

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**İNTRAARTİKÜLER KETAMİN UYGULANIMININ  
RATLARDA KARTILAJ VE SİNOVİYA  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Kahraman SAYFİDAROV**

UZMANLIK TEZİ OLARAK HAZIRLANMIŞTIR.

**ANKARA 2011**

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**İNTRAARTİKÜLER KETAMİN UYGULANIMININ  
RATLARDA KARTİLAJ VE SİNOVİYA  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Kahraman SAYFİDAROV**

UZMANLIK TEZİ OLARAK HAZIRLANMIŞTIR.

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Fatma SARİCAOĞLU**

**ANKARA 2011**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca, gerek bilgi, emek ve deneyimleriyle, gerekse sonsuz hoşgörü, sabır ve desteği ile bana yol gösteren, mesleğimi sevdiren ve saygı duymamı sağlayan saygıdeğer hocam, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ülkü AYPAR'a,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli anabilim dalı öğretim üyeleri ve görevlileri hocalarıma,

Rejyonel anestezi eğitimi ve tezime özveri ile katkıda bulunan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Fatma SARICAOĞLU'na,

Tezimin tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen ve kişisel ilişkileriyle bizi motive eden Sayın Prof. Dr. Seda Banu AKINCI'ya,

Laboratuvar çalışması sürecinde her türlü yardımda bulunan tüm hayvan barınak ve laboratuvarı personeline,

Tezimin histopatolojik incelemesini değerlendiren Uzm. Dr. Melahat DÖNMEZ ve tüm histoloji laboratuvarı çalışanlarına,

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı ve Ameliyathanede görevli hemşire, teknisyen, personel arkadaşlarıma teşekkür ediyorum,

Uzun yıllar süren eğitim hayatımdaki destekleri için annem, babam ve sabrı için sevgili eşim ile kızlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Kahraman SAYFIDAROV

ANKARA, 2011

## ÖZET

**SAYFİDAROV K. İntraartiküler ketamin uygulananın ratlarda kartilaj ve sinovya üzerine etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011.**

**Amaç:** Artroskopi sonrası hastanın geç taburcu edilmesinin ve rehabilitasyona geç başlanılmasının en sık nedenlerinden biri postoperatif ağrıdır. Artroskopik cerrahi sonrası ağrı giderimi için intraartiküler analjezik uygulananı yeni tedavi şekillerinden biridir ve lokal kullanımı nedeni ile sistemik yan etkilerden korunulmuş olunur. Fakat, intraartiküler uygulamaların sinovya üzerine istenmeyen yan etkilerinin olup olmadığı tartışmalıdır.

Biz bu çalışmada artroskopi sonrası intraartiküler ketaminin kullanılabilirliğini araştırmak ve intraartiküler ketaminin eklem içinde etkilerini veya yan etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya kiloları 250-300 gr. civarında olan 20 adet rat dahil edildi ve sağ alt ekstremiteleri çalışma, sol alt ekstremiteleri ise kontrol grubu için kullanıldı. Anestezi için xylazine (5mg/kg,im.) kullanıldı. Aseptik şartlar altında, 10mg/kg (0,2ml) dozunda ketamin sağ dize intraartiküler olarak enjekte edildi. Kontrol grubu olan sol dize ise aynı oranda SF enjekte edildi.

Daha sonra randomize olarak oluşturulan 4 grup letal doz 20 mg/kg Xylazine ve Lystenon 2 mg/kg verildikten sonra sırasıyla 1., 7., 14 ve 21. günlerde sakrifiye edildi. Her iki alt ekstremitte diz eklem bölgesinden ayrılarak ve ekstremiteler sağ-sol ve sakrifiye günleri üzerinde yazılı olan bir etiket ile etiketlendirildi. Eklemler formalin ile oda ısısında 2 gün muhafaza edildi ve %10'luk Formik asit ile dekalsifiye edildi. Dekalsifiye süresi oda ısısında 4 gün sürdü. Dekalsifiye dokular daha sonra dehidrate edilerek parafinlendi ve 5 µm kalınlığında kesitler yapılarak Hematoksin-Eozin boyası ve Masson'un trikrom ile boyanarak ışık mikroskopisinde incelendi. Diz ekleminde intraartiküler, periartiküler ve sinovya da inflamasyon bulguları araştırıldı. Diz eklemindeki inflamasyon, inflamasyon düzeyine göre 5

kategoride (Konjesyon-Ödem, Nötrofil aktivasyonu, Kronik inflamasyonu, Sinovit hiperplazisi, Subintimal fibrozis) değerlendirildi.

**Sonuç:** İntraartiküler ketamin uygulamasının kartilajda minimal düzeyde inflamasyona neden olduğunu ve bu inflamasyonun zaman içinde gerileyerek, kontrol grubu ile aynı düzeye geldiğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Ketamin, Rat, intraartiküler, eklem kıkırdağı, histopatolojik değişiklikler.

## ABSTRACT

SAYFİDAROV. K. The effect of intraarticular ketamine injection on cartilage and synovial tissue in rats. Hacettepe University Medical Faculty, Anesthesiology, Thesis, Ankara, 2011.

**Purpose:** One of the most important causes of delayed discharge from hospital and delayed rehabilitation in patients who have undergone arthroscopy is postoperative pain. Intraarticular analgesic injection is a new technique for pain control in patients who have undergone arthroscopic surgery and is a good alternative because of its limited systemic effects. This brings up the question of whether these injections have unwanted effects on the synovial tissue.

In this study, the utilization of intraarticular ketamine after arthroscopy and the effects and side effects of the drug were studied.

**Materials and Method:** Twenty rats weighing between 250 and 300 grams were included in the study. Their right lower extremities were reserved for the study and their left lower extremities were used to compose the control groups. Xylazine (5mg/kg IM) was used as the anesthetic. Ketamine was injected at doses of 10 mg/kg (0,2 ml) to right knee intraarticularly under aseptic conditions. Same amount of isotonic NaCl was injected into the left knee as control group.

Four groups were formed randomly and were injected with Xylazine 20mg/kg and Lysthenon 2mg/kg and were then sacrificed on days 1, 7, 14 and 21. Both extremities were separated from the knee and the extremities were labelled left or right and according to the day of sacrifice. The joints were placed in formalin in room temperature for two days and were decalcified with 10%formic acid. Decalcification lasted for 4 days in room temperature. The decalcified tissues were then dehydrated and covered with paraffin and then sliced into samples of 5 µm width. These samples were placed in Hematoxin-Eosin dye and Masson Trichrome dye and were then examined in light microscopy. Signs of intraarticular, periarticular

and synovial inflammation were investigated in the knee joint. The inflammation in the knee joint was evaluated in 5 categories according to the degree of inflammation: congestion-edema, neutrophil activation, chronic inflammation, synovial hyperplasia and subintimal fibrosis.

**Results:** The effect of ketamine on joint tissue was found to be minimal inflammation of the cartilage tissue which was approximately the same as that of isotonic NaCl and was found to regress with time.

**Key words:** Ketamine, rat, intraarticular, joint cartilage, histopathologic changes.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
RESİMLER.....	x
TABLolar .....	xi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. DİZ EKLEMİ.....	2
2.1.1. Anatomik yapısı.....	2
2.1.2. Histolojik yapısı.....	3
2.2. İNFLAMASYON.....	6
2.2.1. Tanım.....	6
2.2.2. İnflamatuar hücreler.....	7
2.2.3. İnflamasyonun histolojik özellikleri.....	9
2.2.4. Akut inflamasyon.....	10
2.2.5. Kronik inflamasyon .....	12
2.3. İNTRAARTİKÜLER ENJEKSİYON .....	12
2.3.1. İlaçların intraartiküler kullanım yerleri.....	12
2.3.2. İntraartiküler kullanılan bazı ilaçlar.....	13

2.4. KETAMİN .....	14
2.4.1. Kimyasal özellikleri .....	15
2.4.2. Farmakokinetik özellikleri .....	15
2.4.3. Metabolizması .....	16
2.4.4. Etki mekanizması .....	16
2.4.5. Organ Sistemleri Üzerine Etkileri .....	18
2.4.6. Klinik kullanımı .....	20
2.4.7. Doz ve Uygulama .....	21
2.4.8. Kontrendikasyonları .....	21
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER .....	22
3.1. DENEY HAYVANLARI .....	22
3.2. İNTRAARTİKÜLER ENJEKSİYON .....	22
3.3. DİZ EKLEMİNİN ÇIKARILMASI .....	24
3.4. GRUPLAR .....	25
3.5. IŞIK MİKROSKOPU İNCELEME YÖNTEMİ .....	27
3.5.1. Örneklerin hazırlanması .....	27
3.5.2. Kullanılan malzeme ve solüsyonların hazırlanması: .....	27
3.5.3. Işık mikroskobu doku takibi .....	30
3.5.4. Histopatolojik Değerlendirme .....	33
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	34
4. BULGULAR .....	35
5. TARTIŞMA .....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	49
7. KAYNAKLAR .....	50

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>NSAİİ</b>	: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
<b>LA</b>	: Lokal anestezi
<b>PABA</b>	: Paraaminobenzoik asit
<b>IA</b>	: İntraartiküler
<b>µm</b>	: Mikronmetre
<b>Ig E</b>	: İmmünglobulin E
<b>RİVA</b>	: İntravenöz rejyonel anestezi
<b>CYP 450</b>	: Sitokrom P450
<b>NMDA</b>	: N-Metil-D-Aspartat

## ŞEKİLLER

### Sayfa No:

<b>Şekil 2.1.</b>	Diz eklemi.....	3
<b>Şekil 2.2.</b>	Diartroz grubu eklem .....	3
<b>Şekil 2.3.</b>	İnflamasyon sürecindeki lökosit olayları .....	7
<b>Şekil 2.4.</b>	İnflamasyonda kimyasal medyatörler .....	7
<b>Şekil 2.5.</b>	Akut ve Kronik alerjik reaksiyonda lenfosit yanıtı.....	8
<b>Şekil 2.6.</b>	Akut iltihabın majör bulguları .....	11
<b>Şekil 2.7.</b>	İnflamasyonda vaskular yapı değişikliği .....	11
<b>Şekil 2.8.</b>	İnflamasyon halinde intravaskular ve ekstravaskular olaylar.....	12
<b>Sekil 2.9.</b>	Ketaminin kimyasal yapısı.....	15

## RESİMLER

	<u>Sayfa No:</u>
<b>Resim 3.1.</b> Ratların Anestezisi.....	23
<b>Resim 3.2.</b> Enjeksiyonların hazırlığı.....	23
<b>Resim 3.3.</b> İntraartiküler enjeksiyon.....	24
<b>Resim 3.4.</b> Diz eklemının eksplorasyonu .....	25
<b>Resim 3.5.</b> a, b) Yumuşak dokuların ayrılması .....	26
<b>Resim 3.6.</b> Blok halinde diz eklemi .....	27
<b>Resim 4.1.</b> 1. gün K ve S grubu ratlarda sinoviyada izlenen konjesyon, ödem, nötrofil infiltrasyonu. HE 40X10.....	35
<b>Resim 4.3.</b> 7. gün K ve S grubunda hafif derecede kronik inflamasyon bulguları, tek katlı sinovisitler ile eklem kıkırdağında kondrositlerde kümelenmeler, yüzey düzensizlikleri. HE 4x10.....	37
<b>Resim 4.4.</b> 14. gün K ve S grubunda hafif derecede kronik inflamasyon, sinovisit hiperplazisi, kondrositlerde kümelenmeler, yüzey düzensizlikleri. HE 10X10.....	38
<b>Resim 4.5.</b> 21. gün K ve S grubunda hafif derecede kronik inflamasyon, tek katlı sinovisitler, kondrosit proliferasyonu. HE 4X10.....	39
<b>Resim 4.6.</b> 7.gün K ve S grubunda eklem kıkırdağında kondrositlerde kümelenmeler, yüzey düzensizlikleri. HE 4x10.....	40
<b>Resim 4.7.</b> 21. gün K ve S grubunda eklem yüzeyinde kondrosit proliferasyonu. HE 20x10.....	41
<b>Resim 4.8.</b> 1. gün Masson Trikrom 20x10.....	42
<b>Resim 4.9.</b> 7. gün K ve S grubu ratlarda Masson Trikrom (subintimal fibrosi%10u altında)10x10 .....	42
<b>Resim 4.10.</b> 14. gün K ve S grubunda Masson Trikrom (tek katlı sinovisitler, subintimal fibrosis skor1) 10x10 .....	43
<b>Resim 4.11.</b> 21. gün K ve S grubunda Masson Trikrom (tek katlı sinovisitler, subintimal fibrosis skor0) 10x10 .....	43

## TABLULAR

### Sayfa No:

<b>Tablo 3.1.</b>	Sinovyal inflamatuvar aktivite için histolojik skarlama sistemi oluşturuldu. 5 farklı parametre kullanılarak örnekler skorlandı .....	33
<b>Tablo 4.1.</b>	Grupların konjesyon ve ödem verileri .....	36
<b>Tablo 4.2.</b>	Grupların nötrofil aktivasyonu verileri .....	37
<b>Tablo 4.3.</b>	Grupların kronik inflamasyon verileri .....	39
<b>Tablo 4.4.</b>	Grupların sinovit hiperplazisi verileri.....	41
<b>Tablo 4.5.</b>	Grupların subintimal fibrozis verileri .....	44

# 1. GİRİŞ

Artroskopik cerrahi sonrası ağrı önlenmesinde intraartiküler ilaç uygulamaları günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Postoperatif ağrıyı kontrol altına almak amacıyla en sık kullanılan analjezikler parantral opioid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardır [1, 2]. Opioid ilaçlar oldukça potent olmalarına karşın bağımlılık yapmaları, solunum ve kardiovasküler sistem yan etkileri istenmeyen sonuçlardır. Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlarında sistemik kullanımda yan etkileri vardır [3]. Postoperatif ağrı artroskopi sonrası hastanın geç taburcu edilmesinin ve rehabilitasyona geç başlanılmasının en sık nedenlerinden biridir [4]. Artroskopik cerrahi sonrası analjezi amacıyla opioid ajanların ve NSAİİ ların intraartiküler uygulamayı yeni tedavi yöntemlerinden biridir ve lokal kullanımı nedeni ile sistemik yan etkilerden korunulmuş olunur. Fakat, intraartiküler uygulamaların sinoviyaya istenmeyen yan etkilerinin olup olmadığı tartışılmaktadır. Bir çalışmada, intraartiküler kullanılan Lornoxicam'ın ratların sinoviyasında önemli derecede antiinflamatuvar etki yapmadığı gösterilmiştir [5].

Ketamin (2-Chlorophenyl 2-methylamino cyclohexanone) kuvvetli analjezik ve hafif hipnotik özellikleri olan anesteziik bir maddedir. Zhang ve ark. yaptığı çalışmada intraartiküler ketaminin artrit bağı ağrıyı ve c-Fos ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir [6].

Biz bu çalışmada artroskopi sonrası intraartiküler ketaminin kullanılabilirliğini araştırmak ve intraartiküler ketamin'in eklem içinde etkilerini veya yan etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

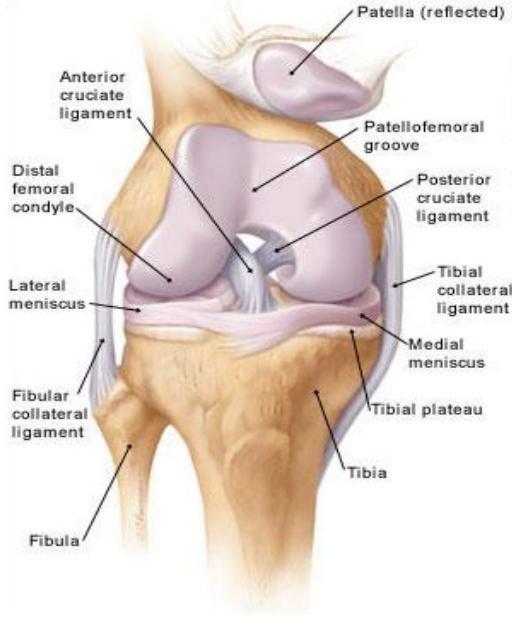
### 2.1. DİZ EKLEMİ

#### 2.1.1. Anatomik yapısı

Eklemler; iki veya daha fazla kemiğin karşı karşıya gelip bağ dokusu ile sarılarak bir arada tutuldukları ve aralarındaki hareketin derecesi ve tipinin tayin edildiği yerlerdir [7].

