthritis Rheum.* 1997;40:1944-54.
101. Andreassen KH, Eldrup, J., Hansen, R.I., Oster, S. Tiaprofenic acid-induced cystitis--three cases and a literature review. *Scand J Urol Nephrol.* 1999;33:408-10.
102. Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, Hubbard RC, Talwalker S, Schwartz BD, Isakson PC, Geis GS. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1591-602.
103. Melarange R, Gentry C, O'Connell C, Blower PR, Neil C, Kelvin AS, Toseland CD. Antiinflammatory and gastrointestinal effects of nabumetone or its active metabolite, 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6MNA). Comparative studies with indomethacin. *Dig Dis Sci.* 1992;37:1847-52.

104. Suleyman H, Yildirim D, Aslan A, Gocer F, Gepdiremen A, Guvenalp Z. An investigation of the antiinflammatory effects of an extract from *Cladonia rangiformis* HOFFM. *Biol Pharm Bull.* 2002;25:10-3.
105. Simon LS, Mills JA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (second of two parts). *N Engl J Med.* 1980;302:1237-43.
106. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1996;102:9-21.
107. Schattenkirchner M. Meloxicam: a selective COX-2 inhibitor non-steroidal anti-inflammatory drug. *Expert Opin Investig Drugs.* 1997;6:321-34.
108. Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumelou E, Bégaud B, Dequeker J, Isomäki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S.. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol.* 1998;37:937-45.
109. Vago T, Bevilacqua M, Norbiato G. Effect of nimesulide action time dependence on selectivity towards prostaglandin G/H synthase/cyclooxygenase activity. *Arzneimittelforschung.* 1995;45:1096-8.
110. Zheng SX, Mouithys-Mickalad A, Deby-Dupont GP, Deby CM, Maroulis AP, Labasse AH, Lamy ML, Crielaard JM, Reginster JY, Henrotin YE. In vitro study of the antioxidant properties of nimesulide and 4-OH nimesulide: effects on HRP- and luminol-dependent chemiluminescence produced by human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartil.* 2000;8:419-25.

111. Candelario-Jalil E, Ajamieh HH, Sam S, Martinez G, Leon Fernandez OS. Nimesulide limits kainate-induced oxidative damage in the rat hippocampus. *Eur J Pharmacol.* 2000;390:295-8.
112. Kataoka H, Horie Y, Koyama R, Nakatsugi S, Furukawa M. Interaction between NSAIDs and steroid in rat stomach: safety of nimesulide as a preferential COX-2 inhibitor in the stomach. *Dig Dis Sci.* 2000;45:1366-75.
113. Herrero JF, Romero-Sandoval EA, Gaitan G, Mazario J. Antinociception and the new COX inhibitors: research approaches and clinical perspectives. *CNS Drug Rev.* 2003;9:227-52.
114. MengleGaw L, Hubbard RC, Karim A, Yu SS, Talwalker S, Isakson PC, Geis GS, Schwartz BD. A study of the platelet effects of SC-58635, a novel COX-2-selective inhibitor. *Arthritis Rheum.* 1997;40:374-374.
115. Kawamori T, Rao CV, Seibert K, Reddy BS. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 1998;58:409-12.
116. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology.* 1997;48:626-32.
117. Hocherl K, Endemann D, Kammerl MC, Grobecker HF, Kurtz A. Cyclooxygenase-2 inhibition increases blood pressure in rats. *Brit J Pharmacol.* 2002;136:1117-26.
118. FitzGerald GA, Cheng Y, Austin S. COX-2 inhibitors and the cardiovascular system. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:31-6.
119. Shinmura K, Tang XL, Wang Y, Xuan YT, Liu SQ, Takano H, Bhatnagar A, Bolli R. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of

ischemic preconditioning in conscious rabbits. *P Natl Acad Sci USA*. 2000;97:10197-202.

120. Hennen JK, Huang J, Barrett TD, Driscoll EM, Willens DE, Park AM, Crofford LJ, Lucchesi BR. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on vascular responses and thrombosis in canine coronary arteries. *Circulation*. 2001;104:820-5.

121. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. The Basic histology (Çeviri Editörü, Aytekin, Y). 7. Baskı. İstanbul: Barış Kitabevi; 1993.

122. Heikkila P, Kahri AI, Ehnholm C, Kovanen PT. The Effect of Low-Density and High-Density Lipoprotein Cholesterol on Steroid-Hormone Production and Acth-Induced Differentiation of Rat Adrenocortical-Cells in Primary Culture. *Cell Tissue Res*. 1989;256:487-94.

123. Bugajski J, Gadek-Michalska A, Bugajski A. Nitric oxide and prostaglandin systems in the stimulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis by neurotransmitters and neurohormones. *J Physiol Pharmacol*. 2004;55:679-703.

