



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

**AKUT AĞRI MODELİNDE MORFİN VE FENTANİLİN TEK
BAŞINA VE DEKSMEDETOMİDİN İLE
KOMBİNASYONLARININ ANTİNOSESİPTİF ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Araş. Gör. Dr. Mümin ÜNAL

UZMANLIK TEZİ

Sivas

2011



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

**AKUT AĞRI MODELİNDE MORFİN VE FENTANİLİN TEK BAŞINA VE
DEKSMEDETOMİDİN İLE KOMBİNASYONLARININ
ANTİNOSESİPTİF ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Araş. Gör. Dr. Mümin ÜNAL
UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Sinan GÜRSOY
Danışman Öğretim Üyesi

Sivas
2011

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof.Dr. M. Caner MİMAROĞLU

Üye: Doç. Dr. Sinan GÜRSOY

Üye: Doç. Dr. Kenan KAYGUSUZ

Bu tez,tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "TIPTA UZMANLIK TEZ YAZIM YÖNERGESİNE" göre hazırlanmıştır

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalındaki eğitimim boyunca yetişmemde emeği olan ve çalışmam sırasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. M. Caner Mimaroglu olmak üzere, tezimin hazırlanması sürecindeki katkılarından dolayı tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Sinan Gürsoy'a, ayrıca saygı değer hocalarım Sayın Doç. Dr. Kenan Kaygusuz, Sayın Doç. Dr. İclal Özdemir Kol ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Cevdet Düger'e ve Yrdy. Doç. Dr. Ahmet Cemil İsbir'e yardımlarını ve desteklerini sürekli gördüğüm araştırma görevlisi ve tekniker arkadaşlarıma, tezimin hazırlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. İhsan Bağcivan ve arkadaşım Uzm. Dr. Ahmet Altun'a ayrıca aileme çok teşekkür ederim.

ÖZET

Akut ağrı modelinde morfin ve fentanilin tek başına ve deksmedetomidin ile kombinasyonlarının antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması. Dr. M. Ünal, Anestezioloji ve Reanimasyon A.D., Sivas, 2011.

Bu çalışmada deksmedetomidinin etkisiz olacağı doz ile morfin ve fentanil ile kombinasyonlarının nasıl bir analjezik etki profili ortaya çıkaracağını ve bu kombinasyonların analjezik etkilerini birbirleri ile kıyaslamayı amaçladık.

Hayvan etik kurul onayı alındıktan sonra, 70 adet Winstar Albino türü her iki cinsten sıçan kullanıldı. Sıçanlar 7 gruba ayrıldı. İlaç uygulamasından bir gün önce tüm denekler ölçüm yapılmaksızın hot plate cihazına ve tail flick cihazına yerleştirilerek öğrenme alıştırmaları yapıldı. Kontrol ve Sham gruplarının verileri kaydedildi. Deksmetomidinin etkisiz dozu araştırıldı ve 3µg/kg olarak bulundu. Grup 3'e Morfin 3mg/kg (intraperitoneal) , Grup4'e Fentanil 5µg / kg (intraperitoneal), Grup5'e Deksmetomidin 3µg/kg(subkutan),Grup 6'ya Deksmetomidin 3µg/kg(subkutan)+ Morfin 3mg/kg(intraperitoneal) Grup 7'ye Deksmetomidin 3µg/kg(subkutan)+ Fentanil 5µg/kg(intraperitoneal) yapıldı. Tail Flick ve ardından Hot Plate testleri uygulamadan hemen önce, uygulama yapılır yapılmaz ve ve uygulamadan sonraki 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda iki ölçüm şeklinde yapıldı. Ölçümlerin ortalaması kaydedildi.

Elde edilen değerler SPSS 18.0 istatistik programına aktararak ilaçların etkinliğini kontrol grubu ile ve kendi aralarında karşılaştırabilmek için iki yönlü varyans analizi (ANOVA) ve takiben Tukey HSD (Tukey's Honestly Significant Difference) testi kullanıldı. Bütün değerler ortalama ± SD olarak belirlendi. Tüm grafikler GraphPad Prism 5.0 programı yardımıyla çizildi. p<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Deksmetomidin + morfin (Grup6) ve Deksmetomidin + Fentanil (Grup7) kombinasyonlarının analjezik etkisi, tek başına morfin ve tek başına fentanil uygulanmasının meydana getirdiği analjezik etki ile karşılaştırıldığında 15, 30, 60 ve 90. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu.(p<0,05)

Sonuç olarak; Bu tez çalışmasında, deksmedetomidin etkisiz dozunun morfin ve fentanil ile kombine edildiğinde her iki ilacın etkisini hem spinal hemde supraspinal düzeyde potansiyalize ettiği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Morfin, Fentanil, Deksmetomidin, Potansiyalizasyon.

ABSTRACT

Comparison of antinociceptive effects of morphine and fentanyl alone to combination with dexmedetomidine in acut pain model

Department of Anesthesiology and Reanimation, M.Unal MD Sivas 2011

In this study, we aimed that how an analgesic effect profile would reveal with combination of morphine and fentanyl with the ineffective doses of dexmedetomidine and purposed to compare analgesic effects of these combinations.

After taking the animal ethic committee approval, 70 Albino Wistar rats were used in both gender. The rats were seperated into 7 groups. One day before drug administration, all subjects placed to hot-plate and tail-flick devices without measurement and performed learning practice. Data of the Control and Sham groups were recorded. Ineffective dose of dexmedetomidine was invastigated and found as 3µg / kg. 3mg/kg morphine (intraperitoneal) to Group 3, 5µg/kg Fentanyl (intraperitoneal) to Group 4, Dexmedetomidine 3µg / kg (subcutaneously) to Group 5, Dexmedetomidine 3µg / kg (subcutaneously) + 3mg / kg morphine (intraperitoneally) to Group 6 and finally 3µg/kg Dexmedetomidine (subcutaneously) + 5µg/kg Fentanyl (intraperitoneal) to Group 7 were medicated. Just before the application-no sooner than the application and after the application in next 15, 30, 60, 90 and 120. min. of Tail flick and hot plate tests, two measurement were taken. The average of the measurements were recorded.

The obtained values were transferred to the SPSS 18.0 statistical program and to compare the effectiveness of drugs between the control group and between each other, the two-way analysis of variance (ANOVA) test and afterwards the Tukey HSD (Tukey's Honestly Significant Difference) tests were used. All values were determined as the mean ±SD. All graphics were drawn with the help of GraphPad Prism 5.0 program.

When it compared the analgesic effect of the combinations with Dexmedetomidine + morphine (Group6) and Dexmedetomidine + Fentanyl (Group7) against to the analgesic effect of morphine alone and with the

effectuated effect of fentanyl administration alone; in 15,30, 60 and 90 minutes was significantly higher. ($p<0.05$).

Consequently, in this study, the combination of Dexmedetomidine in ineffective dose with morphine and fentanyl, we concluded that it potantiated the effects of both drugs as well as spinal and supraspinal level.

Key worlds: Morfin, Fentanyl, Dexmedetomidine, Potantiated

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLOLAR LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SİMGE VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. AĞRI	3
2. 1. 1 Ağrının Tarihçesi	3
2. 1. 2. Ağrı Mekanizmaları ve İletimi.....	4
2. 2 AĞRI TEORİLERİ	5
2. 2. 1. Ağrı İletimi ile İlgili Nöronlar	6
2. 2. 2 Nosisepsiyon.....	8
2. 2. 1. Nosiseptif Prosesin Periferal Komponentleri	9
2. 2. 2. Primer Afferent Lif Transmitterleri.....	10
2. 2. 3. Nosiseptif Çıkıcı Sistemler	11
2. 2. 3. 1. Spino-Talamik Yol.....	11
2. 2. 3. 2. Spino-Retiküler Yol.....	12
2. 2. 3. 3. Spino-Mezensefalik Yol.....	13
2. 2. 3. 4. Dorsal Kolon Yolu	13
2. 2. 3. 5. Spino-Hipotalamik Yol.....	13

2. 2. 4. Antinoseptif inisi Sistemler.....	13
2. 3. AĞRI İLE İLGİLİ TERİMLER.....	15
2. 4. AĞRI TIPLERİ.....	16
2. 4. 1. Akut Ağrı.....	16
2. 5 AĞRIYA SİSTEMİK YANITLAR	20
2. 5. 1 Kardiyovasküler Etkiler.....	20
2. 5. 2 Respiratuvar Etkiler.....	21
2. 5. 3 Gastrointestinal ve Üriner Etkiler	21
2. 5. 4 Endokrin Etkiler	21
2. 5. 5 Hematolojik Etkiler	22
2. 5. 6 İmmun Etkiler	22
2. 6 AĞRI TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR.....	22
2. 7 İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ.....	23
2. 7. 1 Farmakodinamik Etkileşmeler	24
2. 8. OPIOİD ANALJEZİKLER	28
2. 8. 1. Etki Mekanizmaları	29
2. 8. 2. Opioid Reseptörleri	30
2. 8. 3. Opioidlerin Sistemler Üzerine Etkileri.....	33
2. 8. 4. Morfin.....	35
Morfinin Kimyasal Yapısı.....	37
2. 8. 4. 1. Farmakokinetik	37
2. 8. 4. 2. Klinik kullanımları	38
2. 8. 4. 3. Yan Etkileri.....	38
2. 8. 5. FENTANİL.....	38

2. 8. 5. 1. Farmakokinetik	39
2. 8. 5. 2. Klinik Kullanım.....	40
2. 8. 5. 3. Yan Etkileri.....	40
2. 9. DEKSMEDETOMİDİN.....	41
2. 9. 1. Tarihçesi	42
2. 9. 2. Metabolizma ve Farmokokinetik Özellikleri.....	43
2. 9. 3. α_2 Reseptör Fizyolojisi	44
2. 9. 4. Etki Mekanizması.....	45
2. 9. 5. Farmakodinamik Özellikleri	48
2. 9. 6. Toksikoloji.....	49
2. 9. 7. Klinik Kullanımı	49
2. 9. 7. 1. Kardiyovasküler etkileri	49
2. 9. 7. 2. Sedasyon	51
2. 9. 7. 3. Anestezik ihtiyacını azaltıcı etkisi.....	52
2. 9. 7. 4. Analjezik Etki.....	53
2. 9. 7. 5. Deksmetomidinin Diğer Etkileri	53
2. 9. 8. Doz ve uygulama.....	55
3. GEREÇ VE YÖNTEM	56
3. 1. Deney Hayvanlarının seçimi.....	56
3. 2. Deney Düzeni	56
3. 3. Kullanılan ilaçlar ve Uygulama Şekli.....	58
3. 3. Akut Analjezi Değerlendirmesi	59
3. 3. 1. Tail flick testi.....	59
3. 3. 2. Hot-plate testi.....	60

3. 5. Kombinasyon Çalışmaları	62
3. 6. DeneY Sonularınnn İstatistiksel Değerlendirmesi.....	62
4. BULGULAR	63
4. 1. Kontrol ve Sham Gruplarının Hot Plate ve Tail Flick Sonuçları.....	63
4.2. Tail Flick Latensleri	64
4.3. Hot Plate Latensleri.....	67
5. TARTIŞMA.....	71
6. SONUÇ	80
7. KAYNAKLAR.....	81

TABLO VE RESİMLER LİSTESİ

Tablo 2. 1. Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları.....	9
Tablo 2. 2. Periferel duyarlılıkta oluşan nöroaktif maddeler	10
Tablo 2. 3. Opioidlerin etki şekline ve kaynağına göre sınıflandırılması.....	29
Tablo 2. 4. Opioid reseptör tipleri, bunların prototip agonistleri ve bu reseptörler aracılığı ile oluşan etkiler.	32
Tablo2. 5. Deksmetomidinin doz şeması.	55
Tablo 3. 1: Çalışmada kullanılan gruplar.....	57

Resimler Listesi

Resim 3. 1: Tail flick testinin uygulanışı.....	60
Resim 3. 2: Hot plate testinin uygulanışı.....	61

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1. Spinal sinir ve lifleri.....	5
Şekil 2. 2. Ağrı yolları ile ilgili bölgeler.	12
Şekil 2. 3. Doku hasarı ile periferik duyuşal liflerden salıverilen nörotransmitterler.....	18
Şekil 2. 4. Kompetitif ve non-kompetitif antagonistlerinin, agonistin konsantrasyon-cevap eğrisinde yaptığı değişme.	25
Şekil 2. 5. Schild grafiği ve pA ₂ 'nin çizimle bulunması.....	27
Şekil 2. 6. Sumasyon Olayı.	28
Şekil 2. 7. Fentanilin Kimyasal Yapısı	39
Şekil 2. 8. Deksmetomidinin kimyasal yapısı	42
Şekil 2. 9. α ₂ -adrenoseptör agonist reseptörlerinin fizyolojisi	44
Şekil 2. 10. α ₂ -adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği cevaplar.....	46
Şekil 2. 11: Deksmetomidinin SSS ile ilişkişisi	47
Şekil 4. 1. Kontrol ve Sham Gruplarının Hot Plate ve Tail Flick Sonuçları.....	63
Şekil 4. 2. 1 Morfin (3mg/kg), Fentanil (5µg/kg) ve Deksmetomidin (5µg/kg)'ın tail flick latensleri	64
Şekil 4. 2. 2 Fentanil (5µg/kg), Deksmetomidin (5µg/kg) ve Fentanil (5µg/kg)+Deksmetomidin (5µg/kg) kombinasyonunun tail flick latensleri	65
Şekil 4.2.3 Morfin (3mg/kg), Deksmetomidin (5µg/kg) ve Morfin (3mg/kg)+ Deksmetomidin (5µg/kg) kombinasyonunun'ın tail flick latensleri .	66
Şekil 4. 3. 1 Morfin (3mg/kg), Fentanil (5µg/kg) ve Deksmetomidin (5µg/kg)'ın hot plate latensleri.....	67

Şekil 4.3.2 Fentanil (5µg/kg), Deksmetomidin (5µg/kg) ve Fentanil (5µg/kg)+
Deksmetomidin (5µg/kg) kombinasyonunun hot plate latensleri..... 68

Şekil 4.3.3 Morfin (3mg/kg), Deksmetomidin (5µg/kg) ve Morfin (3mg/kg)+
Deksmetomidin (5µg/kg) kombinasyonunun'ın tail flick latensleri . 69

SİMGE VE KISALTMALAR

HP Hot Plate testi

TF Tail Flick testi

Deks Deksmetomidin

α Alfa

β Beta

δ Delta

μ Mü

κ Kappa

n Sayı

μ g Microgram

g Gram

kg Kilogram

% Yüzde

Ark. Arkadaşları

i. p. İntraperitoneal

K Potasyum

s. c Subkutan

SP P maddesi

Ca⁺⁺ Kalsiyum

CO₂ Karbondioksit

i. v İntravenöz

i. m İntramuskuler

ACTH Adrenokortikotropik Hormon

GIS Gastrointestinal Sistem

TIVA Total İntravenöz Anestezi

FDA Food and Drug Administration

BIS Bispectral İndeks

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı ve ağrının giderilmesi insanoğlunun var oluşundan beri önemli bir uğraşı alanı olmuştur. Bilimin ve bilimsel yöntemlerin gelişmesine paralel olarak ağrı mekanizmalarının anlaşılması ve analjezi yöntemlerinin geliştirilmesi, araştırmacıların en büyük ilgi alanlarından biri olmaya devam etmektedir (1).

Çok sayıda bilinen ve henüz bilinmeyen faktörün rol aldığı ve çoğu durumda nedeninin klinik olarak tespit edilemediği ağrı tedavisinde günümüzde farmakolojik açıdan opioidler ve opioid olmayan yardımcı ilaçlar (adjuvan) olarak iki gruba ayırabileceğimiz ilaçlar kullanılmaktadır(2). Narkotik analjezikler olarak da anılan opioidlerin bağımlılık ve tolerans yapması yanında solunum depresyonu, konstipasyon gibi kullanımını kısıtlayan ciddi yan tesirleri bulunmaktadır(3). Romatizmal hastalıklar yanında genel bir analjezik olarak da yaygın kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ise ciddi gastrointestinal yan tesirleri yanında böbrek hasarı da yapmaktadırlar (3, 4). Analjezik olarak en fazla kullanılan bu ilaçların yan tesirlerinin ciddiliği araştırmacıları alternatif yeni ilaçlar üzerinde çalışmalara yönlendirmektedir.

Araştırmalar, analjezik etkili yeni ilaçların bulunmasına yönelik olmanın yanı sıra analjezik etkisi olmayan ancak bir analjeziğin etkisini artırabilecek dolayısıyla daha düşük dozlarda kullanılarak yan tesirlerini azaltabilecek yardımcı ilaçların bulunması üzerine de yoğunlaşmaktadır.

Ağrının oluşumu, iletimi, algılanması, inhibisyonu çok sayıda ve karmaşık periferik ve santral mekanizmaları içermektedir ve endojen birçok nörotransmitter ve reseptör sistemleri bu mekanizmalar içinde yer almaktadır. Glutamat, aspartat gibi eksitator aminoasitler, NMDA ve non-NMDA reseptörleri; P maddesi, nörokinin A, CGRP gibi peptidler; siklooksijenaz ve lipoksijenaz ürünleri; enkefalinler ve endorfinler gibi endojen opioid sistemleri, μ , gibi opioid reseptörleri; GABAerjik, adrenerjik, serotonerjik, adenozerjik sistem ve reseptörleri, nitreerjik sistem ağrının transmisyonu ve modülasyonunda rol alan endojen sistemlerdir. Günümüzde kullanılan birçok analjeziğin etki

mekanizmalarında bu sistemlerin biri veya çoğunlukla birden fazlası rol oynamaktadır(5, 6).

Son yıllarda ağrı tedavisinde önemli bir yer edinen, opioidlerle karşılaştırılabilecek düzeyde analjezik etkisi olan ancak onların bağımlılık ve tolerans gibi yan tesirlerini göstermeyen bir analjezik ilaç olan deksmedetomidinin etki mekanizması da araştırmaların ilgi konusu olmuştur. Kısmen opiateerjik, noradrenerjik, serotonerjik mekanizmalarla etki gösterdiği bildirilen bu ilacın etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır(9).

Bu çalışmada rat tail-flick ve hot plate yöntemiyle oluşturduğumuz akut ağrı modelinde deksmedetomidinin etkisiz olacağı doz ile morfin ve fentanil ile kombinasyonlarının nasıl bir analjezik etki profili ortaya çıkaracağını ve bu kombinasyonların analjezik etkilerinin birbirleri ile kıyaslamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. AĞRI

Ağrı çok faktörlü kompleks bir olgudur ve yıllar boyunca bilim insanları tarafından yapılan değişik tanımlardan sonra günümüzde, Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği (International Association for the Study of Pain, IASP) tarafından yapılmış olan tanım en fazla kabul gören ağrı tanımı olmuştur. IASP' ye göre ağrı, “gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili, duyuşsal ve emosyonel hoş olmayan oldukça sübjektif bir deneyimdir”. Bu tanıma göre ağrı gerçek bir duyudur değil, algıdır ve duyuşsal (sensoryal), duyuşsal (etkilenen, emosyonel) ve bilişsel bileşenlerden oluşmaktadır. Bu bileşenler ağrının şiddet, süre ve yerleşim olarak algılanmasını (duyuşsal), motivasyonsal değişiklikler ve nahoşluk hissi duyulmasını (duyuşsal), ağrıya bağlı korku, anksiyete ve farkındalık yaratılmasını (bilişsel) sağlar(5).

Çok bileşenli ve kişinin deneyimleri ile ilgili bir olgu olan ağrı'nın başlaması, algılanması, iletimi ve ağrıya karşı verilen cevap bir dizi karmaşık mekanizmalar sonucu gelişir.

2. 1. 1 Ağrının Tarihçesi

İnsanlık tarihi kadar eski olan ağrı tedavi yöntemleri, günümüzdeki modern düzeye gelinceye dek pek çok evreden geçmiştir (1). M. Ö. 2600'lü yıllarda Çinliler, kupunktur'un ağrı giderici özelliğini tanımladılar. M. Ö. 2000'lü yıllarda Asurlar ve Babiller, Papavera Somniferum (Haşhaş) bitkisinde afyon alkaloidlerinin ağrıyı giderdiğini biliyorlardı. 1806 yılında Sertturner; opium alkaloidlerinden morfin'i izole etti. 1844'de Horace Wells adlı bir diş hekimi, azot protoksit koklayarak bir dişini ağrı duymadan çektirdi. 1884'de Caris Koller; kokaini göze damlatarak ilk lokal anestezi yöntemini gerçekleştirdi. 1948'de Kele; ilk ağrı çizelgesini önerdi, 1965'de Melzack ve Wail, günümüzde de önemini sürdüren ve ağrı mekanizmasını açıklayan kapı-kontrol teorisi'ni yayınladılar. 1973'de Pert ve Snyder tarafından ilk kez opioid reseptörleri gösterildi. 1975'de ilk Dünya Ağrı Kongresi, Floransa'da toplandı. 1979'da Behar ve arkadaşları,

epidural morfin kullanımını başlattılar. (Kaynak:(1)- Erdine S. post operatif aneljezi. Ağrı sendromları ve tedavisi. İstanbul. 2003; 33-43

2. 1. 2. Ağrı Mekanizmaları ve İletimi

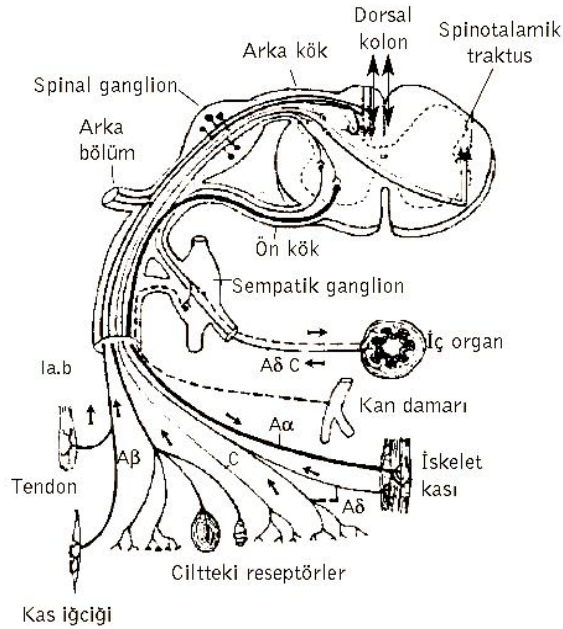
Nosiseptif süreçlerin başlangıç noktası primer aferent nosiseptörlerdir(7). Bunlar mekanik, termal ve kimyasal uyarılara yanıt veren sinir uçlarıdır. Nosiseptörün yanıt özelliklerine bağlı olarak spinal korda doğru bir yayılım meydana gelir. Ağrı bilgisinin yayılımı ile ilgili reseptörler iki sınıfta ele alınabilir: A-delta mekanotermal ve C polimodal nosiseptörler. Birçok ağrı tipi primer aferent nöronların, özellikle C polimodal nosiseptörlerin uyarılması ile başlar. Ancak nosiseptör aktivasyonu sürecinde başka etkenler de işin içine girer. Örneğin, cildin çizilmesi bu bölgede inflamatuvar süreçleri de başlatır ve buna bağlı çeşitli maddeler salgılanır. Normal koşullarda mekanik, termal ve kimyasal uyarılar yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri harekete geçirirler. Klinikte ise ağrılı uyarın, uzamış travma ve doku harabiyetine bağlıdır. Doku harabiyeti inflamasyona ve dolayısıyla nosiseptörlerin daha fazla uyarılmasına yol açar. Ağrılı uyarın dört aşamada üst merkezlere doğru bir yol izler. Bu aşamalar transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon'dur(1. 3)

a. Transdüksiyon: Bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Örneğin her sıcak uyarın ağrılı değildir. Sıcak bir uyarının ağrılı hale geçebilmesi için belirli bir derecenin üzerine çıkması gerekir. Nosiseptörler normal bir sıcaklığa karşı duyarsız kalırken sıcaklığın artışı ile duyarlı hale geçerler(1).

b. Transmisyon: Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin daha üst merkezlere doğru iletilmesidir. Bu iletimde miyelinli A-delta lifleri ve miyelinsiz C lifleri etkin rol üstlenirler. Miyelinli A-delta lifleri hızlı ileten, sensitizasyona açık, termal ve mekanik uyarınlarla uyarılan liflerdir. Miyelinsiz C lifleri ise polimodal bir özellik gösteren, her türlü uyarına karşı duyarlılığı olan, yavaş ileten liflerdir. Diğer sinir lifleri de çeşitli biçimlerde ağrılı uyarının iletimine katılırlar(1) (Sekil 1).

c. Modülasyon: Başlıca omurilik seviyesinde cereyan eden bir olaydır. Geçmişte spinal kora sadece bir ara durak olarak kabul edilirdi. Ancak 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen Kapı Kontrol Teorisi ile ağrılı uyarının omurilikte ciddi bir engel ile karşılaştığı ortaya çıkmaktadır. Ağrılı uyarın spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir(1).

d. Persepsiyon: Omurilikten geçen uyarının çeşitli çıkan yollar aracılığı ile üst merkezlere doğru iletilip ağrının algılanmasıdır(1).



Şekil 2. 1. Spinal sinir ve lifleri(1. 4)

2. 2 AĞRI TEORİLERİ

Ağrı mekanizmasını anlamak için yapılan çalışmalar:

- 1- Yalnızca fizyolojik mekanizma ile ilgili olanlar.
- 2- Psikolojik mekanizmaların önemli olduğu çalışmalar olarak ayrılır.

Ağrıyla ilgili fizyolojik mekanizmanın açıklanmasına yönelik ilk görüş spesifite teorisi, psikolojik unsurları açıklamaya yönelik ilk düşünce ise pattern teorisi olarak bilinir. Ağrı ile ilgili teoriler şunlardır:

- Primitif Teori
- Spesifite Teorisi
- Pattern (Kalıp, Model) Teorileri
- Primer periferik kalıp
- İmpuls kalıbı ve santral toplama
- Duyusal etkileşim teorisi

Tüm bu teoriler ağrının fizyolojik ve psikolojik komponentlerini birlikte açıklamakta yetersiz kalır. Her iki komponenti açıklayan tek teori multiple “**kapı kontrol teorisi**” dir. 1965’de Wall ve Melzack’ın ortaya attığı Kapı Kontrol Kuramı kısaca periferden gelen yoğun afferent nosiseptif impulslarla eksitan ara nöronlar aktive olmakta ve bu inhibitör ara nöronu inhibe ederek ve de projeksiyon nöronunu eskite ederek, ağrılı impulsların SSS’ne geçmesine yol açmaktadır. Ancak aynı zamanda A ve B grubu geniş miyelinli liflerin aktivasyonu ile inhibitör ara nöronları aktive ederek projeksiyon nöronlarını inhibe etmekte ve ağrılı sinyallerin geçişini durdurmaktadır. Her ne kadar bu kuram çeşitli yönlerden eleştirilmiş ise de transkutan sinir stimülasyonu (TENS) ve dorsal kolon uyarımı gibi geniş çaplı lifleri uyaran sağıltım yöntemlerine temel olmuştur (17).

