



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**RATLARDA DİZ EKLEMİNE İNTRAARTİKÜLER İBUPROFEN  
ENJEKSİYONUN EKLEM KARTİLAJİ VE SİNOVYUM  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emine ÇEPNİ KÜTAHYA**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Bahar ÖÇ**

**Konya-2016**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**RATLARDA DİZ EKLEMİNE İNTRAARTİKÜLER İBUPROFEN  
ENJEKSİYONUN EKLEM KARTİLAJİ VE SİNOVYUM  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emine ÇEPNİ KÜTAHYA**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Bahar ÖÇ**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 15102060  
proje numarası ile desteklenmiştir.

**Konya-2016**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, manevi desteğini esirgemeyen, üzülmemize izin vermeyen değerli hocam Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Jale Bengi ÇELİK'e,

Asistanlığımın mutlu ve üzüntülü zamanlarında her zaman yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, yol gösteren, eğitimimin en zorlu kısmı olan tezimin tüm aşamalarında bana sabırla ve özveriyle yaklaşan, katkıda bulunan çok değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Bahar ÖÇ'e,

Yaptığım işi sevmem ve öğrenmemde büyük payı olan, bir baba şefkati ile koruyup kollayarak daima manevi destek sağlayan, tanımaktan büyük mutluluk duyduğum çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ateş DUMAN'a,

Asistanlığım boyunca benimle bilgilerini paylaşan, dört yıl boyunca bana arkadaş gibi yaklaşan, tezimin fikir ve uygulama aşamasında desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Oğuzhan ARUN'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşıp, mesleğimde beni cesaretlendiren değerli anabilim dalı öğretim üyeleri Sayın Doç. Dr. Seza Apilioğulları, Sayın Doç. Dr. İnci Kara, Sayın Yrd. Doç. Dr. Özkan Önal'a,

Tezimin histopatolojik incelemesini büyük bir özveri ile değerlendiren Sayın Yrd. Doç. Dr. Ceyhan Uğurluoğlu ve tüm patoloji laboratuvarı çalışanlarına,

Tezimin deney aşamasında yardımcı olan Deneysel Tıp Uygulama Ve Araştırma Merkezi çalışanlarına,

Yoğun çalışma ortamımızı daha yaşanabilir ve keyifli bir yer haline getiren mezun olan ve olacak olan tüm bölüm arkadaşlarıma,

Dört yıl bir aile gibi gece gündüz beraber çalıştığımız tüm ameliyathane teknisyenleri, hemşireleri ve personellerine,

Her zaman yanımda olduklarını hissettiren, her durumda bana destek olan sevgili Annem'e, Babam'a ve Kardeşim'e,

Bugün bulunduğum yeri seçmemde en temel neden olan, her zaman elimden tutan, varlıklarıyla bana güç veren sevgili Eşim'e ve Oğlum'a

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Emine ÇEPNİ KÜTAHYA

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Diz Eklemi.....	1
1.1.1. Diz Ekleminin Anatomik Yapısı.....	1
1.1.2. Diz Ekleminin Histolojik Yapısı.....	6
1.2. Diz Eklemi Hastalıkları .....	9
1.2.1. Osteoartrit .....	9
1.2.2. Menisküs Yırtıkları .....	9
1.2.3. Bağ Yaralanmaları .....	10
1.3. İnflamasyon .....	10
1.3.1. İnflamasyonun Genel Özellikleri.....	10
1.3.2. İnflamatuvar Hücreler.....	11
1.3.3. İnflamasyon Sınıflaması .....	12
1.4. İntraartiküler Enjeksiyon .....	14
1.4.1. İntraartiküler Enjeksiyon Uygulamaları.....	14
1.4.2. İntraartiküler Uygulanan İlaçlar.....	15
1.5. İbuprofen .....	23
1.5.1. İbuprofenin Tarihçesi.....	23
1.5.2. Kimyasal Yapısı.....	23
1.5.3. Etki Mekanizması .....	24
1.5.4. Endikasyonları .....	25
1.5.5. Farmakodinamik Özellikler .....	26
1.5.6. Farmakokinetik Özellikler .....	26
1.5.7. Yan Etkiler.....	27
1.5.8. İlaç Etkileşimleri.....	29
1.5.9. Kontrendikasyonları.....	30
1.5.10. Güvenilirlik ve Tolerabilite .....	31
1.5.11. Doz ve Uygulama .....	31
1.5.12. Zehirlenme .....	32

2. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	32
2.1. Deney Hayvanları.....	32
2.3. İlaçların hazırlanması: .....	33
2.4. İntraartiküler Enjeksiyon .....	33
2.5. Ratların Diz Eklemine Çıkarılması .....	34
2.6. Işık Mikroskobu İnceleme Yöntemi.....	37
2.6.1. Kullanılan Solüsyonlar .....	37
2.6.2. Örneklerin Hazırlanması.....	37
2.6.3. Işık mikroskobu doku takibi .....	37
2.6.4. Doku kesidi alınması .....	38
2.6.5. Dokuların boyanması.....	38
2.7. Histopatolojik Değerlendirme .....	39
2.8. İstatistiksel Analiz .....	40
3. BULGULAR.....	40
4. TARTIŞMA .....	51
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
6. KAYNAKLAR .....	58
ÖZET.....	64
SUMMARY .....	66
ÖZGEÇMİŞ .....	67

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AP</b>	: Anteroposterior
<b>CO<sub>2</sub></b>	: Karbondioksit
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>Dk</b>	: Dakika
<b>GAG</b>	: Glikozaminoglikan
<b>GFR</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>HA</b>	: Hyalüronik asit
<b>HE</b>	: Hematoksilen-eozin
<b>İM</b>	: İntramusküler
<b>İP</b>	: İntraperitoneal
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>LA</b>	: Lokal anestezi
<b>NSAİİ</b>	: Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar
<b>OA</b>	: Osteoartrit
<b>PG</b>	: Prostaglandin
<b>SF</b>	: Serum fizyolojik
<b>k</b>	: Kappa
<b>d</b>	: Delta
<b>m</b>	: Mü
<b>s</b>	: Sigma

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Diz Eklemi

### 1.1.1. Diz Eklemının Anatomik Yapısı

Diz, anatomik yapısı itibariyle, 20 cm<sup>2</sup> alana sahip vücudun en büyük eklemidir. Diz eklemi dize fleksiyon, ekstensiyon ve rotasyon hareketlerini yaptırmasından dolayı karmaşık bir yapıya sahiptir.

Üç tane kemik yapıdan oluşur; patella, tibia ve femur. Bu kemikler dizde iki tane eklem oluştururlar. Birtanesi esas kısmı oluşturan tibiofemoral eklem, diğeri ise patellofemoral eklem (Blackburn ve Craig 1980). Kapsül, sinovya, muskulotendinöz üniteler ve kollateral bağlar diz eklemını destekleyen diğeri yapılarıdır. Bu yapılardan bağlar ve kapsül, farklı alanlarda kalınlaşp bağ görevi görmesinden dolayı, eklem dışı başlıca stabilizatör yapılarıdır (Çetinus ve ark 2011) (Şekil 1.1).

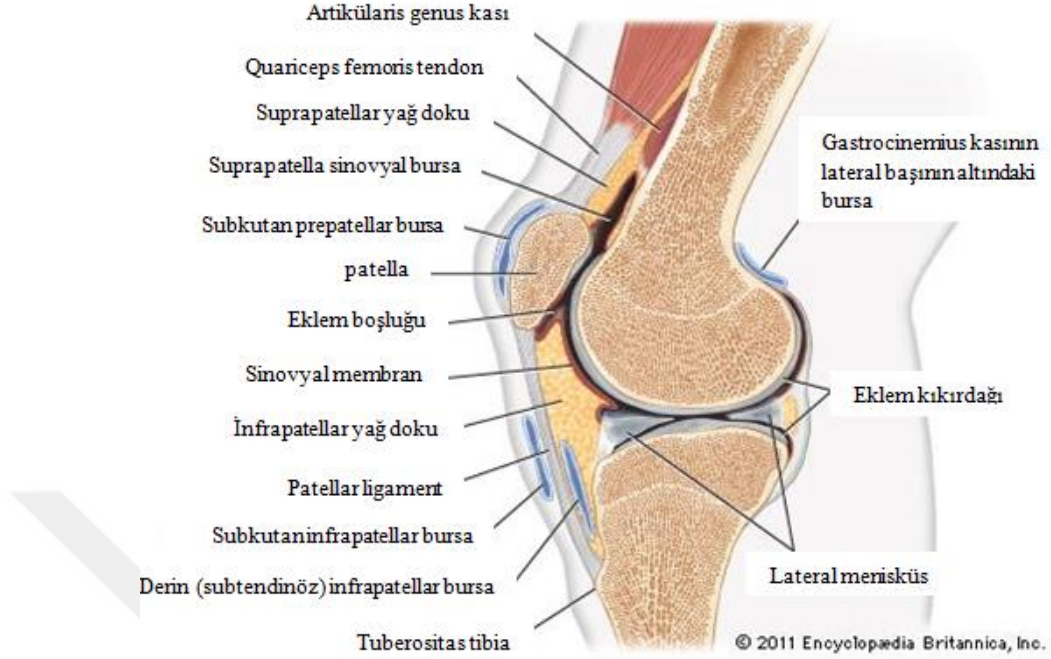
#### **Kemik yapılar**

*Femur:* Vücudun en büyük kemiğı olan femur, tibia ile iki yuvarlak kondili sayesinde eklem yüzeyi oluşturur. Kondiller tibiofemoral eklem hareket olanağı sağlarlar. Medial kondil her üç eksen de rahatça rotasyon yapabilir, fakat antero-posterior (AP) eksen de çok az translasyon (eksen değıştirme) yapar. Lateral kondil ise AP eksen de rahat translasyon yapabilir, fakat transvers eksen de diz tam ekstansiyona yakinken rotasyon yapabilir (Goldblatt ve Richmond 2003, Martelli ve Pinskerova 2002).

*Tibia:* Tibianın eklem yüzünde iki tane kondil bulunmaktadır. Medial ve lateral kondiller femurdaki kondillere uyum sağlarlar. Bunlardan medial kondil daha derin ve konkavdır. Medial menisküs buraya uyum sağlar. Lateral olan ise daha düz ve konvektir. Bu durum, diz fleksiyonu sırasında geri kayma hareketine izin verir. İki kondili birbirinden interkondiler çıkıntı ayırır. Bu çıkıntı ön ve arka çapraz bağların başlangıç noktasıdır (Schultz 2000).

*Patella:* Vücudun en büyük sesamoid kemiğıdir. M. quadriceps femoris destek sağlayarak dizin ekstansiyonunda görev alır. Aynı zamanda bu kasın ana tendonu patellanın üstünden geçerek tuberositas tibiaya uzanır ve patellar bağı oluşturur. Ayrıca başta lateral ve medial olmak üzere toplam yedi tane eklem yüzü

bulunmaktadır. Bu iki fasette kendi içinde üst, orta ve alt olmak üzere altı yüzeye ayrılır. Yedinci eklem yüzü ise patellanın en medialindedir (Hunziker ve ark 1992).



Şekil 1.1. Diz eklemi parasagittal kesit (www.britannica.com 2011).

## Eklemler

*Patellofemoral eklem:* Patella, femur distalindeki patellar yüzeyle eklem yapar. Bu eklem femur ve patella arasındaki dengeyi sağlarken üzerine binen yükün dengeli dağılımına yardımcı olur. Diz 10-20 derece kadar fleksiyona geldiği durumda patella ve femur temas etmeye başlar. Kaslar, lateral ve medial ligamentler ve kemik yapının şekli sayesinde patellofemoral eklem stabilitesi sağlanır (Mikosz 1995).

*Tibiofemoral eklem:* Bu eklem dizin ana eklemidir. Eklem yüzeylerinde femur kondilleri, tibianın proksimal yüzeyi, interkondiler çentik ve menisküsler bulunur. Bu eklemden diz fleksiyona geldikçe femur arkaya doğru yer değiştirir. Bu hareket kayma-yuvarlanma (femoral roll back) hareketi olarak bilinir (Goldblatt ve Richmond 2003, Martelli ve Pinskerova 2002).

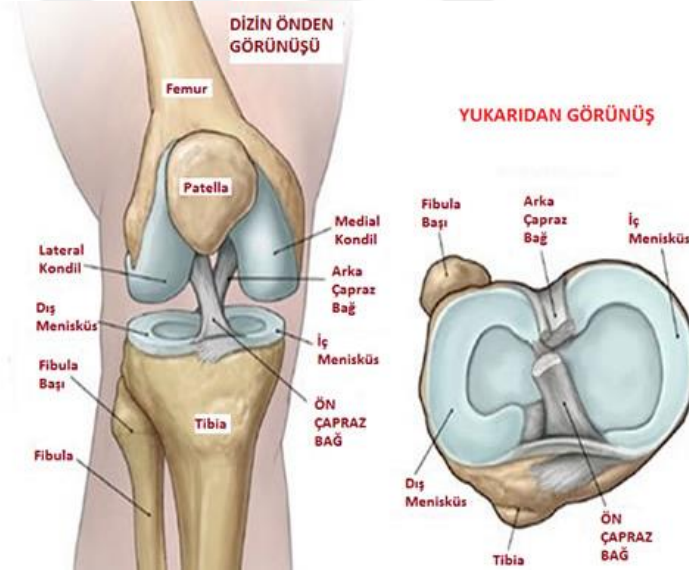


## Menisküsler

Menisküsler fibrokartilaj yapıda, tibia ve femurun eklem yüzeyleri arasında uyumu sağlayan yapılardır (Şekil 1.2). Medial ve lateral olmak üzere iki tanedirler. Eklem periferinde kalınken santrale doğru incelikler. Üst yüzeyleri konkav, alt yüzeyleri ise düzdür (Tandoğan 2009).

*Medial menisküs:* Laterale göre daha oval ve daha büyüktür. Yarım ay şeklindedir. Posteriorda genişken, tibia interkondilarisde incelikir. Tibia ve eklem kapsülüne sıkı yapıştığı için daha az hareketlidir.

*Lateral menisküs:* Sirküler yapıdadır. Tibial yüzey medial menisküse göre daha büyük yer kaplar. Önde anterior interkondiler alana, arkada posterior interkondiler alana yapışır. Eklem arka ve ön tarafına fibriller vererek anterior ve posterior meniskofemoral ligamentleri oluşturur. Tibianın lateral kondiline zayıf yapışırken, popliteus tendonuyla bağlantıları yoktur. Bu sebeple eklem kapsülüyle olan bağlantısı burada kesintiye uğrar (Garip ve Yıldırım 2009).



Şekil 1.2. Diz eklemi önden ve yukarıdan görünüşü (www.ozguroktaynar.com).

## Ligamentler

Diz ekleminde iki ana ligament bulunmaktadır. Bunlar; kollateral ligamentler ve krusiat ligamentlerdir.

*Kollateral ligamentler:* Dizin hiperekstansiyonunu, valgus (dışa bükülme) ve varusu (içe bükülme) engeller. Lig. kollaterale mediale ve lig. kollaterale tibiale olarak ikiye ayrılırlar. Lig. kollaterale tibiale yerleşimi, femur ile tibianın medial

kondillerinin arasındadır. Ligamentin alt kısmında pes anserinusun tendonu vardır. Arka kısmında bulunan oblik fibriller medial menisküsle bağlantıyı sağlarlar.

Lig. kollaterale fibulare, diz ekleminin kapsülünden ayrı bir yapıdadır. Aşağıda fibulanın lateral yüzeyine, yukarda ise femurun lateral kondiline ve popliteus kasının çukuruna yapışır.

*Krusiat ligamentler:* Bunlar dizin ön, arka hareketini engellerler. Hiperekstensiyon ve hiperfleksiyonda en gergin hallerini alırlar. Tamamen diz ekleminin içindedirler. Bir membranla sinoviyal boşluktan ayrılırlar. Anterior ve posterior olmak üzere iki tanedirler. Lig. cruciatum anterior tibiyanın anteromedialindeki alandan başlayıp, arkaya ve yukarı doğru ilerler. Femurun lateral kondilinin medialine yapışır.

Lig. cruciatum posterior, lig. cruciatum anteriorun medialinden yukarı ve öne doğru seyredip, femurun medial kondiline tutunur (Garip ve Yıldırım 2009).

### **Sinoviyal zar ve bursalar**

*Sinoviyal zar:* Eklem kapsülünü saran yapı sinoviyal zardır. Vücuttaki en geniş yapılı sinoviyal kese diz eklemindeydir. M.quadriceps femoris hareket anında üstünden geçtiği kemiğe basısını azaltıp, kaymasını sağlar. Eklem boşluğunun çukurlarını çevreler. Diğer resesler femur kondillerinin arkasında bulunur. Patellanın lateral ve medial kenarında sinoviyal zar katlanır ve eklem içine girer (Garip ve Yıldırım 2009).

*Bursalar:* Bursalar kapsül ve tendonların rahat çalışmasını sağlarlar. Yüzeysel ve derin olarak yerleşmişlerdir. Medial gastroknemius bursası sinoviyal boşlukla bağlantılı olabilir. Bunlardan başlıcaları; prepatellar (ciltaltı), infrapatellar bursa (ciltaltı, derin), semimembranosus, gastroknemius altındaki bursalar (Harner ve ark 1992).

### **Eklem kapsülü ve Eklem kavitesi**

Diz eklemi kapsülü fibröz yapıdadır. Çeşitli bölgelerde kalınlaşmalar yaparak bağ dokusu gibi çalışır. Posteriorunda femur kondillerinden başlar. Lig. popliteumun üzerine doğru uzanır. Tibiyanın kondillerine ve menisküslere yapışır. Kapsül diz ekleminin ön tarafında çok incedir. Sinoviyumdan infrapatellar yağ yastıkçığı ile ayrılır. Sinoviyal membran da hem kapsülün hem de yastıkçığın üzerini örter (Wilson 1994).

Kondiller arasındaki mesafe ise eklem boşluğunu oluşturur. Yukarıda patellofemoral ekleme doğru ilerler ve suprapatellar bursaya uzanır.

### **Kaslar**

Diz eklemine hareketlerinde en önemli role sahip kas m.quadriceps femorisdir. Üç tane vastus (medial, lateral, intermedius) ve bir tane rektus femoris kasından oluşur. Rektus femoris, anterior iliak spinöz çıkıntıdan başlar. Vastuslar femurun orta kısımlarından başlar, tibiyanın tüberkülünde sonlanır ve temel olarak dizin ekstansiyonunda görev alırlar.

Femurun arka tarafında fleksör kaslar bulunur. Uyluğun arka tarafının lateralinde m. biceps femoris, medialinde m. semitendinosus ve m. semimembranosus vardır. Hepsisi tuberculum ischiadicumdan başlar. Diz fleksiyona geldiğinde lateraldekiler dış rotasyon yaptırırken, medialdeki kaslar iç rotasyon yaptırır. M. semimembranosus tibiyanın medial kondilinde sonlanırken, m. semitendinosus ise tibia medial yüzeyinin üst kısmında sonlanır. M. rectus femoris detibiyanın lateral kondilinde sonlanır (Cailliet 1992).

### **Damarları ve Sinirleri**

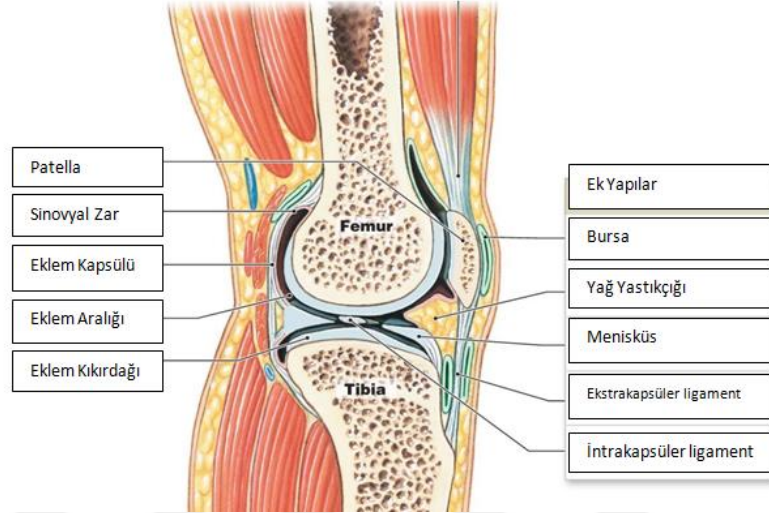
*Arterler ve venler:* Diz bölgesinin en önemli damar sistemi geniküler anastamozdur. Bu anastamoz on tane damardan oluşmaktadır. Bunlardan ikisi a. circumflexa lateralisin descenden dalı ve a. femoralisin descenden geniküler dalıdır. Diğer beş tanesi lateral ve medial süperior geniküler, orta geniküler, medial ve lateral inferior geniküler arterlerdir. Bunlar eklem hizasında a. popliteadan çıkarlar. Kalan üç tanesi tibial rekürren, anterior tibial rekürren ve fibular sirkumfleks arterlerdir. Anastamoza doğru çıkarlar. Venleri aynı isimleri alarak arterlerine eşlik ederler. Önce popliteal vene sonra femoral vene dökülürler (Garip ve Yıldırım 2009).

*Sinirleri:* M.quadriceps femoris ve m. sartorius'un. femoralisin motor dalları innerve eder. Dizin arka kısmını ise n.obturatorius ve n. ischiadicus innerve eder. N. tibialis m. semitendinosus, m. semimembranosus ve m. biceps femorisi innerve eder. Yalnız m. biceps femorisin kısa başının innervasyonu n. peroneus communis ile sağlanır.

Dizin duyu innervasyonu ise n. femoralisin lateral, anterior ve posterior kutanöz dalları ile sağlanır. Eklem kıkırdak kısmının ise duyu innervasyonu yoktur (Moore ve Dalley 1999).

### 1.1.2. Diz Eklemine Histolojik Yapısı

Eklemler histolojik yapısı ve hareketlerine göre üçe ayrılırlar; sinartroz (hareketsiz), amfiartroz (hafif hareketli), diartroz (hareketli). Diz eklemi diartroz grubuna dahil olmaktadır. Geniş hareket yeteneğine sahiptir. Diz eklemi; eklem aralığı, eklem kapsülü, sinoviya ve ligamentlerden oluşmaktadır (Şekil 1.3) (Simkin 2005).



Şekil 1.3. Diz eklemi histolojik yapıları (www.highlands.edu).

