

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ASPIR YAĞI, BENZİDAMİN HCl VE NAPROKSEN
SODYUMUN ANALJEZİK VE ANTİENFLAMATUVAR
ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ali ALAİYE

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2018

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ASPIR YAĞI, BENZİDAMİN HCl VE NAPROKSEN SODYUMUN
ANALJEZİK VE ANTIENFLAMATUVAR ETKİLERİNİN
DENEYSEL OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ali ALAİYE

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Cemal CİNGİ

ESKİŞEHİR

2018

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Ali ALAİYE' ye ait 'Aspir yağı, benzidamin HCl ve naproksen sodyumun analjezik ve antienflamatuvar etkilerinin deneysel olarak karşılaştırılması' adlı çalışma jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı' nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 20.06.2018

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Cemal CİNGİ

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ercan KAYA

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı.

Üye

Doç. Dr. Fatih OĞHAN

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca, derin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Cemal CİNGİ başta olmak üzere, asistanlığım süresince yetişmemde büyük emeği olan değerli hocalarım Prof. Dr. Erkan ÖZÜDOĞRU'ya, Prof. Dr. Hamdi ÇAKLI'ya, Prof. Dr. Ş.Armağan İNCESULU'ya, Doç. Dr. Melek Kezban GÜRBÜZ'e, Dr. Öğr. Üyesi Ercan KAYA'ya ve Öğr. Gör. Dr. Özgür PINARBAŞLI'ya sonsuz teşekkür ederim. Tez çalışmamdaki tüm desteklerinden dolayı Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Kevser EROL'a ve Dr.Nuşin HARMANCI' ya, Öğr. Gör. Dr. Cafer YILDIRIM'a, histopatolojik incelemelerdeki katkılarından dolayı Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Dilek Burukoğlu Dönmez'e ve istatistiksel incelemelerdeki katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalından Arş. Gör. Dr. Muzaffer BİLGİN'e teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Alaiye, A. Aspir yağı, benzydamin HCl ve naproksen sodyumun analjezik ve antienflamatuvar etkilerinin deneysel olarak karşılaştırılması, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2018. Bu çalışmada, aspir yağı ve benzydamin HCl'nin analjezik ve antienflamatuvar etkilerinin, etkinliği kanıtlanmış olan naproksen sodyum ile deneysel olarak karşılaştırılması amaçlandı. Deneyin birinci aşamasında her grupta yedi adet yetişkin Wistar-Albino cinsi dişi sıçan olacak şekilde, altı grup hayvan üzerine deneysel ağrı oluşturma ve analjezik etki ölçümü yapıldı. Kuyruk sıkıştırma testinde aspir yağının, sadece 300 mg/kg dozunda santral spinal analjezik etkinlik gösterdiği ve bu etkinin referans madde olan naproksen sodyum 10 mg/kg'a yakın olduğu saptandı. Asetik asit kıvrınma testinde aspir yağının 100 mg/kg ve 300 mg/kg dozunda da serum fizyolojik grubuna göre periferik analjezik etkisi anlamlı bulundu. Aspir yağı 300 mg/kg grubundan elde edilen periferik analjezik etkinlik, naproksen sodyum 10 mg/kg grubuna yakın bulundu. Benzydamin HCl'nin 100 mg/kg dozunda referans madde olan naproksen sodyum 10 mg/kg ile benzer periferik analjezik etkinlik saptandı. Sıcak plak testinde ilaçların analjezik etkinlikleri açısından fark saptanmadı. Deneyin ikinci aşaması, birinci aşamada etkin ilaç dozlarının saptanmasından sonra her grupta yedi adet yetişkin Wistar-Albino cinsi dişi sıçan olacak şekilde, dört grup üzerine gerçekleştirildi. Deneysel enflamasyon oluşturmak için sıçan pençesine formaldehit enjeksiyonu yapıldı ve pençede oluşan ödem on gün süreyle ölçülüp kaydedildi. Ödem inhibisyonu yüzde olarak hesaplandı. Birinci ve onuncu günler arasında ödem inhibisyonundaki değişim en fazla naproksen sodyum 10 mg/kg grubunda olup daha sonra sırasıyla aspir yağı 300 mg/kg ve benzydamin HCl 100 mg/kg grubunda anlamlı değişim saptandı. Sıçan midelerinin histopatolojik incelemesinde, aspir yağı grubunda serum fizyolojik ve naproksen sodyum grubuna göre mide üzerinde olumlu etkiler saptandı. Aspir yağının ağrı ve enflamasyon tedavisinde kullanılabileceği ve bu konuda yeni araştırmalar gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Ağrı, aspir yağı, benzydamin HCl, enflamasyon, naproksen sodyum.

ABSTRACT

Alaiye, A. Experimental comparison of analgesic and anti-inflammatory effects of safflower oil, benzydamine HCl and naproxen sodium, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2018. We aimed to compare analgesic anti-inflammatory effects of safflower oil and benzydamine HCl, experimentally with naproxen sodium, which has been proven to be effective. In the first step of the experiment, pain generation and analgesic effect measurements were made on six groups of animals, with seven adult Wistar-albino female rats in each group. In the tail compression test, safflower oil showed central spinal analgesic activity at the dose of 300 mg/kg dose and this effect was found to be close to the reference substance naproxen sodium 10 mg/kg. In the acetic acid writhing test, peripheral analgesic effect of safflower oil at 100 mg/kg and 300 mg /kg doses according to the saline group was statistically significant. The peripheral analgesic activity from safflower oil 300 mg/kg group was found close to naproxen sodium 10 mg/kg group. Similar peripheral analgesic activity was detected with benzydamine HCl at a dose of 100 mg/kg, with the reference substance naproxen sodium 10 mg/kg. There was no difference in analgesic efficacy of drugs in hot plate test. The second step of the experiment was carried out on four groups of animals; there were seven adult Wistar-Albino female rats in each group, after the drug doses of which the antinociceptive activity was pronounced at the first stage was determined. Formaldehyde injection was made in rat paw to produce experimental inflammation, and paw edema was measured and recorded during ten days. Edema inhibition was calculated as a percentage. The change in edema inhibition between the first and tenth days was mostly in the naproxen sodium 10 mg/kg group and then significant changes were observed in the group of safflower oil 300 mg/kg and benzydamine HCl 100 mg/kg respectively. Histopathological examination of rat stomach showed positive effects of safflower oil group on the stomach compared to saline and naproxen sodium groups. This result considered that safflower oil may be used in the treatment of pain and inflammation, and new researches are needed in this regard.

Key Words: Pain, safflower oil, benzydamine HCl, inflammation, naproxen sodium.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
RESİMLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı	3
2.1.1. Ağrı Sınıflaması	4
2.1.2. Ağrı Mekanizmaları	5
2.2. İnflamasyon	8
2.2.1. İnflamasyonun Bulguları	9
2.2.2. İnflamasyonun Sınıflandırılması	10
2.2.3. İnflamasyonun Sistemik Etkileri	14
2.3. Kulak Burun Boğaz Alanında İnflamasyon ve Ağrı	14
2.4. Ağrı ve İnflamasyonda Tedavi	21
2.5. Aspir (<i>Carthamus tinctorius L.</i>)	24
2.5.1. Aspir Yağı'nın Genel Özellikleri	25
2.5.2. Aspir Yağı'nın Kimyasal İçeriği	26
2.5.3. Aspir Yağı'nın Analjezik ve Antienflamatuvar Etkileri	26
2.5.4. Aspir Yağı'nın Yan Etkileri	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Deney Hayvanları	29
3.2. DeneYlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	29
3.3. DeneYlerde Kullanılan Araç ve Gereçler	29
3.4. Deney Grupları ve Deney protokolü	30

	Sayfa
3.5. İstatistiksel Analiz	45
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

CGRP	Kalsitonin Gene Related Peptid
COX	Siklooksijenaz
CRP	C Reaktif Protein
DMSO	Dimetil Sülfoksit
FESS	Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi
GABA	Gamaaminobutirik Asit
GABHS	Grup A Betahemolitik Streptokok
GAG	Glikozaminoglikan
G-CSF	Granülosit-Koloni Stimüle Eden Faktör
GİS	Gastrointestinal Sistem
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
HCl	Hidroklorür
HE	Hematoksilen-Eozin
IASP	International Association for the Study of Pain (Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği)
IL	İnterlökin
İNOS	İndüklenebilir Nitrojen Oksid Sentaz
K _w	Kruskal-Wallis
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LPS	Lipopolisakkarid

LT	Lökotrien
LX	Lipoksin
M-CSF	Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
MPE	Maksimum Olası Analjezik Etki
mL	Mililitre
NaCl	Sodyum Klorür
NF-Kb	Nükleer Faktör-Kappa b
NO	Nitrik Oksit
NSAİİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
NSAİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar
PAF	Trombosit Aktivite Edici Faktör
PG	Prostaglandin
PGI2	Prostasiklin
PO	Peroral
SD	Standart Sapma
SRP	Septorinoplasti
TGF-b	Transforming Büyüme Faktörü -b
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TXA2	Tromboksan A2
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
δ	Delta

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. İlaçların analjezik etki verimi grafiği	48
2.2. Antienflamatuvar etkinliği araştırılan grupların tedavinin birinci ve onuncu günlerinde yüzde ödem inhibisyonu	51

TABLOLAR

	Sayfa
3.1. Deneklerin analjezik etkinliği araştırılan ilaçların uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra kuyruk sıkıştırma testine verdiği yanıtın saniye cinsinden değerleri	46
3.2. Serum fizyolojik ve ilaç gruplarının sıcak plak testine verdiği yanıtın saniye cinsinden değerleri	47
3.3. İlaç gruplarının serum fizyolojik grubuna göre kıvrınma testi sonuçları	48
3.4. İlaç gruplarının serum fizyolojik grubuna göre %MPE verilerinin karşılaştırması	49
3.5. İlaç gruplarının kuyruk sıkıştırma testi karşılaştırması	50
3.6. Antienflamatuvar etkinliği araştırılan grupların tedavinin birinci ve onuncu günlerinde yüzde ödem inhibisyonu dağılımı	51
3.7. Formaldehit verilen pençede patolojik incelemeler sonrası epitel hasarı gelişen sıçan sayıları	54
3.8. Formaldehit verilen pençede patolojik incelemeler sonrası damar dilatasyonu gelişen sıçan sayıları	55
3.9. Formaldehit verilen pençede patolojik incelemeler sonrası damar konjesyonu gelişen sıçan sayıları	55
3.10. Formaldehit verilen pençede patolojik incelemeler sonrası ödem gelişen sıçan sayıları	56
3.11. Formalin verilen pençede patolojik incelemeler sonrası enflamasyon gelişen sıçan sayıları	56
3.12. Sıçan pençe histopatolojik incelemelerinin skorlaması ile elde edilen verilerin istatistiksel analizi	57
3.13. Sıçan mide histopatolojik incelemelerinin skorlaması ile elde edilen verilerin istatistiksel analizi	60

RESİMLER

	Sayfa
4.1. Aspir çiçeği	24
4.2. Aspir tohumu	25
4.3. Sıçanlara gavaj yoluyla oral ilaç verilmesi	31
4.4. Sıcak plak (Hot-Plate) cihazı	33
4.5. Sıçan kuyruk ucuna bulldog pensi uygulanması	34
4.6. Sıçanın dönüp bulldog pensi ısırılmaya çalışarak basınca verdiği tepki süresinin ölçümü	34
4.7. Sıçanlara intraperitoneal asetik asit enjeksiyonu	35
4.8. Sıçanların gerilme - kıvrınma görüntüsü	35
4.9. Sıçanların 0.dakika ilk pençe kalınlığının özel bir kumpas ile mikrometrik olarak ölçümü	36
4.10. Sıçanların sağ arka pençe intraplantar bölgesine formaldehit uygulanması	37
4.11. Sıçanların sağ arka pençe intraplantar bölgesine formaldehit uygulanması	38
4.12. Sıçanlara enflamasyon oluşturulduktan sonra deneyin ilk aşamasında saptanan etkin ilaç dozlarının gavaj yoluyla oral verilmesi	38
4.13. Özel kumpas yardımıyla enflamasyon oluşturulmuş pençe kalınlıklarının ölçülmesi	39
4.14. Özel kumpas yardımıyla enflamasyon oluşturulmuş pençe kalınlıklarının ölçülmesi	39
4.15. Sıçan pençelerinin eklem üzerinden kesilmesi	41
4.16. Sıçan pençelerinin eklem üzerinden kesilmesi	41
4.17. Sıçanların midelerinin diseksiyon görüntüleri	42
4.18. Sıçanların midelerinin diseksiyon görüntüleri	42

- 4.19. Kontrol grubunu oluşturan sıçan pençesinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü 52
- 4.20. Serum fizyolojik grubunu oluşturan sıçan pençesinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü 52
- 4.21. Benzidamin HCl 100 mg/kg grubunu oluşturan sıçan pençesinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü 53
- 4.22. Aspir yağı 300 mg/kg grubunu oluşturan sıçan pençesinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü 53
- 4.23. Naproksen sodyum 10 mg/kg grubunu oluşturan sıçan pençesinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü 54
- 4.24. Serum fizyolojik grubunu oluşturan sıçan midesinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü 58
- 4.25. Benzidamin HCl 100 mg/kg grubunu oluşturan sıçan midesinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü 58
- 4.26. Aspir yağı 300 mg/kg grubunu oluşturan sıçan midesinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü 59
- 4.27. Naproksen sodyum 10 mg/kg grubunu oluşturan sıçan midesinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü 59

1. GİRİŞ

İnflamasyon ve ağrı birçok hastalığın nonspesifik belirtilerindedir. İnflamasyon, enfeksiyon, yaralanma, travma gibi fiziksel ve kimyasal etkenlerin neden olduğu sistemik veya lokal etkiler ile oluşan doğal bir cevaptır. Meydana gelme zamanına göre akut veya kronik olarak sınıflandırılmaktadır (1).

Ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve fonksiyon kaybı akut enflamasyonun belirtileri arasında sayılmaktadır. Ağrı, doku hasarı ile ilişkili hoş gitmeyen, duyuşsal aynı zamanda da emosyonel bir deneyimdir. İnflamasyon sürecinde ağrılı olmayan bir uyarının ağrı oluşturması (allodini) ve hafif bir uyarının daha şiddetli ağrıya neden olması (hiperaljezi) gibi durumlar gelişebilmektedir (2).

Cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarı nedeniyle postoperatif ağrı görülebilmektedir. Postoperatif ağrı, yara iyileşmesinin ilk basamağı olan enflamasyon fazındaki değişiklikler ile birlikte oluşmaktadır (3).

Enflamasyon, zarar verici uyarınları ortadan kaldırıp, doku iyileşme sürecini başlatan bir savunma mekanizması olmasına rağmen, tedavi edilmediği takdirde vücuda zarar verici bir hal alabilmektedir (4). Bu aşamada antienflamatuvar ve analjezik ilaçlar tedavi seçenekleri arasında yer almaktadırlar. Bu ilaçlar, tüm KBB alanındaki enflamasyonlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Günümüzde iş gücü kaybı çok önemli bir sorun olarak görülmektedir. Bu bağlamda toplumda sıklıkla karşılaşılan akut tonsillit, akut sinüzit gibi hastalıkların semptomlarını en kısa sürede ortadan kaldırmak ve postoperatif dönemde görülen ağrıları etkili şekilde tedavi etmek, iş ve toplum hayatına kısa sürede geri dönme açısından büyük avantaj sağlamaktadır (5).

Antienflamatuvar ve analjezik özellikli steroid veya nonsteroid antienflamatuvar ajanların uzun süreli kullanımı gastrik ülser, gastrik kanama, böbrek yetmezliği, bronkospazm ve kemik iliği depresyonu gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Bu durum gün geçtikçe bilim insanlarını birçok yan etkisi olan kimyasal ilaçların yerine bitkisel ajanlardan, doğal terapötik ajanlar geliştirmeye yönlendirmiştir (6).

Carthamus tinctorius L. bitkisi, aspir yağı olarak bilinen maddenin doğal kaynağıdır. Aspir yağı çoklu doymamış yağ asidi olan linoleik asit (% 70) açısından

zengin olup az miktarda da stearik asit içeren tekli doymamış oleik asit (% 10) içermektedir. Aspir'in antioksidan, antienflamatuvar, analjezik, antikonvülzan ve serebral iskemi / reperfüzyon hasarına karşı nöroprotektif etkileri bulunmaktadır (7).

KBB alanındaki birçok enflamatuvar süreçte hekimler tarafından tercih edilen naproksen sodyum ise NSAİİ (Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç)'lerin arilasetik asit grubu ile ilişkili bir propionik asit türevidir (8). Naproksen genellikle oral yoldan çözünürlüğünü arttırmak için sodyum tuzu (naproksen sodyum) formunda kullanılmaktadır (9). Antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik özellikleri COX-1 ve COX-2 inhibisyonu ile oluşmaktadır (10). Etkinliği kanıtlanmış ve uzun süredir tedavi alanında kullanılmaktadır.

Bir diğer NSAİ (Nonsteroid Antiinflamatuvar) ilaç olan ve özellikle boğaz enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılan benzydamin hidroklorür (HCl), prostaglandin sentetaz inhibitörü etkisine sahip olup, indazol grubu bir NSAİİ preparatı olarak bilinmektedir. Lizozomal ve hücrel membranları stabilize ederek, vasküler geçirgenliği düşürerek, eritrosit agregasyonunu inhibe ederek, lökosit-endotel etkileşimini inhibe ederek ve serbest oksijen radikallerini inhibe ederek etki eden bir ajandır. Antienflamatuvar, antimikrobiyal ve lokal anestezi etkisi bulunan benzydamin HCl'nin enflamatuvar olmayan ağrıda etkinliği saptanmamıştır (8).

Bu çalışmanın amacı aspir yağı ve benzydamin HCl'yi analjezik ve antienflamatuvar etkinliği yüksek olarak bilinen naproksen sodyum ile karşılaştırmaktır.

Amacımız KBB alanında sık görülen enflamatuvar süreçlerde, etkinliği klinik çalışmalarla kanıtlanmış antienflamatuvar ilaçların yanı sıra, aspir yağının, bu ilaçlara alternatif olup olmayacağını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

Ağrı, hastayı hekime getiren en önemli sebep olarak bilinmektedir. Latince kökeni “*poena*” (ceza, intikam, işkence) kelimesinden gelen ağrı Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği (The International Assosiaciton for the Study of Pain, IASP) tarafından “*Vücutun bir bölgesindeki doku hasarıyla ilişkili, hoş gitmeyen duyuşsal ve emosyonel deneyim* ” olarak tanımlanmaktadır (11).

Pek çok ağrı çeşidi dört kategorinin kavranmasıyla anlaşılabilir. Bunlar; nosisepsiyon, ağrı algısı, acı çekme ve ağrı davranışları olarak bilinmektedir. Bu klinik kategorilerin her birinin arka planında anatomik, fizyolojik ve psikolojik durumlar bulunmaktadır (12).

İnsanoğlunun ağrıyla olan mücadelesi var olduğundan beri süregelmektedir. Yüzyıllardır insan hayatını çok etkileyen ve hala dünyanın birçok yerinde mistik anlamlar taşıyan ağrının gizemini çözmek için bilim adamları ve filozoflar büyük emek harcamaktadırlar (13). Subjektif bir durum olan ağrının hala spesifik bir tedavisi olmamasına rağmen, ağrının belirli kategorilere sınıflandırılmasının, tedavi stratejilerini kolaylaştıracağı öngörülmektedir (14).

Cerrahi girişimlerin yarıya yakınında, postoperatif ağrı tedavisinin yetersiz olduğu düşünülmektedir. Bu acı verici deneyimler daha sonraki zararlı uyarılara verilen cevabı arttırıp (hiperaljezi), ağrı olmadan da ağrı algılamalarına (allodini) neden olmaktadır. Ameliyatlardan uzun süre sonra bile devam eden ağrılar görülebilmekte ve daha önceki uygun yönetilmeyen ağrı deneyimleri, daha sonra geçirilen ameliyatlarda artmış analjezik kullanımlarına sebep olabilmektedir (15).

Cerrahi prosedürlerin ardından genellikle postoperatif ağrıya yol açan enflamasyonun süreçleri izlenmektedir. Etkili postoperatif ağrı yönetimi hasta memnuniyetini arttırmakta, hasta sonuçlarını iyileştirmekte ve hasta bakım maliyetlerini düşürmektedir (16).

Özellikle postoperatif dönemde sık gördüğümüz akut ağrının yetersiz kontrolü hastanın hastanede yatış süresini uzatırken, bu sürede toplum hayatından

uzak olan hastanın üretkenliğini azaltmakta ve bu durum ülke ekomisine olumsuz yansımaktadır.

Ayrıca bu durum postoperatif solunum bozuklukları, kardiyak yükün artması, kan basıncının yükselmesi ve organların kan akımlarında bozukluklar gibi sorunlar geliştirebilmektedir (16). Bu yüzden hekimlerin sıklıkla karşılaştığı ağrılı hastaların bu sorununu etkili yönetebilecek ve hastaya göre en uygun tedaviyi belirleyecek genel bir ağrı bilgisine sahip olması büyük önem arz etmektedir.

2.1.1. Ağrı Sınıflaması

Ağrıyı sınıflandırmak tedaviye yön vermeye yardımcı olmaktadır. Bu bağlamda ağrı aşağıda yer alan 4 başlıkta sınıflandırılabilir (17-19):

1. Nörofizyolojik Mekanizmaya Bağlı Ağrı Sınıflaması

- | | |
|----------------------|---------------------|
| A. Nosiseptif | B. Nöropatik |
| A. Somatik | i. Santral |
| B. Visseral | ii. Periferik |
| | iii. Psikojenik |

2. Süreye Bağlı Ağrı Sınıflaması

- | | |
|---------|-----------|
| A. Akut | B. Kronik |
|---------|-----------|

3. Etiyolojiye Bağlı Ağrı Sınıflaması

- | | |
|--------------------------|------------------------------------|
| A. Kanser ağrısı | C. Orak hücreli anemiye bağlı ağrı |
| B. Postherpetik nevralji | D. Artrit ağrısı |

4. Bölgesel Ağrı Sınıflaması

- | | |
|---------------|----------------|
| A. Baş ağrısı | C. Bel ağrısı |
| B. Yüz ağrısı | D. Pelvik ağrı |

Nosiseptif Ağrı

Dokularda hasara sebep olan mekanik, termal ve kimyasal uyarılara karşı yanıtlar “nosiseptör” olarak adlandırılan serbest sinir uçlarının aktive olmasıyla

gerçekleşmektedir. Nosiseptif ağrı travma, enflamasyon gibi bir uyarana yanıt olarak meydana gelmektedir.

Nosiseptif ağrı iki alt başlığa ayrılmaktadır. Bunlar somatik ağrı ve visseral ağrı olarak isimlendirilmektedir. Somatik ağrı iyi lokalize olan ve daha yoğun acı verici bir ağrıdır. Visseral ağrı ise içi boş organların gerilmesi sonrası zor lokalize edilebilen bir ağrı olarak gözlenmekte olup sıkıştırıcı veya kramp tarzında olabilmektedir (17, 18, 20).

Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı, nörolojik işlevin bozulmasıyla gelişebilmektedir. Periferik sinirlerin hasarı sonucu nosiseptörlerin uyarılmasıyla oluşmaktadır. Batıcı, saplanıcı, yanıcı, karıncalanma hissi oluşturan ve uyuşukluk hissi veren aralıklı bir ağrı olarak görülmektedir (17, 18, 20).