2. 2. 1. Ağrı İletimi ile İlgili Nöronlar

A-delta ve C lifleri omuriliğe girince hemen ikiye ayrılırlar. Birkaç segment yukarı aşağıya devam ederek Lissauer traktusunun bir kesimini oluştururlar. Bunların akson kollateralleri de dorsal boynuz içine girer. Nosiseptif sinir uçlarının bu santral terminalleri dorsal boynuz gri cevherinin marjinal zonu (lamina-I) ile subsantia gelatinosa (lamina-II)'da yer alan nöronlarla sinaps

yaparlar. Bazı A-delta liflerinin uzantıları daha derinde bulunan lamina-V hücrelerine ulaşır(11, 14, 27).

Ağrılı uyarıyı taşıyan periferik liflerin hücre cismi, yani ağrı yolunun 1. Nöronu arka kök gangliyonlarında yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantia gelatinosa'da (SG) arka boynuz hücreleri ile sinaps yapar (2. nöron). Yani ağrı iletiminde ikinci durak spinal korddur. Substantia gelatinosa'da enkefalinerjik ara nöronlar bulunmaktadır. ağrı yolunun 3. nöronu talamustadır(11, 14, 27).

Arka boynuzdaki nöronlar 3 çeşittir.

a. Projeksiyon nöronları (santral geçiş hücreleri): Oluşan sinyal ve impulsları anterolateral aferent sistemden üst merkezlere iletirler. Projeksiyon nöronlarını başlıca iki grupta incelemek olasıdır. Lamina I'de yoğun olarak bulunan ve sadece A-delta ve C lifleri ile uyarılan projeksiyon nöronları “nosiseptif spesifik=NS’ dir. Lamina I ve V'de bulunan ikinci grup projeksiyon nöronları, hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden lif uyarımı alan “wide dynamic range=WDR’ nöronlarıdır(27).

b. Eksitatuvar nöronlar: Ağrılı uyarıyı projeksiyon nöronlarına ileterek eskite olmalarını sağlarlar(27).

c. İnhibitör nöronlar: Geniş çaplı liflerle uyarıldıklarında projeksiyon nöronlarında inhibisyonu neden olurlar. Genellikle C ve A delta liflerinden gelen sinyallerle aktive olan bu ara nöronlar, ağrılı sinyalleri projeksiyon nöronuna geçirirler. Ağrılı uyarıları üst merkezlere geçirmede, dorsal boynuzda başlıca iki tip nörotransmitter rol almaktadır.

Bunlar glutamat ve nöropeptidlerdir(11, 14, 27).

Glutamat; A-delta terminal uçlarından ve motor nöronlara sinaps yapan aferentlerden salgılanan eksitatuvar bir aminoasittir(27, 28). Dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kısa süreli veya çok uzun süreli depolarizasyon yaratabilir. Çok kısa etkisini, “ligand-gated” Na/K iyonlarını açması ile uzun

sürelî depolarizasyon etkisini N-Metil, D-Aspartat (NMDA) kullanarak gerçekleştirir.

Nöropeptidler; Özellikle C lifleri eksitasyonu ile oluşurlar ve projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona yol açarlar. Bu nöropeptidler arasında; P maddesi, nörokinin-A, kolesistokinin ve kalsitonin geni ile ilgili peptid (CGRP) sayılabilir. C lifleri uçlarından birden fazla nöropeptid salgılanabilir(28, 29).

2. 2. 2 Nosisepsiyon

Ağrı, kapsülsüz sinir sonlarının aktivasyonu sonucu doku yaralanmasıyla oluşur. Bedenin bir bölgesindeki doku yaralanmasında uyarının özelleşmiş sinir uçları ile (nosiseptör) alınıp, santral sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarda integre edilmesi, bu zararlı tehdidin (noksioz uyarı) algılanması, buna karşı fizyolojik, biyosimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Nosisepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütünüdür(11, 13, 17). Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır(5). Latince “noci” zarar veya zedelenme anlamındadır. Travmatik veya zararlı stimulusa nöral cevaptır. Tüm nosiseptif uyarılar ağrı oluşturur, fakat tüm ağrılar nosisepsiyondan kaynaklanmaz(12). Aslında nosiseptörler periferik terminalleri ağrılı uyarılara hassas primer aferent ve tüm deri, deri altı dokularında bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır(13). Miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta liflerinin distal uzantılarından oluşmuşlardır ve 100–400 µm uzunluğundaki aksonal sonlanmalar, küçük kan damarları ve mast hücreleri kenarında sonlanırlar(18). A-delta liflerinin uçları genellikle uyarıldıkları tipe göre termal veya mekanik nosiseptörler adını alır ve 30 m/sn hızda ileti oluştururlar. Dolayısıyla bu nosiseptörlerin aktivasyonu keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı oluşturur.

C liflerinin uçları, “polimodal nosiseptör” adını alır ve şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olurlar. C lifleri, inflamasyonda

olduğu gibi gecikmiş, yanıcı ve inatçı karakterdeki ağrıdan sorumludurlar. İmpulsları 0. 5-2 m/sn gibi çok yavaş olarak ilerletirler. Dolayısıyla daha donuk, daha yaygın ağrı ve hiperestezi oluştururlar(1, 5).

Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları Tablo 2. 1'de özetlenmektedir.

Tablo 2. 1. Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları

Grup	Çap (μ)	Miyelin	Fonksiyon
A	20-12	+	Motor (eferent), duyuşal
A	12-16	+	Motor, aferent (proprioseptif, dokunma)
A	8-2	+	Sensoryal (ağrı, ısı, dokunma)
A	5-2	+	Otonom (eferent pregangliyoner)
B	3	+	Sensoryal (ağrı, ısı, dokunma)
C	1, 2	-	Otonom (postgangliyoner sempatik)

Normal fizyolojik koşullarda ağrı ve nosisepsiyon, hoş olmayan bir algılama olarak görölse de amacı organizmayı zararlı bir saldırıdan korumak ve ilgili savunma mekanizmalarını ortaya çıkarmaktır(14).

2. 2. 1. Nosiseptif Prosesin Periferel Komponentleri

Periferik çıplak sinir uçlarının uyarılması, nörotransmitter salınımına yol açar(19, 20). P maddesi (SP) ve diğer taşıkininlerin (Tablo 2. 2) lokal salınımı, vazodilatasyon ve plazma ekstravazasyonuna yeter miktarda iseler ödem oluşur(21). Vazodilatasyonu takiben histamin ve bradikinin, kan hücrelerinden lokal olarak salınır ve ikisi de nosiseptörleri sonraki uyarılar için sensitize edebilir (hiperaljezi). Doku yaralanması ve SP, mast hücrelerini aktive eder.

Tablo 2. 2. Periferel duyarlılıkta oluşan nöroaktif maddeler

Madde	Kaynak	Sinir sonundaki etkileri
P maddesi	Sinir terminalleri	Sensitizasyon
Bradikinin	Plazma kininojen	Aktivasyon
Histamin	Trombositler, mast hücresi	Aktivasyon
Protonlar (↓ pH)	İskemi, zedelenmiş hücreler	Aktivasyon
Prostaglandinler	Araşidonik asit, zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
Lökotrienler	Araşidonik asit, zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
İnterlökinler, TNF- α	Mast hücreleri	Aktivasyon-Sensitizasyon

2. 2. 2. Primer Afferent Lif Transmitterleri

Küçük liflerin çoğu eksitator amino asitleri (EAA), aspartat, glutamat ve nöropeptidleri (P maddesi, kalsitonin geni ile ilgili peptid, kolesistokinin, galanin, somastatin vb.) içerir. Bu maddeler sıklıkla aynı aferent terminalde toplanmışlardır(12, 21, 22).

Eksitator amino asitler hem geniş hem de küçük çaplı primer aferent liflerde bulunurlar ve eklem inflamasyonunda kronik veya akut nosiseptif uyarı sonucu A-beta liflerince aktive edilen düşük akımlı elektrik aktivitesi sonucu salındıkları gösterilmiştir. Eksitator aminoasit reseptörlerinin, N-metil-D-aspartat (NMDA) ve non-NMDA (AMPA/kainat ve metabotropik) reseptörleri gibi postsinaptik ve spinal dorsal boynuz hücrelerinde bulunan birçok alt tipi

vardır(23, 24). Çesitli çalışmalarda, hem NMDA hem de non-NMDA reseptör agonistlerinin intratekal olarak uygulanmasında nosiseptif davranış oluştuğu bildirilmiştir(25, 26). Sinirle inerve edilen periferik hedefler, aferent liflerin çapından çok peptid içeriği ile ilgilidir. Aslında sinirler yeni periferel dokuları tekrardan uyardıklarında peptid içerikleri değişmiş gibi gözükür (aferent aksonun fenotip transiteri değişir).

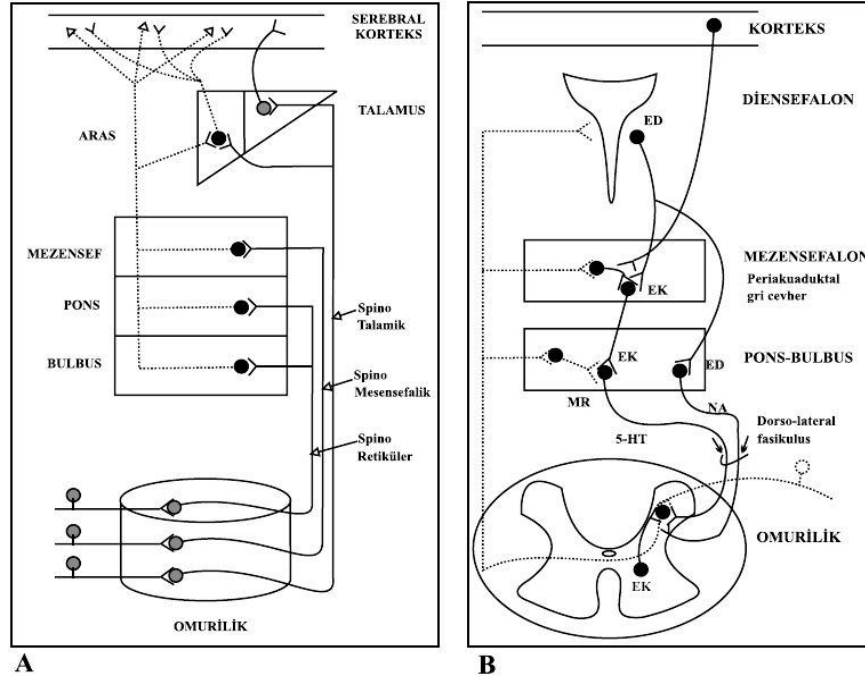
Nosiseptif dorsal boynuz nöronlarının büyük kısmı, P maddesi içeren sinapsların önemli kısmıyla bağlantılıdır(31).

2. 2. 3. Nosiseptif Çıkıcı Sistemler

Spinotalamik ve spinoretiküler yol uzun yıllardır çok iyi bilinmektedir. Diğer yollar yeni tanımlanmıştır veya uzun yıllar önce tanımlanmalarına rağmen, yeni kabullenilmiştir (Şekil 2. 2). Bu yolları şöyle tanımlayabiliriz(12, 14, 15, 27).

2. 2. 3. 1. Spino-Talamik Yol

Nosiseptif uyarı geldiğinde lamina I, V ve VII. nöronlarından köken alır, orta hattı geçer, anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve spinal kordun karşı tarafında, talamusun VPL (ventral posterolateral) çekirdeğinde (3. nöronda) sonlanır. Bu nükleus vücudun özel bölgeleri için bölümlere ayrılmıştır. Her bölge kendi primer duyuşal korteksinin bölümüne projekte olur. Talamusdan çıkan uzantılar da kortekse giderek postsentral gyrusda sonlanır. Bu yol ağrının yer, şiddet ve zaman gibi özellikleri ile birlikte algılanmasını sağlar (arousal). Bu tanımlayıcı yolk, ağrının yeri hakkındaki bilgiyi bilinç düzeyine ulaştırır(32).



Şekil 2. 2. Ağrı yolları ile ilgili bölgeler(32) A: Çıkan ağrı yolları, B: İnen ağrı yolları. ARAS: Assendan retiküler aktive edici sistem, ED: Endorfin, EK: Enkefalinergic, NA: Noradrenalin, 5-HT: 5-Hidroksitriptamin.

2. 2. 3. 2. Spino-Retiküler Yol

Anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve çapraz yapmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Bulbus ve ponsdaki retiküler çekirdek gruplarına uzanır veya kollateraller verir. Spinal kordun iki tarafındaki sağ ve sol talamus intralaminar çekirdeklerine çıkar. Daha sonra nöronal bilgi singulat gyrusun ön parçası (emosyon), amigdala (hafıza ve emosyon), hipotalamus (emosyon ve emosyona vasküler yanıt) gibi birçok beyin bölgesine ulaşır. Acı yolağı olarak isimlendirilir. Korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel bir alarm hali yaratmakla görevlidir(32).

2. 2. 3. 3. Spino-Mezensefalik Yol

Dorsal boynuz lamina I ve V'teki nosiseptif projeksiyon nöronları anterolateral sistem içinde yer alır ve spino-retiküler yola çok yakın olarak mezensefalik periaquaduktal gri cevhere dek yükselir. Bu beyin kökündeki parabrakial nükleus'a giden yolakla aynı veya ilgili olabilir. Ön beyindeki parabrakial çekirdek, amigdala, hipotalamus ve diğer limbik sistem yapılarına projekte olur. Bu yolun periaquadukta'ya bağlantı yapması nosisepsiyonda çok önemlidir. Çünkü burada analjezik etki sağlayan enkefalinergic nöronlar vardır. Periaquaduktal gri cevher antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biridir(32).

2. 2. 3. 4. Dorsal Kolon Yolu

Damarsal (visseral) nosisepsiyonu ve aynı zamanda somatik dokunma ve pozisyon duyusunu talamusa taşıdığı sanılmaktadır(30).

2. 2. 3. 5. Spino-Hipotalamik Yol

Retiküler formasyon da sinaps yapmayan, yeni tanımlanmış bir yoldur. Deri, dudak, genital organlar, gastrointestinal traktus, intrakranial kan damarı, dil ve korneadan emosyonel önem taşıyan bilgiyi direkt olarak hipotalamusa taşır(22).

2. 2. 4. Antinosiseptif inisi Sistemler

Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı uyarılara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinergic ve monoaminergic bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir(32). Bunlar 3 gruba ayrılırlar:

1. Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde yer alan enkefalinergic nöronlar'dır. Bunlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantı içindedirler.

Muhtemelen hipotalamus kökenli nöronlar endorfin taşımaktadır. Mezonsefalonda, Sylvius kanalının çevresine yerleşmiş nöronların oluşturduğu periaquaduktal gri cevherden başlayan yol, bulbustaki retiküler formasyona giderek nükleus rafe magnus ve nükleus retikularis gigantosellularisteki serotoninerjik nöronlarla sinaps yaparlar. Böylece diensefalik endorfin ve mezonsefalik enkefalin nöronları bulbustaki serotonin nöronlarını uyarırlar. Buradan kalkan uyarılar da m. spinalis arka boynuzu ve trigeminal sinirin 10 sensoriyal çekirdeğine giderek presinaptik ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon oluşturur(12, 14, 19). Supraspinal inhibisyondan sorumludurlar(12).

2. Retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlayıp, m. spinalis arka boynuzunda sonlanan noradrenerjik nitelikteki lifler. Bunların temel nörotransmitteri noradrenalindir. Bu yolların başlangıcındaki opioid reseptörlerin aktivasyonu ile supraspinal analjezi elde edilir(12, 14).

3. Antinosiseptif spinal segmental mekanizmada özellikle spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar rol oynar. Endorfin taşıyan nöronlar bu bölgede yoğundur. Tüm bu monoaminerjik ve enkefalinerjik antinosiseptif etkiler; hücresel düzeyde, lamina I ve II'de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde K⁺ iyonu membran iletkenliğini arttırarak ve hiperpolarizasyon oluşturarak ortaya çıkar. Ayrıca genel bir inhibitör madde olarak gama amino butirik asit (GABA)'in de antinosiseptif mekanizmalara katıldığı düşünülmektedir. Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon, en çok monoaminerjik transmitterler, GABA ve kısmen de enkefalin ile olmaktadır. Daha uzun süreli inhibisyon endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile oluşmaktadır. Glisin ve GABA'nın medulla spinalisdeki segmental ağrı inhibisyonunda önemli rolleri vardır. Bunlar dışında somatostatin ve bombesin gibi nöropeptidler de inhibitör etki yapar(14).

2. 3. AĞRI İLE İLGİLİ TERİMLER

Allodini: Genellikle ağrılı olmayan (non-noxious) bir stimülusun neden olduğu ağrı.

Analjezi : Normalde ağrı oluşturabilecek bir stimülusa karşı ağrı yokluğu.

Anesteziya Dolorosa: Bir anestetik bölge veya alanda oluşan ağrı.

Kozalji : Travmatik bir sinir lezyonundan sonra devam eden yanıcı ağrı.

Santral ağrı : Bir santral sinir sistemi lezyonu ile birlikte olan ağrı.

Disestezi : Hoş olmayan (istenmeyen) anormal duyu (his).

Parestezi : Anormal duyu.

Hiperanaljezi : Ağrılı stimülusa karşı duyarlılığın ve cevabın normal cevaptan artması.

Hiperestezi : Stimülasyona karşı duyarlılığın artması.

Hiperpati : Hiperanaljezi ve aşırı reaksiyonla karakterize ağrılı sendrom.

Hipoanaljezi : Ağrılı (noxious) stimülusa karşı duyarlılığın ve cevabın azalması.

Hipoestezi : Stimülasyona karşı duyarlılığın azalması.

Nöralji : Bir sinire yayılan ağrı.

Nörit (is) : Sinir inflamasyonu.

Nöropati : Bir sinirdeki patolojik değişiklik veya fonksiyonundaki bozukluk.

Nosiseptör : Ağrılı veya potansiyel olarak ağrılı stimülusa karşı duyarlı spesifik reseptör.

Noxious : Doku hasarı oluşturan stimülus.

Ağrı eşiği : Kişide ağrıya neden olan en küçük stimülusun şiddeti.

Ağrı tolerans seviyesi : Kişinin tolere etmeye hazır olduğu, ağrıya neden olan en büyük stimülüs.

2. 4. AĞRI TIPLERİ

Ağrı süresine, niteliğine (akut, kronik), kaynağına (somatik, visseral, yansıyan, projekte, psikojenik), şiddetine (şiddetli, künt, kemirici vs), nedenine (nevralji, baş ağrısı, iskelet-kas ağrıları vs), fizyopatolojisine (nosiseptif, nörojenik) göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır.

Süresine göre ağrı ikiye ayrılır: Akut ağrı, kronik ağrı. Çalışmamızda kullandığımız model akut ağrı tanımına uymaktadır, bu nedenle aşağıda akut ağrı hakkında kısaca bilgiler verilmiştir.

2. 4. 1. Akut Ağrı

Akut ağrı “cerrahi, travma veya akut hastalığa eşlik eden kimyasal, termal veya mekanik stimulusa beklenen normal fizyolojik yanıt olarak” tanımlanmaktadır(36). Doku hasarı, inflamasyon ve sinir lezyonları sonrasında allodini ve hiperaljezi gibi nosisepsiyon durumları sıklıkla gözlenmektedir. Allodini normalde zararsız bir uyarıyla oluşan ağrı durumu iken, hiperaljezi zararlı bir uyarıya karşı oluşan artmış ağrı reaksiyonudur(34).

Akut ağrının algılanmasında, anatomik olarak ağrıyı periferden serebral kortekse taşıyan üç nöronlu sinir yolları rol oynamaktadır. Primer aferent nöronlar arka kök gangliyonunda bulunur, lokalizasyonu her omurilik seviyesinde vertebral foramenler içindedir. Her bir nöron aksonunun bir ucu inerve ettiği periferik dokuda, diğer ucu ise omuriliğin arka boynuzundadır. Arka boynuzda primer aferent nöron ikinci sıradaki nöronla sinaps yapar ve bu ikinci nöronun aksonları orta hattı geçip kontralateral spinotalamik traktustan yukarı çıkarak talamusa ulaşır. İkinci sıradaki nöronlar talamik 12 nükleusta üçüncü sıradaki nöronlarla sinaps yaparlar, bu üçüncü nöronların uzantıları ise internal kapsül ve

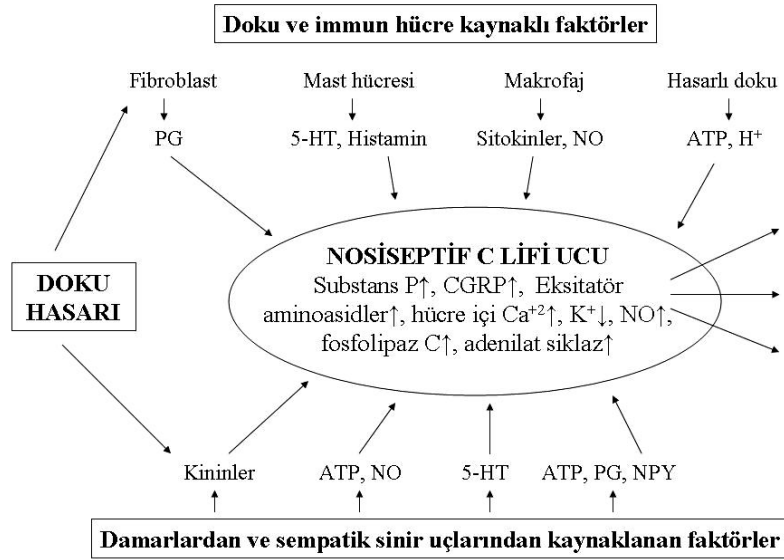
korona radiata'dan geçerek serebral korteksin postsantral girusuna ulaşır(36). Nosiseptif uyarıları ileten üç büyük yükselen yolak vardır(6). Tractus spinotalamicus, tractus spinoreticularis ve tractus spinomesencephalicus. Bu üç yolak ağrı komponentlerinin değişik şekilde algılanmasında rol oynamaktadır (6, 33, 35).

Noksioz (zararlı) uyarıları algılayıp ileten reseptörlere “nosiseptör” adı verilir. Bu reseptörler spesifik modalitedeki enerjiyi aksiyon potansiyellerine dönüştürür. Nosiseptörler sıklıkla kapsüle olmamış “serbest sinir uçları” olarak adlandırılır ve doku hasarı için tehdit oluşturan veya doku hasarına yol açan stimulus ile aktive olurlar. Tüm nosiseptörler küçük çaplı miyelinli A delta (A δ) veya miyelinsiz sinir lifleriyle (C lifleri) inerve olur(36, 37). Sonuçta ağrı, yüksek eşikli, ince, az miyelinli (A-delta) ve miyelinsiz (C lifleri) liflerle iletilirler(36).

Doku hasarına yol açan stimulusun aktive ettiği sistemler kompleks bir düzende işlemektedir. Normal koşullar altından nosiseptif primer aferentlerin çok küçük bir spontan aktivitesi mevcuttur, fakat doku hasarından sonra bu aktivitede progresif bir artış olur. Bunun nedeni doku hasarının serbest sinir uçlarını hassaslaştıracak veya uyaracak aktif faktörlerin salınımına yol açmasıdır. Serbest sinir uçlarıyla ilişkili yapısal bir reseptör bulunmamasına karşın, nosiseptif duysal entegrasyonun periferik komponentleri nosiseptörlerin etrafındaki dokuda yerleşmiştir. A delta ve C liflerinin uçları küçük kan damarları ve mast hücreleri ile çevrilidir(36, 37). Bu üçlü çevredeki komşu sinir uçlarıyla birlikte fonksiyonel üniteyi oluşturmaktadır(6, 36, 37).

Periferik aferent lifler içerdiği ve salıverdiği nörokimyasal molekül temel alınarak birbirinden ayrılabilir. Omurilik arka boynuzundaki periferik aferent liflerde sentezlenen farklı maddeler santral transmisyonda ve nosiseptif bilginin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu maddeler arasında glutamat ve diğer eksitatör amino asitler; P maddesi (SP) ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) gibi nöropeptidler; ATP gibi hücresele kaynakları; difüze olabilen bir gaz olan nitrik oksid; fosfolipid metabolitleri prostaglandinler ve nöropeptidlerden, değişik enzimlerden ve diğer moleküllerden farklı olarak periferik aferent liflerde

birlikte depolanır, birlikte düzenlenir ve birlikte salıverilir(38). Doku hasarının başlattığı periferik sinir uçlarının antidromik aktivasyonu, periferde P maddesi ve glutamat'ı da içeren nörotransmitterlerin salınmasına neden olur (Şekil 2. 3)(36, 38).



Şekil 2. 3. Doku hasarı ile periferik duyuşal liflerden salıverilen nörotransmitterler.

Doku hasarı aynı zamanda prostaglandinler ve lökotreinler gibi araşidonic asid metabolitlerinin lokal konsantrasyonlarını da artırır(36). Bu metabolitler direkt olarak nörokinin ve eksitatör amino asid reseptörlerine sahip olduğu gösterilen diğer C liflerini aktive ederek mast hücrelerinin degranülasyonunu sağlar ya da plazma ekstravazasyonuna ve olasılıkla ödeme yol açar(6, 33, 36). Mast hücrelerinden salınan maddeler (histamin ve sitokinler) nosiseptörlerin sensitizasyonu veya aktivasyonuna neden olarak aferent nosiseptif sinir liflerinin deşarjını sağlar. Özet olarak nosiseptif sinir uçları gerçek veya tehdit edici doku hasarını aksiyon potansiyellerine dönüştürmek için diğer hücrelerdeki kimyasal ürünleri kullanır(36). Periferik sensitizasyonda rol oynayan çeşitli nöroaktif

maddeler ve bunların endojen kaynakları Şekil 2. 3'te gösterilmiştir(5, 37). Bu fenomene, plazma ekstravazasyonu sırasında salınan kan kaynaklı aktif faktörler, lokal inflamatuvar hücreler tarafından salınan ajanlar ve primer aferent liflerin uçlarından salınan nörotransmitterler aracılık eder(36).

