

TENOKSİKAMIN SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL AĞRI MODELİ ÜZERİNE ETKİSİ

Ayşe KARAN*, Cihan AKSOY*, Levent ERTUĞRUL**, Mehmet Akif KARAN***

ÖZET

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAİİ) analjezik etkileri hücre yıkımı ardından oluşan prostaglandin ve benzeri algojenik vazoaktif maddelerin inhibisyonu ile açıklanmaya çalışılır. Oysa NSAİİ' nin doku yıkımı olmadan oluşan ağrıyı başka santral ve periferik mekanizmalarla da inhibe edebileceği ileri sürülmektedir. Bu düşünceden yola çıkılarak, bir NSAİİ olan tenoksikamin sıçanlarda ısı ile oluşturulan deneysel ağrı eşliğine olan etkisini ölçmek ve inflamasyonun devreye girmediği potansiyel ağrı modelinde etkisini araştırmak amaçlandı. On adet Wistar-Albino sıçan çalışmaya alınarak iki gruba ayrıldı, 5 tanesine nazogastrik tüp ile 3 mg/kg dozda tenoksikam, diğer 5' ine ise plasebo verildi. İki saat sonra ışık ile oluşturulan ısı kaynağı kullanılarak "tail-flick" yöntemi ile ağrıya reaksiyon süresi ölçüldü. Tenoksikam verilen sıçanlarda ısıya dayanma süresi kontrol grubundaki sıçanlardan daha uzun olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırası ile, 14±9,13 saniye, 5,5±1,29 saniye, p<0,05). Sonuçlar tenoksikamın doku harabiyeti gelişmeden ısıyla oluşturulan ağrıya direnci arttırdığını göstermektedir. Tenoksikamın periferden veya santral yollarla ağrı iletimini engelleyebilme özelliği taşındığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, tenoksikam, ağrı

SUMMARY

Efficacy of tenoxicam on the experimental pain model in rats. The mechanism involved in the analgesic activity of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) have been considered by prostaglandins and other vasoactive substrates synthesis after celi injury. It is claimed that NSAIDs have analgesic effect by other central and peripheral mechanisms other than tissue injury. The aim of this study was to evaluate the effect of tenoxicam, as NSAID, on the threshold of the experimental pain due to heat, and to investigate the effect on the pain model without inflammation. Ten Wistar-Albino rats were assigned to two groups, each of which was made up of five rats. 3 mg/kg tenoxicam was administered to study group, and placebo the control group. After 2 hours, tails of the rats heated by halogen light using analgesimeter. Reaction time to pain was measured by tail-flick method. Pain tolerance time to heat was significantly longer in the tenoxicam group than controls (respectively, 14±9.13 sec, 5.5±1.29 sec, p<0.05). These results had shown that tenoxicam increased tolerance time to pain secondary to heat without tissue injury. It is considered that tenoxicam has central or peripheral blocking effect of pain conduction.

Key Words: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, tenoxicam, pain.

GİRİŞ

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) bir çok eklem ve bağ dokusu hastalıklarının yanısıra, akut ağrılarının, özellikle de safra kolik ve renal kolik gibi viseral ağrılarının tedavisinde kullanılmaktadır. Aspirin vb. ilaçların ağrıyı periferik bir mekanizma ile inhibe ettiği ilk kez Lim tarafından gösterilmiş,

ağrı reseptörlerinin mekanik ve diğer zararlı kimyasal uyarılara karşı hassasiyetini, inflamme dokuda prostaglandin salınımını engelleyerek önlediği bildirilmiştir (8,9). Aspirinin aksine, salisilatın ise siklooksijenazı zayıf ve reversibl olarak inhibe ettiği, aspirin kadar etkili antiinflamatuar etkiye sahip olmasına rağmen, aynı derecede analjezik etkisinin olmadığı dikkati çekmiş ve analjezik etkiden

Mecmuaya Geldiği Tarih: 08.06.1999

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

*** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

başka mekanizmaların da sorumlu olabileceği düşüncesi doğmuştur (1).