Diz eklemi organizmanın en büyük eklemine oluşturmaktadır. Bu eklem 3 kemik yapıdan oluşmaktadır. Bunlar femur, tibia ve patella kemikleridir. Menisküsler, üç köşeli fibrokartilaj yapıda olup femur ile tibia kemiklerinin kondilleri arasında yer alır ve her bir dizde iki adet bulunur. Menisküsler dizdeki hareketler ile hafifçe şekil değiştirmesini, femur ile tibia arasındaki uyumsuz noktaları tamamlamasını ve eklem üzerindeki ağırlığı eklem yüzeyine yaymasını sağlamaktadır. Diz eklemine biri önde, diğeri arkada olmak üzere iki adet iç çapraz bağı mevcuttur. Bu bağlar en çok iç rotasyon ve aşırı ekstansiyon hareketlerini sınırlamaktadır, femur ve tibianın öne, arkaya ve yanlara olan kaymasını da önlemektedir (Şekil 2.1) [8].

Diz eklemine beslenmesi, femoral arterin kendi dalları arasında yaptığı bir ağdan (Rete articularis) olur, venöz dönüşü ise yine femoral ven aracılığı ile olur. İnnervasyon femoral sinirin dalları ve safen sinir ile sağlanır; ayrıca obturator ve fibular sinir de diz eklemine dallanırlar [9].

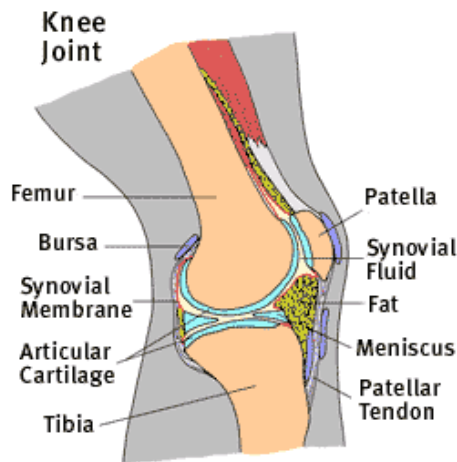


Şekil 2.1. Diz eklemi

### 2.1.2. Histolojik yapısı

Serbest hareket edebilen eklemlere diartroz eklem grubu denir. Diartroz grubu eklemler, genellikle uzun kemikleri birbirine bağlayan ve büyük hareket açıklığına sahip eklemlerdir. Diz eklemi de diartroz grubu bir eklem grubuna girer [10].

Diz eklemi eklem kapsülü ve boşluğu, ligamentler ve kemik uçları, eklem kıkırdağından oluşur (Şekil 2.2) [10].



Şekil 2.2. Diartroz grubu eklem

### **2.1.2.1. Eklem kapsülü ve boşluğu**

Diartroz grubu eklemlerde kemik uçlarındaki teması ligamentler ve bağ dokusu kapsülü sağlar [10].

Kapsül fibröz yapıdadır ve eklemi bir arada tutmaya yarar. Yapışkan, renksiz, saydam bir sıvı olan sinovyal sıvıyı içeren eklem boşluğunu çepeçevre sarar [11].

Sinovya sıvısı; yoğun hiyalüronik asit içeren bir ultrafiltrasyon sıvısıdır ve bu sıvı sinovyal tabakanın hücreleri tarafından üretilir. Hiyalin kıkırdak ile örtülü yüzeylerin birbiri üzerinde kayabilmesi, perikondriyumun olmaması ve yağlayıcı sinovyal sıvı ile kolaylaştırılmıştır [10].

Kapsül iki tabakadan oluşmuştur yapısı ve eklem cinsine göre değişmektedir:

- Dış fibröz tabaka
- İç sinovyal tabaka (sinovyal zar)

Fibröz tabaka yoğun bağ dokusundan oluşmaktadır [11]. Kapsülün eklem kıkırdak yüzeyi ile teması olan bölümünden ibarettir [10].

Sinovyal tabaka ise eklem boşluğunu kaplayıp kemiklerin periostu ile devam eder. Sinovyal tabaka iki tür hücreden meydana gelir. Tip A hücreleri makrofaj özelliğindedir, Tip B hücreleri fibroblastlara benzerler [7].

### **2.1.2.2. Eklem kıkırdağı**

Diartrozun eklem yüzeyi perikondriyum içermeyen hyalin kıkırdak ile örtülüdür. Hyalin kıkırdak vücutta en yaygın olan kıkırdak türüdür. Yetişkin memelilerde hyalin kıkırdak hareketli eklemlerin eklem yüzeylerinde, büyük solunum yollarının duvarlarında, kaburgaların sternuma eklem yaptığı ventral uçlarda ve uzun

kemiklerin epifiz plaklarında yer alır. Hyalin kıkırdak matriks, kondrositler ve perikondriumdan oluşur ancak diz eklemi perikondrium içermez [12].

**Matriks:** Hyalin kıkırdağın kuru ağırlığının %40'ı proteoglikan ve yapısal glikoprotein içeren, su ile karışık pelte içine gömülü kollajenden meydana gelmiştir. Hyalin kıkırdak öncelikle tip II kollajen içerir. Bununla birlikte çoğu kez az miktarda IX, X, XI ve diğer kollajen tiplerine de rastlanır [12].

Histolojik preparatlarda kollajen lifleri, ışık mikroskopunda görülemeyecek kadar küçük oldukları ve ışığı kırma ölçüleri, içinde gömülü oldukları maddenin ışığı kırma ölçüleri ile hemen hemen aynı olduğu için, görülemez [12].

Kıkırdak proteoglikanları merkezdeki proteinlere kovalen olarak bağlanmış kondroitin 4- sülfat, kondroitin 6-sülfat ve keratan sülfat içerir. Proteoglikanların 200 kadarı hyaluronik asitin uzun moleküllerine kovalen olmaksızın bağlanır ve kollajen liflerle etkileşen proteoglikan kümelerini meydana getirir [12].

Negatif yüklü glikozaminoglikanlara bağlanmış çok miktardaki çözücü su, darbeleri emici özellik gösterir ve eklem kıkırdağında büyük işlevsel öneme sahiptir [12].

Tip II kollajen ve proteoglikana ek olarak, kıkırdak matriksinin önemli bir kısmı olan kondronektin, özellikle glikozaminoglikanlara ve tip II kollajen liflerine bağlanır. Kondrositleri kıkırdak matriksine bağlayan bu molekül, yapısal bir glikoproteindir. Her kondrositin etrafını saran kıkırdak matriksi glikozaminoglikanlardan zengin ve kollajenlerden yoksundur. Kapsül matriksi adı verilen bu çeper kuşağı matriksin diğer bölgelerinden farklı boyanır [12].

**Kondrositler:** Kollajen ve diğer matriks moleküllerini sentezleyen ve salgılayan kıkırdak hücreleridir. Matriks içinde 'laküna' adı verilen çukurcularda yerleşirler. Hyalin kıkırdağın çevresindeki kondrositler oval biçimlidir ve uzun

eksenleri yüzeye koşut olarak yerleşmiştir. İçerilere doğru yuvarlak hale gelir ve bölünerek 'izogen gruplar' denen hücre gruplarını oluşturur [12].

Histolojik uygulamalar sırasında kıkırdak hücreleri ve matris su kaybeder, kondrositler düzensiz hale gelir ve kapsülden ayrılarak merkeze doğru büzülür. Canlı dokuda ve uygun hazırlanmış parçalarda kondrositler lakünaların içini tamamen doldurur [12].

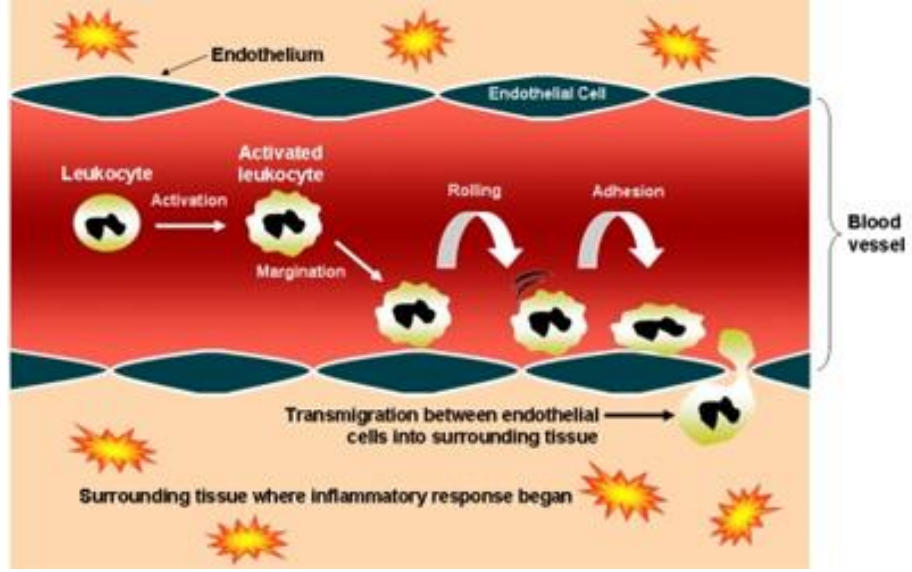
## **2.2. İNFLAMASYON**

### **2.2.1. Tanım**

İnflamasyon, hasara karşı hücreyel, humoral ve vasküler değişiklikleri içeren lokal ve kompleks doku yanıtıdır [13].

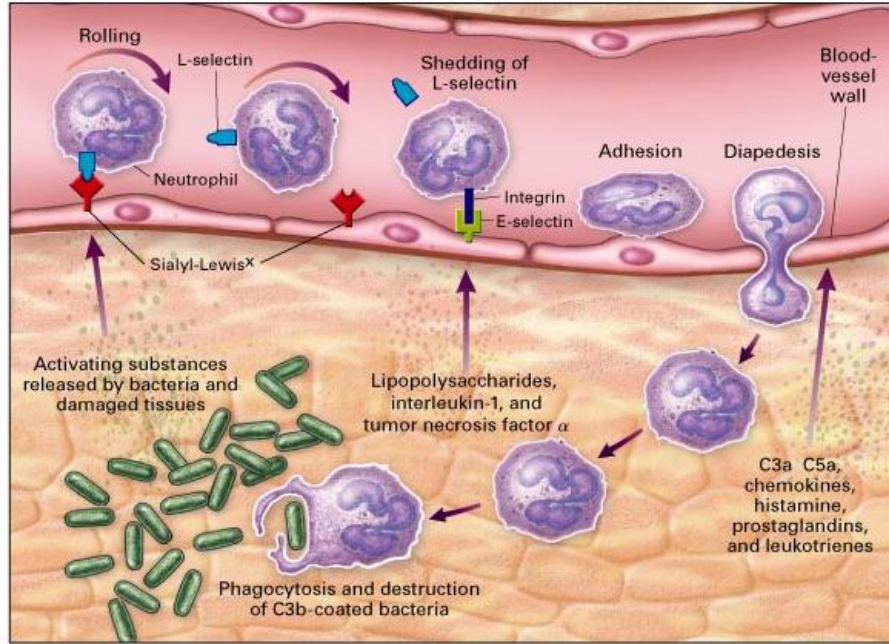
İnflamasyonun vasküler ve hücreyel yanıtları, plazma hücrelerinden çıkan ve inflamatuvar bir uyararla meydana gelen kimyasal faktörlerle ortaya çıkmaktadır. Ağrı, ateş, ödem, kızarıklık, fonksiyon kaybı ve skar oluşumu gibi akut ve kronik inflamatuvar yanıt belirtileri, organizmayı hücre incinmesine neden olan etkenlerden ve buna bağlı oluşan nekrotik hücre ve dokulardan temizleyerek tamir eder ve olayı sınırlar [14].

İnflamasyon iki ana formda incelenebilir. Akut inflamasyon daha kısa sürelidir, birkaç dakika ile birkaç gün içinde sonlanır, plazma sıvı ve protein eksüasyonu, belirgin nötrofil lökosit birikimi ile kendini karakterize eder. Kronik inflamasyon nispeten uzun sürelidir (birkaç günden birkaç yıla kadar sürebilir). Lenfosit ve makrofaj toplanması yanında doku yıkımı ve onarımı karakteristik histolojik bulgusudur. Bu onarım, vasküler proliferasyon ve fibrozis ile birlikte [14].



Şekil 2.3. İnflamasyon sürecindeki lökosit olayları

### 2.2.2. İnflamatuar hücreler

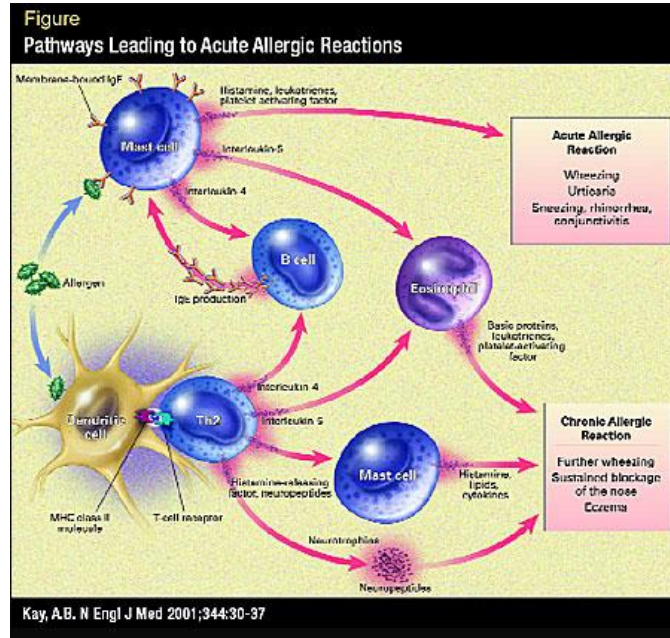


Şekil 2.4. İnflamasyonda kimyasal medyatörler

Akut inflamasyona polimorfonükleer granüositler diğer adıyla nötrofiller aracılık ederken kronik inflamasyona lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar aracılık eder [13].

Kan dolaşımındaki lökositlerin %40-75'ini nötrofiller oluşturur. Nötrofil sitoplazmasında iki tür granül bulunur: Lizozom olan azurofilik granüller ve alkalin fosfataz, lizozim, laktoferrin ve kollajenaz içeren spesifik granüller. 3-5 parçaya bölünmüş çekirdekleri olduğundan polimorfonükleer lökosit olarak da isimlendirilir. Nötrofiller akut inflamasyonda en fazla olan hücrelerdir. İnflamasyonda başlangıç fagositozundan sorumludur [13, 15].

Lenfositler dolaşımdaki lökositlerin %20-45'inden ibarettir. Çekirdekleri yuvarlak, küçük sitoplazmalı ve az organelli hücrelerden oluşur. T ve B grubu olarak lenfositler iki çeşide ayrılırlar. Her ikisinde aynı sitolojik yapıdadırlar ama fonksiyonel olarak ve yüzey antijenlerine bağlanan işaretli antikolar aracılığı ile sitokimyasal olarak birbirinden ayırt edilirler. Lenfositler immün olaylara aracılık ederler. Dokularda ise kronik inflamasyonda ve akut inflamasyonun ileri evrelerinde baskın hücrelerdir [13, 15].



Şekil 2.5. Akut ve Kronik alerjik reaksiyonda lenfosit yanıtı

Makrofaj doku hücreleri dolaşımdaki monositlerden köken alırlar. Dolaşımda %2-4 oranında bulunurlar. Monositlerin fasulye şeklinde ya da veziküler çekirdekleri ve oldukça büyük sitoplazmalara sahiptirler. Sitoplazmaları lizozomlar ve çeşitli sekretuar granüller ihtiva eder. Makrofajlar; fagositoz ve pinositoz, antijenlerin işlenip lenfositlere sunulması, prostaglandin ve lökotrien gibi inflamatuvar mediyatörler ve interlökin-1 gibi sitokinlerin salınması başlıca görevleridir [13, 15].

