

# Lornoksikam, tramadol ve ketaminin anti-inflamatuar etkinliği ve akut faz protein değerlerine etkisinin karşılaştırılması

Pakize Kırdemir\*, Halil Şahin\*, Selçuk Kaya\*\*.

\*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi , Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Isparta.

\*\*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi , Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Isparta.

## Özet

**Amaç:** Sıçanlarda deneysel akut inflamasyon modeli oluşturularak lornoksikam, tramadol ve ketaminin antiinflamatuar etkinliğini ve akut faz proteinleri (CRP, IL-1, IL-6 ve TNF  $\alpha$ ) üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Hayvan etik kurul onayı alındıktan sonra 159-208 gr Wistar-albino cinsi 55 adet sıçan rastgele dört gruba ayrıldı. Lornoksikam, tramadol, ketamin grupları 15'er kontrol grubu 10 adet sıçandan oluşturuldu. Deney hayvanının sağ arka pençe hacmi, deney tüpü yöntemi ile ölçüldü. Lornoksikam grubuna 1,3 mg/kg, Tramadol grubuna 10 mg/kg, Ketamin grubuna 10 mg/kg, Kontrol grubuna 0,5 mL serum fizyolojik intraperitoneal yoldan uygulandı. 15 dk. sonra deneğin arka pençe subplantar bölgeye 0,1mL carragenan enjeksiyonu yapıldı. Bu uygulamalardan 3 ve 6 saat sonra deney tüpü yöntemi ile ölçümler tekrarlandı ve kaydedildi. 6. saatte ayrıca akut faz protein değerleri için 0,5 mL kan alındı. **Bulgular:** 6. saatte kontrol grubunun sıçan pençe hacmine göre lornoksikam ve ketamin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük değerler bulundu (p:0.004, 0.003). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm gruplarda CRP, IL-1, IL-6 ve TNF  $\alpha$  değerleri daha düşük bulundu ama ketamin ve lornoksikam grubunda IL-1 değerleri anlamlı düşük bulundu (0,023-0,014). **Sonuç:** Lornoksikam ve ketaminde daha düşük değerler olmakla birlikte her üç ajanın da antiinflamatuar etkinlikleri bulunmaktadır ve postoperatif ağrı tedavisi için iyi bir seçim olabilirler.

**Anahtar Kelimeler:** İnflamasyon, lornoksikam, tramadol, ketamin, CRP, IL-1, IL-6, TNF  $\alpha$ .

## Abstract

**Comparison of anti-inflammatory effect of lornoxicam, tramadol and ketamine and a their effects on acute phase protein values.**

**Objectives:** We aimed to study, anti-inflammatory activities of lornoxicam, tramadol and ketamine in rats during acute inflammation we produced, by creating an experimental model of acute inflammation and to compare their effects on acute phase proteins (CRP, IL-1, IL-6 and TNF  $\alpha$ ). **Materials and Methods:** after the ethics committee approval obtained 55 Wistar-albino rats weighting between 159 gr and 208 gr were randomly allocated into four groups. Lornoxicam, tramadol and ketamine groups had 15 rats control group 10 rats. All the animals' right hind paw volume was measured by test tube method. Lornoxicam group 1.3 mg / kg, tramadol group 10 mg / kg, ketamine group 10 mg / kg, 0.5 mL of saline intraperitoneally administered to the control group. After 15 min 0,1 mL carragenan was injected to the subject's hind paw of subplantar region. 3 and 6 hours after these applications, with the test tube method measurements were repeated and recorded. Also 0.5 mL blood was drawn for the values of acute phase proteins at 6. hours. **Results:** According control group's rat paw volumes, lornoxicam and ketamine groups had statistically significant lower values at 6th hour (p:0.004, 0.003). Compared with control group, all the groups had lower CRP, IL-1, IL-6, and TNF $\alpha$  values but lornoxicam and ketamine group had statistically significant low IL-1 values (0,023-0,014). **Conclusions:** Although lornoxicam and ketamine had lower values all three agent had effective antiinflamatory activities and they can be a good choice for postoperative pain management.