NSAİİ'lerin analjezik etkileri hücre hasarının ardından ortaya çıkan maddelerin sentezini inhibe etmeleriyle açıklanmaya çalışılmaktadır. Bunlar arasında siklooksijenaz (özellikle inflamatuvar uyarılar ve sitokinler tarafından stimüle edilen COX-2), lipooksijenaz ve serbest radikal üretiminin inhibisyonu, lizozomal enzimlerin salınımının önlenmesi, kininlerin aktivitesinin veya üretiminin antagonize edilmesi, fosfodiesteraz inhibisyonu, nötrofil fonksiyonlarının inhibisyonu, oksidatif fosforilasyonun etkilenmesi, plazma proteinlerinden endojen antiinflamatuvar peptidlerin ayrılması, kompleman aktivasyonunun inhibisyonu sayılabilir (5,14,15).

NSAİİ'lerin doku yıkımı olmadan ortaya çıkan ağrıyı, başka mekanizmalarla da inhibe edebileceği ileri sürülmektedir.

Tenoksikam oral, rektal ve parenteral olarak uygulanabilen, romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit, tendinit, bursit, siyatalji ve gut artrit gibi değişik romatolojik hastalıklarda kullanılan etkili analjezik ve antiinflamatuvar bir ilaçtır (11). Bu çalışmada tenoksikamın sıçanlarda ısı ile oluşturulan deneysel ağrı eşliğine olan etkisini ölçmek ve inflamasyonun devreye girmediği potansiyel ağrı modelinde etkisini araştırmak amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Beşi deney, beşi kontrol grubunu oluşturmak üzere 10 Wistar - Albino sıçan çalışmaya alındı. "Tail-flick" yöntemi ile sıçanların ağrıya reaksiyon verme süreleri ölçüldü. Deney sırasında hayvanlarda anestezi uygulanmadı. Önce tüm sıçanlara nazogastrik gavaj tüpü takıldı. Deney grubunu oluşturan 5 sıçana nazogastrik gavaj sondası ile 3 mg/kg dozda tenoksikam 1 cc serum fizyolojik

içinde süspansiyon haline getirilerek verildi, kontrol grubuna ise plasebo olarak 1cc serum fizyolojik verildi. İki saatlik bekleme süresinden sonra, analjezimetre cihazı ile halojen ampulden elde edilen ışık sıçanların kuyruğuna düşürüldü, verilen ısı enerjisi ölçülerek ısı şiddeti giderek arttırıldı. Bu şekilde doku hasarı olmaksızın, ısı ile kuyruktaki serbest sinir uçlarının uyarılması sonucunda oluşan ağrı kuyruğun sallanması biçiminde ortaya çıkmaktadır (Resim 1).

İstatistiksel analizler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

BULGULAR

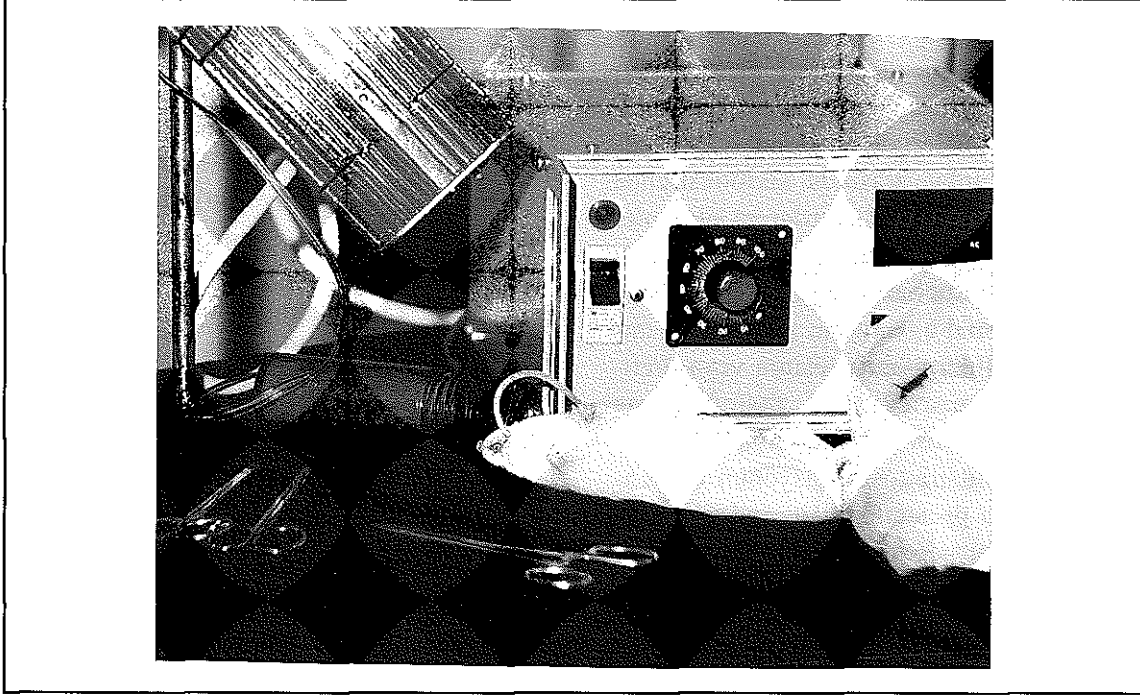
Tenoksikam verilen sıçanlarda ısıya dayanma süresi kontrol grubundaki sıçanlardan daha uzun olup (ortalama \pm standart sapma, sırasıyla, 14.00 ± 9.13 saniye, 5.50 ± 1.29 saniye) aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Bu çalışmada sıçanların kuyruğuna kontrollü olarak ışık düşürerek sağlanan ısı ile, doku harabiyeti oluşturmadan nosiseptif ağrı oluşturmaya çalıştık. Ağrının oluştuğunun göstergesi sıçanın kuyruğunu sallaması idi. Tenoksikam alan sıçanların kuyruk sallama süresinin, kontrollere göre daha uzun olması, tenoksikamın doku harabiyeti olmadan oluşan ağrı üzerinde analjezik etkisi olduğunu göstermektedir.