Plazma hücreleri yalnızca dokularda bulunur ve dolaşımda mevcut değildirler. B lenfositlerden köken alırlar. Yuvarlak ve eksantrik yerleşimli çekirdekleri ve oldukça büyük sitoplazmaları vardır. Sitoplazma kaba endoplazmik retikulum açısından zengindir. Plazma hücreleri antikor salgılar. Kronik inflamasyonda ve çeşitli immün reaksiyonlarda yer alır [13, 15].

Eozinofiller dolaşımdaki lökositlerin %1-6'sını oluştururken dokularda daha fazla oranda bulunurlar ve bu oran 1:300'dür. Eozinofillerin iki parçalı bir çekirdeği ve granül dolu bir sitoplazmaları bulunmaktadır. Bu granüller eozin ile kırmızı boyanırlar ve elektron mikroskobu ile görülebilen kristaloidler içerirler. Granüller çeşitli inflamasyon mediyatörleri içermektedirler. Eozinofiller alerjik reaksiyonlarda ve parazitik enfeksiyonlara ikincil gelişen inflamasyonda en belirgin hücrelerdir [13, 15].

Dolaşımdaki lökositlerin %1'ini bazofiller oluşturur ve doku bazofilleri mast hücreleri olarak adlandırılır, sayıca daha fazladır. Bazofil- mast hücreleri fasulye şeklinde bir çekirdeğe ve spesifik granüllerden zengin bir sitoplazmaya sahiptirler. Bu granüller rutin histoloji preparatlarında görülmez; yalnızca özel boyalarla görülebilirler. Granüller histamin, heparin ve çeşitli inflamasyon mediyatörleri içerirler. Bazofil-mast hücreleri Ig E (immünglobülin E) için hücre yüzey reseptörlerine de sahiptirler ve bu sayede atopik (tip1) immün reaksiyonlarda yol alırlar [13, 15].

### **2.2.3. İnflamasyonun histolojik özellikleri**

Seröz iltihap: zedelenme bölgesine bağlı olarak, kan serumundan veya periton, plevra ve perikard boşluklarını döşeyen mezotel hücrelerinin salgısından

oluşan proteinden fakir bir sıvının (effüzyon) çıkışı ile karakterizedir. Akut inflamasyonların çoğu seröz formda başlar [14].

Fibrinöz iltihap: Daha şiddetli zedelenmeler sonucunda oluşan, aşırı vasküler geçirgenlik nedeniyle daha büyük moleküllerin (özellikle fibrinojen) endotel bariyeri geçmesi ile olur. Daha sonra fibrinojen fibrine dönüşür [14].

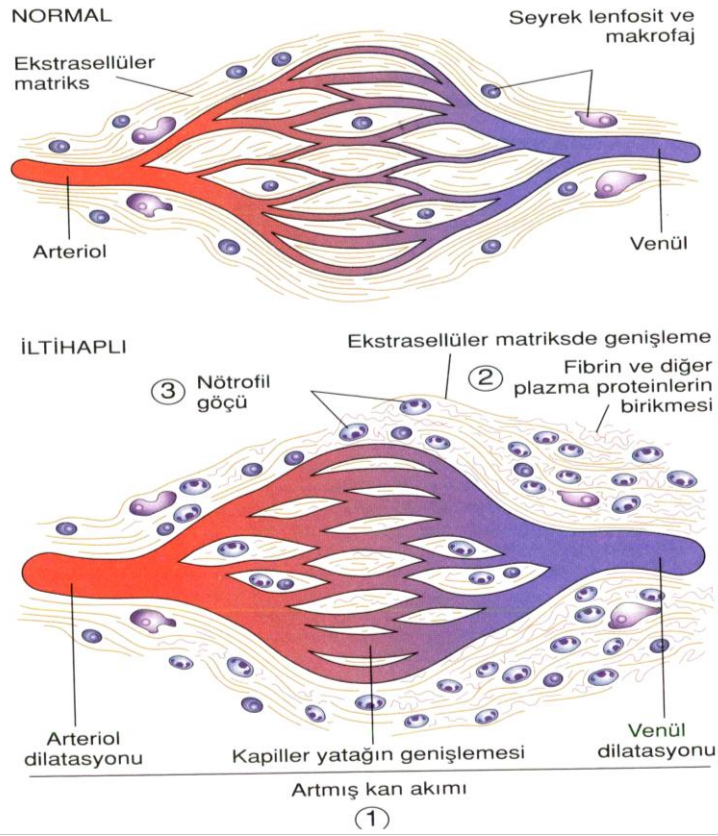
Süpürülatif (pürülan) iltihap: Bu tip inflamasyon, nötrofiller, nekrotik hücreler ve ödem sıvısından oluşan bol miktarda pürülan eksüda (irin) varlığı ile karakterizedir [14].

Psödomembranöz iltihap: Eksüda sıvısının nekrotik doku, mukus ve organın diğer içerikleri ile karıştığı, mukozal yüzeylerin fibrinopürülan inflamasyonudur [14].

Ülserasyon: Bu tip iltihap, epitelyal yüzeyin nekrotik ve ülser iltihabı olup sıklıkla subepitelyal akut ve kronik inflamasyonla birlikte [14].

#### **2.2.4. Akut inflamasyon**

Özet olarak; akut inflamasyondaki vasküler değişiklikler, kapiller yataktaki dilatasyona (ısı ve eritem) sekonder kan akımındaki artış ile karakterizedir. Artmış damar geçirgenliği, ister venüllerde interendotelial hücre bağlantılarının genişlemesi, isterse de direkt endotel hücre hasarı ile olsun, proteinden zengin eksüdanın ekstravasküler sıvıya sızması (doku ödemi) ile sonuçlanır. Lökositler, özellikle de nötrofiller, adezyon molekülleri ile endotele bağlanırlar, sonra mikrovaskülasyonu terk ederler ve kemotaktik ajanların etkisi ile hasarlı bölgeye göç ederler. Zedeleyici ajanın fagositozu enfeksiyon yapan mikroorganizmaların ölümüne yol açar. Kemotaksi ve fagositoz sürecinde, aktive lökositler toksik metabolitleri ve proteazları ekstraselüler ortama salırlar ve bu da endotel ve doku hasarı (ağrı ve fonksiyon kaybı) oluşturabilir [14].



**Şekil 2.6.** Akut iltihabın majör bulguları

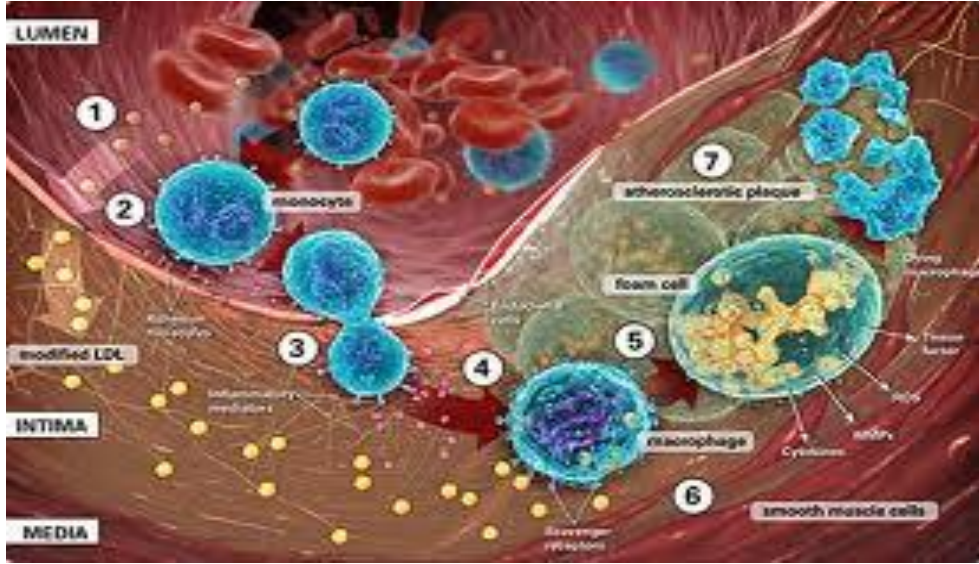
1. Vasküler dilatasyon (eritem ve sıcaklık nedeni) 2. Plazma sıvısı ve protinlerin ekstravazasyonu (ödem) 3. Zedelenme bölgesine lökosit göçü ve birikimi.



**Şekil 2.7.** İnflamasyonda vaskular yapı değişikliği

### 2.2.5. Kronik inflamasyon

Vasküler değişiklikler, büyük miktarda nötrofil infiltrasyonu ve ödem ile karakterize akut inflamasyonun aksine, kronik inflamasyonda karakteristik olarak: 1) Mononükleer hücre infiltrasyonu mevcut. Kronik inflamatuvar hücreler adı verilen bu hücreler lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleridir. 2) Büyük oranda iltihabi hücreler tarafından ortaya çıkarılan bir doku yıkımı mevcut. 3) Onarım yeni damar proliferasyonu (anjyogenezis) ve fibrozis ile sağlanır. Kronik inflamasyon, aktif iltihap ve iyileşme süreçlerinin birlikte görüldüğü uzun süreli (haftalar, aylar ve hatta yıllar sürebilen) bir inflamasyon olarak kabul edilir [14].



Şekil 2.8. İnflamasyon halinde intravaskular ve ekstrasvaskular olaylar

## 2.3. İNTRAARTİKÜLER ENJEKSİYON

### 2.3.1. İlaçların intraartiküler kullanım yerleri

Bir sıvı veya ilacın eklem içine doğrudan enjeksiyon yolu ile verilmesine intraartiküler uygulama denir. İntraartiküler enjeksiyon tanısal artroskopilerde, çeşitli minör artroskopik cerrahi prosedürlerde, diz protezi ameliyatlarında intraoperatif veya postoperatif analjezi sağlamak amacıyla sıklıkla uygulanır [2, 3, 16]. Bu amaçla bupivakain, NSAİİ'lar, ve morfin gibi ilaçlar tek başına ya da kombinasyonlar

halinde (analjezik etkinliği arttırmak ve yan etkileri azaltmak amaçlı) kullanılabilirler [17-19]. Bu ilaçlar lokal olarak uygulanabilirler veya hasta sedasyon veya genel anestezi altındayken yada santral bloklarla birlikte uygulanabilirler [19], [18], [20], [21].

### **2.3.2. İntraartiküler kullanılan bazı ilaçlar.**

#### **2.3.2.1. Lokal anestezikler**

Lokal anestezikler uygun yoğunlukta verildiklerinde, uygulama yerinden başlayarak, sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir. Lokal anestezik ajanlar lokal ve rejyonel anestezide, intraoperatif ve postoperatif analjezi sağlamak için kullanılır [22].

Postoperatif ağrı kontrolü sağlamak amacıyla intraartiküler lokal anestezik birçok ortopedist tarafından kullanılmıştır ve ayrıca bazı tanısal ve küçük tedavi protokolleri bu yöntemle gayet başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir [18, 23, 24].

Bupivakain: Her tür blokta kullanılabilen bu ilaç intraartiküler olarak en sık kullanılan lokal anesteziktir. İntraartiküler bupivakain enjeksiyonu çeşitli artroskopik işlemlerde kullanılmış ve başarılı bir şekilde intraoperatif anestezi ve postoperatif analjezi sağlamıştır [4, 20, 22, 25-28].

Diğer intraartiküler olarak kullanılabilen lokal anestezik ajanlar; levobupivakain, ropivakain, prilokain ve lidokaindir [20, 21, 29, 30].

#### **2.3.2.2. Opioidler**

Opioidlerin periferik etkileri, periferde bulunan opioid reseptörlerine ve sahip oldukları lokal anestezik etkilerine bağlıdır. Periferik opioid etki inflamasyon ile de

bağlantılıdır. İnflamasyon sırasında koruyucu bariyer olan perinerium hasara uğrar ve periferik sinirlerde opioid bağlayıcı bölgeler açığa çıkar [31].

Morfin: intraartiküler olarak kullanılabilen opioidlerden biridir. Tek başına yada lokal anestezipler, NSAİİ'lar ve steroidlerle kombine olarak kullanılmaktadır [18, 25, 32-35]. İntraartiküler olarak enjekte edilen morfin analjezik etkisini periferik opioid reseptörleri üzerinden göstermekte ve analjezik etkisi intraartiküler naloksan ile geri döndürülebilmektedir [28]. İntraartiküler morfin enjeksiyonunun analjezik etkisi doz bağımlı olmak üzere 24-48 saat kadar sürebilmektedir [36, 37].

### **2.3.2.3. NSAİİ'lar**

Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar ağrı cevabını uyaran prostoglandinin araziidonik asitten sentezini siklooksijenaz enziminin inhibisyonu aracılığı ile inhibe ederler [38]. Lokal uygulanan NSAİİ'ların analjezik etkilerinin sistemik olarak uygulanmalarından daha etkili olduğu belirlenmiştir. Bu da NSAİİ'ların periferik etkileri olduğunu gösterir [39].

Ketorolak: Artroskopilerde intraartiküler uygulandığında aynı dozda ya da daha yüksek dozda I.V. uygulamaya göre daha üstün postoperatif analjezi sağlamaktadır. Farklı dozlarda intraartiküler uygulama ile postoperatif analjezi açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir [20, 27, 40].

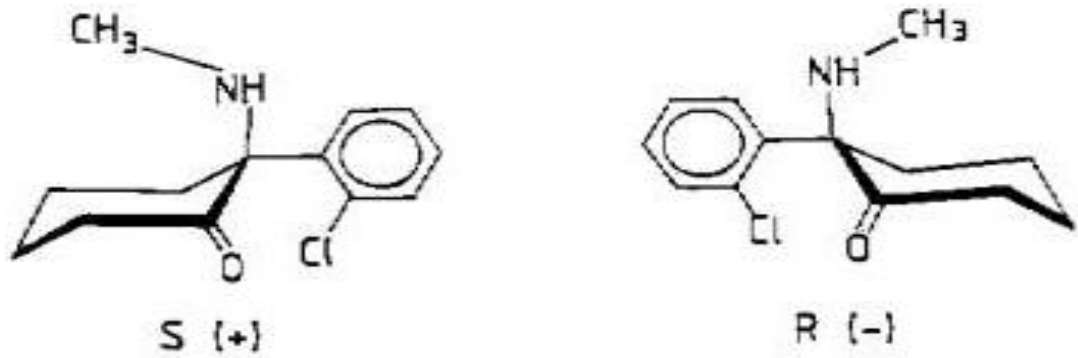
Tenoksikam: Tek başına intraartiküler olarak kullanıldığında aynı doz I.V. kullanıma göre daha iyi ve uzun analjezi sağlamaktadır. Lokal anesteziplerle birlikte uygulanabilirler ve bu durumda sağlanan analjezi her iki ilacında tek başlarına kullanımında elde edilen analjeziye göre daha etkin olmaktadır [41, 42].

## **2.4. KETAMİN**

Disosiyatif anestezipler fensiklidin türevidirler. Ketamin 1962 yılında Stevens ve Mc Carthy tarafından sentezi yapılmış, 1965 yılında Domino Corssen tarafından klinikte kullanılmış, ideal bir intravenöz anestezi olarak nitelendirilmiştir. 1970

yılında klinik kullanım için serbest bırakılmıştır. 1997 yılında S-(+) ketamin klinik uygulamaya sokulmuştur [43-45].

Güçlü analjezik ve amnestik etkiye sahip olan tek intravenöz anestezi maddesidir. Analjezik etkisi daha ziyade somatik ağrılar üzerine dominant olup kardiyovasküler ve respiratuar sistem üzerine diğer intravenöz anesteziğin aksine depresan etkisi yoktur. Ketamin alan hasta normal uyku hali olmaksızın çevre ile ilişkisi kesilmiş tipik bir kateleptik durumdadır [45, 46].