**Key Words:** Inflammation, lornoxicam, tramadol, ketamine, CRP, IL-1, IL-6, TNF  $\alpha$ .

Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2293 TU-10 proje numarasıyla desteklenmiştir.

**Yazışma Adresi:** Dr. Halil Şahin  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon AD, Isparta  
**Email :** dr\_halilsahin@hotmail.com

Müracaat tarihi: 20.07.2011  
Kabul tarihi: 18.06.2012

## Giriş

Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki gelişmelere, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin kullanımında olmasına karşın, halen birçok hasta, cerrahi sonrası ağrıları için yetersiz tedavi ile karşılaşmaktadır. Bu alanda yapılan çalışmalar, ameliyat sonrasında hastaların % 30- 75 oranında orta veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermiştir (1). Akut ağrı, ani olarak doku hasarı ile başlayan, neden olduğu lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, yara iyileşme sürecinde giderek azalan ve kaybolan bir ağrı şeklindedir (2). Yapılan araştırmalar travmanın inflamatuvar bir hastalık olduğunu ve şiddetli travma hastalarında, inflamatuvar cevapta görevli çeşitli mediyatörlerin yükseldiğini göstermiştir (3). Cerrahi travma, vücut organlarının işleyişinde yaygın değişikliklere yol açar. İnflamatuar, metabolik ve immün reaksiyonları içeren karakteristik derin fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (4). Bu cerrahi strese yanıt afferent sempatik sinir sistemleri ve biyolojik güçlü inflamatuvar mediyatörlerin (sitokin) aktivasyonu yoluyla gerçekleşmektedir (5).

Lornoksikam COX1 ve COX2'ye selektivite göstermeksizin dengeli bir inhibisyon yaparak etki gösteren NSAİİ'tir. İntravenöz yoldan verilebilmesi ayırt edici özelliğidir (6). Bir NMDA reseptör blokörü olan ketaminin, deneysel olarak oluşturulan doku hasarından sonra hiperaljeziyi azalttığı bilinmektedir (7). Tramadol hidroklorid sentetik i-opioid reseptör agonistidir, aynı zamanda serotonin ve norepinefrinin nöronal geri alınımını inhibe ederek monoaminerjik etki göstermektedir (8). Tramadolün analjezik etkisinin, özellikle santral sinir sistemindeki opioid reseptörler aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmektedir (9, 10).

İnflamasyonun oluşmasında rol alan en önemli sitokinler arasında interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör (TNF  $\alpha$  ve  $\beta$ ) önemli yer tutmaktadır (11). C-Reaktif Protein (CRP) klasik akut faz reaktanıdır ve inflamatuvar süreçlerde genellikle dramatik olarak yükselir. İnflamasyonun çok spesifik ve duyarlı bir göstergesidir (12-14).

Farklı gruplardan ilaçların postoperatif dönemde oluşan inflamasyona ne tür etkileri olabilir? Yine bu ilaçların çeşitli proinflamatuvar mediyatörler üzerine bir etkisi var mıdır? Bu sorularla yola çıkarak oluşturduğumuz çalışmada postoperatif dönemde oluşan ağrının önlenmesinde yararlı olabilecek üç ilacın (lornoksikam, tramadol ve ketamin) , deneysel

akut inflamasyon modeli oluşturarak, antiinflamatuvar etkilerini ve CRP, IL-1, IL-6 ve TNF  $\alpha$  üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, Süleyman Demirel Üniversitesi Deneysel Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Araştırmamıza ağırlıkları 159 - 208 gr Wistar-albino cinsi 55 adet erkek-dişi sıçan dahil edildi. Denekler 12 saat gün ışığı, 12 saat gece olan ve havalanma düzeneği bulunan odada ( $22\pm 2$  °C, %70-75 nem) tutuldu. Deneklerin bulunduğu kafeslerin zemini olası ağırlı mekanik stimülasyonları minimize etmek amacıyla yumuşak tutuldu. Besin kaynağı olarak standart sıçan yemi ve çeşme suyu kullanıldı. Çalışmada deneklerin rastgele seçildiği dört deney grubu oluşturuldu.