124. Stratakis CA, Chrousos GP. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *Stress*. 1995;771:1-18.

125. Nomura S, Fujitaka M, Sakura N, Ueda K. Circadian rhythms in plasma cortisone and cortisol and the cortisone/cortisol ratio. *Clin Chim Acta*. 1997;266:83-91.

126. Thompson BT. Glucocorticoids and acute lung injury. *Crit Care Med*. 2003;31:253-7.

127. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, Fink MP, Lake CR, Fletcher JR. Hormonal Responses to Graded Surgical Stress. *Arch Intern Med*. 1987;147:1273-8.

128. Gelfand RA, Matthews DE, Bier DM, Sherwin RS. Role of Counterregulatory Hormones in the Catabolic Response to Stress. *J Clin Invest.* 1984;74:2238-48.
129. Lamberts SWJ, Bruining HA, deJong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *New Engl J Med.* 1997;337:1285-92.
130. Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax.* 2000;55:603-13.
131. Karagiannidis C, Akdis M, Holopainen P, Woolley NJ, Hense G, Rückert B, Mantel PY, Menz G, Akdis CA, Blaser K, Schmidt-Weber CB. Glucocorticoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma. *J Allergy Clin Immun.* 2004;114:1425-33.
132. Kayaalp SO, Ulus İH. Otonom Sinir Sistemi ile İlişkili İlaçlar. In: Kayaalp SO, editor. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* 11. Baskı. Ankara, Hacettepe-Taş, 2005. p. 919-1018.
133. Katzung B, editor. *Introduction to Autonomic Pharmacology. Basic and clinical pharmacology. Basic and clinical pharmacology. 9th Edition.* New York, Lange, McGraw-Hill 2004. p. 102-27
134. Hacimüftüoğlu A, Halıcı Z, Gocer F. Muskarinik Reseptör Agonistleri (Direkt Etkili Kolinergik Agonistler), *Otonom Sinir Sistemi Özel Sayısı, Türkiye Klinikleri,* 2005;1:40-6.
135. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol.* 1948;153:586-600.
136. Docherty JR, McGrath JC. A comparison of pre- and post-junctional potencies of several alpha-adrenoceptor agonists in the cardiovascular system and anococcygeus

muscle of the rat. Evidence for two types of post-junctional alpha-adrenoceptor. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1980;312:107-16.

137. Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, Molinoff PB, Ruffolo RR Jr, Trendelenburg U. International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. Pharmacol Rev. 1994;46:121-36.

138. Neve KA, McGonigle P, Molinoff PB. Quantitative analysis of the selectivity of radioligands for subtypes of beta adrenergic receptors. J Pharmacol Exp Ther. 1986;238:46-53.

139. Kaumann AJ. Four beta-adrenoceptor subtypes in the mammalian heart. Trends Pharmacol Sci. 1997;18:70-6.

140. Sarsero D, Molenaar P, Kaumann AJ. Validity of (-)-[3H]-CGP 12177A as a radioligand for the 'putative beta4-adrenoceptor' in rat atrium. Br J Pharmacol. 1998;123:371-80.

141. Galitzky J, Langin D, Verwaerde P, Montastruc JL, Lafontan M, Berlan M. Lipolytic effects of conventional beta 3-adrenoceptor agonists and of CGP 12,177 in rat and human fat cells: preliminary pharmacological evidence for a putative beta 4-adrenoceptor. Br J Pharmacol. 1997;122:1244-50.

142. Randall LO, Selitto JJ. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1957;111:409-19.

143. Mukherjee D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart: what is the danger? Congest Heart Fail. 2008;14:75-82.

144. Romero A, Planas E, Poveda R, Sanchez S, Pol O, Puig MM. Anti-exudative effects of opioid receptor agonists in a rat model of carrageenan-induced acute inflammation of the paw. Eur J Pharmacol. 2005;511:207-17.