**Sekil 2.9.** Ketaminin kimyasal yapısı

#### 2.4.1. Kimyasal özellikleri

Ketamin fensiklidinin yapısal bir analogudur. Kimyasal formülü rs-2- (2-klorofenil) -2- (metilamino)-sikloheksano hidroklorid'dir. Molekül ağırlığı 274,2'dir. Rasemik karışım olarak kullanılır, fakat S- formunun R-formundan 3-5 kat daha fazla analjezik güce sahip olduğu gösterilmiştir. Suda ve alkolde çözünür. Beyaz toz olarak sentez edilir ve şeffaf solüsyon olarak kullanıma sunulur (%1, %5, veya %10'luk solüsyonlar). Berrak, renksiz ve oda ısısında stabil bir solüsyon halindedir. pH değeri 3,5-5,5'tir [46, 47].

#### 2.4.2. Farmakokinetik özellikleri

Alfa-1 asit glukoproteine bağlanıp intravenöz enjeksiyon sonu kısa sürede kan beyin bariyerini aşip beyinde yoğunlaşır. Dağılım yarı ömrü 11-17 dakika,

eliminasyon yarı ömrü 2,5-4 saattir. İntravenöz 2 mg/kg dozda etkisi 30-60 saniye içinde başlar. Uyanma süresi 10 - 15 dakika kadardır. Etkinin kısa sürmesinin nedeni, beyin dokusundan hızlı bir şekilde kanlanması bol olan diğer dokulara dağılmasıdır [43-45, 48].

### **2.4.3. Metabolizması**

Ketamin ağırlıklı olarak karacigerde sitokrom P450'ye bağımlı detoksifikasyondan sorumlu mikrozomal enzimlerce N-Demetilasyon yolu ile metabolize edilir. Çok az bir kısmı diğer dokularda biyotransformasyona uğrar. En önemli metabolite demetilasyon ile ortaya çıkan norketamindir. İkinci metabolite hidroksinorketamin'dir.

Norketamin ve hidroksinorketamin suda çözünen glukronid derivelerine konjuge edilirler ve %91 idrarla, %4 gaita ile geri kalanı değişmeden atılırlar.

Norketamin'in aktifliği ketamine göre 1/5 – 1/3 oranında düşüktür. Ketamin'in büyük bir kısmı değişmeden dokularda kalmakla tekrarlayan dozlarda veya kontinyu uygulamalarda vücutta birikme olmaktadır [43, 44, 46, 49, 50].

### **2.4.4. Etki mekanizması**

İlk olarak beyindeki asosiyasyon yollarını bloke eder. Bundan sonra retiküler aktive edici ve limbik sistemler etkilenir. Talamokortikal sistem deprese olurken, limbik sistemin aktivasyonu sonucu, beynin bu iki bölgesi disosiyeye olmaktadır.

Ketamin'in oldukça kuvvetli analjezik etkisi vardır. Santral etki yanında, spinal kord arka boynuz nöronlarını da etkilemektedir. İlk çalışmalarda ketaminin opioid reseptörlerine bağlandığı ileri sürülmüştür. Ketaminin NMDA reseptörlerini doğrudan veya dolaylı olarak etkilediği gösterilmiştir [51-53].

NMDA reseptörleri ketaminin postsinaptik nöronal etki yeridir. Reseptör kanallarında PCP (fensiklidin) reseptörleri bulunurlar. Ketamin bunlara bağlanarak NMDA reseptörleri lumbal spinal kordu da içeren santral sinir sisteminde bir uçtan diğer uca kadar bulunur [47, 54].

Etki süresi doza bağlı olarak kısadır. Bilinç 1 mg/kg'lık dozun intravenöz enjeksiyonundan 3-10 dakika sonra dönmeye başlarken, 2 mg/kg'lık dozdan sonra bu süre 10 dakikanın üzerindedir. Kas içi uygulamada ise bilincin dönmesi 20-40 dakika sürebilir.

Ancak bilinç döndükten sonra hasta çevresi ile ilgisizdir ve sözel ilişki kurmak bir saat sürebilir. Daha sonraki saatlerde yorgunluk, uykuya meyil, görme bulanıklığı olabilir [46, 49].

Sonuçta;

Ketaminin analjezik, amnestik, anestezi ve psikomimetik etkilerinin hangi selüler ve moleküler mekanizmalarla oluştuğu konusunda bilgiler kesin olmamakla birlikte kabul edilen görüşler şunlardır:

- NMDA kanal reseptörleri üzerine etki ederek analjeziye, amneziye, anesteziye ve psikomimetik etkilere neden olduğu,
- İ-opiat reseptörlerine etki ederek analjezi ve psikomimetik etkilere neden olduğu,
- Muskarinerjik ve nikotinerjik asetilkolin reseptörlerine etki göstererek analjezi, anestezi ve muhtemelen psikomimetik etkilere neden olduğu,
- Monoamin nörotransmitterler üzerinden analjezi semptomimetik ve bronkodilatör etkilere neden olduğu,
- GABA reseptörleri üzerine etkinin sınırlı olduğu kabul edilmektedir [45, 55-57].

## **2.4.5. Organ Sistemleri Üzerine Etkileri**

### **2.4.5.1. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri**

Ketamin kardiyovasküler sistem üzerine uyarıcı etkisi olan tek intravenöz anesteziiktir. Arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızı %30 artar, bu artış 20-30 dakika içinde normale döner.

Pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül atım işi ve pulmoner damar direnci artar. Ketamin katekolaminlerin intranöral geri alımını inhibe ederek kokain benzeri etkiye neden olur ve ektranöral norepinefrin alımını inhibe eder [58-60].

### **2.4.5.2. Solunum sistemi üzerine etkileri**

Ketaminin santral respiratuar merkeze etkisi minimal olup, CO<sub>2</sub>' e cevabı değiştirmez. Baslangıçta solunum da geçici ve hafif depresyon olur. Ancak hava yolu açıktır. Bronkodilatör etkisi vardır [61-63].

Üst solunum yolu düz kaslarında (bronsiyal) histaminin spazmojenik etkisi üzerine antagonize edici etkiye sahiptir. Ayrıca ketaminin adrenalinin antispazmojenik etkisini potansiyelize ettiği bilinmektedir [45].

Anestezi veya analjezi amacıyla tek basına kullanılan ketamin arteriyel kan gazlarına etki etmez. Reaktif hava yolu hastalığı ve bronkospazm olan hastalarda pulmoner kompliyans düzelir. Bu etkisi nedeniyle konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen status astmatikus tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır.

Çocuklarda ketamin uygulanması sonucu potansiyel tehlike trakeobronsiyal ve tükrük sekresyonundaki artıştır. Bu üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olur. Sonuçta laringospazm gelişebilir. Mutlaka atropin veya glikopirolat gibi vagolitik ajanlarla birlikte kullanılmalıdır.

#### **2.4.5.3. Santral sinir sistemi üzerine etkileri**

Ketamin talamokortikal ve limbik sistemin fonksiyonel ve elektrofizyolojik olarak ayrılmasına neden olur. Hasta normal uyku hali olmaksızın çevre ile ilişkisini kesmiş tipik kataleptik durumdadır. Ketamin sonrası hızlı bir şekilde derin analjezi ve amnezi gelişir.

Analjezi daha ziyade somatik ağrılar üzerinde etkilidir.

Yüksek yağda erirliği nedeniyle hızlı bir şekilde kan-beyin bariyerini aşar ve 30-60 saniye içinde etkisi gözlenmeye başlar.

Ketamin anestezisi altında sıklıkla rahatsız edici rüyalar, optik halüsinasyonlar gelişir. Hastalar postoperatif dönemde çift görmeden, vücutlarının değiştiğinden, boşlukta dolaştıklarından şikayet ederler. Bu şikayetler premedikasyonda benzodiyazepinlerin kullanılması ile azaltılabilir. Postoperatif 30-60 dakika içinde kaybolurlar.

Ketamin beyin damarlarını dilate ederek beyin kan akımını %60'a kadar artırarak kafa içi basıncını yükseltir. Bu nedenle intrakraniyal yer kaplayan kitlesi olan hastalarda kullanılmamalıdır [64].

#### **2.4.5.4. Kas iskelet sistemi üzerine etkileri**

Anestezi yüzeyel iken görülebileceği gibi yeterli derinlikte de olsa kas tonusu artışı, istemsiz hareketler ve ekstremitelerde tonik hareketler olabilir. Bu belirtiler anestezinin yetersizliği şeklinde değerlendirilerek ilaç tekrarlanmasına ve aşırı doz uygulamasına yol açabilir. Süksinil kolin, tübokurarin ve pankuronyum gibi kas gevşeticilerin etkilerini potansiyelize eder. Serum potasyum değerlerini hafifçe düşürür [46].

#### **2.4.5.5. İmmün sistem üzerine etkileri**

İmmün sistemi deprese etmez. Bu etkisi yanıklı ve kemoterapi almakta olan direnci düşük hastalarda ketaminin tercih edilmesi için bir neden olabilir [46].

#### **2.4.5.6. Diğer sistemler üzerine etkileri**

Glomerüler filtrasyonu ve böbrek kan akımı üzerine direk bir etkisi yoktur.

Karacigere toksik etkisi yoktur. Plazma histamin düzeyini artırır ve hızlı enjeksiyon sonrası eriteme benzer cilt değişikliklerine neden olabilir. Kan şekerini %12 oranında yükseltmektedir [46].

#### **2.4.6. Klinik kullanımı**

- Kısa süreli vücut yüzeyi ile ilgili cerrahi müdahaleler (yanık pansumanları gibi)
- Hipotansif hastalarda i.v. anestezi indüksiyonunda
- Bronkospastik hava yolu hastalıklarında
- Valvuler iskemik kalp hastalıklarında
- Ağrılı blok uygulamalarında
- Ameliyathane dışı pediatrik hastalarda (kardiyak kateterizasyon, radyoterapi, radyolojik incelemelerde)
- Şoktaki hastalarda

#### **2.4.7. Doz ve Uygulama**

Doz aralığı intravenöz uygulama için 1-2 mg/kg, i.m. uygulama için 5-10 mg/kg' dır.

İntravenöz uygulama ile etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 5-10 dakika sürer. Analjezik etkisi 40 dakika, amnezi etkisi 2 saat sürer. intramüsküler uygulama ile 2-6 dakikada anestezi sağlanır ve etkisi 10-30 dakikada sona erer [46].

#### **2.4.8. Kontrendikasyonları**

İskemik kalp hastalıkları, şiddetli veya kontrol edilmemiş hipertansiyon, intrakraniyal veya intraoküler basıncı yüksek olan hastalar, epilepsi, hipertiroidi ve psikiyatrik hastalığı olan hastalarda kontrendikedir [54, 65]. Üst solunum yollarının duyarlılığını artırdığı için ağız, farenks veya hava yolu operasyonları için uygun bir ajan değildir [46, 65, 66].

### **3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER**

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Deney hayvanları Etik Kurulu onayı (Tarih: 24/06/2010, No: 2010/32, Karar No: 2010/32-2) alındıktan sonra Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı ve T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Patoloji Anabilim Dalı işbirliği ile yapılmıştır. Tüm cerrahi işlemler 6343/2 sayılı kanuna, deontoloji tüzüğüne ve Helsinki Hayvan Hakları Bildirgesi kurallarına uygun olarak yapılmıştır.

#### **3.1. DENEY HAYVANLARI**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında üretilen ve aynı şartlarda hayvan bakımı uygulanan 20 adet, 250-300 gr. ağırlığında, erkek Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı. Deney süresince ratlar her kafeste 5 rat olacak şekilde barındırıldı, standart laboratuvar besinleri ile beslendiler, sıvı ve besin kısıtlaması yapılmadı.

#### **3.2. İNTRAARTİKÜLER ENJEKSİYON**

Ratların sağ alt ekstremiteleri çalışma, sol alt ekstremiteleri ise kontrol grubu için kullanıldı. Anestezi için 5mg/kg i.m. Xylazine kullanıldı. Aseptik şartlarda, 10mg/kg (0,2ml) dozunda ketamin intraartiküler olarak enjekte edildi. Kontrol grubu ekstremiteye ise aynı oranda SF enjekte edildi. Sonra randomize olarak 4 grup oluşturuldu. Hayvanlar uyandırıldıktan sonra her grupta 5 rat olacak şekilde gruplandırıldı ve ayrı kafeslere konuldu.



**Resim 3.1.** Ratların Anestezisi



**Resim 3.2.** Enjeksiyonların hazırlığı



**Resim 3.3.** İntraartiküler enjeksiyon

### **3.3. DİZ EKLEMİNİN ÇIKARILMASI**

İntraartiküler enjeksiyondan sonraki 1, 7, 14 ve 21. günlerde belirlenen gruptaki ratlar letal doz 20mg/kg Xilazyne (Alfazyne %2, Alfasan, Hollanda) ve Süksinilkolin klorit (Lystenon 20 mg/ml Fako İlaçları A.Ş. İstanbul.) 2 mg/kg intraperitoneal verildikten sonra sırasıyla 1.,7.,14. ve 21. günlerde sakrifiye edildi. Uygun saha temizliğinden sonra ratların her iki dizine medial parapatellar insizyon ile artrotomi yapıldı. Patella laterale devrilerek, distal femurun anterior eklem yüzeyi açıldıktan sonra, insizyon distale kadar ilerletilerek tibia anterior yüzeyine ulaşıldı (Resim 3.4). Tüm yumuşak dokular femur ve tibia'dan ayrılarak diz eklemleri tam bir blok halinde çıkarıldı (Resim 3.4, Resim 3.5). Makroskopik olarak hematom olup olmadığı incelendikten sonra sağ (K)- sol (S), Ketamin (K)- Serum fizyolojik (S), ve grup 1: 1.gün, grup 2: 7.gün, grup 3: 14.gün, grup4: 21.gün (grup 1,2,3,4) belirtilerek etiketlendi.



**Resim 3.4.** Diz ekleminin eksplorasyonu

### 3.4. GRUPLAR

**1. Grup;** sağ diz 10mg/kg ketamin intraartiküler (K1) /sol diz serum fizyolojik (S1) ve 20 mg/kg Xilazyne ve Lysthenon 2 mg/kg verildikten sonra 1. günde sakrifiye edilen grup.

**2. Grup;** sağ diz 10mg/kg ketamin intraartiküler (K2)/ sol diz serum fizyolojik(S2) ve 20 mg/kg Xylazine ve Lystenon 2mg/kg verildikten sonra 7. günde sakrifiye edilen grup.

**3. Grup;** sağ diz 10mg/kg ketamin intraartiküler (K3)/ sol diz serum fizyolojik(S3) ve 20mg/kg Xylazine ve Lystenon 2mg/kg verildikten sonra 14. günde sakrifiye edilen grup

**4. Grup;** sağ diz 10mg/kg ketamin intraartiküler(K4)/ sol diz serum fizyolojik(S4) ve 20 mg/kg Xylazine ve Lystenon 2mg/kg verildikten sonra 21 günde sakrifiye edilen grup.



**Resim 3.5. a, b) Yumuşak dokuların ayrılması**



**Resim 3.6.** Blok halinde diz eklemi

### **3.5. IŞIK MİKROSKOPU İNCELEME YÖNTEMİ**

#### **3.5.1. Örneklerin hazırlanması**

Alınan doku örnekleri %10 tamponlu formalin solüsyonunda 2 gün oda sıcaklığında tespit edildi. Daha sonra %10luk formik asit solüsyonunda yine oda sıcaklığında 4 gün dekalsifiye edildi. Dekalsifiye olan dokular kasetlere yerleştirildikten sonra %10 tamponlu formalinde fikse edilip ışık mikroskobu doku takip cihazına alındı.