Primer duyuşal aferent lifler tarafından bu iyi tanımlanmış ağrı mesajları omuriliğın arka boynuzuna taşınır. Bu sistemler asendan ve desandan olarak düzenlenebilir. Asendan yani yukarıya doğru düzenlenmesinin (fasilitasyonu veya sensitizasyonu) hasar sonrası oluşan ağrı durumundan sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Bu sensitizasyon durumunun kendine has bir özelliği vardır ve alta yatan mekanizmaların ise NMDA reseptörleri ile başlayan ve prostaglandin ve nitrik oksid gibi transmitterlerin omurilikten salınması ile devam eden olaylar kaskadı sonucu geliştiği düşünölmektedir. Tam tersine desandan yani aşağı doğru düzenlemede ise çeşitli supraspinal yapılar omurilikten aşağı lifler göndererek arka boynuzdaki ağrıyı inhibe ederler(36). Omurilikteki substantia gelatinosa'da birinci nöron ucu ve ikinci nöronun başka, ağrı ile ilgili üçüncü bir yapı olan enkefalinerjik ara-nöronlar vardır. Söz konusu ara-nöronlar presinaptik uçla aksoaksonik sinaps yaparlar, ara-nöronlardan salıverilen enkefalin pentapeptidler delta ve kapa opioid reseptörler aracılığıyla hem presinaptik inhibisyon (nörotransmitter salıverilmesinde azalma) ve hem de postsinaptik inhibisyon yaparak birinci ağrı nöronundan ikinciye implus aşırımını, bir başka deyişle, ağrılı implus girişini baskı altında tutarlar. Enkefalinerjik nöronlar supraspinal inisi yolak tarafından aktive edilirler(33). Tüm bu yolaklar doku hasarını ağrıya dönüştüren kodlama mekanizmalarında ve ağrının modölyasyonunda rol oynamaktadır. Bununla birlikte akut ağrı çok boyutlu bir deneyim olup, kaçma ve diğer tepkisel davranışları içeren motivasyonel-emosyonel mekanizmalarla birlikte dir. Duyusal, motivasyonel ve kognitif proseslerin kompleks etkileşmesi entegre motor yanıtları etkileyerek ağrıyı karakterize eden davranışları belirler.

Sonuç olarak, diğer bilinçli duyuşlar gibi akut ağrının algılanması da reseptörler gibi işlev gören özelleşmiş nöronlarla uyarının algılanması ve onun uygun şekilde dönüştürölerek taşınması ve santral sinir sisteminde iletilmesini

bağlıdır. Buna göre, ağrı kompleks mekanizmalar sonucu oluşan, periferik, spinal ve supraspinal olarak modüle edilebilen, emosyonel ve davranışsal yanıtları da içeren çok boyutlu bir deneyim olarak kabul edilmektedir(36).

2. 5 AĞRIYA SİSTEMİK YANITLAR

Akut ağrı tipik olarak ağrının şiddeti ile orantılı bir nöroendokrin stres yanıtla birlikte. Bu yanıtın afferent kolunda rol alan ağrı yolları yukarıda tartışılmıştır. Efferent kol, sempatik sinir sistemi ve endokrin sistemlerle oluşur. Sempatik aktivasyon tüm viscerlere efferent sistemik tonusu artırır ve adrenal medulladan katekolaminlerin salınmasına neden olur. Hormonal yanıt artmış sempatik tonus ve hipotalamus yoluyla oluşan reflekslerden kaynaklanır.

Minör veya yüzeysel operasyonlar çok az veya hiç stres oluşturmazken, majör üst abdominal ve torasik operasyonlar majör stres kaynağıdır. Abdominal veya torasik operasyonlar sonrası ağrı yada travma ek olarak solunum fonksiyonları üzerinde de direkt etki oluşturur. Periferik bölgelerdeki ağrı nedeniyle immobilizasyon veya yatak istirahati hem solunum hem de hematolojik fonksiyonları bozar. Yerinden bağımsız olarak orta ve şiddetli akut ağrı hemen hemen her organın fonksiyonunu etkileyebilir ve postoperatif morbidite ve mortaliteyi kötü etkiler. Sonucu durum postoperatif ağrı tedavisinin sadece insancıl değil aynı zamanda postoperatif bakımın da önemli bir rolü olduğunu düşündürür.

2. 5. 1 Kardiyovasküler Etkiler

Kardiyovasküler etkiler sıklıkla ön plandadır ve hipertansiyon, artmış miyokardial iritabilite ve artmış sistemik vasküler dirençten oluşur. Normal kişilerin çoğunda kalp debisi artarken ventriküler fonksiyonu bozuk olan hastalarda azalabilir. Miyokardial oksijen gereksiniminin artması nedeniyle , ağrı miyokard iskemisini alevlendirebilir veya tetikleyebilir.

2. 5. 2 Respiratuvar Etkiler

Total vücut oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimindeki bir artış, dakika ventilasyonunda eş zamanlı bir artışı gerektirir. Sonucu durum özellikle altta yatan akciğer hastalığı olanlarda solunum işini arttırır. Abdominal veya torasik insizyonlara bağlı ağrı, sakınma nedeniyle pulmoner fonksiyonu daha da bozar. Göğüs duvarı hareketinin azalması tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır;bu durum atelektazi, intrapulmoner şantlaşma , hipoksemi ve daha az sıklıkla hipoventilasyona neden olur. Vital azalma öksürmeyi ve sekresyonların atılmasını bozar. Ağrının lokalizasyonundan bağımsız olarak uzun süreli yatak istirahati ve immobilizasyon da pulmoner fonksiyonda benzer değişiklikler oluşturur.

2. 5. 3 Gastrointestinal ve Üriner Etkiler

Artmış sempatik tonus sfinkter tonusunu arttırır, intestinal ve üriner motiliteyi azaltır, sırasıyla ileus ve idrar retansiyonu gelişmesini kolaylaştırır. Gastrik asit hipersekresyonu stres ülserasyonunu destekleyebilir ve motilitedeki azalma ile birlikte hastaları ciddi aspirasyon pnömonisine yatkın hale getirir. Bulantı, kusma ve konstipasyon sıklıdır. Abdominal distansiyon akciğer volümlerindeki azalma ve pulmoner disfonksiyonu daha da fazla bozar.

2. 5. 4 Endokrin Etkiler

Strese hormonal yanıt katabolik hormonları arttırır(katekolaminler, kortizol ve glukagon) ve anabolik hormonları(insülin ve testosteron) azaltır. Hastalarda negatif azot dengesi , karbonhidrat intoleransı ve artmış lipolizis ortaya çıkar. Kortizoldeki artış, renin, aldosteron, angiotensin ve antidiüretik hormondaki artışla birlikte sodyum retansiyonuna , su retansiyonuna ve ekstrasellüler aralıkta sekonder genişlemeye neden olur.

2. 5. 5 Hematolojik Etkiler

Stresle oluşan platelet adezyonunda artış, fibrinolizisde azalma ve hiperkoagulabilite bildirilmiştir.

2. 5. 6 İmmun Etkiler

Stres yanıt lenfopeniyle birlikte lökositoz oluşturur ve retiküloendotelial sistemi deprese ettiği bildirilmiştir. (38)

2. 6 AĞRI TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Günümüzde ağrının algılanmasını önlemek ve ağrıyı gidermek için çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar ve etki mekanizmaları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Opioidler (Narkotik analjezikler): Ağrının santral sinir sistemi tarafından algılanmasının ve ağrıya verilen yanıtın önlenmesi.

Analjezik-antipiretikler: Ağrı mediyatörlerinin oluşumunun önlenmesi.

Sedatif, hipnotik, antidepresanlar: İnci inhibitör sistemlerin aktivasyonu ve anksiyete ve depresyonun giderilmesi.

Lokal anestezipler: Periferik yollarda ağrı iletiminin önlenmesi.
Anestezipler / hipnotikler: Bilinç değişikliği ve kaybı.

Bazı ilaçlar da ağrıya neden olan patolojiyi düzelterek ağrıyı giderebilirler. Bunlar; infeksiyonu tedavi eden antibiyotikler, inflamasyonu önleyen antiinflamatuvarlar, gut tedavisinde kullanılan hipourisemikler, vazospazmı önleyen vazodilatörler, kas spazmlarında kullanılan kas gevşeticiler ve vazodilatasyona bağlı ağrıda etkili olan vazospastik ilaçlardır.

Ağrı tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar farmakolojik açıdan opioidler ve nonopioid yapıları yardımcı (adjuvan) analjezik ilaçlar olarak sınıflandırılabilir. Yardımcı ilaçların terapötik açıdan faydaları, güçlü bir analjezi oluşumuna katkıda bulunmalarının yanı sıra beraberlerinde kullanılan majör ilaçların dozlarının düşürülmesine imkan tanımları ve özellikle de opioidlere bağlı bulantı-kusma, konstipasyon, kaşıntı, sedasyon ve solunum depresyonu gibi yan etkilerin sıklığını azaltmaları şeklinde özetlenebilir(11). Buna göre monoterapi dışında ağrılı süreçlerde kullanışlı olabilecek bir diğer yaklaşım, opioidlerin yardımcı (adjuvan) analjeziklerle veya analjezik etkinliği bulunmayan diğer ilaçlarla kombine edilmesi yöntemidir.

2. 7 İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Bir ilacın diğerinin etkisini kalitatif ve/veya kantitatif bakımdan değiştirmesine ilaç etkileşmesi (veya ilaç-ilaç etkileşmesi) denir.

Etkileşme için, iki ilacın, genellikle birlikte alınması ve vücutta aynı zamanda bulunması gerekir. Etkileşme, iki ilaç birlikte alındıkları zaman daha yararlı oldukları için bazen istenerek oluşturulur. Çoğu zaman da istenmeyen ve bazen de öngörülmeleyen bir şekilde ortaya çıkar.

Bir ilaç diğerinin farmakokinetiğini (absorpsiyon, dağılım, metabolizma veya itrahını) değiştirmek suretiyle onun plazmadaki ve dolayısıyla etki yerindeki konsantrasyonunu değiştiriyorsa (yani bunun sonucu etkisini azaltıyor ya da çoğaltıyorsa), bu tür etkileşmelere farmakokinetik etkileşme denir.

Plazma ve etki yerindeki ilaç düzeyinde değişme olmaksızın, etki yerinde (çoğu zaman reseptör düzeyinde) etkileşme veya ilacı bağlama ya da zıt veya aynı yönde etki yapma sonucu, bir ilacın diğerinin etkisini azaltmasına veya çoğaltmasına ise farmakodinamik etkileşme denir.

İlaçların farmasötik şekil içinde veya enjeksiyondan önce solüsyonlarının karıştırılması sırasında, vücut dışında birbiriyle fiziksel veya kimyasal etkileşme göstermesine farmasötik etkileşme veya geçimsizlik (inkompatibilite) denir.

2. 7. 1 Farmakodinamik Etkileşmeler

Farmakodinamik etkileşmeler, etkideki değişme yönüne göre antagonizma (etkinin azaltılması) veya sinerjizma (etkinin artırılması) şeklinde olur.

Antagonizma: Antagonizmada, etkisi azalan ilaç agonist, etkiyi azaltan ilaç antagonisttir. Üç türlü antagonizma ayırt edilir:

1. Kimyasal antagonizma: İki ilacın vücutta birbiri ile fiziksel veya kimyasal kompleks oluşturması ve etkin olanın etkisiz hale getirilmesi olayıdır (heparin'in antikoagülan etkisini, onunla kompleks yapıp ortadan kaldıran protamin sülfat arasındaki veya toksik metallerle belirli şelatör antidotlar arasındaki etkileşme gibi).

2. Fizyolojik (veya bağımsız) antagonizma: Farklı hedef hücreleri veya aynı hücrede farklı yerleri zıt yönde etkileyen iki ilaç arasındaki antagonizmadır (vazokonstriktör adrenaline vazodilatör nitratlar veya psikostimülan kafein ile hipnosedatif ilaçlar arasındaki antagonizma gibi).

3. Farmakolojik antagonizma: Aynı reseptör türüne yüksek afiniteli şekilde bağlanabilen agonist ve antagonist ilaçlar arasındaki antagonizma şeklindedir. Antagonistin hedef hücre üzerinde direkt etkisi yoktur. Ancak, agonist bir endojen etkin madde (nöromediyatör, hormon vb.) reseptör üzerinde tonik (sürekli) bir etki yapıyorsa, onun etkisinin antagonist tarafından azaltılması veya ortadan kaldırılması in vivo uygulamalarda antagonistin indirekt etkisine neden olur (beta-adrenerjik reseptör blokörlerinin kalp hızını azaltması gibi).

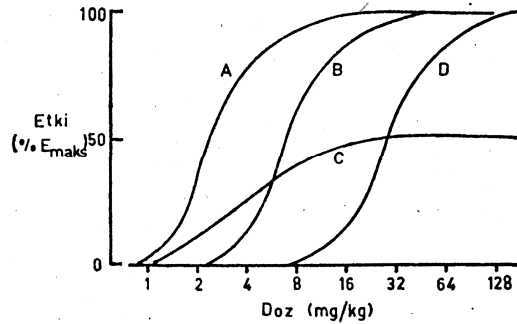
Farmakolojik antagonizma genellikle kompetitif (yarışmacı) antagonizma şeklinde olur.

Reseptörlerle kovalent (irreversibl) şeklinde bağlanan az sayıda antagonist ilaçlar, kompetitif-olmayan (non-kompetitif) antagonizmaya neden olur. Bu durumda, agonist etkisine açık (serbest) reseptör sayısı (dokuda yedek reseptör bulunması durumu hariç) azalır ve non-kompetitif antagonist; agonistin “log doz-

cevap (etki) eğrisini sağa kaydırır, ortadaki lineer segmentin eğimini düşürür ve oluşturabileceği maksimum etkiyi azaltır (fenoksibenzamin ile noradrenalin arasındaki antagonizmada olduğu gibi).

Kompetitif antagonizma: Antagonist ve agonist ilaç molekülleri, aynı reseptör türüne reversibl olarak kitle etkisi kanununa göre bağlanırlar ve bağlanmak için aralarında yarışmaya girerler. Antagonistin, agonist etkisi üzerindeki azaltıcı etkisi agonist konsantrasyonunu artırmak suretiyle ortadan kaldırılabilir (yenilebilir antagonizma).

Antagonist, yarışmaya girdiği agonistin log konsantrasyon-cevap eğrisini, paralel olarak ve maksimum etkiyi azaltmadan, grafik üstünde sağa kaydırır. Kayma miktarı doz oranı (x) ile belirlenir ve ortamdaki antagonist konsantrasyonu arttıkça kayma ve doz oranı artar.



Şekil 2. 4. Kompetitif (B ve D) ve non-kompetitif (C) antagonistlerinin, agonistin (A) log konsantrasyon-cevap eğrisinde yaptığı değişme.

İn vitro deneylerde, agonist ortama sabit bir konsantrasyonda ilave edilip, belirli miktardaki etkisinin (örneğin, bir damar şeridi üzerinde noradrenalinin kasıcı etkisinin), antagonistin (örneğin, noradrenalin antagonisti prazosin'in) artan konsantrasyonları kullanılarak, azalma miktarı ölçülüp ve buna ait log konsantrasyon -cevap eğrisi çizilebilir. Bu eğri üstünden, antagonistin etki gücünün bir göstergesi olan IC_{50} değeri kestirilebilir. IC_{50} değeri, agonistin belirli bir etkisini

% 50 oranında inhibe eden antagonist konsantrasyonudur. IC_{50} değeri, ortamdaki deney boyunca sabittir; fakat farklı deneylerde değiştirilebilen agonist konsantrasyonuna göre değişir.

Aynı reseptörü etkileyen antagonistlerin etki güçleri, bunların herbiri için sabit bir değer olan K_i (antagonist molekülü-reseptör kompleksinin disosiyasyon sabitesi) ile ölçülür. İn vitro bir deneyde K_i değeri şu şekilde hesaplanabilir:

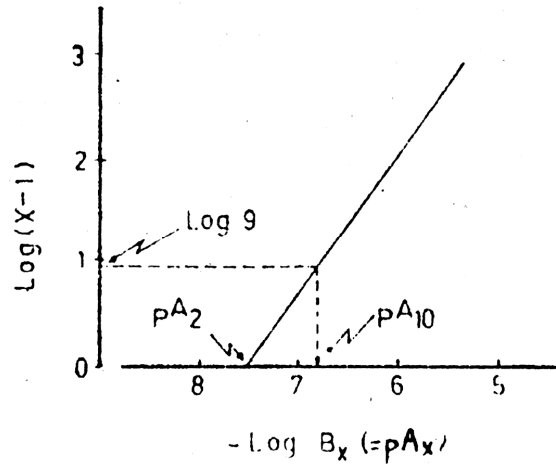
$$K_i = IC_{50} / (1 + (C/EC_{50}))$$

Bu formülde: C: Deneyde kullanılan sabit agonist konsantrasyonu, EC_{50} : E_{maks} 'in % 50'sine eşit etki yapan agonist konsantrasyonu'dur. EC_{50} , agonist bir ilacın etki gücünün göstergesi olarak kullanılır.

K_i , eğer incelemenin yapıldığı organda agonistin yedek reseptörleri yoksa, radyoligand bağlama yöntemi ile bulunan K_d değerine eşittir.

K_i yerine, K_B simgesi de kullanılabilir. Agonist ilaç molekülü-reseptör kompleksinin disosiyasyon sabitesi ise K_A simgesiyle gösterilir.

Antagonist bir ilacın reseptöre olan afinitesinin, yani etki gücünün, bir diğer göstergesi ise pA_2 değeridir ve bu değer teorik olarak $-\log K_i$ değerine eşittir. pA_2 değeri, agonistin aynı etkiyi oluşturabilmesi için iki kat daha yüksek konsantrasyonda kullanılmasını gerektiren antagonist konsantrasyonunun negatif logaritmasıdır ve in vitro deneyler sonucunda Schild grafiği çizilerek elde edilir. Schild grafiğinde yatay ekseninde kullanılan antagonist konsantrasyonlarının negatif logaritması, dikey ekseninde ise $\log (x-1)$ vardır ve kompetitif antagonizmada, bunlar arasında lineer bir ilişki mevcuttur. Doz oranı (x), antagonist varlığındaki EC_{50} 'nin, antagonist yok iken hesaplanan EC_{50} 'ye bölünmesi ile bulunur. Çizilen grafiğin yatay ekseni kestiği nokta pA_2 değerini verir.



Şekil 2. 5. Schild grafiği ve pA_2 'nin çizimle bulunması.

pA_2 değeri başlıca şu amaçlarla kullanılır:

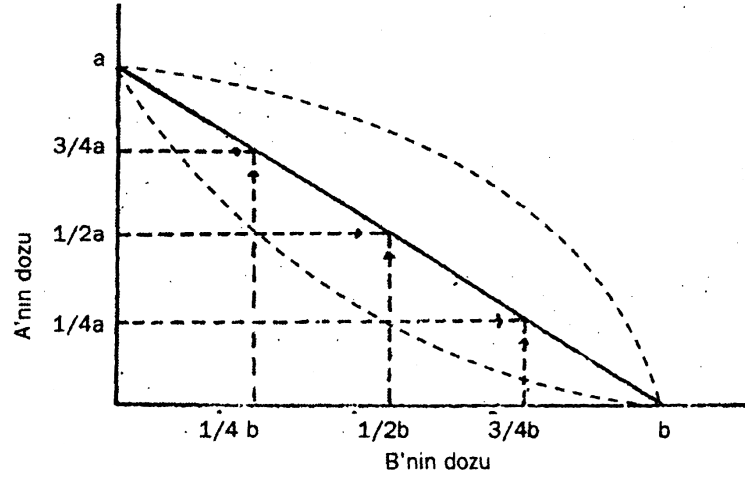
Belirli bir reseptör türünü etkileyen antagonistlerin etki güçlerinin bir göstergesidir. Çeşitli agonistlerin, belirli bir organda veya dokuda, aynı tür reseptörü etkileyip etkilemediğini gösterir. Belirli bir agonistin, farklı dokularda, aynı reseptörü etkileyip etkilemediğini gösterir.

Sinerjizma: Bir ilacın diğerinin etkisini artırma derecesine göre, sinerjizma, *sumasyon* (aditif etkileşme) veya *potansiyalizasyon* şeklinde olur.

Sumasyonda, iki ilaç eşit-etkin dozlarının yarısına eşit dozda birlikte verildiği zaman; toplam etki, eşit-etkin dozdaki tek başına yapılan etkiye eşittir.

Potansiyalizasyonda ise, iki ilaç birlikte verildiğinde oluşturdukları toplam etki sumasyonda beklenene göre daha fazladır. Örneğin, ilaçların uptake'ini veya metabolizmasını inhibe eden ilaçlar onları potansiyalize ederler (kokain'in noradrenalinini veya antikolinesteraz ilaç neostigmin'in asetilkolinini veya süksinilkolinini potansiyalize etmesi gibi).

İlaçlar arasındaki etkileşmenin türü, onların eşit-etkin dozlarını ve doz karışımlarını vermek suretiyle elde edilen izobollerle belirlenebilir. (39)



Şekil 2. 6. A ve B ilaçlarının eşit-etkin dozları ve eşit-etkin karışımları ile elde edilen lineer izobol (sumasyon olayı). Aditif etkileşimde elde edilen eğri, bu şekilde olduğu gibi, düz bir çizgi şeklinde olur. Etkileşme antagonizma şeklinde ise, eğri bu çizginin üzerinde konveks bir eğri; etkileşme potansiyalizasyon şeklinde ise konkav bir eğri şeklinde olur.

2. 8. OPIOİD ANALJEZİKLER

Opioid terimi, morfin ve kodein gibi opium (afyon) bitkisinin özünden elde edilen ilaçlar için kullanılır. Opioidler doğal veya sentetik olarak elde edilebilirler. Opioidlerin çok çeşitli etkileri bulunmasına karşın primer kullanım alanı, cerrahi uygulama veya kanser gibi bir hastalık sonucu gelişen, anksiyetenin de eşlik ettiği ağrının tedavisidir (40, 41).

Opioid analjezikler, kaynakları ve reseptör düzeyindeki etkilerinin temel niteliği dikkate alınarak sınıflandırılırlar (40)

Tablo 2. 3. Opioidlerin etki şekline ve kaynağına göre sınıflandırılması

Agonist	Antagonist	Agonist-Antagonist
Doğal opioidler Morfin, kodein	Naloksan, Naltreksen	Pentazosin, Nalbufin, Butorfanol, Siklazosin, Buprenorfin, Meptazinol, Dezosin, Propriam, Nalorfin
Sentetik opioidler Mepridin, Metadon, Fentanil, Sufentanil, Alfentanil, Tilidin, Fenoperidin, Anilerdin, Dekstromoramid		
Yarı sentetik opioidler Hidromorfon, Oksikodon, Oksimorfon, Eroin, Rasemorfon		

2. 8. 1. Etki Mekanizmaları

Opioidler etkilerini endojen opioid sistemini aktive ederek gösterirler. Endojen opioid sistemi (EOS), merkezi ve periferik sinir sistemine yaygın olarak dağılan opioid reseptörleri ve transmitterlerden, endojen opioid peptidlerden meydana gelir. Endojen opioid sistemi sadece sinir sisteminde değil, üreme sistemi, kromafin hücreleri, immün sistem gibi diğer sistemlerde de bulunur.

EOS değişik biçimlerde harekete geçer:

1. Endojen opioid peptidlerin salgılanması (Elektriksel stimülasyon, plasebo)
2. Reseptör bölgelerinde endojen opioid peptid yoğunluğunun artırılması (Enkefelinaz inhibitörleri, kromafin hücre implantı)

3. Opioid reseptörünün farmakolojik olarak aktivasyonu, opioid agonistlerin verilmesi. Bu yöntemler içerisinde hala en etkili farmakolojik olarak opioid agonistlerinin verilmesidir (40).

2. 8. 2. Opioid Reseptörleri

Endojen ve eksojen opioid peptidler (enkefalinler) etkilerini (analjezi, bağımlılık, tolerans), çok özel reseptörleri ile etkileşerek meydana getirmektedirler.

Son yıllarda çok yüksek afiniteli radyoaktif ligantların geliştirilmesiyle insanlarda farklı reseptörler ve alt tipleri izole edilmiştir. Bunların reseptör aktiviteleri ve biyoaktivitelerinin birbirleriyle oldukça ilgisiz olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmalar sonucu başlıca 3 opioid (enkefalinerjik) reseptörü tipi olduğu anlaşılmıştır (42). Mü (μ), Delta (δ) ve Kappa (κ) reseptörleri. Ayrıca dördüncü bir reseptör olan sigma (σ) günümüzde artık opioid reseptörü olarak kabul edilmemektedir. Opioid ilaçlar bu reseptörlerle agonistik, parsiyel agonistik ya da antagonistik etkileşimler göstermektedir. Endojen opioid peptidlerin analjezik aktiviteleri ve opioid reseptörlerle bağlanma yetenekleri vardır. Genel olarak reseptöre bağlanma kapasitesi analjezik etkileriyle doğru orantılıdır. Opioidlerin analjezik etkileri primer olarak μ reseptörleri üzerinden iletilir. Ancak medulla spinalis arka boynuzundaki κ reseptörleri de katkıda bulunur. Enkefalinlerin etkisi periferdeki δ reseptörleri üzerinde daha belirgindir (43).

Opioidlerin diğer reseptörlerinin, örneğin σ reseptörlerinin daha az seçici oldukları gösterilmiştir. Örneğin, σ reseptörleri halusinojen fensiklidin gibi opioid olmayan ilaçları da bağlamaktadır. σ reseptörleri opioidlerin yaptığı halüsinasyon ve disforiden sorumlu olabilirler. Tüm opioid reseptörler inhibitör G proteinlerine kenetlidirler ve adenil siklazı inhibe ederler. Aynı zamanda iyon kanallarını da etkilerler ve potasyumun hücre dışına akımını arttırıp kalsiyumun hücre içine girişini azaltarak nöronal ateşlemeyi ve nörotransmitter salıverilmesini engellerler (44). Mü (μ) reseptörleri ile irreversible antagonistler kullanılarak yapılan

çalışmalar mü (μ) reseptörlerinin μ_1 ve μ_2 olmak üzere 2 alt tipinin bulunduğunu ortaya koymuştur. μ_1 reseptörleri morfine yüksek afinite gösterirler ve analjezik etkilerin ortaya çıkmasında aracılık ederler. μ_2 reseptörleri, morfine daha düşük afinitelidirler ve solunum depresyonu, fizik bağımlılık oluşturma etkisinden sorumludur (43).

Delta (δ) reseptörleri enkefalinlerin yüksek afinite ile bağlandıkları reseptörlerdir ve δ_1 ve δ_2 olmak üzere iki tipi vardır. δ_1 reseptörleri spinal analjezik etkiden sorumludurlar. δ_2 reseptörleri diltamorfin II tarafından uyarılmaktadır ve supraspinal analjeziden sorumludur (43).

Kappa (κ) reseptörleri edinorfinlerin ve benzomorfan türevi opioid agonistlerin yüksek afinite ile bağlandıkları reseptörlerdir. Farklı opioidlere afinitelerine göre 3 kappa reseptör alt tipi vardır. κ_1 alt tipi spinal analjeziden sorumludur ve özgün agonistlerden birisi spiradolin'dir. κ_2 alt tipi supraspinal analjeziden sorumludur ve bremazolin özgün agonisttir. κ_3 alt tipine parsiyel agonist etkili nalorfin bağlanmaktadır ve bu reseptörün aktivasyonu supraspinal analjezi oluşturur (43).

Tablo 2. 4. Opioid reseptör tipleri, bunların prototip agonistleri ve bu reseptörler aracılığı ile oluşan etkiler.