Akut Ağrı

Genellikle doku hasarı ile ani gelişen, neden olan lezyon ile yakın ilişkili, yara iyileşme sürecinde giderek azalan ağrı olarak tanımlanmaktadır. Nosiseptif özellikte olan akut ağrı genellikle travma, enfeksiyon veya cerrahi girişimden sonra görülmektedir (13).

Kronik Ağrı

Akut ağrılı durumun beklenen süresinden daha uzun devam etmesi kronik ağrı olarak adlandırılmaktadır. Kronik ağrıdaki periferik nosisepsiyon, santral sinir sisteminde işlevsel sorunlara da yol açmaktadır. Ayrıca kronik ağrı psikolojik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, kişilerin davranışlarını da değiştirebilen bir süreç olarak gözlenmektedir (13).

2.1.2. Ağrı Mekanizmaları

Ağrı mekanizmaları, doku hasarında nosiseptörlerin uyarılması ile meydana gelen impulsların periferden başlayıp kortekse iletilmesi sürecini kapsamaktadır. Nosiseptörler ağrıyı miyelinli A-delta lifleri ve miyelinsiz C lifleri ile spinal korda kadar iletmektedir. Bu şekilde uyarılar beyne ulaşmadan büyük ölçüde

düzenlenmektedir. Sinirlerin duyarlı hale gelmesi hiperaljezi olarak tanımlanmakta olup ağrı iletici bir uyarının dalgalarıyla gerçekleşmektedir.

Bu uyarı, hasarlı doku çevresinde serbestleşen bazı endojen mediyatörler (serotonin, histamin gibi) tarafından sağlanmaktadır. Prostaglandinler, endojen mediyatörlerin aljezik etkilerine karşı serbest sinir uçlarının duyarlanmasını sağlamaktadır. Nosiseptif ağrının algılanması transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon olarak adlandırılan dört aşamada gerçekleşmektedir. Transdüksiyon ve transmisyon periferde, modülasyon medulla spinaliste, persepsiyon ise ağrının santral sinir sistemine iletiminde ve algılanmasında rol almaktadır (13).

Transdüksiyon

Ağrıda oluşan uyarıların duyuşal sinir uçlarında nöriseptörler tarafından elektrik aktivitesine dönüştürülmesidir. Başka bir ifade ile bir enerjinin, farklı bir enerjiye dönüşmesidir (13).

Transmisyon

Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı impulsunun A-delta lifleri ve C lifleri ile periferden, spinal korda ve daha yukarı merkezlere taşınması olarak tanımlanmaktadır. Bu iletimde termal ve mekanik uyarınlarla uyarılan, miyelinli özelliğe sahip hızlı iletim yapan lifler A delta lifleridir. C lifleri ise miyelinsiz olup, çoğu uyarınlara karşı hassas ve iletim hızı yavaş olan liflerdir (13).

Modülasyon

Ağrılı uyarının spinal kord düzeyinde değişikliğe uğramasıdır. Bu değişim sonunda uyarı daha üst merkezlere iletilmektedir. Medulla spinaliste kapı-kontrol mekanizması ile ağrılı uyarın ciddi bir engelle karşılaşmaktadır. Eğer bu engeli aşarsa ağrılı uyarın daha yukarda yer alan merkezlere iletilebilmektedir (13).

Persepsiyon (Algılama)

Oluşan uyarının omurilikten geçip, çıkan yollarla yukarı merkezlere iletilerek ağrının algılanması olarak tanımlanmaktadır.

Beyin ağrılı uyaranda iki işlev göstermektedir; birincisi ağrının algılanması ikincisi ise ağrıya karşı gelişen reaksiyondur (13).

Periferik Sensitizasyon

İnflamasyonda hasarlı alanlarda lenfosit, makrofaj ve mast hücreleri tarafından hücre içi maddeler salınmaktadır. Nosiseptif uyarın Kalsitonin Gene Related Peptid (CGRP), P maddesi ve Nörokinin A salgılanmasını tetikleyerek nörojenik enflamasyon cevabı gelişmesini sağlamaktadır. Bu cevap sonrası salgılanan maddeler sempatik sinir liflerinde ve sensörial liflerde uyarılma değişikliğine ve enflamatuvar hücrelerin çeşitli kimyasal mediyatörler salgılamasına, vazodilatasyona ve plazma proteinlerinin damar dışına göçüne neden olmaktadır (13).

Sonuç olarak enflamatuvar mediatörlerin salgılanması, nosiseptörleri uyarıp periferik sensitizasyon olarak adlandırılan durumun gelişmesine yol açmaktadır. Böylece, hastada travma geçirdikten sonraki dönemde normal şartlarda ağrı duymadığı uyarılara karşı artmış hassasiyet (allodini) ortaya çıkmaktadır.

Hasarlı alanda yer alan bu primer hiperaljezi bölgesindeki periferik değişiklikler, birçok cerrahi girişimde görülmekle birlikte günlük pratiğimizde septorinoplasti operasyonu geçiren hastalarda da sıklıkla karşılaşılmaktadır. Bu enflamatuvar cevabı durdurmak için genellikle NSAİİ'ler kullanılmaktadır (13).

Santral Sensitizasyon

Travma sonrası spinal kord arka boynuzunda uyarının iletilmesinde meydana gelen bazı olaylara bağlı değişiklikler gelişmekte ve bu durum santral sensitizasyon olarak tanımlanmaktadır (13).

Çıkan Yollar

Spinal Düzeyde Modülasyon

Arka boynuza gelen afferent uyarılar, bazı inhibitör mekanizmaları tetikleyerek diğer uyarıların etkinliğini azaltmaya çalışmaktadır. Arka boynuza gelen uyarılar presinaptik ve postsinaptik bölgelerdeki alfa adrenerjik, opioid,

Gamaaminobutirik Asit (GABA) ve glisin reseptörleri tarafından düzenlenmektedir (13).

Supraspinal Yapılar

İkinci sıra nöronları spinal korddan daha üst merkezlere doğru çıkarak beyin sapı, talamus ve serebral kortekse kadar birden çok supraspinal yapıda dağılmaktadır. Nöronlar talamusda ikiye ayrılmaktadır; bir kısmı ağrının yerinin tespitini sağlayan sensöryal özellik taşıırken, diğerleri ağrının hoş gitmeyen hisler ve duygusal komponentlerini içeren yönleriyle ilgilidir (13).

İnen İnhibisyon

Nöroaksisin farklı düzeylerinde ağrı iletimi açısından çeşitli inhibitör mekanizmaların olduğu bilinmektedir. Bu mekanizmalar lokus seruleus, periakvaduktal gri madde ve hipotalamus gibi supraspinal yapılarla ilgilidir. Serotonin, noradrenalin ve GABA inen inhibisyonda anahtar rolü olan nörotransmitterlerdir (13).

2.2. İnflamasyon

İnflamasyon, konakçının hücre ve dokularında meydana gelen hasara karşı verdiği faydalı bir cevap olarak tanımlanan bir savunma şeklidir (21). Vücut bu savunmayı zararlı olan mikrobik ve toksik etkenleri ortadan kaldırarak yapmaktadır. Ardından hasarlı bölgede iyileşme ve onarım başlamaktadır. Mikropları yıkan ve ölü dokular halinde onları uzaklaştıran enflamatuvar reaksiyon, hastalıklı olmayan dokuları da zedeleme kapasitesine sahiptir. Bu bağlamda insanlardaki birçok hastalığın temelinde kronik uygunsuz enflamasyon yer almaktadır ve klinisyenler açısından bu durum büyük önem arz etmektedir (22).

Bununla birlikte, doku hasarı, travma, yabancı partiküllere maruz kalma da enflamasyonun güçlü tetikleyicileri arasında yer almaktadır (23). Oluşan tepkinin büyük olasılıkla hasar görmüş veya sorunlu dokuyla başa çıkmak için genel bir adaptasyon olarak geliştiği düşünülmektedir (22). İnflamatuvar reaksiyonda zararlı maddenin yayılımının engellenmesi veya sınırlandırmasının ardından nekrotik hücreler ve dokular da uzaklaştırılmaktadır.

Akut enflamasyon tetikleyicileri; bakteriler, virüsler, toksinler gibi enfektif ajanlar, ısı, cerrahi travma ve benzeri gibi fiziksel ajanlar, iskemi ve immün reaksiyon olarak sayılmaktadır. Bu nedenle, enflamasyon enfeksiyondan farklıdır.

İnflamasyon, etyolojik ajanlara vücudun koruyucu bir cevabı iken enfeksiyon zararlı mikroplar ve toksinlerin vücuda girerek hastalık oluşturması şeklinde tanımlanmaktadır (24).

Lökositler, vasküler duvardaki hücreler, çevre bağ dokudaki ekstrasellüler matriks ve plazma proteinleri gibi moleküller enflamasyonda önemli role sahiptir. Plazma proteinleri, çeşitli hücrelerden salgılanan mediatörler tarafından uyarılan vasküler reaksiyonlar ve sellüler cevap, enflamasyonun başlıca bileşenleri arasında yer almaktadır. Akut enflamasyon ya yabancı uyararının yok edilmesi, reaksiyonun yavaşlaması ve hasarlanmış dokuların onarımı ya da devam eden hasar ile kronik inflamasyon gelişmesi ile sonuçlanmaktadır (22).

Birinci yüzyılda Roma'da Celsus tarafından, enflamasyonun ünlü dört temel belirtisi olarak tanımlanan sıcaklık (*calor*), kızarıklık (*rubor*), şişlik (*tumor*) ve ağrı (*dolor*) genellikle vasküler değişiklikler sonucu hücrelerin toplanmasıyla meydana gelmektedir (22, 24). Akut enflamasyonda ağrı (*dolor*) ve ilave bir bulgu sayılabilecek olan fonksiyon kaybı (*functio laesa*) medyatör salınımı ve lökosit aracılı yıkım sonucunda oluşmaktadır (22).

2.2.1. İnflamasyon Bulguları

Sıcaklık (*calor*) ve kızarıklık (*rubor*); Salgılanan anahtar mediatörler histamin, prostaglandinler ve bradikininlerin arteriolar düz kasları gevşetmesiyle kan akışının artmasına neden olan vazodilatasyona bağlı olarak gelişmektedir (25).

Şişlik (*tumor*); Histamin salınmasıyla endotel hücre kontraksiyonu ve doku hasarı meydana gelmektedir. Oluşan endotel hasarı ile kapiller damar duvarındaki permeabilite artışı sonucu postkapiller venüllerden interstisyel boşluğa eksüda olarak adlandırılan proteinden zengin bol miktarda sıvı sızması sonucunda gelişmektedir (22, 25).

Ağrı (*dolor*); Farklı mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Bradikinin, histamin ve PG-E gibi mediatörler duyuşal sinir uçlarını stimule ederek ağrıya yol

açabilmektedir. Ayrıca enflamasyonlu dokudaki şişlik, lokal basınç artışı ile ağrı oluşturabilmektedir (22, 25).

2.2.2. İnflamasyonun Sınıflandırılması

İnflamasyon, gelişme süresine göre akut veya kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Akut enflamasyonda küçük kan damarlarındaki değişiklikler, sıvı ve granülositik hücrelerin yaralanma bölgesinde birikmesine neden olmaktadır. Bu reaksiyon, ateş, lökositoz, protein katabolizması ve C Reaktif Protein (CRP) gibi plazma proteinlerinin karaciğerdeki sentezlerinde değişiklikler oluşturabilir. Kronik enflamasyon, makrofajlar ve lenfositlerin doku infiltrasyonu ile karakterizedir (26).

Akut İnflamasyon

Akut enflamasyon hasara ve zararlı ajanlara karşı, ani başlayıp günler sürebilen bir cevaptır. Hasar alanına lökositleri ve plazma proteinlerini ulaştırır ve önce lökositler zararlı mikroorganizmaları temizler ardından nekrotik dokular yok edilerek ortamdan uzaklaştırılmaktadır. Daha sonra normal yapı ve fonksiyonun yeniden kazanılması ile iyileşme gerçekleşmektedir.

Akut enflamasyondaki değişiklikler 2 ana başlıkta incelenebilir;

1)Vasküler Değişiklikler

Hasardan hemen sonra başlayan geçici vazokonstriksiyon arkasından kan akımının artışına neden olan arteriyoller vazodilatasyon gelişmektedir. Vazodilatasyon, akut enflamasyonda karakteristik olarak görülen kızarıklık ve sıcaklığa neden olmaktadır.

Arteriyoller vazodilatasyon ve kan akımı artışı ile intravasküler hidrostatik basınç artışı gelişmektedir. Öncelikle, protein açısından fakir olan transüda olarak adlandırılan sıvı, daha sonra da damar geçirgenliğinin artışına sekonder proteinden zengin olan eksüda olarak adlandırılan sıvı kapillerlerden dokulara taşınmaya başlamaktadır. Permeabilite artışından, damar endotel hasarı ve bazı mediatörlerin etkisiyle endotelde oluşan değişiklikler sorumludur. Bu durum alyuvar konsantrasyonunun artması ile kan viskozitesinin artışına neden olmaktadır. Böylece dolaşım yavaşlamakta ve yavaşlayan kan akımı staz olarak isimlendirilmektedir.

Sonuç olarak damar içi osmotik basınç azalırken, interstisyumda osmotik basınç artmakta ve estravasküler alanda gelişen bu sıvı birikimi ödem olarak gözlenmektedir (21, 22, 24, 25).

2)Hücresel Olaylar

Hasarlı alana lökosit göçü ve aktivasyonu olarak özetlenebilmektedir. Lökositler mikropları, etken ajanları ve bakterileri ortadan kaldırmaktadır.

Marginasyon, staz esnasında lökositlerin damar periferine hareketidir ve lökositlerin ekstravasküler alana göçünün ilk aşamasıdır.

Rolling, lökositlerin damar içerisinde endotele zayıf ve geçici olarak yapışıp yuvarlanmasıdır. Bu geçici yapışmalar endotelde bulunan E-selektin, endotel ve trombositlerde bulunan P-selektin, lökosit yüzeyinde bulunan L-selektin sayesinde gerçekleşmektedir.

Adezyon, lökositlerin endotel yüzeyine sıkı yapışmasıdır. Adezyona integrin adı verilen, membranda bulunan ekstrasellüler matriks için hücre reseptörü görevi gören glikoproteinler yol açmaktadır.

Transmigasyon ile lökositler endotel hücreleri arasından geçerek ekstrasellüler alana yer değiştirmektedir.

Kemotaksi, lökositlerin damar dışına çıktıktan sonra hasarlı alana ilerlemesidir. Lökositler için kemotaktik maddeler bakteriyel ürünler, sitokinler, bazı peptitler, kompleman sisteminin unsurları, C5a ve Lökotrien B4 olarak sayılabilmektedir.

Özet olarak lökositler, infeksiyöz patojenlerin veya doku hasarının olduğu yerlerde ve ekstravasküler dokuda toplanmaktadır. Lökositler endotele gevşek olarak bağlanıp, selektinler sayesinde yuvarlanırlar. Daha sonra lökositler endotele integrinler sayesinde sıkıca tutularak endotel hücreleri arası aralıklardan göç ederler. Çeşitli sitokinler, endotelde selektinlerin ve integrin ligandlarının miktarını [Tümör Nekrozis Faktör (TNF), IL-1], integrinlerin ligandlarına (kemokinler) bağlanabilirliğini ve lökositlerin göçünü artırır. Bu sitokinlerin çoğu hasarlı dokulara veya zararlı etkenlere yanıt veren doku makrofajları ve diğer hücreler tarafından yapılmaktadır.

Lökositler toll benzeri reseptörler ve G-protein bağlı reseptörler gibi bazı reseptörlere sahiptir. Lökositler, hasar alanda toplandıktan sonra bu reseptörlerle etkileşime geçip mikrobiyal ürünler ve enflamasyon mediatörleri ile bağlanarak aktive olurlar. Fagositoz ise lökositin yutacağı partikülü tanıyıp tutunması sonrasında fagositik vakuol oluşturarak onu kuşatması ve yutulan partikülü parçalaması şeklinde gerçekleşmektedir. Aktive olmuş lökositlerde üretilen serbest radikaller reaktif oksijen türleri ve Nitrik Oksit (NO) ile lizozomal enzimler sayesinde sindirme fonksiyonu gerçekleştirilmektedir (22, 25).

İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri

Akut enflamasyonda vasküler ve hücrel olaylardan sorumlu kimyasal mediyatörler vardır. Bunlar vazoaaktif aminler, araşidonic asit metabolitleri, sitokinler, reaktif oksijen türleri, NO ve lizozomal enzimler olarak guruplandırılabilir. Vazoaaktif aminler; histamin, serotonin olarak bilinmektedir ve etkileri artmış vasküler permeabilite ve vazodilatasyondur.

Sitokinler; birçok hücre tarafından üretilen proteinlerdir. Başlıca lökosit toplanması ve migrasyonunda rol almaktadır. Etkilerine göre aşağıdaki gibi dört kategoride toplanmıştır (27).

1) Doğal bağışıklıkta rol alan sitokinler: TNF, IL-1, IL-6, kemokinler ve Tip 1 interferonlar

2) T lenfositlerin özel antijenleri tanımalarına yardımcı olan sitokinler: IL-2, IL-4 ve Transforming Büyüme Faktörü -B (TGF-b).

3) İnflamasyonu düzenleyen sitokinler (bunlar antijenle uyarılan CD4 ve CD8 T lenfositler tarafından enflamatuvar lökositlerin aktivasyonunu sağlarlar): İnterferon gama (IFN-g), Lenfotoksin, IL-5, IL-10, IL-12.

4) İmmatür lökositlerin büyümesinde etkili sitokinler: IL-3, IL-7, IL-9, IL-11, c-kit ligand, Granülosit-Koloni Stimüle Eden Faktör (G-CSF), Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (M-CSF), Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF).

NO, vazodilatasyona neden olmakta ve mikrobu öldürmede görev almaktadır. Lizozomal enzimler ve reaktif oksijen radikalleri; patojen etkeni ortadan kaldırma ve doku hasarında etkilidir.

Araşidonik asit metabolitleri, prostaglandinler, lökotrienler ve lipoksinler olarak bilinmektedir. İnflamasyonun neredeyse tüm basamaklarına etkilidir. Vasküler reaksiyonlara, lökosit kemotaksisine neden olmaktadır.

Araşidonik asit hücre membranında fosfolipidlerin bir komponenti olarak bulunur. İnflamasyonda fosfolipaz A2 ile membrandaki fosfolipidlerden serbestleştirilir. Oluşan araşidonik asit metabolizması enzimlere göre siklooksijenaz yolu veya lipooksijenaz yolunu izlemektedir. Siklooksijenaz yolunda prostaglandin E2 (PGE2), prostaglandin D2 (PGD2), prostaglandin F2 α (PGF2 α), prostasiklin (PGI2) ve tromboksan (TXA2) bulunmaktadır.

Prostaglandinler, enflamasyonda ağrı ve ateş patogenezinde de rol almaktadır. Lipooksijenaz yolunda 5-Lipooksijenaz nötrofillerde ağırlıklı mevcut olan araşidonik asit metabolizması enzimidir. Bu yolakta lökotrienler oluşmaktadır, başlıca lökotrienler Lökotrien A4 (LTA4), LTB4 ve LTC4 dir. Trombositler nötrofillerden türeyen LTA4'den lipoksin A4 ve B4 (LXA4 ve LXB4) oluşturmaktadır. Lipoksinler hem proenflamatuvar hem antienflamatuvar etkiye sahiptir.

Eikosanoidlerin enflamasyon sürecindeki önemi, eikosanoid sentezini inhibe eden terapötiklerin klinik kullanımını birlikte getirmektedir. NSAİİ'ler siklooksijenaz enzimini ve dolayısıyla da prostaglandinlerin sentezini bloke etmektedir. Siklooksijenazlar (COX); COX-1 ve COX-2 olarak 2'ye ayrılır. COX-1 trombositler dahil olmak üzere organizmadaki birçok dokuda yer almaktadır. Özellikle gastrik mukozada COX-1 aracılığıyla sentezlenen koruyucu prostaglandinler mide asidine bağlı hasarı önlemektedir. Dolayısıyla NSAİİ'lerin COX-1 ve COX-2'yi inhibe etmesi prostaglandin sentezini azaltarak iltihabı önlerken, gastrik ülserde de zemin hazırlamaktadır. COX-2 enzimi doku hasarının olduğu alanda aktive olup enflamasyon yapan hücreler tarafından sentezlenmektedir. COX inhibitörlerinin mide üzerindeki istenmeyen etkilerini önleyip antienflamatuvar özelliklerini koruyacak yeni selektif COX-2 inhibitörleri geliştirilmiştir (21, 22, 24, 25).

Kronik İnflamasyon

Kronik ve aktif enflamasyon, doku hasarı ve iyileşmenin birlikte izlendiği haftalar hatta aylarca devam edebilen bir süreçtir.

Makrofajlar, lenfositler ve plazma hücrelerini içeren infiltrasyon ve doku yıkımı gözlenir. Ayrıca yeni damar oluşumu (anjiogenezis) ve fibrozisi içeren onarım da, kronik enflamasyona dahildir. Ortadan kaldırılması zor mikroplar tarafından oluşturulan inatçı enfeksiyonlar, immun kaynaklı enflamatuvar hastalıklar, toksik ajanlara uzun süre maruziyet gibi durumlarda kronik enflamasyonlar ortaya çıkmaktadır. Makrofaj, lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu belirgin olup genellikle fibrozis ön plandadır. Kronik enflamasyona makrofaj ve özellikle T lenfositler tarafından salgılanan sitokinler aracılık etmektedir (22, 25).

2.2.3. İnflamasyonun Sistemik Etkileri

İnflamasyonda görülen akut faz yanıtı bazı klinik sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Ateş, vücut ısısının artışı ile seyreden genellikle enfeksiyon sebebiyle oluşan enflamasyonda izlenen bir bulgudur. Pirojen olarak adlandırılan ateş yükselten maddeler prostaglandin sentezini uyarmaktadır. Lipopolisakkarit gibi bazı bakteriyel ürünler lökositlerin IL-1 ve TNF (endojen pirojen) gibi sitokinleri salgılamasını sağlamaktadır. Bu sitokinler hipotalamusta prostaglandin yapımına yol açmaktadır. İnflamasyonda akut faz proteinleri olan CRP, serum amiloid A ve fibrinojen artar. Bunlar mikropların temizlenmesinde görev almaktadır. Özellikle enfeksiyöz hastalıklarda görülen enflamasyonda nötrofil, lökosit ve lenfosit sayısı da artmaktadır (22, 25).

2.3. Kulak Burun Boğaz Alanında İnflamasyon ve Ağrı

Birçok KBB hastalığında enflamasyon ve ağrı önemli yer tutmaktadır. Bu klinik durumlarda, ağrıya diğer semptomlar da eşlik ettiği için tanı konulup tedavi yapılmasının ardından, ağrının da geçmesi beklenmektedir (28).

Ağrı ve enflamasyonun KBB alanında geniş bir yelpazeye sahip olduğu bilinmektedir. Bu açıdan KBB alanında en sık karşılaştığımız ağrı ve/veya enflamatuvar değişiklikler içeren hastalıkları 3 grupta toplayabiliriz;

- Akut enflamatuvar hastalıklar
- Postoperatif ağrı ve enflamasyon
- Rinopatik ağrılar

Akut İnflamatuvar Hastalıklar

Genellikle akut başlangıçlı, hastalıklı bölgeyle ilgili semptomları içeren çoğu enfeksiyöz kaynaklı patolojilerdir.

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

Üst solunum yolu enfeksiyonlarında birçok mikroorganizma etken olarak gözlenmekte olup bunların çoğunu virüsler oluşturmaktadır.

