

**TUĞÇE BÜŞRA ERDEM**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.**

**DOKTORA TEZİ**



← Tuğçe Büşra Erdem

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya (sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;

Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



**DOKTORA TEZİ**

**KETAMİN, PROPOFOL VE DEKSMEDETOMİDİN'İN SIÇANLARDA  
DUYARLILAŞMA GELİŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN AÇIK ALAN  
LOKOMOTOR AKTİVİTE TESTİ İLE İNCELENMESİ**

**TUĞÇE BÜŞRA ERDEM**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. M AYDIN BARLAS**

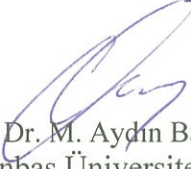
**II. DANIŞMAN  
PROF.DR. İ.TAYFUN UZBAY**

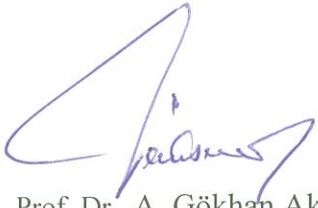
**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIBBİ FARMAKOLOJİ VE KLİNİK FARMAKOLOJİ PROGRAMI**

**İSTANBUL-2019**

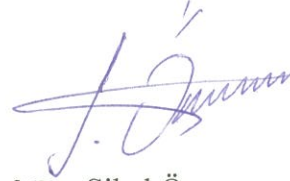
Bu çalışma 27.06.2019 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Tıbbi Farmokoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Farmakoloji ve Kilinik Farmakoloji Doktora Programı Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ

  
Prof. Dr. M. Aydın Barlas  
Altınbaş Üniversitesi  
Tıp Fakültesi



Prof. Dr. A. Gökhan Akkan  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Sibel Özyazgan  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi



Prof. Dr. H. Oktay Seymen  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Demet Akın  
Bahçeşehir Üniversitesi  
Tıp Fakülte

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Tuğçe Büşra Erdem (İmza)



## İTHAF

Kıymetli Eşime ve Dünyamızdan Gelip Geçen Melek Kızıma ithaf ediyorum

## TEŞEKKÜR

Kendisiyle çalışma fırsatı sunduğu için ayrıcalıklı hissetmemi sağlayan, her anlamda saygı duyduğum, örnek aldığım, yolumu aydınlatan çok kıymetli danışmanım Prof.Dr.Tayfun UZBAY'a,

Doktora eğitimim süresince sonsuz bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen sevecen yaklaşımını her zaman anımsayacağım sevgili danışman hocam Prof.Dr.M.Aydın BARLAS'a,

Bölümümüzde her konuda destek olan, çalışma ortamı sunan bu tezin de dahil olduğu çalışmalarda bilgi ve deneyimlerinden en üst düzeyde faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.A.Gökhan AKKAN'a, yeterlilik sınavına hazırlanmamda büyük desteği olan Prof.Dr.Okan YILLAR'a, bilim kadını olarak örnek aldığım sevgili Prof.Dr.Zeliha YAZICI ve Prof.Dr.Sibel ÖZMEN ÖZYAZGAN'a

Farmakoloji hayatımı daha da anlamlandıran, her yorulduğumda bana destek olan, yol gösteren, hayatımda hep var olmasını dilediğim değerli arkadaşım Yrd.Doç.Dr.Andleeb ŞHAHZADİ'e

Labaratuvar çalışmalarım boyunca deneylerimi gerçekleştirmemde büyük yardımı olan Ayşe ÖZÇETİN ve Vet. Hekim Burcu ÇEVRELİ'e

Eğitimim süresince dostluklarını benden esirgemeyen birlikte eğitim fırsatı bulduğum değerli arkadaşlarım Dr.Gazi KAŞIKÇI, Çağla KÖSE ve diğer bölüm arkadaşlarıma

Her konuda destek olan, arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım sevgili Esmâ BİLMEZ KARAARSLAN, Faruk ÇAĞMAN, Necmi TÜRKER ve İbrahim KOÇER'e

İş hayatımın yanında doktora eğitimime fırsat tanıyan Bakırköy İlçe Tarım ve Orman Müdürü Dr.Sinan TAŞKIR ve tüm iş arkadaşlarıma

Hayatımı güzelleştiren Av.Z.Fırat AKSÖYLER, Dr.Ahmet Mert YANIK, Uzm.Dr.Pelin Su ŞİRİN, Sevil SARP SEKRETER, Duygu ERTURK, Akif DORTKARDEŞLER ve diğer arkadaşlarıma

Büyük emek ve fedakarlıklarla beni bugünlere getiren sevgileri ve anlayışlarıyla her zaman yanımda olan sevgili annem ve babama

Özellikle çok zor geçen son günlerde en büyük destekçim, olmazsa olmazım değerli eşim Fatih Mehmet ERDEM'e;

teşekkür ederim...





## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER .....	Vİİ
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	XİV
ÖZET .....	XVİ
ABSTRACT.....	XVİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. İntravenöz Anestezikler .....	3
2.2. Ketamin.....	5
2.2.1. Fizikokimyasal Özellikleri.....	5
2.2.2. Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikleri .....	6
2.2.2.1. Uygulanma Yolları ve Absorpsiyon.....	6
2.2.2.2. Dağılım, Metabolizma ve Ekskresyon .....	7
2.2.2.3. Dozu .....	7
2.2.2.4. Etki Mekanizması ve Farmakodinamiği .....	7
2.2.3. Sistemik Etkileri.....	8
2.2.3.1. Kardiyovasküler Sistemi Üzerine Etkileri .....	8
2.2.3.2. Sinir Sistemi Üzerine Etkileri .....	8
2.2.3.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	8
2.2.4. Klinikte Kullanımı .....	9
2.2.5. Yan Etkileri, Toksisitesi, Etkileşimleri ve Suistimali .....	10
2.3. Propofol.....	11
2.3.1. Fizikokimyasal Özellikleri.....	11
2.3.2. Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikleri .....	12
2.3.2.1. Uygulanma Yolları ve Absorpsiyon.....	12

2.3.2.2. Dağılım, Metabolizma ve Ekskresyon .....	12
2.3.2.3. Dozu .....	13
2.3.2.4. Etki Mekanizması ve Farmakodinamiği .....	13
2.3.3. Sistemik Etkileri.....	14
2.3.3.1. Kardiyovasküler Sistemi Üzerine Etkileri .....	14
2.3.3.2. Sinir Sistemi Üzerine Etkileri .....	14
2.3.3.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	15
2.3.4. Klinikte Kullanımı .....	15
2.3.5. Yan Etkileri, Toksisitesi, Etkileşimleri ve Suistimali .....	16
2.4. Deksmetomidin .....	17
2.4.1. Fizikokimyasal Özellikleri.....	17
2.4.2. Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikleri .....	18
2.4.2.1. Uygulanma Yolları ve Absorpsiyon.....	18
2.4.2.2. Dağılım, Metabolizma ve Ekskresyon .....	18
2.4.2.3. Dozu .....	18
2.4.2.4. Etki Mekanizması ve Farmakodinamiği .....	19
2.4.3. Sistemik Etkileri.....	20
2.4.3.1. Kardiyovasküler Sistemi Üzerine Etkileri .....	20
2.4.3.2. Sinir Sistemi Üzerine Etkileri .....	20
2.4.3.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	21
2.4.4. Klinikte Kullanımı .....	21
2.4.5. Yan Etkileri, Toksisitesi, Etkileşimleri ve Suistimali .....	22
2.5. L-NAME .....	23
2.6. İlaçların Kötüye Kullanımı ve Madde Bağımlılığı Hakkında Genel Bilgiler .....	25
2.7. İlaçlara Duyarlılık ve Davranışsal Duyarlılaştırma .....	27
2.8. Deneysel Davranış Modelleri .....	27
2.8.1. Kendine Uygulama Modeli .....	28
2.8.2. İntrakraniyel Kendi Kendine Stimülasyon (ICSS).....	29
2.8.3. Koşullanmış Yer Tercihi (CPP) Testi .....	29
Şekil 2.9: ICSS ve Kendine Uygulama Modeli .....	29
2.8.4. Duyarlılaştırma ve Lokomotor Aktivite Testi .....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Deneysel Hayvanları ve Etik Koşullar .....	34

3.2. Labaratuvar .....	34
3.3. Lokomotor Aktivite Cihazı .....	35
Şekil 3.2: Lokomotor Aktivite Cihazı .....	35
3.4. Kimyasallar ve Uygulamaları .....	36
3.5. Deney Gruplarının Oluşturulması .....	36
3.6. İstatiksel Analiz .....	38
4. BULGULAR .....	39
4.1. Ketamin'in Lokomotor Aktivite Testinde Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine Etkileri .....	39
4.2. Propofül'ün Lokomotor Aktivite Testinde Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine Etkileri .....	41
4.3. Deksmetomidin'in Lokomotor Aktivite Testinde Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine Etkileri .....	43
4.4. L-NAME'in Lokomotor Aktivite Testinde Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine Etkileri .....	45
4.5. Ketamin İle Propofol'ün Lokomotor Aktivite Testinde Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması .....	47
4.6. Ketamin İle Lokomotor Aktivite Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine L-NAME'in Etkisi .....	49
4.7. Propofol İle Lokomotor Aktivite Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine L-NAME'in Etkisi .....	51
5. TARTIşMA .....	53
KAYNAKLAR .....	59
FORMLAR .....	75
ETİK KURUL KARARI .....	76
PATENT HAKKI İZİNİ .....	77
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI .....	78
ÖZGEÇMİş .....	79

## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: İntravenöz Anestetiklerin Farmakokinetik Özellikleri.....	4
Tablo 2.2: Ketaminin Farmakolojik Profilleri .....	6
Tablo 2.3: Ketaminin Klinikte Kullanımı.....	9
Tablo 2.4: Nitrik Oksit Sentez İnhibitörleri.....	24
Tablo 2.5: Dünya Sağlık Örgütü'nün Tanımladığı Bağımlılık Tipleri.....	25
Tablo 2.6: Lokomotor Aktivite Açık Alan Testi Kullanım Alanları.....	31
Tablo 3.1: Kimyasallar ve Uygulamaları.....	36
Tablo 4.1: Ketamin 2.5 Mg/Kg Ve Ketamin 5 Mg/Kg Dozları Uygulanan Grupların Günlere Göre Lokomotor Aktivite Değerleri Ortalamaları.....	40
Tablo 4.2: Kontrol ile Ketamin Grupları LA Sonuçları ve İstatistiksel Analizi.....	40
Tablo 4.3: Kontrol, Propofol 20 Mg/Kg Ve Propofol 40 Mg/Kg Dozları Uygulanan Grupların Günlere Göre Lokomotor Aktivite Değerleri Ortalamaları.....	42
Tablo 4.4: Kontrol ile Propofol Grupları LA Sonuçları ve İstatistiksel Analizi.....	42
Tablo 4.5: Kontrol, Deks 2.5, 5, 10 Ve 20 µg/Kg Dozları Uygulanan Grupların Günlere Göre Lokomotor Aktivite Değerleri Ortalamaları.....	44
Tablo 4.6: Kontrol ile Deks Grupları LA Sonuçları ve İstatistiksel Analizi.....	44
Tablo 4.7: Kontrol, L-NAME 30 Ve 60 Mg/Kg Dozları Uygulanan Grupların Günlere Göre Lokomotor Aktivite Değerleri Ortalamaları .....	46
Tablo 4.8: Kontrol ile L-NAME Grupları LA Sonuçları ve İstatistiksel Analizi.....	46
Tablo 4.9: Kontrol, Ketamin 5 Mg/Kg Ve Propofol 60 Mg/Kg Dozları Uygulanan Grupların Günlere Göre Lokomotor Aktivite Değerleri Ortalamaları.....	48
Tablo 4.10: Kontrol, Ketamin Ve Propofol Grupları LA Sonuçları ve İstatistiksel Analizi.....	48
Tablo 4.11: Kontrol, Ketamin 5 Mg/Kg Ve Ketamin 5 Mg/Kg + L-NAME 30 Mg/Kg Ve Ketamin 5 Mg/Kg + L-NAME 60 Mg/Kg Dozları Günlere Göre Lokomotor Aktivite Değerleri Ortalamaları.....	50
Tablo 4.12: Kontrol, Ketamin Ve Ketamin +L-NAME Grupları LA Sonuçları ve İstatistiksel Analizi.....	50

Tablo 4.13: Kontrol, Propofol 40 Mg/Kg Ve Propofol 40 Mg/Kg + L-NAME 30 Mg/Kg Ve Propofol 40 Mg/Kg + L-NAME 60 Mg/Kg Dozları Günlere Göre Lokomotor Aktivite Değerleri Ortalamaları.....	52
Tablo 4.14: Kontrol, Propofol Ve Propofol+L-NAME Grupları LA Sonuçları ve İstatistiksel Analizi.....	52



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: İntravenöz Anestetiklerin Kimyasal Yapıları.....	3
Şekil 2.2: Ketaminin Kimyasal Yapısı.....	5
Şekil 2.3: Propofolün Kimyasal Yapısı.....	11
Şekil 2.4: Propofol'un Beyindeki Eylemlerinin Nörofizyolojik Mekanizmaları.....	14
Şekil 2.5: Deksmetomidinin Kimyasal Yapısı.....	17
Şekil 2.6: A2-adrenerjik Reseptörlerin Aracılık Ettiği Yanıtlar.....	19
Şekil 2.7: L-Arjinin-nitrik Oksit Yolu.....	23
Şekil 2.8: L-NAME'in Kimyasal Yapısı.....	24
Şekil 2.9: ICSS ve Kendine Uygulama Modeli.....	29
Şekil 2.10: CPP Deney Düzenegi.....	30
Şekil 2.11: Açık Alan Testi.....	32
Şekil 2.12: Deneyleri Gerçekleştirdiğimiz Lokomotor Aktivite Cihazı.....	32
Şekil 3.1: Deneysel Araştırma Birimi (ÜSKÜDAB) .....	34
Şekil 3.2: Lokomotor Aktivite Cihazı.....	36
Şekil 4.1: Ketamin'in Lokomotor Aktivite Testinde Duyarlılaşıma Gelişmesi Üzerine Etkileri.....	39
Şekil 4.2: Propofül'ün Lokomotor Aktivite Testinde Duyarlılaşıma Gelişmesi Üzerine Etkileri.....	41
Şekil 4.3: Deksmetomidin'in Lokomotor Aktivite Testinde Duyarlılaşıma Gelişmesi Üzerine Etkileri.....	43
Şekil 4.4: L-NAME'in Lokomotor Aktivite Testinde Duyarlılaşıma Gelişmesi Üzerine Etkileri.....	45
Şekil 4.5: Ketamin İle Propofol'ün Lokomotor Aktivite Testinde Duyarlılaşıma Gelişmesi Üzerine Etkileri.....	47

Şekil 4.6: Propofol İle Lokomotor Aktivite Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine L-NAME'in Etkisi.....49

Şekil 4.7: Ketamin İle Lokomotor Aktivite Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine L-NAME'in Etkisi.....51



**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

- A2: Alfa 2
- ANOVA: Analysis of Variance
- CMAKS: Plazma doruk (maksimum) Konsantrasyonu
- CO<sub>2</sub>: Karbondioksit
- CPP: Koşullu Yer Tercihi
- CRPS: Kanser Ve Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu
- DEKS: Deksmetomidin
- EDRF: Endotel Kaynaklı Rahatlatıcı Faktör
- EDTA: Edetat Disodyum
- EKG: Elektrokardiyografi
- ENOS: Endotelyal NOS
- FDA: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
- GABA: Gama-Aminobütrik asit
- ICSS: İntrakraniyel Kendi Kendine Stimülasyon
- IgE: İmmunglobulin E
- IM: İntramuskular
- İNOS: İndüklenebilir NOS
- IP: İntraperitoneal
- IR: Kızılötesi
- IV: İntravenöz
- LA: Lokomotor Aktivite
- L-NA: N-nitro-L-arjinin
- LNAA: N-amino-L-arjinin
- L-NAME: NG-nitro-Larginine Metil Ester
- L-NIO: N-iminoetil-l-ornitin
- L-NMMA: N<sup>w</sup>-monometil-L-arjinin
- M: Ortalama
- N: Gruplardaki Denek Sayısı



NMDA: N-metil-D-aspartat

NO: Nitrik Oksit

NOS: Nitrik Oksit Sentez

NPFUAM: Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi

NNOS: Nöronal NOS

PO: Oral

PRIS: Propofol İnfüzyon Sendromu

SA: Kendine Uygulama

SEM: Standart Sapma

SSS: Santral Sinir Sistemi

TİVA: Total İntravenöz Anestezi

TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

ÜSKÜDAB: Üsküdar Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

## ÖZET

Erdem, T.B. (2019). Ketamin, Propofol Ve Deksmetomidin'in Sıçanlarda Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine Etkilerinin Açık Alan Lokomotor Aktivite Testi İle İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı ve Üsküdar Üniversitesi, Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (NPFUAM) işbirliği ile Üsküdar Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi (ÜSKÜDAB)'da gerçekleştirildi. Çalışmanın amacı; ketamin, propofol ve deksmedetomidinin (deks) sıçanlarda duyarlılaşma gelişmesi üzerine etkilerinin açık alan lokomotor aktivite testi ile ölçülmesi ve nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü olan NG-nitro-arginine-methyl-ester (L-NAME)'in sıçanlarda lokomotor duyarlılaşma gelişen gruplar üzerindeki etkisinin incelenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu amaçla 120 adet yetişkin (10-12 haftalık) erkek Wistar Albino (250-300 g) sıçanlar kullanılmıştır. Üç kısımdan oluşan deneylerin ilk aşamasında ketamin (2.5, 5 mg/kg), propofol (20, 40 mg/kg), deks (2.5, 5, 10, 20 µg/kg) halinde çözünerak 15 gün boyunca, iki günde bir intraperitoneal (ip) olarak salin uygulamasından 30 dakika sonra verilip ardından her bir sıçanın lokomotor aktiviteleri (LA) ölçülmüştür. İkinci kısımda önce salin 30 dakika sonra L-NAME (30 ve 60 mg/kg) 15 gün boyunca, iki günde bir ip uygulanarak LA üzerine etkileri incelenmiştir. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde çift yönlü varyans analizini (Analysis of Variance: ANOVA) izleyen post-hoc analizde Bonferoni testi kullanılmıştır. Ketamin (5 mg/kg) ve propofol (20 ve 40 mg/kg) LA'da anlamlı artışlar meydana getirirken deks ve L-NAME herhangi bir etki oluşturmamıştır. Deneylerin son aşamasında LA'da duyarlılaşma gerçekleşen gruplarda L-NAME'in 2 dozu (30 ve 60 mg/kg) ip olarak verildikten 30 dakika sonra propofol (40 mg/kg) ve ketamin (5 mg/kg) uygulanmış ve LA ölçümü yapılmıştır. Çalışmanın sonuçları, ketamin ve propofol lokomotor duyarlılaşma oluşturmuş ve bu L-NAME tarafından engellenmiştir. Bu çalışma preanestezik medikasyonda kullanılan propofol ve ketaminin bağımlılık potansiyeline ve L-NAME gibi NOS inhibitörlerinin bu tür bağımlılıkların tedavisinde önemli bir etkiye sahip olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ketamin, Propofol, Deksmetomidin, L-NAME, Lokomotor Aktivite

## ABSTRACT

Erdem, T.B. (2019). Investigation of the Effects of Ketamine, Propofol and Dexmedetomidine on Sensitization Development in Rats by Open Field Locomotor Activity Test. İstanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Department of Medical Pharmacology, Doctoral Thesis. İstanbul.

This study was performed İstanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Department of Medical Pharmacology in collaboration with Uskudar University, Neuropsychopharmacology Research and Application Center (NPFUAM) in Üsküdar University Experimental Research Unit (ÜSKÜDAB). Purpose of the study; investigation of the effects of ketamine, propofol and dexmedetomidine (dex) on the development of sensitization in rats by open-field locomotor activity test and the effect of NG-nitro-arginine-methyl-ester (L-NAME), a inhibitor of nitric oxide synthase (NOS), has been studied to research on the locomotor sensitization groups in rats. 120 adult (10-12 weeks old) male Wistar Albino rats (250-300 g) were used in experiments. In the first stage of three-part experiments, ketamine (2.5, 5 mg/kg), propofol (20, 40 mg/kg), dex (2.5, 5, 10, 20 µg/kg) was dissolved in saline was administered intraperitoneally (ip) 30 min after saline administration followed by locomotor activity (LA) were recorded each rat every other day through 15 days. In the second part, L-NAME 30 minutes saline after application (30 and 60 mg / kg) were applied to investigate effect on LA for 15 days, every two days. In the statistical evaluation of the results two-way analysis of variance (Analysis of Variance: ANOVA) and Bonferroni test was used for all post-hoc analysis. Ketamine (5 mg/kg) and propofol (20 and 40 mg/kg) produced significant increases in LA, whereas dex and L-NAME did not produce any effect. In the final stage of the experiments, 2 doses of L-NAME (30 and 60 mg / kg) were administered as ip and 30 minutes later, propofol (40 mg / kg) and ketamine (5 mg / kg) were administered and LA was measured. The results of the study are the locomotor sensitization has occurred in the mice applied ketamine and propofol and L-NAME significantly blocked the locomotor activity which was induced by the propofol and ketamine. In conclusion, our findings are indicating that the potency of abuse of propofol and ketamine used in preanesthetic medication and NOS inhibitors such as L-NAME may have a significant effect in the treatment of such addictions.