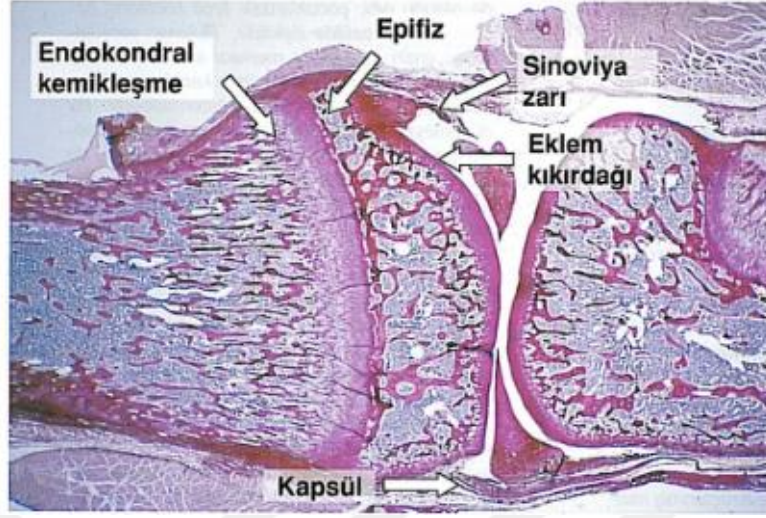
### Eklem kapsülü ve Sinoviyal sıvı

**Kapsül:** Kapsül fibröz yapıdadır. Eklem boşluğunu tamamen sarar ve bu sayede eklemi bir arada tutar. Dışta fibröz ve içte sinovyal tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşur (Şekil 1.4). Fibröz kısım yoğun bağ dokusu içerir. Sinoviyal tabakada iki hücre tipi vardır. Bunlardan birisi fibroblast benzeri hücreler iken diğeri makrofajlara benzer şekilde hareket eden hücrelerdir (Junqueira ve ark 1998).

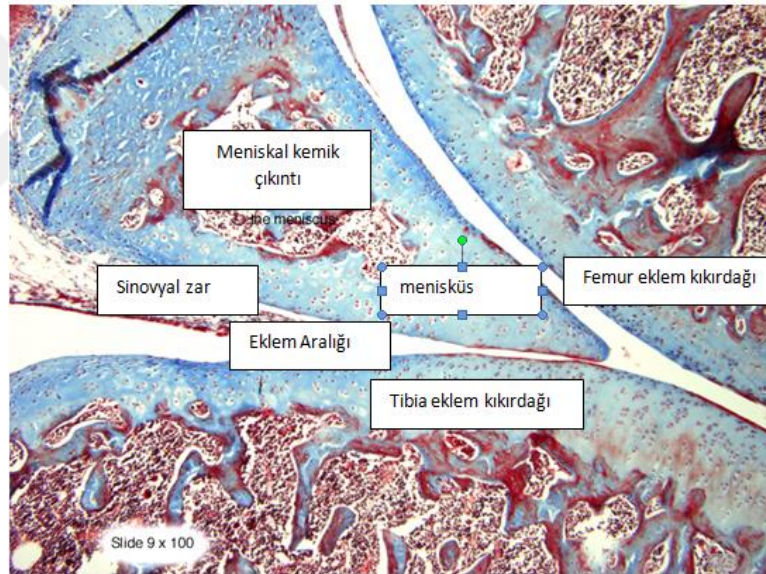
**Sinoviyal membran:** Eklem iç kısmında bulunan ancak kıkırdağı örtmeyen bağ dokusudur. Damardan zengin bir doku olduğu için kendini yenileme kabiliyeti yüksektir. Sinovyal sıvının alt kısmında yoğun damar ağı mevcuttur. Bu ağ, kaviteye hem kan elemanlarının taşınmasını hemde sinoviyal sıvının oluşumunu sağlar (Tune 1994).

**Sinoviyal sıvı:** Sinovyal membranda bulunan sinovisitler tarafından üretilen sinoviyal sıvı, hyalüronik asitten (HA) zengindir ve kıkırdağların birbiri üstünden

kaymasını sağlar. Sinovyal sıvı diz ekleminde yaklaşık 2-4 ml dir. Sıvının viskozitesini HA belirler (Junqueira ve ark 1998).



Şekil 1.4. Diz ekleminin ışık mikroskopi görüntüsü (www.accessmedicine.com).



Şekil 1.5. Mallory's triktrom ile boyanmış diz eklemi (www.secure.health.utas.edu.au).

### Eklem Kıkırdağı

Diartroz grubu eklemlerde, kıkırdak perikondrium içermeyen hyalin kıkırdaktan oluşur. Eklem kıkırdağı bağ dokusu yapısında olup kemiğe yapışıkır. Kıkırdak hem ekleme temas yüzeyi sağlar hem de yük taşınmasında görev yapar (Şekil 1.5). Eklem kıkırdağı sinir, damar ve lenfatik doku içermediği için sinovyal sıvıdan difüzyonla beslenir (Greene 2006).



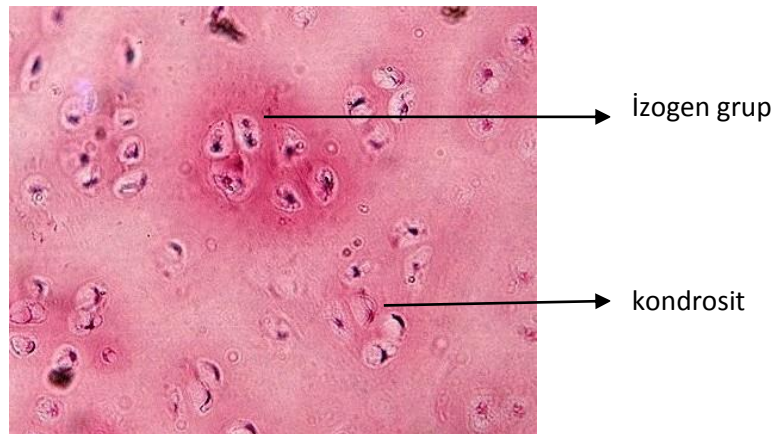
Diz eklemi kıkırdığı matriks ve kıkırdak hücrelerinden oluşur. Kıkırdak hacminin büyük bölümünü ekstraselüler matriks oluştururken, %1'lik kısmını kondrositler oluşturur.

*Matriks:* %80'i su olmak üzere kollojen, proteinler, proteoglikan, glikoproteinler gibi makromolekülleri içerir. Buradaki kollojenin büyük kısmını tip II kollojen oluştururken az miktarda da tip V, IX ve XI bulunur. Proteoglikanlar glikozaminoglikan (GAG) ve proteinin bağlanmasıyla oluşurlar ve kollojen liflerin arasını doldururlar. Matriks içinde bulunan proteoglikan ve su, kıkırdığın esnekliğini belirler.

Kıkırdaktaki glikozaminoglikanlar; HA, dermatan sülfat, kondroitin sülfat ve keratan sülfattır (Doral ve ark 2007). Proteoglikanlar HA molekülleriyle birleşerek proteoglikan kümelerini oluştururlar. Bunlar yaklaşık 4 µm uzunluğunda olup, kollojen liflerle etkileşirler.

Matriksin bir kısmını da kondronektin oluşturur. Kondronektin tip II kollojene ve glikozaminoglikanlara bağlanır. Glikoprotein yapıdadır. Matriks kollojenden fakir, GAG'dan zengindir (Chakrabarti ve Park 1980).

*Kondrosit:* Kıkırdak hücrelerine kondrosit denir. Kondrositler lakuna denilen, matriks içinde bulunan çukurlarda bulunurlar. Genç hücreler oval şekillidirler. İç kısımlarda ise yuvarlaklaşırlar. 8 parçaya kadar bölünerek 'izogen gruplar' oluştururlar (Şekil 1.6). Kondrositler ise matriks moleküllerini yıkıp, yeniden sentezlerler. Tip II kollojen sentezinden de sorumludurlar. Anabolik ve katabolik etkiler net olarak bilinmemekle birlikte, interlökin-1 (IL-1) katabolik etkileri, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü-β (IGF-β) anabolik etkileri indüklerler (Pelletier 1998).



Şekil 1.6. Hyalin kıkırdak hücresi ve izogen grup (www.klavyetor.blogspot.com.tr).

## **1.2. Diz Eklemi Hastalıkları**

Diz eklemi, yeri itibariyle vücudun travmaya en açık ve en çok yük binen eklemlerinden biridir. Dolayısıyla birçok hastalığı mevcuttur. Bu hastalıklar en sık dejenerasyon veya travma zemininde gelişirler. Bu hastalıkların bir kısmında intraartiküler non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) enjeksiyonundan yararlanılmaktadır.

### **1.2.1. Osteoartrit**

Osteoartrit (OA) daha sık olarak 50 yaş üzerinde görülen, diz gibi yük taşıyan eklemlerde ilerleyici kıkırdak yıkımıyla giden kronik dejeneratif bir hastalıktır (McCarty 1985). Primer ve sekonder olmak üzere iki tipi mevcuttur. Primer osteoartrit herediter zeminde gelişirken, sekonder osteoartrit travma ya da mevcut eklem hastalığına bağlı olarak gelişir. Yaş, cinsiyet, obezite, osteoporoz, travma, genetik faktörler, mesleki zorlama ve sigara gibi birçok risk faktörü mevcuttur (Dennisson ve Cooper 2003).

OA aslında kıkırdak, sinovyal doku, ligamentler ve kapsül gibi eklem elemanlarının tamamını etkiler. Fakat asıl değişiklikler başta eklem kıkırdağının kaybı olmak üzere, osteofit oluşumu ve subkondral kemiğin yeniden şekillenmesini içermektedir (Henry ve Mankin 2001). OA tanısı fizik muayene ve radyoloji ile konulmaktadır. Tedavide ise hazırlayıcı faktörlerin düzeltilmesiyle başlanıp cerrahiye gidebilen algoritması mevcuttur. OA tedavisinde eklem içi HA enjeksiyonunda yeri vardır. HA, sinovyal sıvıda mevcuttur ve kıkırdak yüzeyde kaygan hareketi (lubrikasyon) sağlayarak sürtünmeyi azaltır. OA'da intraartiküler HA enjeksiyonun amacı, azalan HA'yı yerine koyma böylece mikro ve makrohemostazı sağlamaktır. Gonartrozda ağrının giderilmesi için de NSAİİ kullanılabilir (Balazs ve Denlinger 1993).

### **1.2.2. Menisküs Yırtıkları**

Diz eklemine en fazla hasar gören yapılarından biridir. Medial taraf yırtıkları lateralden daha fazla görülmektedir. Yırtıklar sık olarak arka boynuzla ilişkilidir ve şiddetli ağrı oluştururlar. Gençlerde ciddi rotasyonel travmalar sonrası oluşurken, yaşlılarda mevcut dejenerasyon olmuş menisküslerde meydana gelir. Tanı; öykü, fizik muayene ve radyoloji ile konur. Yırtıklar longitudinal, horizontal, radial ve oblik olmasına göre sınıflandırılır (Tasker ve Ostlere 1995). Tedavi medikal veya cerrahi olabilir. Menisküs cerrahileri genellikle günübirlik cerrahilerdir. Bunun için yapılan

girişimin başarısı, erken ayağa kalkma ve ağrının etkin şekilde tedavisine bağlıdır. Ameliyat sonrası ağrı tedavisi için intraartiküler NSAİİ, opioidler ve lokal anestezipler (LA) kullanılabilir (Van Lancker 1999).

### **1.2.3. Bağ Yaralanmaları**

Bağ yaralanmaları en sık spor aktivite olmak üzere, trafik kazaları düşme veya aşırı gerilmeye bağlı olarak oluşmaktadır. En sık hasar gören bağlar; ön çapraz bağ ve iç yan bağdır. Tanı fizik muayene ve radyoloji ile konur. Tedavide ise cerrahi ya da konservatif tedavi yapılır. Bağ yaralanmalarında da menisküs cerrahisinde olduğu gibi postoperatif ağrı tedavisi önem kazanmaktadır. Ameliyat sonrası erken dönemde ağrının giderilmesi ile erken mobilizasyon ve kısa hastanede kalış süresi sağlanmaktadır. Bu amaçla NSAİİ, lokal anestezipler ve opioidlerin intraartiküler enjeksiyonları kullanılan yöntemler arasındadır (Aydın 1999).

## **1.3. İnflamasyon**

### **1.3.1. İnflamasyonun Genel Özellikleri**

Travma, mikroorganizma, ısı, kimyasal maddeler gibi sebeplerle yaralanan dokudan çeşitli mediatörlerin salınımıyla meydana gelen organizmanın koruyucu yanıt kompleksine inflamasyon denir. İnflamasyon; vasküler, humoral ve hücrel olayları içeren doku yanıtıdır.

İnflamasyonun beş temel özelliği vardır:

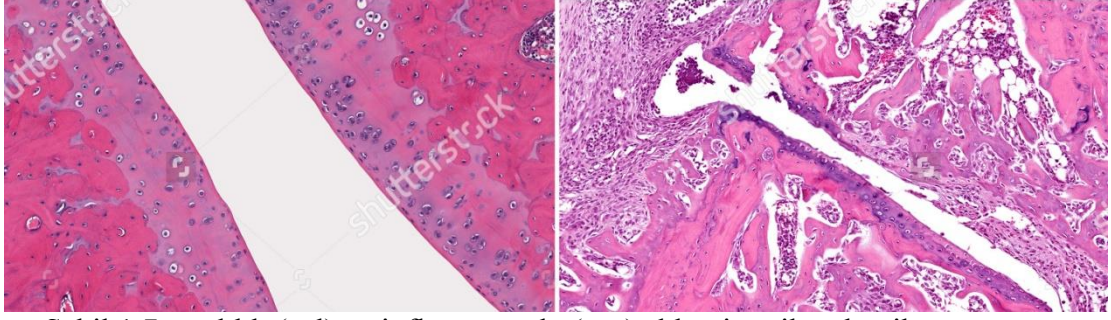
1. Lokal kan akımında vazodilatasyona bağlı artış
2. Kapiller geçirgenliğin artışı
3. Damlardan sızan fibrinojene bağlı olarak, intertisyel alandaki sıvının pıhtılaşması
4. Lökositlerin dokuya göçü
5. Hücrelerin şişmesi (Yıldırım 2001).

Akut ve kronik olmak üzere iki tip inflamasyon vardır:

Akut inflamasyon; hasara karşı gelişen ani ve kısa süreli (dakikalar veya saatler içinde) yanıtıdır. Vasküler yapıdaki değişiklikler ve lökositlerin hasarlı bölgeye göçü, burada birikimi akut inflamasyonun iki temel özelliğidir (Şekil 1.7).

Kronik inflamasyon; daha uzun, haftalar hatta yıllarca sürebilen inflamasyondur. Mononükleer hücre infiltrasyonu, doku destrüksiyonu ve yeni damar proliferasyonu, fibrozis ile beraberdir (Cotran 2000).





Şekil 1.7. sağlıklı (sol) ve inflamasyonlu (sağ) eklem mikroskopik görüntüsü (www.shutterstock.com).

### 1.3.2. İnflamatuvar Hücreler

İnflamasyonun hem akut hem kronik fazında çeşitli hücreler rol almaktadır. Akut fazda nötrofiller başta olmak üzere lökositler etkili iken, kronik fazda mononükleer hücreler (makrofaj, plazmosit, lenfosit) etkindir (Şekil 1.8).

*Lökositler:* Vücut savunma sisteminin önemli parçalarıdır. Lökositlerin % 62'sini nötrofiller, % 30'unu lenfositler, % 5'ini monositler, % 2'sini eozinofiller ve % 1'lik kısmını da bazofiller oluşturur. Nötrofiller akut inflamasyonun erken döneminde en etkili hücrelerdir. Bunun sebebi sayısal üstünlükleri ve kemokinlere hızlı yanıt vermeleridir. Akut inflamasyonda ilk 6-24 saat içinde en baskın hücrelerdir. 24-48 saatten itibaren yerlerini monositlere bırakırlar. Ömürleri 24-48 saat civarındadır. Nötrofillerin sitoplazmalarında iki tür granül bulunur:

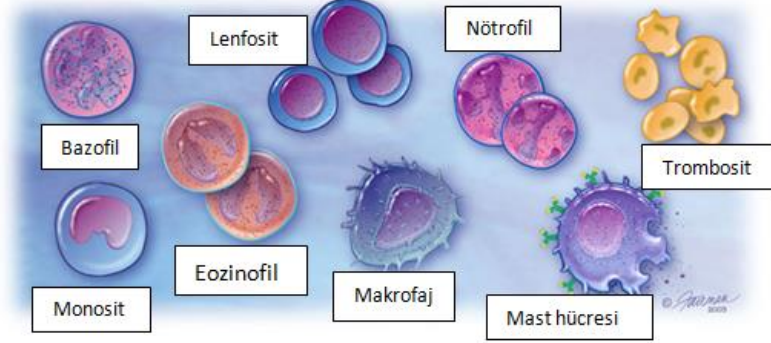
- a) Lizozom olan azurofilik granüller
- b) Lizozim, laktoferrin, alkalın fosfataz, kollojenaz içeren spesifik granüller.

*Lenfositler:* Dolaşımdaki lökositlerin %30'unu oluşturur. Yuvarlak çekirdekli, küçük sitoplazmalı ve az organelli hücrelerdir. Lenfositler T ve B grubu olarak ikiye ayrılır. T ve B lenfositler aynı sitolojik yapıya sahiptirler. Lenfositler ya fonksiyonel olarak ya da yüzey antijenlerine bağlanan işaretli antikorlar aracılığı ile sitokimyasal olarak ayırt edilebilirler. Lenfositler çok sayıda bakteri ve virüsün sebep olduğu hastalıklarda görev aldıkları gibi, otoimmün hastalıklarda da rol alırlar. Dokularda kronik inflamasyonda ve akut inflamasyonun ileri evrelerinde baskın hücrelerdir.

*Monositler:* Lökositlerin yaklaşık %5'lik kısmını oluştururlar. Kan dolaşımından dokulara geçişle birlikte makrofaj ismini alırlar. Bağ dokuda yaygın olarak bulunurlar. Karaciğerde Kupffer hücreleri, dalakta ve lenf bezlerinde Sinüs histiyositleri, merkezi sinir sisteminde Mikroglia hücreleri ve akciğerde Alveoler makrofajlar bulunmaktadır. Makrofajlar fagositoz ve pinositoz yaparak ölü doku ve mikropları yok eder. T lenfositlere antijenleri sunar ve gelen sinyallere yanıt vererek

hücrel bağışıklık mekanizmasını oluştururlar. İnflamasyon mediatörlerinin salınmasından ve doku onarımından da sorumludurlar.

*Eozinofiller:* Allerjik reaksiyonlarda ve paraziter enfeksiyonlarda yer alan hücrelerdir. Eozinofilik granüller ciddi nekroz oluşturabilen proteinler içermektedir (Yalçın ve Ozoran 2014).



Şekil 1.8. İnflamatuar hücreler (www.gluegrant.org).

*Bazofiller:* Dolaşımdaki lökositlerin %1'ini oluşturur. Doku bazofilleri mast hücreleri olarak adlandırılır ve sayıca daha fazladır. Granüller histamin, heparin ve çeşitli inflamasyon mediyatörleri içermektedir. Bazofil/mast hücreleri Ig E için hücre yüzey reseptörlerine sahiptirler ve bu sayede atopik (tip I) immün reaksiyonlarda yer alırlar.

### 1.3.3. İnflamasyon Sınıflaması

#### Akut inflamasyon

Akut inflamasyon temel olarak, vasküler değişiklikler ve hücrel olaylar olmak üzere iki bileşenden oluşur.

*Vasküler değişiklikler;* damar çapında meydana gelen değişiklikler (vazodilatasyon), inflamasyon bölgesindeki kan miktarını artırırken, damar duvarında meydana gelen değişiklikler (permabilite artışı) plazma proteinlerinin dolaşımı terk etmesini sağlar. Buna ek olarak endotel hücreleri aktive olur, lökositler inflamasyon bölgesine göç ederler ve yapışkanlıkları (adezyon) artar. Vazodilatasyon ısısı ve kızarıklık artışına neden olurken, permabilite artışı ödeme sonuçlanır.

*Hücrel olaylar;* lökositler dolaşımdan inflamasyon bölgesine göç eder ve aktive olurlar. Bu durum inflamasyonun zararlı uyarılarının ortadan kalkmasını

sağlar. Akut inflamasyonda hücrel olaylardan nötrofiller sorumludur (Yalçın ve Ozoran 2014). Akut inflamasyonda lökositlerin fonksiyonları:

- 1) Marjinyasyon ve yuvarlanma: İnflamasyon durumunda kan akımının yavaşlamasıyla birlikte lökositler, kan akımı merkezinden endotele doğru yuvarlanırlar. Endotel yüzeyine sıralanırlar. Bu duruma marjinyasyon adı verilir.
- 2) Adezyon: Lökositlerin yuvarlanarak endotel yüzeyine sıkıca yapışmasına adezyon denilir.
- 3) Emigrasyon: Endotele yapışan lökositler, yalancı ayaklarını (psödopot) endotel aralıklarından uzatarak ekstravasküler alana geçerler.
- 4) Fagositoz ve damariçi yıkım: Fagositoz, artiküllerin tanınması, lökosite bağlanması, lökosit içine alınması ve öldürülüp, parçalanmasını içerir.
- 5) Lökosit ürünlerinin hücre dışı salınımı (Bienvenu 1995).

Akut inflamasyonun klasik beşlokal işareti mevcuttur; vazodilatasyona bağlı sıcaklık artışı ve kızarıklık, damar geçirgenlik artışına bağlı şişlik, mediyatörlerin salınımına bağlı ağrı ve fonksiyon kaybı. Bunlar inflamasyona bağlı gelişen fizyolojik olayların klinik yansımalarıdır.

Akut inflamasyon üç şekilde sonuçlanabilir:

- İnflamasyonlu sıvının uzaklaştırılması ve normal dokunun yeniden yapılanması (rezolüsyon)
- Kronik inflamasyona geçiş
- Hasar sonrası nedbeleşme (skatrizasyon).

### **Kronik İnflamasyon**

Kronik inflamasyon; akut inflamasyonun haftalar hatta aylarca uzamasıyla ortaya çıkan, doku hasarı ve iyileşmesinin aynı anda görüldüğü inflamasyondur. Akut inflamasyondan farklı reaksiyonlar görülür:

- Mononükleer infiltrasyon (makrofaj, lenfosit, plazma hücreleri)
- İnflamatuvar hücrelerin sebep olduğu doku yıkımı
- Damar proliferasyonu ( anjiogenez) ve fibrozis

Kronik inflamasyon; esas olarak doku hasarı, inatçı inflamasyon, onarım ve immün sistem yanıtıyla karakterizedir. Temel olarak makrofajların rol aldığı, fibrozisin eşlik ettiği hücre infiltrasyonları vardır. Özellikle inatçı enfeksiyonlarda, aşırı duyarlılık hastalıkları (otoimmün, alerjik hastalıklar), toksik maddelere uzun süre maruz kalma gibi durumlarda gelişebilmektedir.