Soğuk Algınlığı (Nazofarenjit)

Akut viral nazofarenjit olarak da bilinen soğuk algınlığı, 100'den fazla farklı virüsün neden olabileceği hafif, kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyöz hastalıktır. Etkenler arasında, Rinovirüsler ve Coronavirüs tüm soğuk algınlığının yaklaşık %50-70'inden sorumludur.

Virüsler, insandan insana kontamine yüzeylerle direkt temas ve büyük partiküllü aerosollerin inhalasyonu ile bulaşmaktadır. Gripte ise etken olarak hem İnfluenza A hem de İnfluenza B serotipleri, birlikte bulunabilir.

Soğuk algınlığı semptomları; boğazda ağrı ile başlayıp hapşırma, burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve halsizlik ile devam etmektedir. Gripte ise soğuk algınlığından daha şiddetli ateş, öksürük, vücutta yaygın ağrı, kas ağrıları ve özellikle gözlerin arkasında olan baş ağrısı, halsizlik ile birlikte gözlenmektedir.

Soğuk algınlığı ve grip için konvansiyonel tedaviler öncelikle geçici semptom rahatlamasına odaklanmakta ve genellikle antipiretikler, antiinflamatuvarlar ve dekonjestanlar kullanılmaktadır (29). Mevcut tedaviler hastalığın semptomlarını hafifletmeyi amaçlamaktadır ancak yapılan incelemeler, yaygın kullanılan tedavilerin sınırlı olduğunu ve belirgin etkinlik göstermediğini ortaya koymaktadır (30). Antiviral ilaçlarla ilgili devam eden araştırmalara rağmen, soğuk algınlığının önlenmesi veya tedavisi için evrensel bir tedavi geliştirilememiştir (31, 32). Soğuk algınlığında enflamatuvar mediatörlerin arttığı, burun salgılarındaki interlökin 6 (IL 6) ve interlökin 8 (IL8) konsantrasyonlarının semptomların şiddeti ile korelasyona sahip olduğu bildirilmiştir (31).

NSAİİ'ler yaygın olarak soğuk algınlığı ile ilişkili ağrı ve ateş tedavisi için kullanılmıştır (32). Son yıllarda viral solunum yolu enfeksiyonları, özellikle de

İnfluenza virüsleri için optimal ilaçların bulunmaması ve mevcut aşuların yetersiz olması, alternatif doğal terapilere ihtiyaç duyulduğunu düşündürmektedir (33).

Akut Tonsillofarenjit

Akut tonsillit, KBB kliniğine acil kabul başvurularının en yaygın sebebidir (34). Tonsillofarenjit, tonsil ve farenksin akut enfeksiyonudur. Tonsillofarenjitin en sık etkeni virüslerdir. Birçok mikroorganizma tonsil ve adenoid dokusunda enflamasyona neden olmaktadır. Olguların çoğunda etyolojik tanıyı klinik ile koymak çok güçtür. Grup A Betahemolitik Streptokok (GABHS) olan *Streptococcus pyogenes* tonsillofarenjitinin tanısında boğaz sürüntü kültürü altın standart olarak bildirilmesine rağmen diğer önemli bir tanı metodu hızlı streptokok antijen testleridir. Akut tonsillofarenjit etkenleri arasında aerobik bakterilerden; GABHS (*S.pyogenes*), grup B,C,G Streptokoklar, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria* türleri, Mikobakteriler, anaerobik *Bacteriodes*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* ve *Aktinomiçes* türleri, virüslerden de *Epstein-Barr*, *Adenovirüs*, *İnfluenza A* ve *B*, *Herpes simpleks*, *respiratuar sinsitial virüs* ve *Parainfluenza* sayılabilir.

Hastalık çoğu zaman boğaz ağrısı, ateş yüksekliği, üşüme ve titreme ile seyretmektedir. Hastalığın seyrinde yutma güçlüğü, baş ağrısı, halsizlik ve eklem ağrıları gözlenebilir. Damlacık yoluyla bulaşır ve inkübasyon süresi 24-72 saat arasındadır. Akut tonsilitin tedavisi enfeksiyon etkeninin ortadan kaldırılması amacıyla antibiyoterapi ve destek tedavisini içermektedir. Boğaz ağrısı ve ödemi olan hastalarda topikal ve sistemik antiinflamatuvarlar hastayı rahatlatmak amacıyla tercih edilmektedir. Tedaviye başladıktan sonra şikayetler ortalama 4-6 gün sürer ve daha sonra azalarak ortadan kalkmaktadır (35-37). Ateş ve ağrının kontrolünde NSAİİ'ler sıklıkla tercih edilmesine rağmen gastrointestinal yakınması olan hastalarda kullanım sınırlıdır (38).

Akut Rinosinüzit

Rinosinüzit burun ve paranazal sinüslerin mukozasını içeren enflamasyonu ile karakterize yaygın bir hastalıktır (38, 39). Sıklıkla viral bir üst solunum yolu

enfeksiyonu ardından gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyon olarak gözlenmektedir (38).

Akut sinüzit esas olarak viral veya bakteriyel ajanlar tarafından indüklenen enflamasyon nedeniyle bozulmuş paranasal sinüs drenajı ile ilişkilidir (39). Ayrıca, sinüs hastalıklarında Ig E aracılı allerjik mekanizmaların neden olduğu nazal enflamasyonun da etkisi bulunmaktadır (40). Etiyolojide en sık yer alan bakteriyel ajanlar ise genellikle *S.pneumoniae* (%25-30), *H.influenzae* (%20-30) ve *M.catarrhalis* (%15-20)'dir (41).

Sinüzitlerde, görülen semptomlar baş ağrısı, burun tıkanıklığı, öksürük, nazal ve farengeal pürülan akıntıdır. Sinüsle ilişkili baş ağrısı hastalar tarafından basınca benzeyen bilateral periorbital ağrı olarak tanımlanır ve genellikle sabahları daha şiddetli olup gün ilerledikçe burun tıkanıklığı ile ilişkilendirilmektedir. Ağrı, sıklıkla "donuk" olarak nitelendirilmektedir, basınç ve dolgunluk duygusu ile birleştirilmektedir (42, 43).

Nazal mukozada allerjik ödem nedeniyle orta meatus ve ostiumun blokajı, sinüslerde mukozal konjesyona neden olmaktadır (38). Sinüs ostiumlarının enflamatuvar süreçler sonucunda veya anatomik patolojiler nedeniyle obstrüksiyonuna sekonder sekresyonların göllenmesi ile paranasal sinüs enfeksiyonları meydana gelmektedir (41). Rinosinüzit patogeneğinde ostiomeatal kompleks adı verilen üstte kafa tabanı, lateralde burun lateral duvarı, medialde ise orta konka lateral kısmı arasında yer alan anatomik bölge rol oynamaktadır. Sinüslerin çoğunun orta meaya açılması ve ostiomeatal kompleksin orta meada yer alması, bölgenin sinüzit etyolojisindeki önemini ortaya koymaktadır.

Akut rinosinüzit tedavisinde amaç rinitin kontrolü ve sinüslerin işlevselliğini yeniden sağlamaktır. Antimikrobiyal tedavi enfeksiyona sebep olan etkenlerin eradikasyonu amacıyla önerilmektedir. Destek tedavisi olarak antienflamatuvar, analjezik, mukolitik ve dekonjestan ilaçlar, ortamın nemlendirilmesi ve sıvı alımı semptomların daha hafiflemesine yardımcı olmaktadır (38).

Mikrobiyolojik tanıda sinüs aspiratından kültür yer almaktadır. Kronik sinüzit tanısında bilgisayarlı tomografi önerilmekte olup komplike olmayan olgularda tanıda radyolojik incelemelerin rutin yapılması önerilmemektedir (41).

Postoperatif Ağrı ve İnflamasyon

Tonsillektomi Sonrası Ağrı

Tonsillektomi, KBB pratiğinde en sık yapılan operasyondur (44-48). Tonsillektomi ve adenoidektomi postoperatif ağrıya neden olmaktadır.

Cerrahi travma doku hasarından sonra salınan proteolitik ve enflamatuvar mediatörlerin etkisi ile güçlü nosiseptif uyarılar üretmektedir (48). Ağrı, hastaya verdiği korku yanında aynı zamanda solunumu da kısıtlar ve pulmoner komplikasyonlar için risk faktörü oluşturmaktadır (49). Buna ek olarak, hastalar sıklıkla postoperatif bulantı, kusma ve karın ağrısı ile ilgili sorunlar yaşamaktadır.

Tonsillektomi sonrası postoperatif ağrı sıklıkla yutmayı engellediğinden postoperatif bulantı ve kusma ile ilişkili dehidratasyonu daha da kötüleştirebilir. Ameliyattan sonra sorunsuz iyileşme için ağrı tedavisi etkili ve güvenli olmalıdır. Diğer taraftan postoperatif gastrointestinal problemlerin nedeni genel olarak yutulan kan ve postoperatif ağrı kesici ilaçlar olarak gösterilmiştir. İdeal postoperatif ağrı kesici ilaçlar yeterli analjezi sağlamalı ve yan etkileri mümkün olduğunca az olmalıdır. NSAİİ'ler yaygın olarak kullanılan bir analjezik olup, tromboksan A2 biyosentezini inhibe ederek kanama süresini uzatmakta ve bu nedenle kan kaybını arttırmaktadır. Tonsillektomi sonrası kanama insidansı NSAİİ alan hastalarda yaklaşık % 2-5 arasında bildirilmiştir (44, 45, 48). Ağrıyı etkili şekilde azaltan opioidlerde ise bulantı, kusma, solunum depresyonu ve sedasyon oluşturma oranı yüksektir, bu yüzden analjezi için opiyata alternatifler araştırılmaktadır (48, 50).

Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi Sonrası Ağrı

Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi (FESS), kronik rinosinüzit ve nazal polipozis cerrahi tedavisinde sıklıkla kullanılan bir tekniktir (51). Bu cerrahi teknikte postoperatif ağrı yönetimi anestezi ve cerrahi yöntemlerdeki gelişmelere rağmen, halen sorun teşkil etmektedir (52). Postoperatif etkin ağrı kontrolü, hipertansiyona sekonder gelişen epistaksis gibi ağrı ile ilişkili komplikasyonları önleyebilir ve postoperatif mobilizasyonu hızlandırabilir. Sistemik opioid ve nonopioid analjezikler, FESS sonrasında postoperatif ağrı tedavisinde genellikle tercih edilmemektedir.

Sistemik opioidlerin bulantı, kusma, üriner retansiyon, sedasyon, ileus ve solunum depresyonu gibi istenmeyen yan etkileri görülebilmektedir (51). Bazı NSAİİ'ler nazal polip gelişimini tetikleyebileceği için pek önerilmemektedir (53). Ayrıca postoperatif ağrının uygun tedavisinin morbidite, gelişen komplikasyonlar, hastanede kalış süresi ve maliyet gibi parametreleri azalttığı bilinmektedir (54).

Septorinoplasti Sonrası Ağrı

Septorinoplasti, otorinolaringoloji pratiğinde yaygın olarak uygulanan bir prosedürdür (55). Septorinoplasti (SRP) sonrası hasta memnuniyetini birden çok faktör belirlemektedir. Bu ameliyatı olacak kişiler için en korkulan ve en fazla merak edilen konu ameliyattan sonra görülen ağrı, ödem ve yüzde gelişen morluklardır (56-62). SRP operasyonları sonrası ağrı seviyesi her hastada farklı olabilen ağrı eşiği ile ilişkili olup yapılan cerrahi tekniğin kapsamına da bağlıdır (63, 64). Yüzde gelişen morluklar ve ödem gibi komplikasyonların ana nedeni, lateral osteotomiler nedeniyle yumuşak dokuda gerçekleşen travmalardır. Periorbital ödem ve ekimoz, hastaya rahatsızlık verir ve morbiditede artışa neden olabilir. Bunları önlemek adına medikal tedavi olarak steroidler kullanılmaktadır (55).

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla gelişip, doku iyileşmesi sürecinde günler içerisinde kaybolan akut bir ağrı olarak görülmektedir. SRP operasyonlarında septal hematoma, postoperatif kanama gibi komplikasyonların riskini azaltmak için geleneksel olarak kullanılan burun tamponları da postoperatif ağrı ile ilişkilidir (65).

Postoperatif ağrının etkin tedavi edilmemesi, erken dönemde solunumsal ve kardiyak sorunlara neden olabilmekte, tromboemboli ve gastrointestinal motilitede azalma gibi problemlere yol açabilmektedir. Postoperatif etkili ağrı tedavisi sayesinde hastalarda daha erken iyileşme sağlanmakta ve hastanede yatış süresi azalmaktadır (66).

Akut postoperatif ağrı için genel olarak opioidler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, asetaminofen ve lokal anestezi ile bölgesel bloklar gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bununla birlikte, tüm bu ajanlar bulantı, kusma, üriner retansiyon, sedasyon ve solunum sıkıntısı gibi potansiyel yan etkilere sahiptir (65).

SRP operasyonlarında postoperatif ağrının optimal yönetimi hakkında henüz ortak bir görüş birliği sağlanamamıştır (63). Ameliyat sonrası görülen yumuşak

dokunun iltihabı ve kanaması periorbital ödem ve ekimoz ile sonuçlanmaktadır (56). Bu ödem ve ekimoz sosyal iletişimi zorlaştırmakta, palpebral ödem görmeyi geçici olarak engellemekte ve periorbital ekimoz ise kalıcı pigmentasyona neden olmaktadır (59, 67).

Postoperatif dönemde gözlenen sorunların etkin yönetimi kuşkusuz hastaların konforunu ve hekimin başarısını olumlu etkileyecektir (56-60, 62). Postoperatif ödem ve ekimozu azaltmak için kullanılan antiinflamatuvar etkili kortikosteroidlerin yüz ödeminin azalttığı bildirilmiştir (59, 68). Kortikosteroidlerin bu etkiyi damar permeabilitesini ve enflamatuvar metabolitleri azaltarak, lenfositlerin ve nötrofillerin migrasyonunu inhibe ederek sağladığı rapor edilmiştir. Her ne kadar sık kullanılsalar da kortikosteroidlerin yan etkileri ve kontrendikasyonları, bu ilaçların yaygın kullanımını engelleyebilir. SRP operasyonlarında kortikosteroidlerin rutin olarak uygulanmasının uzun vadeli yararı üzerine tartışmalar devam etmektedir (59).

Rinopatik Ağrılar

Klinik olarak belirgin bir semptomu olmayan, ancak KBB kaynaklı olduğu düşünülen ağrılı tabloların çoğuna burun ve paranazal sinüslerin neden olmasından dolayı literatürde bu tarz ağrılara "Rinopatik Ağrılar" adı verilmiştir (28).

Rinopatik baş ağrıları başlığı içerisinde burun ve paranazal sinüslerden gelişen ağrıların yanında kronik baş ağrısına yol açabilecek diğer patolojiler de yer almaktadır (69).

Rinopatik Ağrılarda Mekanizmalar

Burun içi ve sinüslerin duyuşal iletimini gerçekleştiren trigeminal sinirin dallarının komşu sinirlerle karmaşık anastomozu, bu bölgeden kaynaklanan problemlere bağılı lokal ağrı yanında yansıyan ağrıların da oluşmasına yol açmaktadır. Sluder'in 1920'lerde tanımladığı sendromda sfenopalatin ganglion uyarımının sorumlu olduğu belirtmiştir. Burun içindeki ağrılı uyarının farklı bölgelere yansımada, ağrı iletiminde etkili olduğu düşünülen P maddesinin de rolü olduğu düşünülmektedir. Burunda rinopatik ağrıya neden olacak mukozal temas noktası oluşturan patolojiler arasında nazal septal deviasyonlar, konkaların septumla teması ve konka bülloza yer almaktadır (28).

2.4. Ağrı ve İnflamasyonda Tedavi

Analjezikler ağrının semptomatik tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Kronik ağrının zararları anlaşıldıkça ağrı tedavisinin önemi artmaktadır.

Analjezikler belirli zaman aralıklarında ağrı başlamadan alınmalıdır. Hasta ve hasta yakınının bu konudaki kaygıları da giderilmelidir (70).

Akut ağrıyı kontrol etmek için kullanılan opioid analjezikler, orta şiddette postoperatif ağrıda birincil tercih edilegelmiş ilaçlar olup bu ilaçlar her zaman hasta memnuniyeti sağlamamakta ve doza bağlı sedasyon, kabızlık, bulantı, kusma, kaşıntı, solunum depresyonu gibi yan etkilere neden olmaktadır. Bazı NSAİİ'ler cerrahi işlemlerden sonra ağrı kesici olarak morfin kadar etkili olmalarına rağmen gastrointestinal hasar, artmış postoperatif kanama, renal toksisite ve benzeri birçok istenmeyen yan etkilere yol açmaktadır.

Tek bir terapötik yaklaşım, tüm klinik koşullar altında tüm hasta tipleri için her türlü ağrıyı yönetememektedir. Bir hekim ağrıyı kontrol altına almaya çalıştığı zaman çeşitli uygun seçenekleri göz önünde bulundurmalıdır (19, 71).

Periferik Analjezikler

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçların analjezik, antipiretik ve antienflamatuvar etkilerini prostanoidler sentezinde rol alan COX enzimini inhibe ederek oluşturdukları gösterilmiştir (72-75).

Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Genellikle günlük KBB pratiğinde, gerek postoperatif dönemde gerek KBB'nin enflamatuvar hastalıklarında en sık tercih edilen ilaç grubudur. Çoğu organik asit yapısında olan birbirlerine benzer etki gösteren ilaçlardır. Genel olarak analjezik, antipiretik ve antienflamatuvar etkileri vardır (72-75).

Etki Mekanizması

İnflamasyonu tetikleyen uyarılar, COX enzimiyle araşidonik asitten (AA) prostasiklin (PGI₂) ve prostaglandin (PG) sentezini arttırmaktadır. Bu süreçte siklik endoperoksitler olan PG-G₂ ve PG-H₂, Tromboksan-A₂ (TX-A₂) ve Trombosit Aktivite Edici Faktör (PAF) düzeyi de yükselmektedir. Bu maddelerin enflamasyon

gelişen alanlarda arttığı rapor edilmiştir. NSAİİ'ler ise enflamasyona aracılık eden COX ürünlerinin sentezini COX enzimini inhibe ederek azaltmaktadır (72-75).

Farmakokinetik Özellikleri

NSAİİ'lerin çoğu zayıf asid yapısında olup mide-bağırsak mukozasından iyi emilmektedir. Plazma proteinlerine bağlanması %95'den fazla olup hipoalbuminemi durumlarında bu oran düşebilir. NSAİİ'lerin klirensi karaciğer metabolizması yoluyla olmaktadır. Plazma yarı ömürleri 1 saat ile 3 gün arasında değişmektedir (72-75).

Yan Etkileri

Başlıca yan etkileri Gastrointestinal Sistem (GİS) de görülmekte olup, bulantı-kusma, ishal, hazımsızlık, dispepsi, yaygın karın ağrısı olarak sıralanabilir. Su ve tuz retansiyonuna neden olarak, kan basıncını artırabilir. Bu durum yaşlı hastalarda ve yüksek doz NSAİİ kullanan hastalarda akut böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir.

NSAİİ'lerin hematolojik yan etkileri TXA2 sentezini bloke edip antitrombotik etki oluşturmasıyla gözlenmektedir. Aynı zamanda kanama zamanında da uzama meydana gelmektedir.

Kardiyovasküler sistem yan etkileri yüksek doz NSAİİ kullanan hastalarda gözlenebilmektedir. Dolaşan kan hacmini arttırması, taşikardiye yol açması ve hiperkalemiye bağlı ritim bozuklukları oluşturması yanında su ve sodyum retansiyonuna yol açarak konjensif kalp yetmezliğinin semptomlarını ağırlaştırabilmektedir.

Pulmoner sistem yan etkileri açısından PG'lerin sentezini inhibe ederek bronkospazma yol açabilmektedir. Dermatolojik yan etkileri arasında fotosensitivite bulunmaktadır. Santral Sinir Sistemi yan etkileri arasında başağrısı, baş dönmesi, sersemlik hissi, tinnitus, depresyon, konfüzyon ve halüsinasyonlar yer almaktadır. Eklem kıkırdağı üzerine etkilerine bakılırsa NSAİİ'ler glikozaminoglikan sentezini bozabilmekte ve kıkırdak matriksinin temel maddesi olan proteoglikan kaybını arttırabilmektedir (72-75).

Diğer İlaçlarla Etkileşimleri

NSAİİ'ler antihipertansif ilaçların diüretik veya vazodepressör etkilerini PGE2 sentezini inhibe ederek azaltabilmektedir.

Trombosit agregasyonunu inhibe ederek ve oral antikoagülanların plazma proteinlerine bağlanma düzeylerini etkileyerek kanama zamanı arttırabilmektedir. Fenitoin, digoksin ve aminoglikozidler gibi bazı ilaçların düzeyini arttırıp, lityumun atılımını azaltmaktadır (72-75).

Naproksen Sodyum

Naproksen, steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçların arilasetik asit grubu ile ilişkili bir propionik asit türevidir. Naproksen, dünya çapında en çok kullanılan NSAİİ'lerdendir. Naproksen'in sıklıkla oral yoldan çözünürlüğünün artması için sodyum tuzu (naproksen sodyum) formunda kullanılması önerilmektedir. COX-1 ve COX-2 üzerinde aynı ölçülerde inhibisyon yaparak prostaglandinler ve tromboksanın sentezini engellemektedir. COX-2'nin inhibisyonunun, NSAİİ'lerin antipiretik, analjezik ve antiinflamatuvar etkisine aracılık ettiği düşünülmektedir. İltihap dokusunda lökosit aktivasyonu ve migrasyonu üzerinde belirgin inhibitör etkisi olduğu bulunmuştur.

Artritlerde, travmaya bağlı doku lezyonlarında kullanılmaktadır. Trombosit agregasyonunu inhibe ederek kanama zamanını uzatır. Mide bağırsak kanalından absorbe olur. Büyük kısmı karaciğerde glukuronik asitle konjuge edilerek inaktive edilir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır. Plesentaya kolay geçmekte ve büyük kısmı böbreklerden az kısmı ise safra içerisinden itrah edilmektedir (9, 10, 72, 76).

Benzidamin Hidroklorür (HCl)

Benzidamin HCl pirazol yapısına sahip antiinflamatuvar, antibakteriyel ve lokal anestezik özelliği de olan nonsteroid bir ajandır. Günümüzde, oral lezyonlar ve mukozit için kullanılan en etkili tedavilerdendir (77).

Postoperatif boğaz ağrısı hasta memnuniyeti ve iyileşmesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Trakeal tüp manşetleri ile mukozal erozyon, entübasyonda mekanik travma ve mukozanın enflamasyonu postoperatif boğaz ağrısı için olası

nedenlerdir. Benzidamin HCl nin topikal uygulamasının postoperatif boğaz ağrısını önlediği bildirilmiştir (78).

Etki mekanizmaları karmaşık olmakla birlikte temel olarak prostaglandin sentetaz inhibitörü olarak etki göstermektedir. Benzidamin HCl, nötrofiller ve lizozomlar tarafından granül salınımını inhibe eden "membran stabilizasyonu" olarak adlandırılan mekanizmayla lizozomal ve hücrel membranları stabilize ederek, vasküler geçirgenliği düşürerek, eritrosit agregasyonunu, lökosit-endotel etkileşimini ve serbest oksijen radikallerini inhibe ederek etki etmektedir. Enteral ve topikal olarak kullanılmakta olup karaciğer tarafından metabolize edilmektedir (79-81).