#### **3.5.2. Kullanılan malzeme ve solüsyonların hazırlanması**

- a) %10 tamponlu formalin tespit solüsyonu
- b) %10luk formik asit solüsyonu
- c) Hematoksilen-Eosin boyası
- d) Masson'nun Trikrom boyası

**a) %10 tamponlu formalin tespit solüsyonu**

- 1- %40 formaldehit: 200 ml
- 2- Sodyum dihidrojen phosphate( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) ( BDH Chemicals): 8 gr
- 3- Sodyum phosphate ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ )( BDH Chemicals):13 gr
- 4- Distile su: 1800 ml

Yukarıdaki formüle göre hazırlanan karışım homojen olana kadar karıştırılır. Eklenen maddeler tamamen çözüldüğünde solüsyon kullanıma hazır hale gelir.

Dokuların tespiti için kullanılır.

**b) %10luk formik asit solüsyonu:**

Formik asit: 10 ml

Distile su: 90 ml

Kemik dokuların dekalsifikasyonu için formic asit yukarıdaki oranlarda hazırlandı.

**c) Hematoksilen-Eosin boyası**

**Hematoksilen hazırlanması**

Hematoksilen kristali (Merck): 7.5 gr

%100 luk alkol: 75 ml

Aluminyum Amonyum sulfat ( $\text{NH}_4\text{Al}(\text{SO}_4) \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ): 150gr

Distile su: 1500 ml

Mercuric oksit (Merck): 7.5 gr

Alkolde kaynatılarak eritilen hematoksilin ile suda kaynatılarak eritilen amonyum alum sıcakken birbirine eklendi. Üstüne merkuri oksit eklendi. Çözelti koyu menekşe renk alınca kap soğutuldu.

#### **Eosin hazırlanması**

Eosin Y (Sigma E-6003): 3 gr

Distile su: 475 ml

%96 lık alcohol: 125 ml

Asetik asit: 2 damla

100 ml distile su içinde Eosin Y eritildikten sonra üstüne %96'lık alkol eklendi.

Elde edilen karışım üzerine 375ml distile su eklendikten sonra 2 damla asetik asit eklendi.

#### **d) Masson'un Trikrom boyası**

##### **Bouin Solüsyonu**

Sature aquöz pikrik asid solusyonu: 75 ml

%40 formaldehit: 25 ml

Glacial asetik asid: 5 ml

##### **Asit Alkol Solüsyonu**

%37 Hidroklorik asit (HCl): 10 ml

%70 Alkol: 1000 ml

Amonyaklı Su: Bir miktar distile su ile birkaç damla amonyak (NH<sub>3</sub>) karıştırılır.

### **Trikrom Boyası**

Kromotrop 2R: 0,6 gr

Light green: 0,3 gr

Fosfotungustik asit: 0,8 gr

Asetik asit: 1 ml

Distile su: 100 ml

### **Asetik Asit Solüsyonu**

Distile su: 100 ml

Asetik asit: 5 ml

### **3.5.3. Işık mikroskobu doku takibi**

Yukarıda belirtilen şekilde %10luk formik asit solusyonunda dekalsifiye edildikten sonra %10 tamponlu formalin solusyonunda tespit edilen doku örnekleri takip için ışık mikroskobu takip cihazına alındılar.

Takip cihazında dehidratasyonu sağlamak için sırayla %70, %80, %90, %96

ve %100'lük alkollerden geçirildi.

%70 alkol.....1 saat

%80 alkol.....1 saat

%90 alkol.....1 saat

%96 alkol.....1 saat

%100 alkol.....1 saat

%100 alkol.....1 saat

%100 alkol.....1 saat

**Şeffaflandırma** için doku örnekleri 1'er saatten 2 kere ksilol'den geçirildiler.

**Parafin alıştırma:** Örnekler 2,5 saat saf parafinde bekletildiler.

**Gömme:** Doku takip cihazından alınan örnekler parafin istasyonunda saf parafine gömüldüler.

**Elde edilen parafin** bloklardan kızaklı mikrotomla 5 mikrometre kalınlıkta kesitler alındı.

Örneklerin morfolojileri Hematoksilen-eozin ve Masson'un trikrom boyası ile boyanmış kesitlerde ışık mikroskopik olarak incelendi.

#### **Hematoksilen-Eozin ile boyama:**

1. Hazırlanan parafin bloklardan alınan 5 mikron kalınlığındaki seri kesitler bir gece 60 0 C etüvde bırakıldıktan sonra 45 dakika ksilolde tutularak deparafinize edildiler.
2. Örnekler dereceli alkol serilerinden (%100, %96, %80) geçirilerek rehidrate edildiler.
3. Hematoksilen ile 15 dakika boyandılar.
4. Çeşme suyu ile yıkanan kesitler asit-alkole batırılıp çıkarıldı.
5. Eozin ile 1 dakika boyandıktan sonra dereceli alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildiler.

6. Ksilolde şeffaflandırıldı.
7. Kanada balsamı ile kapatıldı.

**Masson'un Trikrom boyaması:**

1. Hazırlanan parafin bloklardan alınan 5 mikron kalınlığındaki seri kesitler bir gece 60 0C etüvde bırakıldıktan sonra 45 dakika ksilolde tutularak deparafinize edildiler.
2. Örnekler dereceli alkol serilerinden ( %96 etanol 10 dakika iki kere, %80 etanol 10 dakika iki kere) geçirilerek rehidrate edildiler.
3. Distile su
4. Bouin solusyonunda 560C de 60 dakika
5. Sudan geçirilip hematoksilen ile 20 dakika boyandılar.
6. Sudan geçirilen kesitler asit-alkole batırılıp çıkarıldı.
7. Sudan geçirilen kesitler amonyaklı suya batırılıp çıkarıldı.
8. Sudan geçirilen kesitler trikrom boyası ile 15dakika boyandı
9. %0.5 asetik asit solüsyonunda 2 dakika tutuldu
10. Dereceli alkol serilerinden (%80, %96) geçirilerek dehidrate edildiler.
11. Ksilolde şeffaflandırıldı.
12. Kanada balsamı ile kapatıldı.
13. Işık mikroskop ile incelendi ve fotoğraflandı.

### 3.5.4. Histopatolojik Değerlendirme

Doku örneklerine ait kesitler iki patolog tarafından ışık mikroskop ile incelendi ve fotoğraflandı. Eklem kıkırdağı, sinoyya ve eklem çevresi histopatolojik olarak incelendi.

#### Mikroskopik değerlendirmede araştırılan başlıca kriterler:

- Eklem kıkırdağı yapısı ve burada gözlenen değişiklikler.
- Sinovyanın yapısı ve buna bağlı değişiklikler
- Gerek mekanik travma gerekse intraartiküler ilaç uygulamasına bağlı olarak gelişmiş inflamatuvar cevap.

**Tablo 3.1.** Sinovyal inflamatuvar aktivite için histolojik skorum sistemi oluşturuldu. 5 farklı parametre kullanılarak örnekler skorlandı

HİSTOLOJİK ÖZELLİK	SKOR			
	0	1	2	3
Konjesyon, Ödem	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Aktivasyon (Polimorf Nükleer Lökosit)	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Kronik inflamasyon (Lenfosit, plazmosit, makrofaj, mast hücresi)	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Sinovyal Hiperplazi*	1	2	3	4
Subintimal Fibrozis**	%10↓	%10-30	%30-50	%50↑

\* Sinovyal Hiperplazi: Sinovisitlerin sıralanmasına göre skorlandı. Örn 0 puan: tek katlı sinovisit, 1 puan: İki katlı sinovisit...

\*\* Subintimal Fibrozis: Masson trikrom boyalı preparatlarda sinovisitlerin altındaki gevşek bağ dokusunda normal dokunun yerini almış fibröz doku yüzdesidir.

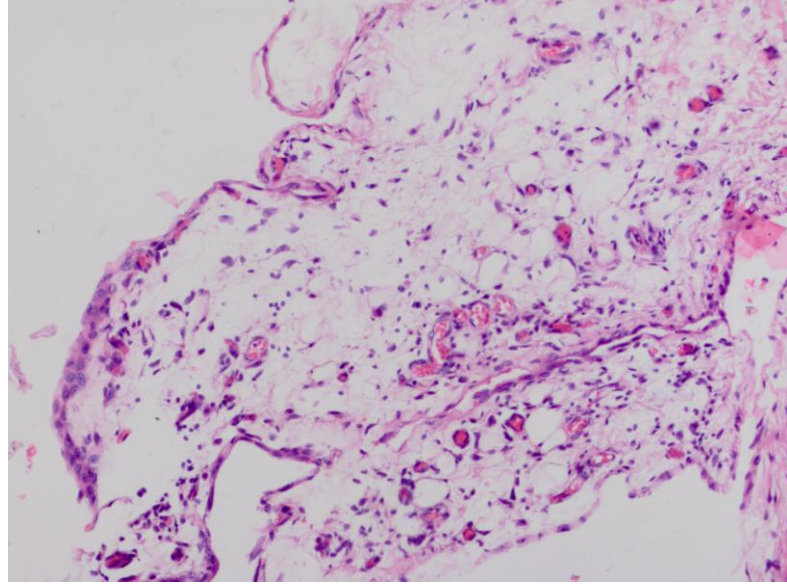
### **3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, United States) paket programı kullanılarak analiz edildi. İki grubun inflamatuvar değişikliklerinin derecelerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulandı. Sonuçlar median (en düşük- en yüksek) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler için (inflamasyon derecesi) grup karşılaştırmalarında Ki Kare testi (Pearson Ki Kare ve Fisher Kesin Ki Kare testi) kullanıldı.  $p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çıkarıldığı anda diz eklemlerinin hiçbirinde makroskopik olarak hematoma rastlanmadı. Diz eklemlerine K ya da S enjekte edilip günlere göre sakrifiye edilen rat diz eklemlerinin histopatolojik değerlendirmeleri tabloda gösterilmiştir.

Diz eklemlerine K ve S enjekte edilip 1. gün sakrifiye edilen grupta sinovyumda konjesyon ve ödem değerlendirmesinde heriki grupta da ratların üçünde konjesyon ve ödem hafif derecede, ikisinde orta derecede izlendi.



**Resim 4.1.** 1. gün K ve S grubu ratlarda sinoviyada izlenen konjesyon, ödem, nötrofil infiltrasyonu. HE 40X10

7. gün sakrifiye edilen heriki grupta da sinovyumda konjesyon ve ödemin azaldığı dikkati çekti. Heriki grupta da sinovyumda konjesyon ve ödem hafif derecede izlendi.

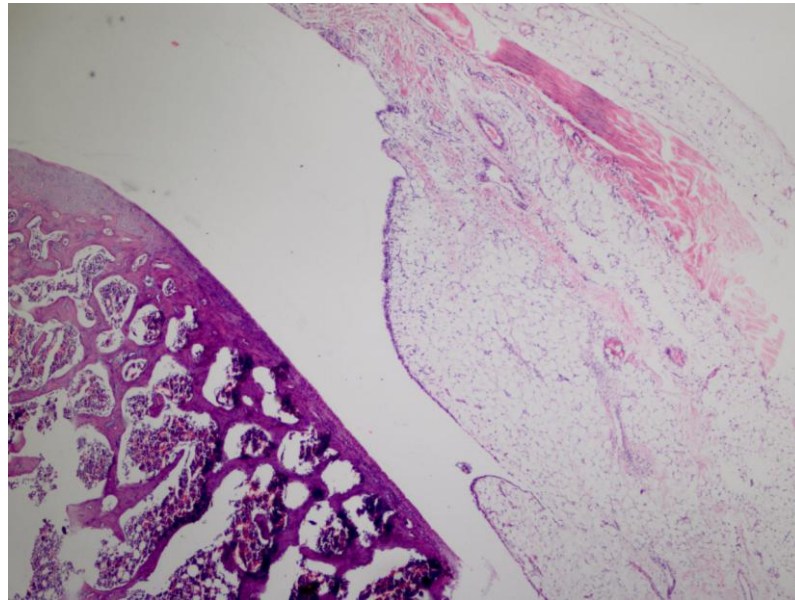
14. gün sakrifiye edilen heriki grupta da konjesyon ve ödem daha da azaldı. Diz eklemlerine K enjekte edilen grupta sinovyumda konjesyon ve ödem değerlendirmesinde ratların birinde yok, dördünde hafif derecede izlendi. S enjekte edilen grupta ise ratların ikisinde yok, üçünde hafif derecede izlendi.

21. gün heriki grupta sinovyumda konjesyon ve ödem minimum seviyede idi. Diz eklemlerine K enjekte edilip 21. gün sakrifiye edilen grupta sinovyumda konjesyon ve ödem değerlendirmesinde ratların ikisinde yok, üçünde hafif derecede izlendi. S enjekte edilen grupta ise ratlarda konjesyon ve ödem görülmedi.

**Tablo 4.1.** Grupların konjesyon ve ödem verileri

Konjesyon, ödem	0	1	2	3	p
1 gun K Verilen grupta	0	3	2	0	0.738
1 gun S Verilen grupta	0	3	2	0	
7 gun K Verilen grupta	0	5	0	0	1
7 gun S Verilen grupta	0	5	0	0	
14 gun K Verilen grupta	1	4	0	0	0.500
14 gun S Verilen grupta	2	3	0	0	
21 gun K Verilen grupta	2	3	0	0	0.083
21 gun S Verilen grupta	5	0	0	0	

Diz eklemlerine K enjekte edilip 1. gün sakrifiye edilen grupta sinovyumda lökosit infiltrasyonu(aktivasyon) değerlendirmesinde ratların ikisinde orta derecede, ikisinde hafif derecede izlendi, birinde ise izlenmedi. S enjekte edilen grupta ise ratların ikisinde orta derecede, üçünde hafif derecede izlendi.



**Resim 4.2.** 1. gün Kve S grubu ratlarda sinoviyada izlenen orta derecede nötrofil infiltrasyonu, sinovisit hiperplazisi. HE 4X10

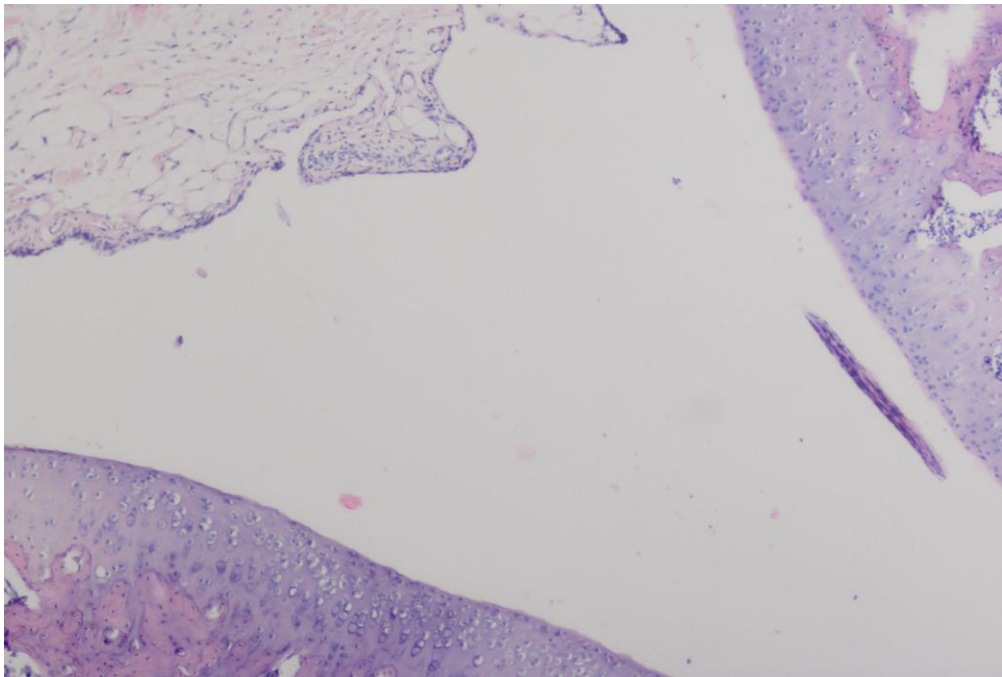
7. gün heriki grupta da sinovyumda lökosit infiltrasyonunun(aktivasyon) kaybolduğu dikkati çekti. 14. ve 21. günde de aktivasyon mevcut değildi.