Key Words: Ketamine, Propofol, Dexmedetomidine, L-NAME, Locomotor Activity

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Propofol, kısa dağılım ve eliminasyon yarılanma ömrüne sahip diğer bir deyişle hızlı başlangıçlı ve kısa süre etkili olan nonopioid, nonbarbitürat hipnotik, genel anestezi intravenöz bir ajandır (Basaranoglu G ve ark. 2015, Geyik F. M. ve ark. 2006).

Deksmedetomidin, sedatif, analjezik ve anksiyolitik özellikleri olan güçlü selektif  $\alpha_2$ -agonistidir. Son zamanlarda yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventile edilen kritik hastalarda sedasyon amacıyla kullanılmaktadır. Deksmetomidin özellikle solunum depresyonu yapmaksızın sedasyon sağlayabilen yeni bir ilaçtır (Venn RM ve ark. 2002).

Ketamin, kuvvetli analjezik ve hafif hipnotik özellikleri olan ve hızlı etki ortaya koyan anestetik bir ajandır. Halüsinojenik etkileri nedeni ile ketamin klinik kullanıma girdikten hemen sonra suistimal edilmeye başlanmış ve son yıllarda yasadışı kullanımı artış eğilimi göstermektedir (Saraçoğlu A, 2005). Hayvan modellerinde ketamin bağımlılığı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Bu modellerden biri de lokomotor aktivite testidir.

Bağımlılık yapıcı maddelerin psikostimülan özellikleri ile organizma için hoş/ödüllendirici (pleasure/rewarding) ve öforik etkileri olduğundan pozitif pekiştirici olarak işlevde bulunmaktadır. Bu da tekrar madde kullanımı için madde arama (drug seeking) davranışına neden olmaktadır. Ketamin, etanol, kafein, nikotin, amfetamin gibi ilaçların lokomotor uyarıcı özellikleri onların bağımlılık yapma özellikleriyle ilişkilidir. Psikostimülan etkinin madde bağımlılığının gelişmesine önemli katkısı vardır. Kemiricilerde bu maddelerin psikostimülan dozlarda ve yinelenerek verilmesinin lokomotor aktivitenin kademeli olarak artışı ile karakterize olan lokomotor duyarlılaşmaya (sensitizasyon) neden olduğu gözlenmiştir (Çelik E ve ark. 2003, Ulusu U ve ark. 2003). Bağımlılık yapan ilaçların tekrarlanarak kullanılması ilaç arayış (drug seeking) davranışı oluşumu, bu ilaçlara karşı duyarlılaşma gelişmesi diğer bir deyişle ilacın etkisinde giderek artış olarak da ifade edilebilir. Deney hayvanlarında gelişen bu duyarlılaşma, ilk uygulamayı izleyen bir sonraki madde alımının ardından giderek artan lokomotor tepki artışı şeklinde gerçekleşmektedir. İnsanlarda da davranışsal duyarlılaşmanın ilaç arayışı davranışı ve madde bağımlılığını ifade ettiği düşünülmektedir (Itzhak Y ve Martin JL 1999).

Literatürde yer alan lokomotor duyarlılaşma çalışmalarının bir çoğunda morfin, kokain gibi opioidler, alkol, nikotin, amfetamin, ketamin, kafein gibi psikoaktif özellikleri olan maddeler araştırılmıştır. Bu psikoaktif maddelerin yüksek dozlarda lokomotor depresan etki, düşük dozlarda psikostimulan etki ile lokomotor aktiviteyi artırdıkları ve düşük dozlarda tekrarlanarak uygulanması ile lokomotor duyarlılaşma oluşturduğu bildirilmiştir (Phillips TJ ve Shen EH 1996, Broadbent J ve Harles WE 1999).

Ketamine karşı gelişen lokomotor duyarlılaşma ile ilgili çeşitli sonuçlar bildirilmiştir (Yamamoto T ve ark. 2016, Strong CE ve ark. 2017). Ancak önceki çalışmalarımızda koşullanmış yer tercihi testi ile ödüllendirici özelliklerini kanıtladığımız propofol ve deksmedetomidinin (Shahzadi A 2017, Uskur T 2016) lokomotor sensitizasyon konusu henüz araştırılmamıştır. Gerek önceki çalışmalarımızda koşullanmış yer tercihi testi sonuçları gerekse öngörümüz söz konusu bu ilaçların duyarlılaşma yapabileceğine dairdir. Literatürde yer alan bu çalışmalarımızda propofol ve deksmedetomidin koşullanmış yer tercihi oluşturduğu ve bu yer tercihini L-NAME ve naloksonun önlediği sonuçlarından yola çıkıldığında bu çalışmanın sonucunda da propofol ve deksmedetomidinin lokomotor duyarlılaşması oluşturabileceği ve oluşması durumunda sırasıyla L-NAME ve nalokson ile önleneceği öngörülmüştür. Bunun da ketamin, propofol ve deksmedetomidin bağımlılık potansiyeline yeni yaklaşımlar getirebileceği düşünülmektedir.

Bu doktora tezi çalışmasında preanesteziik medikasyonda sıklıkla kullanılan propofol, ketamin ve deksmedetomidinin çeşitli dozlarının sıçanlarda duyarlılaşma gelişmesi üzerine etkilerinin açık alan lokomotor aktivite testi ile bağımlılık özelliklerini ve duyarlılaşma gelişmesi durumunda etkili olabilecek mekanizmaların aydınlatılması amaçlanmıştır.

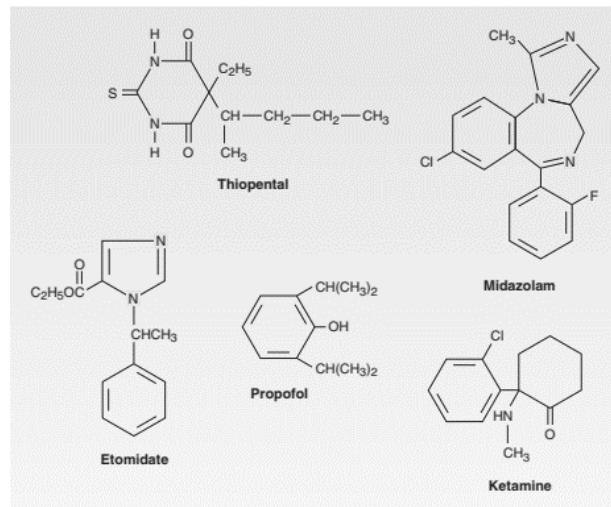
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İntravenöz Anestezikler

İntravenöz anestezikler modern anestezi pratiğinde önemli rol oynar. Anestezi indüksiyonunu kolaylaştırmak için kullanımı yaygın ve çoğu durumda tercih edilen anestezi indüksiyonu yöntemi olarak inhalasyonun yerini almıştır (Katzung 2012). Anestezi indüksiyonu ve idamesi için ilk nesil intravenöz (IV) ajanlar, uçucu ajanlara alternatif olarak, 1930'larda tiyopentalin girişine kadar uzanır (Mahmoud ve Mason 2018). İntravenöz anestetiklerin kullanımı moniterize anestezi bakımı ve yoğun bakım hastalarında sedasyon sağlaması için de sıklıkla tercih edilir. Propofolün girişiyle birlikte intravenöz anestezi, anestezi idamesinde de iyi bir seçenek haline gelmiştir. Kısa girişimlerde tek başına kullanılırlar. Ancak şuanda mevcut intravenöz ilaçlar inhalasyon anestezikler gibi istenen etkilerin birini yada hepsini (bilinç kaybı, amnezi, analjezi, otonom reflekslerin inhibisyonu ve iskelet kaslarının gevşemesi) üretmediği için ideal anestezi ilaç değildirler. Bu nedenle istenmeyen etkileri en aza indirmek ve daha iyi sonuçlar alabilmek için çeşitli ilaçlarla kombinasyon (inhale anestezikler, sedatif-hipnotikler, opioidler, nöromusküler blokerleri) halinde de uygulanırlar (Katzung 2012; Kayhan 2004; Morgan ve ark. 2008). Dengeli anestezi için inhalasyon anestezikler ile, total intravenöz anestezi (TİVA) için opioidlerle birlikte kullanılırlar (Kayhan 2004; Morgan ve ark. 2008).

İntravenöz anestezikler, etki şekli ve kimyasal yapılarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılırlar:

- Barbitüratlar
- Opioidler
- Nöroleptik,  
Sedatif ve Hipnotikler
- Fensiklidin (Ketamin)
- Diğerleri  
(Etomidat, Propofol)



**Şekil 2.1: İntravenöz Anestetiklerin Kimyasal Yapıları**

Kaynak: Katzung, 2012

Yüksek lipofilik ve serebral perfüzyon özellikleri sayesinde hızlı etki etmelerinin yanında bir diğer önemli özellikleri üç aşamalı plazma düzey profiline sahip olmalarıdır. Birinci faz olan dağılım fazının yarılanma ömrü birkaç dakika, redüstribyon fazı 15-30 dakika, son faz olan eliminasyon fazı ise birkaç saat ya da daha uzundur (Bahar 2009). Özetle bir intravenöz anestetik ilacın uygulanmasından sonra plazma konsantrasyonunda hızlı bir yükseliş ve yavaş bir düşüş izlenir (Ritter ve ark. 2008).