2.5. Aspir (*Carthamus tinctorius L.*)

Aspir olarak bilinen *Carthamus tinctorius L.* bitkisi *Asteraceae* ailesine ait otsu bir bitkidir (82). Milattan önceki dönemlerde tarımının yapıldığı bilinmekte olup eski Mısır'da gerçekleştirilen arkeolojik kazılarda 4000 yıllık mummyaların yanında aspir tohumları bulunmuştur (83). Aspir bitkisinin, Güney Asya orijinli olduğunu, Akdeniz ülkelerinde ekildiğini ve dünya geneline de buralardan yayılmış olduğunu de kabul edenler bulunmaktadır. Ortaçağda İtalya, Fransa ve İspanya gibi ülkelerde tarımının yapıldığı bildirilmiştir (84, 85).

Aspir konusundaki bazı çalışmalar, Anadolu topraklarını aspir gen merkezlerinden biri olarak göstermektedir (84, 86-88). Aspir'in, Türkiye'de karasal iklime sahip özellikle İç Anadolu Bölgesi olmak üzere Şanlıurfa, Konya, Eskişehir ve Ankara'yı da içeren 31 farklı ilde üretildiği bildirilmiştir (88, 89).



Resim 4.1 Aspir çiçeği (89)

2.5.1. Aspir Yağı'nın Genel Özellikleri

Aspir bitkisi tohumundan yağ çıkarılan diğer bitkilere göre daha az suya ihtiyacı olan bir bitki olarak bilinmektedir (87). Tek yıllık sarı, kırmızı, turuncu, beyaz ve krem renklerinde çiçekleri olabilen geniş yapraklı bir bitkidir. Aspir çok farklı kullanım alanına sahiptir (85, 90). Ülkemizde ağırlıklı olarak yağı için tarımı yapılan aspir'in tohumlarından elde edilen yağın oldukça kaliteli olduğu, yemeklik yağ açısından kullanıma çok uygun olduğu bilinmektedir (91).



Resim 4.2 Aspir tohumu (89)

İçeriğindeki yenilebilir yağın yüksek besin değeri nedeniyle, Türkiye ve İran dahil olmak üzere dünyanın birçok bölgesinde değer kazanan bir ürün haline gelmiştir. Fazla miktarda çoklu doymamış yağ asiti olan linoleik asit (% 70) ve az miktarda da tekli doymamış olan oleik asit (%10) içerdiği bildirilmiştir. Geçmişten günümüze kadar geniş bir geleneksel kullanım sahasına sahip olan aspir, etkili bir purgatif, analjezik, antipiretik ve zehir antidotudu olarak kullanılagelmiştir (7, 92).

Aspir (*Carthamus Tinctorius L.*) platelet agregasyonunu inhibe ederek kan dolaşımını arttıran, kan stazını gideren ve ağrı hafifletmek için kullanılan geleneksel bir ilaç olarak rapor edilmiştir. Klinik olarak serebrovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı ve jinekolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan ünlü geleneksel Çin tıbbi olarak bilinmektedir (82, 93).

2.5.2. Aspir Yağı'nın Kimyasal İçeriği

Daha önce yayınlanan raporlara göre, aspir'e atfedilen biyolojik özellikler, bitkinin su özütlerinden izole edilen çeşitli bileşiklerden kaynaklanmaktadır. Aspir'in 200'den fazla bileşeni izole edilmiştir. Bunlar; flavonoidler, feniletanoid glikozitler, kumarinler, yağ asitleri, steroidler, alkaloidler, karboksilik asitler ve polisakkaritler olarak bildirilmiştir (82, 94, 95).

Flavonoidler, tıbbi özelliklere sahip olan aspirlerin ana aktif bileşenleri olarak kabul edilmektedir. Aspir'den izole edilen karthamin sarı maddesinin kan viskozitesini, plazma viskozitesini ve eritrosit agregasyon indeksini önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir (83, 93).

Aspir'in *safflor yellow B* olarak bilinen bileşeni lipid peroksitlerini azaltarak, serbest radikalleri ortadan kaldırarak ve enerji metabolizmasını geliştirerek sıçan beyinlerinde serebral iskemiye bağlı yaralanmayı önleyici nöroprotektif ajan görevi görmektedir (96). Aspir tohumu özlerinin fenolik içeriği ve bileşimi, antioksidan ve antiadipojenik etkilere sahiptir (97). Aspir tohumlarının etanol etil asetat ekstraktı'nın düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Eritilmiş aspir tohumlarının etanol etil asetat ekstraktı, aterosklerotik gelişmeye karşı önleyici olup, aspir içeriğindeki polifenollerin ana alt sınıfı olan serotonin türevleri, antioksidatif ve kısmen antiaterosklerotik aktivitelerinden sorumludur. Serotonin türevlerinin insan kardiyovasküler hastalıklarının önlenmesinde faydalı olduğu düşünülmektedir (98).

Aspir yağı, %74 oranında çoklu doymamış yağ asitlerinden olan Omega-6 yağ asidi bakımından ve %14 oranında tekli doymamış yağ asidi olan zeytin yağı kalitesine yakın Omega-9 yağ asitleri bakımından zengindir. Omega-6'nın hücre duvarlarının yapısında ve işleyişinde önemli rol oynadığı, esansiyel bir yağ asidi olduğu için de vücut tarafından üretilmeyip dışardan alınmasının zorunlu olduğu bilinmektedir (7, 87, 99, 100).

2.5.3. Aspir Yağı'nın Analjezik ve Antienflamatuvar Etkileri

Modern farmakolojik çalışmalar aspir bitkisinden elde edilen sulu ekstraktların antioksidan (7, 101), antiinflamatuvar (102-104), analjezik (105) ve periferik kan akışını arttırıcı (106) özelliklerini desteklemektedir.

Aspir çiçeklerinden zengin olan Luteolin'in antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu in vitro ve in vivo (38) birkaç çalışmada bildirilmiş olup düşük mikromolar aralıktaki konsantrasyonlarda Nükleer Faktör-Kappa-b (NF-Kb) aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (7, 107).

2.5.4. Aspir Yağı'nın Yan Ekileri

Bitkisel toksisite sağlığa ciddi tehditleri olabilen ve etkili yönetilmesi gereken önemli bir konudur. Sağlık uzmanlarının yanı sıra hastalar da potansiyel bitki toksisitesinin farkında olmalıdır. (108).

Literatürde aspir'in böbrek ve beyin dokusuna toksik olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Nobakht ve ark. (109), aspir'in fare merkezi sinir sistemi gelişiminde teratojenik etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Liu ve ark. (110) nın, sıçanlarda yaptığı çalışmada aspir'den elde edilen *hydroxysafflor yellow A*'nın 90 günlük uygulamasında, 60 mg/kg'lık dozlarda görülmeyen fakat 180 mg/kg'lık dozlarda hafif düzeyde görülen bir nefrotoksisite bildirilmiştir.

Zhang ve ark. yaptığı çalışmada aspir flavonoid ekstresi dişi Sprague Dawley sıçanlarına üç farklı dozda (100 mg/kg, 300 mg/kg ve 500 mg/kg) dört hafta boyunca gavaj yoluyla oral verilmiş ve önemli bir toksisiteye neden olmadığı saptanmıştır (82).

Aspir'in tıbbi kullanımının artması bazı toksikolojik bulguları da beraberinde getirmiştir. Özellikle yüksek oranda oleik asit ve erüsik asit içeren aspir türlerinin temel gıda maddesi olarak kullanımının toksikolojik açıdan incelenmesi çok önem taşımaktadır.

Günümüzün popüler hastalıkları obezite, diyabet ve bunlarla ilişkili kalp damar hastalıklarının sıklığı artmakta olduğundan yüksek erüsik asitli beslenme olası komplikasyonları arttırabilmektedir. Dünyada aspir yağı içerisindeki erüsik asit düzeyi ile ilgili çok az çalışma mevcuttur.

Yapılan bir çalışmada ülkemizde üretilen aspir tohumunun içerdiği *erüsik asit* düzeyi ve bazı fiziksel özellikleri incelenmiştir. Elde edilen veriler Türk Gıda Kodeksi Yemelik Yağlar Tebliği' nde belirtilen değerlerle uyumlu bulunmuş olup, bu veriler ile ülkemizde yetişen aspir tohumlarından elde edilen aspir yağı

bileşimindeki erüsik asit düzeyinin sağlık problemi oluşturmayacağı rapor edilmiştir (99).

Bir takım steroid veya non-steroid antienflamatuvar ilaçlar yaygın kullanılsalar da, bu kimyasal ilaçların yan etkileri nedeniyle araştırmacılar yeni antienflamatuvar ajanların geliştirilmesi için odak noktalarını doğal ürünlere çevirmektedirler.

Bu çalışmada, aspir yağının analjezik ve antienflamatuvar etkililiğinin gösterilmesi aynı zamanda da naproksen sodyum ile benzidamin HCl ve aspir yağının analjezik-antienflamatuvar etkilerinin deneysel olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır. Pek çok alanda kullanılmakta olan aspir yağının ağrı ve enflamasyon tedavisinde etkinliğinin ortaya konulmasının yeni ve alternatif tedavi protokollerinin oluşturulmasında literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Deneylerde kullanılan sıçanlar 30.11.2017 tarihinde 631 karar numarasıyla ESOGÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra ESOGÜ Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi Araştırma Hayvan Üretim ve Bakım Merkezi (TİCAM)'nden temin edildi. Çalışmada 11 aylık, 200-250 gr ağırlığında toplam 70 adet sağlıklı yetişkin Wistar-Albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsünde, 24 ± 1 °C sıcaklıkta iyi havalandırılan odalarda barındırıldı.

Deneklerin bulunduğu kafeslerin zemini olası ağırlı mekanik uyarıları azaltmak amacıyla yumuşak tutuldu. Sıçanların standart hayvan yemi ve çeşme suyu ile beslenmeleri sağlandı. Gerçekleştirilen tüm deneyler, gerekli ölçümler, takip süreci, cerrahi girişimler ve sakrifikasyon işlemleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji laboratuvarında yapıldı. Deneylerde kullanılan hayvanlar, deney süresince laboratuvar hayvanlarını korumaya yönelik uluslararası etik kurallar kılavuzuna uygun olarak barındırıldı ve deney protokolleri uygulandı. Ağrı ve enflamasyon izleneceği için her çalışmanın saat 09:00 ile 12:00 saatleri arasında yapılmasına özen gösterildi.

3.2. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) / % 3 DMSO (Haver, Türkiye)

% 2' lik Formaldehit solüsyonu (Sigma, ABD)

Aspir yağı (Zade Vital Helvacızade A.Ş.)

Benzidamin HCl (Drogsan İlaçları San. ve Tic. A.Ş.)

Naproksen sodyum (Abdi İbrahim İlaç A.Ş.)

% 3 DMSO (Merck, Almanya)

Distile su

% 0.6 Asetik asit solüsyonu (Riedel-de-Haen 27225 Aceticacid %100)

3.3. Deneylerde Kullanılan Araç ve Gereçler

Hassas terazi (Sartorius CPA26P, Almanya)

Sıcak plak test cihazı (UGO BASILE S.R.L. 37370-002, İtalya)

Kronometre

Gavaj aleti (Hardvard Apparatus)

Bulldog pens (arter klipsi)

Steril enjektör (1, 2, 5, 10 ve 20 mL)

İnsülin enjektörü

Vernier calipers (ölçüm kumpası)

Cerrahi set

Plastik eldiven

Doku takip cihazı (Shandon)

Mikrotom (Leica)

Boyama cihazı (Leica)

Olympus DP 70 dijital kameralı Olympus BX 51 (Japonya) mikroskop

Dijital fotoğraf makinesi (Canon EOS 700 D)

3.4. Deney Grupları ve Deney Protokolü

Aspir yağı (Zade Vital Helvacizade A.Ş.), benzidamin HCl (Drogsan İlaçları San. ve Tic. A.Ş.) ve naproksen sodyum (Abdi İbrahim İlaç A.Ş) farmakopelere uygun ve standardize substans olarak temin edildi.

Deneyisel enflamatuvar ağrı oluşturulması için formaldehit (Sigma) kullanıldı. Araştırma projesi analjezik ve antienflamatuvar etkinliklerin araştırılacağı iki aşamadan oluşturuldu.

70 adet sağlıklı Wistar-Albino cinsi dişi sıçanın her biri tartıldı ve deneyin ilk aşamasına geçilerek her grupta yedi hayvan bulunacak şekilde sıçanlar randomize olarak 6 gruba ayrıldı. Deneyin ilk aşamasında saptanan etkin ilaç dozları kaydedildi.

Deneyin ilk aşaması bitirildikten sonra deneyin ikinci aşamasına geçilerek her grupta yedi hayvan bulunacak şekilde sıçanlar randomize olarak 4 gruba ayrıldı. Deneyin ikinci aşamasında naproksen sodyum grubundaki bir sıçan exitus oldu ve bu grupta deneye altı hayvan ile devam edildi. Gruplara uygulanan çalışma protokolü aşağıda belirtilmiştir.

Çalışmaya bir haftalık adaptasyon süreci sonrasında başlandı. Sıçanlara oral yolla verilen ilaçlar kimyasal özelliklerine uygun çözücülerde hazırlandı. İlaçlar 16 G kalınlığında eğri gavaj kullanılarak uygulandı (Resim 4.3).



Resim 4.3 Sıçanlara gavaj yoluyla oral ilaç verilmesi.

Deneysel Ağrı Oluşturma ve Analjezik Etki Ölçümü

Deneylerin birinci aşamasında altı grup hayvan üzerinde gavaj yoluyla oral aspirin yağı ve benzidamin HCl iki farklı dozda ikişer ayrı grupta uygulandı, naproksen sodyum tek doz olarak bir grupta uygulandı, serum fizyolojik grubu için tek doz olarak serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) uygulandı. Tüm dozlar % 0.9 NaCl - % 3 DMSO içerisinde 1 ml hacim olarak peroral (p.o) uygulandı.

Aspirin yağı ve benzidamin HCl ve etkili olduğu bilinen naproksen sodyum grubu arasında analjezik etkinlik karşılaştırılması yapıldı.

Aspirin yağı için başlangıçta 100 mg/kg ve 300 mg/kg olarak belirlenen dozlar için Zhang ve ark. (82) çalışması referans alındı.

Benzidamin HCl için 30 mg/kg ve 100 mg/kg olarak belirlenen dozlar için Tanaka ve ark. (111) çalışması referans alındı.

Naproksen sodyum için 10 mg/kg olarak belirlenen doz için Patino-Camacho ve ark. (112) çalışması referans alındı.

Deneysel Ağrı Oluşturma ve Analjezik Etki Ölçümü Grupları

Grup 1: % 0.9 NaCl (serum fizyolojik) - % 3 DMSO 1 ml peroral (p.o) verilen sıçanlar (n=7).

Grup 2: aspir yağı 100 mg/kg, % 0.9 NaCl - % 3 DMSO içerisinde 1 ml p.o verilen sıçanlar (n=7).

Grup 3: aspir yağı 300 mg/kg, % 0.9 NaCl - % 3 DMSO içerisinde 1 ml p.o verilen sıçanlar (n=7).

Grup 4: benzidamin HCl 30 mg/kg, % 0.9 NaCl - % 3 DMSO içerisinde 1 ml p.o verilen sıçanlar (n=7).

Grup 5: benzidamin HCl 100 mg/kg, % 0.9 NaCl - % 3 DMSO içerisinde 1 ml p.o verilen sıçanlar (n=7).

Grup 6: naproksen sodyum 10 mg/kg, % 0.9 NaCl - % 3 DMSO içerisinde 1 ml p.o verilen sıçanlar (n=7).

Aşağıda yer alan testler sıçanlara ilaç uygulamadan önce ve uygulamadan sonra olmak üzere toplamda ikişer kez gerçekleştirildi. En son olarak asetik asitle kıvrınma testi yapıldı.

Sıcak Plak (Hot-Plate) Testi

Sıcak plak testi sıçanların termal nosiseptif eşiğinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan yöntemlerdendir. Hayvanın ısıtılmış zemin üzerinde hareketini sınırlamayacak şekilde durması için uygun boyutta cam silindirler kullanılmaktadır.

Hayvanın zemine konulmasından, hayvanın ön ayağını çekmesine veya yalamasına kadar geçen süre tespit edilir. Sıcak plak (Resim 4.4) testi ile santral supraspinal cevabı araştırmak için ağrı eşiği ölçümü, ilaç uygulaması öncesinde ve ilaç uygulaması sonrası 60. dakikada toplamda 2 kez olacak şekilde yapıldı.



Resim 4.4 Sıcak plak (hot-plate) cihazı.

Sıcak plak testinde $55.0^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ sıcaklığındaki sıcak zemin üzerine konulan sıçanların pençe yalamalarının gecikme süreleri kaydedildi. Cut off süresi 20 sn olarak belirlendi (113).

Kuyruk Sıkıştırma (Tail Clip) Testi

Kuyruk sıkıştırma testi spinal düzeydeki santral yollarla oluşan antinosisepsiyonu ölçmek amacıyla yapılan bir testtir. Nosiseptif yanıtlar, klipsle uygulanan basınca verilen yanıt için gereken gecikme süresi ile gösterilmiştir.

İlaç uygulamasından önce ve ilaç uygulamasından 60 dakika sonra sıçanların kuyruk ucundan 2,5 cm alt kısma basıncı standardize edilmiş bulldog pensi uygulandı (Resim 4.5). Hayvanın kuyruğuna doğru dönüp bulldog pensi ısırılmaya çalışması pozitif cevap olarak kabul edildi. Pensin uygulanmasından hayvanın tepki vermesi arasındaki süre kronometre aracılığıyla saniye olarak kaydedildi (Resim 4.6). Doku hasarını önlemek için cutoff süresi 20 saniye olarak kabul edildi (113, 114). Elde edilen veriler Iwai ve ark. (114)'nın yöntemine göre belirlenen, maksimum olası analjezik etki yüzdesi (% MPE) olarak hesaplandı (Formül 1.1).

$$\% \text{ MPE: } [(\text{İlaç sonrası latens}) - (\text{İlaç öncesi latens})] / [(\text{Cutoff süresi}) - (\text{İlaç öncesi latens})] \times 100$$

(1.1)



Resim 4.5 Sıçan kuyruk ucuna bulldog pensi uygulanması.



Resim 4.6 Sıçanın dönüp bulldog pensi ısırma çabasıyla verdiği tepki süresinin ölçümü.

Kıvrınma (Writhing) Testi

Periferik antinoseptif aktiviteyi değerlendirmek için yapılan bir testtir. Bu testte sıklıkla fenilkinon veya asetik asit (%0,6-%0,9) kullanılır. Genellikle gözlenen davranış, karın kaslarında kasılma ve arka ayaklarda gerilme şeklindedir. Karın bölgesinde kasılmalar enjeksiyondan birkaç dakika sonra başlar ve 10 dakika sonra maksimum seviyeye ulaşır. Takip süresi genelde 30 dakikadır (115, 116).

Sıçanlara oral ilaç uygulamasından 60 dakika sonra % 0,6 asetik asit solüsyonu (60 mg/kg) dozunda intraperitoneal olarak enjekte edildi (Resim 4.7).



Resim 4.7 Sıçanlara intraperitoneal asetik asit enjeksiyonu.

Asetik asit çözeltisinin uygulanmasından beş dakika sonra, ortalama gerilme-kıvrınma sayıları on dakika süreyle sayıldı ve elde edilen veriler kaydedildi (Resim 4.8).



Resim 4.8 Sıçanların gerilme - kıvrınma görüntüsü.

Uygulanan dozlar Oskay ve ark. (116)'nın yöntemine göre belirlendi. Analjezik etki yüzdesi aşağıdaki formüle (Formül 1.2) göre hesaplandı.

% Analjezik etki = $(n-n' / n) \times 100$ (1.2)

n: serum fizyolojik grubunun ortalama “gerilme” sayısı

n': İlaç gruplarının ortalama “gerilme” sayısı

Deneysel İnflamasyon Oluşturma ve Antienflamatuvar Etki Ölçümü

Deneyin ikinci aşaması birinci aşamada antinosiseptif etkinliğin belirgin olduğu etkin ilaç dozlarının saptanmasından sonra gerçekleştirildi.

Deneysel İnflamasyon Oluşturma ve Antienflamatuvar Etki Ölçümü Grupları

Grup 7: serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) - % 3 DMSO 1 ml p.o verilen sıçanlar (n=7).

Grup 8: aspirin yağı 300 mg/kg, % 0.9 NaCl - % 3 DMSO içerisinde 1 ml p.o verilen sıçanlar (n=7)

Grup 9: benzydamin HCl 100 mg/kg, % 0.9 NaCl - % 3 DMSO içerisinde 1 ml p.o verilen sıçanlar (n=7).

Grup 10: naproksen sodyum 10 mg/kg, % 0.9 NaCl - % 3 DMSO içerisinde 1 ml p.o verilen sıçanlar (n=6).

Deneyin ikinci aşamasının başlangıcında sıçanların pençe kalınlığı (0. dakika) özel bir kumpas ile mikrometrik olarak ölçüldü (Resim 4.9).



Resim 4.9 Sıçanların 0.dakika pençe kalınlığının özel bir kumpas ile mikrometrik olarak ölçümü.

Formalin Testi

İnflamasyon çalışmalarında kullanılan formalin testi, insanda oluşan doğal enflamasyona en yakın model olarak tanımlanmış olup 1977'de Dubuisson ve Dennis tarafından geliştirilmiştir. Formaldehit solüsyonu subkutan olarak arka ayağın dorsal veya ventral yüzeyine enjekte edilir. Deney sırasında, hayvanının sağ arka pençesi antienflamatuvar etkinlik için, sol arka pençesi ise kontrol amacıyla ölçülür.

Sıçan pençesine formaldehit enjeksiyonu sonrasında pençede hızla ödem oluşur. Plazma sıvısı ile proteinlerinin eksüdasyonu ve ağırlıklı olarak nötrofiller başta olmak üzere lökositlerin göçü (migrasyonu) karakteristik bulgulardır. Formaldehit kaynaklı ağrı öncelikle periferik doku enflamasyonu ile oluşur. İnflamatuvar ağrı sırasında dorsal boynuz nöronlarının merkezi bir duyarlılaşması ortaya çıkmaktadır (117-119).

İnflamasyon oluşturma ve antienflamatuvar etki araştırma için ayrılmış gruplardaki sıçanların sağ arka pençesine intraplantar olarak % 2'lik formaldehit solüsyonu (0,1 ml) uygulandı (Resim 4.10, Resim 4.11). Uygulanan dozlar Kılıç F. S. ve ark. (119)'nın yöntemine göre belirlendi.



Resim 4.10 Sıçanların sağ arka pençe intraplantar bölgesine formaldehit uygulanması.



Resim 4.11 Sıçanların sağ arka pençe intraplantar bölgesine formaldehit uygulanması.