**Tablo 4.2.** Grupların nötrofil aktivasyonu verileri

<b>Aktivasyon (PMNL)</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>p</b>
1 gun K Verilen grupta	1	2	2	0	0.366
1 gun S Verilen grupta	0	2	3	0	
7 gun K Verilen grupta	5	0	0	0	1
7 gun S Verilen grupta	5	0	0	0	
14 gun K Verilen grupta	5	0	0	0	1
14 gun S Verilen grupta	5	0	0	0	
21 gun K Verilen grupta	5	0	0	0	1
21 gun S Verilen grupta	5	0	0	0	

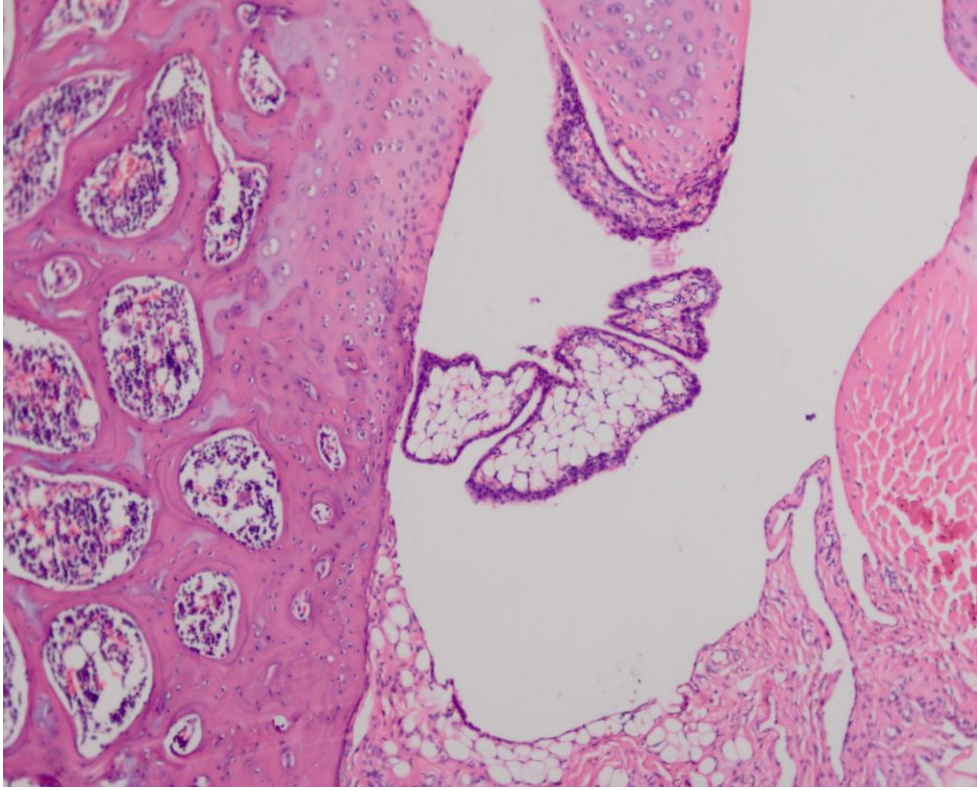
Diz eklemlerine K ve S enjekte edilip 1. gün sakrifiye edilen grupta sinovyumda kronik inflamasyon değerlendirmesinde K grubu ratların üçünde hafif derecede, ikisinde orta derecede izlendi. S enjekte edilen grupta ise ratların birinde hafif derecede, dördünde orta derecede izlendi.

Diz eklemlerine K ve S enjekte edilip 7. gün sakrifiye edilen grupta sinovyumda kronik inflamasyonun değerlendirmesinde heriki grupta ratların tümünde kronik inflamasyon hafif derecede izlendi.



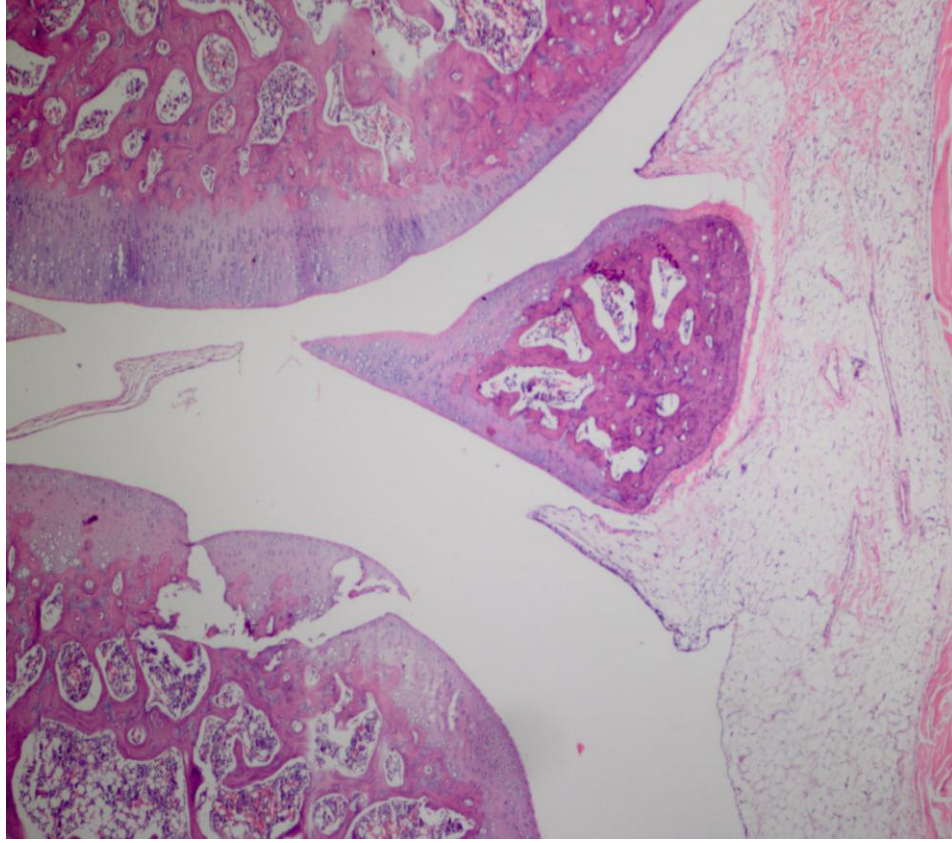
**Resim 4.3.** 7. gün K ve S grubunda hafif derecede kronik inflamasyon bulguları, tek katlı sinovisitler ile eklem kıkırdağında kondrositlerde kümelenmeler, yüzey düzensizlikleri. HE 4x10

Diz eklemlerine K ve S enjekte edilip 14. gün sakrifiye edilen grupta da sinoviyumda kronik inflamasyonun değerlendirmesi 7. gün ile aynı ve heriki grupta ratların tümünde kronik inflamasyon hafif derecede izlendi.



**Resim 4.4.** 14. gün K ve S grubunda hafif derecede kronik inflamasyon, sinovisit hiperplazisi, kondrositlerde kümelenmeler, yüzey düzensizlikleri. HE 10X10

21. gün sakrifiye edilen K grubu ratların üçünde hafif derecede kronik inflamasyon izlenirken ikisinde izlenmedi. S grubu ratlardan birinde hafif derecede kronik inflamasyon izlendi, dördünde izlenmedi.



**Resim 4.5.** 21. gün K ve S grubunda hafif derecede kronik inflamasyon, tek katlı sinovisitler, kondrosit proliferasyonu. HE 4X10

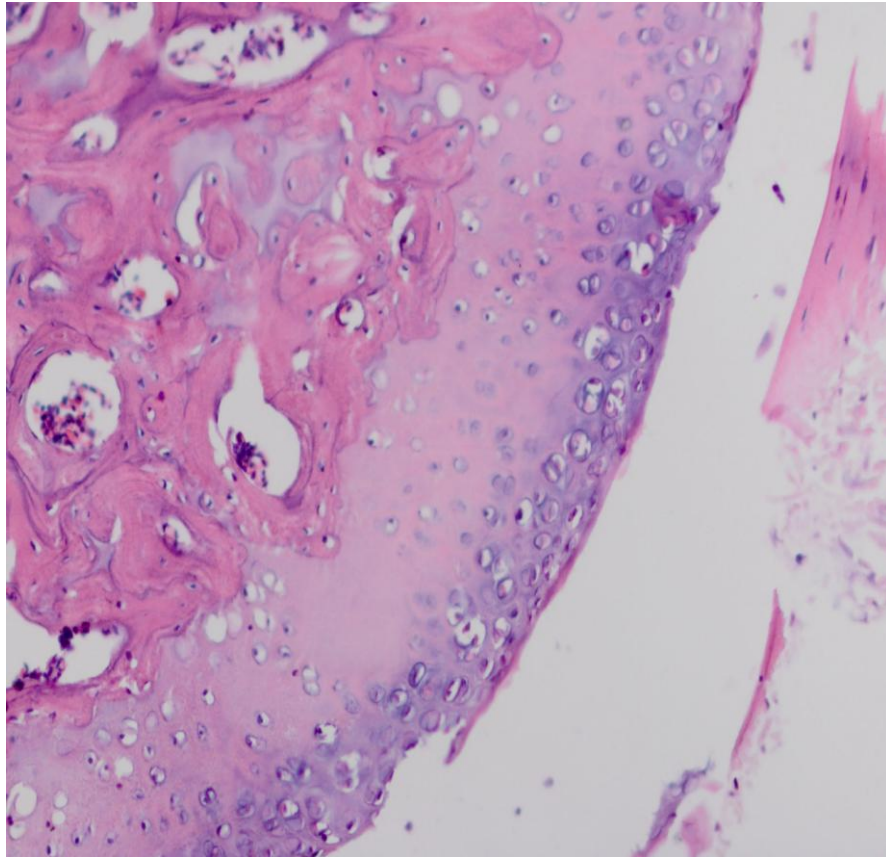
**Tablo 4.3.** Grupların kronik inflamasyon verileri

<b>Kronik inflamasyon</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>p</b>
1 gun K verilen grupta	0	3	2	0	0.262
1 gun S verilen grupta	0	1	4	0	
7 gun K verilen grupta	0	5	0	0	1
7 gun S verilen grupta	0	5	0	0	
14 gun K verilen grupta	0	5	0	0	1
14 gun S verilen grupta	0	5	0	0	
21 gun K verilen grupta	2	3	0	0	0.262
21 gun S verilen grupta	4	5	0	0	

Diz eklemlerine K enjekte edilip 1. gün sakrifiye edilen grupta sinoviyum zarını oluşturan sinovyal hücrelerin sıralanması incelendiğinde ratların birinde iki katlı sinovisit mevcut iken dördünde üç katlı sinovisit izlendi. S enjekte edilip 1. gün

sakrifiye edilen grupta ratların üçünde 2 katlı sinovisit, ikisinde ise 3 katlı sinovisit mevcut idi.

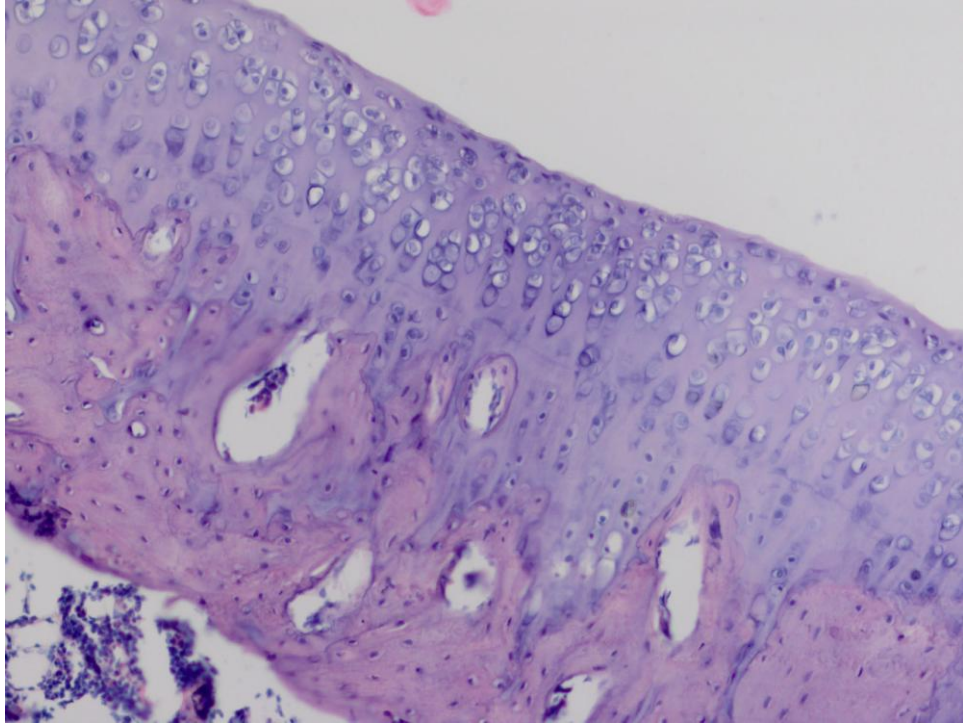
Diz eklemlerine K enjekte edilip 7. gün sakrifiye edilen grupta sinovyum zarını oluşturan sinovyal hücrelerin sıralanması incelendiğinde ratların ikisinde üç katlı sinovisit, dördünde dört katlı sinovisit mevcut idi. S enjekte edilip 1. gün sakrifiye edilen grupta ratların birinde iki katlı sinovisit, ikisinde 3 katlı sinovisit, ikisinde ise 4 katlı sinovisit mevcut idi.



**Resim 4.6.** 7.gün K ve S grubunda eklem kırırdağında kondrositlerde kümelenmeler, yüzey düzensizlikleri. HE 4x10

Diz eklemlerine K enjekte edilip 14. gün sakrifiye edilen grupta sinovyum zarını oluşturan sinovyal hücrelerin sıralanması incelendiğinde ratların ikisinde iki katlı sinovisit, üçünde üç katlı sinovisit, dördünde ise dört katlı sinovisit mevcut idi. S enjekte edilip 1. gün sakrifiye edilen grupta ratların üçünde 2 katlı sinovisit, ikisinde ise 3 katlı sinovisit mevcut idi.

Diz eklemlerine K enjekte edilip 21. gün sakrifiye edilen grupta sinoviyum zarını oluşturan sinovyal hücrelerin sıralanması incelendiğinde ratların üçünde iki katlı sinovisit, birinde üç katlı sinovisit, birinde ise dört katlı sinovisit mevcut idi. S enjekte edilip 1. gün sakrifiye edilen grupta ratların birinde iki katlı sinovisit, ikisinde 3 katlı sinovisit, ikisinde ise 4 katlı sinovisit mevcut idi.