İlaç	İndüksiyon Dozu mg/kg/IV	Etki Süresi dakika	V <sub>dss</sub> L/kg	Dağılım t <sub>1/2</sub> dakika	Protein Bağlanması %	Klirens mL/kg/dk	Eliminasyon t <sub>1/2</sub> saat
<b>Deks</b>	NA	NA	2-3	6	94	10-30	2-3
<b>Diazepam</b>	0,3-0,6	15-30	0,7-1,7	10-5	98	0,2-0,5	20-50
<b>Etomidate</b>	0,2-0,3	3-8	2,5-4,5	2-4	77	18-25	2,9-5,3
<b>Ketamin</b>	1-2	5-10	3,1	11-16	12	12-17	2-4
<b>Lorazepam</b>	0,03-0,1	60-120	0,8-1,3	3-10	98	0,8-1,8	11-22
<b>Methoheksital</b>	1-1,5	4-7	2,2	5-6	73	11	4
<b>Midazolam</b>	0,1-0,3	15-20	1,1-1,7	7-15	94	6,4-11	1,7-2,6
<b>Propofol</b>	1-2,5	3-8	2-10	2-4	97	20-30	4-23
<b>Tiyopental</b>	3-5	5-10	2,5	2-4	83	3.4	11

**Tablo 2.1: İntravenöz Anestetiklerin Farmakokinetik Özellikleri**

*Kaynak:* Katzung, 2012

Genel anestezi indüksiyonu için kullanılan intravenöz anestetiklerin lipofilik ve tercihen yüksek perfüze lipofilik dokulara (beyin, omurilik) yayılması onların hızlı başlangıç eylemlerini açıklarken (Katzung 2012) etkisinin sona ermesi ise redistribisyonla yani ilacın iskelet kası, yağ ve diğer dokular gibi daha az perfüze ve inaktif dokularda yeniden dağılmasıyla belirlenir (Katzung 2012; Başak 2008). Bu ajanların çoğu karaciğerde metabolize olur ve eliminasyonları birkaç saat sürer, suda çözünürlüğü fazla olan metabolitler böbrek yoluyla atılır, çok az bir bölümü ise biliyer

ekskresyona uğrar (Kayhan 2004; Morgan ve ark. 2008; Ritter ve ark. 2008). Yaygın olarak kullanılan intravenöz anestetiklerin kimyasal yapıları Şekil 2.1'de, farmakokinetik özellikleri ise Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

## 2.2. Ketamin

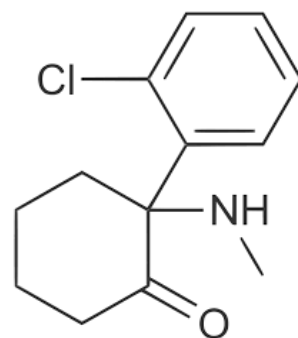
Ketaminin tarihi, 1956'da Parke Davis Company (Maddox ve ark. 1965) tarafından kimyagerler tarafından sentezlenen fensiklidin ile başlar. Fensiklidin, kemirgenlerde sarhoşluk, köpeklerde deliryum, güvercinlerde kataleptoid ve maymunlarda anestezi oluşmasına neden olurken (Domino ve Luby 2012), insanlarda kullanımında ise yoğun, uzun süreli bir deliryuma da neden olmuştur (Greifenstein ve ark. 1958; Johnstone ve ark., 1959; Domino ve Luby 2012). Bu durum Parke Davis kimyacılarını daha az deliryum potansiyeli olabilecek fensiklidin benzeri bileşikler sentezlemelerine sebep oldu ve çalışmalar ketaminin keşfedilmesiyle başarıyla sonuçlandı (Lodge ve Mercier 2015).

Belçika'da veteriner hekimliğinde kullanılmaya başlanmış ve 1964'te fensiklidine kıyasla daha hafif halüsinojenik ve daha kısa psikomimetik etkiler ürettiği kanıtlanmıştır. 1966 yılında Corssen ve Domino, ketaminin insan anestezisiyle ilgili ilk klinik çalışmayı yayınladı (Corssen ve Domino 1966). 1970 yılında FDA (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından onaylandı ve çocuk anestezisi ile minör cerrahi operasyonları dışında Vietnam Savaşında da anestezi amaçlı kullanıldı. Ketaminin tarihi, 1970'lerin ortalarında dünyanın dört bir yanında ketamine olan ilginin artmasıyla hem eğlence hem de tedavi amaçlı olarak kullanıldığını göstermektedir (ketamine.com).

### 2.2.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Ketamin moleküler formülü C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ClNO, moleküler ağırlığı 238 kd, kimyasal yapısı (+/-) 2-(2-klorofenil)- 2-(metilamino)-sikloheksanon, pKa 7.5, beyaz tuz oluşturan, berrak,tatsız, kokusuz, oda ısında stabil bir solüsyon olan bileşiktir.

Tatsız ve kokusuz olması suistimal edilmesini kolaylaştırır. Su ve metanolde çok hızlı çözünürken alkol ve kloroformda daha yavaş çözünür (Saraçoğlu 2005).



Şekil 2.2: Ketaminin Kimyasal Yapısı



Daha potent, NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörüne güçlü affinite ile bağlanan ve az yan etkiye sahip S izomerinin izole hali Amerika Birleşik Devletlerinde dahi yoktur ancak dünyada bazı yerlerde vardır (White ve ark. 1985). Antidepresan olarak ketamin kullanımı, R (-) izomerinin S (+) izomerine göre daha potent ve daha az yan etkiye sahip olduğu fare çalışmalarında gösterilmiştir (Zhang ve ark. 2014).

## 2.2.2. Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikleri

### 2.2.2.1. Uygulanma Yolları ve Absorpsiyon

Hem suda hem de lipitte çözünen ketamin güvenli olarak birden fazla yolla uygulanır: intravenöz (IV), kas içi (İM), oral (PO), nazal, rektal, subkütanöz ve epidural. IV uygulamasının biyoyararlanımı %100 'dür ve ideal uygulama yolu olarak kabul edilir. Ancak acil durum veya uyumsuz hastalar gibi bazı durumlarda ketamin İM olarak da yaygın kullanılır ve sadece % 93 olarak daha düşük düzeyde biyoyararlanımına sahiptir (Clements ve ark. 1982).

Uygulama Yolu	Doz	Biyoyararlanım	Tmax(dakika)	Kaynaklar
IV	1-4.5 mg/kg	%100	3	Weber ve ark(2004)
İM	6.5-13 mg/kg	%93	5-10	Clements ve ark (1982)
Intranazal	0.5-1 mg/kg	%8-45	10-20	Yanagihara ve ark.(2003) Huge et ark. (2010) Andolfatto ve ark. (2013) Yeaman ve ark.(2014)
PO	0.25-0.5 mg/kg	%17-29	30	Grant ve ark. (1981) Clements ve ark. (1982) Chong ve ark. (2009) Blonk ve ark. (2010) Rolan ve ark. (2014)
Rektal	9-10 mg/kg	%11-25	30-45	Idvall ve ark. (1983) Pedraz ve ark. (1989) Malinovsky ve ark. (1996)

**Dozajlar klinik durumlara bağlı olarak değişebilir; intravenöz (IV) ve kas içi (İM) uygulama yolları için üretici firma dozları verir.**

**Tablo 2.2: Ketaminin Farmakolojik Profilleri**

Diğer uygulama yolları az da olsa kullanılır bunlara örnek olarak intraosseöz (kemikiçi) verilebilir. Ketamin intranasal yolla da uygulanabilir ve biyoyararlanımı (%45) diğer uygulama yollarına göre daha düşüktür. Ketaminin aktif metaboliti norketaminin yüksek konsantrasyonuyla oral ve rektal formülasyonlarının ilk geçiş etkisine uğramasına bağlı olarak biyoyararlanımları düşüktür. Son dönemde ketaminin özellikle ağrı ve depresyon tedavisinde oral biyoyararlanımının artırılabilmesi için farklı formlar üzerinde çalışılmaktadır (Chong ve ark. 2009; Rolan ve ark. 2014).

#### **2.2.2.2. Dağılım, Metabolizma ve Ekskresyon**

Ketaminin yüksek lipid çözünürlüğü ve proteinlere nispeten sınırlı bağlanması nedeniyle, 10–15 dakikalık yarılanma ömrü ile çok hızlı dağılır, beyine hızlı bir şekilde ulaşır ve redüstribüsyona uğrar (Wieber ve ark. 1985; Domino ve ark. 1984). Plazma doruk (maksimum) konsantrasyonu (Cmaks), plazmada 0.75 mcg/ml ve beyin omurilik sıvısında 0.2 mcg/ml'dir. Ketaminin yaklaşık 3 L/kg büyüklüğünde bir dağılım hacmi vardır (Clements ve Nimmo, 1981). Ketaminin uygulanan dozunun %53.5'i plazma proteinlerine bağlanır (Kaka ve Hayton 1980). Ketamin karaciğerde sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edilerek norketamin ve dehidronorketamine dönüştürülür (Saraçoğlu 2005). İnaktif ketamin konjugatları ile metabolitlerinin %85-95'i renal yolla atılır (W'eber 1975) ve eliminasyon yarılanma ömrü 2–3 saattir (Domino 1984). Ketaminin diğer eliminasyon yolları safra ve dışkıdır.

#### **2.2.2.3. Dozu**

Ketamin geniş terapötik indeksi sayesinde en güvenli anesteziklerden biridir. Genel anestezi sağlaması için hem kas içi hem de damar içi her iki yolla da (Tablo 2) uygulanabilir ve 0.5-1 mg/kg dozu ile anestezinin korunması sağlanır. Subanestezik dozlarda (örn. 0.2–0.8 mg/kg IV, 2–4 mg/kg IM) iyi bir analjezi ve sedasyon elde edilir (Allen 2005; Miller ve ark. 2011).

#### **2.2.2.4. Etki Mekanizması ve Farmakodinamiği**

Ketaminin etki mekanizması oldukça karmaşıktır ve kendine özgü farmakodinamik özellikleri vardır. NMDA, opioid, muskarinik, kolinerjik gibi çeşitli reseptörler ile etkileşir. Glutamatın NMDA reseptörlerindeki uyarıcı etkisini non-kompetitif olarak bloke eder. Diğer genel anestetik ajanların aksine, ketamin GABA reseptörleri ile etkileşmez.

Ketamin, sedasyon, hareketsizlik, amnezi ve belirgin analjeziye neden olur. Ketamin, somastatik duyu blokajı yapmadan önce beyindeki asosiyasyon yollarını selektif olarak bloke ettiğinden, sağladığı anestezi durumuna ‘disosiyasyon anestezi’ adı verilmiştir (Ketalar Kısa Ürün Bilgisi, Pfizer).

### **2.2.3. Sistemik Etkileri**

#### **2.2.3.1. Kardiyovasküler Sistemi Üzerine Etkileri**

Hem subanestezik hem de anestezik dozlarda ketamin semptomimetik bir etkiye sahiptir ve merkezi sinir sisteminin doğrudan uyarılması ile arteriyel kan basıncını ve kalp atım hızını artırır (Traber ve ark. 1968). Bununla birlikte daha yüksek dozlarda (örn. 20 mg/kg), ketamin miyokardiyal depresan olarak davranır. Ketamin sempatik olarak aracılı vazokonstriksiyon etkisine rağmen vasküler düz kasın gevşemesini sağlar (Diaz ve ark. 1976; Akata ve ark. 2001; Jung ve Jung 2012).