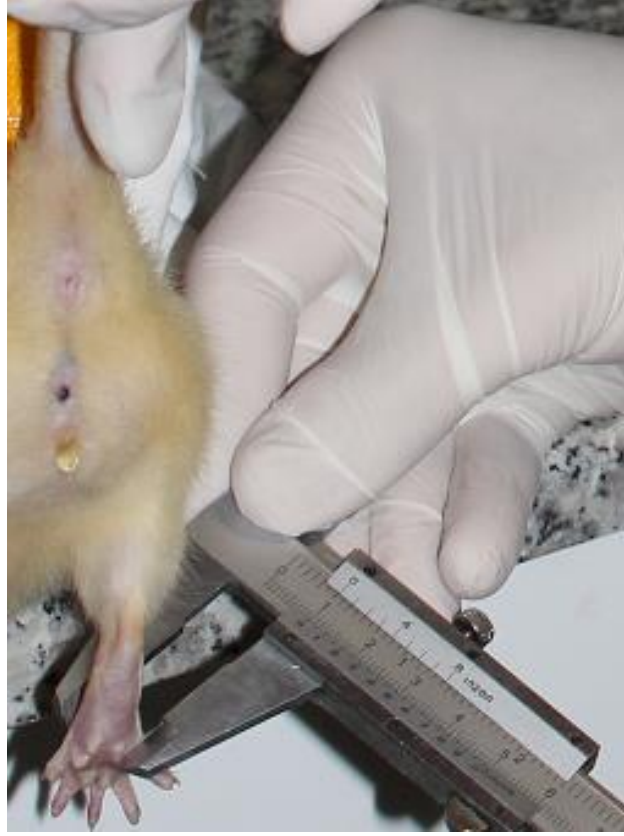
Antienflamatuvar Etki Ölçümü

Sıçanların sağ arka pençe intraplantar bölgesine % 2'lik 0,1 ml formaldehit uygulanarak enflamasyon oluşturulduktan sonra deneyin ilk aşamasında saptanan etkin dozlar olan aspirin yağı 300 mg/kg, benzidamin HCl 100 mg/kg ve naproksen sodyum 10 mg/kg toplamda 10 gün boyunca her gün tek doz olarak 0,1 ml p.o gavaj ile uygulandı (Resim 4.12).



Resim 4.12 Sıçanlara enflamasyon oluşturulduktan sonra deneyin ilk aşamasında saptanan etkin ilaç dozlarının gavaj yoluyla oral verilmesi.

Daha sonra antienflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesi için her bir sıçanın sağ arka pençe kalınlığı 10 gün süreyle her gün özel bir kumpas yardımıyla mikrometrik olarak ölçülerek kaydedildi (Resim 4.13, Resim 4.14).



Resim 4.13 Özel kumpas yardımıyla enflamasyon oluşturulmuş pençe kalınlıklarının ölçülmesi.



Resim 4.14 Özel kumpas yardımıyla enflamasyon oluşturulmuş pençe kalınlıklarının ölçülmesi.

Grupların % ödem inhibisyonu hesaplandı ve serum fizyolojik grubu ile karşılaştırıldı.

Değerlendirilen parametreler:

1. Kumpas yardımıyla pençe kalınlığı (mm).
2. Pençe kalınlığı yüzde inhibisyonu (% ödem inhibisyon)

Verilerin Değerlendirilmesi

Ödem miktarı her denek için aşağıdaki formüle göre (Formül 1.3) hesaplanıp, ortalamaları alındı.

% Ödem inhibisyon: $(n-n' / n) \times 100$ (1.3)

n: formaldehit enjeksiyonu yapılmadan önceki pençe kalınlığı miktarı (mm)

n': formaldehit enjeksiyonundan belirtilen zamanlardaki pençe kalınlığı miktarı (mm)

Aynı işlemler 10.günde de tekrar edilip işlemler sonlandırıldıktan sonra sıçanlar desikatör içerisinde eter koklatılarak uyutulan sıçanlara servikal dislokasyon ile ötenazi gerçekleştirildi.

Histopatolojik Yöntemler

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, sıçanların formaldehit verilen pençeleri eklem üzerinden kesildi (Resim 4.15, Resim 4.16).



Resim 4.15 Sıçan pençelerinin eklem üzerinden kesilmesi.



Resim 4.16 Sıçan pençelerinin eklem üzerinden kesilmesi.

Daha sonra ilaçların mide üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla sıçanların mide dokuları disseke edildi (Resim 4.17, Resim 4.18).



Resim 4.17 Sıçanların midelerinin diseksiyon görüntüleri.



Resim 4.18 Sıçanların midelerinin diseksiyon görüntüleri.

Ardından kontrol grubu (serum fizyolojik grubunu oluşturan şıçanların sol pençelerinden alınan örneklerin oluşturduğu, ödem oluşturulmayan ve herhangi bir tedavi verilmeyen grup), serum fizyolojik grubu, benzidamin HCl 100 mg/kg grubu, aspirin yağı 300 mg/kg grubu ve naproksen sodyum 10 mg/kg grubu olmak üzere 5 gruba ayrılan sıçan pençeleri üzerinde histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Eklemlerin Işık Mikroskopik İnceleme Yöntemi

Deney sonunda çıkarılan pençelerde enflamasyon oluşumu histopatolojik olarak incelendi. Işık mikroskopik inceleme için 1 cm³ büyüklüğünde kesilen doku örnekleri kemik ve kıkırdak dokuların fiksasyonu için; distile su 90 ml ve Formaldehit (%37-40) 10 ml karışımından oluşan solüsyon ile eklemler 24 saat boyunca tespit edilmiştir. Daha sonra pençeler aşağıda sırasıyla verilen olağan takip yöntemlerinden geçirilip parafine gömülmüşlerdir.

- 1- Akarsuda yıkama 2 saat
- 2- % 70 etil alkol 60 dk
- 3- % 80 etil alkol 60 dk
- 4- % 96-I etil alkol 30 dk
- 5- % 96-II etil alkol 30 dk
- 9- Ksilol I 15 dk
- 10- Ksilol II 15 dk
- 11- 60°C'lik etüvde erimiş parafin I 30 dk
- 12- Parafin II 45 dk
- 10- Parafin-III 60 dk
- 13- Parafin içinde bloklama
- 14- 5 µm kalınlığında kesit alma
- 15- Hematoksilen & eozin ile boyama

Hazırlanan parafin bloklardan poli-L-lizinli lamlara 5 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin (HE) boyası yapıldı. Sonra dijital kameralı mikroskopla pençe örnekleri patolojik açıdan değerlendirildi ve sınıflandırılarak kaydedildi. İncelenen pençe doku örnekleri aşağıdaki bulgular yönüyle histopatolojik açıdan skorlama yapıldı ve sınıflandırılarak kaydedildi.

Epitel hasarı: 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: yoğun

Damar dilatasyonu: 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: yoğun

Damar kongesyonu: 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: yoğun

Ödem: 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: yoğun

İnflamasyon: 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: yoğun

Daha sonra serum fizyolojik grubu, benzidamin HCl 100 mg/kg grubu, aspir yağı 300 mg/kg grubu ve naproksen sodyum 10 mg/kg grubu olmak üzere 4 gruba ayrılan sıçan mideleri üzerinde histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Midelerin Işık Mikroskopik İnceleme Yöntemi

Hayvanlara ait mide dokuları mikroskopik değerlendirme için disseke edildi. Dokular 1 cm³ büyüklüğündeki parçalar haline getirildikten sonra kasetlenip %10'luk nötral formaldehit solüsyonunda 24 saat süreyle tespit edildi. Doku parçaları rutin histolojik işlemlerden geçirilerek parafin bloklar haline getirildi.

Hazırlanan parafin bloklardan poli-L-lizinli lamlara 5 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak HE boyası yapıldı. Sonra dijital kameralı mikroskopla patolojik açıdan değerlendirildi ve sınıflandırılarak kaydedildi.

Mide dokularına ait doku takibi şeması:

- 1- Akarsuda yıkama 2 saat
- 2- % 70 etil alkol 60 dk
- 3- % 80 etil alkol 60 dk
- 4- %90 etil alkol 60 dk
- 4- % 96-I etil alkol 30 dk
- 5- % 96-II etil alkol 30 dk
- 9- Ksilol I 15 dk
- 10- Ksilol II 15 dk
- 11- 60°C'lik etüvde erimiş parafin I 30 dk
- 12- Parafin II 45 dk
- 10- Parafin-III 60 dk

Hazırlanan mide doku örnekleri aşağıdaki bulgular yönüyle histopatolojik açıdan skorlama yapıldı ve sınıflandırılarak kaydedildi.

Epitel hasarı: 0: yok, 1: az, 2: orta, 3: yoğun

Damar kongesyonu: 0: yok, 1: az, 2: orta, 3: yoğun

Ödem: 0: yok, 1: az, 2: orta, 3: yoğun

Hücrel İnfiltrasyon: 0: yok, 1: az, 2: orta, 3: yoğun

3.5. İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler Ortalama \pm Standart Sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır.

Gruplar arasındaki zaman değişimlerinin analizi iki yönlü varyans analizi (tek faktör tekrarlı analiz) ile yapılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu tez çalışması iki aşamadan oluşmakta olup ilk bölümde sıçanlara oral yolla aspir yağı, benzidamin HCl iki farklı dozda ve yaklaşık 1 ml hacminde uygulanarak, bunların serum fizyolojik grubu ve referans madde olan naproksen sodyum grubu ile analjezik etkinlik karşılaştırılması yapılmıştır.

Deneklerin kuyruk sıkıştırma testine, analjezik etkinliği araştırılan ilaçların (benzidamin HCl 30 mg/kg, benzidamin HCl 100 mg/kg, aspir yağı 100 mg/kg, aspir yağı 300 mg/kg, naproksen sodyum 10 mg/kg) uygulanmadan önce ve uygulandıktan verdiği yanıtın saniye cinsinden değerleri aşağıda Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1 Deneklerin analjezik etkinliği araştırılan ilaçların uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra kuyruk sıkıştırma testine verdiği yanıtın saniye cinsinden saptanan değerleri.

Kuyruk sıkıştırma testi	ÖNCE		SONRA	
	Ort. ± S. Sap Medyan (Q25 – Q 75)	Min -Max	Ort. ± S. Sap Medyan (Q25 - Q75)	Min - Max
serum fizyolojik (% 0.9 NaCl)	16.18 ± 6.73 20.00 (9.66 – 20.00)	3.66 – 20.00	18.05 ± 3.75 20.00 (16.20–20.00)	10.16 – 20.00
benzidamin HCl 30 mg/kg	15.82 ± 4.07 15.96 (13.41 – 20.00)	8.97 – 20.00	15.92 ± 6.49 19.28 (14.44–20.00)	2.00 – 20.00
benzidamin HCl 100 mg/kg	17.26 ± 6.65 20.00 (18.82 – 20.00)	2.20 – 20.00	17.47 ± 6.68 20.00 (20.00–20.00)	2.30 – 20.00
aspir yağı 100 mg/kg	12.19 ± 7.86 10.18 (3.34 – 20.00)	2.25 – 20.00	13.18 ± 7.79 14.82 (4.22–20.00)	1.32 – 20.00
aspir yağı 300 mg/kg	9.48 ± 6.53 9.13 (2.25 – 14.38)	2.18 – 20.00	18.38 ± 2.33 19.75 (16.20–20.00)	14.12 – 20.00
naproksen sodyum 10 mg/kg	6.62 ± 6.63 4.58 (2.19 – 10.53)	1.25 – 20.00	19.82 ± 0.47 20.00 (20.00–20.00)	18.75 – 20.00

Tablo 3.1 marjinal tablo olup kuyruk sıkıştırma testinin istiksel analiz kısmı Tablo 3.4 ve Tablo 3.5’de verilmiştir.

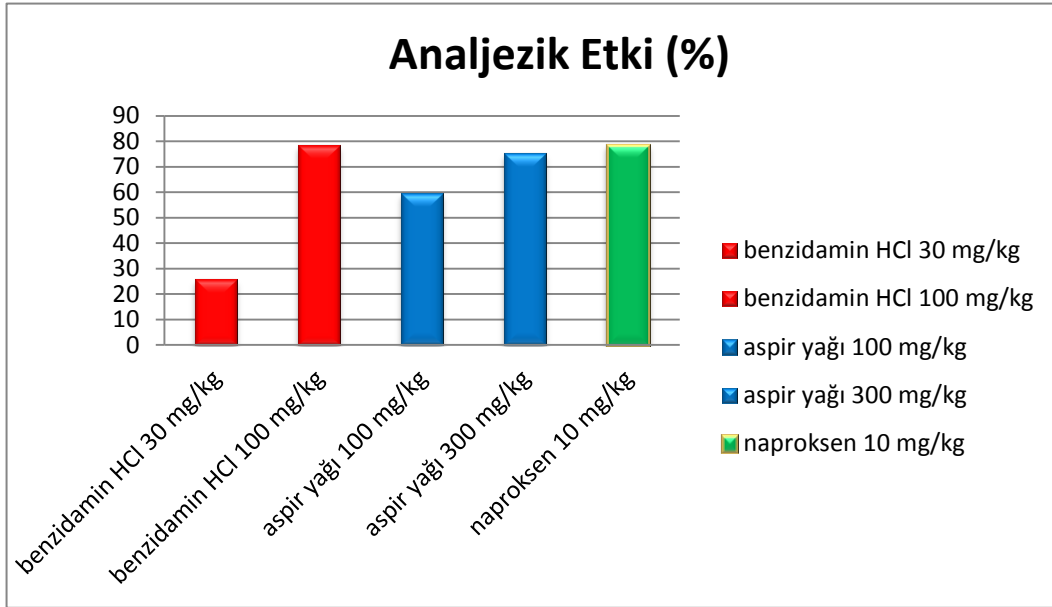
Deneklerin sıcak plak testine verdiği yanıtın analjezik etkinliği araştırılan ilaçların uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra saniye cinsinden değerleri aşağıda Tablo 3.2’de verilmiştir.

Tablo 3.2 Deneklerin analjezik etkinliği araştırılan ilaçların uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra sıcak plak testine verdiği saniye cinsinden saptanan değerleri.

Sıcak plak testi	ÖNCE		SONRA	
	Ort. ± S. Sap Medyan (Q25 - Q75)	Min – Max	Ort. ± S. Sap Medyan (Q25 -Q75)	Min – Max
serum fizyolojik (% 0.9 NaCl)	7.79 ± 1.97 7.34 (6.47 – 9.57)	5.15 – 11.10	6.35 ± 1.52 6.07 (5.20 – 7.47)	4.48 – 8.76
benzidamin HCl 30 mg/kg	8.66 ± 2.59 8.03 (6.85 – 10.81)	5.44 – 13.16	8.45 ± 4.58 7.50 (4.87 – 10.68)	4.50 – 17.69
benzidamin HCl 100 mg/kg	7.09 ± 1.83 6.81 (5.94 – 7.59)	5.44 – 10.94	7.00 ± 1.23 6.47 (6.00 – 8.62)	5.88 – 8.84
aspir yağı 100 mg/kg	6.65 ± 1.32 7.00 (6.06 – 7.53)	4.28 – 8.47	7.46 ± 1.64 7.20 (6.31 – 7.83)	6.10 – 10.91
aspir yağı 300 mg/kg	9.00 ± 2.04 8.68 (8.19 – 10.86)	5.38 – 11.59	8.64 ± 4.69 8.59 (4.62 – 10.02)	4.53 – 18.09
naproksen sodyum 10 mg/kg	6.32 ± 1.19 6.31 (5.59 – 7.12)	4.38 – 8.00	8.05 ± 3.13 8.06 (5.10 – 9.00)	4.37 – 14.00

Sıcak plak testinde ilaçların analjezik etkinlikleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Perferik antinosiseptif aktiviteyi saptamak için yapılan kıvrınma testinde ilaçların serum fizyolojik grubuna göre analjezik etki verimi hesaplanmış ve aşağıda Şekil 2.1’de verilmiştir.



Şekil 2.1 İlaçların serum fizyolojik grubuna göre % analjezik etki verimi grafiği.

Analjezik etki verimi, serum fizyolojik grubuna göre naproksen sodyum 10 mg/kg grubunda % 78.40 daha fazla iken benzidamin HCl 100 mg/kg grubunda % 78.37 daha fazla, aspirin yağ 300 mg/kg grubunda ise % 75.21 daha fazla bulundu. İlaç gruplarının serum fizyolojik grubuna göre kıvrınma testi sonuçları Tablo 3.3'de verilmiştir.

Tablo 3.3 İlaç gruplarının serum fizyolojik grubuna göre kıvrınma testi sonuçları.

Kıvrınma testi	Ort. ± S. Sap Median (Q25 - Q75)	Min – Max	serum fizyolojik grubuna göre İstatistiki değer kw; p
benzidamin HCl 30 mg/kg	23.57 ± 9.51 27.00 (18.00 – 31.00)	7.00 – 35.00	-8.14; 0.124
benzidamin HCl 100 mg/kg	6.85 ± 5.61 6.00 (1.00 – 13.00)	0.00 – 14.00	-24.85; p<0.001**
aspirin yağ 100 mg/kg	12.85 ± 10.07 14.00 (0.00 – 19.00)	0.00 – 28.00	-18.85; p<0.001**
aspirin yağ 300 mg/kg	7.85 ± 5.52 8.00 (3.00 – 13.00)	0.00 – 16.00	-23.85; p<0.001**
naproksen sodyum 10 mg/kg	6.85 ± 4.74 9.00 (3.00 – 11.00)	0.00 – 12.00	-24.85; p<0.001**

*p<0.05 **p<0.001

Kıvrınma değişkeni incelendiğinde serum fizyolojik grubuna göre ilaç gruplarında önemli düzeyde farklılık olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$).

Farklılığı saptayabilmek için Kruskal-Wallis testinin çoklu karşılaştırması yapıldığında serum fizyolojik grubuna göre; naproksen sodyum 10 mg/kg grubu ve benzydamin HCl 100 mg/kg grubunda en fazla değişim gözlenmişken, aspir yağı 300 mg/kg grubunda bu değişime çok yakın bir değişim olduğu saptanmıştır. En az değişikliğin de aspir yağı 100 mg/kg grubunda olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$).

İlaç gruplarının serum fizyolojik grubuna göre Kuyruk sıkıştırma testinden elde edilen Maksimum Olası Analjezik Etki Yüzdesinin (% MPE) verileri aşağıda Tablo 3.4’de verilmiştir.

Tablo 3.4 İlaç gruplarının serum fizyolojik grubuna göre % MPE verilerinin karşılaştırması.

%MPE	Ort. \pm S. Sap Medyan (Q25 - Q75)	Min - Max	serum fizyolojik grubuna göre İstatistiki değer kw; p
benzydamin HCl 30 mg/kg	28.42 \pm 45.41 0,00 (0.00 – 89.07)	0.00 – 10.00	13.44; 0.947
benzydamin HCl 100 mg/kg	28.65 \pm 48.74 0,00 (0.00 – 100.00)	0.00 – 10.00	13.67; 0.944
aspir yağı 100 mg/kg	10.78 \pm 18.13 0,00 (0.00 – 22.98)	0.00 – 47.25	-4.18; 1.000
aspir yağı 300 mg/kg	71.87 \pm 36.86 83.08 (45.90 – 100.00)	0.00 – 100.00	56.89; 0.037*
naproksen sodyum 10 mg/kg	84.71 \pm 37.44 100.00 (92.98 – 100.00)	0.00 – 100.00	69.73; 0.008*

* $p<0.05$ ** $p<0.001$

Kuyruk sıkıştırma testinden elde edilen Maksimum Olası Analjezik Etki Yüzdesi (% MPE) değişkeni incelendiğinde serum fizyolojik grubuna göre ilaç gruplarında farklılık olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$).

Farklılığı saptayabilmek için Kruskal-Wallis testinin çoklu karşılaştırması yapıldığında serum fizyolojik grubuna göre; naproksen sodyum 10 mg/kg grubunda

en fazla değişim olduğu gözlenmişken, aspir yağı 300 mg/kg grubunda da yakın bir değişim olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

İki yönlü tekrarlı ölçümler varyans analizi (tek faktör tekrarlı) yapıldığında analjezik etkisi araştırılan ilaçlarda zaman kavramının etkisi tablo 3.5’de verilmiştir.

Tablo 3.5 İlaç gruplarının kuyruk sıkıştırma testi karşılaştırması.

Kuyruk sıkıştırma testi	ÖNCE	SONRA	Ortalamaların farkı	t; p
	Ort. ± S. Sap	Ort. ± S. Sap		
serum fizyolojik (% 0.9 NaCl)	16.18 ± 6,73	18.05 ± 3.75	1.863	0.997; 0.325
benzidamin HCl 30 mg/kg	15.82 ± 4.07	15.92 ± 6.49	0.101	0.0543; 0.957
benzidamin HCl 100 mg/kg	17.26 ± 6.65	17.47 ± 6.68	0.211	0.113; 0.911
aspir yağı 100 mg/kg	12.19 ± 7.86	13.18 ± 7.79	0.999	0.534; 0.596
aspir yağı 300 mg/kg	9.48 ± 6.53	18.38 ± 2.33	8.907	4.768; <0.001**
naproksen sodyum 10 mg/kg	6.62 ± 6.63	19.82 ± 0.47	13.197	7.064; <0.001**

* $p<0.05$ ** $p<0.001$

İlaç grupları arasında kuyruk sıkıştırma testleri bakımından önemli düzeyde fark saptandı ($p<0.001$).

Yapılan analiz sonucunda analjezik etki naproksen sodyum 10 mg/kg grubu ile aspir yağı 300 mg/kg gruplarında ilacın uygulanmadan önceki ve uygulandıktan sonraki değerleri arasında fark bulundu ($p<0.001$). Naproksen sodyum 10 mg/kg grubunda 13.19 birim fark saptanmışken, aspir yağı 300 mg/kg grubunda 8.90 birim fark olduğu saptanmıştır ($p<0.001$).

Bu çalışmanın ikinci bölümünde sıçanlarda oluşturulan pençe ödemi enflamasyon modelinde benzidamin HCl 100 mg/kg ile aspir yağı 300 mg/kg’ın ödem volümü üzerine etkileri incelenmiştir. Bu ilaçların etkinliği serum fizyolojik grubuyla ve referans madde olan naproksen sodyum 10 mg/kg ile karşılaştırılmıştır. Bu amaçla enflamatuvar etkisi bilinen %2.5 lik formaldehit solüsyonu 0.1 ml volümünde sıçanların sağ arka pençesine intraplantar olarak uygulanmıştır. Pençelerde oluşan ödemin zamana göre değişimi incelenmiştir.

Tedavinin 1. günü ve 10. günlerinde hesaplanan % ödem inhibisyon dağılımı Tablo 3.6’da verilmiştir.

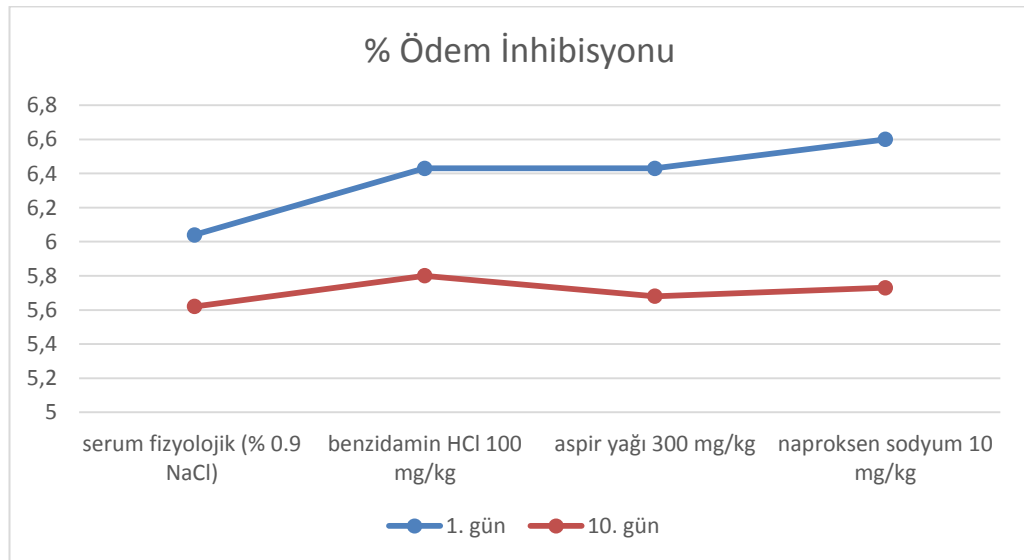
Tablo 3.6 Antienflamatuvar etkinliği araştırılan grupların tedavinin birinci ve onuncu günlerinde % ödem inhibisyonu dağılımı.