Lenfosit ve makrofajların ürettiği sitokinler tarafından gerçekleşir. Bu hücrelerin birbirleriyle etkileşimlerinden dolayı daha uzun süren ve daha kuvvetli bir inflamatuvar yanıt söz konusudur (Yalçın ve Ozoran 2014)

## **1.4. İntraartiküler Enjeksiyon**

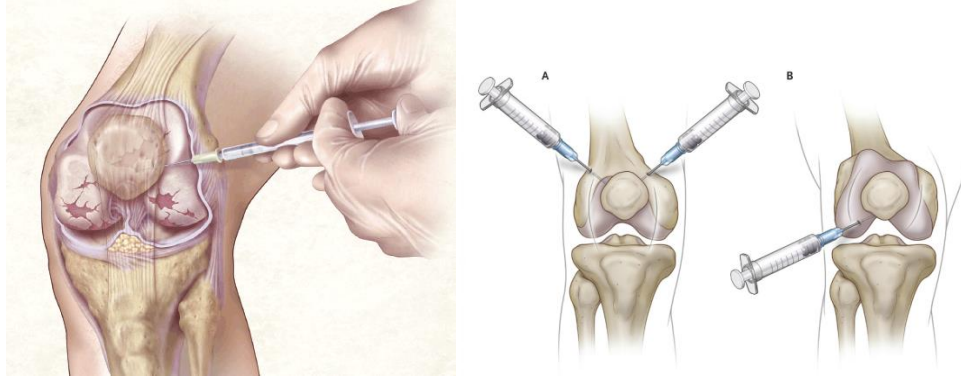
### **1.4.1. İntraartiküler Enjeksiyon Uygulamaları**

#### **İntraartiküler enjeksiyon endikasyonları**

Eklem içi enjeksiyonlar, ağrı, azalmış morbidite ve diğer tedavi ajanlarına destek olarak yapılmaktadır. Osteoartrit (OA) ve gut gibi nonenfeksiyöz artritlerde, viskosuplementasyon (viskoelastik madde enjeksiyonu) terapisi, ortopedik diz cerrahilerinde, özellikle artroskopik cerrahilerde, postoperatif ağrı tedavisi amacıyla intraartiküler enjeksiyon yapılmaktadır (Denti ve ark 1997).

#### **İntraartiküler enjeksiyon teknikleri**

İntraartiküler enjeksiyonda patella baz alınarak laterali, mediali ve süperioru işaretlenir. Üç yaklaşımda kullanılabilir ancak en sık superolateral yaklaşım kullanılmaktadır (Şekil 1.9). Superolateral yaklaşım anterior ve superomedial yaklaşımlara göre, suprapatellar keseye girme açısından daha kolay ve güvenilir bir yöntemdir (Scumacher 2005). Bu yaklaşımda hasta supin pozisyona alınır. Diz altına ince destek konulup ekstensiyona getirilir. Başparmakla patellanın üstüne basılarak sabitlenir. İğne, patellanın supralateralinden batırılıp merkeze, mediale ve posteriora doğru ilerletilip diz eklemine girilir ( Lockman 2006).



Şekil 1.9. İntraartiküler enjeksiyonda lateral yaklaşım (www.rheumatologynetwork.com).

### **İntraartiküler enjeksiyonun kontrendikasyonları ve komplikasyonları**

Her girişimsel işlemde olduğu gibi intraartiküler enjeksiyonun da kontrendike olduğu durumlar mevcuttur. Giriş yerinde enfeksiyon, ilaç allerjileri, kopma riski yüksek olan tendon bölgeleri bu girişimler için kesin kontrendikasyonlardır.

İntraartiküler enjeksiyonda çeşitli komplikasyonlar da görülebilmektedir. Enfeksiyon, tendon rüptürü, sinir atrofisi veya nekrozu ve yapılan ilaca bağlı istenmeyen etkiler bunlardan bazılarıdır.

#### **1.4.2. İntraartiküler Uygulanan İlaçlar**

Tedavi ve analjezi amaçlı intraartiküler çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. En sık olarak LA'lar ve opioidler kullanılsa da NSAİİ, kortikosteroidler,  $\alpha$  adrenerjik agonistler, dissosiyatif anestezipler gibi birçok ilaç kullanılmaktadır (Gentili ve ark 1996).

#### **Lokal anestezipler**

LA'lar zayıf baz yapıdaki aromatik aminlerdir. LA, uygun konsantrasyonda sinir lifi ile temas ettiklerinde uyarı iletimini geri dönüşümlü olarak bloke ederler. Temel olarak ağrının periferden santrale geçişini engellerler. İyonize olmayan formlarıyla membranı geçip, hücre içinde iyonize forma dönüşür. LA'lar membranda bulunan voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek hücre içine olan sodyum akışını azaltırlar. Böylece aksiyon potansiyelinin hızını ve amplitüdünü düşürerek impuls iletim hızını yavaşlatırlar. Tüm sinir lifi tiplerini etkilemelerine rağmen, ince, miyelinsiz liflerde daha çabuk ve daha düşük konsantrasyonlarda etkili olurlar (Kayaalp 2002).

LA'lar periferik sinirlerin etrafına enjekte edildiklerinde sinir kılıflarını geçerek aksonu etkilerler. Bu sebeple LA'ların periferik sinirlerdeki etki başlangıcı daha uzundur. Medulla spinaliste ise kılıf olmadığı için etki hızlı başlar. LA'ların etki başlama süreleri birçok faktörden etkilenir:

- a) pKa (lokal anesteziğin gücü): pKa fizyolojik pH'ya ne kadar yakınsa etki o kadar hızlı başlar.
- b) Ortamın ve lokal anesteziğin pH'sı: Fizyolojik pH'ya ne kadar yakınsa etki başlangıcı o kadar hızlı olur.
- c) Karbondioksit (CO<sub>2</sub>) veya bikarbonat ilavesi: Ortam pH'sını değiştirir. Asidik ortamda etki geç başlar.
- d) Yüksek doz/konsantrasyon oranı
- e) Kısa ve uzun etkili LA kombinasyonları (Daniel ve ark 2012).

LA'lar ester ve amid olmak üzere ikiye ayrılırlar. Ester yapıllar (kokain, prokain, tetrakain vs.) plazma kolinesterazı tarafından hidrolize edilirken, amid yapıllar (lidokain, prilokain, bupivakain vs.) karaciğerde N-dealkilasyon ile hidroliz edilirler.

LA'ların bazı yan etkileri mevcuttur. Bunlar; allerjik reaksiyonlar, lokal ve sistemik toksik etkiler.

Allerjik reaksiyonlar, hafif cilt lezyonlarından anaflaktik şoka kadar ilerleyebilir. Ester yapıllı LA'larda, paraamino-benzoik asite bağlı olarak daha sık görülmektedir. Meydana gelen allerjik reaksiyonlar dozdan bağımsızdır.

Lokal uygulamada, çok yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında geri dönüşümsüz sinir hasarına sebep olabilmektedirler.

Sistemik toksisite de ise en sık santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem bulguları görülmektedir. Sinir sisteminde dil ve dudakta uyuşma ile başlayıp, konvülsiyon, bilinç kaybına kadar giden semptomlar oluşur. Kardiyovasküler sistemde taşikardi, hipertansiyon ile başlayıp ilerleyen dönemde bradikardi, hipotansiyon ve kardiyak arrest görülebilir. Sistemik LA toksisitesine birçok faktör sebep olabilir. En önemlisi yüksek dozdur. Bu nedenle toksisiteye sebep olmamak

için LA'nın uygulanacağı yol (İV, infiltrasyon gibi) ve hastanın vücut ağırlığı göz önüne alınarak doz hesabı yapılmalıdır.

Uygulama yerine ve şekline göre dört yoldan uygulanabilirler: Yüzeysel anestezi, infiltrasyon anestezisi, bölgesel sinir bloğu ve spinal anestezi. İntraartiküler uygulama ise daha çok ortopedik cerrahilerde posoperatif ağrı tedavisi için kullanılmaktadır. Sadece operasyon bölgesine uygulanıyor olması, kolay uygulanabilmesi, kullanılan ilaca bağlı olarak uzun süreli etki sağlayabilmesi, sistemik uygulamaya göre daha güvenilir olması intraartiküler uygulamayı daha avantajlı kılmaktadır (Møiniche ve ark 1999).

### **İntraartiküler uygulanabilen LA'lar**

*Lidokain:* Amid yapılı olmasına rağmen karaciğerde parçalanır. Orta etki süreli bir LA'dır. Lokal anestetik etki 3-5 dakikada (dk) başlar, 10-15 dk'da maksimuma ulaşır. En kısa etkili amid yapılı lokal anestetiklerden birisidir. Yüzeysel anestezi, infiltrasyon anestezisi ve bölgesel blok şekilleri için kullanılabilir. Kronik ağrıda en sık kullanılan LA'dır.

Lidokainin %2 ve %10'luk konsantrasyonda, 2-5-10 ml olan formları mevcuttur. İnfiltrasyon anestezisinde (mukoza, cilt altı derin dokular) en yüksek dozlar uygulanabilmektedir. Ortopedik cerrahide, ameliyat sonrası ağrı tedavisinde intraartiküler olarak tek başına veya diğer ilaçlarla kombine şekilde kullanılabilir.

*Bupivakain:* Lokal anestetik etkisi lidokain ile kıyaslandığından dört kat daha güçlüdür. En uzun etkili lokal anestetiklerden biridir. Miyokardın sodyum kanallarına yüksek afinitesi vardır. Miyosit sitoplazmasında yer alan mitokondrilerdeki yağ asitlerinin taşınmasını bozar ve uzun süreli blok oluşturur.

Bupivakain yüzeysel anestezide kullanılmaz. İnfiltrasyon anestezisi ve bölgesel blokda kullanılır. Lokal anestetikler içinde motor iletimi en az bozan ilaçtır. Uzun etkili olması nedeniyle infiltrasyon (eklem içi) ve bölgesel sinir bloklarında en çok tercih edilen ajanlardan biridir. Özellikle artroskopik cerrahilerde intraartiküler olarak uygulanabilmektedir. Bupivakain eklem içine %0.25 ve %0.5'lik konsantrasyonları şeklinde ve 10-40 ml hacimde uygulanabilmektedir. Fakat bununla ilgili kesin bir hacim ve doz aralığı bulunmamaktadır. Kardiyovasküler ve santral

sinir sistemi için toksik bir ajan olmasından dolayı intraartiküler uygulama ile bu etkiler daha nadir görülmektedir ( Talu ve ark 2002).

*Prilokain:* Etki gücü ve metabolizması açısından lidokaine benzer. Fakat etkisi daha geç başlar, daha uzun sürer. Akciğerlerin prilokaine karşı doku affinitesi yüksektir. Methemoglobinemi yapabilmesi nedeniyle çok sık kullanılmaz. İnfiltrasyon anestezisi ve spinal anestezide kullanılır (Kayaalp 2002).

Prilokain de intraartiküler olarak analjezi amaçlı kullanılabilir. %0,5'lik konsantrasyonda ve 20 ml hacimde, diğer analjezikler veya adrenaline beraber uygulanabilir.

*Levobupivakain:* Amid grubu lokal anesteziiklerdendir. Etki süresi doza bağımlıdır. Vazokonstriktör etkisinin fazla olması duyu bloğunun uzun sürmesini sağlar. Bu sayede santral sinir sistemi toksisitesi bupivakainden daha azdır (Foster ve Markham 2000).

İntraartiküler uygulama cerrahi sonrası ağrı kontrolünde kullanılmaktadır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda levobupivakainin %0,25 ve %0,5 konsantrasyonları 10-20 ml volümde, tek başına veya opioidlerle birlikte kullanılmaktadır. Fakat standart bir doz ve hacim aralığı bulunmamaktadır ( Jacobson ve ark 2006).

## **Opioidler**

Opioidler etkilerini başta beyin ve omurilik olmak üzere vücudun çeşitli bölgelerindeki kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak gösterirler. Mü (m), kappa (k), delta (d) ve sigma (s) olarak adlandırılan bu reseptörler, G proteinleriyle etkileşirler (Tablo 1.1). Opioid reseptörlerin aktive olmasıyla, ağrı iletimini sağlayan nöronlardan presinaptik salınım inhibe olurken asetilkolin gibi eksitatör nörotransmitterlere de postsinaptik yanıt inhibe olur.



Tablo 1.1. Opioid reseptörleri ve klinik etkileri.

Reseptör	Klinik etki	Agonist
m	Supraspinal analjezi m <sub>1</sub> Solunum depresyonu m <sub>2</sub> Kas rijiditesi Fiziksel bağımlılık	Morfin Met-enkefalin Beta-endorfin
k	Solunum depresyonu Spinal analjezi Sedasyon	Morfin Nalbufin Butorfanol Dinorfin
d	Analjezi Davranışsal ve solunumsal Epileptojenik	Leu-enkefalin B-endorfin
s	Disfori Halusinasyon Solunum stimülasyonu	Pentazosin Nalorfin Ketamin

Opioid reseptörlere endojen opioidler (endorfin, enkefalin, dinorfinler) bağlanırlar. Aslında opioid ilaçlar da bu endojen bileşikler taklit ederek etki gösterirler (Butter ve ark 2015). Opioidler çeşitli şekillerde uygulanabilirler; İM, İV, sublingual, rektal, inhaler, epidural, intratekal, intranasal, transdermal ve intraartiküler gibi. İntraartiküler uygulamada opioidler, inflame olmuş dokudaki nosiseptör sinir uçlarına etki ederler. Bu yol hem yeterli analjezi sağlar hemde ucuz ve güvenilirdir (Miller 1992).

### **İntraartiküler uygulanan opioidler**

*Morfin:* Opioidler içinde en güçlü ve en ucuz olanlardan biridir. İntravenöz uygulamayı takiben 1-2 dk'da etki başlar, 10-20 dk'da en üst düzeye çıkar. Subkutan veya İM uygulandığında ise yaklaşık 20 dk'da analjezik etki başlarken, 45-90 dk'da maksimuma ulaşır.

Morfinin iki metaboliti mevcuttur. Büyük kısmı morfin-3-glukronata dönüşürken az kısmı da morfin-6-glukronata dönüşür. Metabolitler böbreklerden atılır ve glukronat konjugatları şeklinde bulunurlar.

En önemli yan etkisi hipotansiyon ve solunum depresyonudur. Özellikle akut zehirlenme durumunda düzensiz solunum ortaya çıkar. Bu durum morfinin, solunum merkezinin CO<sub>2</sub> duyarlılığını azaltmasına bağlıdır. Bu nedenle en sık kullanım yeri olan ameliyat sonrası ağrı tedavisinde doz ayarlaması dikkatli yapılmalıdır. Ağrıyı büyük oranda azaltacağı için ameliyat sonrası komplikasyonların takip edilmesini olumsuz şekilde etkiler. Örneğin; öksürük etkinliğini azaltır ve solunumu etkileyerek pnömoni olasılığını artırır (Kayaalp 2002).

İntraartiküler morfin uygulamasında etki daha geç başlayıp daha uzun sürer. Bu durum morfinin yağda çözünürlüğü düşük ve uygulama yerinde dolaşımın daha az olmasına bağlıdır. Bu uygulamada sağlanan analjezi, morfinin inflamasyonlu dokudaki reseptörleri üzerinden olduğu için sistemik yan etkilerden de uzaklaşmış olunur (Stein ve ark 1991). Yapılan çalışmalarda intraartiküler uygulanan morfinin yan etkisi bildirilmemiştir. Sistemik uygulamaya kıyasla çok daha az doz yeterlidir. Analjezik etkide de aynı doz intraartiküler morfin intravenöz morfine göre daha etkili bulunmuştur. İntraartiküler morfin 1mg, 5mg ve 10 mg arasında, hacim ise 20-30 ml arasında kullanılmaktadır. Standart bir doz ve hacim aralığı yoktur (Khoury ve ark 1992).

*Fentanil:* Yağda çözünürlüğü yüksek olan sentetik opioidlerdendir. İV uygulamadan sonra etki süresi 30 dakikadır. Eliminasyon yarı ömrü 2-7 dk'dır. Karaciğerde metabolize olup idrarla atılır.

Ağrıya olan etkisi seçicidir ve ağrıya toleransı arttırır. Hipotansiyon, bradikardi, solunum depresyonu, toraks kaslarında rijidite önemli yan etkileridir. Pulmoner rezistansta artış, bulantı, kusma, kabızlık, idrar retansiyonu diğer bazı yan etkilerdir. İV yüksek dozlarda (50-100 mcg/kg) verildiğinde biliç kaybı oluşturur. Ameliyat sonrası ağrının tedavisinde parantal kullanılan opioidlerin sistemik yan etkilerinden dolayı lokal kullanımları tercih edilmeye başlanmıştır. İntraartiküler kullanım bunlardan biridir. Morfin gibi intaartiküler uygulamalarda sistemik yan etkiler en aza iner (Kayhan 1997). İntraartiküler olarak, 50-100 mcg'lık dozlar

kullanılmaktadır. Daha çok tek başına değil, bir LA ve steroid ile beraber kullanılmaktadır (Scafer ve Imai 1994).

### **Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)**

NSAİİ'lerin analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkileri mevcuttur. Dokuda meydana gelen ağrı mediyatörlerinin (histamin, serotonin, bradikinin) bir kısmı direk sinir ucunu uyarır. Bir kısmı ise sinir ucunun duyarlılığını artırarak hiperaljeziye neden olur. Hiperaleziye sebep olan bu mediyatörler prostoglandin ve prostosiklinlerdir. NSAİİ, siklooksijenaz (COX1/COX2) enzimini bloke ederek araşidonik asitten prostoglandin ve diğer eikozanoidlerin oluşumunu engeller (Şekil 1.10). COX1 üretildiği hücrede sentezlenir vefizyolojik uyarılarla aktive olur. Trombositler, damar endoteli, böbrek ve mide mukozası gibi birçok hücrede bulunur. COX2 ise inflamatuvar uyarıyla aktive olur. Dolayısıyla inflamatuvar hücrelerde ve makrofajlarda bulunur.

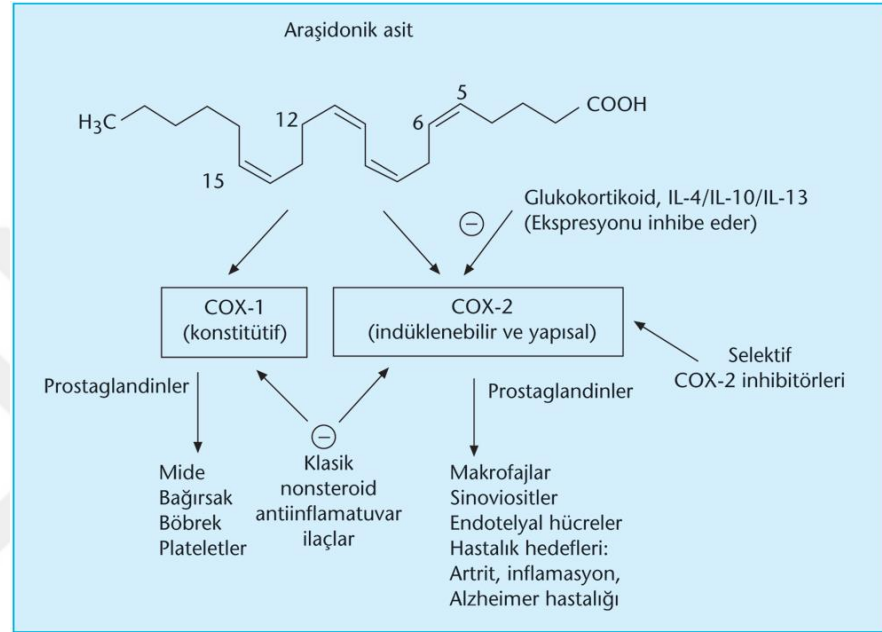
Antiinflamatuvar etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak antiinflamatuvar ve analjezik etkiyi gösteren konsantrasyonları arasında lineer bir ilişki görülmüştür. Bu durum NSAİİ'nin analjezik etkilerinin antiinflamatuvar etkilerinin sonucu olduğunu destekler.

NSAİİ'ler dokuz gruba ayrılırlar:

1. Salisilatlar
2. Para-aminofenol türevleri
3. Pirazolon türevleri
4. Fenilasetik asit türevleri
5. Profenler
6. Fenamik asit türevleri
7. İndolasetik asit türevleri
8. Oksikamlar
9. COX2 inhibitörleri

Para-aminofenol türevleri dışında hepsinin antiinflamatuvar etkileri mevcuttur (Kayaalp ve Melli 2002).

NSAİİ'nin çeşitli uygulama yolları vardır. İntraartiküler uygulama bunlardan biridir. Yapılan çalışmalarda intraartiküler uygulamada daha az sistemik yan etki olduğu gösterilmiştir. Özellikle, diz cerrahisinde postoperatif ağrı tedavisinde ve osteoartritte inflamasyonu engellemek amacıyla kullanılmaktadır (Uthman 2003).



Şekil 1.10. Araşidonik asit metabolizması (www.ichastalıklarıdergisi.org)

**Ketorolak:** İndolasetik asit türevidir ve analjezik etkisi güçlüdür. Özellikle ortopedik cerrahide ameliyat sonrası ağrı tedavisinde, renal kolikde, dental ağrı ve kanser ağrılarında kullanılmaktadır. Yan etkileri nedeniyle beş günden uzun kullanımı önerilmemektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda cerrahi sonrası ağrının giderilmesinde morfin kadar etkili bulunmuşken, bazı çalışmalarda da morfin analjezisine çok katkısı gösterilememiştir. Yapılan çalışmalarda, ketorolak intraartiküler uygulandığında kıkırdağa herhangi bir olumsuz etkisi gösterilmemiştir (Riggin ve ark 2014).

**Lornoksikam:** Oksikam türevi non-steroid antiinflamatuvar bir ajandır. COX1 ve COX2 enzimlerini inhibe ederek etki gösterir. Ameliyat sonrası ağrı tedavisinde, kronik romatizmal hastalıklarda, osteoartrit gibi dejeneratif hastalıkların alevlenme döneminde kullanılabilir. Lornoksikamın intraartiküler standart bir doz

uygulamsı yoktur fakat çalışmalarda 8 mg, 20 ml kadar enjeksiyon yapılmaktadır. İntraartiküler olarak da analjezi amaçlı kullanıldığında bupivakainden daha iyi analjezi sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Eren ve ark 2008).

*Tenoksikam:* Oksikam türevi bir analjeziktir ve etki gücü açısından piroksikama benzer. Eliminasyon yarı ömrü 60-75 saattir. COX1ve COX2'yi aynı oranda inhibe eder. Hem enteral hem parenteral uygulanır. Dejeneratif ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Tenoksikam intraartiküler olarak 20 mg dozunda 20-40 ml hacimde uygulanabilmektedir. Ancak standard bir doz aralığı yoktur. İntraartiküler uygulama cerrahi sonrası analjezi amacıyla kullanılmaktadır. Tenoksikamın sinovyal sıvıya geçişi iyidir, bu nedenle iyi analjezi sağlar (Alan ve ark 2004).

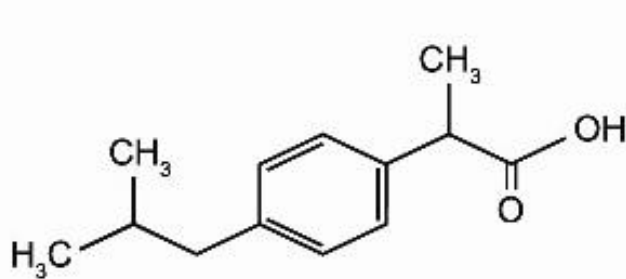
## 1.5. İbuprofen

### 1.5.1. İbuprofenin Tarihçesi

İbuprofen fenilpropionik asit türevi bir NSAİİ'dir. NSAİİ'in temeli 3500 yıl öncesine dayanmaktadır ve Hipokrat'ın söğüt kabuğundan elde ettiği ekstratdan elde edilmiştir. İbuprofen ise 1961 yılında aspirinden daha güçlü bir ilaç bulma aşamasında üretilmiştir (Praveen ve Knaus 2008). Kapsül, damla, süspansiyon, çiğnenebilir tablet ve intravenöz formları mevcuttur.