#### **2.2.3.2. Sinir Sistemi Üzerine Etkileri**

Ketamin intrakraniyal (kafa içi) basıncı artırır ve beyin hasarı olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (Gardner ve ark. 1971; Shaprio ve ark. 1972; Wyte ve ark 1972). Bunlara karşın ketaminin optimal hemodinamik profili koruması sayesinde yüksek intrakranial basıncı olan hastalarda güvenle kullanılabileceği (Bourgoin ve ark 2003; Schmittner ve ark 2007) ve bazı durumlarda ketaminin serebral etkileri beyin travması hastaları için nöroprotektif ve faydalı olabileceği bildirilmiştir (Albanèse ve ark. 1997; Bar-Joseph ve ark. 2009).

#### **2.2.3.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Ketamin, hızlı IV infüzyonunu takiben arteriyel hipoksemi yaptığı bildirilmiş olsa da, klinik olarak hastalarda anlamlı bir solunum depresyonuna neden olmaz ve anestezi sırasında üst solunum yolu reflekslerini koruma konusunda eşsizdir. Üst hava yolu çapının azalmasını önlemek için dil kaslarından musculus genioglossusun aktivitesini artırır (Eikermann ve ark. 2012) ve bu dili ileriye doğru iter (Oliven ve ark 2003). Ketamin tükürük salgısını artırabilir ve bu durum laringospazma yol açabilir (Green ve ark. 2010). Laringospazmın diğer sebepleri arasında, muhtemelen vagolitik ve diğer nörolojik mekanizmalar vardır (Brown ve Wagner 1999).

### 2.2.4. Klinikte Kullanımı

Keşfinden bu yana oldukça ilgi gören ketaminin aktif olarak kullanılan ve araştırılan klinik alanları Tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Anestezi	Analjezi ve Sedasyon	Psikiyatri ve Sinir Bilimi
Avantajlı Durumlar:	Akut Durumlar:	Kronik Durumlar:
• Hemodinamik instabilite	• İşlemler	• Kanser ağrısı
• Pediyatrik hastalar	• Yanıklar	• CRPS
• Uyumsuz hastalar	• Ağrı	• Hayali uzuv ağrısı
• Travmatik beyin hasarı	• Postoperatif	• Fibromiyalji
• Bronkospazm	Ağrı	• İskemik ağrı
		Yeni Kullanım:
		• Depresyon
		• İntihar düşüncesi
		• TSSB Modelleme:
		• Şizofreni
		• Bilinç

**Tablo 2.3: Ketaminin Klinikte Kullanımı**

#### *Anestezi*

Ketaminin hızlı başlangıç, güvenli ve hemodinamik kararlılık özellikleri, bazı hasta popülasyonları ve durumlarda avantajlı bir anestetik indüksiyon ajanı haline getirmiştir. Septik şok, travmatik yaralanmalar gibi hemodinamisi instabil hastalarda ketamin tercih edilebilir. Ketaminin yenidoğan, bebek, küçük çocuk gibi damar yolu zor olan hastaarda kas içi uygulanabilirliği ile uygulama kolaylığı, yüksek etkinlik ve güvenliği sayesinde acil serviste analjezi ve sedasyon amacıyla en sık kullanılan ilaçlardan biri haline getirmiştir (Haley-Andrews 2006; Bhargava ve Young 2007). Ketaminin intrakraniyal (kafa içi) basıncını arttırması kafa yaralanmaları veya intrakranial hipertansiyon riski olan hastalarda kullanımı tehlikeli iken; felç, serebral iskemi, hipotansiyonla alakalı ikincil beyin hasarına karşı ise kullanımı tam tersi avantajlıdır (Bourgoin ve ark. 2003, 2005; Wang ve ark, 2014; Albanèse ve ark, 1997; Bar-Joseph ve ark, 2009). Bronkodilatör özelliği olan ketamin aktif bronkospazm hastalarında rahatlıkla kullanılır (Green ve ark, 2010).

#### *Analjezi ve Sedasyon*

Ketamin diğer ajanların aksine hava yolu reflekslerini yada solunum fonksiyonlarını bozmadan derin analjezi ve yeterli sedasyon sağladığı için önemli avantajlara sahiptir (Corssen ve Domino 1966).

Ketamin acil servislerde akut olarak prosedural (işlemsel) sedasyonda (Dundee ve Lilburn 1978), yanık tedavisinde analjezik ve sedatif olarak (Demling ve ark. 1978), akut ve şiddetli ajitasyonlu hastaları tedavi etmek için kullanılır. Akut ve abdominal dahil olmak üzere çeşitli (Guillou ve ark. 2003; Webb ve ark., 2007; Zakine ve ark. 2008; Kaur ve ark. 2015), torasik (Michelet ve ark. 2007; Neshar ve ark. 2008, 2009; Chazan ve ark. 2010), ortopedik (Adam ve ark. 2005; Kollender ve ark. 2008; Cha ve ark. 2012; Akhavanakbari ve ark. 2014), spinal (Kim ve ark. 2013) ve jinekolojik (Sen ve ark. 2009; Suppa ve ark. 2012) operasyonlarda postoperatif ağrılara karşı kullanılır.

Ketamin kanser ve kompleks bölgesel ağrı sendromu (CRPS) (Correll ve ark. 2004; Finch ve ark. 2009; Schwartzman ve ark. 2009; Sigtermans ve ark. 2009), fantom ekstremitte ağrısında (Shanthanna ve ark. 2010; Mitra ve Kazal 2015), migren (Afridi ve ark. 2013) gibi kanser dışı ağrılarda da kullanılır.

#### *Psikiyatride Kullanımı*

Ketaminin tek dozu bile tedaviye dirençli bipolar (DiazGranados ve ark. 2010b; Ibrahim ve ark. 2011; Kantrowitz ve ark. 2015) ve majör depresyon (Zarate ve ark. 2006; Murrough ve ark. 2013) gibi olgularda antidepresan etki gösterir. İntihar düşüncesinin akut olarak azaltılmasında da başarılıdır (DiazGranados ve ark. 2010a; Larkin ve Beautrais 2011; Zigman ve Blier 2013; Murrough ve ark. 2015). Ancak gözlenen umut verici antidepresan etkilerine rağmen, bir antidepresan olarak klinik kullanımı için daha titiz bir araştırmaya ihtiyaç vardır.

Ketaminin yeni kullanım alanlarından biri de çalışmaları sınırlı olsa da postravmatik stres bozukluğudur (Feder ve ark. 2014; Donoghue ve ark. 2015). Keşfedilmesinden bu yana ketamin şizofreni benzeri semptomlar ürettiği için araştırmacılar tarafından şizofreni modeli oluşturmada da kullanılmıştır (Domino ve Luby 2012).

#### **2.2.5. Yan Etkileri, Toksisitesi, Etkileşimleri ve Suistimali**

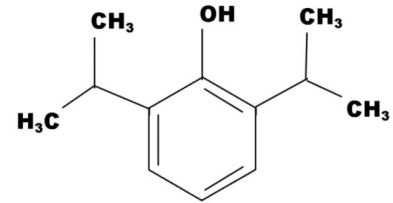
Ketaminin doza bağlı birçok yan etkisi mevcuttur. Hipersalivasyon, hiperrefleksi ve geçici konvülziyonlar (Corssen ve Domino 1966), baş dönmesi, mide bulantısı ve kusma gibi belirtiler bunlara ilaveten taşikardi, hipertansiyon ve çarpıntı gibi semptomlara neden olan kardiyopulmoner toksisite nadirdir (Weiner ve ark. 2000; Strayer ve Nelson 2008). Ketaminin geniş terapötik indeksi sayesinde doz aşımı ile

ölüme neden olması nadirdir ve genellikle başka intoksikasyonlar veya travma durumları ile ilişkilidir (Moore ve ark. 1997; Gill ve Stajic 2000). Uzun süreli ketamin kullanıcılarında sistit ve çeşitli alt idrar yolu patolojileri rapor edilmiştir (Chu ve ark. 2008; Tsai ve ark. 2009).

Ketaminin psikoaktif özellikleri klinik kullanımını sınırlar. Subanestezik dozlarda bile (örn. 0.1-0.4 mg/kg; Krystal ve ark. 1994) dissosiyatif bozukluklara neden olabilir. Ketaminin halüsinojenik etkileri klinik kullanımını sınırlarken, popüler keyif verici bir ilaç haline getirmiştir. Düşük dozlarda halüsinojenik etkileri baskınken yüksek dozlarda şizofeni benzeri semptomlar görülür (Wolff ve Winstock 2006; Niesters ve ark. 2014). Bu etkiler yaklaşık 2 saatte bitmesine rağmen uzun süreli kullanımında daha belirgin ve kalıcı nöropsikiyatrik belirtilere neden olabilir (Morgan ve ark. 2009, 2010; Liu ve ark. 2016). Son olarak, ketamin ruh halini ve algıyı değiştiren alkol, opioid, benzodiazepin ve esrar gibi diğer ilaçlarla dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

### 2.3. Propofol

Propofol, hayvan modellerinde fenol türevlerinin yatıştırıcı etkisine ilişkin araştırmayı takiben, Imperial Chemical Industries tarafından Birleşik Krallık'ta geliştirilmiştir. Anestezik özellikleri ilk kez Ocak 1973'te bildirilmiştir (Thompson ve Goodale 2000; James ve Glen 1980). Stabilize etmesi amacıyla su, polietoksile kastor yağı ve lipid bazlı çeşitli emülsiyonlar kullanılarak yapılan denemelerin bazıları anafilaktik şokla sonuçlansa da, 1986 yılında Propofol, Birleşik Krallık ile Yeni Zelanda'da lipid emülsiyon olarak terapötik kullanım için uygun görüldü ve Ekim 1989'da propofol (Diprivan®) FDA onayını aldı. Cummings ve ark. 1984).