Tedavi	1.GÜN	10. GÜN	Ortalamaların farkı	t; p
	Ort. ± S. Sap	Ort. ± S. Sap		
serum fizyolojik (% 0.9 NaCl)	6.04 ± 0.21	5.62 ± 0.31	0.414 ± 0.37	2.069; 0.049 *
benzidamin HCl 100 mg/kg	6.43 ± 0.66	5.80 ± 0.34	0.636 ± 0.75	3.175; 0.004 *
aspir yağı 300 mg/kg	6.43 ± 0.19	5.68 ± 0.45	0.750 ± 0.51	3.746; 0.001 **
naproksen sodyum 10 mg/kg	6.60 ± 0.27	5.73 ± 0.30	0.867 ± 0.35	4.007; 0.001 **

*p<0.05 **p<0.001

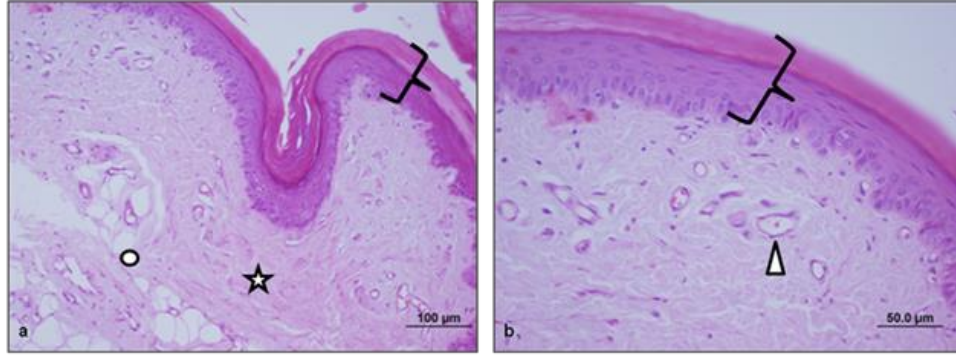
Birinci ve onuncu günler arasında % ödem inhibisyonundaki değişim en fazla naproksen sodyum 10 mg/kg grubunda olup daha sonra sırasıyla aspir yağı 300 mg/kg ve benzidamin HCl 100 mg/kg grubunda anlamlı değişim saptandı (p<0.05).

Antienflamatuvar etkinliği araştırılan grupların tedavinin birinci ve onuncu günlerinde yüzde ödem inhibisyonu aşağıda Şekil 2.2’de verilmiştir.



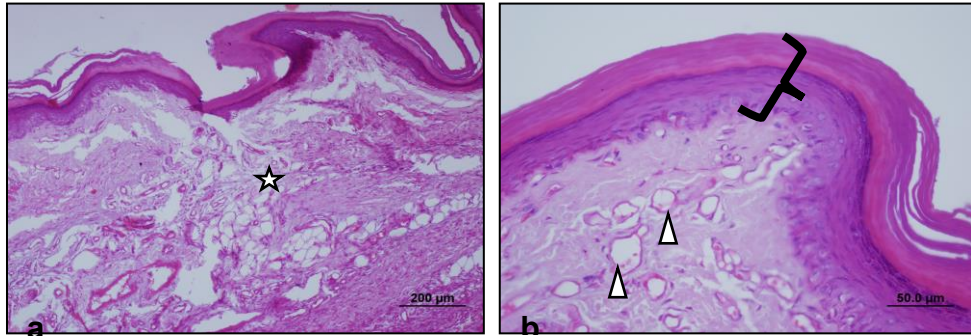
Şekil 2.2 Antienflamatuvar etkinliği araştırılan grupların tedavinin birinci ve onuncu günlerinde yüzde ödem inhibisyonu grafiği.

Serum fizyolojik ve ilaç gruplarından elde edilen pençelerinin histopatolojik incelemelerine ait görüntüler aşağıda verilmiştir.



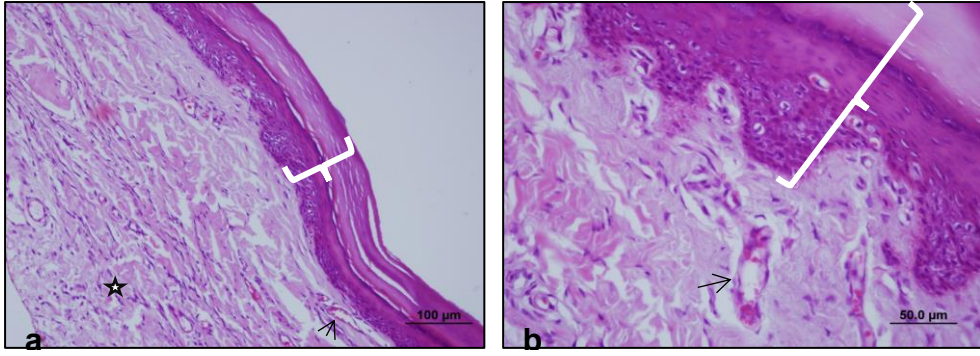
Resim 4.19 Kontrol grubunu oluşturan sıçan pençesinin farklı büyültmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü.

Normal histolojik yapıdaki çok katlı keratinize yassı epitel ile döşeli epidermis ({}), dermis (★) ve hipodermis (o) görülmekte. Dermiste kısmi damar dilatasyonu (▶) izlenmekte (bar:100µm, X20, bar:50.0µm, X40, HE) (a-b).



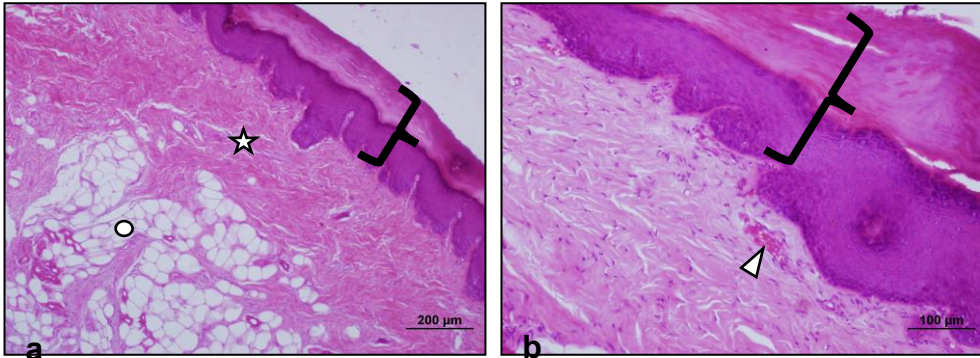
Resim 4.20 Serum fizyolojik grubunu oluşturan sıçan pençesinin farklı büyültmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü.

Normal histolojik yapıdaki çok katlı keratinize yassı epitel ile döşeli epidermis görülmekte ({}), birlikte dermiste ise dilate damar yapıları (▶), yoğun hücreli infiltrasyon (★) ve ödem dikkat çekmekte (b) (bar:200µm, X10, bar:50.0µm, X40, HE)



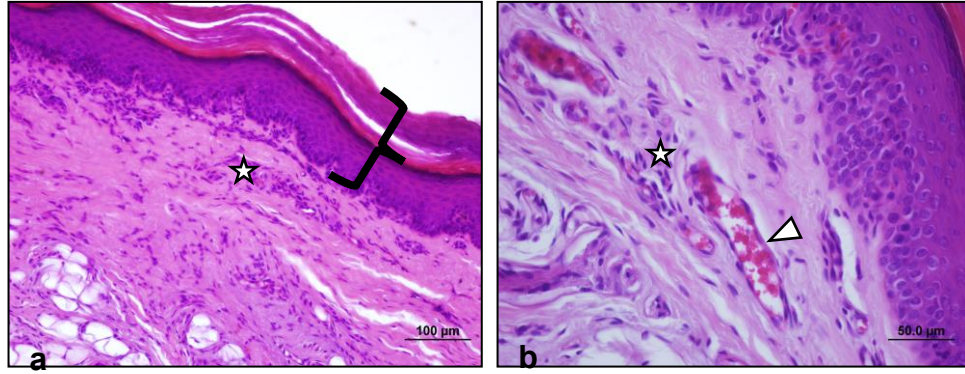
Resim 4.21 Benzidamin HCl 100 mg/kg grubunu oluşturan sıçan pençesinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü.

Normal histolojik yapıdaki çok katlı keratinize yassı epitel ile döşeli epidermis ({}), dermiste ise damar dilatasyonu (→) ve kısmi ödem ile hücreli infiltrasyon (★) dikkat çekmekte (bar:100µm, X20, bar:50.0µm, X40, HE) (a-b).



Resim 4.22 Aspirin yağı 300 mg/kg grubunu oluşturan sıçan pençesinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü.

Normal histolojik yapıdaki çok katlı keratinize yassı epitel ile döşeli epidermis ({}), normale yakın dermis (★) ve kısmi damar kongestyonu (▶) izlenmekte (bar:200µm, X10, bar:50.0µm, X40, HE) (a-b).



Resim 4.23 Naproksen sodyum 10 mg/kg grubunu oluşturan sıçan pençesinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü.

Normal histolojik yapıdaki çok katlı keratinize yassı epitel ile döşeli epidermis ({}), dermis (★) ve hipodermis (o) görülmekte. Dermiste azalmış ödem ve kısmi damar dilatasyonu (▶) izlenmekte (bar:100µm, X20, bar:50.0µm, X40, HE) (a-b).

Formaldehit verilen pençede patolojik incelemeler sonrası epitel hasarı gelişen sıçan sayıları Tablo 3.7’de verilmiştir.

Tablo 3.7 Formaldehit verilen pençede patolojik incelemeler sonrası epitel hasarı gelişen sıçan sayıları.

Epitel hasarı	Yok	Hafif	Orta	Yoğun
kontrol	7	–	–	–
serum fizyolojik (% 0.9 NaCl)	7	–	–	–
benzidamin HCl 100 mg/kg	7	–	–	–
aspir yağı 300 mg / kg	7	–	–	–
naproksen sodyum 10 mg/kg	7	–	–	–

Formaldehit verilen pençede patolojik incelemeler sonrası damar dilatasyonu gelişen sıçan sayıları Tablo 3.8’de verilmiştir.

Tablo 3.8 Formaldehit verilen pençede patolojik incelemeler sonrası damar dilatasyonu gelişen sıçan sayıları.

Damar dilatasyonu	Yok	Hafif	Orta	Yoğun
kontrol	3	4	–	–
serum fizyolojik (% 0.9 NaCl)	1	1	1	4
benzidamin HCl 100 mg/kg	2	3	2	–
aspir yağı 300 mg / kg	2	5	–	–
naproksen sodyum 10 mg/kg	4	2	–	–

Formaldehit verilen pençede patolojik incelemeler sonrası damar konjesyonu gelişen sıçan sayıları Tablo 3.9’da verilmiştir.

Tablo 3.9 Formaldehit verilen pençede patolojik incelemeler sonrası damar konjesyonu gelişen sıçan sayıları.

Damar konjesyonu	Yok	Hafif	Orta	Yoğun
kontrol	7	–	–	–
serum fizyolojik (% 0.9 NaCl)	2	–	1	4
benzidamin HCl 100 mg/kg	1	5	1	–
aspir yağı 300 mg / kg	1	4	2	–
naproksen sodyum 10 mg/kg	6	–	–	–

Formaldehit verilen pençede patolojik incelemeler sonrası ödem gelişen sıçan sayıları Tablo 3.10’da verilmiştir.

Tablo 3.10 Formaldehit verilen pençede patolojik incelemeler sonrası ödem gelişen sıçan sayıları.

Ödem	Yok	Hafif	Orta	Yoğun
kontrol	7	–	–	–
serum fizyolojik (% 0.9 NaCl)	2	–	2	3
benzidamin HCl 100 mg/kg	2	4	1	–
aspir yağı 300 mg / kg	4	3	–	–
naproksen sodyum 10 mg/kg	3	3	–	–

Formaldehit verilen pençede patolojik incelemeler sonrası enflamasyon gelişen sıçan sayıları Tablo 3.11’de verilmiştir.

Tablo 3.11 Formaldehit verilen pençede patolojik incelemeler sonrası enflamasyon gelişen sıçan sayıları.

İnflamasyon	Yok	Hafif	Orta	Yoğun
kontrol	7	–	–	–
serum fizyolojik (% 0.9 NaCl)	2	–	2	3
benzidamin HCl 100 mg/kg	–	6	1	–
aspir yağı 300 mg / kg	3	3	1	–
naproksen sodyum 10 mg/kg	2	4	–	–

Serum fizyolojik ve ilaç gruplarından elde edilen sıçan pençe histopatolojik incelemelerinin skorlaması ile elde edilen verilerin istatistiksel analizi Tablo 3.12 de verilmiştir.

Tablo 3.12 Sıçan pençe histopatolojik incelemelerinin skorlaması ile elde edilen verilerin istatistiksel analizi.

	Ortalama ± Standart Sapma					P	Çoklu Karşılaştırma
	Medyan (Q1 – Q3)						
	Gruplar						
kontrol (1)	serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) (2)	aspir yağı 300 mg / kg (3)	benzidamin HCl 100 mg/kg (4)	naproksen sodyum 10 mg/kg (5)			
Damar Dilatasyonu	0.57 ± 0.53 1 (0 - 1)	2.14 ± 1.21 3 (1 - 3)	0.71 ± 0.49 1 (0 - 1)	1 ± 0.82 1 (0 - 2)	0.33 ± 0.52 0 (0 - 1)	0.031*	2-5
Damar Konjesyonu	0 ± 0 0 (0 - 0)	2 ± 1.41 3 (0 - 3)	1.14 ± 0.69 1 (1 - 2)	1 ± 0.58 1 (1 - 1)	0 ± 0 0 (0 - 0)	0.001* *	1-2 2-3
Epitel Hasarı	0 ± 0 0 (0 - 0)	0 ± 0 0 (0 - 0)	0 ± 0 0 (0 - 0)	0 ± 0 0 (0 - 0)	0 ± 0 0 (0 - 0)	1.000	-
İnflamasyon	0 ± 0 0 (0 - 0)	1.86 ± 1.35 2 (0 - 3)	0.71 ± 0.76 1 (0 - 1)	1.14 ± 0.38 1 (1 - 1)	0.67 ± 0.52 1 (0 - 1)	0.007*	1-4 1-2
Ödem	0 ± 0 0 (0 - 0)	1.86 ± 1.35 2 (0 - 3)	0.43 ± 0.53 0 (0 - 1)	0.86 ± 0.69 1 (0 - 1)	0.5 ± 0.55 0.5 (0 - 1)	0.017*	1-2

*p<0.05 **p<0.001

Yapılan analiz sonucunda damar dilatasyonu gelişimi açısından, serum fizyolojik grubu ile naproksen sodyum 10 mg/kg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.05).

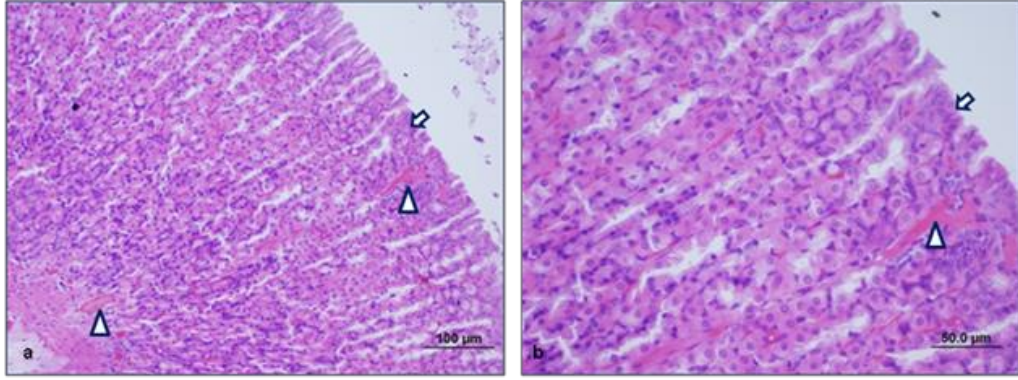
Damar konjesyonu gelişimi açısından serum fizyolojik grubu ile aspir yağı 300 mg/kg grubu ve serum fizyolojik grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.001).

Epitel hasarı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (p>0.05).

İnflamasyon açısından kontrol grubu ile benzidamin HCl 100 mg/kg grubu ve kontrol grubu ile serum fizyolojik grubu arasında anlamlı fark bulundu (p<0.05).

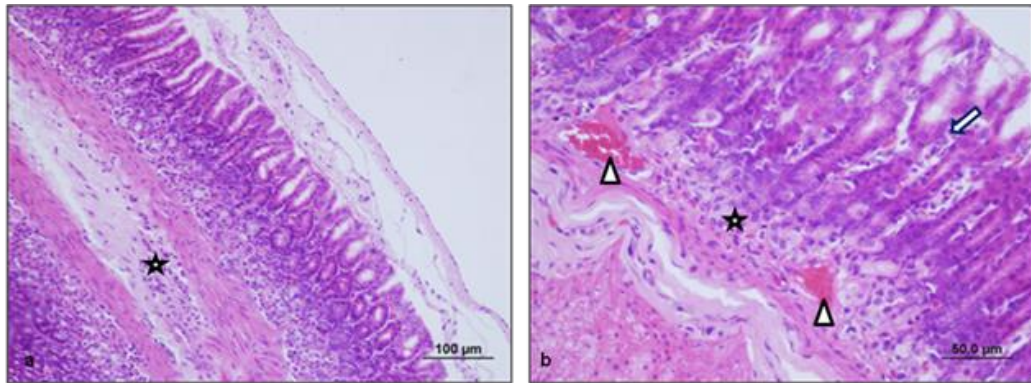
Ödem açısından kontrol grubu ile serum fizyolojik grubu arasında anlamlı fark bulundu (p<0.05).

Serum fizyolojik ve ilaç gruplarından elde edilen midelerin histopatolojik inceleme görüntüleri aşağıda verilmiştir.



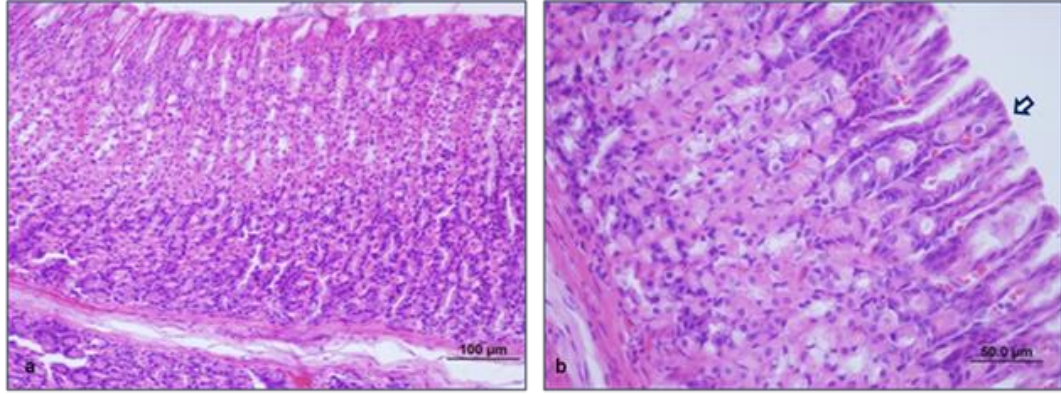
Resim 4.24 Serum fizyolojik grubunu oluşturan sıçan midesinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü.

Mide epitel dokusu normale yakın görülmekle birlikte (→) lamina propriada vasküler kongesyon gözlenmekte (▶) (bar:100µm X20, bar:50.0µm X40, HE).



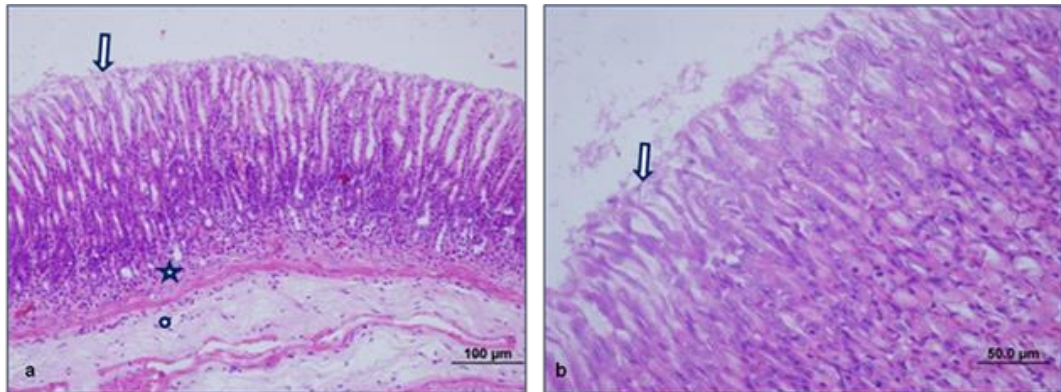
Resim 4.25 Benzidamin HCl 100 mg/kg grubunu oluşturan sıçan midesinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü.

Mide epitel dokusunda hücresel infiltrasyon (→), submukoza tabakasında vasküler kongesyon (▶) ve hücresel infiltrasyon (*) gözlenmekte (bar:100µm X20, bar:50.0µm X40, HE).



Resim 4.26 Aspir yağı 300 mg/kg grubunu oluşturan sıçan midesinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü.

Mide epitel dokusu (→), lamina propria, submukoza tabakası ve muskuler tabakalarıyla normale yakın görülmekte (bar:100µm X20, bar:50.0µm X40, HE)



Resim 4.27 Naproksen sodyum 10 mg/kg grubunu oluşturan sıçan midesinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü.

Midenin epitel dokusunda yoğun hasar (→), lamina propriada hücresel infiltrasyon (*) ve submukoza tabakasında ise ödem (o) görülmekte (bar:100µm X20, bar:50.0µm X40, HE).

Serum fizyolojik ve ilaç gruplarından elde edilen mide histopatolojik incelemelerinin skorlaması ile elde edilen verilerin istatistiksel analizi Tablo 3.13 de verilmiştir

Tablo 3.13 Sıçan mide histopatolojik incelemelerinin skorlaması ile elde edilen verilerin istatistiksel analizi.

	Ortalama ± Standart Sapma				P	çoklu karşılaştırma
	Medyan (Q1 – Q3)					
	Gruplar					
serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) (1)	aspir yağı 300 mg/kg (2)	benzidamin HCl 100 mg/kg (3)	naproksen sodyum 10 mg/kg (4)			
damar konjesyonu	2.71 ± 0.49 3.00 (2.00 - 3.00)	1.00 ± 0.58 1.00 (1.00 - 1.00)	2.14 ± 0.69 2.00 (2.00 - 3.00)	2.17 ± 0.75 2.00 (1.75 - 3.00)	0.003 *	1-2
epitel hasarı	2.29 ± 0.76 2.00 (2.00 - 3.00)	0.71 ± 0.49 1.00 (0.00 - 1.00)	1.86 ± 0.69 2.00 (1.00 - 2.00)	2.33 ± 0.52 2.00 (2.00 - 3.00)	0.002 *	1-2 2-4
hücre infiltrasyon	2.43 ± 0.53 2.00 (2.00 - 3.00)	0.86 ± 0.38 1.00 (1.00 - 1.00)	1.86 ± 0.38 2.00 (2.00 - 2.00)	1.83 ± 0.98 1.50 (1.00 - 3.00)	0.003 *	1-2
ödem	2.57 ± 0.79 3.00 (2.00 - 3.00)	0.71 ± 0.49 1.00 (0.00 - 1.00)	1.57 ± 0.53 2.00 (1.00 - 2.00)	2.00 ± 0.63 2.00 (1.75 - 2.25)	0.002 *	1-2

*p<0.05

Yapılan analiz sonucunda damar konjesyonu gelişimi açısından serum fizyolojik grubu ile aspir yağı 300 mg/kg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05).