Gruplar kontrol grubu, lornoksikam grubu, ketamin grubu ve tramadol grubu olarak rastgele 4 gruba ayrıldı. Toplam 55 adet sıçanla yapılan çalışmada kontrol grubu 10 adet, diğer gruplar ise 15'er adet sıçandan oluşturuldu. Deneylerde serum fizyolojik (% 0.9 NaCl çözücü, Salin, Adeka), lornoksikam (Xefo 8 mg 2 mL flakon, Abdi İbrahim), tramadol (Contramal 100 mg 2 mL ampul, Abdi İbrahim), ketamin (Ketalar 50 mg 10 mL flakon, Pfizer ) kullanıldı. Bütün ilaçların % 0,9'luk NaCl içindeki solüsyonları hazırlandı. Lornoksikam dozu 1.3 mg/kg, tramadol ve ketamin dozu ise 10 mg/kg olarak ayarlandı. İlaçlar intraperitoneal yoldan uygulandı. Deney hayvanlarında inflamasyon oluşturmak amacıyla birçok inflamatuvar ajan kullanılmış olup, bunlardan en sık kullanılanı carragenandır. Klinikte gözlemlenmiş olan inflamatuvar ağrı hallerini modellemede kullanılan carragenan, enjeksiyonundan üç saat sonra doruğa ulaşan lokalize şişlik ve ağrıya yol açar. Carrageenan deney modeli antiinflamatuvar etkisi araştırılan etken maddeleri için kullanılmaktadır.

Ağırlıkları ölçülen deneklerin sağ arka pençelerinde inflamasyon oluşturmak için carragenan uygulanmasından önce hacimlerinin bazal değerlerinin hesaplanması için iki adet deney tüpü çeşme suyu ile silme dolduruldu. Deney hayvanının sağ arka pençesi, lateral malleolün hemen üzerinden, kalemlerle işaretlendi. Deney hayvanının pençesi tüpün içine işaretli yerine kadar daldırılarak tüpteki suyu taşırması sağlandı. Aynı işlem ikinci tüp için de yapıldı. Daha sonra 100'e kadar işaretli bir insülin enjektörü aracılığı ile bu tüp tekrar su ile dolduruldu. Tüp, silme dolduğunda tüpe insülin enjektörü aracılığı ile

doldurulmuş suyun hacmi deney hayvanının pençe hacmini vermiş oldu. İki ayrı tüple ölçülen pençe hacimlerinin ortalaması alınarak hesaplama yapıldı. Deney hayvanları çalışmanın amacına uygun olarak aşağıda belirtilen 4 gruba ayrıldı.

**Kontrol grubu** : Carragenan +serum fizyolojik verilen grup (n: 10)

**Lornoksikam grubu** : Carragenan + lornoksikam verilen grup (n: 15)

**Tramadol grubu** : Carragenan + tramadol verilen grup (n: 15)

**Ketamin grubu** : Carragenan + ketamin verilen grup (n: 15)

Carragenan enjeksiyonundan 15 dk. önce anti-inflamatuar etkinliği ölçülecek olan ilaç, grubuna göre intraperitoneal yoldan verildi. Kontrol grubuna intra peritoneal olarak serum fizyolojik verildi. Her grupta verilen ilaçların eşit hacimde olmasına özen gösterildi. Arka ayak pençe hacmi ölçülen deneyin pençesinin subplantar bölgesine hazırlanan carragenan solüsyonu 0,1 mL hacimde verildi. Son yapılan işlemden 3 ve 6 saat sonra pençelerin ölçüm işlemi gerçekleştirildi. Pençe ödemlerinin inhibisyonunu şu şekilde hesaplandı :

$$\% I = [1-(dt / dc)] \times 100$$

% I: İnhibisyon yüzdesi,

dt: İlaç uygulanan gruptaki pençe ödemi değişimi,  
dc: Kontrol grubundaki pençe ödemi değişimi .