Reseptör tipi	Prototip agonistler	Başlıca etki/fonksiyon örnekleri
Mü ₁ (μ_1)	Beta-endorfin Morfin ve Diğer opioidler	Supraspinal ve spinal analjezi Beyinde asetilkolin turnoverının yavaşlatılması Prolaktin salgılanması Katalepsi Beslenme, öğrenme ve bellek İmmün fonksiyonların düzenlenmesi
Mü ₂ (μ_2)	Morfin ve Diğer opioidler	Solunum merkezinin inhibisyonu Gastrointestinal sistemin yavaşlatılması Beyinde dopamin turnoverının yavaşlatılması Kardiovasküler sistemin santral kontrolü Kobay ileumunda kolinerjik aşırımın presinaptik inhibisyonu Beslenme
Delta (δ)	Enkefalinler	Solunum merkezinin inhibisyonu Kardiovasküler sistemin santral kontrolü Beyinde dopamin turnoverının yavaşlatılması Spinal supraspinal ve analjezi Kognitif fonksiyonlar İmmün fonksiyonların düzenlenmesi Fare vas deferensinde noradrenerjik aşırımın presinaptik inhibisyonu Gastrintestinal motilitenin düzenlenmesi
Kappa (κ)	Pentazosin Butorfanol Nalbufin ve Dinorfinler	Spinal supraspinal ve analjezi Sedasyon Disfori ADH salınımının inhibisyonu Diğer bazı hipofiz hormonlarının salgılanmasının düzenlenmesi Beslenme

2. 8. 3. Opioidlerin Sistemler Üzerine Etkileri

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Opioidlerin, analjezik dozlarda kan basıncına, ritmine ve kalp atım hızına direkt olarak önemli bir etkileri yoktur. Ancak baroreseptör reflekslerin azalması, histamin salınımı sonucu periferik vasodilatasyon olması dolayısıyla ortostatik hipotansiyonla karşılaşılabilir. Sağlıklı bireylerde morfinin kalp kasına etkisi yoktur. Ancak koroner arter hastalarında ve myokard infarktüsünde, oksijen tüketimini, sol ventrikül diastol sonu basıncını ve kalbin iş gücünü azaltıcı etkisi vardır. Opioidlerin minimal kardiyovasküler etkilerine karşın; uygulanmalarını takiben önemli hipotansiyon, hipertansiyon ve aritmi olabileceği unutulmamalıdır (45).

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Bu sisteme etkileri daha çok mü (μ) reseptörlerine bağlanarak sağlarlar.

—Öfori, disfori: Opioid analjezikler, ağrılı hastada sıkıntı ve kaygıyı ortadan kaldırır ve bir öfori hali yaratır. Ağrısı olmayan kişilerde ise huzursuzlukla birlikte bir disforiye neden olur.

—Sedasyon: Opioid analjezikler, uyku hali ve mental bulanıklıkla birlikte sedasyon oluştururlar. Tedavi edici dozlarda amneziye neden olmazlar.

—Analjezi: Ağrısı olmayan bir kişiye tedavi edici dozlarda morfin verildiğinde; bulantı, kusma, disfori, apati, fiziksel aktivitede azalma görülür. Ağrısı olan bir kişide ise yanıt farklıdır. Opioid analjezikler ağrının algılanmasını ve ona karşı reaksiyonu değiştirirler. Hastalar sıklıkla ağrılı bir uyaran olduğunu söylerler ama bunu hoş olmayan bir duygu olarak algılamadıklarını belirtirler. Opioid analjezikler; medulla spinalisteki ağrıyı modüle eden nöronları etkileyerek primer afferent nosiseptörlerden duyuşal dorsal boynuz projeksiyon hücrelerine olan iletiyi bloke ederler. Tedavi edici dozlarda kullanıldıklarında bilinç azalmasına neden olmazlar.

—Solunum depresyonu: Bütün mü (μ) reseptör stimülatörü olan opioidler, doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olurlar. Solunum depresyonu,

primer olarak opioidin solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağlıdır. Opioidler, solunum merkezinin CO₂'e cevap verme yeteneğini azaltırlar. Bunun sonucunda CO₂ cevap eğrisini sağa kaydırırlar. CO₂ apneik eşik ve istirahat end-tidal CO₂ seviyesini arttırlar. Opioidler, hipoksiye karşı solunumsal yanıtı da azaltırlar. Opioidlerin solunum ritmini ayarlayan pons ve bulbustaki solunum merkezlerini etkilemesi sonucunda, solunum hızında yavaşlama olur, tidal volümde ise bazen artma görülebilir. Yüksek doz opioid kullanımı spontan solunumu total olarak bloke edebilir. Bunu bilinç kaybı oluşturmaksızın yapabilirler (46).

Öksürük refleksinin baskılanması: En güçlü ajan kodeindir. Sekresyonların birikimi sonucu hava yolu tıkanması ve atelektazilere yol açabilir.

Miyozis: Bütün opioid analjezikler pupillalarda konstriksiyona neden olurlar. Bu etkilerine karşı tolerans gelişmez ve opioid zehirlenmesinin iyi bir belirtisidir.

Kas rijiditesi: Opioidler, kas tonüsünü arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler. Bu rijidite torasik ve abdominal kas tonüsündeki progresif artmayla karakterizedir. Rijidite genellikle hastanın bilincini kaybetmesi ile başlar, ancak bilinçli hastada bile görülebilir. Kontrollü ventilasyon zorlukla sağlanır. Hızlı veya bolus enjeksiyon rijiditenin derecesini arttırır. Rijidite en fazla yaşlı hastalarda, yüksek doz kullanıldığında ve opioid analjezikle beraber azot protoksit kullanıldığında oluşur. Bu durum kas gevşeticilerle azaltılır veya önlenir.

Bulantı ve kusma: Beyin sapındaki kemoresptör triger zonu uyararak bulantı ve kusmaya neden olurlar. Bu etkide vestibüler sistemin de uyarılması rol alabilir (47).

Gastrointestinal Sisteme Etkileri

Opioidler GİS motilitesini azaltırlar (48). Bu etkileri antidiyarel ajan olarak kullanılmalarını sağlar. Birkaç opioid reseptör tipi barsak miyenterik nöronlarında gösterilebilir ve kappa ve mü reseptör agonistleri miyenterik pleksusta kolinerjik geçişi regüle ederler. Kappa reseptör agonistleri N-tipi voltaja

duyarlı Ca^{++} kanallarını inhibe ederek mü reseptör agonistlerinden daha güçlü bir şekilde asetilkolin salınımını düzenlerler (49).

Opioidler alt özefajial sfinkter aktivitesini değiştirerek sfinkter relaksasyonuna neden olurlar (50).

Opioidler supraspinal (vagus siniri aracılığı ile) spinal ve periferel mekanizmalarla gastirik boşalmı geciktirirler. Fentanil ve meperidin dengeli (balans) anestezi sırasında antroduodenal motiliteyi azaltırlar, fakat en azından postoperatif 0, 5-2 saat gibi kısa bir süre sonra kısmi geri dönüşüm olur (51). Bu iki opioid aynı zamanda gastirik pH artışıyla da ilişkilidir. Opioidler epidural ve intratekal uygulandıklarında da Gİ motiliteyi azaltırlar (52).

Naloksan opioidlerin neden olduğu gastrik boşalmadaki gecikmeyi antagonize eder. Kuarternar naloksan derivativesi olan metilnaloksan kan beyin bariyerini geçemez. Morfinle indüklenen gastrik boşalmadaki gecikmeyi hafifletir. Buda opioidlerin Gİ traktustaki etkilerinde periferel mekanizmalarında rolü olduğunu akla getirir (48).

İ. V. metoklorpramid (10 mg) morfinin indüklediği gastrik boşalmadaki gecikmeyi ters çevirir (53).

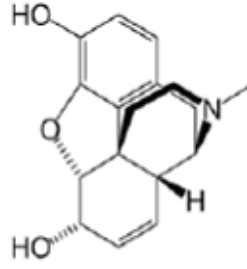
Opioidler barsakların büyük kısmında tonusu artırır ve propulsif aktiviteyi azaltır. Opioidler Gİ sekresyonları artırabilir. İntestinal sürkülasyon üzerine opioidlerin etkileri çok karmaşıktır ve tamamıyla aydınlatılamamıştır. Fentanil barsak kan akımını doz bağımlı olarak artırır.

2. 8. 4. Morfin

Ağrı tedavisinde en sık kullanılan doğal bir opioid olup, fenantren grubunun üyesidir. Opioidlerin karşılaştırılmasında prototip olarak alınır (54). Morfinin analjezik etkinliğinin yanısıra geniş klinik deneyim, doz esnekliği, formülasyon ve veriliş yollarının çeşitliliği morfin için tercih nedenidir. Bağımlılık, tolerans gelişimi ve respiratuar depresyonla ilgili endişeler önceleri

abartılmış olup, şu an doğru kavramlar yerleşmiştir. Morfin doğru kullanıldığında güvenli ve efektif bir ajandır (55). Maksimum etkiye intravenöz yoldan uygulandığında yaklaşık 20 dakikada, intramüsküler uygulandığında ise 45–90 dakikada ulaşılır (54). Morfinin kardiyovasküler sistemdeki etkileri hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi şeklinde sıralanabilir. Morfinin hem düşük hem de anestetik dozları ile derin bir hipotansiyon oluşabilir. Mekanizmasında birçok neden söz konusudur. Bunlar arasında vagal uyarının neden olduğu bradikardi, vazodilatasyon ve splanknik alanda kanın göllenmesi nedeniyle kalbe venöz dönüşün azalması, histamin salınımı sayılabilir. Vazodilatasyon morfinin direkt olarak damar düz kasını etkilemesine de bağlı olabilir. Hipotansiyon oluşumunda önemli bir faktör morfinin enjeksiyon hızıdır. İnfüzyon hızının 10 mg/dk olması halinde hipotansiyon oluşmaz. Morfin, plazma histamin seviyesinde önemli bir artışa neden olur. Bu durum arteryel kan basıncında ve sistemik rezistansta düşmeye neden olur. Morfinin neden olduğu hipotansiyon, H₁ veya H₂ histamin reseptör antagonistinin önceden verilmesi, ilacın yavaş enjeksiyonu, yeterli sıvı yüklenmesi ve trendelenburg pozisyonu ile minimale indirilir veya ortadan kaldırılabilir.

Morfin solunum depresyonuna yol açabilir. Morfin kullanımında solunum depresyonu, fentanile göre çok daha geç başlar ve daha uzun sürer. Bu da morfinin lipid eriyebilirliğinin daha az olmasına bağlıdır. Morfin GİS düz kas tonüsünü arttırır ve ciddi sfinkter spazmına (oddi ve koledokodedonal sfinkter) neden olur. Morfin hormonal yanıtları dozla ilişkili olarak azaltır. Morfin düşük dozlarda bile cerrahi strese karşı hipofiz-adrenal yanıtı bloke eder ve ACTH salınımını inhibe eder.



Morfinin Kimyasal Yapısı

2. 8. 4. 1. Farmakokinetik

Morfin glukuronidasyonu başlıca karaciğerde gerçekleşir. Glukuronidasyonun %30'u ise böbreklerde gerçekleşir. UDP glukuronozil izoenzim UGT2B7 esas morfin metabolize edici enzimdir. UGT1A8 ve UGT2A1 ile de düşük hızla metabolize edilir. Majör 3 metabolit; normorfin, morfin-3-glukuronid (M3G), morfin-6-glukuronid (M6G) oluşur. M3G opioid resptörlerine bağlanamaz. M3G'nin analjezik aktivitesi yoktur, morfin veya M6G'nin analjezik ve respiratuar depresan etkilerini antagonize etmez. M6G hidrofilik bir metabolit olup morfinden 10-60 kat daha potenttir (55).

Morfin; dozlaması hepatik yetmezlikten en az, renal yetmezlikten fazla etkilenen opioidlerden biridir. Kreatinin klirensi ile morfin, M3G ve M6G'nin renal klirensi arasında lineer bir ilişki mevcuttur (56). Kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında ise morfin dozları çok dikkatli titre edilmelidir. Sirozda glukuronidasyon yaygın olarak etkisizdir. Morfin hepatik kan akımının azalması nedeniyle ilk geçiş eliminasyonu ile indirgenir. Karaciğer yetmezliğinde oral biyoyararlanım artar (57). Yaşlı bireylerde renal klirensin azalmasından dolayı morfin metabolitlerinin temizlenmesinde bir gecikme mevcuttur (58).

Morfin oral, rektal sublingual, bukkal, parenteral (intravenöz, subkutan) bolus veya infüzyon, spinal, epidural, intratekal, vaginal ve topikal aerosol şeklinde kullanılabilir.

2. 8. 4. 2. Klinik kullanımları

Analjezi: Yoğun araştırmalara rağmen, ağrının tedavisinde aynı derecede etkili çok az sayıda ilaç bulunabilmiştir. Opioidler uyku sağlarlar ve ağrılı klinik durumlarda uyku gerekiyse, opioidler, flurazepam gibi benzodiyazepinlerin uyku verici etkilerini güçlendirmek amacıyla kullanabilirler.

Diyare tedavisi: Morfin düz kasların motilitesini azaltır ve tonuslarını arttırır.

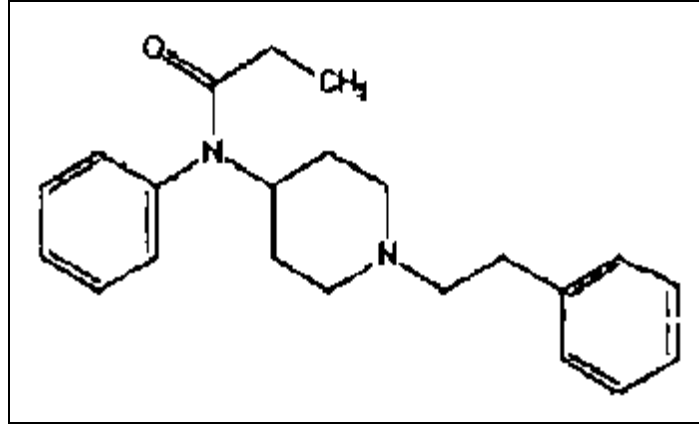
Öksürük tedavisi: Morfin öksürük refleksini baskılar,

2. 8. 4. 3. Yan Etkileri

Ağız kuruluğu, bulantı, konstipasyon, sedasyon, myoklonus, respiratuar depresyon, nonkardiyojenik pulmoner ödem ve akut idrar retansiyonu yapabilir (59, 60).

2. 8. 5. FENTANİL

Fentanil, günümüzde dengeli anestezide analjezik olarak, en yaygın kullanılan ilaç durumundadır. Kimyasal yapısı feniletıl-propionıl-anilinopiperidin olup petidine benzer sentetik opioiddir, potent bir narkotik analjeziktir. Analjezi, sedasyon, solunum depresyonu, vagal uyarı ile bulantı, kusma, kabızlık ve fiziksel bağımlılığa neden olur. Tedavi edici indeksi yüksektir. Morfinden 100–300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır (61).



Şekil 2. 7. Fentanilin Kimyasal Yapısı

2. 8. 5. 1. Farmakokinetik

Fentanil yağda erirliği fazla olan bir ilaçtır. Dağılım volümünün büyük olmasının nedeni, yağda fazla erimesi ve böylece dokulara hızlı geçmesidir. Partisyon katsayısı pH 7, 4'de 950'dir. Bu nedenle hızla kandan ayrılarak geniş olarak vücut içinde dağılıma uğrar. Yağda yüksek oranda eriyebilirliği sayesinde, uygulandıktan 5 dk. sonra SSS'de en fazla etkisini gösterir. Etki süresi yaklaşık olarak 30 dakika olup, eliminasyon yarı ömrü 2-7 saattir. Yüksek dozlarda uygulanırsa kümülatif etkisi ortaya çıkar. Hemodinamik etkilerinin daha az olması nedeniyle anestezi amacıyla daha sık kullanılmaktadır. Proteinlere bağlanma miktarı kan pH değerine bağlıdır. pH 7, 4'de yaklaşık %80, pH 7, 2'de ise %60 oranında proteine bağlanır (44).

Metabolizma ve Atılım: Fentanil karaciğerde metabolize olup, N-propionil-anilino-piperidine yıkılır. Hepatik kan akımının azalması fentanilin eliminasyonunu geciktirir. Alınan fentanilin %85'i ilk 72 saat içinde vücuttan atılır. %78'i karaciğerde metabolize olarak (% 70 idrar, % 8 dışkı), %7'si değişmeden (% 6 idrar, % 1 dışkı) atılır. Metabolitleri inaktiftir (62).

2. 8. 5. 2. Klinik Kullanım

Anesteziye kullanımın amacına göre aşağıdaki gibi gruplandırmak mümkündür.

1) Analjezik

2) Analjezik-anestezi

3) Primer olarak anestezi

— Düşük dozda ($1-2 \mu\text{g kg}^{-1}$) analjezi sağlamak için,

— $2-10 \mu\text{g kg}^{-1}$ dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı baskılamak için inhalasyon anestezi ile ve diğer hipnotik ajanlarla birlikte kullanılır.

— $50-100 \mu\text{g kg}^{-1}$ i. v. (intravenöz) gibi yüksek dozda ise tek başına derin analjezi ve bilinç kaybı ile genel anestezi sağlamak için kullanılır

— TİVA (total intravenöz anestezi)'de i. v. yükleme dozu $4-20 \mu\text{g}$ 'dır. İnfüzyon dozu ise $2-10 \mu\text{g kg}^{-1}\text{s}^{-1}$ 'dir (63).

2. 8. 5. 3. Yan Etkileri

Fentanil de diğer opioid agonistler gibi doza bağımlı solunum depresyonuna neden olur. Solunum depresyonu etkisi beyin sapına direkt etkisi ile oluşur. Özellikle toraks ve abdominal kaslarda rijiditeye neden olabilir. İndüksiyonda kas gevşeticisi yapılmayan hastalarda maske ile solunumu zorlaştırır ve öksürük refleksini baskılar. Bronş düz kaslarının tonusunu artırarak pulmoner rezistansı artırır. Astımlı hastalarda dikkatle kullanılması gerekir. Düşük dozlarda ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) solunum hızı azalır ve kompensatuar olarak tidal volüm artarken, yüksek dozlarda solunumun üç komponentinde de belirgin depresyon meydana gelir: solunum sayısı %50, dakika volümü %30-40 azalır. CO₂ cevap eğrisinde iki saatten daha uzun bir süre eğrinin sağa kayması ile birlikte belirgin depresyon meydana gelir (64, 65).

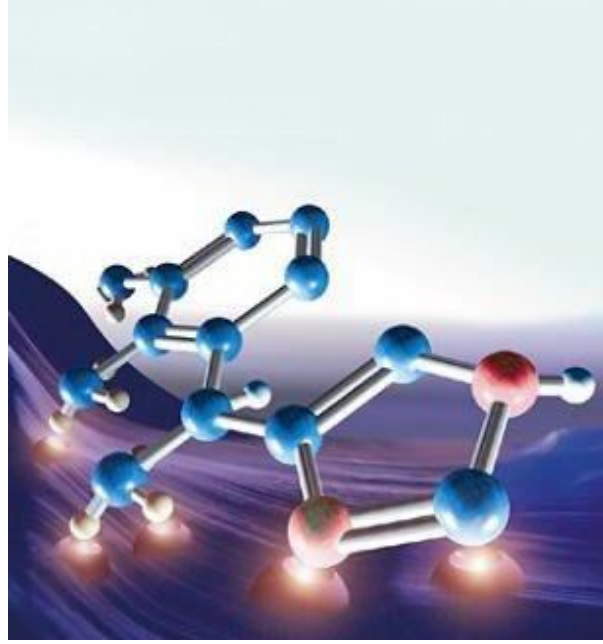
Fentanilin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi oldukça azdır. İnhalasyon ajanları ile birlikte kullanılırsa orta derecede bir sinüzal bradikardi görülebilir. Fentanil, arteriyel ve venöz damarlarda oluşturduğu vazodilatasyona bağlı, kan basıncını düşürür ve hipovolemi veya hiperkapniye bağlı hipotansiyonu şiddetlendirir. Sağlıklı kişilerde miyokard kontraktilitesini minimal olarak azaltır. Fentanil, atrioventriküler düğüm iletimini yavaşlatır. R-R intervalini, atrioventriküler düğüm refrakter periyodunu ve purkinje lifi aksiyon potansiyel süresini uzatır (62, 65).

Santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini sırasıyla incelemek gerekirse; en önemli özelliği olan ağrı üzerine etkisi selektiftir, dokunma, vibrasyon gibi duyuları etkilemez, ayrıca ağrıya karşı toleransıda artırır. Locus caeruleusu etkileyerek uykuya ve öforiye, yüksek dozlarda jeneralize konvülsiyonlara neden olur. Bilinç kaybı olmadan psişik sedasyon, sersemlik ve mental bulanıklık yapar. Ortalama arter basıncındaki düşüşe bağlı olarak serebral perfüzyon basıncını, serebral metabolik hızı azaltır. Serebral damarların CO₂'e duyarlılığını artırır (66).

Nervus okulomotorius'un otonom segmentini aktive ederek miyozise neden olur. Yüksek dozlarda "toplu iğne başı" pupilla görülür. Koledokoduedonal sfinkter spazmı ve safra yolları basıncında artmaya neden olur. Area postremadaki kemoreseptörleri direkt etkileyerek, bulantı ve kusmaya neden olur. Fentanil midenin asit sekresyonunu ve motilitesini azaltarak, midenin boşalma süresini uzatır. Üriner sistemde, üreter kontraksiyonunda artma yapar. Detrusor kası ve sfinkter tonusu artar ve buna bağlı idrar retansiyonu görülür. Ayrıca uykuya meyil, alerji, solunum depresyonu ve duyarlılık reaksiyonu görülür (62).

2. 9. DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin geniş bir farmakolojik özellik spektrumuna sahip, güçlü ve ileri derecede selektif, α_2 -adrenoseptör agonistidir. α_2 - adrenerjik agonistler analjezi ve sempatolitik özelliklerinin yanı sıra sedasyon, anksiyoliz ve hipnoz da sağlarlar.



Şekil 2. 8. Deksmetomidinin kimyasal yapısı (67).

2. 9. 1. Tarihçesi

İlk α_2 -adrenoseptör agonisti 1960'ların başında bir nasal dekonjestan olarak sentez edilmiştir. Klonidin olarak bilinen bu yeni maddenin uygulanışı 24 saatlik sedasyon ve ciddi kardiyovasküler sistem depresyonu gibi yan etkiler göstermiştir. 1966'da klonidin bir antihipertansif ilaç olarak tanıtılmıştır. Yıllar sonra klonidin uygulanması sadece güçlü bir antihipertansif olarak değil; alkol ve ilaç bağımlılığı tedavisi, miyokard iskemisi tedavisi ve ağrı tedavisi ile intratekal anestezide de kabul görmüştür (68).

α_2 -adrenoseptör agonistlerinin anestetik olarak kullanımları yeni değildir. Veterinerler uzun zaman ksalazin ve detomidin'i hayvanlarda analjezi ve sedasyon amaçlı kullanmışlardır (69). Yakın zamanda medetomidin ve onun stereoisomeri olan deksmedetomidin uygulanarak tam bir anestezinin mümkün olduğu ortaya çıktı. Klonidin köpeklerde volatil anestezi ihtiyacını %42'ye varan oranda azaltırken (70); çeşitli hayvan deneylerinde, yüksek dozda

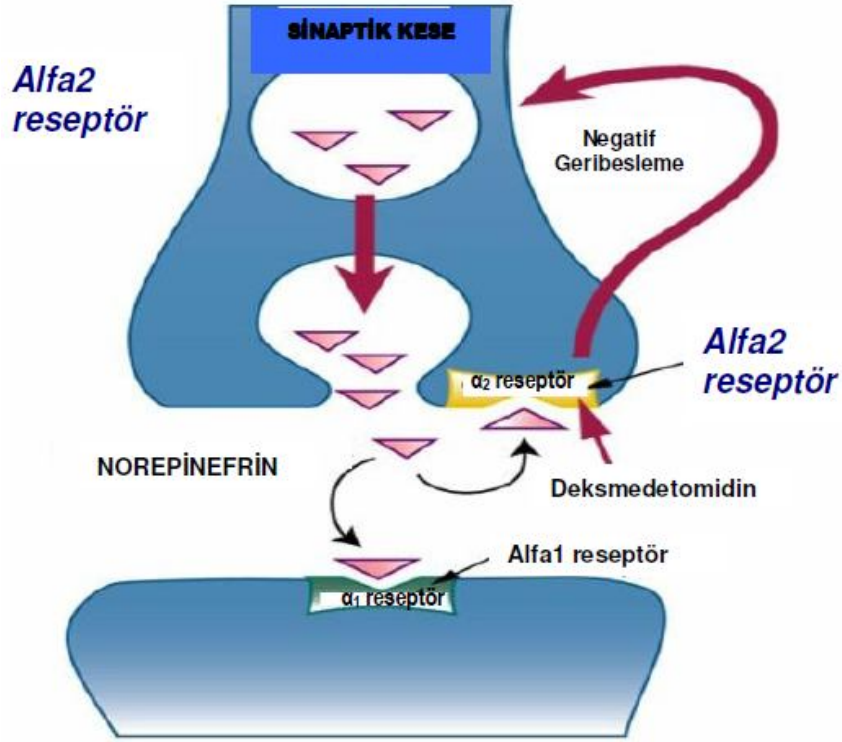
deksmedetomidinin tek başına yeterli anestezi sağlayabildiği ortaya konulmuştur (71, 72).

Deksmedetomidin'in 1999 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından yoğun bakım ünitelerinde kısa süreli (<24 saat) analjezi ve sedasyon için kullanımı onaylanmıştır. Aynı zamanda deksmedetomidinin eşsiz özellikleri bu ilacı tüm perioperatif dönem boyunca sedasyon ve analjezi amaçlı kullanımını mümkün kılmaktadır.