Epitel hasarı açısından serum fizyolojik grubu ile aspir yağı 300 mg/kg grubu arasında ve naproksen sodyum 10 mg/kg grubu ile aspir yağı grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05).

Hücre infiltrasyonu ve ödem gelişimi açısından serum fizyolojik grubu ile aspir yağı 300 mg/kg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.05).

5. TARTIŞMA

Ağrı, çok önemli bir sağlık sorunu olmakla beraber, gün geçtikçe araştırmacıların ilgisi bu konuda yoğunlaşmaktadır (120). Ağrının tıbbi etkileri olduğu kadar toplumsal etkileri de vardır (17). Ameliyat sonrası dönemde sıklıkla karşılaştığımız postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayıp yara iyileşmesi ile sonlanan bir süreçtir (16, 121). Akut ağrının, özellikle de postoperatif ağrının yetersiz kontrolü, hastanede kalış süresini uzatmakta ve bireyin uzun süre toplum dışı kalmasından dolayı üretkenliği azaltmaktadır (17, 122).

Aspir, kurak koşullarda kolaylıkla yetiştirilebilen ve birden çok kullanım alanı olan bir tıbbi bitkidir (85, 87, 90, 123). Yağı, Türkiye ve İran da dahil olmak üzere dünyanın bazı bölgelerinde yemeklerde kullanılmakta ve yüksek besin değeri nedeniyle gittikçe daha önemli bir ürün haline gelmektedir (7). Aspir yağını çalışmamıza dahil etmemizin nedeni, analjezik ve antienflamatuvar etkinliğini araştırmaktır. Yapılan çalışmalarda aspir'in antienflamatuvar, antidiyabetik, hepatoprotektif, antitümör ve antihiperlipidemik aktivitelerinin de olduğu yayınlanmıştır (7).

Aspir içeriğinde; *flavonoid glikozitler, carthamin, carthamidin, isocarthamidin, quercetin, kaempferol, 6-hydroxykaempferol, hidroksisafflor yellow A, safflor yellow A, safflor yellow B, safflamin C, safflamin A, safflomin A, tinktorimin, carthamin ve luteolin* yer alan başlıca maddelerdir (7, 92). Bu alt bileşenler üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Geleneksel Çin tıbbında aspir; enflamasyon, inme, ateroskleroz ve kardiyomiyopati dahil birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (94, 95). Aspir'in antioksidan etkisiyle serebral iskemi-reperfüzyon hasarına karşı nöroproteksiyon sağlayabileceği gösterilmiştir (94, 124). Yapılan çalışmalarda aspir bitkisinden elde edilen sulu ekstraktların antioksidan, antienflamatuvar, analjezik ve periferel kan akışını arttırıcı özellikleri olduğu belirtilmiştir (7, 104-106).

Halk arasında, aspir çiçeklerindeki aktif maddelerden olan ve suda eriyen aspir sarısı, travmaya bağlı ağrı ve ödemin kontrolünde, menstrual problemlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Osteokondrit, tenosinovit ve kronik kartilaj

hasarlarında aspir çiçeği ekstresi, diğer bitkilerle kombine olarak kullanıldığında başarılı sonuçlar bildirilmiştir (99, 100). Oysa birçok NSAİ ilacın eklem kıkırdağına olan etkilerine bakıldığında, glikozaminoglikan (GAG) sentezini bozup kıkırdak matriksinde yer alan proteoglikan kaybını arttırmakta olduğu saptanmıştır (72-74).

Bu bağlamda aspir yağının travmaya bağlı ödemin kontrolünde etkili olması ve kıkırdak doku üzerindeki olumlu etkileri, aspir'den geliştirilecek yeni terapötikleri öne çıkarabilir. Ayrıca bu ilaçların, özellikle septorinoplasti ameliyatı olan hastalarda postoperatif ağrı ve ödem kontrolünde kullanılabileceği, bu konuda yapılacak yeni çalışmalarla desteklenebilir.

Uzun süreli NSAİİ kullanımı GAG sentezini bozarak, burun kıkırdaklarının yapısını da etkileyebilir. Bu nedenle burunda şekil ve fonksiyon bozuklukluğu görülmesine yol açabilir. Bu durum, özellikle septorinoplasti ameliyatı olan hastalarda, istenmeyen sonuçlara neden olabilir.

Türkiye'de aspir hakkında yapılan araştırmalar, çok erken başlamış ancak sınırlı sayıda kalmıştır. Aspir hakkında ilk araştırma, Eskişehir'de 'İç Anadolu Bölgesi Tarım Deneyi Enstitüsü'nde 1930'lu yıllarda gerçekleştirilmiştir (86). Önümüzdeki yıllarda, bir asıra yakın süredir bilinen ve halk arasında yaygın olarak kullanılan bu bitki yağının, üzerinde daha çok çalışılacağı ve ilaç haline getirilebileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda, aspir yağı yanında, benzydamin HCl'nin de analjezik ve antienflamatuvar etkinliğinin araştırılması hedeflendi. Benzydamin HCl genellikle mukoza iltihaplarının topikal tedavisi için kullanılan, steroidal olmayan bir antienflamatuvar ilaçtır (79). Etkilerine bakılırsa, prostaglandin sentetazı inhibe ettiği ve lizozomal-hücrel membranları stabilize ettiği bildirilmiştir. Ayrıca vasküler geçirgenliği azaltıp eritrosit agregasyonunu, lökosit-endotelyum etkileşimini ve serbest oksijen radikallerini inhibe ettiği yayınlanmıştır. Bu sayede antienflamatuvar, antimikrobiyal ve lokal anestezi etkiler göstermekte olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, benzydamin HCl'nin sistemik kullanımının, gastrointestinal yan etkileri olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Oral cerrahilerden sonra gereğinde tercih edilebilmektedir (8, 80).

Postoperatif ağrının etkili yönetimi, hasta memnuniyetini artırır, iyileşme sürecini kısaltır ve bakım maliyetlerini düşürür (16). Bunun da ülke ekonomisine

ciddi katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu bağlamda akut ve kronik ağrılarda semptomatik kontrolü sağlamak için analjezik ilaçlar kullanılmaktadır (70).

Çalışmamızda kullandığımız sıcak plak testi, sıçanların termal nosiseptif eşiğinin değerlendirilmesinde kullanılmakta olup, bu testte deney hayvanının hangi davranışının ağrı bulgusu olarak değerlendirileceği konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bu davranış sadece arka ayağın çekilmesi olabileceği gibi pençe yalama, tekmeleme, sallanma veya sıçrama şeklinde de olabilir. Sıcak plak testinde ayak çekme / yalama refleksi spinaldir, fakat modülasyonu supraspinaldir. Çalışmamızda, bir çok çalışmada olduğu gibi, sıçanların pençe yalama davranışına bakarak, sıçanın ağrı duyduğu kabul edildi. Bu deneyi yaparken, hayvanda doku hasarının olmaması için 30 saniyeden fazla zemin üzerinde bırakılmaması önerisi dikkate alınarak çalışmamızda, cutoff süresi 20 saniye olarak belirlendi (113, 125-128).

Aspir'in bir bileşeni olan *safflor yellow A*'nın analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir (7). Almeida ve ark.'nın çalışmasında aspir'in opioderjik reseptör aktivitesiyle narkotik analjezik etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir (105).

Yu Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmada aspir çiçeklerinden elde edilen hidroalkolik ekstrakt'ın ve iki izole *kaempferol glikozidinin* (*K-3-Rand* ve *K-3-G*) analjezik ve antienflamatuvar etkinliği araştırılmıştır. Aspir yağı grubunun serum fizyolojik grubuna göre güçlü analjezik etkinliği olduğu saptanmıştır. Farelere asetik asit ile indüklenen kıvranma testi uygulanmış ve doz bağımlı olarak ilaç dozu arttıkça farelerin kıvranma-gerinme sayılarının azaldığı belirtilmiştir (129). Asetik asit ile indüklenen kıvranma testi yaygın olarak kullanılan bir viseral ağrı modeli olup periferik analjezik aktiviteyi değerlendirmek için kullanılmaktadır (130). Yu Wang ve ark.'nın çalışmasında aspir'in ekstrelerinin, enflamatuvar ağrıyı azaltmak için hem santral hem de periferik etkide olduğu yayınlanmıştır (129).

Benzer şekilde çalışmamızda, sıçanlara asetik asit ile indüklenen kıvranma testi uygulandı. Aspir yağının 100 mg/kg dozunda da 300 mg/kg dozunda da serum fizyolojik grubuna göre periferik analjezik etki anlamlı bulunmuş olup, doz arttıkça sıçanlarda ortalama kıvranma-gerinme sayılarında azalma saptandı.

Aspir yağı 300 mg/kg grubunda elde edilen periferik analjezik etkinlik, naproksen sodyum 10 mg/kg grubuna yakın bulundu.

Kuyruk sıkıştırma testi sonucunda aspir'in sadece 300 mg/kg dozunda serum fizyolojik grubuna göre anlamlı santral spinal analjezik etkinlik elde edildi ve referans madde olan naproksen sodyum'a yakın etkinlikte saptandı. Bu durum aspir yağından geliştirilecek moleküllerin, postoperatif ağrılar gibi ağrılı durumlarda tercih edilebileceğini düşündürmektedir.

Çiğerim ve ark.'nın diş çekimi için başvuran 90 gönüllü ile yaptığı çalışmada naproksen sodyum-kodein fosfat kombinasyonu ile benzidamin HCl ve diklofenak potasyum'un klinik etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışmada, ağrı değerlendirmesinde görsel analog ölçeği kullanılmış, antienflamatuvar etkinin değerlendirilmesi için de önceden belirlenmiş yüz noktaları arasındaki mesafeler ölçmüştür. Bu sayede katılımcıların yüzündeki ödem değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, en iyi analjezik ve antienflamatuvar etkinlik naproksen sodyum-kodein fosfat grubunda bulunmuş, benzidamin HCl'nin de analjezik-antienflamatuvar aktivite gösterdiği ve bu açıdan terapötik olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir (8).

Çalışmamızda, benzidamin HCl 100 mg/kg grubunda, serum fizyolojik grubuna göre antienflamatuvar etkinlik bulundu. Benzidamin HCl'nin 100 mg/kg dozunda, referans madde olan naproksen sodyum 10 mg/kg ile benzer periferik analjezik etkinlik saptandı..

Cerrahi işlemler sonrası, hasarlı alandaki doku harabiyeti periferik sensitizasyona neden olmaktadır. Operasyon sonrası, dokuda enflamatuvar süreç başlamakta ve bu süreç allodini oluşturmaktadır (13). Çalışmamız sonucunda, KBB kliniğinde sıklıkla yapılan SRP operasyonlarının postoperatif döneminde dokuda gelişen periferik değişikliklerin tedavisi için, periferik analjezik ve antienflamatuvar etkinliği olan benzidamin HCl'nin de kullanılabilirliği dikkati çekmektedir.

İnflamasyon; immünolojik, fizyolojik ve davranışsal süreçlerden oluşan, sitokinlerin düzenlediği bir organizasyondur (21). Laboratuvar ve klinik veriler, enflamatuvar yolların yaşlanmayla ilişkili bir dizi kronik hastalığın patogenezinde etkili olduğu ve bu sürecin ortak proenflamatuvar mediatörler ve düzenleyici yollar içerdiğini göstermektedir. Çeşitli organ sistemlerinin işlev bozukluğunu düzenleyen ortak mekanizmalar anlaşıldığında, bazı hastalıklara yatkınlığın daha iyi tahmin edilebileceği ve hedef terapilerin daha iyi belirlenebileceği öngörülmektedir (131).

Bu nedenle enflamasyon olan tüm KBB hastalıklarında, etkene yönelik tedavi yanında, antienflamatuvar kullanımının yarar sağlayacağı kanaatindeyiz.

Kurutulmuş aspir yaprağı ekstresinin, (*safflomin A* ve *safflomin B*'den oluşan ana bileşen olan *cathamus yellow*), makrofajlarda lipopolisakkarid (LPS) ile indüklenen enflamasyona karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Bu maddelerin, PGE2 sentezini inhibe ettiği bildirilmiş olup ayrıca, İnterlökin 1 Beta (IL-1 β), İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS) ve Siklooksijenaz-2 (COX-2) protein ekspresyonunu da zayıflattıkları rapor edilmiştir (132).

Ayrıca, aspir'in metanol ekstresinin de, hem oksijenaz-1 indüksiyonunu içeren antienflamatuvar etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (7, 104).

Yadava ve Chakravarti, aspir'in bir komponenti olan *triterpenoid saponin* maddesinin sıçanlarda *karragenin* pençe ödem yöntemi ile antienflamatuvar aktivite gösterdiğini belirtmiştir (133).

Yu Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmada, aspir'den elde edilen *hidroalkolik* ekstresinin, *K-3-Rand* ve *K-3-G* olarak adlandırılan bileşiklerinin antienflamatuvar aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Farelerde *karregenin* ile deneysel enflamasyon oluşturulmuş ve enflamasyonun erken evresinde histamin ve serotonin salınımının engellendiği, geç fazda ise prostaglandin aktivitesinin bloke edildiği belirtilmiştir (129). Benzer şekilde Rathee ve ark.'nın çalışmasında, aspir'den elde edilen bu izolatların prostanoidler ve lökotrienlerin konsantrasyonlarını azaltarak fosfolipaz A2 'nin salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (134).

He ve ark. yaptığı çalışmada NO'nun enflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğu ve salınımının inhibe edilmesinin enflamatuvar hastalıklarda terapötik etkisinin görüldüğü yayınlanmıştır. Aspir'den yeni lineer *poliasetilen glikozidler* izole edilmiş olup, bu bileşikler murin makrofajlarında LPS kaynaklı NO üretimine karşı inhibitör aktiviteler için test edilmiş ve bu bileşiklerin sadece 1×10^{-5} M konsantrasyonlarda zayıf aktiviteler gösterdiği belirtilmiştir (135).

Chen ve ark.'nın yaptığı çalışmada aspir'den elde edilen bir flavonoid olan *luteolin*'nin, hem in vitro hem de in vivo olarak güçlü antienflamatuvar özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. *Luteolin*, LPS ile uyarılan makrofajlarda enflamatuvar genlerin ve mediyatörlerin ekspresyonunu ve üretimini doz bağımlı bir şekilde inhibe etmektedir. LPS ile indüklenen TNF-a, IL-6, iNOS ve COX-2 gen ekspresyonunun

luteolin tarafından transkripsiyonel seviyede baskılandığı belirtilmiştir. *Luteolin* ayrıca LPS ile aktive edilen makrofajlarda Nükleer Faktör-Kappa B'nin (NF-κB) DNA bağlanma aktivitesini de azaltmaktadır. Ayrıca *luteolin*'in reaktif oksijen türleri'nin üretimini de zayıflattığı bildirilmiştir. Özetle elde ettikleri veriler *luteolin*'in NF-κB ve aktive edici protein-1 aktivasyonunu bloke ederek fare alveolar makrofajlarında LPS ile tetiklenen enflamasyonu baskıladığını göstermektedir. Bunun sonucunda aspir'in akciğerin enflamatuvar hastalıklarında terapötik ajan olarak kullanılabilirliği düşünülmüştür (107).

Yapılan bazı çalışmalarda aspir'den izole edilen metanol ekstraktlarının Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonunu inhibe edici etkisi ile antiinflamatuvar aktivite göstererek Kore'de romatizma veya osteoporoz gibi hastalıkların tedavisinde kullanıldığı rapor edilmiştir (104, 136, 137).

Çalışmamızda, tüm sıçanlarda %2'lik 0,1 ml formaldehit enjeksiyonu ile pençelerde ödem oluşturuldu. Dört gruba ayrılan sıçanlara sırasıyla % 0.9 NaCl / % 3 DMSO 1 ml po, aspir yağı 300 mg/kg, benzydamin HCl 100 mg/kg, naproksen sodyum 10 mg/kg her gün 10 gün boyunca sıçanlara tek doz uygulandı. Tüm ilaç dozları % 0.9 NaCl - % 3 DMSO içerisinde 1 ml hacim olarak peroral (p.o) uygulandı. Birinci ve onuncu günler arasında ödem inhibisyonu yüzdesi hesaplandı ve bu değişim en fazla naproksen sodyum 10 mg/kg grubunda olup daha sonra sırasıyla aspir yağı 300 mg/kg ve benzydamin HCl 100 mg/kg grubunda saptandı.

Naproksen sodyum gibi NSAİ ilaçların güçlü analjezik-antiinflamatuvar etkinliği olması yanında, NSAİ'ler GIS irritasyon ve kanamaya yol açabilmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda, naproksen sodyum'un gastrointestinal yan etkilerini azaltmak için çeşitli kombinasyonlar oluşturularak tedavi uygulanabileceği bildirilmiştir (138, 139). Sheha ve ark.'nın çalışmasında naproksen - propifenazon esterlerinin, naproksen gibi analjezik-antiinflamatuvar etkinliğinin olduğu ve mide üzerine daha az tahriş edici etki oluşturduğu rapor edilmiştir (138).

Jain ve ark.'nın çalışmasında, çinko-naproksen kombinasyonunda naproksen'e göre daha güçlü analjezik aktivite, benzer antiinflamatuvar aktivite saptanmış ve kombinasyonun daha az ülserojenik olduğu yayınlanmıştır (139).

Toma ve ark.'nın çalışmasında, aspir yağının farelerde ülserojenik lezyonları azalttığı bildirilmiştir. NSAİ ile gastrik ülser oluşturulan farelere 187,5 mg/kg aspir

yağı verildiğinde aspir yağının antiülserojenik özellikte olduğu belirtilmiştir. Bu dozda aspir yağının; mide pH seviyesini ve mide mukus üretimini arttırdığı, total gastrik sekresyonu azalttığı gösterilmiştir (140).

Çalışmamızda ise sıçan midelerinin histopatolojik incelemesinde, aspir yağı grubunda hücre infiltrasyonu, ödem, damar konjesyonu ve epitel hasarı düzeylerinin serum fizyolojik grubuna göre daha düşük saptanmış olması istatistiksel olarak anlamlıydı. Epitel hasarının aspir yağı grubunda, naproksen sodyum grubuna göre daha düşük saptanmış olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu durum bize aspir yağının mide üzerinde güvenli olduğunu düşündürmektedir.

İlaç sektörü daha kısa sürede daha güçlü etkinliği olan moleküller bulmak için sürekli çalışmalar yapmaktadır. Ağrı ve enflamasyonun giderilmesi, birçok hastalıkta ön planda olduğu için analjezik ve antienflamatuvar etkinliği yüksek, yan etki insidansı düşük yeni moleküller ve kombinasyonlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Araştırmalar sonucunda geliştirilen birçok yeni molekül, analjezik ve antienflamatuvar etkinlik gösterse de bu etkinlik, çalışmamızda referans ilaç olarak kullandığımız naproksen sodyum düzeyine ulaşamamaktadır. Hem periferik hem de santral spinal analjezik etkinliği bulunan aspir yağından geliştirilecek yeni doğal analjezik-antienflamatuvar terapötikler, GİS üzerine yan etkileri bulunabilen NSAİ ajanların yerine tedavide tercih edilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda aspir yağı'nın 100 mg/kg ve 300 mg/kg dozları kullanılarak analjezik ve antienflamatuvar etkinlik, referans madde olan naproksen sodyum 10 mg/kg ile karşılaştırılmıştır.

Aspir yağı 300 mg/kg ile naproksen sodyum 10 mg/kg gruplarında, bulldog pensi ile kuyruk sıkıştırma testi sonucunda ilaç uygulamadan önceki ve sonraki dönemde, sıçanın dönüp bulldog pensi ısırmaaya çalışarak verdiği tepki süresi arasında her iki grupta da anlamlı fark saptandı. Naproksen sodyum 10 mg/kg grubunda ilaç uygulaması öncesi ve sonrası arası fark 13.2 birim iken aspir yağı 300 mg/kg grubunda fark 8.9 birim bulundu. Aspir yağı 100 mg/kg grubunda ise ilaç uygulaması öncesi ve sonrası arasında fark saptanmadı. Bu durum, aspir yağı için doz arttıkça santral spinal analjezik etkinin artabileceği ve çalışmamızda kullanılan dozlardan daha yüksek dozda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulabileceğini düşündürmektedir.

Araştırmamızda, benzidamin HCl 100 mg/kg grubunda serum fizyolojik grubuna göre antienflamatuvar etkinliği bulundu. Benzidamin HCl'nin 100 mg/kg dozunda referans madde olan naproksen sodyum 10 mg/kg ile benzer periferik analjezik etkinliği saptandı. Bu sonuç bize postoperatif dönemde dokuda gelişen ağrılı enflamatuvar durumların tedavisi için periferik analjezik ve antienflamatuvar etkinliği olan benzidamin HCl'nin de kullanılabilceği düşündürmüştür.

Sıçan midelerinin histopatolojik incelemesinde, aspir yağı grubunda serum fizyolojik grubuna ve naproksen sodyum grubuna göre mide üzerinde olumlu etkiler saptandı. Buna göre aspir yağının mide üzerinde güvenli olduğu görülüp, diğer organ sistemlerini de içeren geniş yan etki profili çalışmaları uygun olacaktır.

Aspir yağı ile ilgili yapılacak yeni araştırmaların postoperatif ağrı ve enflamasyon tedavisinde doğal analjezik-antienflamatuvar yeni terapötiklerin geliştirilmesine fırsat verebileceği öngörülmektedir.

Günümüzde geleneksel tıbbın, modern tıbbı tamamlayıcı etkileri olduğu bilinmekte olup, bilimin yol gösterdiği ölçütlerde her ikisini birleştirmenin büyük önem arz edeceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tatiya AU, Saluja AK, Kalaskar MG, Surana SJ, Patil PH. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activity of *Bridelia retusa* (Spreng) bark. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2017;7(4):441-51.
2. Mizumura K. *Peripheral Mechanism of Hyperalgesia: Sensitization of Nociceptors*. 1997.
3. Akut KN. kronik yara bakımı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2003:17-20.
4. Goyal S, Gupta M, Verma S. Anti-Inflammatory Effects of Morphine and Gabapentin, Alone and in Combination, in Rats.
5. Tonsillofarenjit AS, Ateş R. Birinci Basamakta Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları. *Eurasian Journal Of Family Medicine*.51.
6. Patil KR, Patil CR. Anti-inflammatory activity of bartogenic acid containing fraction of fruits of *Barringtonia racemosa* Roxb. in acute and chronic animal models of inflammation. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2017;7(1):86-93.
7. Asgarpanah J, Kazemivash N. Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of *Carthamus tinctorius* L. *Chinese journal of integrative medicine*. 2013;19(2):153-9.
8. Cigerim L, Eroglu CN. Comparison of Clinical Efficacies of Preoperatively Initiated Naproxen Sodium–Codeine Phosphate in Combination, Diclofenac Potassium, and Benzydamine Hydrochloride for Pain, Edema, and Trismus After Extraction of Impacted Lower Third Molar: A Randomized Double-Blind Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018;76(3):495-502.
9. Derry CJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. *The Cochrane Library*. 2009.
10. Harinanto G, Santoso I, Purnomo Sari A, Romainar A. Bioequivalence Study with Two Naproxen Sodium Tablet Formulations in Healthy Subjects. 2009.