Hemen sonrasında akut faz protein değerleri için 0,5 ml kan biyokimya tüpüne alınıp santrifüj edildi ve uygun koşullarda saklandı.

## 2.1. İstatistiksel Analiz

Gruplar arası farklılığı saptamada Kruskal Wallis Testi ve Grup içi karşılaştırmalarında Friedman Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir. Her iki testin kullanıldığı ve anlamlılık bulunduğu durumlarda Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon Testi kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık için sınır değer olarak  $p < 0,01$  alındı.

## Bulgular

Tablo 1: Sıçanların pençe hacimlerinin 0., 3. ve 6. saatteki ortalama değerlerinin gruplara göre değerlendirilmesi

Grup	0. saat	3. saat	6. saat
<b>Kontrol</b> (n: 10)	97,61±5,42	132,2±18,04	125±9,62
<b>Lornoksikam</b> (n: 15)	92,13±18,55	117,6±18,1	110,8±11,48
<b>Tramadol</b> (n: 15)	83,86±19,16	134±27,95	118,4±15,1
<b>Ketamin</b> (n: 15)	83,6±16,66	123,6±13,98	108±13,81
<b>p</b>	0,125	0,346	0,008*

4 grubun 0 ve 3. saat pençe hacim değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ). Tüm grupların 6. saat değerleri arasındaki fark ise anlamlı bulundu ( $p:0,008$ ).

Gruplar 6. saat için ayrı ayrı ikili olarak karşılaştırıldı. tramadol- lornoksikam, tramadol –ketamin, tramadol- kontrol, lornoksikam-ketamin arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( sırasıyla  $p: 0,157$ ,  $p: 0,08$ ,  $p: 0,199$  ve  $p: 0,370$  ). Lornoksikam-Kontrol (  $p: 0,004$ , Ketamin – Kontrol (  $p: 0,003$  ) grupları karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0,01$ ).

Tablo 2: Pençe hacim değişimlerinin inhibisyon yüzdesi.

Grup	dt3	3. saatteki % I	dt6	6. saatteki % I
<b>Tramadol</b>	50,13	-% 44,8	34,5	-%25,6
<b>Lornoksikam</b>	25,4	+% 26,5*	18,66	+%31,9*
<b>Ketamin</b>	40	-%14,4	24,4	+%11*
<b>Kontrol</b>	34,6		27,4	

dt3: 3. saatteki pençe ödemi değişimi

dt6: 6. saatteki pençe ödemi değişimi

Pençe hacim değişimlerinin inhibisyon yüzdesi incelendiğinde, 3. saatte lornoksikam grubu pençe ödeminde +% 26,5'lik bir azalma sağlayarak tramadol ve ketamine göre anti-inflamatuar etkinliği daha iyi sağlamıştır. 3. saatte pençe ödemi tramadol ve ketamin grubunda kontrol grubuna göre artış göstermiştir. 6. saatteki pençe ödemi değişimlerine baktığımızda; ketamin kontrol grubuna göre %11'lik bir azalma meydana getirmiştir. Lornoksikam grubu ise kontrol grubuna göre %31.9'luk azalma yaparak diğerlerinden daha iyi anti-inflamatuar etki göstermiştir. Yine 6. saatte tramadol grubunda kontrol grubuna göre %25,6'lık artış meydana gelmiş ve bu değer 3. saate göre (% 44,8) daha az olmuştur (tablo 2).

Tablo 3: Sıçanların CRP, IL-1, IL-6 ve TNF $\alpha$  değerleri.

Grup	IL-1	IL-6	CRP	TNF $\alpha$
<b>Kontrol</b> (n:10)	7,25±6,27	154,4±77,12	3,02±0,56	10,12±1,78
<b>Lornoksikam</b> (n:15)	0,72±1,17	100±14,14	2±1,03	9,3±2,52
<b>Tramadol</b> (n:15)	3,76±6,16	129,3±80,03	2,58±1,14	9,33±1,43
<b>Ketamin</b> (n:15)	2,46±5,16	104±28,8	2,41±0,66	8,82±4,13

Tablo 4. IL-1, IL-6, CRP ve TNF $\alpha$  değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.