Sıçan modelinde, nabumeton, diklofenak, naproksen ve piroksikamın unilateral inflamasyon /hiperaljezide nosiseptif aktiviteleri araştırılmış ve bu ilaçların analjezik etkilerinin tümüyle antiinflamatuvar etkilerinin bir sonucu olmadığı gösterilmiştir (4). Analjezik olarak etkili NSAİİ dozlarının prostaglandin sentezini inhibe etmek için yeterli olmadıkları bilinmektedir (7).

Resim 1. Deneyden bir görüntü



Tablo 1. Deney ve kontrol grubundaki sıçanlarda "Tail-flick" yöntemi ile saptanan ısı ile oluşturulan ağrıya dayanma süreleri (saniye)

n	Tenoksikam grubu süre (sn.)	Kontrol süre (sn.)
1	10.1	6.2
2	19.0	3.2
3	27.6	6.0
4	6.8	6.1
5	6.5	6.0
Ort.±S.S.	14.00±9.13	5.5±1.29*

* $p < 0.05$

NSAİİ' nin santral etki mekanizması açıklığa kavuşmamıştır. Kuvvetli bir hiperalezik komponent bulunan modellerde santral prostaglandin sentezinin inhibisyonu analjezik etkinin nedeni olabilir. Halbuki tüm potent prostaglandin sentez inhibitörleri santral yolla verildiğinde bu etkiyi göstermemektedir (13).

Travmatik hasar sonrası aşırı duyarlılık ile karakterize olan hiperaleji ve allodiniadan,

merkezi sinir sisteminde, bilhassa spinal dorsal boynuzda oluşan sürecin sorumlu olduğu bulunmuştur. Bu hastalarda etkili olan NSAİİ' nin santral nosiseptif sürecin inhibisyonu yoluyla analjezik etki gösterdiği öne sürülmektedir (10). NSAİİ'lerin santral anti-nosiseptif etkisinin, opiatların analjezik etkilerinde de rol oynayan periakvaduktal gri madde ve rostral ventromedial medulla gibi yapıların engajmanından dolayı olduğu iddia edilmektedir (12).

Üretan anestezisi altındaki sıçanlarda, talamusta ventral nukleusun dorsomedial parçasındaki nöronlarda, sural sinirin afferent C-liflerinde elektrik stimülasyon ile oluşturulan nosiseptif aktivite ölçülmüştür. İndometazin, ibuprofen, parasetamol, metamizol, lizin, asetilsalisilat ve diklofenak gibi ilaçların doza bağlı olarak, uyarılmış nosiseptif aktiviteyi suprese edebildiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar, NSAİİ'lerin analjezik aktivitelerinin santral etkilerine bağlı olduğu teorisini desteklemektedir (2,3,7).