145. Zhang Y, Shaffer A, Portanova J, Seibert K, Isakson PC. Inhibition of cyclooxygenase-2 rapidly reverses inflammatory hyperalgesia and prostaglandin E2 production. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;283:1069-75.
146. Yokoro CM, Tatsuo MA, Pereira LS, Alves DL, Francischi JN. Role of endogenous glucocorticoids in hyperalgesia and edema in old arthritic rats. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36:77-83.
147. Bodnar RJ, Sharpless NS, Kordower JH, Potegal M, Barr GA. Analgesic Responses Following Adrenal Demedullation and Peripheral Catecholamine Depletion. *Physiol Behav*. 1982;29:1105-9.
148. Mousa S, Miller CH, Couri D. Corticosteroid Modulation and Stress-Induced Analgesia in Rats. *Neuroendocrinology*. 1981;33:317-9.
149. Kelly DD, Silverman AJ, Glusman M, Bodnar RJ. Characterization of pituitary mediation of stress-induced antinociception in rats. *Physiol Behav*. 1993;53:769-75.
150. Sutton LC, Fleshner M, Mazzeo R, Maier SF, Watkins LR. A Permissive Role of Corticosterone in an Opioid Form of Stress-Induced Analgesia - Blockade of Opiate Analgesia Is Not Due to Stress-Induced Hormone-Release. *Brain Res*. 1994;663:19-29.
151. Filaretov AA, Bogdanov AI, Yarushkina NI. Stress-induced analgesia. The role of hormones produced by the hypophyseal-adrenocortical system. *Neurosci Behav Physiol*. 1996;26:572-8.
152. Fukuda T, Nishimoto C, Miyabe M, Toyooka H. Unilateral adrenalectomy attenuates hemorrhagic shock-induced analgesia in rats. *J Anesth*. 2007;21:348-53.
153. Vissers KC, De Jongh RF, Crul BJP, Vinken P, Meert TF. Adrenalectomy affects pain behavior of rats after formalin injection. *Life Sci*. 2004;74:1243-51.

154. Guay J, Bateman K, Gordon R, Mancini J, Riendeau D. Carrageenan-induced paw edema in rat elicits a predominant prostaglandin E₂ (PGE₂) response in the central nervous system associated with the induction of microsomal PGE₂ synthase-1. *J Biol Chem.* 2004;279:24866-72.
155. Kessler W, Kirchhoff C, Reeh PW, Handwerker HO. Excitation of cutaneous afferent nerve endings in vitro by a combination of inflammatory mediators and conditioning effect of substance P. *Exp Brain Res.* 1992;91:467-76.
156. Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth.* 1989;63:139-46.
157. You HJ, Morch CD, Chen J, Arendt-Nielsen L. Differential antinociceptive effects induced by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (SC-236) on dorsal horn neurons and spinal withdrawal reflexes in anesthetized spinal rats. *Neuroscience.* 2003;121:459-72.
158. Krenzischek DA, Dunwoody CJ, Polomano RC, Rathmell JP. Pharmacotherapy for acute pain: Implications for practice. *Pain Manag Nurs.* 2008;9:22-32.
159. Schug SA. The role of COX-2 inhibitors in the treatment of postoperative pain. *J Cardiovasc Pharm.* 2006;47:82-6.
160. Vanegas HN, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Prog Neurobiol.* 2001;64:327-63.
161. Vane JR, Mitchell JA, Appleton I, Tomlinson A, Bishop-Bailey D, Croxtall J, Willoughby DA. Inducible Isoforms of Cyclooxygenase and Nitric-Oxide Synthase in Inflammation. *P Natl Acad Sci USA.* 1994;91:2046-50.

162. Diaz-Reval MI, Ventura-Martinez R, Deciga-Campos M, Terron JA, Cabre F, Lopez-Munoz FJ. Involvement of serotonin mechanisms in the antinociceptive effect of S(+)-ketoprofen. *Drug Develop Res.* 2002;57:187-92.
163. Ventura-Martinez R, Deciga-Campos M, Diaz-Reval MI, Gonzalez-Trujano ME, Lopez-Munoz FJ. Peripheral involvement of the nitric oxide-cGMP pathway in the indomethacin-induced antinociception in rat. *Eur J Pharmacol.* 2004;503:43-8.
164. Lizarraga I, Chambers JP. Involvement of opioidergic and alpha(2)-adrenergic mechanisms in the central analgesic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in sheep. *Res Vet Sci.* 2006;80:194-200.
165. Thor KB, Kirby M, Viktrup L. Serotonin and noradrenaline involvement in urinary incontinence, depression and pain: scientific basis for overlapping clinical efficacy from a single drug, duloxetine. *Int J Clin Pract.* 2007;61:1349-55.
166. Serdyuk SE, Gmiro VE. Epinephrine potentiates the analgesic and antidepressant effects of polyvinylpyrrolidone and cholecystokinin due to stimulation of Afferents in the gastric mucosa. *B Exp Biol Med+*. 2007;143:350-2.
167. Niemi G. Advantages and disadvantages of adrenaline in regional anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2005;19:229-45.
168. Howe JR, Wang JY, Yaksh TL. Selective antagonism of the antinociceptive effect of intrathecally applied alpha adrenergic agonists by intrathecal prazosin and intrathecal yohimbine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983;224:552-8.
169. Reddy SVR, Maderdrut JL, Yaksh TL. Spinal-Cord Pharmacology of Adrenergic Agonist-Mediated Antinociception. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980;213:525-33.