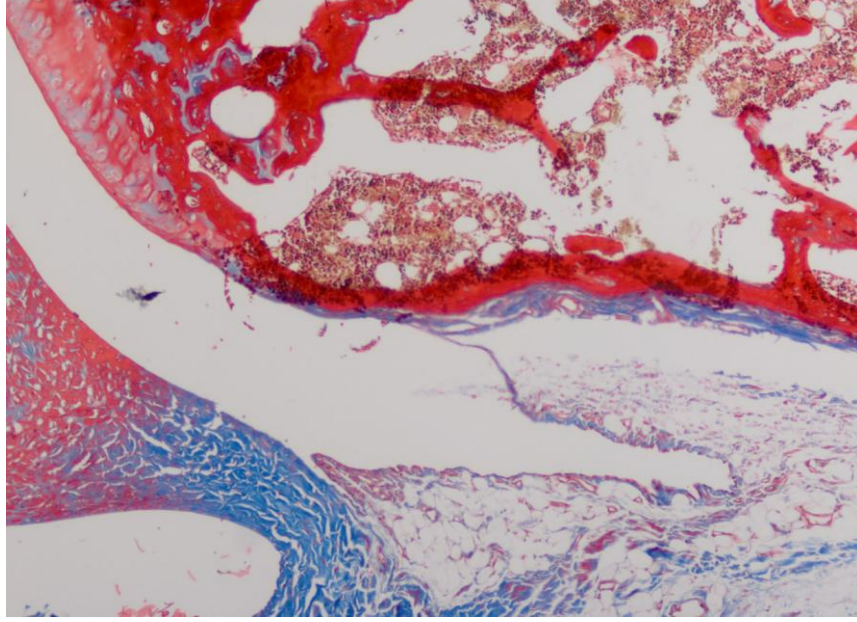
**Resim 4.7.** 21. gün K ve S grubunda eklem yüzeyinde kondrosit proliferasyonu. HE 20x10

**Tablo 4.4.** Grupların sinovit hiperplazisi verileri

<b>Sinovisit hiperplazisi</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>P</b>
1 gun K verilen grupta	0	1	4	0	0.262
1 gun S verilen grupta	0	3	2	0	
7 gun K verilen grupta	0	0	2	3	0.366
7 gun S verilen grupta	0	1	2	2	
14 gun K verilen grupta	0	2	2	1	0.366
14 gun S verilen grupta	0	3	2	0	
21 gun K verilen grupta	0	3	1	1	0.279
21 gun S verilen grupta	0	1	2	2	

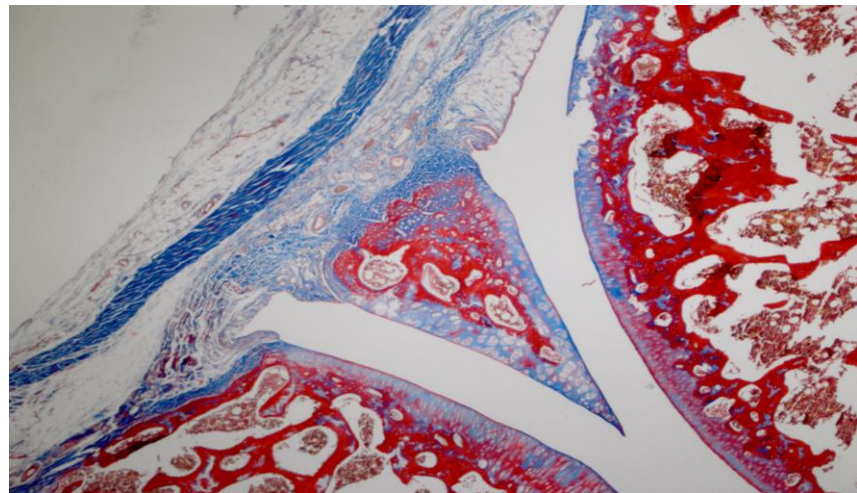
Subintimal fibrozis skorlamasında (Masson trikrom boyalı preparatlarda sinovisitlerin altındaki gevşek bağ dokusunda normal dokunun yerini almış fibröz

doku yüzdesidir); 1. gün sakrifiye edilen K grubu ratların üçünde %10un altında, ikisinde %10-30 olarak izlendi. S grubu ratların ikisinde %10un altında, üçünde %10-30 olarak izlendi.



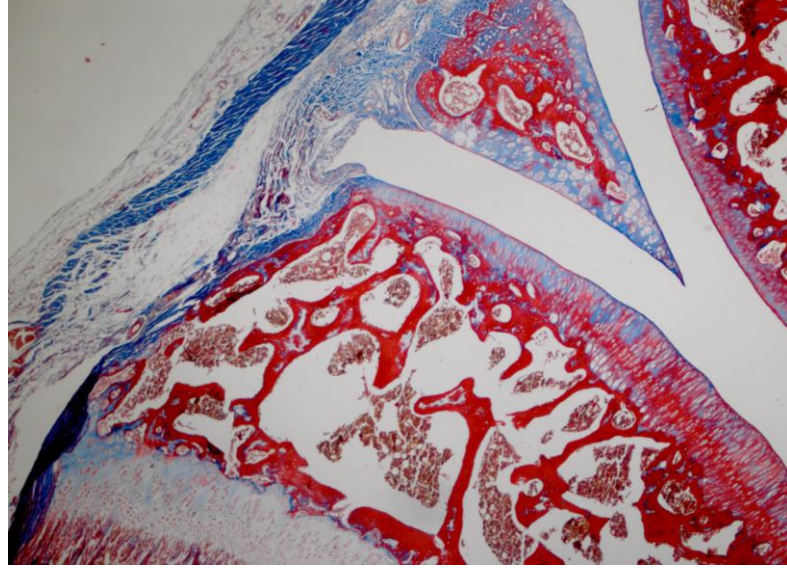
**Resim 4.8.** 1. gün Masson Trikrom 20x10

7. gün sakrifiye edilen K grubunda subintimal fibrozis skorlaması üçünde %10un altında, ratların birinde %10-30 arasında, birinde %30-50 olarak izlendi. S grubu ratların birinde %10un altında, dördünde %10-30 olarak izlendi.



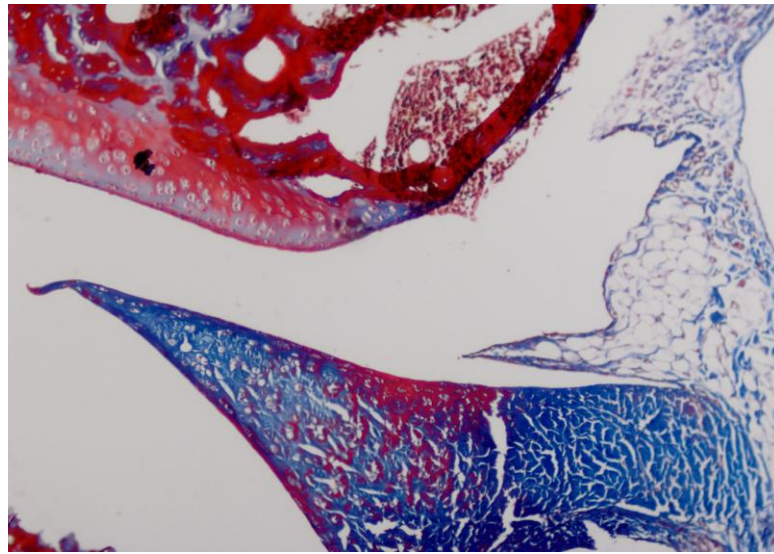
**Resim 4.9.** 7. gün K ve S grubu ratlarda Masson Trikrom (subintimal fibrozi%10u altında)10x10

14. gün K grubu ratların subintimal fibrozis skorlamasında ratların birinde %10un altında, dördünde %10-30 olarak izlendi. S grubu ratların ikisinde %10un altında, birinde %10-30, ikisinde ise %30-50 olarak izlendi.



**Resim 4.10.** 14. gün K ve S grubunda Masson Trikrom (tek katlı sinovisitler, subintimal fibrosis skor1) 10x10

21. gün sakrifiye edilen ratlarda subintimal fibrozis skorlaması K grubu ratların birinde %10un altında, dördünde %10-30 arasında olarak izlendi. S grubu ratların birinde %10un altında, üçünde %10-30, birinde ise %30-50 olarak izlendi.



**Resim 4.11.** 21. gün K ve S grubunda Masson Trikrom (tek katlı sinovisitler, subintimal fibrosis skor0) 10x10

**Tablo 4.5.** Grupların subintimal fibrozis verileri

<b>Subintimal fibrozis</b>	<b>%10↓</b>	<b>%10-30</b>	<b>%30-50</b>	<b>%50↑</b>	<b>p</b>
1 gun K verilen grupta	3	2	0	0	0.500
1 gun S verilen grupta	2	3	0	0	
7 gun K verilen grupta	3	1	1	0	0.639
7 gun S verilen grupta	1	4	0	0	
14 gun K verilen grupta	1	4	0	0	0.668
14 gun S verilen grupta	2	1	2	0	
21 gun K verilen grupta	1	4	0	0	0.577
21 gun S verilen grupta	1	3	1	0	

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ratlarda intraartiküler enjeksiyon şeklinde uygulanan ketaminin eklem kıkırdağı ve sinovya üzerine etkisi araştırılmış ve oluşan etkiler serum fizyolojik ile karşılaştırılmıştır. Histolojik incelemede inflamasyon ile ilgili olarak 5 parametre değerlendirilmiştir. Bunlar konjesyon ve ödem, kronik inflamasyon düzeyi, sinovit hiperplazisi, subintimal fibrozis yüzdesi, nötrofil aktivasyonudur.

Konjesyon ve ödem yönünden yapılan incelemede 1. günde sakrifiye edilen ratlar için gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.738$ ). Çalışmamızın ilgi çekici sonuçlarından biri 7.gün sakrifiye edilen hayvanlarda her iki grup için sinovyumda konjesyon ve ödemin azalmasıdır. Ondördüncü gün sakrifiye edilen hayvanlarda konjesyon ve ödemin daha azaldığı görülmüştür. Yirmi birinci günde sakrifiye edilen ratlarda ise konjesyon ve ödemin minimum seviyede olduğu gözlenmiştir. Bu zaman noktasında ketamin grubu için sinovyumda konjesyon ve ödem değerlendirmesinde ratların ikisinde olmadığı, üçünde hafif derecede olduğu, serum fizyolojik enjekte edilen grupta ise ratlarda konjesyon ve ödem olmadığı görüldü. Sonuçlar açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmaması bulguların hipotezi desteklediğini göstermektedir.

Diğer bir inflamasyon parametresi olan kronik inflamasyon açısından yapılan değerlendirmede de enjeksiyondan sonra geçen sürenin uzunluğu ile doğru orantılı olarak kronik inflamasyonun azaldığı tespit edilmiştir.

Sinovisit hiperplazisinin değerlendirilmesinde zamana bağlı bir değişim tespit edilmekle birlikte bu değişim gruplar arasında anlamlı fark oluşturacak düzeyde bulunmadı ( $p=0.366$ ).

Subintimal fibrozis yüzdeleri açısından yapılan karşılaştırmada enjeksiyondan sonra geçen zamana bağlı doğrusal bir ilişki bulunmamakla birlikte, her iki grupta da fibrozisle iyileşme olduğu görülmüştür.

Lökosit aktivasyonu için yapılan değerlendirmede intraartiküler enjeksiyondan bir gün sonra sakrifiye edilen hayvanların diz eklemlerinde birinci gün için lökosit infiltrasyonu varolmakla birlikte enjeksiyondan 7 gün sonra sakrifiye edilen ratlarda lökosit infiltrasyonunun kaybolduğu; diğer zaman noktalarında ise aktivasyon olmadığı görüldü.

Artroskopik cerrahilerde analjezi amacı ile birçok ilaç intraartiküler yoldan kullanılmaktadır. Bu alanda en sık kullanılan ve ilgili literatür bulunan ilaçlar lokal anestetikler (bupivakain, levobupivakain, ropivakain, prilokain vb.), morfin ve türevleri (tramadol gibi), steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)dır [4, 16, 35, 67].

Bir NSAİİ olan tenoksikamın rat eklemdeki histopatolojik etkilerini araştıran bir çalışmada intraartiküler uygulanan tenoksikamın ilk 24-48 saat içinde inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir [68]. Yedi, ondört ve yirmibirinci günlerde yapılan incelemede ise kontrol grubuna benzer şekilde tenoksikam grubunda da inflamatuvar değişikliğe rastlanmamıştır.

Hücre kültüründe in vitro yapılan çalışmalarda NSAİİ'lerin kırık dokü metabolizması ve proteoglikan sentezi üzerinde farklı etkiler yaptığı, sistemik kullanım ile intraartiküler kullanım arasında hücre salımlama fonksiyonu ve metabolik etkinlik açısından fark olduğu bildirilmiştir [69].

Santral sinir sistemindeki önemli nörotransmitterlerden biri olan glutamat ve bu molekülün reseptörlerinin periferdeki noziseptif transdüksiyonda etkili olduğu gösterilmiştir [70, 71]. Glutamat reseptörleri primer aferent aksonlarda yerleşmiştir ve inflamasyon indüksiyonundan sonra artmaktadır [70]. Çeşitli ağrı modellerinde n-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör antagonistlerinin noziseptif ağrıyı azalttığı tespit edilmiştir [72, 73]. Zhang ve arkadaşlarının [6] yaptığı ve artrit bağı ağrıda intraartiküler ketamin ile memantin etkisini araştırdıkları çalışmada 0.2 mg

ketamin veya 0.1 mg memantin enjeksiyonu yapmışlardır. İntraartiküler NMDA reseptör antagonistleri ile yapılan uygulama ile diz ekleminde emülgatör ile oluşturulan deneysel artrit ilişkili ağrının önlendiği gösterilmiştir. Bu sonuç periferik NMDA reseptör antagonisti uygulamasının santral nosiseptif sinyal oluşumunu azaltarak profilaktik analjezik etki yaptığı şeklinde yorumlanmıştır.

Ayoglu ve ark. [74] yaptığı diğer bir çalışmada artroskopik meniskektomi yapılan hastalarda intraartiküler tramadol, ropivakain ve bu iki ajanın ketamin ile kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Hastalar 4 gruba ayrılmış, birinci gruba 50 mg tramadol, ikinci gruba 50 mg tramadol ve 0.5 mg/kg ketamin, üçüncü gruba 75 mg ropivakain, dördüncü gruba ise 75 mg ropivakain ve 0.5 mg/kg ketamin verilmiştir. Çalışmanın sonunda ağrı tedavisinde en etkili uygulamanın tramadol-ketamin kombinasyonu olduğu, bu kombinasyonun postoperatif morfin tüketimini en aza indirdiği ve yan etki insidansı açısından gruplar arasında fark olmadığı bulunmuştur.

İn vitro olarak toksisite çalışması yapılmamış ilaçların i.a. uygulanması hastalarda uzun dönemde zararlı olabilir. Bu nedenle klinikte dikkat edilmelidir.

Sarıcaoğlu ve arkadaşları [5] intraartiküler lornoksikamın rat kartilajındaki etkisini araştırdıkları çalışmada lornoksikam enjeksiyonunun ilk 24 saati içinde sadece bir diz ekleminde evre 3 inflamatuvar değişiklik olduğu ve 24.saat, 48.saat, 7.gün, 14.gün ve 21.günlerde kontrol grubu ile lornoksikam grubu arasında inflamasyon parametreleri açısından anlamlı fark oluşmadığı bildirilmiştir.

Gomoll ve arkadaşlarının [75] yaptığı ve düzenlediği farklı bir çalışmada üç grup tavşana 48 saat süre ile SF, bupivakain veya bupivakain+epinefrin infüzyonu yapılmıştır. Omuz ekleminde yapılan ölçümlerde bupivakain grubu ve bupivakain+epinefrin grubundaki hayvanların hücre canlılık oranı sırası ile %68 ve %80 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda intraartiküler ketamin enjeksiyonu sonrasında lökosit infiltrasyonu, konjesyon ve ödem, kronik inflamasyon, sinovisit hiperplazisi ve subintimal fibrozisi parametrelerinden oluşan inflamasyon parametreleri açısından - önceki çalışmalara benzer şekilde- enjeksiyondan sonraki geçen süre ile inflamasyon

şiddeti arasında ters orantı ortaya çıkmıştır. Bu durum tek başına ajanların toksisitesi olmaması ile açıklanabileceği gibi; lokal uygulanan ajanların kartilaja yapacakları olası toksik etkilerin, lokal-sistemik dolaşım nedeniyle zamanla azalan ilaç konsantrasyonuna bağlı olarak azalması ile de açıklanabilir. Bu görüşe dayanılarak dolaşım yetmezliği-bozukluğu, emilim bozukluğu, ilaçların lokal metabolizasyonlarında oluşabilecek sorunlar gibi durumlarda enjeksiyon bölgesinden temizlenemeyen/ uzaklaştırılmayan ajanların yüksek konsantrasyonlara ulaşarak toksik etki yapabileceği öngörülebilir.