İnsanlarda, nosiseptif fleksiyon refleksi sant-

rai ve periferik etkiyi ayırmada değerli bir katkı sağlar. Paraplejik ve normal kişilerde yapılan bir çalışmada, sural sinir stimülasyonu ile biceps femoris kasından elde edilen nosiseptik fleksiyon refleksi eşliğine ketoprofen ve serum fizyolojinin etkisi karşılaştırılmıştır. İntravenöz ketoprofeni nosiseptif refleksi üzerinde normal kişilerde inhibitör etkisi olduğu, komplet spinal kesisi olanlarda ise bu etkinin görülmediği gözlenmiştir. Bu verilerle ketoprofenin analjezik etkisinin santral komponenti gösterilmekte, santral etki mekanizmasının supraspinal yapılarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (16).

Fare beyininde yapılan araştırmalarda fenamatlar ve diğer NSAİI'nin yeni GABA reseptör modülatörleri gelişimine yol açma ve fenamatların normal klinik dozlarda GABA reseptör fonksiyonlarını etkileyebilme ihtimalleri ileri sürülmektedir (17). Piroksikamın da endorfin dışı maddelerin aracılığı ile doğrudan santral analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir (6).

Sonuç olarak, bulgularımız tenoksikam doku harabiyeti ortaya çıkmadan oluşturulan ağrıya direnci arttırdığını göstermektedir. Bu analjezik etkiden antiinflamatuvar etki değil, başka periferik veya santral mekanizmalar sorumludur.

KAYNAKLAR

1. April P, Abeles M, Baraf H, et al: Does the acetyl group of aspirin contribute to the antiinflammatory efficacy of salicylic acid in the treatment of rheumatoid arthritis? *Semin Arthritis Rheum* 19:20 (1990).
2. Altal N, Kayser V, Eschaller A, Benoist JM, Guilbaud G: Behavioural and electrophysiological evidence for an analgesic effect of a nonsteroidal antiinflammatory agent, sodium diclofenac. *Pain* 35:341-348 (1988).
3. Carlsson KH, Monzel W, Jurna I: Depression by morphine and the nonopioid analgesic agents metamizol, lysine acetylate and paracetamol, of activity in rat thalamus neurons evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain* 32:313-326 (1988).
4. Clarke GD, MacPherson IS, Petrone G, Spangler RS: Antinociceptive effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a rat model of unilateral hindpaw inflammation. *Eur J Pharmacol* 257:103-108 (1994).
5. Clements PJ, Paulus HE: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In "Textbook of Rheumatology, eds. Kelly W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Fourth edition, 700:730 (1993).
6. Eandi M, della Pepa C, Rubinetto MP: Piroxicam in analgesia. *Clin Ther* 136:107-135 (1991).
7. Juma I: Central analgesic effects of non-steroidal anti-rheumatic agents. *Z Rheumatol* 50 :7-13 (1991).
8. Lim RKS: Pain. *Ann Rev Physiol* 32:269-288 (1970).
9. Lim RKS: Neuropharmacology of pain and analgesia. In: Lim ADS (Ed.), *Pharmacology of pain*. Pergamon Press, Oxford, 169-217 (1968).
10. McCormack K: The spinal actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the dissociation between their anti-inflammatory and analgesic effects. *Drugs* 47:28-47 (1994).
11. Todd PA, Clissold SP: Tenoxicam. An update of its pharmacology and therapeutic efficacy in rheumatic diseases. *Drugs* 41:625-646 (1991).
12. Tortorici V, Vanegas H: Putative role of medullary off- and on- cells in the antinociception produced by dipyron (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG. *Pain* 57:197-205 (1994).
13. Urquhart E: Central analgesic activity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in animal and human pain models. *Semin Arthritis Rheum*. 23:198-205 (1993).
14. Vane JR: Introduction: Mechanism of action of NSAIDs. *Br J Rheumatol* 35:1-3 (1996).
15. Vane JR, Botting RM: Mechanism of action of aspirin-like drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 26:2-10 (1997).
16. Willer JC, DeBroucker T, Bussel B, Brami AR, Harrewyn JM: Central analgesic effect of ketoprofen in humans: electrophysiological evidence for a supraspinal mechanism in a double-blind and cross-over study. *Pain* 38:1-7 (1989).
17. Woodward RM, Polezani L, Miledi R: Effects of fenamates and other nonsteroidal antiinflammatory drugs on rat brain GABAA receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 268:806-817 (1994).