	IL-1	IL-6	CRP	TNF $\alpha$
Lornoksikam-Kontrol	0,023*	0,223	0,254	0,698
Tramadol- Kontrol	0,350	0,471	0,560	0,790
Ketamin - Kontrol	0,014*	0,102	0,724	0,751
Tramadol- Lornoksikam	0,322	0,786	0,096	0,535
Lornoksikam-Ketamin	0,859	0,676	0,085	0,818
Tramadol -Ketamin	0,466	0,555	0,760	0,836

- Sıçanların CRP, IL-1, IL-6 ve TNF $\alpha$  değerleri'nin karşılaştırıldığı Tablo 3 ve Tablo 4'te:
- Tüm gruplarda en yüksek değerler kontrol grubunda bulundu.
- IL-1 değerleri için en yüksek değerler kontrol grubunda bulundu. Lornoksikam ve ketamin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük sonuçlar elde edildi (0,023-0,014).
- IL-6 için en düşük değerler lornoksikam ve ketamin grubunda bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- CRP için en düşük değerler lornoksikam grubunda bulundu ama anlamlı değildi.
- TNF  $\alpha$  için en düşük değerler ketamin grubunda bulundu. Lornoksikam ve tramadol değerleri birbirine çok yakın idi.

### Tartışma

Deneysel olarak akut inflamasyon modelimizi Özbek H. ve Öztürk A.nın tanımladığı şekilde oluşturduk (16). Sıçanlarda oluşturduğumuz deneysel inflamasyon modelinde, carragenanla indüklenen arka ayak pençe ödeminde pençe hacimlerini değerlendirdiğimizde lornoksikam, ketamin ve tramadolün 3. saatteki anti-inflamatuar etkileri karşılaştırıldığında birbirlerine üstünlük saptamadık (Tablo 1). Deneğin 6.saatinde lornoksikam ve ketamin, kontrol grubuna göre daha üstün bulundu ( $p < 0.05$ ). Fakat lornoksikam ve ketamin uygulanan gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Karakaş Ö. ve ark. tarafından sıçanlarda yapılan inflamasyon ve hiperaleji modelinde lornoksikam ve ketaminin etkilerini karşılaştırdığı çalışmada (15), carragenan ile indüklenen arka ayak ödeminde 3 saat sonra ölçülen pençe hacimleri açısından lornoksikam ile ketamin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ( $p > 0.05$ ), bu gruplardaki ödem değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Bu

durum bizim çalışmamızla da örtüşmektedir. Bu çalışmada sadece 3. saatteki pençe hacimleri hesaplanmış ancak sonraki saatlerde hacim ölçümü yapılmamıştır. Çalışmamızdaki 6.saat pençe hacim ölçümlerini karşılaştırdığımız ilaçların etkinliklerinin daha iyi anlaşılmasını sağladığını düşünmekteyiz.

Bianchi M. ve ark. oksikam grubundan lornoksikam, piroksikam ve meloksikamın sıçan ağrı modelinde oluşturulan hiperalejiye etkilerini karşılaştırmışlar. Formalinle oluşturulan ağrı modelinde hiperalejiyi önlemede yalnızca lornoksikamı etkili bulmuşlar. Bu etkinin mekanizması olarak spinal prostoglandin formasyonunun inhibisyonunu öne sürmüşlerdir (9). Bu çalışma ışığında lornoksikamın analjezi sağlamada kendi grubunda etkin bir ilaç olduğunu söyleyebiliriz. Rawal ve arkadaşları el cerrahisi sonrası postoperatif analjezi için oral metamizol, oral tramadol ve i.v. parasetamolün etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, tramadolün diğer ilaçlara göre daha etkin analjezi sağladığını ancak yan etkilerin daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (17). Bizim çalışmamızda ise tramadolün antiinflamatuar etkinliği ile lornoksikam ve ketamin arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Pençe ödemi inhibisyon yüzdesi değerleri karşılaştırıldığında ise tramadolün diğerlerine göre daha az etkinlik gösterdiği görüldü.