Sistemik dolaşım ve emilimin söz konusu olmadığı in vitro çalışmaları gözden geçirdiğimizde; kondrosit kültürleri ile yapılan çalışmalarda [69, 76] deneysel hayvan çalışmalarında kartilaj için toksik bulunmayan birçok NSAİİ'nin proteoglikan sentezini inhibe ederek; kondrosit metabolizmasını bozabildiği gösterilmiştir. Bu bulguyu destekleyen bir diğer çalışmada, Chu ve arkadaşları [77] in vitro olarak %0,5 bupivakain ve %0,9 SF ortamında kültürü yapılan taze sığır kondrositlerinden bupivakain uygulananlarda %99, SF uygulananlarda ise %20 oranında apoptozis ve ölü hücre olduğu tespit etmişlerdir.

İntraartiküler ilaç enjeksiyonlarının histokimyasal etkilerini inceleyen çalışma sayısı, klinik etkilerini inceleyen çalışmalara göre çok daha az olduğundan in vitro çalışmalarda ulaşılan sonuçların daha fazla deneysel çalışma ile araştırılması gerekmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İntraartiküler ketaminin kartilajdaki histokimyasal etkilerini incelediğimiz bu çalışmada, inflamasyon kriterlerinin tümü için ketamin ile SF arasında anlamlı fark bulamadık. Enjeksiyondan sonraki ilk 24 saat içinde inflamasyon kriterlerinin hepsi için gruplar arasında ketamin grubu yönünde yükseklik olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Birinci günden sonra 7,14 ve 21.günlerde yapılan incelemelerde ise aradaki farkın ortadan kalktığı görüldü. Bu sonuç intraartiküler ketamin uygulamasının kartilajda minimal düzeyde inflamasyona neden olduğunu ve bu inflamasyonun zaman içinde gerileyerek, serum fizyolojik ile aynı düzeye geldiğini göstermektedir.

Deneysel hayvan çalışmalarında, bulgularımıza benzer birçok data bulunmasına rağmen, in vitro kondrosit kültürleri ile yapılan çalışmalarda, deneysel hayvan çalışmalarından farklı sonuçlar elde edilmiş olması, dolaşım yetmezliği-bozukluğu, ileri yaş, ko-morbidite vb. durumlarda intraartiküler uygulanan ketamin gibi ilaçların toksisite açısından tümüyle masum olmayabileceğini düşündürmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Staunstrup, H., et al., *Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain*. Journal of clinical pharmacology, 1999. **39**(8): p. 834-41.
2. Alagol, A., et al., *Intraarticular analgesia after arthroscopic knee surgery: comparison of neostigmine, clonidine, tenoxicam, morphine and bupivacaine*. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA, 2005. **13**(8): p. 658-63.
3. Picard, P.R., et al., *Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): a qualitative systematic review of randomised controlled trials*. Pain, 1997. **72**(3): p. 309-18.
4. Moiniche, S., et al., *A systematic review of intra-articular local anesthesia for postoperative pain relief after arthroscopic knee surgery*. Regional anesthesia and pain medicine, 1999. **24**(5): p. 430-7.
5. Saricaoglu, F., et al., *Effect of intraarticular injection of lornoxicam on the articular cartilage & synovium in rat*. The Indian journal of medical research, 2008. **127**(4): p. 362-5.
6. Zhang, G.H., et al., *Intraarticular pretreatment with ketamine and memantine could prevent arthritic pain: relevance to the decrease of spinal c-fos expression in rats*. Anesthesia and analgesia, 2004. **99**(1): p. 152-8.
7. İ., S., *Genel Histoloji*2007, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınevi.
8. Marieb EN, H.K., *Anatomy & Physiology*. third edition ed2008, San Francisco: Pearson Benjamin Cummings Publishing.
9. Rosse C, G.-R.P., *Hollinshead's textbook of Anatomy*. fifth edition ed1997, Philadelphia: Lippincott-Raven publishers.
10. Junqueira LC, C.J., Kelley RO. , *Basic Histology*. ninth edition ed1998: Appleton & Lange/McGraw- Hill Publishing Division.

11. I., D., *Histopathology A Color Atlas and Textbook*1996, Baltimore: Williams & Wilkins Publishing.
12. Junqueira LC, C.J., Kelley RO. , *Basic Histology*. ninth edition ed1998: Appleton & Lange/McGraw- Hill Publishing Division.
13. I., D., *Histopathology A Color Atlas and Textbook*1996, Baltimore: Williams & Wilkins Publishing.
14. Cotran RS, R.S., Kumar V., *Temel Patoloji*. altıncı edisyon ed2000, İstanbul: Yüce Yayınları.
15. H., M., *Textbook of Pathology*2005, New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd.
16. Badner, N.H., et al., *Intra-articular injection of bupivacaine in knee-replacement operations. Results of use for analgesia and for preemptive blockade*. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 1996. **78**(5): p. 734-8.
17. , et al., . *Regional anesthesia and pain medicine*, 1999. **24**(5): p. 430-7.
18. Ng, H.P., et al., *Efficacy of intra-articular bupivacaine, ropivacaine, or a combination of ropivacaine, morphine, and ketorolac on postoperative pain relief after ambulatory arthroscopic knee surgery: a randomized double-blind study*. *Regional anesthesia and pain medicine*, 2006. **31**(1): p. 26-33.
19. Moiniche, S., et al., *A systematic review of intra-articular local anesthesia for postoperative pain relief after arthroscopic knee surgery*. *Regional anesthesia and pain medicine*, 1999. **24**(5): p. 430-7.
20. Convery, P.N., et al., *Low-dose intra-articular ketorolac for pain relief following arthroscopy of the knee joint*. *Anaesthesia*, 1998. **53**(11): p. 1125-9.
21. Ates, Y., et al., *Comparison of prilocaine and bupivacaine for post-arthroscopy analgesia: a placebo-controlled double-blind trial*. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, 1994. **10**(1): p. 108-9.
22. Morgan GE, M.M., *Clinical Anesthesiology*. 2nd edition ed1996, Stanford: Appelton and Lange.

23. Kirkeby, O.J. and S. Aase, *Knee arthroscopy and arthrotomy under local anesthesia*. Acta orthopaedica Scandinavica, 1987. **58**(2): p. 133-4.
24. Hultin, J., P. Hamberg, and A. Stenstrom, *Knee arthroscopy using local anesthesia*. Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association, 1992. **8**(2): p. 239-41.
25. Tuncer, B., C.A. Babacan, and M. Arslan, *The pre-emptive analgesic effect of intra-articular bupivacaine in arthroscopic knee surgery*. Acta anaesthesiologica Scandinavica, 2005. **49**(9): p. 1373-7.
26. Reuben, S.S. and N.R. Connelly, *Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular bupivacaine and ketorolac*. Anesthesia and analgesia, 1995. **80**(6): p. 1154-7.
27. Heard, S.O., et al., *Analgesic effect of intraarticular bupivacaine or morphine after arthroscopic knee surgery: a randomized, prospective, double-blind study*. Anesthesia and analgesia, 1992. **74**(6): p. 822-6.
28. Muller, M., et al., *[Postoperative analgesic effect after intra-articular morphine or ropivacaine following knee arthroscopy - a prospective randomized, doubleblinded study]*. Schmerz, 2001. **15**(1): p. 3-9.
29. Dahl, M.R., et al., *Lidocaine local anesthesia for arthroscopic knee surgery*. Anesthesia and analgesia, 1990. **71**(6): p. 670-4.
30. Choyce, A. and P. Peng, *A systematic review of adjuncts for intravenous regional anesthesia for surgical procedures*. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie, 2002. **49**(1): p. 32-45.
31. Rosseland, L.A., et al., *Intra-articular morphine for pain relief after knee arthroscopy*. Acta anaesthesiologica Scandinavica, 1999. **43**(3): p. 252-7.
32. Gupta, A., et al., *Postoperative pain following knee arthroscopy: the effects of intra-articular ketorolac and/or morphine*. Regional anesthesia and pain medicine, 1999. **24**(3): p. 225-30.

33. Richardson, M.D., et al., *The efficacy of intra-articular morphine for postoperative knee arthroscopy analgesia*. Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association, 1997. **13**(5): p. 584-9.
34. Rasmussen, S. and H. Kehlet, *Intraarticular glucocorticoid, morphine and bupivacaine reduces pain and convalescence after arthroscopic ankle surgery: a randomized study of 36 patients*. Acta orthopaedica Scandinavica, 2000. **71**(3): p. 301-4.
35. Kanbak, M., et al., *Intraarticular morphine administration provides pain relief after knee arthroscopy*. European journal of anaesthesiology, 1997. **14**(2): p. 153-6.
36. Allen, G.C., et al., *Postarthroscopy analgesia with intraarticular bupivacaine/morphine. A randomized clinical trial*. Anesthesiology, 1993. **79**(3): p. 475-80.
37. Fee H, B.J., *Pharmacology for Anaesthesiologists*. first edition ed. Vol. . 2005, Hampshire: Taylor & Francis Publishing.
38. Reuben, S.S. and N.R. Connelly, *Postarthroscopic meniscus repair analgesia with intraarticular ketorolac or morphine*. Anesthesia and analgesia, 1996. **82**(5): p. 1036-9.
39. Colbert, S.T., et al., *Intra-articular tenoxicam improves postoperative analgesia in knee arthroscopy*. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie, 1999. **46**(7): p. 653-7.
40. Talu, G.K., et al., *Comparison of efficacy of intraarticular application of tenoxicam, bupivacaine and tenoxicam: bupivacaine combination in arthroscopic knee surgery*. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA, 2002. **10**(6): p. 355-60.
41. Keskinbora K, A.I., *Atipik opioid analjezik: Tramadol*. Ağrı 2006. **18**(1): p. 5-19.
42. i., K.O., *Tıbbi Farmakoloji* 2005, Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık ltd.şti.

43. R., L., *Anaesthesie*. 5.Auflage ed1995, München - Wien - Baltimore: Urban and Schwarzenberg.
44. Miller, R.D., *Anesthesia*. 5thEd ed. Vol. Volume.I. 2000, Philadelphia Pennsylvania: Churchill.
45. Doenicke A, K.D., List WF, Radke J, Tornow J. *Anaesthesiologie*. Vol. 7.Auflage. 1995, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest: Springer Verlag.
46. Kress, H.G., [*Mechanisms of action of ketamine*]. *Der Anaesthesist*, 1997. **46 Suppl 1**: p. S8-19.
47. Finck AD, N.S., *A possible mechanism of ketamin - induced analgesia*. *Anaesthesiology*, 1979: p. 51- 534.
48. Morgan EG, M.S., *Clinical Anaesthesiology*. Fourth Edition ed2008: The McGraw-Hill Companies.
49. Z., E., *Klinik Anestezi*. 1.Basım ed1991, Samsun: Logos Yayıncılık.
50. Findlow, D., L.M. Aldridge, and E. Doyle, *Comparison of caudal block using bupivacaine and ketamine with ilioinguinal nerve block for orchidopexy in children*. *Anaesthesia*, 1997. **52**(11): p. 1110-3.
51. Domino, E.F., P. Chodoff, and G. Corssen, *Pharmacologic Effects of Ci-581, a New Dissociative Anesthetic, in Man*. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 1965. **6**: p. 279-91.
52. Tverskoy, M., et al., *Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia*. *Anesthesia and analgesia*, 1994. **78**(2): p. 205-9.
53. Ravat, F., et al., *Epidural ketamine or morphine for postoperative analgesia*. *Anesthesiology*, 1987. **66**(6): p. 819-22.
54. Schmid, R.L., A.N. Sandler, and J. Katz, *Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes*. *Pain*, 1999. **82**(2): p. 111-25.

55. Rothen, H.U., et al., *Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anesthesia*. *Anesthesiology*, 1995. **82**(4): p. 832-42.
56. Detsch, O. and E. Kochs, [*Effects of ketamine on CNS-function*]. *Der Anaesthesist*, 1997. **46 Suppl 1**: p. S20-9.
57. Engelhardt, W., [*Recovery and psychomimetic reactions following S-(+)-ketamine*]. *Der Anaesthesist*, 1997. **46 Suppl 1**: p. S38-42.
58. Pfenninger, E. and S. Himmelseher, [*Neuroprotection by ketamine at the cellular level*]. *Der Anaesthesist*, 1997. **46 Suppl 1**: p. S47-54.
59. Salt, P.J., P.K. Barnes, and F.J. Beswick, *Inhibition of neuronal and extraneuronal uptake of noradrenaline by ketamine in the isolated perfused rat heart*. *British journal of anaesthesia*, 1979. **51**(9): p. 835-8.
60. Raves JG, F.P., Kissin I. , *Pharmacology of intravenous anaesthetic induction drugs*, in *Cardiac anaesthesia*, caplan, Editor 1987, Grune & Stratton: Orlando. p. 125.
61. Alam, S., Y. Saito, and Y. Kosaka, *Antinociceptive effects of epidural and intravenous ketamine to somatic and visceral stimuli in rats*. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 1996. **43**(4): p. 408-13.
62. Stanley, V., et al., *Cardiovascular and respiratory function with CI-581*. *Anesthesia and analgesia*, 1968. **47**(6): p. 760-8.
63. JB., D., *Clinical experience with repeated ketamine administration for procedures requiring anaesthesia*. *Ketamine*, ed. K. H1969, Berlin: Springer - Verlag.
64. Werner, C., et al., [*Ketamine racemate and S-(+)-ketamine. Cerebrovascular effects and neuroprotection following focal ischemia*]. *Der Anaesthesist*, 1997. **46 Suppl 1**: p. S55-60.
65. RD., C.C.M., *Pediatric Anesthesia*, in *Anesthesia1990*, Churchill Livingstone Inc: New York. p. 1897-1926.
66. Brown DL, W.D.M.R., *Spinal, Epidural and Caudal Anesthesia*, in *Anesthesia1990*, Churchill Livingstone Inc: New York. p. 1377-1405.

67. Calmet, J., et al., *Analgesic effect of intra-articular ketorolac in knee arthroscopy: comparison of morphine and bupivacaine*. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA, 2004. **12**(6): p. 552-5.
68. Ozyuvaci, H., et al., *Intra-articular injection of tenoxicam in rats: assessment of the local effects on the articular cartilage and synovium*. The Journal of international medical research, 2004. **32**(3): p. 312-6.
69. David, M.J., et al., *Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on glycosyltransferase activity from human osteoarthritic cartilage*. British journal of rheumatology, 1992. **31 Suppl 1**: p. 13-7.
70. Carlton, S.M. and R.E. Coggeshall, *Inflammation-induced changes in peripheral glutamate receptor populations*. Brain research, 1999. **820**(1-2): p. 63-70.
71. Davidson, E.M., R.E. Coggeshall, and S.M. Carlton, *Peripheral NMDA and non-NMDA glutamate receptors contribute to nociceptive behaviors in the rat formalin test*. Neuroreport, 1997. **8**(4): p. 941-6.
72. Davidson, E.M. and S.M. Carlton, *Intraplantar injection of dextrorphan, ketamine or memantine attenuates formalin-induced behaviors*. Brain research, 1998. **785**(1): p. 136-42.
73. Meen, M., et al., *Involvement of N-methyl-D-aspartate receptors in nociception in the cyclophosphamide-induced vesical pain model in the conscious rat*. European journal of pain, 2002. **6**(4): p. 307-14.
74. Ayoglu, H., et al., *The effect of intraarticular combinations of tramadol and ropivacaine with ketamine on postoperative pain after arthroscopic meniscectomy*. Archives of orthopaedic and trauma surgery, 2010. **130**(3): p. 307-12.
75. Gomoll, A.H., et al., *Chondrolysis after continuous intra-articular bupivacaine infusion: an experimental model investigating chondrotoxicity in the rabbit shoulder*. Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association, 2006. **22**(8): p. 813-9.

76. Fujii, K., et al., *Effects of NSAID on collagen and proteoglycan synthesis of cultured chondrocytes*. The Journal of rheumatology. Supplement, 1989. **18**: p. 28-31.
77. Chu, C.R., et al., *In vitro exposure to 0.5% bupivacaine is cytotoxic to bovine articular chondrocytes*. Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association, 2006. **22**(7): p. 693-9.