**Şekil 2.3: Propofolün Kimyasal Yapısı**

#### 2.3.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Propofolün kimyasal yapısı 2,6-diizopropilfenol (Şekil 2.3) ve moleküler ağırlığı 178.27 daltondur. Propofol diğer intravenöz anestezik gruplarından kimyasal olarak farklı olan hipnotik özelliklere sahip bir alkil fenoldür. 1980lerde onaylanan ve bugün de kullanılan; sudaki zayıf çözünürlüğü nedeniyle, yumurta sarısı fosfatid fraksiyonunun ana bileşeni olan % 10 soya fasulyesi yağı, % 2.25 gliserol ve % 1.2

lesitin içeren bir emülsiyon olarak formüle edilir. Bu nedenle, duyarlı hastalar alerjik reaksiyonlar yaşayabilir. Bu lipit formülasyonu ilaca karakteristik ve eşsiz beyaz renk verir. Ek olarak, bakteri ve mantar büyümesini inhibe etmek için iki koruyucudan biri, edetat disodyum (EDTA) diğeri sodyum metabisülfid eklenir. EDTA içeren preparatlar nispeten baziktir (pH 7-8.8), sülfid içerenler ise nispeten asidiktir (pH 4.5-6.4) (Katzung 2012; Marik 2004; Sebel 1989; Collins 1983).

### **2.3.2. Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikleri**

#### **2.3.2.1. Uygulanma Yolları ve Absorpsiyon**

Anestezi indüksiyonu ile idamesi, yoğun bakım ünitesi, endoskopi, kolonoskopi gibi kısa süreli invaziv cerrahi girişimler için doza bağlı sedasyon ve hipnoz sağlamak için aynı zamanda stresin kontrolünde yaygın olarak kullanılan propofol, kısa etkili bir intravenöz anestezik ilaçtır (Fulton ve Sorkin 1995; Baker 2011). Propofolun farmakokinetiği genellikle üç kompartmanlı bir model kullanılarak tanımlanır: santral kompartman, nispeten daha az perfüze kompartman (zayıf dokular) ve sınırlı perfüzyonlu (yağ dokular gibi) kompartman. Bu dağılım fazlarının nedeni çok kanlanan dokulardan az kanlanan dokulara doğru propofolun hareketidir (Marik 2004; Schuttler 2000). Üç kompartmanlı bu model, kanın dokulara hızlı dağılması, hızlı klirensi ve ilacın az kanlanan dokulardan yavaş geri dönüşü ile karakterizedir (Kanto ve Gepts 1989).

#### **2.3.2.2. Dağılım, Metabolizma ve Ekskresyon**

Yüksek lipofilité özelliği sayesinde beyinde etkisi hızlı başlar ve merkezden periferik kompartmana hızla yeniden dağılır ve anestezik eylemin hızlı bir şekilde dengelenmesine neden olur. Periferik yağ dokuları rezervuar görevi görür ve bu dokulardan merkezi kompartmana yeniden dağılım (redüstribüsyon) özellikle uzun süreli infüzyonlardan sonra obez ve kritik çocuk hastalarda daha uzun sürebilir (Rigby-Jones ve ark., 2002; Al-Jahdari ve ark., 2006).

Bilinç kaybının başlaması; ilacın plazmadan santral sinir sistemine hızlı dağılmasıyla 15-30 saniye, ilk yarılanma ömrü 8 dakika, yeniden dağılım yarılanma ömrü 30 ile 70 dakika arasındadır ve eliminasyon yarılanma ömrü ise 23 saate kadardır. Dağılım o kadar hızlıdır ki, doruk plazma konsantrasyonları kolayca ölçülemez. Propofol % 95-99 oranında öncelikle serum albümin ve hemoglobin olmak üzere

plazma proteinlerine bağlanır. Propofol karaciğerde glukuronid ve sülfata hızla konjuge edilir ve böbrekler tarafından inaktif bileşikler olarak atılır. Uygulanan dozun sadece %0,3'ü değişmeden idrarla, %2'si dışkıyla atılır. Böylelikle propofol enjeksiyondan sonra hızla temizlenir ve böbrek veya hepatik hastalığı olan hastalarda bile vücutta birikmez (Marik 2004; Simons ve ark. 1988; Katzung 2012).

### **2.3.2.3. Dozu**

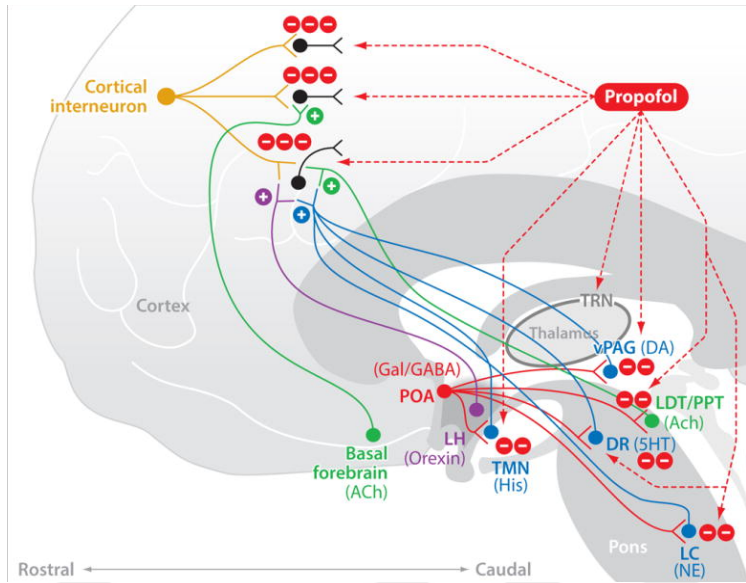
Propofolün en yaygın kullanımı, genel anestezi indüksiyonu için 1–2.5 mg/kg IV tek enjeksiyon şeklindedir. Artan yaş, azalan kardiyak rezerv veya benzodiazepin, opioidlerle birlikte kullanımı gereken dozu azaltırken; çocuklar için daha yüksek dozlar gerekir (2.5-3.5 mg/kg IV). Genel olarak indüksiyon dozunun titrasyonu, ciddi hemodinamik değişiklikleri önlemeye yardımcı olur. Anestezinin korunması için terapötik plazma konsantrasyonları, normal olarak nitro oksit veya opioidler ile kombine edildiğinde 3 ila 8 mcg/mL (tipik olarak 100 ile 200 mcg/kg/dak arasında sürekli bir infüzyon hızını gerektirmektedir) arasında değişir. Son olarak propofolün subanestezik dozları postoperatif bulantı ve kusmayı tedavi etmek için kullanılabilir (10–20 mg IV bolus veya 10 mcg/kg/dk infüzyon olarak) (Katzung 2012).

### **2.3.2.4. Etki Mekanizması ve Farmakodinamiği**

Çoğu genel anestetik ajan gibi, propofolün de etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır fakat beyinde GABA (gama-aminobütrik asit) aracılı klorür kanalları üzerindeki etkileriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Propofol beyindeki GABA reseptörlerinin ayrışmasını azaltarak ve nörotransmitterin inhibitör etkilerini güçlendirerek çalışabilir. Bu durum, kanalın daha uzun bir süre aktif hale gelmesini sağlar ve nöron boyunca klorid iletkenliğinde bir artışa neden olur ve bu da hücre zarının hiperpolarizasyonuna neden olur ve başarılı bir aksiyon potansiyeliyle sonuçlanır (Folino ve Parks 2018).

İlaç lipid çözünebilir ve GABAerjik inhibitör interneuronlar korteks, talamus, beyin sapı, omurilik boyunca geniş çapta dağılmış olduğundan propofol, birden fazla bölgedeki etkisiyle sedasyona neden olur (Hemmings ve ark. 2005; Bai ve ark. 1999; Purdon ve ark. 2015).





**Şekil 2.4: Propofol'un beyindeki eylemlerinin nörofizyolojik mekanizmaları.**

*Kaynak:* Brown ve ark 2011

### 2.3.3. Sistemik Etkileri

#### 2.3.3.1. Kardiyovasküler Sistemi Üzerine Etkileri

Propofolun kardiyovasküler sistem üzerine birtakım etkileri vardır ancak altta yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır. En önemli hemodinamik etki, arteriyel kan basıncında azalmadır. 2-2.5 mg/kg'lık bir indüksiyon dozu, sistolik kan basıncında %25-% 40'lık bir azalmaya ve aynı zamanda diyastolik kan basıncında bir düşüğe neden olur (Reves ve ark. 2010). Bu etkiler plazma konsantrasyonuna bağlıdır ve bu nedenle anestezi idamesine göre indüksiyon sırasında daha belirgindir. Bununla birlikte hipovolemide, yaşlı hastalarda veya daha önceden kardiyak hastalığı var olanlarda artabilir. Bu hipotansif etki ayrıca opioidler, benzodiazepin, antihipertansif ve beta bloker gibi diğer ilaçlar tarafından da güçlenebilir (Vuyk ve ark. 2014). Propofol doza bağlı olarak kardiyak ritim üzerine de etkilidir. Kan konsantrasyonuna bağlı olarak hem aritmojenik hem de anti-aritmik etki gösterir (Liu ve ark. 2011).

#### 2.3.3.2. Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Propofol uygulanan dozla doğru orantılı olarak belirgin serebral vazokonstriksiyona neden olur. Serebral perfüzyon basıncındaki bu azalma intrakraniyal basınçta düşüğe ve serebral oksijen tüketiminde azalmaya sebep olur (Szabo ve ark.

2009; Karsli ve ark. 2002; Noterman ve ark. 1988). Propofol beyinde nöroprotektif etkilere sahiptir ve oksidatif hasarı ve apoptozu azaltır (Folino ve Parks 2018).

Ayrıca beyinde, postoperatif bulantı ve kusmayı azaltmada yardımcı olan antiemetik eylemler uygular. Bu mekanizma hala bilinmemekle birlikte, kemoreseptör tetik bölgesi ve vagal çekirdekleri üzerinde doğrudan bir depresan etkisine bağlı olduğuna inanılmaktadır (Folino ve Parks 2018).

### **2.3.3.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Propofol güçlü bir respiratuar depresandır ve genellikle indüksiyon dozundan sonra apne üretir (Katzung 2012). Bu solunum depresyonu diğer sedatif ajanların (benzodiazepinler, opioidler, merkezi etkili alfa iki agonistleri veya diğer anesteziik ilaçlar) eşzamanlı kullanımıyla güçlenir (Folino ve Parks 2018). Propofolun 1-3 mg/kg indüksiyon dozu, çoğu hastada birkaç dakika boyunca apne meydana getirir. Apne insidansı ve süresi doza, enjeksiyon hızına ve eş zamanlı premedikasyona bağlıdır (Dahan 2003).

### **2.3.4. Klinikte Kullanımı**

#### *Genel Anestezi*

Hızlı uyanma ve az birikme özellikleri, uzun süreli infüzyonlardan sonra bile genel anesteziyi indüklemek ve sürdürmek için son derece yararlı bir ilaç haline getirir. Çocuklarda propofolun indüksiyon dozu erişkinlere göre, farmakokinetik farklılıklar, daha küçük merkezi kompartman, artan metabolik klirens ve daha büyük dağılım hacmi nedeniyle artmaktadır (Rigby-Jones ve Sneyd 2011). Benzodiazepin veya opioid yada her ikisi ile premedikasyon indüksiyon dozunu önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir.