2. 9. 2. Metabolizma ve Farmokinetik Özellikleri

Deksmedetomidin vücutta hızlıca dağılarak büyük oranda karaciğerde metabolize olur. N-metilasyon (%21) veya sitokrom P450 metabolizması tarafından hidroksilasyonunu takiben konjugasyona uğrar. Çok ufak miktarda molekül değişmemiş olarak idrar ve dışkıyla atılır. Karaciğer yetmezliği olanlarda aktif ilacın metabolizması azalacağından, ilacın uygulama dozunun azaltılması gerekebilir. Deksmedetomidinin radyoaktif işaretli dozunun yaklaşık %95'i idrarda, %4'ü ise dışkıda metabolize edilmiş olarak elimine edilir. Major atılım metabolitleri glukuronidlerdir. Deksmedetomidinin proteine bağlanması ortalama %94 olup; tam kan ve plazma arasındaki konsantrasyon oranı 0.66'dır. Deksmedetomidinin kardiyovasküler parametreler üzerinde derin etkileri vardır ve bu da ilacın farmakokinetiğini değiştirebilir. Yüksek dozlardaki vazokonstriksiyon etkisi ilacın dağılım hacmini azaltabilir. Deksmedetomidin önerilen dozlar arasında (0, 2-0, 7 µg/kg/st) 24 saatten uzun olmayacak şekilde infüzyon yapıldığında lineer bir kinetik gösterir. Yaklaşık 6 dakikalık bir dağılım yarı ömrü (t_{1/2}); ortalama 2 saatlik bir eliminasyon yarı-ömrü (t_{1/2}); ortalama 118 litrelik bir kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss}) gösterir. Klirensinin tahmini değeri yaklaşık 39 L/saattir. Deksmedetomidinin farmakokinetiği cinsiyete ve yaşa bağımlı olarak değişiklik göstermez; aktif deksmedetomidin molekülünün farmakokinetiği böbrek yetmezliği olanlarda da farklılık göstermez (73-75). Deksmedetomidinin farmakokinetik profili çocuklarda araştırılmamıştır.

2. 9. 3. α_2 Reseptör Fizyolojisi



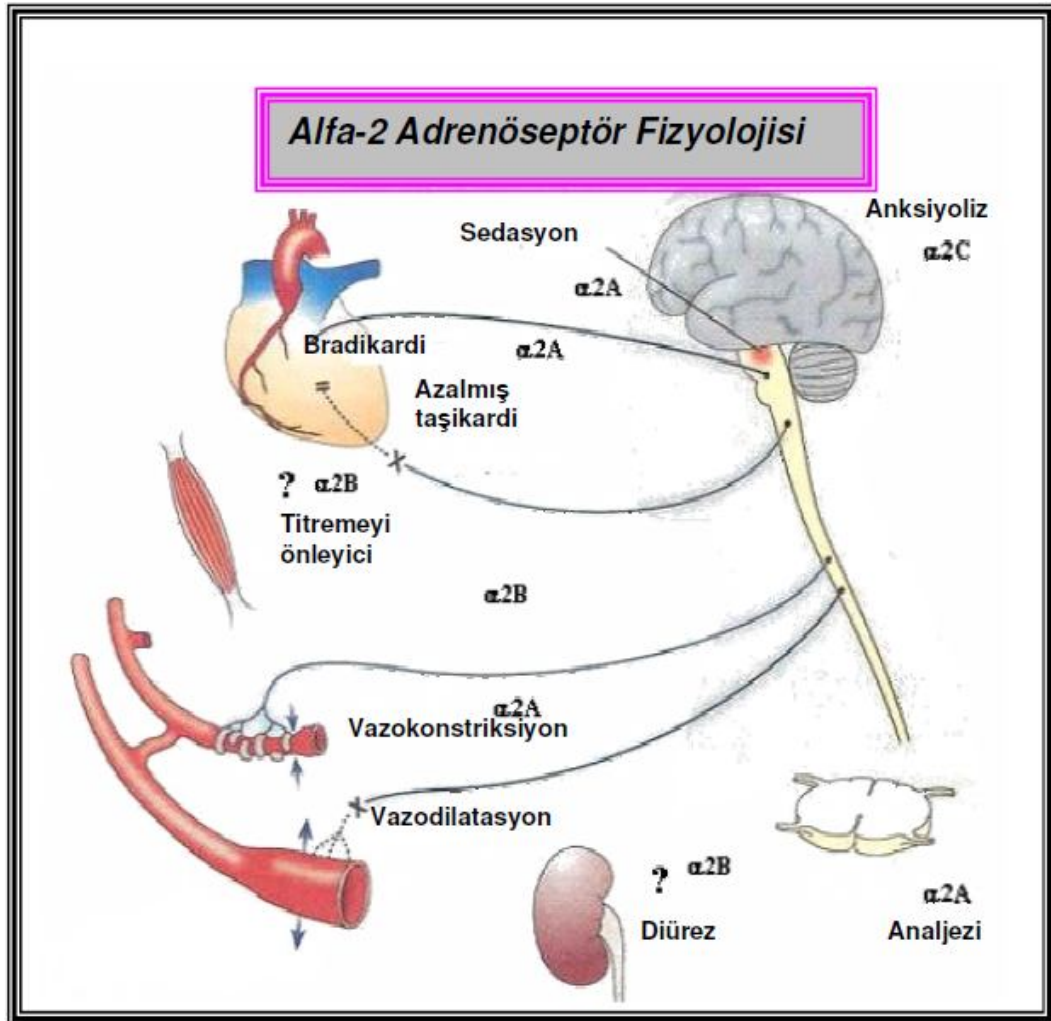
Şekil 2. 9. α_2 -adrenoseptör agonist reseptörlerinin fizyolojisi (67).

Aderenerjik reseptörler temelde farklı fizyolojik preparatlardaki çeşitli doğal veya sentetik katekolaminlerin kuvvetlilik derecesine dayanarak α ve β reseptörler olarak ayrılırlar. Alfa(α) veya beta(β) reseptörlerin aktivasyonu bazı dokularda eksitasyon; bazılarında ise inhibisyon oluşturur. Daha sonraları α reseptörlerin nörotransmitter salınımını regüle eden bir alt grubu bulunmuştur. Fakat reseptörlerin anatomik lokalizasyona göre klasifikasyonu problem yaratmaktadır çünkü α_2 reseptörler hem postsinaptik hem de ekstrasinaptik olarak bulunabilmektedir. Presinaptik α_2 reseptörler büyük klinik öneme sahiptirler çünkü negatif geribesleme mekanizması ile norepinefrin ve adenosin trifosfat salınımını denetim altında tutarlar (Sekil 2. 6) (73).

2. 9. 4. Etki Mekanizması

Bir imidazol bileşigi (+-4-5-[1-(2, 3-dimetil-fenil)etil]-1H-imidazol) olan deksmedetomidin (Precedex®), medetomidinin farmakolojik olarak aktif dekstroizomeridir ve güçlü, ileri derecede selektif α_2 -adrenerjik reseptör agonistidir. Etki mekanizması klonidin de dahil olmak üzere diğer sedatif ajanlardan farklıdır. Beyin ve spinal korddaki reseptörlerin aktivasyonu sinirsel ateşlemeyi (neuronal firing) inhibe ederek hipotansiyon, bradikardi, sedasyon ve analjeziye neden olur. Diğer alanlardaki reseptörlerin aktivasyonu ise tükürük salgılamında azalma, sekresyonlarda azalma ve gastrointestinal sistemde barsak motilitesinde azalma, vasküler ve diğer düz kaslarda kasılma; renin salgılamının inhibisyonu, glomerüler filtrasyonda ve böbreklerden sodyum ve su salgılamında artma, intraoküler basınçta azalma, ve pankreastan insulin salgılamında azalmaya sebep olur (şekil 2. 6) (73).

Genel olarak presinaptik α_2 -adrenerjik reseptörün aktivasyonu norepinefrin salgılamını inhibe eder, ağrı sinyallerinin yayılımını durdurur. Santral sinir sistemindeki postsinaptik α_2 -adrenerjik reseptörün aktivasyonu ise sempatik aktivasyonu inhibe ederek kan basıncını ve kalp hızını düşürür. Deksmetomidin bu etkileri kombine ederek analjezi, sedasyon ve anksiyoliz yaratır.

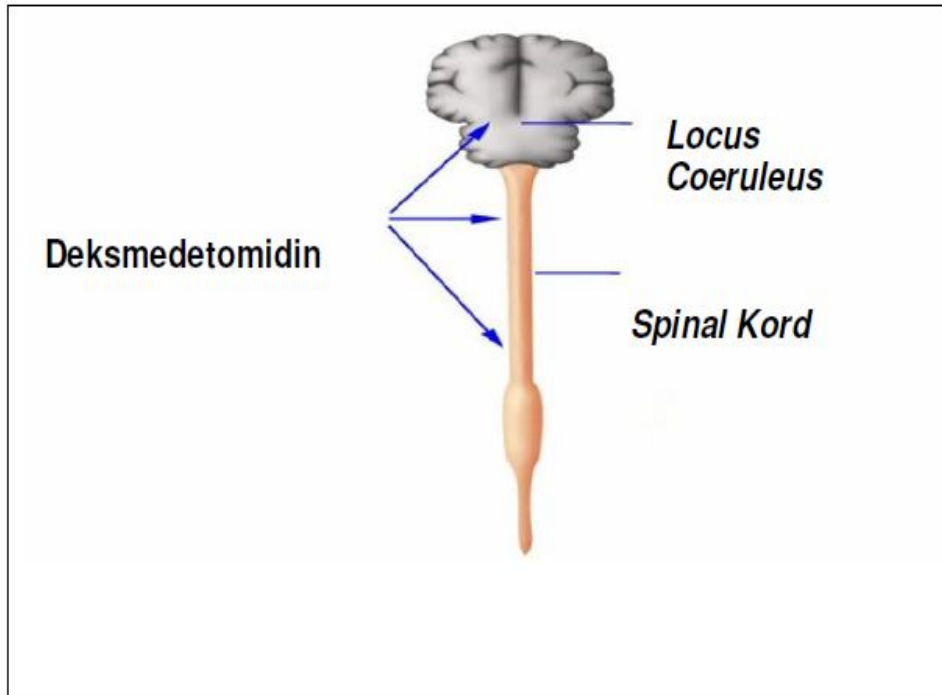


Şekil 2. 10. α_2 -adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği cevaplar (67, 73).

α_2 -adrenerjik reseptör agonistlerinin analjezik etkileri tam olarak açıklanamamıştır. Hem spinal, hem supraspinal birçok yer santral sinir sistemi (SSS)'deki nosiseptif sinyallerin iletimini modüle etmektedir. Hatta periferik α_2 -adrenerjik reseptörler anti-nosisepsiyona aracılık edebilir (76). İlaçlar bu yerlere etki ederek nosiseptif iletimi azaltıp; analjeziye sebep olabilirler. Deksmetomidinin sedatif etkilerinin primer olarak postsinaptik adrenoseptörler aracılığıyla gerçekleştiği ve bunların da inhibitor pertussistoksine duyarlı G proteini üzerinde etki yaparak potasyum kanallarından iletiyi arttırdığı düşünülmektedir. Deksmetomidinin sedatif etkileri lokus seruleus'taki α_2 -adrenerjik reseptörleri

sitimüle etmesine bağlanmaktadır. Analjezik etkilerin beyin ve omurilik düzeylerinde benzeri bir mekanizma aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. En yüksek oranda α_2 reseptörler beyinde uyanıklığın önemli modülatör merkezi ve beyinin baskın noradrenerjik çekirdeği olan *locus ceruleus*'ta bulunmuştur (şekil 2. 7). Farelerde yapılan bir çalışmada deksmedetomidinin sedatif ve analjezik özelliklerinden α_2 a - adrenöseptör alt tipinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (77).

Deksmedetomidinin α_2 reseptörlerine, özellikle de α_{2a} subtipine selektivitesi klonidinden daha etkili bir sedatif ve analjezik olmasına neden olmaktadır. Çalışmalar deksmedetomidinin α_2 adrenöseptörlere klonidinden 8 kat daha spesifik olduğunu göstermektedir (2:1 seçicilik oranı deksmedetomidin için 1620:1; klonidin için 220:1).



Şekil 2. 11: Deksmedetomidinin SSS ile ilişkisi (67).

Deksmedetomidinin tüm etkileri, sedasyon ve sempatolitik etkileri bir α_2 -adrenerejik antagonisti olan “atipamezol” uygulanarak kolaylıkla geri çevrilebilmekte olup; atipamezolün yarı ömrü de 1, 5-2 saattir (78).

2. 9. 5. Farmakodinamik Özellikleri

Deksmedetomidin bir α -adrenerjik agonist olup doza bağımlı olarak α_2 -adrenöseptör seçiciliği gösterir (79). α_2 selektivitesi, düşük ve orta büyüklükteki dozların (10-300 $\mu\text{g}/\text{kg}$) yavaş olarak verilmesiyle gösterilmiştir. Çok yüksek dozlarda (>1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) veya daha düşük dozların hızlı infüzyonunda α_2 ve α_1 aktivitesi görülmüştür. Deksmedetomidinin beta (β) adrenerjik, muskarinik, dopaminerjik veya serotonin reseptörlerine afinitesi yoktur.

Deksmedetomidin hidroklorür uygulanan yoğun bakım hastalarında istenen sedasyon düzeylerine erişilmiş, daha az anksiyete görülmüş ve analjezi gereksiniminde anlamlı bir azalma olmuştur. Hastalar kolayca uyandırılabilmiş, koopere ve oryante durumda kalmış ve sonuç olarak hastaların tedavi kolaylığında artış sağlanmıştır.

Deksmedetomidinin kalp üzerine direkt etkisi görülmemektedir. Deksmedetomidin alan hastalarda baroreseptör refleksi korunmaktadır ve pressör sitümuluslara karşı refleks kalp hızı cevabı artmıştır. Deksmedetomidin kardiyovasküler depresyona, bradikardi ve hipotansiyona neden olabilir. Özellikle yüksek dozda deksmedetomidin alan sağlıklı cerrahi hastalarında bradikardi insidansı %40 gibi yüksek olarak rapor edilmiştir. Bu geçici etkiler sıklıkla atropin veya efedrin ve volüm infüzyonu ile başarılı şekilde tedavi edilmektedir. Şüphesiz α_2 -adrenerjik reseptör agonistlerinin sempatolitik ve bradikardik etkilerinin önemli olduğu klinik durumlar da mevcuttur (örneğin hipovolemik hastalar, değişmeyen atım volümüne sahip hastalar gibi).

Klinik olarak etkili dozlarda, deksmedetomidinin diğer sedatif ajanlara göre daha az solunum depresyonu yaptığı gösterilmiştir (80). Ancak deksmedetomidinin anestetik ajanlar, sedatifler, hipnotikler veya opioidler ile birlikte verilmesi aditif etkilere neden olabilir (81).

Her ne kadar deksmedetomidinin terapötik dozlarda adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonu üzerine önemli etkisi olmasa da; deksmedetomidinin

uzun süreli veya yüksek doz kullanımlarından sonra ACTH'a kortizol cevabı azalabilmektedir (73).

Böbrekteki jukstaglomerüler hücreler renin salınımında ve kontrolünde yer almaktadır. Renin salınımı β -adrenoseptör mekanizması ile stimüle edilirken; α_2 -adrenöseptör agonistleri direkt olarak renin salınımını inhibe etmektedir (73).

Pankreas ada hücreleri üzerindeki α_2 -adrenöseptörler insülin salınımını inhibe ederken; klonidin alan hastalarda hiperglisemi rapor edilmediğinden bunun klinik önemi ispat edilmemiştir (73).

2. 9. 6. Toksikoloji

Deksmedetomidinin teratojenik etkileri henüz çalışılmamıştır, fakat ilaç plasentayı geçmektedir. Deksmedetomidinin yan etkileri hipotansiyon, hipertansiyon, bulantı, bradikardi, atriyal fibrilasyon ve hipoksiyi içermektedir (73, 82, 83). Doz aşımı birinci dereceden veya ikinci dereceden atrioventriküler bloğa neden olabilir. Deksmedetomidinle birlikte görülen yan etkiler ilacın yükleme dozundan sonra ortaya çıkmaktadır. Yükleme dozunu vermeyerek veya azaltarak bu etkiler ortadan kaldırılabilir. Deksmedetomidinin uzun süreli kullanımı ile ilgili çalışma yapılmamıştır fakat klonidinde görüldüğü gibi adaptasyona bağlı değişiklikler veya çekilme sendromu deksmedetomidinde de beklenebilir (73).

2. 9. 7. Klinik Kullanımı

2. 9. 7. 1. Kardiyovasküler etkileri

α_2 -agonistlerinin kardiyovasküler sistem üzerine temel etkileri kalp hızında azalma, sistemik vasküler rezistansta azalma ve dolaylı olarak miyokardın kontraktilesi, kardiak output ve sistemik kan basıncında düşmedir (74). Yüksek

selektif bir α_2 -agonist geliştirilerek bu kardiyovasküler yan etkiler azaltılırken, istenilen hipnotik ve analjezik özelliklerin arttırılacağı düşünülmüştür (74).

Organizmada rahatsız edici bazı stimuluslara karşı stres cevap oluşmakta ve sempatik sinir sistemi aktive olup, plazma katekolamin seviyesi artmaktadır. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile birlikte presinaptik sinir sonlanmalarından norepinefrin ve adrenal medulladan da epinefrin salınımını tetiklenmektedir. Katekolamin artışı taşikardi ve kan basıncı artışıyla giden bir hiperdinamik durum yaratır (84). Deksmetomidinin sempatotolitik etkisi; periferik sempatik sinir sonlarından transmitter salınımını indirekt olarak gösteren, plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilebilir.

Deksmetomidin; doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonunda düşme ve bunun sonucunda yine doza bağımlı olarak kalp hızı ve kan basıncında azalma yapar (85, 86).

İnsanlarda deksmedetomidinin bolus dozunun hemodinamik etkileri bifazik cevap şeklinde ortaya çıkmaktadır. Deksmetomidinin $2\mu\text{g}/\text{kg}$ iv bolus enjeksiyonundan 5 dakika sonra, bazal değerlere göre başlangıçta kan basıncında %22 oranında bir artış, kalp hızında ise %27 oranında bir azalma meydana gelmektedir. Kan basıncında başlangıçta görülen bu artış muhtemelen deksmedetomidinin periferik α_2 -reseptörler üzerindeki etkisine (vasküler düz kaslardaki periferik α_2 -adrenoseptör aktivasyonu ile ortaya çıkan vazokonstriksiyona) bağlıdır. Kalp hızı 15 dakika içerisinde normal değerlere dönmektedir ve kan basınçları da 1 saat içerisinde bazal değerlerin %15 kadar altına inmektedir. Aynı dozun intramusküler enjeksiyonunda kan basıncında başlangıçtaki artış görülmemektedir ve hem kalp hızı hem de kan basınçları bazal değerlerin %10 sınırları içerisinde seyretmektedir (87).

Deksmetomidin, endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, ekstübasyon ve derlenmeye karşı ortaya çıkan katekolamin cevaplarını etkili bir biçimde baskılayarak hemodinamik stabiliteyi sağlar (88, 89).

Bilinen koroner hastalığı olan veya koroner arter hastalığı riskini taşıyan, vasküler cerrahi geçirecek 24 hastada yapılan placebo kontrollü bir çalışmada, hastalara plazma konsantrasyonları 0. 15, 0. 30 veya 0. 45 ng/ml olacak şekilde anestezi indüksiyonundan 1 saat önce deksmedetomidin infüzyonu başlanılarak postoperatif 48 saate kadar sürdürülmüştür.

Deksmedetomidin alan hastalarda preoperatif kalp hızı ve sistolik kan basıncı plaseboya göre daha düşük bulunmuş ayrıca daha az postoperatif taşikardi gözlenmiştir. Bununla beraber intraoperatif kan basıncının istenen düzeyde tutulması için daha fazla vazoaaktif ilaç ihtiyacı olmuştur (90). Holter monitorizasyonu ile deksmedetomidin verilen hastalarda, perioperatif iskemide doza bağlı bir azalma görülmüştür (85).

Abdominal histerektomi geçirecek olan 192 hastada yapılan ve 1. gruba im olarak plasebo, 2. gruba im deksmedetomidini takiben iv fentanil, 3. gruba im midazolamı takiben yine iv fentanil verilerek yapılan bir çalışmada; Deksmetomidin/fentanil kombinasyonunun endotrakeal entübasyon sırasındaki sempatik aktivasyonu en etkili şekilde baskıladığı ve anestezi ihtiyacını azalttığı bulunmuştur. Ayrıca deksmedetomidin uygulanan hastalarda, midazolam uygulananlara göre daha fazla intraoperatif ve postoperatif bradikardi görülmüştür (91).

2. 9. 7. 2. Sedasyon

Deksmedetomidin, yoğun bakımda ideal bir sedatif ajandan beklenen iyi bir sedasyon sağlama ve kolay uyandırılabilirlik, analjezik etki, anksiyolizis, birikici etkisinin olmaması, solunum depresyonu yapmaması, hemodinamik stabilite sağlama, bulantı, kusma ya da konstipasyon yapmaması kriterlerine teorik olarak tamamen uymaktadır (84). Yoğun bakım ünitelerinde, cerrahi sonrası mekanik ventilasyon ve sedasyon ihtiyacı gösteren hastalarda yapılan iki farklı randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 2 aşamalı iv infüzyon uygulanarak (10 dakika 1µg/kg yükleme dozunu takiben, 0, 2-0, 7 µg/kg/st

infüzyon) deksmedetomidinin etkinliği incelenmiştir. Ramsay sedasyon skorları 2 ve üzerinde olacak şekilde tutulduğu her iki çalışmada da klinik olarak etkili sedasyon düzeyleri sağlanabilmiştir (92).

Deksmedetomidin faz 3 çalışmalarda klinik olarak etkili bir sedasyon sağlamıştır. Bir çok çalışmada mekanik ventilatördeki postoperatif dönemdeki hastaların sedasyonunun sağlanmasında propofole göre avantajları gösterilmiştir. Her iki ilaç sedasyon amaçlı BIS indeksi ve RAMSAY sedasyon skoru 5 olacak şekilde değerlendirildiğinde deksmedetomidin grubundaki hastalarda daha az alfentanil ihtiyacı olmuştur. İnfüzyonların kesilmesini takiben ekstübasyon zamanları benzer bulunurken; deksmedetomidin grubunda daha yüksek oranda hasta yoğun bakımda kalışlarını hatırlamışlardır (93).

İntraoküler katarakt, abdominal kolesistektomi ya da abdominal histerektomi operasyonu geçirecek olan hastalarda yapılan bir çalışmada preoperatif olarak uygulanan 2. 5µg/kg im Deksmetomidinin; preoperatif 0. 08 mg/kg im midazolam ile eşdeğer düzeyde bir sedasyon sağladığı bulunmuştur (94). Deksmetomidinin sedatif etkileri, selektif α_2 -adrenoseptör antagonisti olan atipamezol ile tamamen geri döndürülebilmektedir (74, 78).

2. 9. 7. 3. Anestezik ihtiyacını azaltıcı etkisi

Deksmedetomidinin anestezik ihtiyacını azalttığına dair birçok yayın mevcuttur (95). Cerrahi sırasında deksmedetomidin infüzyonunun plasebo ile karşılaştırıldığı çift kör bir çalışmada, deksmedetomidinin izofluran ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (96). Deksmetomidin anestezisi indüksiyonunda barbiturat ihtiyacını azaltmıştır (94, 95). α_2 -adrenerjik agonistler anestezisi için değerli olan birçok özellikler taşımaktadırlar. Ancak insanlarda anestezik konsantrasyonlarda görülen kardiyovasküler etkileri (hipotansiyon ve bradikardi) onların primer bir anestezik ajan olarak kullanılmasını önlemektedir. Bu yüzden onların anestezideki rolü anestezik ilaçlara bir adjuvan olmakla sınırlanmaktadır.

Bununla birlikte yoğun bakımlarda respiratuar sistem üzerindeki minimal depresif etkisi, analjezik etkisi ve hemodinamik stabilitesiyle diğer ajanlara üstünlük sağlamaktadırlar (74).

2. 9. 7. 4. Analjezik Etki

Spinal kord seviyesindeki α_2 reseptör stimülasyonunun analjezi yaptığına dair güçlü kanıtlar vardır (84, 85, 97). Klinikte ise deksmedetomidinin analjezi etkisi, primer olarak opioid kullanımını azaltıcı etkisine yönelik çalışmalar ile araştırılmıştır (85). Sağlıklı gönüllülerde yapılan çift kör, plasebo kontrolü bir çalışmada; iskemik ağrı değerlendirilmiş, 0. 25, 0. 5 ve 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'lık tek doz iv deksmedetomidinin, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ fentanile benzer şekilde ağrıyı önemli derecede azalttığı görülmüştür (84). Aynı şekilde preoperatif tek doz deksmedetomidin, hem intraoperatif hem de postoperatif opioid analjezik ihtiyacını azaltmıştır (84). Ameliyat sonrası mekanik ventilatörde izlenen hastalarda deksmedetomidinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada deksmedetomidinin plasebo gruba göre morfin ihtiyacını azalttığı bulunmuştur (92). Laparoskopik tüp ligasyonu uygulanan 96 hastada yapılan çift-kör bir çalışmada 0. 4 mg/kg iv deksmedetomidin verilen hastalar 0. 25 mg/kg diklofenak verilenlerle karşılaştırılmış ve deksmedetomidin grubunda morfin ihtiyacı %33 oranında bulunurken, diklofenak verilenlerde %83 oranında bulunmuştur. Perioperatif deksmedetomidin uygulaması hem intraoperatif hem de postoperatif opioid ya da non-opioid analjezik ihtiyacında azalma sağlamıştır (85). Tüm bunlara rağmen deksmedetomidinin sedatif etkisi sistemik analjezik olarak kullanımını sınırlamaktadır (95).

2. 9. 7. 5. Deksmetomidinin Diğer Etkileri

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin aşağıdaki etkileri açığa çıkarılmıştır:

- Vücut ısısında düşme

- Bazal ve pentagastrinin indüklediği gastrik asit ve pepsin sekresyonunda azalma

- Trombosit agregasyonunun inhibisyonu
- İntraoküler basınçta azalma
- Midriyazis
- Barsak hareketlerinde yavaşlama
- Sitokrom P450 (CYP 2D6) inhibisyonu
- Adrenalin-halotan ile indüklenmiş aritmilerde azalma
- Halotanla indüklenmiş anestezide baroreseptör reflekslerin korunması
- Hafızanın geçici olarak baskılanması

Ayrıca insanlarda yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin kısa süreli uygulanişu renin, vazopressin, atriyal natriüretik faktör veya hidrokortizonun kan plazma konsantrasyonlarında önemli bir değişikliğe neden olmamıştır. Ancak büyüme hormonunun kan seviyesi artmıştır (98). Deksmetomidinin önemli bir özelliği, opioidler ya da benzodiazepinler gibi diğer sedatif ajanlarla karşılaştırıldığında, minimal solunum depresyonu yapmasıdır. Buna ek olarak anksiyolitik etkisi de yapılan faz III çalışmalarda gösterilmiştir (92).

Gönüllü erkeklerde yapılan bir çalışmada, transkraniyal dopplerle yapılan ölçümlerde, deksmedetomidinin serebral kan akım hızını, doza bağlı ve geçici olarak azalttığı bulunmuştur. Bu, iskemik hasardan korunma açısından önemlidir. Ancak deksmedetomidin hayvan deneyi modellerinde nöroprotektif etkisi gösterilmiş olmasına rağmen; geçici global iskemi sonrası eksitatuar aminoasitlerdeki artışı önleyememiştir (85).

Rejyonel periorbital anestezi ile yapılan katarakt cerrahisinde 45 dakika önceden verilen 2µg/kg im deksmedetomidinin intraoküler basınçta %32 azalma sağladığı, sadece kısa süreli sedasyon ve minimal kardiovasküler değişiklik ortaya çıkardığı gözlenmiştir (99, 100).