Ketamin 10 mg/kg kullanılan sıçanlarda carrageenan ve fentanile bağlı uzun dönem hiperalejinin önlediği gösterilmiştir. Carrageenan veya fentanil enjekte edilmemiş ayakta da sekonder hiperalejiyi önlediği gösterilmiştir (18). Bizim çalışmamızda ketaminin lornoksikamdan daha az olmakla birlikte ona yakın bir antiinflamatuar etki sağladığı gözlemlendi. Çalışmamızda CRP ve inflamasyon mediyatörlerinden IL-6 ve TNF  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırdığımızda kontrol, tramadol, lornoksikam ve ketamin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. IL-1 için lornoksikam ve ketamin gruplarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğunu bulundu. Berg J. ve ark. nın yaptığı bir çalışmada lornoksikamın COX-1/-2 inhibisyonu ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF  $\alpha$  formasyonuna etkisi araştırılmıştır. Çalışmada lornoksikamın IL-6 formasyonunu belirgin olarak azalttığı ve IL-1, IL-8 ve TNF  $\alpha$  düzeylerini orta derecede etkilediği gösterilmiştir (19).

Bianchi M. ve ark. nın yaptığı bir çalışmada beyin omirilik sıvısında (BOS) TNF  $\alpha$  düzeyine analjeziklerin etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada tramadolün TNF  $\alpha$  düzeyini anlamlı derecede

düşürdüğünü tespit etmişlerdir (20). Bizim çalışmamızda tramadol grubunda TNF  $\alpha$  düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olmayan bir düşüklük saptandı.

Kawasaki T. ve ark. nın invitro olarak insan kanında ketaminin TNF  $\alpha$  üretimine etkisi ile ilgili yaptığı çalışmada ketaminin LPS'nin (lipopolisakkarit) indüklediği TNF  $\alpha$  üretiminin 6. saatte, 12. saate göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (p<0,05). Ketaminin IL-6 ve IL-8 üretimini baskılamasının temelinde TNF  $\alpha$  üretimini azaltmasının olduğu da tahmin edilmiştir (21). Taniguchi T. ve ark nın yaptığı çalışmada farklı hayvan modellerinde LPS ile indüklenen TNF  $\alpha$  ve IL-6'nın ketamin tarafından güçlü şekilde baskılandığı ve anti-inflamatuar etkisinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (22). Bizim çalışmamızda ise ketamin grubunda kontrol grubuna göre IL-1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve IL-6 ve TNF  $\alpha$  düzeylerinde ise anlamlı olmayan azalma saptandı. Çeşitli nedenlerle oluşan inflamasyon ve buna bağlı hiperaljeziyi azaltmak amacıyla deneysel ya da klinik bir çok çalışma yapılmıştır. Yine birçok çalışmada proinflamatuar mediyatörlerin kullanılan analjeziklerle ilgileri araştırılmıştır. Biz de çalışmamızda Lornoksikam ve ketaminin antiinflamatuar etkilerinin iyi olduğunu ve bu etkilerinin benzer mekanizmalarla oluşabileceği saptandı. Lornoksiakam ve ketaminin IL-1 düzeylerinde anlamlı düşme meydana getirdiği bulundu. CRP, IL-6 ve TNF  $\alpha$  üzerine anlamlı etkilerine rastlanılmadı. Deneysel olarak oluşturduğumuz bu modelde postoperatif süreçte oluşan inflamatuvar mekanizmalara sıklıkla kullanılan ilaçların etkisini ortaya koymayı düşünerek yola çıktık ve kullandığımız ilaçların yeterli etki sağlayabilecek güçte olduklarını tespit ettik. tedavi edilmesi gereken postoperatif ağrının bu ilaçlarla yeterli etki sağladığını tespit ettik.