#### *Prosedürel Sedasyon*

Prosedürel/işlemsel sedasyon ve analjezi sedatif veya dissiyotif bir ajanın sıklıkla analjeziklerle kombinasyon halinde uygulandığı kardiyorespiratuar fonksiyonların idame ettirilmesine olanak sağlayan bir sedasyon tekniğidir. Propofol, anestezi uzmanları tarafından yapılan işlem ve görüntülemeler için sedatif olarak sıklıkla kullanılır. Çoğunlukla, işleme eşlik edebilecek rahatsızlığı hafifletmek ve sedatifin gerekli dozunu azaltmak için bir opioid verilir (Wheeler ve ark. 2003).

### *Yoğun Bakım Ünitesinde Uzun Süreli Sedasyon*

Propofol sedasyon için yoğun bakımda uzun süreli (bazen haftalar) rutin olarak kullanılmaktadır. Ancak uzun süreli propofol infüzyonunun hipertrigliseridemi ve pankreatit ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir (Devlin ve ark. 2005). Ayrıca pediatrik ybü (yoğun bakım ünitesi) hastalarında sedasyon için propofol kullanımı nedensel bir ilişki kurulamamış ancak mortalitede artışa neden olmuştur (Bray 1998).

#### **2.3.5. Yan Etkileri, Toksisitesi, Etkileşimleri ve Suistimali**

Propofol enjeksiyonu ile ilişkili ağrı, propofolün en yaygın olumsuz etkisidir. Pediatrik hastaların yaklaşık % 85'i, daha küçük çocuklarda daha yüksek bir insidansla, enjeksiyonda ağrı hisseder (Cameron ve ark. 1992; Picard ve Tramer 2000). Ağrının nedeni hala bilinmemektedir, ancak birçok mekanizma önerilmiştir.

İmmunglobulin E (IgE)'nin aracılık ettiği propofol anaflaksisi 60.000 hastanın 1'inde görülür ve tüm perioperatif anafilaksi vakalarının % 2'sini oluşturur (Hepner ve Castells 2003). Hipotansiyon, miyoklonus bazen EKG (elektrokardiyografi) değişiklikleri (QT intervali uzaması) ve çok nadiren idrar renginde farklılık (yeşil renk) diğer yan etkilerindedir. Propofol santral sinir sisteminde veya solunumda depresyona ve kan basıncında azalmaya neden olan diğer ilaçları güçlendirebilir. QT aralığını uzatabilecek diğer ajanları kullanırken de dikkatli olunmalıdır (Folino ve Parks 2018).

Propofol İnfüzyon Sendromu (PRIS); propofolun uzun süreli infüzyonunun nadir fakat ciddi bir yan etkisidir (genellikle 24 saatten fazla 4 mg/kg/saat). Sendrom, metabolik asidoz, hiperkalemi, hiperlipidemi ve rabdomiyoliz olarak ortaya çıkar ve böbrek ve kalp yetmezliği ile nihayetinde ölüme yol açabilir (Folino ve Parks 2018).

Propofol'un bağımlılık özelliği, bilimsel alanda pek çok tartışmanın konusu olmuştur. Propofol kötüye kullanımının hızla büyüyen madde bağımlılığı olduğu ve özellikle anestezi çalışanlarında sağlık profesyonellerinde propofol kötüye kullanımının artmakta olduğu ileri sürülmüştür (Earley ve Finver 2013; Wischmeyer 2007). Deney hayvanlarında propofolun kendi kendine uygulanması, pozitif takviye edici etkileri olduğunu göstermiştir (LeSage ve ark. 2000). Bu veriler, deney hayvanlarında ve insanda propofolun bağımlılık potansiyeline işaret etmektedir. İlacın bağımlılık özellikleriyle ilişkili olduğu bilinen lokomotor aktivite ölçümü (Wise ve Bozarth 1987) ile yapılan bir çalışmada propofolun sıçanlarda açık alanlı lokomotor aktiviteyi kısa

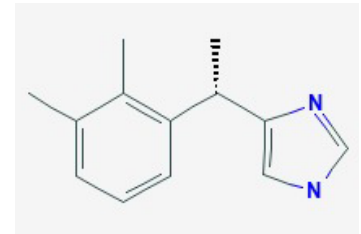
sürelili indüklendiği ve bu indüksiyonun bir nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü ajan olan NG-nitro-Larginine metil ester (L-NAME) ile tersine döndüğü gözlenmiştir (Tezcan ve ark. 2015). Bu çalışmanın verileri ile uyumlu olarak yakın zamanda yapılan başka bir araştırmamızda koşullu yer tercihi (CPP) testinde propofolün CPP üzerine olan etkilerine bakılmış ve propofolün koşullu yer tercihi oluşturduğu ve L-NAME ile bu tercihin önlenildiği görülmüştür (Shahzadi ve ark. 2016).

## 2.4. Deksmetomidin

İlk  $\alpha_2$ -adrenoseptör agonisti, 1960'ların başında bir burun dekonjestanı olarak kullanılmak üzere sentezlenen klonidin 24 saat boyunca sedasyon ve şiddetli kardiyovasküler depresyon semptomları ile beklenmedik yan etkiler göstermiş ve 1966 yılında antihipertansif ilaç olarak kullanılmıştır (Tamsen ve Gordh 1984).  $\alpha_2$ -adrenoseptör agonistlerinin anestezi olarak kullanımı yeni değildir. Veteriner hekimliğinde, hayvanlarda analjeziyi ve sedasyonu indüklemek için uzun bir süre boyunca ksilazin ve detomidin kullanılmış, bilgimizin çoğu bu uygulamadan elde edilmiştir (Clarke ve Hall 1969). Deksmetomidin (deks) 1999 yılı sonunda FDA tarafından, ybü'de kısa süreli (<24 saat) analjezik ve sedatif olarak insanlarda kullanılmak üzere onaylanmıştır. Eşsiz özellikleri tüm perioperatif dönemde sedasyon ve analjezi için uygulanmasına izin verir. Genel ve lokal anestezi için anestetik ve postoperatif dönemde sedatif ve analjezik olarak uygulamaları benzodiazepinlerinkine benzer, ancak daha yakından bakıldığında  $\alpha_2$ -adrenoseptör agonistin daha yararlı yan etkilere sahip olduğu ortaya çıkmaktadır (Gertler ve ark. 2001).

### 2.4.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Deksmetomidin hidroklorür kimyasal olarak, (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monohidroklorid şeklindedir. Formülü  $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$  olmakla birlikte 236,7 moleküler ağırlığına sahiptir (Şekil 2.5). Beyaz ve beyazımsı bir toz olan deks hidroklorür suda tamamen çözünür ve 7.1'lik bir iyonizasyon sabiti (pKa) vardır. pH'sı 4,5-7,0 arasında olan berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur. (Çuhadar ve ark. 2009).



Şekil 2.5: Deksmetomidinin Kimyasal Yapısı

## **2.4.2. Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikleri**

### **2.4.2.1. Uygulanma Yolları ve Absorpsiyon**

Deks sadece IV kullanımı için patentli olsa da, birçok uygulama yolları araştırılmıştır. Ekstravasküler uygulama ile, IV uygulamadan sonra normal olarak görülen yüksek pik plazma seviyelerini önlenebilir. Oral uygulamadan sonra %16'lık bir biyoyararlanım ile yüksek bir ilk geçiş etkisi gözlenir (Anttila ve ark. 2003). Deks, intranasal ve bukkal mukozadan iyi emilir, bu özellik, uyumlu olmayan çocuklarda veya geriatric hastalarda kullanımı durumunda yararlı olabilir (Anttila ve ark. 2003; Yoo ve ark. 2015; Iirola ve ark. 2011; Li ve ark. 2016).

### **2.4.2.2. Dağılım, Metabolizma ve Ekskresyon**

Deks, yüksek oranda proteine bağlanan bir ilaçtır. Plazmada, deksin % 94'ü albümin ve a1-glikoproteine bağlanır. Hayvan çalışmalarında deksin kan-beyin ve plasenta bariyerini kolayca geçtiği bulunmuştur (US Food and Drug Administration 2016; European Medicines Agency 2016). Sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 6 dakikalık bir dağılım yarılanma ömrü bulunmuştur (Anttila ve ark. 2003; Yoo ve ark. 2015; Iirola ve ark. 2011; Li ve ark. 2016; Karol ve Maze 2000).

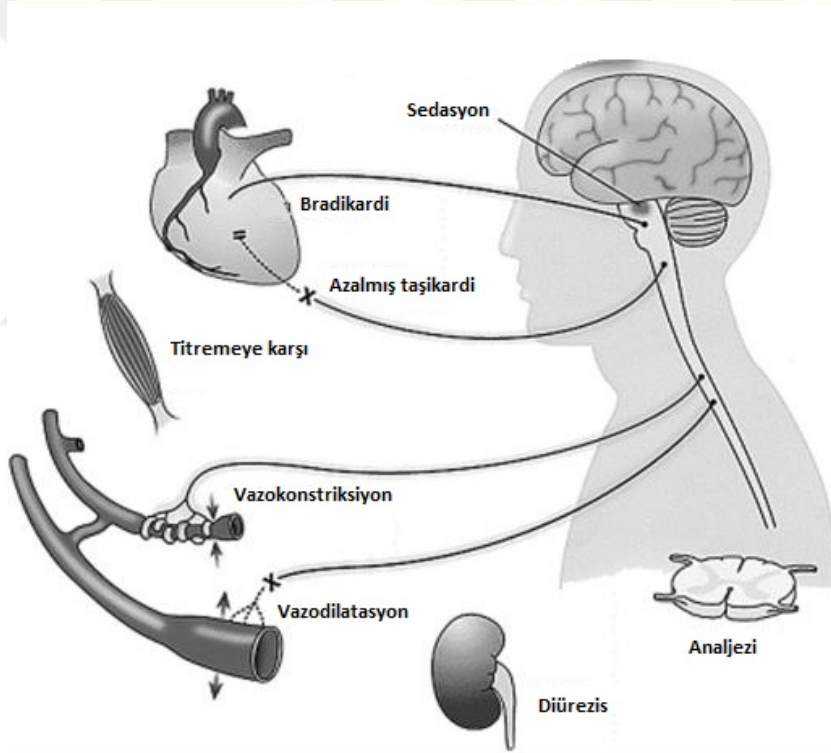
Deksmedetomidin esas olarak karaciğer tarafından biyotransformasyon yoluyla metabolize edilir. Hepatik yetmezliği olan hastalarda ilaç daha düşük metabolizma oranlarına sahip olacağı için dozun azaltılması gerekebilir. Metabolitlerin % 95'i renal, % 4'ü fekal yolla, % 1'den azı ise değişmeden atılır (US Food and Drug Administration 2016; European Medicines Agency 2016; ; European Medicines Agency 2016; Karol ve Maze 2000). Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir.