Postoperatif titremenin, deksmedetomidin uygulanan elektif cerrahi hastalarında azaldığı görülmüştür (101).

2. 9. 8. Doz ve uygulama

Deksmedetomidin sadece iv uygulamaya uygundur. Başlangıç yükleme dozu ve daha sonra devamlı infüzyon şeklinde verilir. Örnek olarak: 1µg/kg'lık bir yükleme dozu 10-15 dakika içinde verildikten sonra, 0. 2-0. 7 µg/kg/dk infüzyonla, 0. 4-1. 2 ng/ml plazma seviyesine ulaşılabilir. İnfüzyon 10-20 dakika önceden başlatılmalıdır. Çünkü deksmedetomidinin yarı ömrü kısadır (2 saat) (86).

Tablo2. 5. Deksmedetomidinin doz şeması (75).

Parametre	Yükleme/infüzyon süresi (dk/saat)			
	10/12	10/24	10/24	35/12
	Hedef konsantrasyon / doz [(ng/ml)/(µg/kg/dk)]			
	0, 3/0, 17	0, 3/0, 17	0, 6/0, 33	1, 25/0, 7
t1/2 (saat)	1, 78	2, 22	2, 23	2, 5
Klirens(litre/saat)	46, 3	43, 1	35, 3	36, 5
Vss (litre)	88, 7	102, 4	93, 6	99, 6
Css*(ng/ml)	0, 27	0, 27	0, 67	1, 37

*Kararlı durum konsantrasyonu

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulundan onayı alındıktan sonra (Tarih: 30. 09. 2010 No:215) Aralık 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı ve Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı.

3. 1. Deney Hayvanlarının seçimi

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarından temin edilen her iki cinsten ortalama 200–250 gr ağırlığında 70 adet Albino Wistar cinsi sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar 12:12 saat aydınlık/karanlık siklusuna uyularak, 22 ± 3 °C sıcaklıkta ve % 65–70 nem içeren bir ortamda plastik kafeslerde barındırılmıştır. Standart laboratuvar yemiyle sınırsız beslenmişler ve su alımları serbest bırakılmıştır. Hayvanlar “Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanım İlkeleri”ne uygun koşullarda barındırılmış ve deneyler için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulundan onay alınmıştır. Tüm deneyler 10. 00 ve 14. 00 saatleri arasında yapılmıştır.

3. 2. Deney Düzeni

Çalışmamızda kullanılan hayvanlar randomize olarak 10’arlı 7 gruba ayrıldı (Tablo 3. 1):

Tablo 3. 1: Çalışmada kullanılan gruplar

Uygulanan madde	Ver. yolu	Sayı (n)
Kontrol		10
Sham	i. p.	10
Yalnız morfin (3 mg/kg)	i. p.	10
Yalnız Fentanil (5 µg/kg)	i. p.	10
Yalnız Deksmetomidin (5 µg/kg)	s. k.	10
Deksmetomidin (5 µg/kg)+ Morfin (3 mg/kg)	s. k/i. p.	10
Deksmetomidin (5 µg/kg)+ Fentanil (5 µg/kg)	s. k/i. p.	10

Kontrol Grubu: Bu gruptaki hayvanlara herhangi bir uygulama yapılmadan 0, 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda tail flick ve hot plate testleri yapılarak kuyruk ve pençe çekme zamanlarını değerlendirildi.

Sham Grubu: Intraperitoneal ve subkutan uygulamalarımızın tail flick ve hot plate latensleri üzerinde bir etkisi olup olmadığını değerlendirmek için bu gruptaki hayvanlara intraperitoneal olarak 1 ml serum fizyolojik verilerek 0, 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda tail flick ve hot plate testleri yapıldı.

Dexmedotimidin Grubu: Dexmedotimidinin analjezik etkinliğinin bulunmadığı dozu tespit edebilmek için bu gruptaki hayvanlara sırasıyla 1, 3, 5 µg/kg deksmedotimidin subkutan olarak enjekte edildi ve 0, 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda tail flick ve hot plate testleri yapıldı. Daha önce yapılan çalışmalar bu dozun yaklaşık olarak 3 µg/kg olduğunu göstermektedir. Ancak çalışmamızda bu dozlardan 5 µg/kg dexmedotimidin dozunun analjezik etkinliğinin bulunmadığı doz olduğunu gördük ve bu dozu kombinasyonlarda kullandık.

Morfin Grubu: Morfinin dozunu 3mg/kg olarak planladık ve intraperitoneal olarak yaptık. Bu farelerin hepsine 0,15,30,60,90ve120.dakikalarda tail flick ve hot plate testlerini uyguladık. Kombinasyonlarda bu dozu kullandık.

Fentanil Grubu: :Daha önce yapılan çalışmalar fentanilin morfine eşdeğer analjezik dozunun yaklaşık 50µ/kg olduğunu göstermektedir. Bizde önce bu dozu planladık ve intraperitoneal olarak 6 fareye yaptık. Ancak yaptığımız 6 farenin 1'inde solunum tamamen yüzeyleşti ve motor blok gelişti,4 farede derin sedasyon ve motor bloğa yakın hareketsizlik gelişti,1 farenin hareketlerinde yavaşlama ve koordinasyon kaybı izledik. Bunun üzerine dozumuzu değiştirdik ve başka 6 fareye 5µg/kg dozunda fentanil yaptık. Bu farelerin hepsine 0,15,30,60,90ve120.dakikalarda tail flick ve hot plate testlerini uyguladık. Fentanilin morfine eşdeğer analjezik dozunu 5µgr/kg olarak tespit ettik. Fentanilin planladığımız dozunu 5µg/kg olarak değiştirdik.

Dexmedetomidin+Morfin Grubu: Bu gruptaki hayvanlara dexmedetomidin 5 µg/kg subkutan ile birlikte anlamlı bir antinosiseptif etkinlik oluşturduğu bilinen morfin 3 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak verdik. İlaç uygulamalarının ardından 0, 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda tail flick ve hot plate testlerini yaptık.

Dexmedetomidin+Fentanil Grubu: Bu gruptaki hayvanlara dexmedetomidin 5 µg/kg subkutan ile birlikte anlamlı bir antinosiseptif etkinlik oluşturduğu bilinen fentanil 5 µg/kg dozunda intraperitoneal olarak verdik. İlaç uygulamalarının ardından 0, 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda tail flick ve hot plate testlerini yaptık.

3. 3. Kullanılan ilaçlar ve Uygulanış Şekli

Deneylerde Morfin (Morfin CHL[®]0, 01 gr 100 ampul), Fentanil (Fentanyl citrate[®], 0, 05 mg/ml, Abbott), Deksmetomidin HCl (Precedex[®], 200µgr/2ml Meditera) kullanıldı. Kullanılan bütün ilaçların %0, 9'luk NaCl içerisindeki çözeltileri hazırlandı. Uygulamalarda ilaç 10gr vücut ağırlığı başına 0, 1ml olacak

şekilde injekte edildi. Morfin ve fentanil intraperitoneal, deksmetomidin subkutan yapıldı.

3. 3. Akut Analjezi Değerlendirmesi

3. 3. 1. Tail flick testi

Tail Flick testi, belirli bir akım ve voltaj uygulanması ile ampulün yaydığı ışığın, farenin kuyruğuna odaklanması ve bunun sonucunda oluşan sıcaklığın ağrı hissi oluşturarak farenin kuyruğunu çekmesi suretiyle arada geçen sürenin bir sensör vasıtasıyla otomatik olarak (Tail-Flick Latensi, TFL) ölçülmesi esasına dayanır. Hayvanın ağrıya spinal seviyede cevabını değerlendirmek için kullanılır. (102)

Bütün deney gruplarında bu uygulanan akım ve voltaj sabit tutulup, her fare bir uygulamada kullanıldı. İlaç uygulamasından bir gün önce tüm denekler ölçüm yapılmaksızın tail-flick cihazına (May TF 0703 Tail. Flick Unit Commat, Ankara, Türkiye) yerleştirilerek öğrenme alıştırmaları yapıldı. Termal stimülasyon kuyruğun 3 cm distali işaretlenerek yapıldı. Stimülasyonun başlaması ve kuyruk çekilmesi arasındaki zaman kuyruk çekme (tail-flick) süresi olarak ölçüldü (Resim 3. 1). Kuyruğun yaralanmasını engellemek için cevap alınmadığındaki zaman (cut-off zamanı) 14, 9 saniyeye ayarlandı. Morfin (3 mg/kg), Fentanil (5 µg/kg) ve deksmedetomidin (5 µg/kg) uygulamasından önce 0. dakikada (bazal) üç ölçüm ve uygulamadan sonraki 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda iki ölçüm yapıldı. Ölçümlerin ortalaması kaydedildi.



Resim 3. 1: Tail flick testinin uygulanışı

3. 3. 2. Hot-plate testi

Hot-plate testi temel olarak 50-56 °C'ye ısıtılmış bir yüzeyden (bakır veya alüminyum) oluşur. Hayvanın ağrıya supraspinal seviyede cevabını değerlendirmek için kullanılır. Hayvanın ısıtılan yüzey üzerinde belli bölge sınırlarında kalması için hareket kabiliyetini sınırlamayacak büyüklüte cam veya pleksiglas silindirler kullanılır. Yüzeye farenin bırakılmasından hayvanın arka ayağını çekmesine kadar geçen süre tesbit edilir. Literatürde en çok kullanılan yöntemlerden biri olmasına rağmen hayvanın ağrıyı algıladığını gözleme kriteri çeşitlilik gösterir, hangi davranışın ağrı belirtisi olarak kabul edileceği konusunda sorunlar vardır. Davranış sadece arka ayağın çekilmesi olabileceği gibi ayak çekme ve yalama, tekmeleme, sallama, dans etme veya sıçrama şeklinde

olabilir. Daha az sıklıkla hayvan sadece ön ayaklarını yalayabilir veya ön ayaklarla başlayan reaksiyon arka ayağın yalanmasıyla sonlanabilir.(103)

İlaç uygulamasından bir gün önce tüm denekler ölçüm yapılmaksızın hot plate cihazına (May AHP 0603 Analgesic Hot Plate Commat, Ankara, Türkiye) yerleştirilerek öğrenme alıştırmaları yapıldı. Eğer hayvan 60 saniyede cevap vermiyorsa, cut-off kabul edilerek plakadan alındı. Tail flick ölçümleri yapıldıktan 1 dakika sonra tüm hayvanlarda aynı aralıklarla hemen hot plate ölçümleri yapıldı. Hayvanların arka ayağını yalama/sıçrama süresi kronometre yardımıyla ölçülerek kaydedilerek ölçümlerin ortalaması alınmıştır (Resim 3. 2).



Resim 3. 2: Hot plate testinin uygulanışı

3. 5. Kombinasyon Çalışmaları

İlaçlar tek başlarına uygulanarak tail flick ve hot plate ölçümleri yapılmadan önce, hem deksmedetomidinin hem de morfin ve fentanilin değişik dozları ile pilot çalışmalar gerçekleştirildi. Bu pilot çalışmalar ile deksmedetomidinin analjezik etki meydana getirmedeği maksimum doz tespit edilirken, morfin ve fentanilin optimum analjezik etki meydana getiren dozları tespit edilmiş oldu. Bu yöntemle kombinasyonun meydana getireceği muhtemel güçlü analjezik etkinin tespit edilebilmesi için uygun bir latens penceresi ayarlanmış oldu.

Kombinasyon çalışmalarında deksmedetomidinin analjezik etki meydana getirmeyen maksimum dozuyla (5 µg/kg), morfin (3 mg/kg) ve fentanil (5µg/kg) kombine olarak uygulandı. Tail flick ve hot plate latensleri uygulamadan hemen önce, uygulama yapılır yapılmaz ve ve uygulamadan sonraki 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda iki ölçüm şeklinde yapıldı. Ölçümlerin ortalaması kaydedildi.

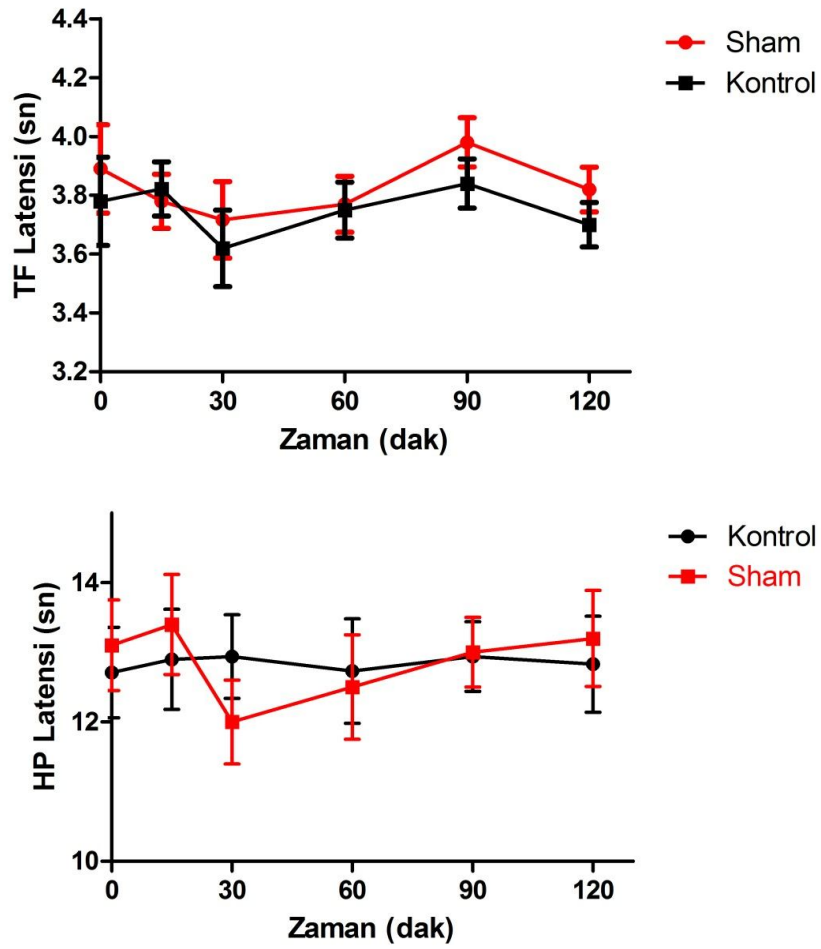
3. 6. Dene Sonuçlarının İstatistiksel Değerlendirmesi

Elde edilen değerler SPSS 18. 0 istatistik programına aktarılarak ilaçların etkinliğini kontrol grubu ile ve kendi aralarında karşılaştırabilmek için iki yönlü varyans analizi (ANOVA) ve takiben Tukey HSD (Tukey's Honestly Significant Difference) testi kullanıldı. Bütün değerler ortalama ± SD olarak belirlendi. Tüm grafikler GraphPad Prism 5. 0 programı yardımıyla çizildi. p<0. 05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4. 1. Kontrol ve Sham Gruplarının Hot Plate ve Tail Flick Sonuçları

Ratlara yapılacak intraperitoneal ve subkutan ilaç uygulamalarının tail flick ve hot plate latensleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek için ratlara intraperitoneal ve subkutan olarak serum fizyolojik uygulanarak tail flick ve hot plate latensleri 0, 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda ölçülerek kontrol değerleri ile karşılaştırıldı.

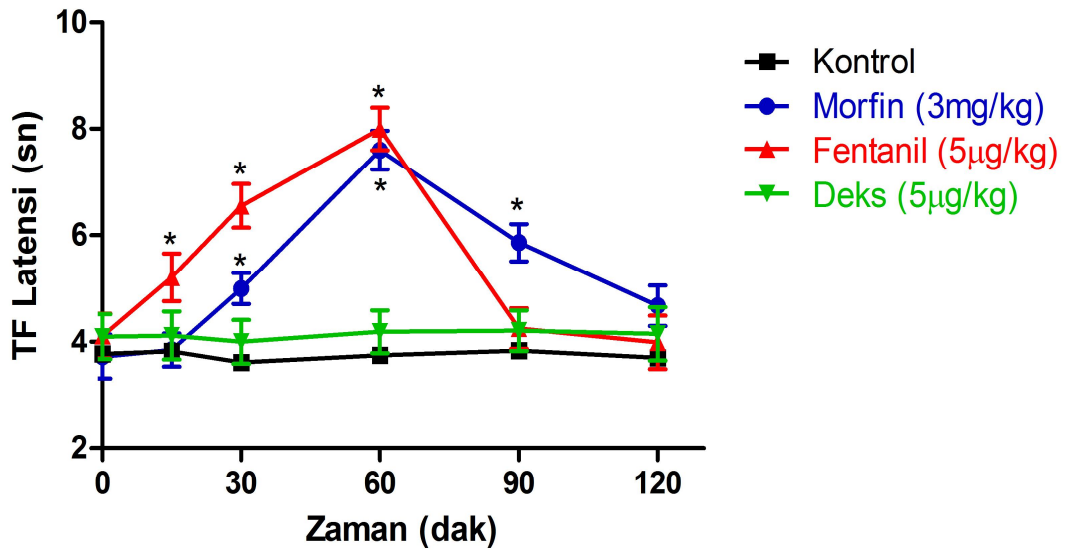


Şekil 4. 1. Kontrol ve Sham Gruplarının Hot Plate ve Tail Flick Sonuçları

Hem tail flick testinde hem de hot plate testinde, intraperitoneal ve subkutan olarak serum fizyolojik uygulamasının kontrol grubu değerleri ile

karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı bir fark meydana getirmediği gözlemlendi. ($p>0,05$)

4.2. Tail Flick Latensleri

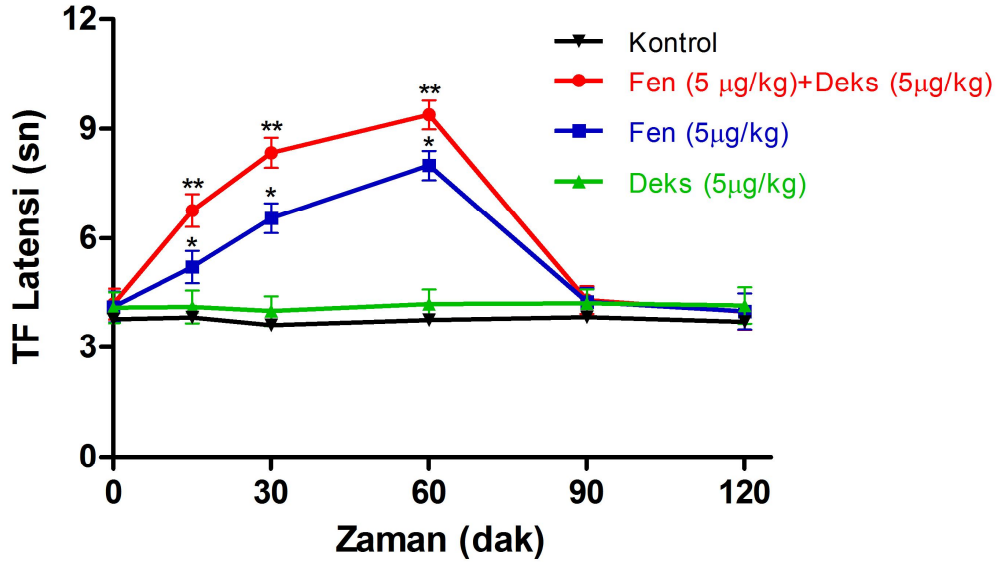


Şekil 4. 2. 1. Morfin (3mg/kg), Fentanil (5µg/kg) ve Deksmetomidin (5µg/kg)'ın tail flick latensleri.

* Kontrol ve Deksmetomidin grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı ($p<0.05$)

Morfin (3mg/kg), Fentanil (5µg/kg) ve Deksmetomidin (5µg/kg)'ın tail flick latensleri üzerindeki etkileri değerlendirildi. Deksmetomidin grubuna ait tail flick latensleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiçbir zaman noktasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. ($p>0,05$). Morfin 30. dakikadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir analjezi oluşturdu. ($p<0,05$) Bu analjezik etki 60. dakikada maksimuma ulaşırken, 60. dakikadan sonra giderek azalarak 120. dakikada kontrol grubu seviyelerine geriledi. Fentanil ise 15. dakikadan itibaren anlamlı bir analjezi meydana getirdi. ($p<0,05$) Bu etki 60. dakikada

maksimuma ulaşırken, 60. dakikadan sonra giderek azalarak 90. dakikada kontrol grubu seviyelerine geriledi.



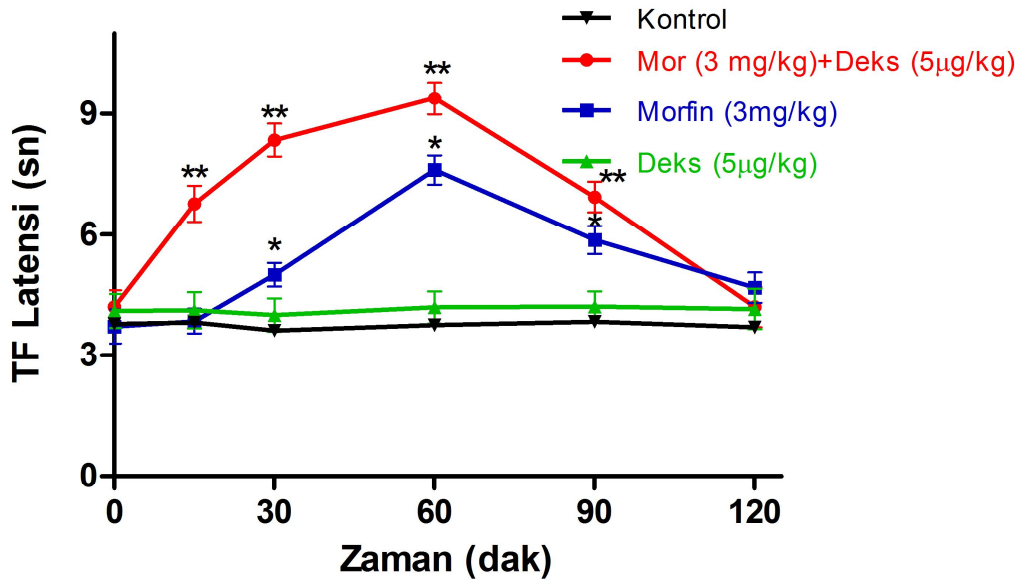
Şekil 4. 2. 2. Fentanil (5µg/kg), Deksmetomidin (5µg/kg) ve Fentanil (5µg/kg)+Deksmetomidin (5µg/kg) kombinasyonunun tail flick latensleri.

* Kontrol ve Deksmetomidin grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı ($p < 0.05$).

** Kontrol, Deksmetomidin ve tek başına fentanil uygulanan grup ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı ($p < 0.05$).

Fentanil (5µg/kg), Deksmetomidin (5µg/kg) ve Fentanil (5µg/kg)+ Deksmetomidin (5µg/kg) kombinasyonunun tail flick latensleri üzerindeki etkileri değerlendirildi. Deksmetomidin grubuna ait tail flick latensleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiçbir zaman noktasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. ($p > 0, 05$) Fentanil ise 15. dakikadan itibaren anlamlı bir analjezi meydana getirdi. Bu etki 60. dakikada maksimuma ulaşırken, 60. dakikadan sonra giderek azalarak 90. dakikada kontrol grubu seviyelerine geriledi. Deksmetomidin+Fentanil kombinasyonu, tek başına fentanil uygulamasına paralel şekilde 15. dakikadan itibaren anlamlı bir analjezi meydana getirdi. Bu etki 60. dakikada maksimuma ulaşırken, 60. dakikadan sonra giderek azalarak 90.

dakikada kontrol grubu seviyelerine geriledi. Kombinasyonun meydana getirmiş olduğu analjezik etki 15, 30 ve 60. dakikalarda, tek başına fentanilin meydana getirdiği analjezik etkiden istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı. ($p < 0, 05$)



Şekil 4.2.3. Morfin (3mg/kg), Deksmetomidin (5µg/kg) ve Morfin (3mg/kg)+ Deksmetomidin (5µg/kg) kombinasyonunun'ın tail flick latensleri

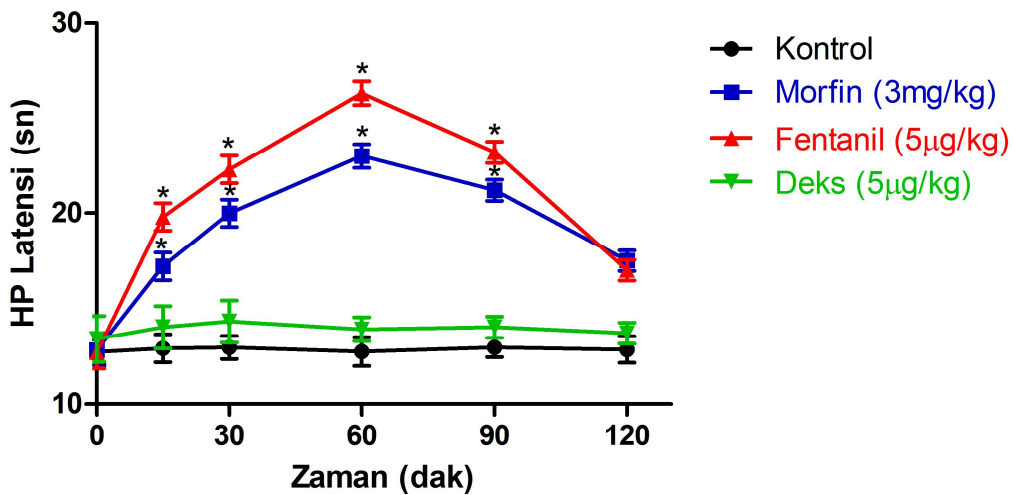
* Kontrol ve Deksmetomidin grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı ($p < 0.05$).

** Kontrol, Deksmetomidin ve tek başına morfin uygulanan grup ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı ($p < 0.05$).