### Kaynaklar

1. Erdine S, Post operatif analjezi. Ağrı sendromları ve tedavisi. İstanbul. 2003: 33-43.
2. Erdine S. Ağrı sendromları ve tedavisi.2. baskı, Gizben matbaacılık İstanbul 2003: 1-6.
3. Nast-Kalb D, Waydhas C, Gippner-Steppert C et al. Indicators of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries. J. Trauma. 1997; 42: 446-55.
4. Buunen M, Gholghesaei M, Velldkamp R, Meijer DW, Bonjer HJ, Bouvy ND. Stress response to laparoscopic surgery: a review. Surg Endosc. 2004;18:1022-28.
5. Biffi W L, Moore E E, Moore F A, Peterson V M. Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? Ann Surgery;1996 Nov; 224(5): 647-64
6. Balfour JA, Fitton A. Lonoxicam: a review. Drugs 1996; 51: 639-57.
7. Shiomaoka M, Lida T, Ohara A. Ketamine İnhibits nitric oxide production in mouse-activated macrophage-like cells. Br J Anaesth 1996; 77: 238-42.
8. Lehmann K. A.: [Tramadol in acute pain] Drugs 1997; 53 Suppl 2: 25-33.
9. Desmeules J. A.: The tramadol option. Eur J Pain 2000; 4 Suppl A: 15-21.
10. Raffa R. B., Friderichs E., Reimann W., Shank R. P., Codd E. E., Vaught J. L.: Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. J Pharmacol Exp Ther 1992 ; 260: 275-285.
11. Guyton AC, Hall JE. Text Book of Medical Physiology. Çeviri: Arslan A. Tıbbi Fizyoloji. 9. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 1996.
12. Ihsak R, Hassan K: The erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, plasma fibrinogen and viscosity in chronic renal disease patients with infection, Malays J Pathol 1989;11: 29-31
13. Pincus MR, Abraham NZ: Interpreting laboratory results, "Henry JB: Clinical, Laboratical Diagnosis and Management by LaboratoryMethods" kitabında, Saunders Co., Philadelphia (2001). S: 92-107
14. Yenen ŞO: İnfeksiyon hastalıklarında akut faz reaktanları, "Çalangu S, Eraksoy H, Özsüt H (eds): İnfeksiyon Hastalıkları '90-91', Yüce Yayınları, İstanbul 1990; s: 21-42
15. Karakaş Ö, Canbay Ö, Çelebi N, Şahin A., Karagöz A H, İskit A B, Aypar Ü. Sıçanlarda inflamasyon ve hiperaljezi modelinde lornoksikam ve ketaminin etkileri. Türk Anest Rean Der Dergisi 2007; 35: 227-234.
16. Özbek H. Öztürk A. Antienflamatuvar etkinliğin ölçülmesinde kullanılan yöntemler; Van Tıp Dergisi; 2003; 10 (1): 23-28
17. Rawal N, Allvin R, Amilon A, Ohlsson T, Hallén J. Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol, and paracetamol. Anesth Analg 2001; 92(2): 347-51.
18. Rivat C, Laulin JP, Corcuff JB, Celerier E, Pain L, Simonnet G. Fentanyl enhancement of cargeenan-induced long-lasting hyperalgesia in rats: Prevention by the Nmethyl-d-aspartate receptor antagonist ketamine. Anesthesiology 2002; 96: 381-91.
19. Berg J, Fellier H, Christoph T, Grarup J, Stimmeder D. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro. 1999 Jul; 48 (7): 369-79.
20. Bianchi M., Martucci C, Ferrario P, Franchi S, Sacerdote

- P Increased Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs; *Anesthesia & Analgesia*; April 2007 Vol. 104, No. 4.
21. Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Ogata J, Inoue Y, Shigematsu A, Ketamine Suppresses Proinflammatory Cytokine Production in Human Whole Blood In Vitro; *Anesth Analg* 1999;89:665-9.
22. Taniguchi T, Takemoto Y, Kanakura H, Kidani Y, Yamamoto K: The dose-related effects of ketamine on mortality and cytokine responses to endotoxin-induced shock in rats. *Anesth Analg* 2003; 97:1769-72.