İlacın lipofilik özellikleri intravenöz formunun oluşumunu güçleştirmiştir. Fakat yapılan son çalışmalarla, ibuprofenin intravenöz formu 2009 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde, 2015 yılında ise Türkiye'de ruhsatlandırılmıştır. Özellikle hafif ve orta şiddetteki ağrı tedavisinde kullanılmaktadır.

### 1.5.2. Kimyasal Yapısı



Şekil 1.11. İbuprofen kimyasal yapısı (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>).

İntravenöz ibuprofenin aktif bileşeni ( $\pm$ )-2-(*p*-isobutylphenyl) propionik asittir ve esansiyel bir aminoasit olan arjinin içermektedir (Şekil 1.11). Arjinin ibuprofen oranı 0,92: 1 şeklindedir. İbuprofen aseton ve etanom içinde çözünen bir ajandır. Suda ise çok az oranda çözülmemektedir. Dolayısıyla uygulama sırasında flebit oluşumunu önlemek için nihai konsantrasyonu 4 mg/ml veya daha az olmalıdır.

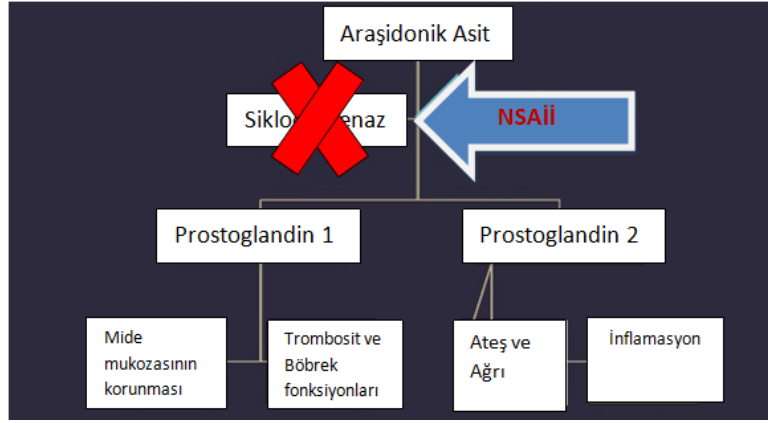
### 1.5.3. Etki Mekanizması

İbuprofen analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik olarak kullanılmaktadır. İbuprofen araşidonik asitin prostoglandin endoperoksidazlarına dönüşümünü hem COX1 hem COX2 enzimini geri dönüşümlü olarak inhibe ederek engeller. COX enzimleri arasında seçicilik yapmaz fakat COX1 üzerindeki inhibisyon etkisi daha fazladır.

COX1 ve COX2 enzimlerinin fonksiyonlarını birbirinden tamamen ayırmak mümkün değildir. Bu enzimlerin aktivitelerinin birleşimi terapötik etkiler ve yan etkilerden sorumludur. COX2 doku hasarına yanıt olarak oluşan büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımından sorumludur. COX1 ise birçok hücrede bulunmakla birlikte trombosit agregasyonu ve hemostaz gibi koruyucu etkilerden sorumludur.

NSAİİ hem periferik hem de santral etkileri sayesinde analjezik etkinlik gösterirler. Bu etki PGE<sub>2</sub> inhibisyonuna bağlı ortaya çıkar (Şekil 1.12). Periferik ağrılı uyarılarla birlikte spinal korddan prostoglandinleri oluşturmak üzere COX enzimleri salınır. Salınan prostoglandinler periferik sinir uçlarını uyararak ağrıya sebep olurlar. Dolayısıyla bu enzimlerin bloke edilmesi durumunda ağrılı yanıtı duyarlılık azalır.

Özellikle PGI<sub>2</sub> ve PGE<sub>2</sub> lökosit infiltrasyonu ve ödemi içine alan inflamasyon oluşumundan da sorumludur. NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etkisi de bu şekilde ortaya çıkmaktadır (Smyth ve FitzGerald 2009).



Şekil 1.12. İbuprofen etki mekanizması (www.slideshare.net)

İbuprofenin COX inhibisyonundan bağımsız analjezik ve antipiretik etkileri mevcuttur. Bunlar; ameliyat esnasında  $\beta$ -endorfin salımının güçlendirilmesi, G protein aracılı sinyal iletimi ile etkileşim, nosisepsiyonda görevli aminoasitlerin spinal salınımının önlenmesinin bloke edilmesi, nitrik oksit üretiminin downregülasyonu (Scott 2012).

#### 1.5.4. Endikasyonları

Önceleri ibuprofen sadece yenidoğanlarda patent duktus arteriosus tedavisinde kullanılmaktaydı. Şimdi ise oral formunun kullanım alanı çok genişlemiştir:

- Romatoid artrit ve osteoartritin semptomatik tedavisinde,
- Hafiften orta dereceye kadar olan ağrı tedavisinde,
- Dismenorede,
- Erişkinlerde ateş tedavisinde,
- Ankilozan spondilit, gut ve psöriyatik artritte,
- Perikarditteki inflamasyon, ateş ve ağrı tedavisinde,
- Ameliyat sonrası orta ve ağır dereceli ağrı tedavisinde, tek başına veya opioidlerle beraber (İV form ),
- Prematüre yenidoğanlarda patent duktus arteriosus tedavisinde,
- Koroner arter bypass greft cerrahisi dışında perioperatif, postoperatif ağrı tedavisinde.

### 1.5.5. Farmakodinamik Özellikler

Daha önce bahsedildiği gibi ibuprofen, ( $\pm$ )-2-(p-izobütilfenil) propionik asit türevi bir NSAİİ'dir. [-]R- ve [+]S- izomerlerinin rasemik karışımıdır. [+]S-izomeri klinik aktiviteden sorumludur. [-]R-izomeri ise aktif [+]S- şekline dönüşür. [-]R-izomerinin dolaşımında depolanmasıyla aktif ilaç düzeyleri korunur (Bookstaver 2010).

COX izoenzimleri her NSAİİ için farklı oranda seçicilik gösterir. Bu durum yan etki olasılığını belirler. COX1:COX2 inhibisyon oranı birin üstünde olan NSAİİ'lerin, birin altında olanlara göre daha fazla yan etki oluşturma olasılığı mevcuttur. COX1 inhibisyonu NSAİİ'lerin yan etkileriyle ilişkiliyken, COX2 inhibisyonu ise genellikle inflamasyonun engellenmesiyle ilişkilidir.

İbuprofen, COX enziminden bağımsız olarak nükleer faktör kappa B ve nötrofil aktivitesinin inhibisyonu ve inflamatuvar ödemin engellenmesini içeren sinyal transdüksiyon yolunu değiştirebilmektedir (Scott 2012).

### 1.5.6. Farmakokinetik Özellikler

İbuprofen barsaktan ve mideden %80 oranında emilir. En yüksek plazma düzeyine 1-2 saatte ulaşır. Karaciğerde metabolize olur. İki tane inaktif metaboliti mevcuttur; (+)-2-[4'-(2-hidroksi-2-metilpropil)fenil]propionik asit ve (+)-2-[4'-(2-karboksipropil)fenil]propionik asit. İnaktif metabolitlerine karaciğerde dönüştükten sonra idrarla atılır. İbuprofen >20 mg/ml'lik konsantrasyonlarda proteine %99'dan daha yüksek oranda bağlanmaktadır.

Oral biyoyararlanımı %100'e yakındır. İntravenöz dozlarda oral dozlarla yakın biyoyararlanıma sahiptir. Oral süspansiyonu veya solüsyonu serumda maksimum konsantrasyona (Cmax) 0,75-1,5 saat (Tmax) (maksimum konsantrasyona ulaşma süresi) içinde ulaşmaktadır. İbuprofen yarılanma ömrü 1,6-2,5 saattir. Yemeklerle beraber alındığında pik düzeyi 30 dk gecikir, %30 oranında daha düşük serum seviyesine ulaşır. İbuprofen alındıktan 24 saat sonra vücuttan tamamen atılır. İntravenöz ibuprofenin yarılanma ömrü yaklaşık 2 saat civarındadır. Sinovyal sıvıya yavaş geçer bu sebeple sinovyal sıvıdaki konsantrasyonları stabildir.

İntravenöz ibuprofen, oral uygulamaya göre daha yüksek maksimum konsantrasyon ile daha hızlı en yüksek konsantrasyona ulaşma zamanı (Tmax) sağlar (Smith ve Voss 2012).



### 1.5.7. Yan Etkiler

İbuprofenin yan etkileri sıklıkla hematolojik, üriner ve gastrointestinal sistemde görülmektedir. Diğer yan etkiler ise doğrudan COX inhibisyonu ile ilgili olmayan yan etkilerdir.

*Kardiyovasküler sistem:* Prostaglandin sentezi böbrek medulla ve korteksinde de olmaktadır. Bu durum kronik böbrek hastalığı olanlarda kan basıncı kontrolünde önem taşımaktadır. Özellikle yüksek dozlarda (2,4 gr/gün) ve uzun süreli NSAİİ kullanımı kalp atım hızını ve kan hacmini arttırabilmektedir. Arteriyel trombotik olaylarda (inme, miyokard enfarktüsü vs.) az da olsa risk artışına sebep olabilir. Düşük dozlarda ( $\leq 1,2$  gr/gün) bu risk görülmemektedir (Kawai ve ark 2005).

*Gastrointestinal (GİS) sistem:* Özellikle PGE<sub>2</sub>, GİS’de hücre koruyucu etkiye sahiptir. Dolayısıyla, NSAİİ kullanımına bağlı COX1 enziminin inhibe olmasıyla birlikte gastrointestinal kanama ve peptik ülser görülme sıklığında artış olabilmektedir.

Bir NSAİİ olan ibuprofen de hem COX1 hem de COX2 enzimini inhibe ettiği için dispepsi, yanma, hazımsızlık ve karın ağrısı gibi yan etkilere sebep olabilmektedir. Bu yan etkiler %25 oranında görülmektedir. Ayrıca artan dozlarla birlikte ülser, kanama, perforasyon da oluşabilmektedir. NSAİİ bağlı gelişen Gİ mukoza lezyonları ‘NSAİİ gastropatisi’ olarak adlandırılmaktadır.

*Üriner sistem:* PGE<sub>2</sub> ve prostosiklinlerin böbrekte vazodilatasyon yapıcı etkileri mevcuttur. Bu sayede glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ve renal kan akımında koruyucu etki yaparken renin salgılanmasında da azalmaya sebep olur. NSAİİ kullanımıyla birlikte bu etki ortadan kalkar ve renal perfüzyon bozulabilir. Bu durum hipertansif hastalarda kan basıncının daha çok artışına sebep olabilir. İbuprofen, özellikle yaşlılarda yüksek doz kullanıldığında renal papiller nekroza neden olabilmektedir (Solomon 2009).

*Hematolojik sistem:* COX1, trombositlerden tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) salınımından sorumludur. TxA<sub>2</sub> trombosit agregasyonunda görevlidir. Bu durum ibuprofenin trombotik yan etkilerine sebep olmaktadır. Aynı zamanda kanama zamanını uzatır ve daha nadir olarak trombositopeni, aplastik anemi ve kan diskrazilerine neden olabilir (Ardoin ve Sundry 2006).

*Solunum sistemi:* Araşidonik asit metabolizması ürünü olan PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> bronş düz kaslarında gevşeme sağlarlar. NSAİİ'lerin prostoglandin sentezini inhibe etmesiyle birlikte bu yolak lökotrien tarafına kaymaktadır. Lökotrienler şiddetli vazokonstriksiyon ve bronkokonstrüksiyon yaparlar. Bu nedenle özellikle reaktif havayolu hastalığı olanlar ve astımı olanlarda bronkospazma neden olabilirler (Furst ve ark 2009).

*Sinir sistemi:* Depresyon, halüsinasyonlar, konfüzyon, uyuklama ve yorgunluk hali görülebilir.

*Cilt reaksiyonları:* Fotosensitivite reaksiyonları NSAİİ çoğunda görüldüğü gibi ibuprofen kullanımına bağlı da görülebilir. En sık görülen yan etkilerden biridir (Moore 2002).

Mevcut yan etkilerin görülme sıklıkları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 1.2).

Tablo 1.2. İbuprofene bağlı yan etkilerin görülme sıklığı.

<b>Ağrı tedavisinde</b>	
Çok yaygın ( 10 hastanın en az birinde)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bulantı</li><li>• Kusma</li><li>• Mide ve bağısakta şişkinlik</li><li>• Baş ağrısı</li></ul>
Yaygın ( 10 hastanın birinden az)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anemi</li><li>• Trombositopeni</li><li>• Hipokalemi, hipoproteinemi</li><li>• Sodyum, üre artışı</li><li>• Gİ hemoraji, melena, hematemez</li><li>• Hipertansiyon, hipotansiyon</li><li>• Uykusuzluk, anksiyete</li><li>• Baş dönmesi</li><li>• Döküntü</li></ul>

Tablo 1.2. (Devam) İbuprofene bağlı yan etkilerin görölme sıklığı.

Ateş tedavisinde	
Çok yaygın	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anemi</li><li>• Eozinofili, nötropeni</li><li>• Kan üre, nitrojen artışı</li><li>• Hipernatremi, hipokalemi</li></ul>
Yaygın	<ul style="list-style-type: none"><li>• İshal</li><li>• Bakteriyel pnömoni</li><li>• Trombositopeni, laktat dehidrogenaz enzim artışı</li></ul>
Seyrek (1000 hastanın birinden az)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ödem</li></ul>

### 1.5.8. İlaç Etkileşimleri

İntravenöz ibuprofen, diğer ilaçlarla ya proteine bağlanmayı azaltarak ya da renal prostoglandin sentezini inhibe ederek etkileşir.

*Aminoglikozidler:* Aminoglikozidlerin atılımını arttırabilirler.

*Antihipertansifler:* ACE inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında, böbrekteki prostoglandin sentezini inhibe edeceği için, antihipertansif etkinin azalmasına sebep olur. Yaşlı hastalarda iki ilacın beraber kullanımı akut böbrek hasarına sebep olabilir (Bridoux ve ark 1992).

*Antikoagülanlar:* Antikoagülanların etkisini arttırabilirler. Gİ kanama riskinde artışa sebep olabilir ve özellikle ileri yaştaki hastalarda Gİ kanama mortalite ile sonuçlanabilir.

*Diüretikler:* Diüretiklerin etkisini azaltabilirler. Sodyum kaybı, bu iki ilacı beraber kullanan hastalarda renal disfonksiyona sebep olabilir (Packer 1988).

*Kardiyak glikozidler:* GFR'yi azaltıp plazmadaki kardiyak glikozid düzeyini arttırabilirler.

*Diğer NSAİİ:* Additif etkileri nedeniyle diğer NSAİİ ile beraber kullanıldığında, yan etki görülme sıklığı artar.

*Kortikosteroidler:* Steroidlerle birlikte kullanımı Gİ kanama ve ülserasyon riskinde artışa neden olabilir.

*Lityum:* Lityumun ibuprofenle beraber kullanımı prostoglandin sentezini azaltacağı için lityum klirensi %20 azaltır. Dolayısıyla lityum atılımı azalacağı için, toksisiteye neden olabilir (Cadolor 2009).

*Metotreksat (Mtx):* Mtx ve NSAİİ birlikte kullanımı sırasında böbrek hasarı olabilmektedir. Bu sebeple kullanım sırasında toksisite açısından dikkatli olunmalıdır.

*Siklosporin:* Birlikte kullanımı nefrotoksisite riskinde artışa sebep olabilir.

*Kinolonlar:* NSAİİ ve kinolonların birlikte kullanımı konvülsiyon gelişme riski artabilir.

*Selektif seratonin geri alım inhibitörleri:* Mide bağırsak kanalında kanama riskini arttırabilirler.

### **1.5.9. Kontrendikasyonları**

İbuprofen kullanımı şu durumlarda kontrendikedir:

- Daha önce ibuprofen aşırı duyarlılığı gelişen kişilerde,
- Astımı olanlarda, önceden asetil salisilik asit ve diğer NSAİİ'lere alerjik reaksiyon gelişenlerde,
- Koroner arter bypass cerrahisi öncesi veya sonrası dönemde ise,
- Nazal polip, astım ve asetil salisilik asit hassasiyeti varsa,
- Şiddetli kalp yetmezliğinde,
- Şiddetli böbrek yetmezliğinde,
- Şiddetli karaciğer yetmezliğinde.

## **Hamilelik ve emzirme**

Gebeliğin son üç ayında kullanılmamalıdır. İlaç kullanırken gebelik fark edilirse ilaç hemen kesilmelidir. İbuprofenin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

### **1.5.10. Güvenilirlik ve Tolerabilite**

Oral ve intravenöz ibuprofenin güvenilirlik ve tolerabilitesi benzerdir. Kardiyovasküler trombotik olaylar, GİS etkileri, renal etkiler, hipertansiyon, bronkospazm ve anafloktoid reaksiyonlar oral ibuprofen tedavisi sırasında görülen yan etkilerdir. Aynı etkiler intravenöz ibuprofen tedavisi ile de görülebilir. Ancak şuna kadar yapılan çalışmalarda bu etkilerin birçoğu görülmemiştir. Bunun sebebi çalışmaların kısa süreli olması ve eşlik eden hastalıkların az olması olabilir. Sonuç olarak kısa süreli ibuprofen tedavilerinde yan etkilerin birçoğu görülmemektedir.

Kardiyovasküler ve hematolojik etki potansiyeli nedeniyle kalp damar cerrahisi sonrası ağrı tedavisinde tercih edilmemektedir. Altta yatan böbrek hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır ve GİS kanama öyküsü olanlarda tercih edilmemelidir.

### **1.5.11. Doz ve Uygulama**

İntravenöz ibuprofende kullanımında, ağrı tedavisi için önerilen doz altı saatte 400-800 mg'dır. Ateş tedavisinde ise başlangıç dozu 400 mg'dır. Bunu takiben gerekirse 4-6 saatte bir 400 mg ya da 4 saatte bir 100-200 mg uygulama yapılabilir.

İbuprofen, herhangi bir NSAİİ kullanımından sonra ürtiker, astım ya da allerjik reaksiyon gelişme öyküsü olanlarda kontrendikedir. Tedavi boyunca, hipertansiyona sebep olabileceği için, kan basıncı takibi yapılmalıdır. Karaciğer test sonuçlarının kötüleşmesi durumunda ilaç bırakılmalıdır. Uzun süreli kullanımda renal papiller nekroza yol açabileceğinden dolayı, risk altında olanlarda (yaşlılar, kalp yetmezliği, böbrek bozukluğu, diüretik veya ACE inhibitörü kullananlar) dikkatli kullanılmalıdır ( Scott 2012).

Önerilen en yüksek günlük doz 3200 mg'dır. İntravenöz ibuprofen ile ilgili yapılan çalışmalarda 5-7 dk, 30 dk ve 60 dk'lık infüzyon süreleri denenmiştir. Ancak şu an için önerilen 30 dk'lık infüzyon süresidir. Böbrekte meydana gelebilecek yan etkileri azaltmak için öncesinde hastanın yeterli hidrasyonu sağlanmalıdır.

İntravenöz ibuprofenin 400 mg/4ml ve 800 mg/ml flakonu mevcuttur. İbuprofen aseton ve etanolde çözünür. İlaç uygulanırken en az 100 ml ( 400 mg) ya da 200 ml (800 mg) şeklinde çözelti hazırlanmalıdır. İntravenöz ibuprofen %0.9 sodyum klorür, ringer laktat solüsyonu veya %5 dekstroz solüsyonlarında stabil kalabilir. Seyreltikten sonra oda ısısında, standart aydınlatmada 7 gün boyunca stabil kalabilir (Bookstaver 2010).

### **1.5.12. Zehirlenme**

NSAİİ'ler dünyada en çok satılan ilaç gruplarından. Fakat ciddi zehirlenme görülmesi nadirdir. Zehirlenme mekanizmasının temelini mitokondride oksidatif fosforilasyonu bozmaları oluşturmaktadır. Beraberinde prostoglandin oluşumunu azaltıp, fokal iskemilere (GİS) sebep olabilmektedir.

İbuprofen doz aşımı durumunda en sık bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik ve baş dönmesi gibi etkiler ortaya çıkarmaktadır. Daha ileri dönemde baş ağrısı, tinnitus, letarji, somnolans, bilinç kaybı, merkezi sinir sistemi ve solunum sistemi depresyonu görülebilmektedir. Daha nadir görülen zehirlenme bulguları; metabolik asidoz anormal karaciğer fonksiyon testleri, hiperkalemi, böbrek yetmezliği ve akut böbrek hasarını kapsamaktadır. Tedavi destek tedaviyi içermektedir; gastrik lavaj, eğer bozursa elektrolit tedavisi ve destekleyici önlemler.

## **2. GEREÇLER VE YÖNTEM**

Çalışmamız, Selçuk Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Etik Kurul onayı alındıktan sonra Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı ve Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanlar Laboratuvarı'nın işbirliği ile gerçekleştirildi. Tüm cerrahi işlemler 6343/2 sayılı kanuna, deontoloji tüzüğüne ve Helsinki Hayvan Hakları Bildirgesi kurallarına uygun olarak yapıldı.

### **2.1. Deneysel Hayvanları**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanlar Laboratuvarı'nda üretilen ve aynı şartlarda hayvan bakımı uygulanan 46 adet, 250-300 gramağırlığında, erkek Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Deneysel süresince ratlar her kafeste 8 rat, sham grubunda 6 rat olacak şekilde barındırıldı, standart laboratuvar besinleri ile beslendi, sıvı ve besin kısıtlaması yapılmadı.