11. Erdine S. Ağrı taksonomisi. Ağrı 3: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.; 2007. p. 20.
12. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. The Lancet. 1999;353(9164):1607-9.
13. Erdine S. Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. . Ağrı 3: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2007. p. 37.
14. Frenette L. The acute pain service. Critical care clinics. 1999;15(1):143-50.
15. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. American family physician. 2001;63(10):1979-84.
16. Esparza-Villalpando V, Pozos-Guillén A, Masuoka-Ito D, Gaitán-Fonseca C, Chavarría-Bolaños D. Analgesic efficacy of preoperative dexketoprofen trometamol: A systematic review and meta-analysis. Drug development research. 2017.
17. Domaç M. Ağrı ve Akılcı Analjezik Kullanımı El Kitabı. Ankara, Fersa Matbaacılık; 2005. p. 8-18.
18. Erdine S. Ağrı taksonomisi. Ağrı 3: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2007. p. 19-25.
19. Pain C. Pain Management: Classifying, understanding, and treating pain. Hospital Physician. 2002;23.
20. Patricia H, Richard C. Pain: Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments. Reston: National pharmaceutical council. 2001.
21. Ashley NT, Weil ZM, Nelson RJ. Inflammation: mechanisms, costs, and natural variation. Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics. 2012;43:385-406.
22. Kumar A, & Fausto, N. Robbins, Temel Patoloji (Basic Pathology). Philadelphia, Pennsylvania: İstanbul.; 2008. p. 31-58.
23. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature. 2008;454(7203):428.

24. Mohan H. Textbook of pathology. Jaypee brothers medical publishers New Delhi; 2005. p. 280-3.
25. Sattar HA. Fundamentals of pathology: Medical course and step 1 review. 2013.
26. Walsh DA, Pearson CI. Angiogenesis in the pathogenesis of inflammatory joint and lung diseases. *Arthritis Research & Therapy*. 2001;3(3):147.
27. Güner İ, Özmen D, Bayindir O. Sitokinler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 1997;17(2):65-74.
28. Şenocak D. Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi No: 30. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2002:91-8.
29. Roxas M, Jurenka J. Colds and influenza: a review of diagnosis and conventional, botanical, and nutritional considerations. *Alternative Medicine Review*. 2007;12(1):25-49.
30. Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3.
31. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *The Lancet*. 2003;361(9351):51-9.
32. Kim SY, Chang Y-J, Cho HM, Hwang Y, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3.
33. Mousa HA-L. Prevention and treatment of influenza, influenza-like illness, and common cold by herbal, complementary, and natural therapies. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*. 2017;22(1):166-74.
34. Bird J, Biggs T, King E. Controversies in the management of acute tonsillitis: an evidence-based review. *Clinical Otolaryngology*. 2014;39(6):368-74.
35. Koç C. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.

36. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2012;55(10):e86-e102.
37. Koturoğlu G. Çocuklarda Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları. *Journal of Pediatric Research*. 2015;2(2):62-5.
38. Koç C. Rinosinüzitler. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. : Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. p. 533-9.
39. Cingi C, Eskiizmir G, Burukoğlu D, Erdoğmuş N, Ural A, Ünlü H. The histopathological effect of thymoquinone on experimentally induced rhinosinusitis in rats. *American journal of rhinology & allergy*. 2011;25(6):e268-e72.
40. Hancı D, Altun H, Çetinkaya EA, Muluk NB, Cengiz BP, Cingi C. Cinnamaldehyde is an effective anti-inflammatory agent for treatment of allergic rhinitis in a rat model. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2016;84:81-7.
41. Leblebicioğlu H. Üst Solunum Yolları Enfeksiyonları. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi No: 31 2002:167-82*.
42. Tarabichi M. Characteristics of sinus-related pain, . *Head and Neck Surgery*. 122(6): Otolaryngology; 2000. p. 842-7.
43. Stammberger H, Wolf G. Headaches and sinus disease: the endoscopic approach. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 1988;97(5_suppl):3-23.
44. Moir MS, Bair E, Shinnick P, Messner A. Acetaminophen versus acetaminophen with codeine after pediatric tonsillectomy. *The Laryngoscope*. 2000;110(11):1824-7.
45. Salonen A, Kokki H, Nuutinen J. Recovery After Tonsillectomy in Adults: A Three-Week Follow-up Study. *The Laryngoscope*. 2002;112(1):94-8.

46. Parker DA GK, Noydlle RM. Syrup formulation for post tonsillectomy analgesia. 1986;100: 1055-60.
47. Steward DL, Welge JA, Myer CM. Do Steroids Reduce Morbidity of Tonsillectomy? Meta-Analysis of Randomized Trials. *The Laryngoscope*. 2001;111(10):1712-8.
48. Isik B, Arslan M, Ozsoylar O, Akçabay M. Effects of preoperative lornoxicam versus tramadol on postoperative pain and adverse effects in adult tonsillectomy patients. *Agri*. 2009;21(3):113-20.
49. Jordan C, Lehane J, Robson P, Jones J. A Comparison Of The Respiratory Effects Of Meptazinaol Pentazocine And Morphine. *British Journal of Anaesthesia*. 1979;51(6):497-502.
50. Amin SM, Amr YM. Comparison between preemptive gabapentin and paracetamol for pain control after adenotonsillectomy in children. *Anesthesia, essays and researches*. 2011;5(2):167.
51. Yılmaz S, Yıldızbaş Ş, Güçlü E, Yaman H, Yalçın Sezen G. Topical levobupivacaine efficacy in pain control after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2013;149(5):777-81.
52. Kemppainen TP, Tuomilehto H, Kokki H, Seppä J, Nuutinen J. Pain treatment and recovery after endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*. 2007;117(8):1434-8.
53. Rezaeian A. Administering of pregabalin and acetaminophen on management of postoperative pain in patients with nasal polyposis undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Acta oto-laryngologica*. 2017;137(12):1249-52.
54. Finkensieper M, Poller K, Wittekindt C, Meissner W, Guntinas-Lichius O. Postoperative pain assessment after functional endoscopic sinus surgery (FESS) for chronic pansinusitis. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2013;270(1):157-66.
55. Sakallioğlu Ö, Cingi C, Polat C, Soylu E, Akyigit A, Soken H. Open versus closed septorhinoplasty approaches for postoperative edema and ecchymosis. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015;26(4):1334-7.

56. Gun R, Yorgancilar E, Yıldırım M, Bakır S, Topcu I, Akkus Z. Effects of lidocaine and adrenaline combination on postoperative edema and ecchymosis in rhinoplasty. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2011;40(7):722-9.
57. Hatef DA, Ellsworth WA, Allen JN, Bullocks JM, Hollier Jr LH, Stal S. Perioperative steroids for minimizing edema and ecchymosis after rhinoplasty: a meta-analysis. *Aesthetic surgery journal*. 2011;31(6):648-57.
58. Dionyssiou D. A simple and effective combined method for the management of postrhinoplasty ecchymosis and edema. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008;121(6):2176.
59. Valente DS, Steffen N, Carvalho LA, Borille GB, Zanella RK, Padoin AV. Preoperative use of dexamethasone in rhinoplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *JAMA facial plastic surgery*. 2015;17(3):169-73.
60. Yazdani M, Bohluli B, Sarkarat F, Nowruzi A, Davoudmanesh Z. Evaluation of the effect of internal and external osteotomy on the amount of mucosal rupture, edema, and ecchymosis in rhinoplasty. *Journal of Craniomaxillofacial Research*. 2017;4(1):289-95.
61. Koc EA, Buyuklu F, Koç B, Demirci GT. Skin problems following septorhinoplasty. *The Laryngoscope*. 2015;125(6):1291-5.
62. Lee HS, Yoon HY, Kim IH, Hwang SH. The effectiveness of postoperative intervention in patients after rhinoplasty: a meta-analysis. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2017;274(7):2685-94.
63. Wittekindt D, Wittekindt C, Schneider G, Meissner W, Guntinas-Lichius O. Postoperative pain assessment after septorhinoplasty. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;269(6):1613-21.
64. Szychta P, Antoszewski B. Assessment of early post-operative pain following septorhinoplasty. *The Journal of laryngology and otology*. 2010;124(11):1194.

65. Chen N, Soneru C, Kacker A. Does a single dose of pregabalin help with postoperative pain after septoplasty? *The Laryngoscope*. 2017.
66. Keskiöglu İ, Meltem Aktay İ, Özlü O. Açık septorinoplasti olgularında preemptif analjezi uygulamalarının ameliyat sonrası analjezideki etkinliği nedir? 2016.
67. Gutierrez S, Wuesthoff C. Testing the effects of long-acting steroids in edema and ecchymosis after closed rhinoplasty. *Plastic Surgery*. 2014;22(2):83-7.
68. Thomas D, Tierney P, Samuel D, Patel K. Audit of pain after nasal surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1996;78(4):380.
69. Erdine S. Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım Ağrı. 3: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2007. p. 347-9.
70. Erdine S. Analjezik kullanım ilkeleri. Ağrı 3: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.; 2007. p. 565-9.
71. Zhou TJ, Tang J, White PF. Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement. *Anesthesia & Analgesia*. 2001;92(6):1569-75.
72. Kayaalp SO. Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji: Pelikan Yayıncılık 2013. 869-93 p.
73. Şentürk T. Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ). *İç Hastalıkları Derg*. 2014;2:490-5.
74. Erdine S. Periferik anajezikler Ağrı 3: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul,; 2007. p. 574-9.
75. Ardoin SP SJ. Update on nonsteriodal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 18. 2006;:221-26.
76. Sevelius H, Runkel R, Segre E, Bloomfield S. Bioavailability of naproxen sodium and its relationship to clinical analgesic effects. *British journal of clinical pharmacology*. 1980;10(3):259-63.

77. Kakoei S, Pardakhty A, Maryam-Al-Sadat Hashemipour HL, Kalantari B, Tahmasebi E. Comparison the Pain Relief of Amitriptyline Mouthwash with Benzydamine in Oral Mucositis. *Journal of Dentistry*. 2018;19(1):34.
78. Kuriyama A, Aga M, Maeda H. Topical benzydamine hydrochloride for prevention of postoperative sore throat in adults undergoing tracheal intubation for elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2018.
79. Avvisati R, Meringolo M, Stendardo E, Malavasi E, Marinelli S, Badiani A. Intravenous self-administration of benzydamine, a non-steroidal anti-inflammatory drug with a central cannabinoidergic mechanism of action. *Addiction biology*. 2018;23(2):610-9.
80. Sanghai P, Nandgude T, Poddar S. Formulation of bilayer benzydamine HCl patch targeted for gingivitis. *Journal of drug delivery*. 2016;2016.
81. Taniguchi-Takizawa T, Shimizu M, Kume T, Yamazaki H. Benzydamine N-oxygenation as an index for flavin-containing monooxygenase activity and benzydamine N-demethylation by cytochrome P450 enzymes in liver microsomes from rats, dogs, monkeys, and humans. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2015;30(1):64-9.
82. Zhang Z, Liu R, Pu X, Sun Y, Zhao X. Evaluation of the sub-chronic toxicity of a standardized flavonoid extract of safflower in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2017;85:98-107.
83. Weiss E. *Castor, sesame and safflower*. 1971.
84. Singh RJ. *Genetic Resources, Chromosome Engineering, and Crop Improvement: Medicinal Plants, Volume 6: CRC press*; 2011.
85. Uher J, editor *Safflower in European floriculture: a review. Safflower: unexploited potential and world adaptability 7th International Safflower Conference, Wagga Wagga, New South Wales, Australia, 3-6 November, 2008; 2008: Agri-MC Marketing and Communication*.

86. Esendal E, editor Safflower production and research in Turkey. Proceedings of the Vth International Safflower Conference Williston, North Dakota and Sidney, Montana, USA; 2001.
87. Gilbert J, Knights S, Potter T. International safflower production-an overview. *Agri-MC Marketing and Communication*. 2008:1-7.
88. Aknerdem F, Öztürk Ö, editors. Safflower and biodiesel quality in Turkey. Safflower: unexploited potential and world adaptability 7th International Safflower Conference, Wagga Wagga, New South Wales, Australia, 3-6 November, 2008; 2008: *Agri-MC Marketing and Communication*.
89. İlkdoğan U. Türkiye’de aspir üretimi için gerekli koşullar ve oluşturulacak politikalar. Fen Bilimleri Enstitüsü, Tarım Ekonomisi Anabilim Dalı, Doktora tezi, Ankara Üniversitesi. 2012.
90. Badri AR, Rad AHS, Zadeh SS, Bitarafan Z. Sowing date effect on spring safflower cultivars. *International Journal of Science and Advanced Technology*. 2012;1(9):139-44.
91. Arzu K. Aspir (*Carthamus tinctorius L.*)’de Tane Tutma Oranının Belirlenmesi Üzerine Bir Araştırma. *Türkiye Tarımsal Araştırmalar Dergisi*. 2016;3(2):152-8.
92. Zhou X, Tang L, Xu Y, Zhou G, Wang Z. Towards a better understanding of medicinal uses of *Carthamus tinctorius L.* in traditional Chinese medicine: A phytochemical and pharmacological review. *Journal of ethnopharmacology*. 2014;151(1):27-43.
93. Li H-X, Han S-Y, Wang X-W, Ma X, Zhang K, Wang L, et al. Effect of the carthamins yellow from *Carthamus tinctorius L.* on hemorheological disorders of blood stasis in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2009;47(8):1797-802.

94. Costa LR, Macêdo PC, de Melo JSV, Freitas CM, Alves AS, Barbosa HdM, et al. Safflower (*Carthamus tinctorius* L.) oil supplementation in overnourished rats during early neonatal development: effects on heart and liver function in the adult. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2016;41(12):1271-7.
95. Fan L, Zhao H-Y, Xu M, Zhou L, Guo H, Han J, et al. Qualitative evaluation and quantitative determination of 10 major active components in *Carthamus tinctorius* L. by high-performance liquid chromatography coupled with diode array detector. *Journal of Chromatography A*. 2009;1216(11):2063-70.
96. Wang C, Zhang D, Li G, Liu J, Tian J, Fu F, et al. Neuroprotective effects of safflor yellow B on brain ischemic injury. *Experimental brain research*. 2007;177(4):533-9.
97. Yu S-Y, Lee Y-J, Kim J-D, Kang S-N, Lee S-K, Jang J-Y, et al. Phenolic composition, antioxidant activity and anti-adipogenic effect of hot water extract from safflower (*Carthamus tinctorius* L.) seed. *Nutrients*. 2013;5(12):4894-907.
98. Koyama N, Kuribayashi K, Seki T, Kobayashi K, Furuhashi Y, Suzuki K, et al. Serotonin derivatives, major safflower (*Carthamus tinctorius* L.) seed antioxidants, inhibit low-density lipoprotein (LDL) oxidation and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2006;54(14):4970-6.
99. Geçioğlu B. Aspir (*Carthamus Tinctorius* L) içeriğindeki erüsik asitin gıda güvenliği ve toksikolojik açıdan değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ankara 2016; Fizik İncelemeler ve Kriminalistik Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi.
100. Velasco L, Pérez-Vich B, Hamdan Y, Fernández-Martínez J, editors. Genetic study of several seed oil quality traits in safflower. *Proceedings of the VIth International Safflower Conference, İstanbul-Turkey, 6-10 June, 2005 Safflower: a unique crop for oil spices and health consequently, a better life for you; 2005: Engin Maatbacilik Ltd. Scedilla ti.*

101. Cai Y, Luo Q, Sun M, Corke H. Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life sciences*. 2004;74(17):2157-84.
102. Lundberg IE. Clinical symptoms in patients with myositis—an acquired metabolic myopathy? *Current opinion in rheumatology*. 2003;15(6):675-8.
103. Hyun TK, Kim J-S. The pharmacology and clinical properties of *Kalopanax pictus*. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2009;3(9):613-20.
104. Jun MS, Ha YM, Kim HS, Jang HJ, Kim YM, Lee YS, et al. Anti-inflammatory action of methanol extract of *Carthamus tinctorius* involves in heme oxygenase-1 induction. *Journal of ethnopharmacology*. 2011;133(2):524-30.
105. Almeida R, Navarro D, Barbosa-Filho J. Plants with central analgesic activity. *Phytomedicine*. 2001;8(4):310-22.
106. Hiramatsu M, Takahashi T, Komatsu M, Kido T, Kasahara Y. Antioxidant and neuroprotective activities of Mogami-benibana (safflower, *Carthamus tinctorius* Linne). *Neurochemical research*. 2009;34(4):795-805.
107. Chen C-Y, Peng W-H, Tsai K-D, Hsu S-L. Luteolin suppresses inflammation-associated gene expression by blocking NF- κ B and AP-1 activation pathway in mouse alveolar macrophages. *Life sciences*. 2007;81(23-24):1602-14.
108. Mirhoseini M, Mohamadpour M, Khorsandi L. Toxic effects of *Carthamus tinctorius* L.(Safflower) extract on mouse spermatogenesis. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2012;29(5):457-61.
109. Nobakht M, Fattahi M, Hoormand M, Milanian I, Rahbar N, Mahmoudian M. A study on the teratogenic and cytotoxic effects of safflower extract. *Journal of ethnopharmacology*. 2000;73(3):453-9.
110. Liu Z, Li C, Li M, Li D, Liu K. The subchronic toxicity of hydroxysafflor yellow A of 90 days repeatedly intraperitoneal injections in rats. *Toxicology*. 2004;203(1-3):139-43.

111. Tanaka H, Nakagawa M, Takeuchi K, Okabe S. Effects of mepirizole and basic antiinflammatory drugs on HCl-ethanolinduced gastric lesions in rats. *Digestive diseases and sciences*. 1989;34(2):238-45.
112. Patiño-Camacho SI, Campos MD, Beltrán-Villalobos K, Castro-Vidal DA, Montiel-Ruiz RM, Flores-Murrieta FJ. Low doses of tizanidine synergize the anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of ketorolac or naproxen while reducing of side effects. *European journal of pharmacology*. 2017;805:51-7.
113. Donertas B, Cengelli Unel C, Aydin S, Ulupinar E, Ozatik O, Kaygisiz B, et al. Agmatine co-treatment attenuates allodynia and structural abnormalities in cisplatin-induced neuropathy in rats. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2018.
114. Iwai S, Kiguchi N, Kobayashi Y, Fukazawa Y, Saika F, Ueno K, et al. Inhibition of morphine tolerance is mediated by painful stimuli via central mechanisms. *Drug discoveries & therapeutics*. 2012;6(1):31-7.
115. Koster R, editor *Acetic acid for analgesic screening*. Fed proc; 1959.
116. Oskay E, Aksu F, Cingi M, Erol K, Fidan M. Analgesic and anti-inflammatory effects of some benzanilides. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1989;78(6):460-1.
117. Lee IO, Jeong YS. Effects of different concentrations of formalin on paw edema and pain behaviors in rats. *Journal of Korean medical science*. 2002;17(1):81.
118. Tjølsen A, Berge O-G, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain*. 1992;51(1):5-17.
119. Kiliç FS, Batu Ö, Yildirim E, Erol K, Deliorman S, Uyar R. Ciprofloxacin and pefloxacin suppress the inflammatory response in rats. *Journal of health science*. 2003;49(5):391-4.
120. Walker K, Fox AJ, Urban LA. Animal models for pain research. *Molecular medicine today*. 1999;5(7):319-21.

121. Karanikolas M, Swarm RA. Current trends in perioperative pain management. *Anesthesiology Clinics of North America*. 2000;18(3):575-99.
122. Dowling R, Thielmeier K, Ghaly A, Barber D, Boice T, Dine A. Improved pain control after cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, clinical trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003;126(5):1271-8.
123. McPherson MA, Good AG, Keith C, Topinka A, Hall LM. Theoretical hybridization potential of transgenic safflower (*Carthamus tinctorius* L.) with weedy relatives in the New World. *Canadian Journal of Plant Science*. 2004;84(3):923-34.
124. Wei X, Liu H, Sun X, Fu F, Zhang X, Wang J, et al. Hydroxysafflor yellow A protects rat brains against ischemia-reperfusion injury by antioxidant action. *Neuroscience letters*. 2005;386(1):58-62.
125. Tita B, Abdel-Haq H, Vitalone A, Mazzanti G, Saso L. Analgesic properties of *Epilobium angustifolium*, evaluated by the hot plate test and the writhing test. *Il Farmaco*. 2001;56(5-7):341-3.
126. Tsutsui K, Wood R, Craft R. Anabolic–androgenic steroid effects on nociception and morphine antinociception in male rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2011;99(3):500-8.
127. Andersen ML, Santos EH, Maria de Lourdes VS, da Silva AA, Tufik S. Evaluation of acute and chronic treatments with *Harpagophytum procumbens* on Freund's adjuvant-induced arthritis in rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2004;91(2-3):325-30.
128. Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N, Chiba T. Analgesic effect of intrathecally administered orexin-A in the rat formalin test and in the rat hot plate test. *British journal of pharmacology*. 2002;137(2):170-6.
129. Wang Y, Chen P, Tang C, Wang Y, Li Y, Zhang H. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of extract and two isolated flavonoids of *Carthamus tinctorius* L. *Journal of ethnopharmacology*. 2014;151(2):944-50.

130. Morucci F, Lopez P, Miño J, Ferraro G, Gorzalczany S. Antinociceptive activity of aqueous extract and isolated compounds of *Lithrea molleoides*. *Journal of ethnopharmacology*. 2012;142(2):401-6.
131. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutrition reviews*. 2007;65(suppl_3):S140-S6.
132. Wang CC, Choy CS, Liu YH, Cheah KP, Li JS, Wang JTJ, et al. Protective effect of dried safflower petal aqueous extract and its main constituent, carthamus yellow, against lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264. 7 macrophages. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2011;91(2):218-25.
133. Yadava R, Chakravarti N. Anti-inflammatory activity of a new triterpenoid saponin from *carthamus tinctorius* linn. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 2008;23(4):543-8.
134. Rathee P, Chaudhary H, Rathee S, Rathee D, Kumar V, Kohli K. Mechanism of action of flavonoids as anti-inflammatory agents: a review. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)*. 2009;8(3):229-35.
135. He J, Shen Y, Jiang J-S, Yang Y-N, Feng Z-M, Zhang P-C, et al. New polyacetylene glucosides from the florets of *Carthamus tinctorius* and their weak anti-inflammatory activities. *Carbohydrate research*. 2011;346(13):1903-8.
136. Huh JS, Yoo YJ, Cho KS. The effect of safflower seed fraction extract on human periodontal Ligament fibroblast and MC3T3-E1 cell in vitro. *Periodontology Journal of Korea*. 2001;2001(1):41-.
137. Kim H, Bae Y, Park R, Choi S, Cho S, Choi Y, et al. Bone-protecting effect of safflower seeds in ovariectomized rats. *Calcified Tissue International*. 2002;71(1):88-94.
138. Sheha M, Khedr A, Elsherief H. Biological and metabolic study of naproxen–propyphenazone mutual prodrug. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2002;17(3):121-30.

139. Jain N, Singh A, Kulkarni S. Analgesic, Anti-inflammatory and Ulcerogenic activity of a Zinc-Naproxen Complex in Mice and Rats. *Pharmacy and pharmacology communications*. 1999;5(10):599-602.
140. Toma W, Guimarães LL, Brito AR, Santos AR, Cortez FS, Pusceddu FH, et al. Safflower oil: an integrated assessment of phytochemistry, antiulcerogenic activity, and rodent and environmental toxicity. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2014;24(5):538-44.