Morfin (3mg/kg), Deksmetomidin (5µg/kg) ve Morfin (3mg/kg)+ Deksmetomidin (5µg/kg) kombinasyonunun'ın tail flick latensleri üzerindeki etkileri değerlendirildi. Deksmetomidin grubuna ait tail flick latensleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiçbir zaman noktasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. ($p > 0, 05$) Morfin 30. dakikadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir analjezi oluşturdu. ($p < 0, 05$) Bu analjezik etki 60. dakikada

maksimuma ulaşırken, 60. dakikadan sonra giderek azalarak 120. dakikada kontrol grubu seviyelerine geriledi. Deksmetomidin+Morfin kombinasyonu 15. dakikadan itibaren anlamlı bir analjezi meydana getirdi. Bu etki 60. dakikada maksimuma ulaşırken, 60. dakikadan sonra giderek azalarak 120. dakikada kontrol grubu seviyelerine geriledi. Tek başına morfin uygulamasının analjezik etkisi 30. dakikada başlarken kombinasyonun etkisi 15. dakikada başladı. Ayrıca Deksmetomidin+morfin kombinasyonunun analjezik etkisi, tek başına morfin uygulanmasının meydana getirdiği analjezik etki ile karşılaştırıldığında 15, 30, 60 ve 90. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. ($p < 0, 05$)

4.3. Hot Plate Latensleri

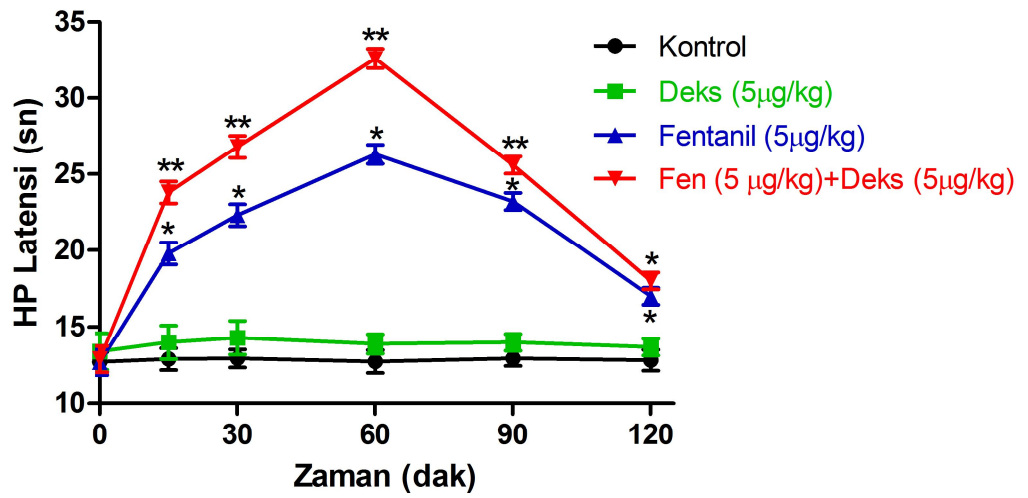


Şekil 4. 3. 1. Morfin (3mg/kg), Fentanil (5µg/kg) ve Deksmetomidin (5µg/kg)'ın hot plate latensleri.

* Kontrol ve Deksmetomidin grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı ($p < 0.05$)

Morfin (3mg/kg), Fentanil (5µg/kg) ve Deksmetomidin (5µg/kg)'ın hot plate latensleri üzerindeki etkileri değerlendirildi. Deksmetomidin grubuna ait hot plate latensleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiçbir zaman noktasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. ($p > 0, 05$) Hem morfin hem de fentanil 15. dakikadan itibaren anlamlı bir analjezi meydana getirdi. ($p < 0, 05$) Bu

etki 60. dakikada maksimuma ulaşırken, 60. dakikadan sonra giderek azaldı. 120. dakikada gelindiğinde ise hot plate latensleri daha da azalmasına rağmen henüz kontrol seviyelerine gerilememişti. Fentanilin meydana getirmiş olduğu analjezik etki morfinin analjezik etkisi ile karşılaştırıldığı zaman, 15, 30, 60 ve 90. dakikalarda fentanilin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bir analjezik etki meydana getirdiği gözlemlendi. ($p < 0,05$)



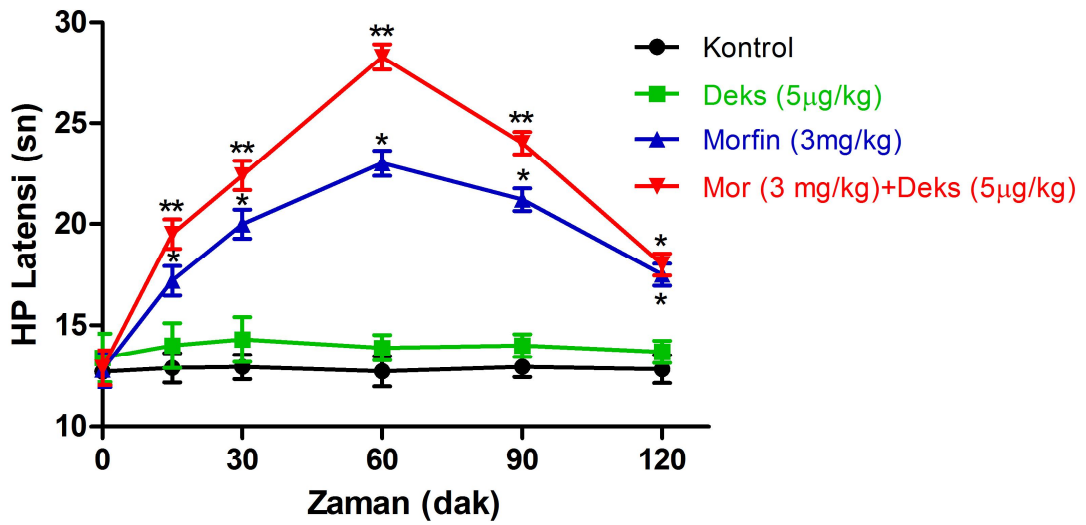
Şekil 4.3.2. Fentanil (5µg/kg), Deksmetomidin (5µg/kg) ve Fentanil (5µg/kg)+ Deksmetomidin (5µg/kg) kombinasyonunun hot plate latensleri.

* Kontrol ve Deksmetomidin grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı ($p < 0,05$).

** Kontrol, Deksmetomidin ve tek başına fentanil uygulanan grup ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı ($p < 0,05$).

Fentanil (5µg/kg), Deksmetomidin (5µg/kg) ve Fentanil (5µg/kg)+ Deksmetomidin (5µg/kg) kombinasyonunun hot plate latensleri üzerindeki etkileri değerlendirildi. Deksmetomidin grubuna ait hot plate latensleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiçbir zaman noktasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. ($p > 0,05$) Fentanil 15. dakikadan itibaren anlamlı bir analjezi meydana getirdi. Bu etki 60. dakikada maksimuma ulaşırken, 60. dakikadan sonra giderek azaldı. 120. dakikada gelindiğinde ise hot plate latensleri daha da

azalmasına rağmen henüz kontrol seviyelerine gerilememiştir. Deksmetomidin + Fentanil kombinasyonu, tek başına fentanil uygulamasına paralel şekilde 15. dakikadan itibaren anlamlı bir analjezi meydana getirdi. Bu etki 60. dakikada maksimuma ulaşırken, 60. dakikadan sonra giderek azaldı. Kombinasyonun meydana getirmiş olduğu analjezik etki 15, 30, 60 ve 90. dakikalarda, tek başına fentanilin meydana getirdiği analjezik etkiden istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı. ($p < 0,05$)



Şekil 4.3.3. Morfin (3mg/kg), Deksmetomidin (5µg/kg) ve Morfin (3mg/kg)+ Deksmetomidin (5µg/kg) kombinasyonunun'ın tail flick latensleri.

* Kontrol ve Deksmetomidin grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı ($p < 0,05$).

** Kontrol, Deksmetomidin ve tek başına morfin uygulanan grup ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı ($p < 0,05$).

Morfin (3mg/kg), Deksmetomidin (5µg/kg) ve Morfin (3mg/kg)+ Deksmetomidin (5µg/kg) kombinasyonunun'ın tail flick latensleri üzerindeki etkileri değerlendirildi. Deksmetomidin grubuna ait hot plate latensleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiçbir zaman noktasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. ($p > 0,05$) Hem morfin 15. dakikadan itibaren anlamlı bir

analjezi meydana getirdi. Bu etki 60. dakikada maksimuma ulaşırken, 60. dakikadan sonra giderek azaldı. 120. dakikada gelindiğinde ise hot plate latensleri daha da azalmasına rağmen henüz kontrol seviyelerine gerilememişti. Deksmetomidin +Morfin kombinasyonu, tek başına fentanil uygulamasına paralel şekilde 15. dakikadan itibaren anlamlı bir analjezi meydana getirdi. ($p<0,05$) Bu etki 60. dakikada maksimuma ulaşırken, 60. dakikadan sonra giderek azaldı. Kombinasyonun meydana getirmiş olduğu analjezik etki 15, 30, 60 ve 90. dakikalarda, tek başına morfinin meydana getirdiği analjezik etkiden istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı. ($p<0,05$)

5. TARTIŞMA

Akut ve kronik ağrının tedavisinde son yirmi yılda büyük gelişmeler kaydedilmiş olup, bunlardan en önemlisi opioid analjeziklerin intraspinal yolla kullanılmalarıdır.

Opiodlerin güçlü analjezik etkilerine rağmen tolerans gelişimi, solunum depresyonu gibi önemli yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlı kalmaktadır.

SSS'de, medulla spinaliste analjezi yapan opioid mekanizmalardan başka çeşitli reseptörlerin bulunduğu gösterilmesi sonucu araştırmacılar alternatif ilaçlara yönelmişlerdir. α_2 adrenerjik agonist olan klonidin yüksek konsantrasyonlarda α_2 adrenerjik reseptörleri stimüle ederek vazokonstriksiyon oluşturması nedeniyle başlangıçta dekonjestan etkisi için burun mukozasında lokal olarak kullanılmıştır. Bu ilacın sistemik etki ile hipotansiyona neden olduğu da gözlenerek antihipertansif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Klonidinin sistemik uygulananımıyla analjezik etki oluşturmasının ilk defa Paalzow tarafından 1974. de tesbit edilmesi (104) bu konuda yeni bir çok araştırmalara yol açmıştır (105, 106, 107).

Bu araştırmalarda temini daha kolay olduğu için en fazla klonidin kullanılmıştır. Klonidin, imidazolin sınıfına ait bir α_2 reseptör agonisti olup, α_2 adrenerjik reseptörlere α_1 adrenerjik reseptörlerden 200 kat fazla selektivite gösterir. Metildopa periferde ve beyinde noradrenerjik sinir uçlarında noradrenalin sentez yolağına katılarak selektif bir α_2 agonisti olan a-metilnoradrenaline dönüşür, yalancı nörotransmitterdir ve α_2 selektivitesi α_1 . den 10 kat fazladır. Son zamanlarda tespit edilen medetomidin ise α_2 adrenerjik reseptörler üzerinde 1600 kat daha selektiftir (108, 109). Bu ilaç Avrupa'da klinik kullanıma takdim edilmiştir. Medetomidinin D-izomeri olan deksmedetomidin ise daha yüksek selektivite ve etkinliğe sahiptir (110, 111). ST 91 ve Azepeksol ise diğer α_2 adrenerjik agonistlerdir ve şimdilik hayvan deneylerinde kullanılmaktadır.

Bir çok deneysel bulgu opioid analjeziklerin sağladığı antinosisepsiyonda, ayrı reseptörler üzerinden etki gösterilmelerine rağmen α adrenerjik agonistlerin

de rol oynadığını gösterir. Elektrofizyolojik bir çalışmada medulla spinalis düzeyinde klonidinin morfinin inhibitör etkisini potansiye ettiğini göstermiştir (112).

Bir grup araştırmacı kedilerde morfin ve klonidinin inefektif dozlarda intratekal (subaraknoid) verilmesinin ağrılı uyarı iletimini baskıladığını göstermişlerdir. Bu durum sistemik uygulanan yohimbin ve naloksan ile geri çevrilmiştir (113).

Bir çalışmada yohimbinin intratekal uygulanan morfinin etkisini azalttığını fakat naloksonun klonidinin etkisini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Buna göre opioid reseptör aktivasyonu sonradan $\alpha 2$ adrenerjik reseptörlerin uyarılmasına neden olabilir (114). Buna karşılık başka bir çalışmada medulla spinalis nöronlarının klonidinle inhibisyonu naloksanla geri çevrilmiştir ki bu da $\alpha 2$ adrenerjik agonistlerin enkefalinergik nöronlarda opioid peptid salıverilmesini sağladığını işaret eder (115).

Son yıllarda opioid bağımlılarında bu ilaçların kesilmesine bağlı olarak oluşan yoksunluk sendromu belirtilerini klonidinin kısmen bastırdığı tespit edilmiştir. Opioid bağımlılarındaki yoksunluk sendromu belirtilerinin büyük bölümü santral noradrenerjik sistemde hiperaktivite oluşmasına bağlıdır. Bu nedenle beyindeki noradrenerjik yolların merkezi olan locus coeruleusunu inhibe eden klonidin, yoksunluk sendromunu ortadan kaldırır. Fakat klonidinin hipotansif etkisi ve diğer yan etkileri bu durumlardaki klinik kullanımını kısıtlar (116).

Bir çalışmada glibenklamidin (ATP duyarlı K⁺kanal blokeri) $\alpha 2$ agonistlerden klonidin ve tizanidin. in analjezik etkisini belirgin olarak azalttığını izlenmiştir (117).

Theo F. Meert ve ark. ları(118) ratlarda fentanil benzeri opioidlerle $\alpha 2$ adrenoreseptör agonistlerin analjezik özelliklerinin potansiyalizasyonu incelemişler. Test edilen $\alpha 2$ agonistlerin opioid analjezik etkilerini potansiyalize edebildiklerini ancak spinal refleksler üzerinde gerçek bir antinosiseptif etkilerinin

olmadığını bulmuşlar. α_2 agonistlerin potansiyalize edici etkilerinin opioidlerin analjezi sağlamak için kullanılan gerekli miktarının azalması ve uzun süreli analjezi gereken durumlarda belirli dozların analjezi süresini uzatması ile belirlenebileceğini belirtmişler, bu potansiyalizasyonun farklı α_2 agonistler ve opioidler ile uygulama şekline bağımsız olarak meydana geldiğini öngörmüşlerdir. Bizim çalışmamızda spinal seviyede de antinosiseptif etkilerinin potansiyalize olduğu TF testi ile ortaya konulmuştur. Ancak kullanılan opioidlerin ve α_2 agonistin test edilmiş etkisiz dozda olduğu unutulmamalıdır.

Michael H. Ossipov ve ark. ları(119) kemirgenlerde morfin ve subanaljezik dozda klonidinin antinosiseptif etkilerini intratekal yaparak araştırmışlar. TF testinde anlamlı bir potansiyalizasyon bulmuşlar. Bu kemirgenlere ilaçlar yapıldıktan sonra yohimbin intratekal verildiğinde antinosiseptif etkinin azaldığını görmüşler. Naloksan yapılan grupta ise sadece opioid etkilerin geri döndüğünü görmüşler. Opioid bağımlısı yaptıkları farelere intratekal morfin yaptıklarında hiç etki görmezken, opioidle beraber subanaljezik dozda klonidin intratekal yaptıklarında güçlü bir analjezi ortaya çıkmış ancak potansiyalizasyonda belli belirsiz bir azalma olmuş. Bu α_2 adreno reseptör agonistlerinin opioid reseptörlerine ihtiyaç duyduğunu göstermiştir.

Francisco Javier Lopez –Munoz ve ark. ları(120) inflamatuvar ağrının değişik düzeylerinde morfin ve metamizolün antinosiseptif etkilerini incelemişler. Ratların sağ dizlerine intraartiküler artan dozlarda ürik asit yaparak ağrı oluşturmuşlar. Daha sonra subkutan olarak morfin ve metamizol yapmışlar ve fareleri dönen çember testine sokarak katettikleri mesafeleri ölçmüşler. Morfin ve metamizol yaptıkları farelerin daha uzun mesafe kattettiklerini görmüşler. Bu çalışmayla metamizol ve morfinin ağır inflamasyona bağlı ağrıda birlikte kullanıldığında antinosiseptif etkilerinin potansiyalize olduğunu bulmuşlar.

Louisa S Slingsby ve ark. ları(121) kediler üzerinde deksmedetomidin ve buprenorfin'in beraber ve tek başlarına antinosiseptif etkilerini incelemişler. Termal stimulus verilmiş kedilere yalnız deksmedetomidin 20 $\mu\text{gr} / \text{kgr}$, deksmedetomidin 40 $\mu\text{gr} / \text{kgr}$ ve yalnız buprenorfin 10 $\mu\text{gr} / \text{kgr}$, buprenorfin 20

$\mu\text{gr} / \text{kgr}$ im yapılmış. Tüm ilaç uygulamalarından sonra kediler Thermal nosiseptif threshold testine sokulmuş. Deksmetomidin $20 \mu\text{gr} / \text{kgr}$ im dozunda küçük bir analjezik etki görülmüş. Buprenorfinin $10 \mu\text{gr} / \text{kgr}$ im yapılan dozunda ise sadece sedasyon görülmüş. Bu az etkilerin görüldüğü dozlar deksmedetomidin $20 \mu\text{gr} / \text{kgr}$ ve buprenorfin $10 \mu\text{gr} / \text{kgr}$ birlikte im yapıldığında iyi bir sedasyon ve analjezi görülmüş. Bizim çalışmamızda da uyguladığımız morfin dozunda sedasyon görülmüş olup deksmedetomidin 'le kombine edildiğinde sedasyon derinleşmeden iyi bir analjezi elde edilmiştir

Carolyn A Fairbanks ve ark. ları(122) farelerin spinal sinirlerini Halotan anestezisi uyguladıktan sonra L4-L5 aralığından bağlayarak hiperanaljezi oluşturmuşlar. Bu farelere moksonidin , klonidin, morfin ayrı ayrı ve morfin+moksonidin, morfin +klonidin kombinasyonlarını intratekal olarak uygulamışlar. Moksonidin antihiperaljezik olduğunu gösteren bu ilk çalışmada, kombinasyonların sinerjizmaya neden olduklarını ve pençe çekme testindeki süreleri uzattıklarını bulmuşlar. Spinal seviyede $\alpha 2$ agonistlerle opioid kombinasyonlarının etkili olduğunu gösteren bu çalışma bizim çalışmamızda ki spinal etkilerle benzer bulgular içermektedir.

Roberto T ve ark. ları(123) farelere yeni bir $\alpha 2$ agonist olan PT31(3 benzil imidazolidine), morfini ayrı ayrı ve morfin+PT31 kombinasyonunu intraperitoneal olarak uygulanmışlar. PT31'in doza bağlı olarak antinoseptif etkisinin morfinle sinerjizmaya neden olduğunu göstermişler. Fareler ilaçlar uygulandıktan sonra, santral etkiyi gösteren hot plate testine tabi tutulmuş. Morfin ve PT31 kombinasyonunun etkileri yohimbin gibi bir nonselektif $\alpha 2$ adreno reseptör antagonistiyle geri dönerken, kombinasyon etkisinin BRL 44408 gibi spesifik $\alpha 2A$ subtip antagonistiyle de aynı şekilde geri dönmesi kombinasyonun santral etkisinin $\alpha 2A$ üzerinden olduğunu göstermiş. Bizim çalışmamızda da kombinasyonların sinerjistik etkileri hot plate testinde gösterilmiş santral düzeyde de etkili olduğu ortaya çıkmıştır.

Toshio Asano ve ark. ları(124) halotan anestezisi uyguladıkları ratlara epidural kateder takmışlar. İlaçlar uygulandıktan sonra etkileri tail-flick testi ile değerlendirilmiş. Epidural yoldan yapılan morfinin antinosiseptif etkisini yine aynı yoldan yapılan levromakalim10µgr ve nicorandil 10µgr(Potasyum kanal açıcılar) değiştirmezken, her iki ilacın 100 µgr lık dozları antinosiseptif etkisini potansiyalize etmiş. Epidural glibenclamide 10 µgr (Potasyum kanal blokörü) veya naloksan10µgr bu potansiyalizasyonu antagonize etmiş. Sistemik olarak verilen levromakalim100µgr ve nicorandil 100µgr epidural yapılan morfinin etkisini potansiyalize etmemiş. Epidural yapılan morfin1µgr ve deksmedetomidin 1µgr (her biri için subantinosiseptif doz) kombinasyonu anlamlı derecede antinosiseptif etki oluştururken , ardından epidural yapılan glibenclamide 10 µgr antinosisepsiyonu kısmen antagonize etmiş. Bu çalışma potasyum kanal açıcılarının spinal seviyede morfin ve deksmedetomidin analjezisini potasyum kanalları üzerinden potansiyalize edebileceğini göstermiş. Bizim çalışmamızda da bu kombinasyonların spinal düzeyde TF testinde anlamlı bir potansiyalizasyonu görülmüş olup; diğer çalışmalarda incelendiğinde bu etkinin potasyum kanalları, α2 adrenoreseptör subtipleri ve opioid reseptörler aracılığıyla ortaya çıkan multifaktöryel bir mekanizma olduğu düşünülebilir.

Krzysztof ve ark. ları(125) intraplantar formalinle ağrı oluşturdukları ratlara intratekal morfin, morfin+klonidin uygulamışlar ve bu ratları TF testine tabii tutmuşlar. Yapılan bu çalışmada beklenen kombinasyonun anlamlı derecede morfinden daha etkili olacağı iken kombinasyonun düşük dozlarda etkili ancak yüksek dozlarda morfin, morfin+klonidin uygulamasının çok farklı olmadığını görmüşler. Bizim çalışmamızda da kombinasyonlarda kullanılan ilaçların ayrı ayrı dozları etkin değildi. Ancak kombinasyon yapıldığında anlamlı derecede potansiyalizasyon ve etki görüldü.

Malcolm J ve ark. Ları (126) deneysel nöropatik ağrı oluşturdukları ratlara intratekal olarak morfin, morfin+klonidin, morfin+klonidin+deksmedetomidin uygulamışlar.

Ratlarda 21 gün boyunca tırnak ve parmak otoamputasyonuna bakmışlar. Sonuçta tek başına morfinin nöropatik ağrılarda etkili olduğunu, kronik ağrılarda ise $\alpha 2$ kombinasyonlarının daha kullanışlı ve etkin olduğunu bulmuşlar.

Theodore C ve ark. ları(127) morfinle potansiyalize edilen klonidinin etkilerini incelemişler. Morfin+klonidin yapılan ratlarda TF süresinin sadece morfin yapılan ratlara göre 10 kat daha fazla olduğunu bulmuşlar. Aynı çalışmada klonidinle potansiyalize edilen morfinin TF süresini 5 kat, morfinle potansiyalize edilen klonidinin ise süreyi 4 kat uzattığını bulmuşlar. Morfinle potansiyalize edilen gruba naloksan yapılmış ancak etkilerin geri dönmediğini ve klonidinle çapraz tolerans oluşturmadığını bulmuşlar. Buradan yola çıkarak klonidin etkilerinin morfin reseptörleri üzerinden olmadığını muhtemelen ortak bir yol aracılığı ile olduğunu ileri sürmüşlerdir.

George L ve ark. ları (128)ratların spinal kordunu açmışlar ve elektriksel uyarı verip ağrı oluşturmuşlar. Bu ratlara intratekal morfin, klonidin ve bunların kombinasyonlarını vermişler. TF testi ile duyuşsal ve motor cevaplarına bakmışlar. Sadece klonidin yaptıkları grupta doza bağılı olarak TF süresinin uzadığını, etkili olmayan dozlarda klonidin+morfinin TF süresini anlamlı bir şekilde uzattığını, klonidinin yüksek dozda çıkan kolonda Delta ve C liflerinin cevabı iletmesini azalttığını, düşük dozda klonidin+morfinin supraadditif etkileri ve Delta ve C liflerinin iletiminin azaldığını göstermişler. Naloksanın yüksek dozda klonidin yapılan grubun etkilerini inhibe etmezken, klonidin+morfin yapılan grupta etkileri azalttığını görmüşler. Morfin+klonidinin antinosiseptif etkilerinin potansiyalizasyonu muhtemelen nöronların beyne kendi aksonlarıyla gönderdikleri nonspesifik sinyaller ve nosiseptif afferentler arasındaki farklı bölgelerle etkileşmeleri sonucu ortaya çıktığı görüşüne varmışlardır.

Michael H ve ark. Ları (129) farelerin kuyruklarını klempleyip ağrı oluşturduktan sonra intratekal olarak morfin, klonidin, morfin+klonidin uygulamışlar ve fareleri TF testine tabii tutmuşlar. Morfin ve klonidin uygulanan grupta anlamlı bir antinosisepsiyon meydana gelmiş. Bu farelere sistemik olarak yohimbin ve naloksan yapılmış. Yohimbin uygulananlarda antinosiseptif etkide

azalma olmuş. Ancak naloksan uygulanan grupta sadece morfinin sedatif etkilerinde azalma olmuş. Morfin bağımlı farelere morfin tek başına etkisizken , klonidin yapıldığında çok güçlü bir etki ortaya çıkmış aynı farelere morfin +klonidin kombinasyonu yapıldığında etkide azalma görülmüş bundan yola çıkarak α agonistlerinin opioid reseptörlerine bağımlı olduğu görülmüş.

C. M. Jorm ve ark. ları(130) voltametri ile uyarılmış rat locus coeruleus 'dan noradrenalin deşarzına bakmışlar. Ardı ardına yapılan morfin LC den noradrenalin deşarzını engellemezken, deksmedetomidin doza bağılı olarak noradrenalin deşarzını engellemiştir. Ancak morfin tek doz uygulandığında anlamlı olarak noradrenalin deşarzını engellemiştir ve deksmedetomidinin etkisini zayıflatmıştır. Morfin ayrıca uzun süren LC uyarımlarında da noradrenalin deşarzını engellemiştir. Bu çalışma $\alpha 2$ ve opioid agonistlerin analjezik potansiyalizasyonunun LC daki $\alpha 2$ reseptörleri üzerinden olmadığını göstermiştir.

Carolyn A. Fairbanks ve ark. ları(131) yeni bir $\alpha 2$ agonist olan imidazolinin (moksomidin)spinal düzeyde $\alpha 2$ adrenerjik reseptörlerin hangi subünitleriyle etkisinin ortaya çıktığını araştırmışlar. Daha önceki çalışmalarda moksomidinin opioidlerle kombinasyonunun spinal seviyede $\alpha 2A$, $\alpha 2C$ üzerinden etkili olduğu bu antinosiseptif sinerjistik etkide $\alpha 2B$ 'nin minimal etkili olduğu gösterilmiş. (Macmillan et al, Link et al)Carolyn ve ark. ları $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$ reseptörleri genetik olmayan fareler üzerinde yapmış oldukları deneyde intratekal olarak uygulanan moksomidin+opioid kombinasyonunun spinal düzeydeki antinosiseptif etkilerinin ve sinerjizmanın $\alpha 2C$ üzerinden olduğunu bulmuşlar.

Theodore ve ark. ları(132) ratlarda supraspinal ve spinal delta2 opioid reseptörlerle, spinal $\alpha 2$ adreno reseptörlerin antinosiseptif sinerjistik etkilerini incelemişler. Deltorfininin düşük dozu intratekal olarak rostral ventromedial medullaya mikroenjeksiyon şeklinde yapıldığında TF testinin süresini uzatmış, aynı ratlara yohimbin intratekal olarak yapıldığında etkilerin kısmen azaldığı gösterilmiş. Deltorfin+deksmedetomidin intratekal yapıldığında TF'de anlamlı bir antinosiseptif sinerji görülmüş, Deltorfin intratekal olarak ve mikroenjeksiyonla

rostral ventromedial medullaya aynı anda yapılmış ve arkasından intratekal yohimbin yapılmış. Yohimbinin deltorfinin tüm etkilerini antagonize ettiği görülmüş. Bu sonuçlar sinerjistik antinosiseptif etkinin delta2 reseptörler aracılığıyla , spinal ve medüller seviyede spinal kordan salınan endojen norepinefrin ile meydana geldiği hipotezini desteklemiştir. Salınan norepinefrin spinal α_2 reseptörleri ve delta2 reseptörleri aktive ederek sinerjistik antinosisepsiyona neden olduğunu ileri sürmüşler.