## **2.2.Kullanılan ilaç ve malzemeler:**

1. İbuprofen 400 mg enjektabl flakon,
2. Serum Fizyolojik (% 0,9 NaCl) ampul
3. İnsülin enjektörü
4. Ketamin 50 mg/ml flakon
5. Bistüri
6. % 10 formol ile doldurulup her bir örnek için etiketlenmiş 50 ml'lik 92 adet saklama kabı.
7. Cerrahi makas

## **2.3.İlaçların hazırlanması:**

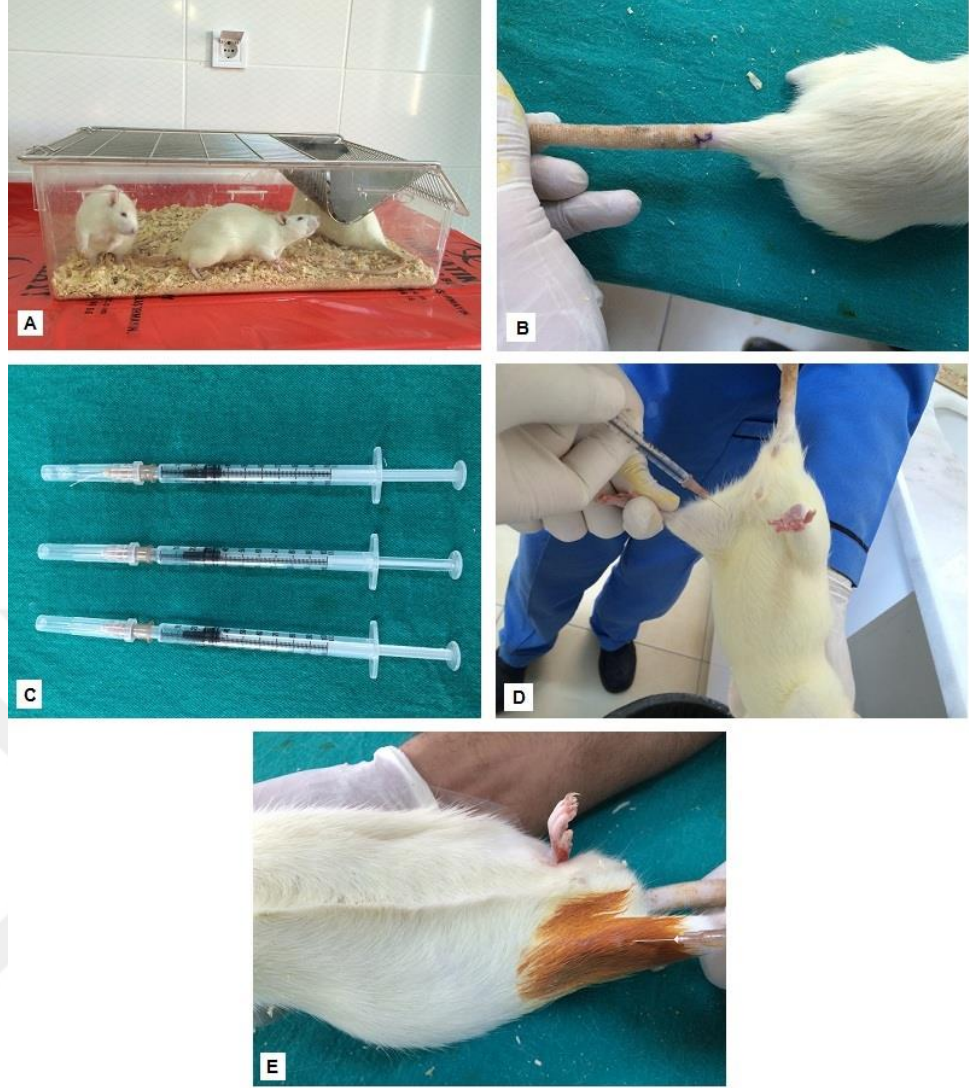
1. 40 ratın sol diz eklemine uygulanmak üzere 40 adet insülin enjektörüne 0,25'er ml'lik serum fizyolojik (SF) çekildi.
2. 400 mg/4 ml'lik ibuprofen flakonundan, 40 adet insülin enjektörüne 0,25 ml (25 mg) olacak şekilde çekilerek hazırlandı.

## **2.4. İntraartiküler Enjeksiyon**

46 rat kuyruklarından numaralandırıldı. 40 rat 8'erli gruplara ayrıldı ve çalışma grubu olarak adlandırıldı. Her grup ayrı kafeslere konuldu. Kalan 6 rat da sham (S) grubu olarak son kafese yerleştirildi.

*0. gün;* ilk 8 rata 6-8 mg/kg ketamin intraperitoneal (İP) olarak uygulanarak anestezi sağlandı (Şekil 2.1). Bu 8 ratın her iki diz bölgesi iki kez %10 povidiniyodine ile dezenfekte edildi. Sonra aynı ratın önce sağ dizine, ayrı ayrı enjektörlere hazırlanmış 0,25 ml ibuprofen sonra sol dizine 0,25 ml % 0,9 SF enjekte edildi (Şekil 2.1). İbuprofen, ratların uygun intraartiküler hacim dozuna denk gelen 25 mg olarak uygulandı. Daha sonra hayvanlar uyandırılarak tekrar kafeslerine yerleştirildiler. Tüm bu işlemler sırasıyla 40 ratın hepsine uygulandı. Sham grubu olarak ayrılan 6 hayvana ise aynı anestezi ve diz hazırlığını takiben her iki diz eklemine sadece ponksiyon yapıldı.

Ratların hepsi aynı saklama koşullarında günlük diurnal ritmi ayarlanmış, su ve yiyecek ihtiyaçları karşılanmış ve her kafeste dört rat olacak şekilde kafeslere alınarak bekletildi (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. A. Ratlar kafeslere yerleştirildi. B. Ratlar kuyruklarından numaralandırıldı. C. İlaçlar insülin enjektörlerine çekildi. D. İntraperitoneal ketamin enjeksiyonu yapıldı. E. İntraartiküler enjeksiyon yapıldı.

## 2.5. Ratların Diz Eklemine Çıkarılması

İntraartiküler enjeksiyondan sonraki 1., 2., 7., 14. ve 21. günlerde ratlar 30 mg/kg letal doz İP ketamin ile sakrifiye edildi. Ratların diz eklemi, femur proksimali ile tibianın distalinden insizyon yapılarak eksplore edildi (Şekil 2.2). Kemikler osteotomize edilerek eklem sadeleştirildi. Cilt, ciltaltı, yumuşak dokular ve kaslar diz eklemi bütünlüğü korunarak kemik yapılardan ayrıldı (Şekil 2.3) (Şekil 2.4). Eklem, kapsülü açılmadan dokular ortaya çıkarıldıktan sonra, makroskopik olarak hematom olup olmadığı incelendi ve kaydedildi (Şekil 2.5). Eksplore edilen dizler çalışma grubu için; ibuprofen uygulanan diz (D) ve SF uygulanan (C), Sham grubu ise sağ (SR) ve sol (SL) ve eksplorasyon günlerine göre 1, 2, 7, 14, 21 olarak belirtilerek etiketlendirildi.





Şekil 2.2. Rat bacaklarının femur proksimelinden kesilmesi



Şekil 2.3. Rat bacaklarının derilerinin ayrıştırılması



Şekil 2.4. Rat bacaklarından yumuşak dokunun ayrıştırılması



Şekil 2.5. Rat bacaklarından kasların ayrıştırılması

*1. Gün:*

Enjeksiyondan sonraki 1. Gün 8 rat sakrifiye edildi. Her iki diz eklemi çıkarıldı. Alınan örnekler; grup D1 (sağ dizler), grup C1 (sol dizler) olarak numaralandırıldı. %10'luk formol doldurulmuş kaplara yerleştirildi.

*2. Gün:*

Enjeksiyondan sonraki 2. gün 8 rat sakrifiye edildi. Her iki diz eklemi çıkarıldı. Alınan örnekler; grup D2 (sağ dizler), grup C2 (sol dizler) olarak numaralandırıldı. Aynı zamanda sadece ponksiyon yapılan sham grubundaki 6 rat sakrifiye edildi. Örnekler; grup SR2 (sağ dizler), grup SL2 (sol dizler) olarak adlandırıldı. Tüm örnekler %10'luk formol konulmuş kaplara yerleştirildi.

*7. Gün:*

Enjeksiyondan sonraki 7. gün 8 rat sakrifiye edildi. Her iki diz eklemi çıkarıldı. Alınan örnekler; grup D7 (sağ dizler), grup C7 (sol dizler) olarak numaralandırıldı. %10'luk formol doldurulmuş kaplara yerleştirildi.

*14. Gün:*

Enjeksiyondan sonraki 14. gün 8 rat sakrifiye edildi. Her iki diz eklemi çıkarıldı. Alınan örnekler; grup D14 (sağ dizler), grup C14 (sol dizler) olarak numaralandırıldı. %10'luk formol doldurulmuş kaplara yerleştirildi.

## 21. Gün:

Enjeksiyondan sonraki 21. gün 8 rat sakrifiye edildi. Her iki diz eklemi çıkarıldı. Alınan örnekler; grup D21 (sağ dizler), grup C21 (sol dizler) olarak numaralandırıldı. %10'luk formol doldurulmuş kaplara yerleştirildi.

## 2.6. Işık Mikroskobu İnceleme Yöntemi

### 2.6.1. Kullanılan Solüsyonlar

#### %10 Buffered formalin (pH: 6.8)

1800 ml distile suya 200 ml formalin, 13 gr sodyum fosfat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) ve 8 gr sodyum dihidrojen fosfat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ ) ilave edildi ve homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırıldı. Eklenen maddelerin tamamı çözüldüğünde kullanıma uygun hale geldi. Dokuları fikse etmek amacıyla kullanıldı.

#### Kemik asit solüsyonu

Kemik dokuyu dekalsifiye etmek için %8'lik HCl stok solüsyonu ve %8'lik formik asit solüsyonu kullanıldı. HCl, konsantre 80 ml, 920 ml distile su ile karıştırıldı. Formik asit solüsyonu da 80 ml, 920 ml distile su ile karıştırıldı. Sonra iki karışım birbiriyle karıştırılarak kemik asit solüsyonu elde edildi

### 2.6.2. Örneklerin Hazırlanması

Alınan örnekler %10 buffered formalin solüsyonunda 24 saat fikse edildi. Fiksasyon sonrası kemik dokunun kesilebilmesi için örnekler bir gün kemik asit solüsyonunda bekletildi. Örneklerden uygun kesitler alınarak doku takip cihazına konuldu.

### 2.6.3. Işık mikroskobu doku takibi

Doku takip cihazına (Leica ASP 3005) konulan dokular belirlenen sürelerde ve sırasıyla, otomatik olarak çeşitli kimyasallara maruz bırakıldı. Bu solüsyonlar uygulanma sırası ile:

- a. Formalin 1 saat,
- b. %70 alkol 1 saat,
- c. %80 alkol 1 saat,
- d. %90 alkol 1 saat,
- e. %96 alkol 1 saat,
- f. %100 alkol 1 saat,

- g. % 100 alkol 1 saat,
- h. % 100 alkol 1 saat,
- i. Ksilol 1 saat,
- j. Ksilol 1 saat,
- k. Parafin 1 saat,
- l. Parafin 1 saat olacak şekilde muamele edildi.

#### **2.6.4. Doku kesidi alınması**

Önceden doku takip cihazına koyulan dokular buradan çıkarılarak, parafine gömüldü. Elde ettiğimiz parafin bloklardan kızaklı mikrotomda (Leica RM 2255) 4 µm kalınlıkta kesitler alındı. Kullanılacak her boya için ayrı ayrı setler hazırlandı. Boyanmak üzere hazırlanan kesitler lamlara yerleştirildi.

#### **2.6.5. Dokuların boyanması**

Alınan dokuların boyanmasında, hematoksilin-eozin (HE) ve masson trikrom olmak üzere iki farklı boya kullanıldı.

##### **Hematoksilen-eozin boyama**

Hematoksilen bazik bir boya olduğu için asit yapıların (hücre çekirdeği, kalsiyum çökeltileri) boyanması amacıyla kullanılır. Eozin ise asidik bir boyadır. Hücre sitoplazmasını, amiloid ve protein birikimleri gibi yapıları boyar. Kesitlerden bir set sırasıyla:

1. Ksilol, 10 dk, ard arda iki defa,
2. Absolü alkol, 5 dk, ard arda iki defa,
3. % 95'lik alkol, 2 dk,
4. %70'lik alkol, 2 dk muamele edildi.
5. Distile suda yıkandı.
6. Harris hematoksilin 8 dk bekletildi.
7. 5 dk su ile yıkandı.
8. %1'lik asit alkol, 30 saniye (sn),
9. Tekrar 1 dk su ile yıkandı.
10. %0,2 sulu amonyak ya da satüre lityum karbonat solüsyonunda 1 dk bekletildi.
11. Tekrar 5 dk suyla yıkandı.
12. %95'lik alkol 10 defa daldırılıp çıkarıldı.
13. Eozin çalışma solüsyonu ile 1 dk,
14. Tekrar %95'lik alkol, 5 dk,

15. Absolü alkol, 5 dk, ard arda iki defa,
16. Ksilol, 5 dk, ard arda iki defa muamele edilip, boya tespit edildi.

### **Masson Trikrom boyama**

Masson trikrom kollojen fibriller, epitelyum, sinir dokusu ve tiroid bezi gibi yapıları gösterir. Masson trikrom ile; nukleus siyah, sitoplazma, intersellüler fibriller ve keratin kırmızı, kollojen koyu mavi, kas mavi boyanır. Kesitlerden bir set sırasıyla:

1. Kesitlerin üzerine 6 damla Reagent A ve 6 damla Reagent B konarak 10 dakika bekletildi,
2. Boya yıkanmadan, kesit üzerinden akıtmak suretiyle giderildi,
3. Kesitlerin üzerine 10'ar damla Reagent C konularak 4 dakika bekletildi,
4. Distile suya 3-4 saniye batırılıp çıkarılarak yıkandı,
5. Üzerlerine 10'ar damla Reagent D konularak 4 dakika bekletildi,
6. Distile su ile yıkandı,
7. Üzerlerine 10'ar damla Reagent E konularak 10 dakika bekletildi,
8. Boya yıkanmadan kesit üzerinden akıtıldı,
9. Kesitlerin üzerine 10 damla Reagent F konularak 5 dakika bekletildi,
10. Distile su ile yıkandı,
11. Kesitler 2-3 kez alkole batırıldı sondaki alkolde 1 dakika bekletildi,
12. Havada 30 dk kuruması beklendi,
13. Ksilolde 10-15 dk bekletildi,
14. Entellan yardımıyla kesitlerin üzerine lamel yapıştırıldı.

### **2.7. Histopatolojik Değerlendirme**

Boyanması tamamlanan doku örnekleri çalışmada kullanılan enjektatlara kör bir patolog tarafından Zeis A×10 (imager A9) ışık mikroskobu ile incelendi. Dijital görüntüler 8 megapiksel boyundaydı. Örnekler eklem ve eklem çevresi alanlar ile

ödem, sinovya da inflamasyon varlığı, makrofaj varlığı, nötrofil sayısı, sinoviyosit hiperplazisi, fibrin eksuda, eklem yüzeyi erozyonu ve kondrosit nekrozu yönünden değerlendirildi. Değişiklikler 5 değerlikli bir sınıflamaya göre derecelendirildi (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. %0,9 SF veya ibuprofen enjekte edilmiş rat diz ekleminde görülen histopatolojik inflamatuvar değişikliklerin derecelendirilmesi

Derece	Histopatolojik inflamatuvar değişiklikler
0	İnflamasyon yok
1	Minimal inflamasyon; hafif konjesyon ve ödem
2	Orta derecede inflamasyon; eklem yüzeyinde erozyon, konjesyon ve ödem, az sayıda nötrofil
3	Ciddi inflamasyon; nötrofil ve makrofajlar, sinoviyosit hiperplazisi
4	Siddetli inflamasyon; nötrofil ve makrofajlar, sinoviyosit hiperplazisi, fibrin eksuda
5	Hücre nekrozu

### 2.8. İstatistiksel Analiz

Grade orijinal bir değişken olduğu için medyanları kıyaslayan nonparametrik Kruskal Wallis testi ile kıyaslandı. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde normal dağılım gösteren veriler Bonferroni (Dunn) testi ile değerlendirildi. Aynı grup içinde sağ ve sol bacaklardaki inflamatuvar değişikliklerinin derecelerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmamızda kullandığımız 46 hayvanda enfeksiyon ya da herhangi bir başka nedenli ölüm görülmedi. Ratlar günlerine uygun şekilde sakrifiye edildi.

Diz eklemi çıkarıldığında, öncelikle makroskopik hematoma varlığı değerlendirildi. D1 grubunda 3, D2 grubunda 2, D7 grubunda 2, D14 grubunda 1, D21 grubunda 2 diz eklemine hematoma görüldü. Kontrol grubunda ve sham

grubunda hematoma rastlanmadı. Wilcoxon testi ile değerlendirildiğinde sağ dizler ile sol dizler arasında hematoma pozitifliği açısından anlamlı fark saptandı (p=0,002) (Tablo 3.1).

Tablo 3.0.1. Makroskopik hematoma varlığı açısından sağ ve sol diz karşılaştırması

Grup	Sağ diz hematoma	Sağ diz hematoma %	Grup	Sol diz hematoma	Sol diz hematoma %	p değeri
<b>D1(n=8)</b>	3	% 37,5	<b>C1(n=8)</b>	0	% 0	0,200
<b>D2 (n=8)</b>	2	% 25	<b>C2 (n=8)</b>	0	% 0	0,467
<b>D7 (n=8)</b>	2	% 25	<b>C7 (n=8)</b>	0	% 0	0,467
<b>D14(n=8)</b>	1	% 12,5	<b>C14 (n=8)</b>	0	% 0	1,000
<b>D21(n=8)</b>	2	% 25	<b>C21 (n=8)</b>	0	% 0	0,467
<b>SR2(n=6)</b>	0	% 0	<b>SL2 (n=6)</b>	0	% 0	1,000

D1: Sağ dize ibuprofen uygulanıp 1. gün sakrifiye edilen grup. D2: Sağ dize ibuprofen uygulanıp 2. gün sakrifiye edilen grup. D7: Sağ dize ibuprofen uygulanıp 7. gün sakrifiye edilen grup. D14: Sağ dize ibuprofen uygulanıp 14. gün sakrifiye edilen grup. D21: Sağ dize ibuprofen uygulanıp 21. gün sakrifiye edilen grup. SR2: Sağ dize ponksiyon uygulanıp 2. gün sakrifiye edilen grup.. C1: Sol dize serum fizyolojik uygulanıp 1. gün sakrifiye edilen grup. C2: Sol dize serum fizyolojik uygulanıp 2. gün sakrifiye edilen grup. C7: Sol dize serum fizyolojik uygulanıp 7. gün sakrifiye edilen grup. C14: Sol dize serum fizyolojik uygulanıp 14. gün sakrifiye edilen grup. D21: Sağ dize ibuprofen uygulanıp 21. gün sakrifiye edilen grup. C21: Sol dize serum fizyolojik uygulanıp 21. gün sakrifiye edilen grup 2. gün sakrifiye edilen grup. SL2: Sol dize ponksiyon uygulanıp 2. gün sakrifiye edilen grup.

Kontrol grubu ile ibuprofen grubu karşılaştırmalı olarak histopatolojik açıdan mikroskopik olarak değerlendirildi. Histopatolojik inflamatuvar değişiklikleri değerlendirirken:

1. Eklem kıkırdağındaki değişiklikler
2. Sinovyumdaki değişiklikler
3. İlaçlara ya da travmaya bağlı gelişen inflamatuvar yanıt göz önüne alındı.

*1. Gün:*

1. gün sakrifiye edilen 8 ratın 7 tanesinin SF uygulanan sol dizlerinde minimal inflamasyon gözlemlendi. Damarsal yapılarda ödem ve hafif konjesyon izlendi. 1 dizde ise inflamasyon lehine herhangi bir bulguya rastlanmadı.

Aynı ratların 2 tanesinin ibuprofen yapılan sağ dizlerinde çevre yumuşak dokularda nötrofil, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan şiddetli inflamasyona ait bulgular gözlemlendi (Şekil 3.1). Eklem yüzeyinde erozyon, konjesyon ve yoğun ödem

görülürken, yine bu iki dizde fibrin eksuda izlendi. Masson trikrom ile boyamada yoğun kollojen artışı mevcuttu (Şekil 3.2). Bir tanesinde sinoviyal hücrelerde orta dereceli hiperplazi mevcuttu. Kalan dizlerin ise 3 tanesinde eklem yüzeyinde erozyon, konjesyon ödemin eşlik ettiği orta derecede inflamasyon izlenirken, 2 tanesinde minimal inflamasyon mevcuttu. Kıkırdak nekrozu her iki grupta da görülmedi (Tablo 3.2).

#### *2. Gün:*

2. gün sakrifiye edilen 8 ratın 5 tanesinin SF uygulanan sol dizlerinde inflamasyon bulgusuna rastlanmadı. Diğer 3 dizde ise hafif konjesyon ve ödemin görüldüğü minimal inflamasyon bulguları izlendi.

Aynı ratların ibuprofen yapılan sağ dizleri incelendiğinde 8 dizde de orta dereceli inflamasyon görüldü (Şekil 3.1). Belirgin konjesyon ve ödem, çevre yumuşak dokuda lenfosit ve nötrofil infiltrasyonu mevcuttu. Kollojen artışı görüldü (Şekil 3.2). Eklem yüzeyinde minimal erozyon izlendi (tablo 3.2).

#### *7. Gün:*

7. gün sakrifiye edilen 8 ratın 7 tanesinin SF yapılan sol dizlerinde grubunda kıkırdakta herhangi bir yapısal değişiklik gözlenmedi. İnflamasyon bulgusuna rastlanmadı. Kalan bir tanesinin diz eklemine minimal ödem ve konjesyon izlendi.

Aynı ratların 2 tanesinin ibuprofen yapılan sağ dizlerinde inflamasyon bulgusuna rastlanmadı. 2 tanesinde minimal inflamasyon görüldü. 3 tanesinde orta dereceli inflamasyon bulguları gözlemlendi. Eklem yüzeyinde hafif erozyon, çevre yumuşak dokularda konjesyon ve az sayıda nötrofil mevcuttu. Sadece 1 tanesinde ödem ve nötrofil yanında, sinoviyal hücrelerde minimal hiperplazi görüldü (Tablo 3.2) (Şekil 3.1). Yoğun kollojen doku artışı izlendi (Şekil 3.2).

#### *14. Gün:*

14. gün sakrifiye edilen 8 ratın tamamının SF yapılan sol dizlerinde sinoviyal dokuda herhangi bir değişiklik veya kıkırdakta farklılaşmaya rastlanmadı. İnflamasyon lehine herhangi bir bulgu izlenmedi.



Aynı ratların 4 tanesinin ibuprofen yapılan sağ dizlerinde çevre yumuşak dokuda lenfosit ağırlıklı minimal inflamasyon gözlemlendi (Şekil 3.1). Diğer 4 tanesinde ise konjesyon ve ödem gibi bulgulara rastlanmazken, inflamasyon lehine de herhangi bir bulguya rastlanmadı (Tablo 3.2).

#### *21.Gün:*

21. gün sakrifiye edilen 8 ratın 7 tanesinin SF yapılan sol dizlerinde inflamasyon görülmedi. Sinoviyal doku ve kıkırdak doku normal görünümdeydi. Sadece bir tanesinde ödem ve hafif konjesyon mevcuttu (Şekil 3.1).