170. Yoshimura M, Furue H. Mechanisms for the anti-nociceptive actions of the descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord. *J Pharmacol Sci.* 2006;101:107-17.
171. North RA, Yoshimura M. The actions of noradrenaline on neurones of the rat substantia gelatinosa in vitro. *J Physiol.* 1984;349:43-55.
172. Baba H, Shimoji K, Yoshimura M. Norepinephrine facilitates inhibitory transmission in substantia gelatinosa of adult rat spinal cord (Part 1) - Effects on axon terminals of GABAergic and glycinergic neurons. *Anesthesiology.* 2000;92:473-84.
173. Kim HW, Uh DK, Yoon SY, Roh DH, Kwon YB, Han HJ, Lee HJ, Beitz AJ, Lee JH. Low-frequency electroacupuncture suppresses carrageenan-induced paw inflammation in mice via sympathetic post-ganglionic neurons, while high-frequency EA suppression is mediated by the sympathoadrenal medullary axis. *Brain Res Bull.* 2008;75:698-705.
174. Goulding NJ. The molecular complexity of glucocorticoid actions in inflammation - a four-ring circus. *Curr Opin Pharmacol.* 2004;4:629-36.
175. Taylor BK, Akana SF, Peterson MA, Dallman MF, Basbaum AI. Pituitary-adrenocortical responses to persistent noxious stimuli in the awake rat: Endogenous corticosterone does not reduce nociception in the formalin test. *Endocrinology.* 1998;139:2407-13.
176. Agelaki S, Tsatsanis C, Gravanis A, Margioris AN. Corticotropin-releasing hormone augments proinflammatory cytokine production from macrophages in vitro and in lipopolysaccharide-induced endotoxin shock in mice. *Infect Immun.* 2002;70:6068-74.

177. Guzzetta NA. Phenoxybenzamine in the treatment of hypoplastic left heart syndrome: a core review. *Anesth Analg*. 2007;105:312-5.
178. Armstrong J, Tempel GE, Cook JA, Wise WC, Halushka PV. The Effects of Alpha-Adrenergic Blockade on Arachidonic-Acid Metabolism and Shock Sequelae in Endotoxemia. *Circ Shock*. 1986;20:151-9.
179. Pandey BL, Das PK. Immunopharmacological studies on *Picrorhiza kurroa* Royle-ex-Benth. Part III: Adrenergic mechanisms of anti-inflammatory action. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1988;32:120-5.
180. Asano T, Dohi S, Iida H. Antinociceptive action of epidural K-ATP(+) channel openers via interaction with morphine and an alpha(2)-adrenergic agonist in rats. *Anesth Analg*. 2000;90:1146-51.
181. Fairbanks CA, Stone LS, Kitto KF, Nguyen HO, Posthumus IJ, Wilcox GL. alpha(2C)-adrenergic receptors mediate spinal analgesia and adrenergic-opioid synergy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;300:282-90.
182. Tallarida RJ, Stone DJ, McCary JD, Raffa RB. Response surface analysis of synergism between morphine and clonidine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289:8-13.
183. Kingery WS, Guo TZ, Davies MF, Limbird L, Maze M. The alpha(2A) adrenoceptor and the sympathetic postganglionic neuron contribute to the development of neuropathic heat hyperalgesia in mice. *Pain*. 2000;85:345-58.
184. Racle JP, Poy JY, Benkhadra A, Jourdain L, Fockenier F. Prolongation of spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine by adrenaline and clonidine in the elderly. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1988;7:139-44.

185. Pettipher ER, Eskra JD, Labasi JM. The inhibitory effect of rolipram on TNF- α production in mouse blood ex vivo is dependent upon the release of corticosterone and adrenaline. *Cytokine*. 1997;9:582-6.
186. Nordling L, Lundeberg T, Liedberg H, Theodorsson E, Ekman P. The contribution of epinephrine to experimentally induced urethral inflammation in the rat. *Neurosci Lett*. 1992;139:169-72.
187. Szelenyi J, Kiss JP, Puskas E, Szelenyi M, Vizi ES. Contribution of differently localized $\alpha(2)$ - and β -adrenoceptors in the modulation of TNF- α and IL-10 production in endotoxemic. *Ann Ny Acad Sci*. 2000;917:145-53.
188. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z, Polat B, Hacimuftuoglu A, Alp HH. Reason for the aggravation of diseases caused by inflammation and the ineffectiveness of NSAIDs on these diseases in rainy weather. *Pharmacol Rep*. 2009;In press.
189. Suleyman H, Halici Z, Cadirci E, Hacimuftuoglu A, Keles S, Gocer F. Indirect role of $\alpha(2)$ -adrenoreceptors in anti-ulcer effect mechanism of nimesulide in rats. *N-S Arch Pharmacol*. 2007;375:189-98.