Ensari Guneli ve ark. ları(133) akut ve nöropatik ağrı oluşturulmuş ratlarda intraperitoneal uygulanan tramadol ve deksmedetomidinin antinosiseptif etkilerini incelemişler. İntraperitoneal yapılan kombinasyon dozlarının tek başına yapılan dozlardan çok daha etkili olduğunu , HP ve TF testlerinde sürelerin anlamlı derecede uzadığını bulmuşlar. Bu çalışma sırasında düşük dozda kullanılan tramadol ve deksmedetomidinin antinosiseptif sinerjistik etkisinin çok güçlü olduğunu ve bu analjezik etkinin sedasyona yol açmadığını bulmuşlar. Bizim çalışmamızda da morfin+deksmedetomidin grubunda minimal bir sedasyon görülmekle beraber diğer fentanil+deksmedetomidin grubunda sedasyon görülmemiştir. Ancak kombinasyonun analjezik etkisi anlamlı derecede artmıştır.

T. F. Lin ve ark. ları(134) total abdominal histerektomi yapılmış 100 hastaya postoperatif dönemde hasta kontrollü analjezi uygulamışlar. Hastaları iki gruba ayırmışlar. Birinci gruba sadece morfin ikinci gruba morfin + deksmedetomidin uygulamışlar. Postoperatif ilk 24 saatde kombinasyon uygulanan gruba analjezik ihtiyacı belirgin bir şekilde azalmış morfin ihtiyacı diğer gruba göre %30 azalmış, bulantı-kusmanın anlamlı derecede diğer gruptan az olduğunu görmüşler. Bu grupta bradikardi, hipotansiyon, aşırı sedasyon ve solunum depresyonu görülmemiş.

Yasemin Güneş ve ark. ları(135) laminektomi yapılmış hastalarda sadece morfinle hazırlanmış ve morfin +deksmedetomidinle hazırlanmış hasta kontrollü analjeziyi karşılaştırmışlar. 64 hastanın yarısına morfin diğer yarısına morfin+deksmedetomidin ile hazırlanmış pompa takılmış. kombinasyon grubunda morfin kullanımı %30 azalmış. 1. saatde kombinasyon grubunda sedasyon fazla

görülmüş. Morfine bağlı yan etkilerde anlamlı bir fark görülmemiş. Her iki grup arasında hemodinamik parametreler, ağrı düzeyi sedasyon skoru açısından anlamlı bir fark görülmemekle birlikte morfin dozunun %30 azalması opioidlerle a2 deksnedetomidinin sinerjistik etki gösterdiğini bulmuşlar.

Sonuç olarak; Bu tez çalışmasında, deksmedetominin etkisiz dozunun morfin ve fentanil ile kombine edildiğinde her iki ilacın etkisini hem spinal hemde supraspinal düzeyde potansiyalize ettiği kanaatine varılmıştır.

6. SONUÇLAR

1. Deksmetomidinin 5µg/kg(s.k.) dozunun analjezik etkinliği kontrol ve sham gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistik olarak farklı değildir. Deksmetomidinin etkisiz analjezik dozu 5µg/kg (s.k.) olarak yapılan dozdur.
2. Morfin 3mg/kg (i.p.) grubu, kontrol ve tek başına yapılan deksmetomidin grubuyla karşılaştırıldığında analjezik etki oluşturmuştur.
3. Fentanil 5µg/kg(i.p.) grubu , kontrol ve tek başına yapılan deksmetomidin grubuyla karşılaştırıldığında analjezik etki oluşturmuştur.
4. Morfin 3mg/kg(i.p.)+Deksmetomidin 5µg/kg (s.k.) kombinasyon grubunun analjezik etkisi,tek başına morfin ve tek başına deksmetomidin grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha fazla analjezi oluşturmaktadır.
5. Fentanil 5µg/kg(i.p.)+ Deksmetomidin 5µg/kg (s.k.) kombinasyon grubunun analjezik etkisi,tek başına fentanil ve tek başına deksmetomidin grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha fazla analjezi oluşturmaktadır.
6. Deksmetomidinin etkisiz dozu fentanil ve morfinin analjezik etkisini potansiyalize etmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Erdine S. Ağrı mekanizmaları. Erdine S (ed). Ağrı, Birinci baskı, İstanbul; Alemdar Ofset, 2000: 20.
2. Ely T. Conotoxins reveal significant psychopharmacological effectiveness: the future of pain management. *Journal of Psychology and Behavioral Sciences*, 2003; 17: 18-33.
3. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 2. cilt, 9. baskı, Ankara, FeryalMatbaacılık San. Tic. Ltd. Sti. 2000:997.
4. Lanza FL. : A guideline for the treatment and prevention of NSAID induced ulcers. Members ofthe Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2037-2046.
5. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet*, 1999; 353: 1607-1609.
6. Dere F. MSS'nin temel yapısal ve fonksiyonel organizasyonu. Nöroanatomi, Fonksiyonel nörolojiatlası ve ders kitabı, Adana kitapevi, 3. baskı, cilt 3, 1999: 191-193.
7. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JI. Opioid and non opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992;260(1):275-285.
8. Besseon JM, Vickers MD. Tramadol analgesia. *Drugs*, 1994; 47:1-2.
9. Dayer P, Collard L, Desmeules J. The Pharmacology of Tramadol. *Drugs*, 1994; 47(1):3-7.
10. Reis D, Regunathan S. Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *TIPS*, 2000; 21:187-193.

11. Yücel A. Akut ağrı nörofizyolojisi. Hasta kontrollü analjezi (PCA). İstanbul: MER Matbaacılık &Yayıncılık, 1997: 5-19.
12. Morgan GE, Mikhail MG. Pain Management. In:Clinical Anesthesiology, 2 ed. New Jersey:Prentice-Hall International, Inc. , 1996: 274-316.
13. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2. Baskı İstanbul: Logos Yayıncılık, 1997: 759-87.
14. Ertekin C. Ağrının nöroanatomisi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi. İbrahim Yegül (ed). İzmir:Yapım Matbaacılık, 1993: 1-18.
15. Raj PP. Ağrı taksonomisi. Erdine S (ed). Ağrı, Birinci baskı, İstanbul; Alemdar Ofset, 2000: 12-20.
16. Perl ER. Cutaneous polymodal receptors: Characteristics and plasticity. Prog Brain Res, 1996;113: 21-37.
17. Benjamin WJ. Pain Mechanisms: Anatomy, Physiology and Neurochemistry. In: Raj PP (ed). Practical Management of Pain, 3 ed. , Missouri: Mosby Inc. , 2000: 117-45.
18. Merskey HM, Bogduk N. Classification of Chronic Pain, 2 ed. , Seattle: IASPPress, 1994: 211-8.
19. Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. Pain 1993; 54: 241-89.
20. Cervero F. Sensory innervation of the viscera: peripherals basis of visceral pain. Physiol Rev. 1994; 74: 95-138. 46
21. Dray A and Perkins MN. Bradykinin and inflammatory pain, trends. Pharmacol Sci 1993; 16: 99-104.
22. Sorkin LS. Basic pharmacology and physiology of acute pain processing. In: Wallace MS, DunnJS, Yaksh TL (eds). Anesthesiology Clinics of North America. Philadelphia: W. B. SaundersCompany, 1997; 235-50.

23. Childs A, Evans R, Watkins J: The pharmacological selectivity of three NMDA antagonists. *EurJ Pharmacol* 1988; 145: 81-6.
24. Salt T, Hilkl R. Pharmacological differentiation between responses of rat medullary dorsal horn neurons to noxious mechanical and noxious thermal cutaneous stimulation. *Brain Res* 1983; 262:167-71.
25. Aanonsen L, Wilcox GL. Nociceptive action of excitatory amino acids in the mouse: effects of spinally administered opioids, phencyclidine and sigma agonists. *J Pharmacol Exp Ther*, 1987;243; 9-19.
26. Raigorodsky G, Urca G. Intrathecal N-methyl-D-aspartate (NMDA) activates both nociceptive and antinociceptive pathways. *Brain Res*, 1987; 422: 158-62.
27. Heavner JE, Willis WD. Pain pathways: Anatomy and physiology. In: Raj PP (ed). *Practical Management of Pain*, 3 ed. St Louis: Mosby Inc, 2000; 107-45.
28. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists as analgesics. In: Fields HL, Liebeskind (eds), *Pharmacological approaches to the treatment of pain*. Seattle: IASP Press, 1994; 173-87.
29. Price DD, Mao J, Mayer DJ. Central neural mechanisms of normal and abnormal pain states. In: Fields HL, Liebeskind (eds). *Pharmacological approaches to the Treatment of Pain*. Seattle: IASP Press, 1994; 61-84.
30. Hirshberg RM, Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN, Willis WD. Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? 1996; 67:291-305.
31. O'Brien C, Woolf C, Fitzgerald M, et al. Differences in the chemical expression of rat primary afferent neurons which innervate skin, muscle or joint. *Neuroscience* 1989; 493-502.
32. Aydın ON. Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2002;3(2):37-48.

33. Kayaalp SO: Opioid Analjezikler. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe-Tas Kitapçılık, 8. baskı, cilt 2: 981-986, 1998.
34. Ko M, Butelman ER, Woods JH. The role of perirheral mu opioid receptors in the modulation of capsaicin-induced thermal nociception in rhesus monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther*, 1998, 286:150-156.
35. Uyar M. Çocuklarda ağrı tedavisi. *Ağrı*, 1999; 11(4): 27-30.
36. Tüzüner F. Akut ağrı mekanizmaları. *Ağrı*, 1999; 11(4): 39-45.
37. Sorkin LS, Wallace MS. Acute pain mechanisms. *Surgical Clinics of North America*, 1999, 79(2):213-217.
38. G. Edward Morgan, JR, Maged S, Mikhail, Michael J. Murray, *Clinical Anesthesiology*, 2008, 372
39. Kayaalp O. İlaçların Arasındaki Etkileşmeler. *Tıbbi Farmakoloji 9. Baskı. Hacettepe taş kitapçılık. Ankara. 2000; 111-120*
40. Erdine S. *Ağrı*. 1. Baskı: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000.
41. Kayaalp OS. *Tıbbi Farmakoloji*. 8. Baskı, Hacettepe Taş Kitabcılık. 1998;1026-35.
42. Unna, K. , *J. Pharmacol. Exp. Ther*, 1943; 79, 27-31
43. Adler, B. , Goodman, R. R. & Pasternak, G. W. in *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, eds. Bjorklund, A. H6kfelt, T. & Kuhar, M. J. (Elsevier, New York), Vol. 9, Part 2, 1990; 359-393.
44. Bums, D. L. Hewlett, E. L. , Moss, J. & Vaughan, M. J. *Biol. Chem*, 1983; 258, 1435-1438.
45. James MK, Vuong A, Grizzle MK. Schuster SV, Shaffer JE. Hemodynamic effects of GI87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992; 263:84-91.

46. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid reseptor activity of GI87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *Pharmacol Exp Ther*, 1991; 259:712–718.
47. Kayaalp OS, Rasyonel *tedavi* yönünden tibbi farmakoloji , Narkotik analjezikler, 1992; (2): 1987 – 2018
48. Murphy DB, Sutton JA, Prescott LF, Murphy MB: Opioid-induced delay in gastric emptying: a peripheral mechanism in humans. *Anesthesiology* 87:765–770, 1997.
49. Kojima Y, Takahashi T, Fujina M, Owyang C: Inhibition of cholinergic transmission by opiates in ileal myenteric plexus is mediated by kappa receptor. Involvement of regulatory inhibitory G protein and calcium N-channels. *J Pharmacol Exp Ther* 268:965–970, 1994.
50. Dowlatshahi K, Evander A, Walther B, Skinner DB: Influence of morphine on the distal oesophagus and the lower oesophageal sphincter— a manometric study. *Gut* 26:802–806, 1985
51. Schurizek BA, Willacy LH, Kraglund K, et al: Antroduodenal motility, pH and gastric emptying during balanced anaesthesia: Comparison of pethidine and fentanyl. *Br J Anaesth* 62:674–682, 1989.
52. Yukioka H, Tanaka M, Fujimori M: Recovery of bowel motility after high dose fentanyl or morphine anaesthesia for cardiac surgery. *Anaesthesia* 45:353–356, 1990.
53. McNeill MJ, Ho ET, Kenny GN: Effect of i. v. metoclopramide on gastric emptying after opioid premedication. *Br J Anaesth* 64:450–452, 1990.
54. Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B, Wong J. The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX–2-specific inhibitors. *Rheumatology*, 2003; 42:40-52
55. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer*, 2002; 10:13–35.

56. Milne RW, Nation RL, Somogy AA, Bochner F, Griggs WM. The influence of renal function on the renal clearance of morphine and its glucuronide metabolites in intensive care patients. *Br J Clin Pharmacol*, 1992; 34:153–159.
57. Tegeder I, Lootsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet*, 1999; 37:17–40.
58. Baillie SP, Bareman DN, Coates PE, Woodhouse KW. Age and the pharmacokinetics of the morphine. *Age and Ageing*, 1989; 18:258–262.
59. Cherny NI. Opioid analgesics: comparative features and prescribing guidelines. *Drugs*, 1996; 51:713–737
60. Walsh TD. Common misunderstandings about use of morphine for chronic pain in advanced cancer. *CA Cancer J Clin*, 1985; 35:164–109.
61. Schug SA, Zech D, Grand S. Adverse effects of systemic opioid analgesics. *Drug Saf* 1992; 7: 200–213
62. Andrews CJH, Prys-Roberts C. Fentanyl a review. *Clinics in Anesthesiology* 1983; 1: 97–112.
63. Stoelting RK. Opioid agonist and antagonist. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice* 3th edition, Lippincot-Raven, Philadelphia 1999; 77–111.
64. Kayaalp O. Santral sinir sistemi ilaçlarına giriş. *Tıbbi Farmakoloji* 10. Baskı. Hacettepe taş kitapçılık. Ankara. 2002; 916–937
65. Erdine S. Opioid analjezikler. Bölüm 5. Ağrı. Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul. 2000; 494–509
66. Moss E, Kay B. Total intravenous anaesthesia and sedation for neurosurgery. *Total intravenous anesthesia*. Elsevier Science Publishers Amsterdam 1991;247
67. The dexmedetomidine source. <http://www.dexmedetomidine.com/>

68. Tamsen A, Gordh T. Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet* 1984; 2:231-2.
69. Clarke KW, Hall LW. "Xylazine"- a new sedative for horses and cattle. *Vet Rec* 1969; 85: 512-7.
70. Bloor BC, Flacke WE. Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. *Anesth Analg* 1982; 61: 741-5.
71. Segal IS, Vickery RG, Walton JK, et al. Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through postsynaptic alpha2 adrenergic receptor. *Anesthesiology* 1988; 69: 818-23.
72. Doze VA, Chen BX, Maze M. Dexmedetomidine produces a hypnoticanesthetic action in rats via activation of central alpha2 adrenoceptors. *Anesthesiology* 1989; 71: 75-9.
73. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH et al. Dexmedetomidine: a novel sedative agent. *BUMC Proceedings* 2001;14: 13-21.
74. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky D. A. Intravenous nonopioid anesthetics. Chapter 10. In: Millar RD, ed. *Anaesthesia*. New York: Churchill Livingstone, 2005;355-9.
75. Abbott Laboratories. Precedex. Dexmedetomidine Hydrochloride Injection prescribing information. Abbott Laboratories, USA, 2001.
76. Nakamura M, Ferreira SH. Peripheral analgesic action of clonidine: mediation by release of endogenousenkephalin-like substances. *Eur J Pharmacol* 1988; 146: 223-8.
77. Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR, et al. Assessment of the role of alpha 2- adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1339-44.
78. Scheinin H, Aantaa R, Anttila M, et al. Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific alpha-2-

- adrenoceptor antagonist atipamezole: a pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1998; 89: 574-84.
79. Virtanen R, Savola JM, Saano V, et al. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988; 150 (1-2): 9-14.
80. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. 1. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992; 77: 1125-33.
81. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, et al. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynaecologic surgery. *Anesthesiology* 1990; 73: 230-5.
82. Aho M, Erkola O, Kallio A. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth* 1993; 5: 194-203.
83. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382-94.
84. Mantz J. Alpha2-adrenoceptor agonists: analgesia, sedation, anxiolysis, haemodynamics, respiratory function and weaning. *Clinical Anesthesiology* 2000; 14: 433-48.
85. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs Today* 1999; 35: 151-7.
86. Talke P. Pharmacodynamics of alpha2-adrenoceptor agonists. *Clinical Anesthesiology* 2000; 14: 271-83.
87. Dyck JB, Maze M, Haack C, et al. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78: 813-20.

88. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, et al. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynaecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1993; 75: 932-9.
89. Scheinin B, Lindgren L, Randell T, et al. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and perioperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68: 126-31.
90. Talke P, Li J, Jain U, et al. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anaesthesia* 1995; 82: 620-33.
91. Tonner P. H. , Scholz J. Pre-anaesthetic administration of alpha2-adrenoceptor agonists. *Clinical Anesthesiology* 2000; 14: 305-20.
92. Bhana N, Goa K. L, Mc Clellan K. J. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59: 263-8.
93. Venn RM, Grounds RM: Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: Patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001; 87: 684-90.
94. Scheinin H, Jaakola ML, Sjövall S, et al. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anaesthesia. *Anesthesiology* 1993; 78: 1065-75.
95. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel alfa2-adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs of the future* 1993; 18: 49-56.
96. Aho M, Erkola O, Kallio A, et al. Dexmedetomidine infusion for maintenance of anaesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1992; Dec: 75: 940-6.
97. Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine *Curr Opin Crit Care* 2001;7:221-6.

98. El-Tahir KE-DH. Dexmedetomidine a sedative-analgesic drug for the 21st century. *M. E. J Anesth* 2002; 16(6): 577-85.
99. Virkkila M, Ali-Melkkila T, Kanto J, et al. Dexmedetomidine as intramuscular premedication for day-case cataract surgery. A comparative study of dexmedetomidine, midazolam and placebo. *Anaesthesia* 1994; 49: 853-8.
100. Scheinin H, Karhuvaara S, Olkkola KT, et al. Pharmacodynamics pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clin Pharmacol*
101. Erkola O, Korttila K, Aho M, Haasio J, Aantaa R, Kallio A. Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.* 1994 Oct;79 (4): 646- 53.
102. Tjolsen A, Lund A, Berge OG, Hole K. An improved method for tail flick testing with adjustment for tail skin temperature. *J Neurosci Meth* 1989;33;259-264
103. Hunskar S, Berge OG, Hole K Antinociceptive effects of orphenadrin citrate in mice. *Eur J Pharmacol* 1985;111;221-226.
104. Paalzow G. Analgesia produced by clonidine in mice and rats. *J Pharm Pharmacol* 1974; 26:361.
105. Dennis SG, Melzack R, Gutman S, Baucher F. Pain modulation by adrenergic agents and morphine as measured by three pain tests. *Life Sci* 1980; 26:1247.
106. Aceta MD, Harris LS. Antinociceptive mechanisms and acute and chronic behavioral effects of clonidine. In: Lal H, Fielding S, eds. *Psychopharmacology of clonidine*. New York: Alan R Liss Inc, 1981:243.
107. Chan SHH, Lai YY. Effects of aging on pain responses and analgesic efficacy of morphine and clonidine in rats. *Exp Neurol* 1982; 75:112.
108. Pertovaara A, Hamalainen MM, Kauppila T, Mecke E, Carlson S. Dissociation of the alpha-2 adrenergic antinociception from sedation

following microinjection of medetomidine into the locus coeruleus in rats. *Pain* 1994; 57:207-15.

109. Pertovaara A. Antinociception induced by alpha-2 adrenergic receptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies. *Prog Neurobiol* 1993; 40:691-709.
110. Sabbe MB, Penning JP, Ozaki GT, Yaksh TL. Spinal and systemic action of the alpha-2 receptor agonists Dexmedetomidine in dogs. *Anesthesiology* 1994; 80:1067-72.
111. Idanpaan Heikkilä JJ, Kalso EA, Seppälä T. Antinociceptive actions of Dexmedetomidine and the kappa-opioid agonists U-50, 488H agonist on noxious thermal, mechanical and inflammatory stimuli. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:1306-13.
112. Sullivan AF, Dashwood MR, Dickenson AH. alpha-2 adrenoceptor modulation of nociception in rat spinal cord: location, effects and interactions with morphine. *Eur J Pharmacol* 1987; 138:168.
113. Murata Nakagawa I, Kumeta Y, Kihata LM, Collins JG. Intrathecal clonidine suppresses noxiously evoked activity of spinal wide dynamic range neurons in cats. *Anesth Analg* 1989; 69:185-91.
114. Ossipau MH, Suarez LJ, Spaulding TC. A comparison of the antinociceptive and behavioral effects of intrathecally administered opiates, alpha-2 adrenergic agonist, and local anesthetic in mice and rats. *Anesth Analg* 1988; 67:616.
115. Omote K, Kitahata LM, Collins JG, Nakahatani K, Nakogawa. Interaction between opiate subtype and alpha-2 adrenergic agonists in suppression of noxiously evoked activity of WDR neurons in the spinal dorsal horn. *Anesthesiology* 1991; 74:737.
116. Milne B, Cervenkov W, Jhamandas K. Intrathecal clonidine: analgesia and effect of opiate withdrawal in the rat. *Anesthesiology* 1985; 62:34.

117. Raffa RB, Martinez RP. The . glibenclamide-shift. of centrallyacting antinociceptive agents in mice. *Brain Res* 1995;677:277.
118. Theo F. Meert, Ph. D, Marc De Kock, M. D. Potentiation of the analgesic Properties of Fentanyl-like opioids with α 2-adrenoreceptor Agonists in Rats. *Anesthesiology* 81;677-688, 1994 J. B. Lippincott Company, Philadelphia.
119. Ossipov MH, Suarez LJ, Spaulding TC. Antinociceptive interactions between alpha, adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents. *Anesth Analg* 1989;68:194-200.
120. Francisco Javier López-Muñoz , Beatriz Godínez-Chaparro , Juan Carlos Huerta-Cruz , Uriah Guevara-López , Adriana Miriam Domínguez-Ramírez , Alma Rosa Cortés-Arroyo , The antinociceptive efficacy of morphine, metamizol, or their combination in an experimental rat model with different levels of inflammatory pain *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 91 (2008) 196–201
121. Louisa S Slingsby, Joanna C Murrell , Polly M Taylor, Moxonidine, a Selective Imidazoline, α 2AdrenergicReceptorAgonist, Produces Spinal, SynergisticAntihyperalgesia with Morphine in Nerve-injuredMice *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2010, 37, 162–170
122. Carolyn A. Fairbanks, Ph. D. , H. Oanh Nguyen, Brent M. Grocholski, George L. Wilcox, Ph. D, *Anesthesiology* 2000; 93:765–73 . Lippincott Williams & Wilkins, Inc
123. Roberto T. Sudo, Jorge A. Calasans-Maia, Suely L. Galdino, Maria C. A. Lima, Gisele Zapata-Sudo, Marcelo Z. Hernandez, and Ivan R. Pitta, Interaction of Morphine With a New α 2-Adrenoceptor Agonist in Mice, *The Journal of Pain*, Vol 11, No 1 (January), 2010: pp 71-78
124. Toshio Asano, MD, Shuji Dohi, MD, and Hiroki Iida, MD, Antinociceptive Action of Epidural K1ATP Channel Openers via

Interaction with Morphine and an α_2 -Adrenergic Agonist in Rats, *Anesth Analg* 2000;90:1146–51

125. Krzysztof Przesmycki, Jacek A. Dzieciuch, Stanisław J. Czuczwar, Zdzisław Kleinrok, Isobolographic analysis of interaction between intrathecal morphine and clonidine in the formalin test in rats, *European Journal of Pharmacology* 337, 1997. 11–17
126. Malcolm J. C. Puke, MD, and Zsuzsanna Wiesenfeld-Hallin, PhD, The Differential Effects of Morphine and the α_2 -Adrenoceptor Agonists Clonidine and Dexmedetomidine on the Prevention and Treatment of Experimental Neuropathic Pain, *Anesth Analg* 1993;77:104-9
127. Theodore C. Spaulding, Stuart Fielding, Joseph J. Venafro and Harbans Lal, Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia, Available online 14 November 2002.
128. George L. Wilcox, Karl-Heinz Carlsson, Andreas Jochim and Ilmar, Mutual potentiation of antinociceptive effects of morphine and clonidine on motor and sensory responses in rat spinal cord, Available online 14 February 2003.
129. Michael H. Ossipov, Linda J. Suarez and Theodore C. Spaulding, Antinociceptive Interactions Between α_2 -Adrenergic and Opiate Agonists at the Spinal Level in Rodents, *Anesth Analg*, 1989;68:194-200
130. C. M. JORM AND J. A. STAMFORD, Actions of morphine on noradrenaline efflux in the rat locus coeruleus are mediated via both opioid and α_2 adrenoceptor mechanisms, *British Journal of Anaesthesia* 1995; 74: 73-78
131. Carolyn A. Fairbanks, Laura S. Stone, Kelley F. Kitto, H. Oanh Nguyen, IVAN J. Posthumus, and George I. Wilcox, α_2 -Adrenergic Receptors Mediate Spinal Analgesia and Adrenergic-Opioid Synergy, *JPET* 300:282–290, 2002

132. Theodore S. Grabowa, Robert W. Hurley, Patricia N. Banfora, Donna L. Hammond, Supraspinal and spinal delta2 opioid receptor-mediated antinociceptive synergy is mediated by spinal alpha2 adrenoceptors, *Pain* 83 (1999) 47-55
133. Ensari Guneli, N. Ülkü Karabay Yavaşoğlu, Şebnem Apaydin, Meltem Uyar, Mehmet Uyar, Analysis of the antinociceptive effect of systemic administration of tramadol and dexmedetomidine combination on rat models of acute and neuropathic pain, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 88 (2007) 9–17
134. T. F. Lin, Y. C. Yeh, F. S. Lin, Y. P. Wang, C. J. Lin, W. Z. Sun and S. Z. Fan, Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia, *British Journal of Anaesthesia* 102 (1): 117–22 (2009)
135. Yasemin Güneş, Tevfik Hayri Özbek, Hasan Murat Gündüz, Yasa Erim Gedik, Tahsin Erman, and Dilek Özcengiz, Patient-Controlled Analgesia Comparison of Morphine to Dexmedetomidine plus Morphine in Patients Undergoing Laminectomy, (*Neurosurg Q* 2008;18:178–181)