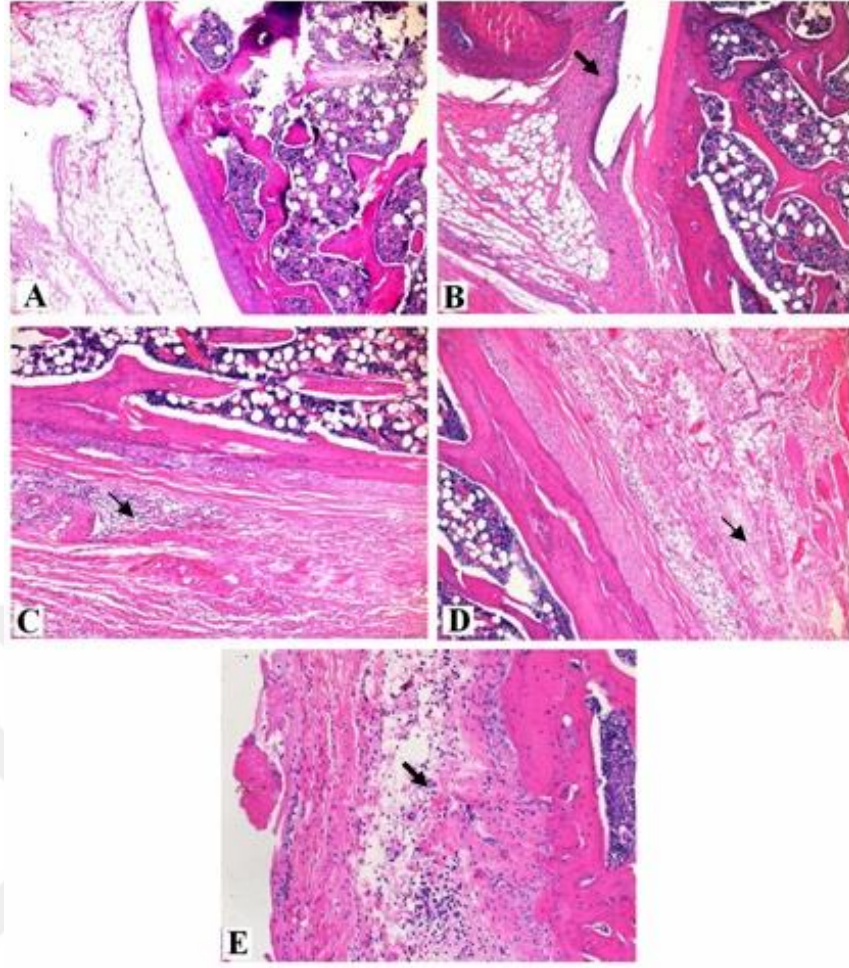
Aynı ratların 1 tanesinin ibuprofen yapılan sağ dizinde minimal inflamasyon, hafif kollojen artışı görüldü (Şekil 3.2). Kalan 7 tanesinde inflamasyon lehine bulgu izlenmedi. Sinovya, subsinovyal doku ve kıkırdak dokuda herhangi bir farklılık görülmedi (Tablo 3.2).

#### *Sham grubu:*

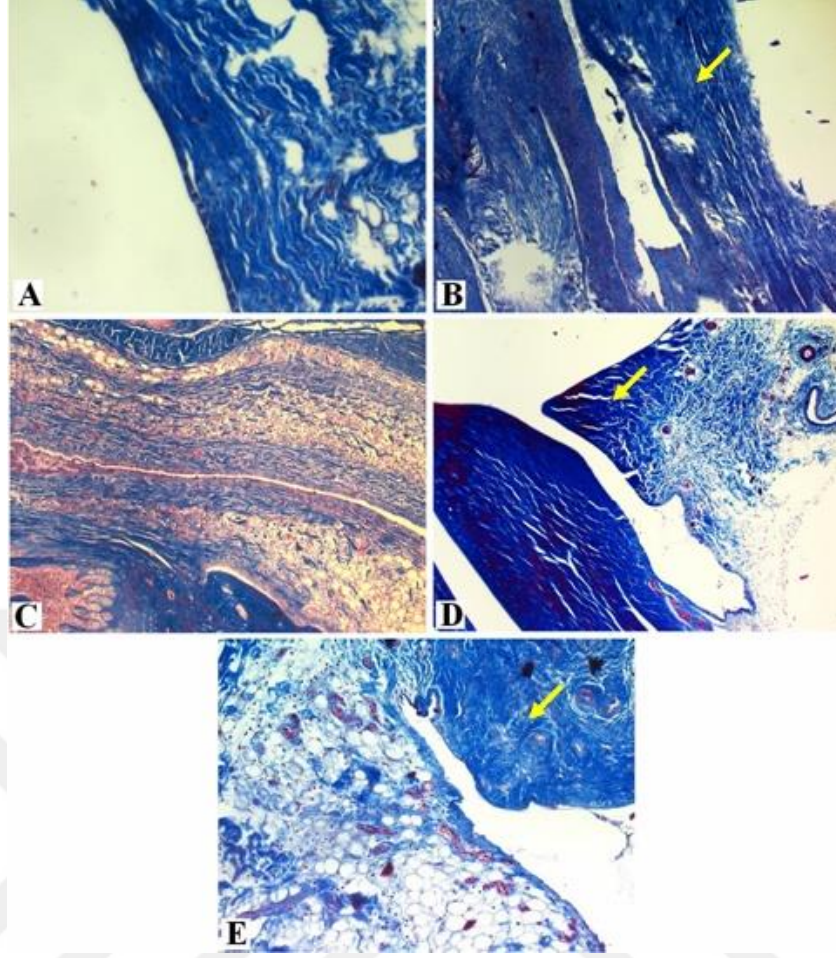
Sham grubu, her iki dize de sadece ponksiyon yapılan ratlardan oluşmaktaydı. 2. gün sakrifiye edilen 6 ratın tamamının ponksiyon yapılan sol dizlerinde inflamasyon lehine bulgu saptanmadı (Şekil 3.1).

Aynı ratların 4 tanesinin sadece ponksiyon yapılan sağ dizlerinde sinoviyal ve subsinovyal doku ile kıkırdak dokuda herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanmadı. İnflamasyon lehine bir bulgu saptanmadı. Diğer 2 tanesinin, birinde minimal, diğerinde ise orta dereceli inflamasyon görüldü.

Tüm gruplar değerlendirildiğinde; hem çalışma grubundaki hem de sham grubundaki diz eklemlerinin kıkırdak dokularında nekroz lehine bulguya rastlanmadı.



Şekil 3.1. Rat diz ekleminin ışık mikrokopi görüntüleri. Hematoksilen eozin  $\times 100$ . A: SR2 grubundan derece 0; normal histolojik görünüm. B: D4 grubundan derece 1; minimal inflamasyon. Sinovyal hiperplazi (ok). C: D2 grubundan derece 2; orta derecede inflamasyon. Lenfosit infiltrasyonu (ok). D: D1 grubundan derece 3; ciddi inflamasyon. Ödem (ok)e: D1 grubundanderece 4; şiddetli inflamasyon.



Şekil 3.2. Rat diz ekleminin ışık mikroskopi görüntüsü. Masson trikrom  $\times 100$ . A: SR2 grubundan derece 0; normal histolojik görünüm. B: D4 grubundan derece 1; minimal inflamasyon, kollojen artışı ( $\rightarrow$ ) C: D2 grubundan derece 2; orta derecede inflamasyon, kollojen artışı ( $\rightarrow$ ) D: D1 grubundan derece 3; ciddi inflamasyon, kollojen artışı ( $\rightarrow$ ) E: D1 grubundan Derece 4; şiddetli inflamasyon, kollojen artışı ( $\rightarrow$ ) Masson trikrom  $\times 100$ .

Tüm grupların histopatolojik değerlendirmeleri tablo 3.2’de özetlenmiştir.

Tablo 3.0.2. Grup D, grup C ve Sham grubunda izlenen histopatolojik inflamatuvar değişikliklerin derecesi.

Grup	Derece 0	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Derece5
<b>D1 (n=8)</b>	0	2	3	1	2	0
<b>C1(n=8)</b>	1	7	0	0	0	0
<b>D2 (n=8)</b>	0	0	8	0	0	0
<b>C2(n=8)</b>	5	3	0	0	0	0
<b>D7 (n=8)</b>	2	2	3	1	0	0
<b>C7(n=8)</b>	7	1	0	0	0	0
<b>D14 (n=8)</b>	4	4	0	0	0	0
<b>C14(n=8)</b>	8	0	0	0	0	0
<b>D21(n=8)</b>	7	1	0	0	0	0
<b>C21(n=8)</b>	7	1	0	0	0	0
<b>SR2 (n=6)</b>	4	1	1	0	0	0
<b>SL2 (n=6)</b>	6	0	0	0	0	0

D1: Sağ dize ibuprofen yapıp 1. gün sakrifiye edilen grup. C1: Sol dize serum fizyolojik yapıp 1. gün sakrifiye edilen grup. D2: Sağ dize ibuprofen yapıp 2. gün sakrifiye edilen grup. C2: Sol dize serum fizyolojik yapıp 2. gün sakrifiye edilen grup. D7: Sağ dize ibuprofen yapıp 7. gün sakrifiye edilen grup. C7: Sol dize serum fizyolojik yapıp 7. gün sakrifiye edilen grup. D14: Sağ dize ibuprofen yapıp 14. gün sakrifiye edilen grup. C14: Sol dize serum fizyolojik yapıp 14. gün sakrifiye edilen grup. D21: Sağ dize ibuprofen yapıp 21. gün sakrifiye edilen grup. C21: Sol dize serum fizyolojik yapıp 21. gün sakrifiye edilen grup. SR2: Sağ dize ponksiyon yapıp 2. gün sakrifiye edilen grup. SL2: Sol dize ponksiyon yapıp 2. gün sakrifiye edilen grup.

İntraartiküler ibuprofen enjekte edilen diz ile SF enjekte edilen diz grupları karşılaştırıldığında inflamasyonun çalışma grubunda ilk gün en şiddetli olduğu görülmektedir. Daha sonraki iki hafta boyunca ise inflamasyon şiddeti giderek azalmıştır.

Ratların sağ ve sol dizleri, her grup içinde Mann Whitney U testi ile ayrı ayrı değerlendirildi .

1., 2., 7. ve 14. günlerde sakrifiye edilen ratlarda D grupları C gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek grade sahipti ( $p<0,05$ ). 21. Gün sakrifiye edilen

grupta sağ ile sol dizler arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Sham grubunda da sağ sol arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Mann Whitney U testi ile D ve C gruplarındaki inflamatuvar değişikliklerin derecesinin ortalama SS, median, minimum ve maksimum değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 3.3. Mann Whitney U testi ile D ve C gruplarındaki inflamatuvar değişikliklerin derecesinin ortalama  $\pm$  SS, median, minimum ve maksimum değerlerinin karşılaştırılması.

Grup	Ort. $\pm$ SS	Median	Min.	Max.	p değeri
<b>D1 (n=8)</b>	2.38 $\pm$ 1.19	2.00	1.00	4.00	0.004
<b>C1 (n=8)</b>	0.88 $\pm$ 0.35	1.00	0.00	1.00	
<b>D2 (n=8)</b>	2.00 $\pm$ 0.00	2.00	2.00	2.00	0.000
<b>C2 (n=8)</b>	0.38 $\pm$ 0.52	0.00	0.00	1.00	
<b>D7 (n=8)</b>	1.38 $\pm$ 1.06	1.50	0.00	3.00	0.010
<b>C7 (n=8)</b>	0.13 $\pm$ 0.35	0.00	0.00	1.00	
<b>D14 (n=8)</b>	0.50 $\pm$ 0.53	0.50	0.00	1.00	0.025
<b>C14 (n=8)</b>	0.00 $\pm$ 0.00	0.00	0.00	0.00	
<b>D21 (n=8)</b>	0.13 $\pm$ 0.35	0.00	0.00	1.00	1.000
<b>C21 (n=8)</b>	0.13 $\pm$ 0.35	0.00	0.00	1.00	
<b>SR2 (n=6)</b>	1.00 $\pm$ 1.00	1.00	0.00	2.00	0.121
<b>SL2 (n=6)</b>	0.00 $\pm$ 0.00	0.00	0.00	0.00	

D1: Sağ dize ibuprofen yapıp 1. gün sakrifiye edilen grup. C1: Sol dize serum fizyolojik yapıp 1. gün sakrifiye edilen grup. D2: Sağ dize ibuprofen yapıp 2. gün sakrifiye edilen grup. C2: Sol dize serum fizyolojik yapıp 2. gün sakrifiye edilen grup. D7: Sağ dize ibuprofen yapıp 7. gün sakrifiye edilen grup. C7: Sol dize serum fizyolojik yapıp 7. gün sakrifiye edilen grup. D14: Sağ dize ibuprofen yapıp 14. gün sakrifiye edilen grup. C14: Sol dize serum fizyolojik yapıp 14. gün sakrifiye edilen grup. D21: Sağ dize ibuprofen yapıp 21. gün sakrifiye edilen grup. D21: Sol dize serum fizyolojik yapıp 21. gün sakrifiye edilen grup. SR2: Sağ dize ponksiyon yapıp 2. gün sakrifiye edilen grup. SL2: Sol dize ponksiyon yapıp 2. gün sakrifiye edilen grup. Ort: Ortalama. SS: standart sapma. Min: minimum. Max: Maksimum.

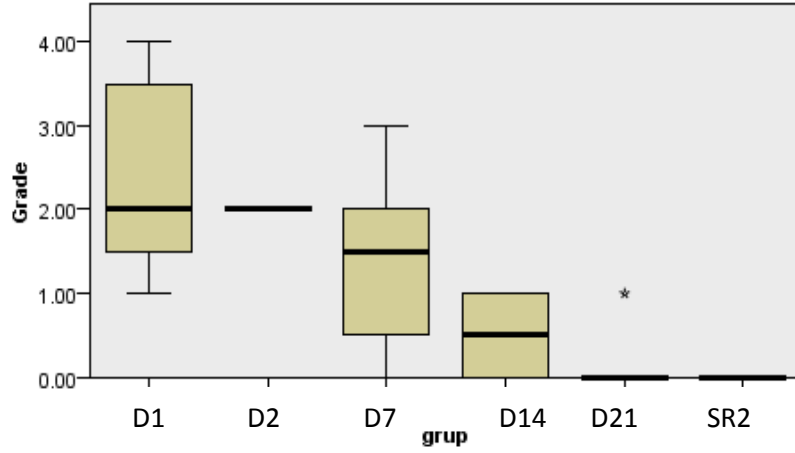
Tablo 3.4. Kruskal-Wallis testine göre sağ dizlerin inflamatuvar değişikliklerin derecesinin ortalama  $\pm$  standart sapma, median değerlerinin karşılaştırılması.

<b>Grup</b>	<b>Ort.<math>\pm</math>SS</b>	<b>Median</b>
<b>D1 (n=8)</b>	2,38 $\pm$ 1,19	2,00
<b>D2 (n=8)</b>	2,00 $\pm$ 0,00	2,00
<b>D7 (n=8)</b>	1,38 $\pm$ 1,06	1,50
<b>D14 (n=8)</b>	0,50 $\pm$ 0,53 <sup>o</sup>	0,50
<b>D21 (n=8)</b>	0,13 $\pm$ 0,35 <sup>#</sup>	0,00
<b>SR2 (n=6)</b>	0,00 $\pm$ 0,00*	0,00

D1: Sağ dize ibuprofen yapılıp 1. gün sakrifiye edilen grup. D2: Sağ dize ibuprofen yapılıp 2. gün sakrifiye edilen grup. D7: Sağ dize ibuprofen yapılıp 7. gün sakrifiye edilen grup. D14: Sağ dize ibuprofen yapılıp 14. gün sakrifiye edilen grup. D21: Sağ dize ibuprofen yapılıp 21. gün sakrifiye edilen grup. SR2: Sağ dize ponksiyon yapılıp 2. gün sakrifiye edilen grup. Ort.: Ortalama. SS: Standart sapma. \*: SR2-D2 kıyaslandığında. #: D21-D2 kıyaslandığında. \$: D21-D1 kıyaslandığında. °: D14-D1 kıyaslandığında.

Kruskal-wallis testi yapılarak, gruplar arası sağ dizler kıyaslandığında bazı gruplar arasında anlamlı fark ( $p < 0,001$ ) saptandı (Tablo 3.4). Grup D2 ile grup D21 arasında ( $p = 0,003$ ), grup D2 ile grup SR2 arasında ( $p = 0,003$ ) anlamlı fark saptandı. Grup D1 ile grup D14 arasında ( $p = 0,39$ ), grup D1 ile grup D21 arasında ( $p = 0,002$ ) anlamlı fark saptanmıştır. Diğer gruplar arasında sağ dizler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Grafik 3.1).

Grafik 3.1. Ratların sağ dizlerinin inflamatuvar değişikliklerinin ortalama  $\pm$  SS, median, minimum ve maksimum değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması.



D1: Sağ dize ibuprofen yapıp 1. gün sakrifiye edilen grup. D2: Sağ dize ibuprofen yapıp 2. gün sakrifiye edilen grup. D7: Sağ dize ibuprofen yapıp 7. gün sakrifiye edilen grup. D14: Sağ dize ibuprofen yapıp 14. gün sakrifiye edilen grup. D21: Sağ dize ibuprofen yapıp 21. gün sakrifiye edilen grup. SR2: Sağ dize ponksiyon yapıp 2. gün sakrifiye edilen grup.\*Maksimum değer.

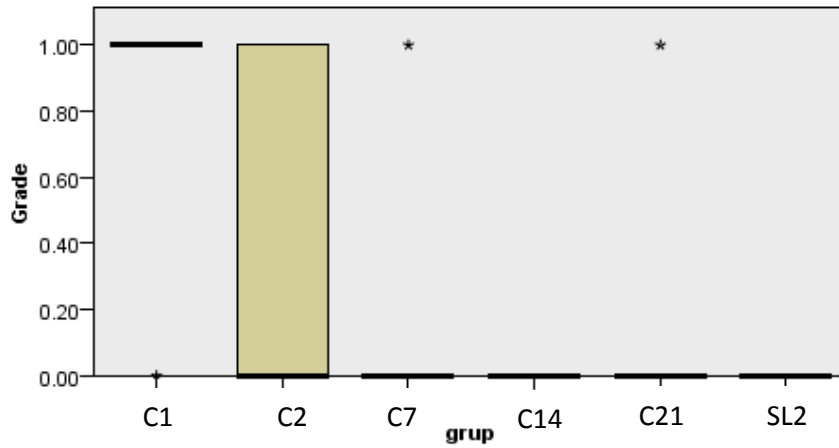
Tablo 3.5. Kruskal-Wallis testine göre sol dizlerin inflamatuvar değişikliklerin derecesinin ortalama  $\pm$  standart sapma, median değerlerinin karşılaştırılması

Grup	Ort. $\pm$ SS	Median
<b>C1 (n=8)</b>	0.88 $\pm$ 0.35	1.00
<b>C2 (n=8)</b>	0.38 $\pm$ 0.52	0.00
<b>C7 (n=8)</b>	0.13 $\pm$ 0.35 <sup>\$</sup>	0.00
<b>C14 (n=8)</b>	0.00 $\pm$ 0.00 *	0.00
<b>C21 (n=8)</b>	0.13 $\pm$ 0.35 <sup>o</sup>	0.00
<b>SL2 (n=6)</b>	0.00 $\pm$ 0.00 <sup>#</sup>	0.00

C1: Sol dize serum fizyolojik uygulanıp 1. gün sakrifiye edilen grup. C2: Sol dize serum fizyolojik uygulanıp 2. gün sakrifiye edilen grup. C7: Sol dize serum fizyolojik uygulanıp 7. gün sakrifiye edilen grup. C14: Sol dize serum fizyolojik uygulanıp 14. gün sakrifiye edilen grup. C21: Sol dize serum fizyolojik uygulanıp 21. gün sakrifiye edilen grup. SL2: Sol dize ponksiyon uygulanıp 2. gün sakrifiye edilen grup. \*:C14-C1 kıyaslandığında. #: SL2-C1 kıyaslandığında. \$: C7-C1 kıyaslandığında. °: C21-C1 kıyaslandığında.

Kruskal-Wallis testine göre gruplar arası sol dizler karşılaştırıldığında bazı gruplar arasında anlamlı fark ( $p < 0,001$ ) saptandı (tablo 3.5). Grup C1 ile grup C7 arasında ( $p = 0,011$ ), grup C1 ile grup C14 arasında ( $p = 0,001$ ), grup C1 ile grup C21 arasında ( $p = 0,011$ ), grup C1 ile grup SL2 grupları arasında ( $p = 0,004$ ) inflamasyon açısından anlamlı fark görüldü (Grafik 3.2).

Grafik 3.2. Ratların sol dizlerindeki inflamatuvar değişikliklerinin ortalama  $\pm$  SS, median, minimum ve maksimum değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması



C1: Sol dize serum fizyolojik uygulanıp 1. gün sakrifiye edilen grup. C2: Sol dize serum fizyolojik uygulanıp 2. gün sakrifiye edilen grup. C7: Sol dize serum fizyolojik uygulanıp 7. gün sakrifiye edilen grup. C14: Sol dize serum fizyolojik uygulanıp 14. gün sakrifiye edilen grup. C21: Sol dize serum fizyolojik uygulanıp 21. gün sakrifiye edilen grup. SL2: Sol dize ponksiyon uygulanıp 2. gün sakrifiye edilen grup. \* Maksimum değer.

Özet olarak; çalışmamızda ibuprofen yapılan sağ dizlerin 10 tanesinde hematoma rastlanırken, SF yapılan dizlerde hiç hematoma görülmedi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p < 0,005$ ).

İbuprofen ve kontrol grupları günlere göre kendi içlerinde karşılaştırıldığında; D1 ile C1, D2 ile C2, D7 ile C7, D14 ile C14 arasında anlamlı fark saptandı ( $p < 0,005$ ). İbuprofen grupları sakrifikasyon günlerine göre karşılaştırıldığında ise D1 ile D14, D21, SR2 arasında, D2 ile D21, SR2 arasında anlamlı fark görüldü ( $p < 0,005$ ). Kontrol grupları karşılaştırıldığında da C1 ile C7, C14, C21, SL2 arasında anlamlı fark görüldü ( $p < 0,005$ ). Bu durum ibuprofenin diz ekleminde erken dönemde inflamasyona sebep olduğunu, devam eden günlerde ise azalarak sonlandığını göstermektedir. Oluşan inflamasyonun da volüm etkisine bağlı olmadığı kanısındayız.



#### 4. TARTIŞMA

Ortopedik cerrahiler, özellikle diz cerrahisi, enfeksiyon riskini ve maliyeti en aza indirmek için ameliyat sonrası hastanede yatış süresi kısa olması gereken cerrahilerdir. Hastanede kalış süresini azaltmak için de öncelikli yapılması gereken erken mobilizasyondur. Bunu sağlamak için uygun ve etkili bir ağrı tedavisi yapılmalıdır. Ameliyat sonrası ağrı tedavisinde amaç; hastanın rahatsızlığını en aza indirme, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkileri önleme, erken taburculuk ve tedavinin ekonomik olmasını sağlamaktır. Bu amaçla; oral analjezikler, NSAİİ, İV opioidler, periferik sinir blokları, epidural analjezi, LA'lar yıllardır kullanılmaktadır. Fakat sistemik yan etkiler nedeniyle son yıllarda, analjezik ilaçların intraartiküler kullanımları gündeme gelmiştir. İntraartiküler en sık kullanılan ilaçlar; lokal anestezipler, lokal anestezi ile steroid kombinasyonları ve NSAİİ'dir. LA'lar intraartiküler olarak en çok kullanılan ilaç grubudur. NSAİİ'ler ile analjezik etkilerini ve kıkırdak doku üzerine olan etkilerini karşılaştıran çalışmalar mevcuttur (Sagır ve ark 2013).

LA'lar temel olarak periferik ve santral sinir bloklarında yaygın olarak kullanılmakta olup; aritmi, merkezi sinir sistemi depresyonu, nöbet geçirme benzeri sistemik toksik etkileri meydana gelebilmektedir. Ancak NSAİİ'lerde olduğu gibi, intraartiküler kullanımında sistemik dağılımı çok azdır bu nedenle bu tür yan etkilerin görülme riski düşüktür. İntraartiküler olarak sık kullanılan lidokain ve bupivakainin sinir ve kas dokular üzerinde nekrotik etkileri daha önceden de bilinmektedir (Perez ve ark 2009, Zink ve Graf 2004). Fakat eklem dokuları üzerinde, özellikle kıkırdak dokusu üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Lokal anestezi ajanlarının tamamen güvenli olduğunu gösteren klinik ve hayvan deneyi çalışmaları olmakla birlikte, hayvan ve insan kıkırdakları üzerinde yapılan diğer bazı in vivo ve in vitro deneylerde sitotoksik etkileri olduğu da gösterilmiştir (Chu ve ark 2010). Yine çalışmalarda LA'ların kondral metabolizmada yavaşlamaya, kondrositlerin ölmesine ve kıkırdağın morfolojik olarak aşırı bozulmasına sebep olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde ağrı pompası ile yani infüzyon şeklinde lokal anestezi uygulaması yapılan hayvan deneylerinde de geniş kıkırdak hasarı oluşturdukları saptanmıştır. Özellikle uzun süreli infüzyon şeklinde kullanımına bağlı kondroliz meydana geldiği yönünde yayınlar artmaktadır (Goldring 2000). Fakat tek doz uygulama ile ilgili klinik bilgiler hala belirsizdir.

Samantha ve ark. yaptığı geniş çaplı araştırmada; lokal anesteziğin omuz eklemine artroskopik cerrahileri sonrasında, kondroliz yaptığına dair raporlar olmasına rağmen intraartiküler kullanımlarına bağlı kondrotoksik etki varlığı ile ilgili klinik kanıtlar tam olarak yeterli değildir. Fakat bu çekincelere rağmen klinik kullanımları artmaktadır (Samantha ve ark 2011). Postoperatif uygulamaları sayesinde özellikle analjezik etkinlikte artma, narkotik ajanların dozunda azalma ve buna bağlı olarak narkotiklerin solunum depresyonu, sedatif etki, kabızlık gibi yan etkilerde de azalma meydana gelmektedir (Busch ve ark 2006). Klinik kullanımlarında çoğu zaman steroidlerle ya da başka ilaçlarla kombine edilerek kullanımları sözkonusudur.

Lokal anesteziğin kıkırdak üzerine etkilerini araştıran ilk hayvan deneyi çalışması Nole ve ark. tarafından 1985 yılında bupivakain kullanılarak yapılmış ve proteoglikan metabolizmasında intraartiküler enjeksiyonu takiben ilk 24 saat içinde azalma olduğu, takip eden 3. günden itibaren normale döndüğü saptanmıştır (Nole ve ark 1985). Benzer şekilde Jaureguito ve ark. bupivakaini intraartiküler enjeksiyonda kullanarak hayvan deneyi çalışması yapmış ve proteoglikan sentezinde azalma saptamışlardır. Ancak kıkırdaklar üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığını gözlemlemişlerdir (Jaureguito ve ark 2002). 2004 yılında Doğan ve ark. bupivakaini tavşan dizlerinde intraartiküler olarak kullanmış ve çalışma sonucunda eklem kıkırdağı ve sinovyal membran üzerinde inflamatuvar değişiklikler saptamışlardır fakat kondrotoksik etkiler görülmemiştir (Doğan ve ark 2004).

Chu ve ark. ise 2006 yılında yaptıkları çalışma ile ilk kez intraartiküler bupivakain enjeksiyonunu takiben kondrotoksik etkilerin ortaya çıktığını göstermişlerdir. Daha sonra lidokain kullandıkları çalışmada da daha az sitotoksik etki görülmekle birlikte benzer bulgular saptamışlardır (Chu ve ark 2006). Lo ve ark. ise lidokain, bupivakain ve ropivakaini intraartiküler enjeksiyon yaparak sığır vertebraı üzerinde denemişler ve bupivakainin sitotoksik etkilerinin olduğunu saptamışlardır (Lo ve ark 2009).

Chu ve ark. 2008 yılında in vitro ortamda, insan kıkırdakları üzerinde bupivakainin kondrotoksik etkilerini ilk kez göstermişlerdir (Chu ve ark 2008). Benzer şekilde Kim ve ark. da in vitro ortamda bupivakainin kondrotoksik etkilerinin olduğunu göstermişlerdir (Piper ve Kim 2008). 2010 yılında tavşan dizlerinde

yaptıkları çalışmada da, bupivakainin intraartiküler enjeksiyonu sonrasında 1. hafta, 4. hafta, 12. hafta ve 6. ayda kıkırdak dokuyu incelemiş ve ilk 4 hafta içinde kıkırdak dokuda hücre sayısında artış, 6 aylık dönemde de hücre sayısında azalma gözlemlemişlerdir. Kondrotoksik etkinin uzun süre sonrasında ortaya çıktığı yorumunda bulunmuşlardır (Chu ve ark 2010). Daha sonra lokal anesteziğin kondrotoksik etkilerinin mekanizmasının araştırılması yönünde çalışmalar başlamıştır. Bogatch ve ark. lokal anesteziğin eklem sıvısı arasında bir uyumsuzluk olabileceğini ve bu nedenle kondrotoksik etkinin ortaya çıkabileceğini belirtmişlerdir. Kondrotoksik etkinin, lokal anesteziğin asidik olmasıyla ilişkisinin olmadığını göstermişlerdir (Bogatch ve ark 2010). Ancak Dragoo ve ark.  $pH < 5$  olmasının kondrotoksik etki oluşturacağını,  $pH > 5,5$  olması durumunda ise kondrotoksik etkinin olmadığını göstermişlerdir (Dragoo ve ark 2010). Moleküler mekanizmanın ortaya çıkartılması ile, lokal anesteziğin kondrotoksik etkisinin sodyum, potasyum ve kalsiyum kanalları üzerindeki etkileriyle, buna bağlı olarak meydana gelen mitokondriyal hasarın sorumlu olabileceğini bildirilmişlerdir (Irwin ve ark 2002). Grishko ve ark. da mitokondriyal DNA hasarının kondrotoksik etkiye sebep olabileceğini hipotez olarak sunmuşlardır (Grishko ve ark 2010). Lokal anesteziğin bu toksik etkilerine rağmen NSAİİ'ler ile yapılan çalışmalarda böyle bir sitotoksik etkiye rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda da ibuprofenin inflamasyona sebep olabileceği ancak kondrotoksik olmadığı görüldü. Erden ve ark. ise levobupivakainin intraartiküler enjeksiyonunun, rat diz eklemindeki etkilerini araştırmışlardır. Kıkırdak doku üzerinde inflamatuvar veya kondrotoksik etkileri olmadığını göstermişlerdir (Erden ve ark 2012). Sağır ve ark. deksketoprofen trometamolü in vivo olarak hayvan deneyinde ve ek olarak invitro ortamda kıkırdak kültüründe kullanmışlardır. İn vitro ortamda kondrotoksik etkilerinin görüldüğünü fakat in vivo ortamda anlamlı histopatolojik etkilerinin olmadığını gözlemlemişlerdir (Sağır ve ark 2013).

Benzer olarak; Altay ve ark. artroskopik diz cerrahisi sonrasında intraartiküler bupivakain ve serum fizyolojik uygulanan hastaları kıyaslamış ve bupivakain uygulanan grupta analjezik etkinliğin daha iyi olduğunu saptamışlardır. Çalışmada bupivakain uygulamasından sonra eklem serum fizyolojikle lavaj yapılarak olası kondrotoksik etkiden de kaçınılmıştır (Altay ve ark 2010). Lokal anesteziğin her ne kadar çok yaygın olarak kullanılsa da bazı çalışmalarda kondrotoksik etkilerinin

olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmada eklem lavajı yapılarak bupivakain eklemden uzaklaştırılmıştır (Dragoo ve ark 2008). Son yıllarda LA'ların kondrotoksik ve histopatolojik etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma olması nedeniyle, biz çalışmamızda NSAİİ'leri tercih ettik.

İntraartiküler olarak  $\alpha 2$  agonistler de denenmiştir. Turgut ve ark. ise ratlarda intraartiküler dexmedetomidin uygulaması sonrasında sinovyal membrandaki değişiklikleri araştırmış; inflamatuvar değişikliklerin meydana geldiğini ve kullanımında dikkatli olunması gerektiğini belirtmişlerdir (Turgut ve ark 2013).

Narkotikler de intraartiküler uygulanan diğer bir ilaç grubudur. Bu amaçla morfin uygulamasıyla ilgili çok sayıda yayın bulunmaktadır. Morfinin de lokal uygulamayla yan etki potansiyeli azalmaktadır. NSAİİ'lerin morfinle histopatolojik olarak kıyaslanmış çalışmaları da mevcuttur. Joshi ve ark. eşit doz morfini, İM, İV ve intraartiküler uygulamışlardır. İntraartiküler uygulanan grupta morfinin plazma konsantrasyonunun daha düşük olduğu, sistemik etki yaratacak düzeye ulaşmadığını göstermişlerdir (O'Rourke 1993). Ancak daha sonraki çalışmalarda preoperatif dönemde verilen opioidlerin, intraartiküler verilen morfinle birlikteliğinin plazma konsantrasyonunun artmasına neden olabildiğini göstermişlerdir (Raja ve ark 1992).

NSAİİ'nin özellikle böbrek fonksiyonları ve gastrointestinal sistem üzerine yan etkileri olması nedeniyle, intraartiküler uygulanmaları düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır.

Biz de çalışmamızda; ibuprofenin intraartiküler kullanıldığında, uygulama yerinde neden olduğu histopatolojik etkileri araştırmayı amaçladık. Lokal olarak uygulanan herhangi bir ilacın uygulama yerinde neden olduğu histopatolojik etkiler oldukça önemlidir. Yapılan in vitro çalışmalar göstermiş ki; farklı NSAİİ'ler kırık doku ve proteoglikan sentezinde farklı etkilere sebep olabilmektedirler. İntraartiküler uygulama da eklem kırık doku ve sinovya üzerinde farklı histopatolojik etkilere yol açabilmektedir. NSAİİ'nin aynı zamanda kırık iyileşmesi ve yeni kemik oluşumunu engellediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Ho ve ark 1995).

NSAİİ'nin cerrahi sonrası ağrı tedavisindeki etkinliklerini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak intraartiküler yapılan bir ilacın, eklem kırık doku üzerindeki etkilerini bilmenin daha öncelikli olduğunu düşünmekteyiz. Bu konu ile

ilgili ise kısıtlı sayıda yayın bulunmaktadır. Bu amaçla ilk kez intraartiküler NSAİİ uygulamaları ketorolak ile başlamıştır (Smith ve ark 1992, Convery ve ark 1998). Analjezik etkinliği değerlendirilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda çeşitli NSAİİ'lerin kıkırdak doku üzerindeki etkileri incelenmiştir.

NSAİİ'leri diğer intraartiküler uygulanan ilaçlardan ayıran, analjezik etkilerinin yanında inflamasyon önleyici etkilerinin mevcut olmasıdır. Irwin ve ark. ratlarda diz eklemine intraartiküler ketorolak ve SF enjekte ederek 1., 2. ve 5. günlerdeki histopatolojik değişiklikleri değerlendirmişlerdir. 5. günde ketorolak grubunda, SF grubuna göre daha fazla inflamasyon olduğu görülmüştür (Irwin ve ark 1998). Brondt ve ark. yaptığı çalışmada artrit tedavisinde NSAİİ kullanımının in vivo olarak eklem kıkırdağında farklı etkileri olduğunu belirtmişler. Bu durumu NSAİİ'nin sinovyal sıvıdaki farklı molar konsantrasyonlarına bağlamışlardır (Brondt and Slowman 1986). Yine Riggin ve ark.'nın 64 rat üzerinde yapılan çalışmalarında; aynı ratın bir dizine intraartiküler 0,1 ml (3 mg) ketorolak trometamin, diğer dize 0,1 ml salin enjekte edilmiş. 2., 7., 28. ve 84. günlerde sakrifiye edilerek histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Kıkırdak dokuda herhangi bir hasar saptanmamıştır (Riggin ve ark 2014).

Özyuvacı ve ark. ratlarda intraartiküler tenoksikamin kıkırdak doku üzerindeki etkilerini histopatolojik olarak değerlendirmişler. 24. ve 48. saatlerde grade 3 inflamasyona rastlamışlar fakat diğer günlerde inflamasyon lehine bulgu görmemişlerdir (Özyuvacı ve ark 2004). Bizim çalışmamızda da benzer olarak, özellikle 24. ve 48. saatlerde yoğun inflamasyon mevcuttu ve 21. günde ise inflamasyon lehine bulgu görülmedi. Bu durum NSAİİ'lerin akut ve kronik dönemlerde inflamasyon derecesinin değiştiğini göstermektedir. Gelişen inflamasyon ilerleyen günlerde azalmaktadır bu sebeple, üç haftadan daha uzun süren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Piyasada İV formu olan NSAİİ sayısı az olduğu için, bu ilaçlarla intraartiküler olarak yapılan çalışma sayısı da azdır. İV formu olan diğer bir NSAİİ diklofenaktır fakat klinikte intraartiküler olarak kullanılmamaktadır. Bu nedenle intraartiküler kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda yayın vardır. Orak ve ark. ratlarda intraartiküler tenoksikamin, diklofenak ve metilprednizolon uygulaması sonrasında diz eklemdeki kronik etkileri araştırmışlardır. 48. saat, 1. hafta, 2. hafta, 4. ve 8. haftalarda bu üç ilacın rat diz eklemine yaptığı histopatolojik değişiklikleri

incelemişlerdir. Tenoksikam ve diklofenak grubunda 4. ve 8. haftalarda fibrozis ve fibroblast sayısında artış görülmüştür. Metilprednizolona göre, bu iki ilacın daha fazla inflamatuvar değişikliklere sebep olduğu görülmüştür (Orak ve ark 2015).

Suominen ve ark. yine bir NSAİİ olan bufexamacı atlara 20, 60 ve 100 mg dozlarda intraartiküler olarak uygulamışlardır. Histolojik değerlendirmede herhangi bir değişiklik saptamamışlardır. Bufexamacın intraartiküler olarak güvenle kullanılabilceğini belirtmişlerdir (Suominen ve ark 2001).

Jiang ve ark.nın tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada, osteoartrit modelinde 30 tavşan üç gruba ayrılarak intraartiküler celecoxib, HA ve salin enjekte edilmiş. Histolojik olarak en iyi sonuçlar celecoxib grubunda bulunmuştur (Jiang ve ark 2010). Biz ise çalışmamızı, ibuprofenin öncelikli olarak sağlıklı kıkırdak doku üzerindeki etkilerini görebilmek için, sağlıklı ratlar üzerinde yaptık. Böylece daha sonra yapılacak çalışmalara yol göstermiş olduk.

Sarıcaoğlu ve ark. ratlarda, intraartiküler lornoksikam enjeksiyonunun kıkırdak doku ve sinovyum üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. 1.,2.,7.,14. ve 21. günlerde değerlendirilmiş ve hiçbir günde anlamlı inflamasyon bulgusuna rastlamamışlardır (Sarıcaoğlu ve ark 2008). Bu çalışmalar ışığında NSAİİ'lerin büyük çoğunluğunun eklemde inflamasyona sebep olmadığını görmekteyiz.

Bizim çalışmamızda ratlarda, diz eklemine intraartiküler olarak verilen bir NSAİİ olan ibuprofenin, kıkırdak doku ve sinovyadaki etkilerine bakılmıştır. Diğer NSAİİ'lerden farklı olarak, özellikle 1. ve 2. gün sakrifiye edilen ratlarda ibuprofen grubunda ciddi inflamasyon bulgusuna rastlanmıştır ve ilk haftadan sonra inflamasyonun anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür.

Doğan ve ark. tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada morfin, ketorolak ve salin intraartiküler uygulanarak 48. saat ve 10. gün sakrifiye edilmiş ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Salin verilen grupta inflamasyon bulgusuna rastlanmamış iken, ketorolak grubunda değişen derecelerde, morfin grubunda ise biraz daha fazla olmak üzere inflamasyon bulgusu görülmüştür. Ancak bu iki ilacında intraartiküler güvenle kullanılabilceğini önermişlerdir (Doğan ve ark 2004). İV ibuprofen yeni ruhsatlandırıldığı için henüz herhangi bir ilaçla kıyaslamalı çalışması mevcut değildir. Bu nedenle çalışmamızın sonraki çalışmalara yol göstereceğini düşünmekteyiz.

İntraartiküler enjeksiyondan sonra diz ekleminde meydana gelen inflamasyona ibuprofenin kendisi sebep olabilmekle beraber, içeriğinde bulunan propionik asit ve arjinin de sebep olmuş olabilir. Goldberg ve ark. yaptığı çalışmada, viskosuplementasyon ile yapılan hyaluronik asit ve türevlerinin eklemden inflamasyon benzeri bulgulara sebep olabildiği gösterilmiştir. Hatta psödoseptik artrit yapabildiği, inflamatuvar mediyatörlerin artışına sebep olabildiği de gösterilmiştir (Goldberg ve Coutts 2004). Bizim çalışmamızda da meydana gelen inflamasyon ibuprofenin kendisine veya içeriğindeki maddelere karşı da gelişmiş olabileceği unutulmamalıdır.

Bizim çalışmamızda kullandığımız ibuprofenin özellikle akut dönemde diz ekleminde inflamasyona ve hematoma sebep olduğunu gözlemledik. Dolayısıyla diğer intravenöz kullanılan NSAİİ'ler gibi, intraartiküler kullanımıyla ilgili daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## **5. SONUÇ VE ÖNERİLER**

İbuprofen, intravenöz formu yeni ruhsatlandırılmış bir NSAİİ'dir. Cerrahi sonrası ağrı tedavisi için çalışmalar yapılmış ve klinik kullanıma girmiştir. Ancak intraartiküler kullanımına ait çalışma bulunmamaktadır. Sistemik yan etkileri azaltmak amacıyla, özellikle ortopedik cerrahide kullanılabilirliğini görmek için yaptığımız bu çalışmada ibuprofenin intraartiküler uygulamasında hematoma sebep olabildiği izlenmiştir.

Aynı zamanda ibuprofenin, intraartiküler uygulanması ile histopatolojik etkileri değerlendirildiğinde erken dönemde daha şiddetli olmak üzere, giderek azalan inflamasyona sebep olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın ışığında; % 10'luk ibuprofenin sağlıklı dizde intraartiküler olarak kullanımı ile ilgili problemler mevcuttur. İbuprofenin intraartiküler kullanımıyla ilgili hasta eklemden, farklı dozlarda ve daha uzun dönem etkilerini görebileceğimiz çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Alan F. Merry, Craig S. Webster, Clinical tolerability of perioperative tenoxicam in 1001 patients –a prospective, controlled, double-blind, multicentre Pain 2004, 313-322.
2. Altay MA, Ertürk C, Altay N, Atbinici H. The effect of intraarticular local anaesthesia on postoperative pain in arthroscopic knee surgery. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2010; 1(2): 86-90.
3. Ardoin SP, Sundry JS. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Curr Opin Rheumatol 2006;18:221-26.
4. Aydın AT, 1999. Diz bağ yaralanmalarında tanı yöntemleri. In: Diz cerrahisi: Tandoğan N, Alpaslan A, 1st ed. Ankara: haberal eğitim vakfı, p. 144-145.
5. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. J Rheumatol 1993; 20(Suppl 39): 2-9.
6. Bienvenu J. Exploration of cytokines in biological fluids. CRSeances Soc Biol Fil 1995;189:545-55.
7. Blackburn TA, Craig E. Knee anatomy: a brief review. Phys Ther 1980;60:1556-60.
8. Bogatch MT, Ferachi DG, Kyle B, et al. Is chemical incompatibility responsible for chondrocyte death induced by local anesthetics? Am J Sports Med. 2010;38(3):520-526.
9. Bookstaver PB. Et al. Journal of Pain Research 2010;3:67-79.
10. Bridoux F, Hazzan M, Pallot JL, et al. Acute renal failure after the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in patients without renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7: 100–104.
11. Brondt KD, Slowman-Kovacs S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis. Clin Orthop 1986; 213:84-91.
12. Busch CA, Shore BJ, Bhandari R, et al. Efficacy of periarticular multimodal drug injection in total knee arthroplasty: a randomized trial. J Bone Joint Surg Am. 2006;88(5):959-963.
13. Butter JF, Mackey DC, Wasnick JD, 2015. Analgesic Agents. In: Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. Eds: Butter JF, Mackey DC, Wasnick JD, 5 th ed. New York: McGraw-Hill, p.190.
14. Cadolor [package insert]. Nashville, TN: Cumberland Pharmaceuticals;2009.
15. Cailliet R. Diz Ağrısı (çeviri: Ö. Kayhan). Kayhan Ö (Editör). Yumuşak doku ağrıları ve fonksiyon kaybı'nda. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;1992. s.241-81.
16. Canpolat A, Karacalar Sa, Sarıhasan B, Tür A. Spinal anestezi ile artroskopik diz cerrahisi geçiren olgularda intraartiküler morfin ve ketaminin postoperatif analjeziye etkisi. O.M.Ü. Tıp Dergisi 2006;23(4): 113–119.
17. Chakrabarti B, Park JW: Glycosaminoglycans: structure and interaction. CRC Crit Rev Biochem 1980;8:225.
18. Chu CR, Coyle CH, Chu CT, et al. In vivo effects of single intra-articular injection of 0,5% bupivacaine on articular cartilage. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(3):599-608.
19. Chu CR, Izzo NJ, Papas NE, Fu FH. In vitro exposure to 0,5% bupivacaine is cytotoxic to bovine articular chondrocytes. Arthroscopy. 2006;22(7):693-699.



20. Chu CR, Izzo NJ, Coyle CH, Papas NE, Logar A. The in vitro effects of bupivacaine on articular chondrocytes. *J Bone Joint Surg Br.*2008;90(6):814-820.
21. Convery PN, Milligan KR, Quinn P et al: Low dose intraarticular ketorolac for pain relief following arthroscopy of the knee joint. *Anesthesia* 1998;53(11):1125-9.
22. Cotran RS, Robbins SL, Kumar V. *Temel Patoloji Basic Pathology*. YüceYayımları, altıncı edisyon, İstanbul, 2000, s.26-45.
23. Çetinus E, Sungur İ, Şener N. 2011. Diz yaralanmaları. In: Campbell' s Operative Orthopaedics. Eds: Başbozkurt M, Yıldız C. 11. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, s.2396.
24. Daniel E. Becker, DDS and Kenneth L. Reed, DMD. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. *the American Dental Society of Anesthesiology* 2012; 59:90-102.
25. Dennisson E, Cooper C: Osteoarthritis: Epidemiology and classification, in *Rheumatology*, Mosby, 2003.
26. Denti M, Randelli P, Bigoni M, Vitale G, Marino MR, Frascini N. Pre- and postoperative intra-articular analgesia for arthroscopic surgery of the knee and arthroscopy-assisted anterior cruciate ligament reconstruction. A double-blind randomized, prospective study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1997; 5: 206-212.
27. Dogan N, Erdem AF, Gundogdu C, et al. The effects of ketorolac and morphine on articular cartilage and synovium in the rabbit knee joint. *Can J Physiol Pharmacol.* 2004; 82:502–505. [PubMed: 15389297].
28. Dogan N, Erdem AF, Erman Z, Kizilkaya M. The effects of bupivacaine and neostigmine on articular cartilage and synovium in the rabbitknee joint. *J Int Med Res.* 2004;32(5):513-519.
29. Doral NM, Dönmez G, Atay ÖA ve ark. Dejeneratif eklem hastalıkları. *TOTBİD dergisi* 2007;6,(1-2):s.56-65.
30. Dragoo JL, Korotkova T, Kim HJ, Jagadish A. Chondrotoxicity of low pH, epinephrine, and preservatives found in local anesthetics containing epinephrine. *Am J Sports Med.* 2010;38(6):1154-1159.
31. Dragoo JL, Korotkova T, Kanwar R, Wood B. The effect of local anesthetics administered via pain pump on chondrocyte viability. *Am J Sports Med* 2008;36:1484–8.
32. Elhakim M, Fathy, A, Elkott A, et al: Intraartiküler tenoxicam releves post-arthroscopy pain. *Acta Anaesthesiologica Scand*1996;40.1223-1226.
32. Eren Koltka K, Koknel Talu G,Asık M, Ozyalcın S.Comparison of analgesic activity of intraarticular lornoxicam, bupivacaine and saline after knee arthroscopy. *Ağrı.* 2008;20(4): 17-22.
- 33.Eriş O, Uyar M, Aysel İ, Kurdoğlu E. Artroskopik diz cerrahisi sonrasında intraartiküler tenoksikam ile postoperatif ağrı kontrolü. *Ege Tıp Dergisi* 2002;41 (4): 237 – 241.
34. Erden IA, Altinel S, Saricaoglu F, Zeybek ND, Akinci SB, Asan E, Aypar U. Effect of intra-articular injection of levobupivacaine on articular cartilage and synovium in rats. *Anaesthesist* 2012 · 61:420–423.
35. Foster RH, Markham A.Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a localanaesthetic. *Drugs* 2000; 59:53 1-579.

36. Furst D, Ulrich R, Varkey-Altamirano C. 2009. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, disease modifying antirheumatic drugs, non-opioid analgesics, and drugs used in gout. In: Katzung B, editor. *Basic and Clinical Pharmacology*. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill.
37. Garip Y, Yıldırım Ö, 2009. Kas iskelet sistemi diz eklemi, In: The Netter Collection of Medical Illustrations. Eds: Arasıl T, Ak Gk, Ankara, öncü basımevi, p.96-97.
38. Gentili M, Juhel A, Bonnet F: Peripheral analgesic effect of intraarticular clonidine. *Pain* 64: 593–596, 1996.
39. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):1916-1926.
40. Goldberg VM, Coutts RD (2004) Pseudoseptic reactions to hylan viscosupplementation: diagnosis and treatment. *Clin Orthop Relat Res* 419:130–137
41. Goldblatt JP, Richmond JC. Anatomy and biomechanics of the knee. *Operative Techniques in Sports Medicine* 2003;11:172-86.
42. Grishko V, Xu M, Wilson G, Pearsall AW 4th. Apoptosis and mitochondrial dysfunction in human chondrocytes following exposure to lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(3):609-618.
43. Greene: *Netter's Orthopaedics*, (1st ed). Chapter 18-Knee and Leg, Anatomy. Chapter 4- Arthritic Disorders, Anatomy and Physiology of the Joint 2006 pp.94-106.
44. Harner CD, Livesay GA, Choi NY, Fujiye H, Fu FH, Woo SLY: Evaluation of the sizes and shapes of the human anterior and posterior cruciate ligaments: a comparative study. *Trans Orthop Res Soc* 7:123, 1992.
45. Henry J, Mankin D: Pathogenesis of Osteoarthritis. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, sixth edition, volume II, Saunders Company, 2001.
46. Ho ML, Chang JK, Wang GL. Antiinflammatory drug effects on bone repair and remodelling in rabbits. *Clin. Orthop*, 1995;313: 270-278.
47. Hunziker EB, Staubli HU, Jakob RP. Surgical anatomy of the knee joint. In: Jakob RP, Staubli HU, editors. *The knee and cruciate ligaments*. Heidelberg: Springer Verlag; 1992. p. 31-47.
48. Irwin MG, Cheung KMC, Nicholls JM, Thompson N. Intraarticular injection of ketorolac in the rat knee-joint: Effect on articular cartilage and synovium. *Br J Anaesth* 1998; 80: 837-839.
49. Irwin W, Fontaine E, Agnolucci L, et al. Bupivacaine myotoxicity is mediated by mitochondria. *J Biol Chem.* 2002;277(14):12221-12227.
50. Jacobson E, Assareh H, Cannerfeld R, Anderson RE, Jakobsson JG. The postoperative analgesic effects of intra-articular levobupivacaine in day-case arthroscopy of the knee: a prospective randomized, double-blind clinical study. *Knee surg sports traumatol arthrosc* 2006; 14:120-124.
51. Jaureguito JW, Wilcox JF, Thisted RA, Phillips C, Cunningham B, Reider B. The effects of morphine on human articular cartilage of the knee: an in vitro study. *Arthroscopy.* 2002;18(6):631-636.
52. Jiang D, Zou J, Huang L, et al. Efficacy of intra-articular injection of celecoxib in a rabbit model of osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2010; 11:4106–4113.
53. Junqueira LC. Carneiro J. Kelley RO. *Basic Histology*. Appleton & Lange/McGraw-Hill Publishing Division, ninth edition, Connecticut, 1998, s.149-151.

54. Kayaalp O. 2002. Lokal anestezikler. In: Tıbbi Farmakoloji. Eds: Kayaalp O, 10 th ed. Ankara: Hacettepe taş, p.792-806.
55. Kayaalp O. 2002. Opioid analjezikler. In: Tıbbi Farmakoloji. Eds: Kayaalp O, 10 th ed. Ankara: Hacettepe taş, p.923-926.
56. Khoury GF, Chen ACN, Garland DE, Stein C: Intraarticular morfine, bupivacaine andmorphine/bupivacaine for pain control after knee video arthroscopy. *Anesthesiology* 1992; 77:263-266F.
- 57.Kayhan Z, Klinik Anestezi (2.Baskı), İstanbul, 1997; 759–787.
58. Kayaalp O, Melli M. 2002. Non-steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar. In: Tıbbi Farmakoloji. Eds: Kayaalp O, 10 th ed. Ankara: Hacettepe taş, p.960-994.
- 59.Kawai S, Kojima F, Kusunoki N. Recent Advances in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Allergology International*. 2005;54:209-15.
60. Lo IK, Sciore P, Chung M, et al. Local anesthetics induce chondrocyte death in bovine articular cartilage disks in a dose- and duration-dependent manner. *Arthroscopy*. 2009;25(7):707-715
61. Lockman LE. Practice tips. Knee joint injections and aspirations: the triangle technique. *Can Fam Physician*. 2006 Nov. 52(11):1403-4.
62. Martelli S, Pinskerova V. The shapes of the tibial and femoral articular surfaces in relation to tibiofemoral movement. *J Bone Joint Surg [Br]* 2002;84:607-13.
63. McCarty: Arthritis and allied conditions, Lea&Febiger,1985.
- 64.Møiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J, Dahl JB. A systematic review of intra-articular local anaesthesia for postoperative pain relief after arthroscopic knee surgery. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24 : 430-7.
65. Mikosz RP: Anatomy and the biomechanics of the knee. OKU Hip and knee reconstruction, 1995, s 227.
- 66.Miller RH. General Principles of Arthroscopy. In: Campbell's Operative Orthopaedics, Crenshaw AH, VIII:Edi., Mosby-Yearbook Inc., Missouri, 1992,pp1769-1786
67. Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 1999: 504-663.
- 68.Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity. *Drug Safety* 2002;25:345-72.
69. Nole R, Munson NM, Fulkerson JP. Bupivacaine and saline effects onarticular cartilage. *Arthroscopy*. 1985;1(2):123-127.
70. Ozyuvaci H, Bilgic B, Ozyuvaci E, Altan A, Altug T, KaracaC. Intra-articular injection of tenoxicam in rats: assessment of the local effects on the articular cartilage andsynovium. *J Int Med Res* 2004;32:312–6.
71. Orak MM, Ak D, Midi A, Lacin B, Purisa S, Bulut G. Comparison of the effects of chronic intra-articular administration of tenoxicam, diclofenac, and methylprednisolone in healthy rats. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2015;49(4):438-46.
72. O'Rourke P, Effects of intraarticular morphine onanalgesic requirements after anterior cruciate ligament repair. *Reg Anesth* 1993; 254–25.
73. Packer M. Interaction of prostaglandins and angiotensin II in the modulation of renal function in congestive heart failure. *Circulation*.1988;77:164–73.

74. Pelletier JM. Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 1998;6:374-76.
75. Perez-Castro R, Patel S, Garavito-Aguilar ZV, et al. Cytotoxicity of local anesthetics in human neuronal cells. *Anesth Analg*. 2009;108(3):997-1007.
76. Piper SL, Kim HT. Comparison of ropivacaine and bupivacaine toxicity in human articular chondrocytes. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(5):986-991.
77. Praveen Rao PN, Knaus EE. Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2008; 11 (2): 81-110.
78. Raja SN, Dickstein RE, Johnson CA: Comparison of postoperative analgesic effects of intraarticular bupivacaine and morphine following arthroscopic knee surgery. *Anesthesiology* 1992; 77:1143-1147.
79. Rawal N. Postoperative pain management in day surgery. *Anaesthesia* 1998; 53 : 50-2.
80. Reuben SS, Connelly NR: Postarthroscopic meniscus repair analgesia with intraarticular ketorolac or morphine. *Anesth Analg* 1996;82:1036-9.
81. Riggan CN, Tucker JJ, Soslowsky LJ, Kuntz AF. Intra-articular tibiofemoral injection of a nonsteroidal anti-inflammatory drug has no detrimental effects on joint mechanics in a rat model. *J Orthop Res* 2014;32:1512-9.
82. Samantha LP, Jonathan DK, Hubert TK, Brian TF. Effects of local anesthetics on articular cartilage. *Am J Sports Med* 2011 39: 2245.
83. Sagir O, Sunay FB, Yildirim H, et al. Evaluation of the effects of dexketoprofen trometamol on knee joint: an in vivo & in vitro study. *Indian J Med Res* 138, December 2013, pp 912-918.
84. Schultz DA. Knee ligament rehabilitation. In: Ellenbecker TS (Ed.). *Anatomy*. Churchill Livingstone; 2000. p.1-15.
85. Scafer M, Imai Y et al. Peripheral Opioid Analgesia in Inflammation: Increased Synthesis and Accessibility of Opioid Receptors on Sensory Nerves are Critical for Efficacy. *Anesthesiology (Abs)*, 1994; A919.
86. Serbest S, Oğuz MT, Tosun HB, Gokcel H, Işık C. Comparison of effect of intraarticularly delivered levobupivacaine morphine and tramadol combinations on postoperative analgesia following arthroscopic knee surgery. *Erciyes Med J* 2012; 34(4): 165-9.
87. Simkin PA. *Synovial physiology, Arthritis and Allied Conditions*. Koopman WJ, Moreland LW (Eds) 15th edition. Lippincott Williams and Wilkins Comp. Philadelphia. 2005 pp: 175-187.
88. Stein C, Pflüger M, Yassouridis A, Hoelzi J, et al. No tolerance to peripheral morphine analgesia in presence of opioid expression in inflamed synovia. *J Clin Invest* 1996; 98: 793-799.
89. Stein C, Comisel K, Heimerl E, Yassouridis A: Analgesic effect of intra-articular morphine after knee surgery. *N Engl J Med* 1991; 325:1123-1126.
90. Smyth E, FitzGerald G. 2009. The eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, and related compounds. In: Katzung B, editor. *Basic and Clinical Pharmacology*. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill.
91. Scott JL. Intravenous Ibuprofen In Adults For Pain and Fever. *Drugs* 2012; 72 (8): 1099-1109.
92. Smith SH, Voss B. Pharmacokinetics of Intravenous Ibuprofen Implications of time of Infusion in the Treatment of Pain and Fever. *Drugs* 2012; 72 (3): 327-337.
93. Solomon DH. NSAIDs: Overview of adverse effects. *UpToDate* 17.2: 2009.

94. Smith I, Shively RA, White PF: Effects of ketorolac and bupivacaine on recovery after out patient arthroscopy. *Anesth Analg* 1992;75:208-12.
95. Suominen MM, Tulamo RM, Anttila MO, et al. Effects of intra-articular injections of bupivacaine suspension in healthy horses. *Am J Vet Res.* 2001; 62:1629–1635.
96. Sarıcaoğlu F, Dal D, Atilla P, et al. Effect of intraarticular injection of lornoxicam on the articular cartilage and synovium in rat. *Indian J Med Res* 127, April 2008, pp 362-365.
97. Tandoğan RN: menisküs: İşlevi, biomekaniği ve kinematiği. *Acta Orthop Traumatol Turc* 31:397, 1997.
98. Tasker AD, Ostlere SJ: relative incidence and morphology of lateral and medial meniscal cysts detected by magnetic resonance imaging. *Clin Radiol* 50:778, 1995.
99. Talu GK, Ozyalçın S, Koltka K, et al. Comparison of efficacy of intraarticular application of tenoxicam, bupivacaine and tenoxicam: Bupivacaine combination in arthroscopic knee surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2002;10:355–60.
100. Tekin E.A, Turgut N, Altan A, Ali A, Cantürk S, Tekin Ç, Ersoy A. Artroskopik diz cerrahisinde intraartiküler bupivakain, fentanil, prednizolonun tek doz ve bölünmüş iki doz uygulanmasının analjezik etkilerinin karşılaştırılması. *Nobel Medicus*. 2012; 8(3): 91-97.
101. Tunc N: Romatizmal Hastalıklar. Hacettepe Tıp Yayıncılık, 3. baskı, Ankara, 1994.
102. Turgut N, Türkmen A, Altan A, et al. Synovial Response to Intraarticular Injection of Dexmedetomidine in Rats. *Okmeydanı Tıp Dergisi*: 2013; 29(1):15-21.
103. Uthman I, Raynauld JP, Haraoui B. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgrad Med J* 2003;79:449–53.
104. Van Lancker P, Vandekerckhove B, Cooman F: The analgesic effect of preoperative administration of paracetamol, tenoxicam or a mixture of both in arthroscopic, outpatient knee surgery. *Açta Anaesthesiol Belg* 1999;50 (2):65-9.
105. Yıldırım G. 2001. Vücudun enfeksiyonlara direnci. In: Guyton & Hall Tıbbi Fizyoloji. Eds: Çavuşoğlu H., 10 th ed. Ankara: Yüce yayımları a.ş. & Nobel tıp kitabevleri Ltd. Şti. p. 397-398.
106. Yalçın Ö, Ozoran Y, 2014. İnflamasyon ve onarım. In: Robbins Temel Patoloji. Eds: Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U, 9 th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, p. 31-37.
107. Yalçın Ö, Ozoran Y, 2014. İnflamasyon ve onarım. In: Robbins Temel Patoloji. Eds: Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U, 9 th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, p. 54-55.
108. Zink W, Graf BM. Local anesthetic myotoxicity. *Reg Anesth PainMed.* 2004;29(4):333-340.
109. Wilson SA, Vigorita VJ, Scott WN. *Anatomy of the Knee.* St. Louis: Mosby Years Book, 1994:15-54.

## ÖZET

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

### Ratlarda Diz Eklemine İntraartiküler İbuprofen Enjeksiyonunun Eklem Kartilajı Ve Sinovyum Üzerine Etkileri

Dr. Emine ÇEPNİ KÜTAHYA

Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2016

Ortopedik cerrahiler, maliyeti ve enfeksiyon riskini en aza indirmek için ameliyat sonrası hastanede kalış süresi kısa olması gereken cerrahilerdir. Bunun için öncelikle erken mobilizasyon gerekmektedir ve erken mobilizasyonu sağlamakta etkili bir ağrı tedavisiyle mümkündür. Ameliyat sonrası ağrının cerrahi travma ile başlayıp doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı olduğu bilinmektedir. Ameliyat sonrası ağrıyı kontrol altına almak için; oral analjezikler, İV opioidler, periferik sinir blokları, epidural analjezi, lokal anestezi (LA) yıllardır kullanılmaktadır. Non-Steroid Antiinflamatar İlaçlar (NSAİİ) dabu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, NSAİİ'nin oral, intramuskuler(IM), intravenöz (IV) alımlarındaki güvenilirlikleri ile ilgili birçok çalışma olmasına karşın, intraartiküler uygulamalarındaki kısa ve uzun dönem güvenilirlikleriyle ilgili kaygılar mevcuttur. İbuprofen de İV formu yeni kullanılmaya başlanan bir NSAİİ'dir. Literatürde intraartiküler kullanımında eklem kıkırdağı ve sinovya üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı intraartiküleribuprofenin kısa ve uzun dönem lokal histopatolojik etkilerini bulmak ve intraartiküler kullanılabilirliğini araştırmaktır. Bu amaçla; 46 tane Wistar Albino cinsi erkek rat kullanıldı. Ratlar rastgele seçilerek 8'erli şekilde kafeslere konuldu. Kalan 6 rat ise sham grubu olarak ayrıldı. Ratlar 0. 6-8 mg/kg IM ketamin ile sırayla uyutuldu. Aynı ratın sağ diz eklemine 0,25 ml ibuprofen (25 mg ) enjekte edilirken, sol diz eklemine kontrol olarak 0,25 ml %0,9 serum fizyolojik enjekte edildi. Bu işlem 40 rata da uygulandı. Son kafesteki ratların ise her iki diz eklemine sadece ponksiyon yapıldı. 1., 2., 7., 14. ve 21. günlerde sakrifiye edilen ratlardan histolojik örnekler alınarak sinovyum, kıkırdak doku ve subkondral kemik patolojik olarak inflamasyon açısından değerlendirilip, derecelendirildi. Gruplar arasındaki histopatolojik değişiklikler Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testlerikullanılarak sakrifikasyon günlerine ve yapılan ilaçlara göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İbuprofen ve kontrol grupları günlere göre kendi içlerinde karşılaştırıldığında; D1 ile C1, D2 ile C2, D7 ile C7, D14 ile C14 arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0,005$ ). İbuprofen grupları sakrifikasyon günlerine göre karşılaştırıldığında ise D1 ile D14, D21, SR2 arasında, D2 ile D21, SR2

arasında anlamlı fark görüldü ( $p<0,005$ ). Kontrol grupları karşılaştırıldığında da C1 ile C7, C14, C21, SL2 arasında anlamlı fark görüldü ( $p<0,005$ ). Bu durum ibuprofenin diz ekleminde erken dönemde inflamasyona sebep olduğunu, devam eden günlerde ise azalarak sonlandığını göstermektedir. Makroskopik hematoma açısından değerlendirildiğinde ibuprofenin hematoma sebep olduğu görüldü.

Sonuç olarak; %10'luk intraartiküler ibuprofen enjeksiyonu sağlıklı rat diz ekleminde inflamasyona sebep oldu. Bu inflamasyon geri dönüşümlüydü ve 21 gün içinde düzeldi.

**Anahtar Sözcüler:** İbuprofen, intraartiküler, NSAİİ, eklem kartilajı, sinovyum



## SUMMARY

### The Effects Of Intraarticular Injection Of Ibuprofen On The Articular Cartilage And Synovium In Rats

In orthopedic surgery, particularly knee surgery, the postoperative hospitalization period should be as short as possible to reduce the risk of infection and cost. In order to achieve this, appropriate and effective pain management must be a priority. Postoperative pain is known to be an acute pain which starts with the trauma of surgery and gradually reduces with tissue healing. To control postoperative pain; oral analgesics, IV opioids, peripheral nerve blocks, epidural analgesia, local analgesics have been used for many years. Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) are also widely used. However, despite several studies related to the liability of oral, intramuscular (IM) and intravenous (IV) administration of NSAID, there are concerns about the short and long-term reliability. Ibuprofen in IV form is an NSAID which has recently started to be used. To the best of our knowledge, there is no study in literature investigating the effects of intra-articular use of ibuprofen on the joint cartilage and synovium.

The aim of this study is to investigate the short and long-term local histopathological effects of intra-articular ibuprofen and the utility of the intra-articular injection. For this study we used 46 Wistar Albino rats. The randomly selected rats were divided into 5 cages. There were 8 rats in each cage. The last 6 rats were separated as sham group. The rats were sedated with 6-8mg/kg IM ketamine. 0.25ml (25mg) of ibuprofen was injected into the right knee joint and as a control, 0.25ml 0.9% saline was injected into the left knee of the same rat. This procedure was performed in 40 rats. Only puncture was performed on both knee joints of rats in the last cage. For taking histological samples, the rats were sacrificed in days 1., 2., 7., 14. and 21., the synovium, cartilage tissue and subchondral bone were evaluated pathologically in respect of inflammation. The histopathological changes were statistically compared between the groups in respect of the day of sacrifice and medication using the Mann Whitney U and Kruskal Wallis tests.

When we compared ibuprofen and control groups; there were statistically significant differences between D1 and C1, D2 and C2, D7 and C7, D14 and C14 groups ( $p < 0,005$ ). When ibuprofen groups were compared to the days of sacrifice, there were significant differences between D1 and D14, D21, SR2, D2 and D21, SR2 ( $p < 0,005$ ). When control groups were compared to the days of sacrifice, there were statistically significant differences between C1 and C7, C14, C21, SL2 ( $p < 0,005$ ). We found that ibuprofen caused inflammation at the first two days and this inflammation decreased in the coming weeks. In terms of causing hematoma; it was observed that ibuprofen caused hematoma.

We conclude that intraarticular injection of ibuprofen %10 causes inflammation of the healthy knee joints in rats. This inflammation is reversible and resolves in 21 days.

**Keywords;** Ibuprofen, intraarticular, NSAID, joint cartilage, synovium



## **ÖZGEÇMİŞ**

**Adı Soyadı:** Emine Çepni Kütahya

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Bursa, 3 Şubat 1982.

**Yabancı Dil:** İngilizce

### **Eğitim Durumu:**

İlkokul 1988-1993 yılları arasında Bafra Fatih İlköğretim Okulu, Samsun,

Ortaokul ve lise 1993-2000 yılları arasında Bafra Anadolu Lisesi,

Üniversite 2001-2007 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi.

### **Çalıştığı Kurumlar:**

2007-2008 yılları arasında Yakakent Sağlık Ocağında, Samsun,

2011-2016 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

### **Katıldığı Kurslar ve Kongreler:**

Ekim 2015 Selçuk Üniversitesi Deney Hayvanları Kursu'na, Konya,

Mart 2016 Neonatal Resüsitasyon Programı kursu, Konya,

2014 17. Ulusal Yoğun Bakım Kongresi, Antalya

2013 EFIC Ağrı Kongresi, Viyana,

TARK 2014 Kongresi, Ankara.

**E-posta Adresi:** dremit82@hotmail.com