### **2.4.2.3. Dozu**

YBÜ sedasyonu için standart doz aralığı saatte 0.2 ile 0.7 mcg/kg'dır. Bununla birlikte, istenen sedasyon seviyesine ulaşmak için doz saatte 1.5 mcg/kg'a arttırılabilir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli olmamakla birlikte özellikle karaciğer yetmezliği hastalar için dikkatli olunmalıdır. Üretici firma, 24 saatten uzun süre kullanımını önermez ancak daha uzun süreli kullanımların güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. 0.5 ile 1.0 mcg/kg yükleme dozu verilebilir (Reel ve Maani 2018).

#### 2.4.2.4. Etki Mekanizması ve Farmakodinamiği

Bir imidazol bileşiği olan deksmedetomidin, spesifik ve seçici  $\alpha_2$ -adrenoseptör agonizmi sergileyen medetomidinin farmakolojik olarak aktif dekstroizomeridir. Etki mekanizması; klonidin de dahil olmak üzere kullanılan diğer sedatif ajanlardan farklıdır. Sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınmasını azaltarak sempatotolitik etki gösterir. Beyindeki ve omurilikteki reseptörlerin aktivasyonu, hipotansiyon, bradikardi, sedasyon ve analjeziye neden olur. Diğer alanlardaki reseptörlerin aktivasyonuna verilen yanıtlar ise; mide bağırsak yolunda azalan salivasyon, azalmış sekresyon, azalmış bağırsak hareketliliği; vasküler ve diğer düz kasların kasılması, renin salınımının inhibisyonu, artan glomerüler filtrasyon, böbrekte sodyum ve suyun salgılanmasının artması; göz içi basıncı azalması ve pankreastan insülin salınımının azalmasıdır (Şekil 2.6).



**Şekil 2.6:  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği yanıtlar**

*Kaynak:* Kamibayashi ve Maze 2000

### 2.4.3. Sistemik Etkileri

#### 2.4.3.1. Kardiyovasküler Sistemi Üzerine Etkileri

Deks infüzyonu, kalp hızında ve sistemik vasküler dirençte orta derecede azalmaya ve sonuç olarak sistemik kan basıncında bir azalmaya neden olur. Bolus enjeksiyonu, sistemik kan basıncında geçici bir artış ve kalp hızında belirgin düşüşe neden olabilir, bu da muhtemelen periferik  $\alpha_2$  adrenoseptörlerinin aktivasyonu yoluyla aracılık edilir (Katzung 2012). Diğer bir deyişle deks, düşük plazma konsantrasyonlarında hipotansiyon ve yüksek plazma konsantrasyonlarında hipertansiyon ile sonuçlanan tipik bir bifazik hemodinamik yanıt oluşturur (Ebert ve ark. 2000; Bloor 1992). Deks infüzyonu ile ilişkili bradikardi tedavi gerektirebilir.

Yüksek deks plazma konsantrasyonları sistemik ve pulmoner vasküler rezistansta anlamlı artışlarla ilişkili olup, pulmoner ve sistemik hipertansiyona neden olur (Ebert ve ark. 2000). Bu, özellikle kalp yetmezliği olan hastalarda, yeterli kalp debisi sağlamak için kalp atış hızlarına güvenebilen sınırlayıcı bir faktör olabilir. Gerekirse, yükleme dozu boyutlarının düşürülmesi veya yükleme dozunun uygulandığı zamanın arttırılmasıyla yüksek plazma konsantrasyonları önlenebilir (Katzung 2012).

#### 2.4.3.2. Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Deks, SSS (santral sinir sistemi)  $\alpha_2$  reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla selektif  $\alpha_2$ -agonist etkileri üretir. Deks'in ürettiği sedatif etki, diğer intravenöz anestezipler tarafından üretilenden farklı bir kaliteye sahiptir çünkü neden olduğu sedasyon fizyolojik uyku durumuna daha çok benzemektedir. Tolerans ve bağımlılığın gelişmesine yol açma potansiyeli vardır.

Deks nöroprotektif etkilerini, serebral iskemi sırasında çeşitli mekanizmalar aracılığıyla gösterir. Deks periferik katekolamin seviyelerini düşürür, böylece serebral oksijen kaynakları arasındaki oranı dengeler, eksitotoksisiteyi azaltır ve iskemik penumbra perfüzyonu iyileştirir (Engelhard ve ark. 2002). Deks astrositik  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörleri uyarır, astrositik kalsiyum konsantrasyonlarını arttırır, bu da glutaminaz enzim aktivitesini ve astrositlerin glutamini oksidatif metabolizma ile bertaraf etme yeteneğini uyarır (Huang ve ark. 2000).

### 2.4.3.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Deksin solunum sistemi üzerindeki etkileri tidal volümde küçük ile orta derecede bir azalma ve solunum hızında çok az bir değişikliktir. Karbondioksit (CO<sub>2</sub>) verilen solunum yanıtı değişmez. Solunum etkileri hafif olmasına rağmen, sedasyon sonucu üst hava yolu tıkanıklığı mümkündür. 2,4 ng/mL'ye kadar olan terapötik plazma konsantrasyonlarında, CO<sub>2</sub>'ye verilen solunum yanıtının korunması ile minimal solunum depresyonu görülür (Belleville ve ark. 1992; Venn ve ark. 2002; Hsu ve ark. 2004). Bunlara ek olarak deksmedetomidin sedasyonu sırasında doğal uyku sırasında olduğu gibi hiperkapnik uyarılma fenomeni görülmüştür (Hsu ve ark. 2004).

### 2.4.4. Klinikte Kullanımı

#### *Sedasyon*

Deks ile sedasyon, doğal uykuyu andırır ve uyku yoksunluğundan sonra görülen derin iyileşme uykusunu taklit eder (Nelson ve ark. 2003; Zhang ve ark. 2015). Deksin sedatif ve hipnotik etkilerinin, lokus sereleustaki pre ve postsinaptik  $\alpha$ 2-reseptörlerin aktivasyonunu düzenleyerek aracılık ettiği ve endojen uyku-destekleyici yolları etkilediği düşünülmektedir (Segal ve ark. 1988; Vuyk ve ark. 2015).

#### *Yoğun Bakım Ünitesinde Sedasyon ve Deliryum*

Deks, yoğun bakım ünitesinde maske ile oksijen tedavisi ve endotrakeal entübasyon aracılığıyla invaziv mekanik ventilasyonlu hastaların kısa süreli sedasyonu için kullanılır. FDA deksmedetomidinin sadece 24 saate kadar kullanımı için onaylamış olmasına rağmen, birçok çalışmada 30 güne kadar sürekli sedasyon için kullanımının güvenli olduğu gösterilmiştir (Riker ve ark. 2009; Jakob 2012). Deksle sedasyonun daha fazla fizyolojik uyku-uyanıklık döngüsü ile sonuçlandığı ve hastaların uyandırılabilir ve kooperatif kaldığı dolayısıyla delirium riskinin azaldığı ileri sürülmüştür (Maldonado 2009).

#### *Analjezik Etkisi*

A<sub>2</sub> agonistlerinin analjezik etkilerinin, merkezi ve omurilik a<sub>2</sub>-reseptörleriyle bağlanmasına aracılık ederek olduğu düşünülmektedir. Ağrı iletimi, interneuronların hiperpolarizasyonu ile P maddesi ve glutamat gibi pronosiseptif transmitterlerin salınımının azaltılması ile baskılanır (Vuyk ve ark. 2015). Deksin analjezik etki



mekanizması hala belirsizdir ve kısmen değişmiş algı ve azalan anksiyete ile bağlantılı olabilir.

#### **2.4.5. Yan Etkileri, Toksisitesi, Etkileşimleri ve Suistimali**

Deksin en sık görülen yan etkileri hipotansiyon, bradikardi ve hipertansiyondur. Hipertansiyon, vasküler düz kaslardaki reseptörlerin alfa subtiplerinin uyarılmasıyla olur. Hipertansiyon genellikle tedavi gerektirmez ve yavaş uygulama veya yükleme dozunun atlanmasıyla önlenir. Hipotansiyon ve bradikardi norepinefrin salınımının azalması ve presinaptik alfa reseptörlerinin stimülasyonu ile oluşur (Reel ve Maani 2018). Günümüzde deks için kimyasal bir antidot yoktur. Doz aşımı birinci derece veya ikinci derece atriyoventriküler bloğa neden olabilir. Doz aşımında hastalar destekleyici bakım ile birlikte moniterize edilir (Gertler ve ark. 2001).

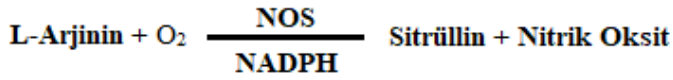
Deks birlikte kullanıldığında izofluran (Lawrence ve De Lange 1997; Aho ve ark. 1991; Aantaa ve ark. 1997), sevofluran (Savla ve ark. 2014; Harsoor ve ark. 2015), propofol (Peden ve ark. 2001; Dutta ve ark. 2001; Jang ve ark. 2015), tiyopental (Aantaa ve ark. 1991; Aantaa ve ark. 1991; Jaakola ve ark. 1994; Bühler ve ark. 1994) ve fentanil (Scheinin ve ark. 1993) gibi diğer anesteziklerin doz gereksinimlerini azaltır. Premedikasyonda kullanılan deksmedetomidinin ameliyat sırasında ve sonrasında analjezik ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir (Scheinin ve ark. 1993; Unlugenç ve ark. 2005). Ayrıca yoğun bakım ünitesinde deks ile sedasyon uygulanan hastaların morfin ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir (Triltsch ve ark. 2002). Alfa 2 adreneseptör agonistleri opioid analjeziklerin etkisini güçlendirmesinin yanı sıra opioid yoksunluğunu rahatlatır ve morfin yoksunluk belirtilerini düzenler. Bunlara ek olarak deksin morfin toleransı gelişen hastalarda morfine yeniden yanıt elde edilinceye kadar geçen sürede morfin yerine kullanılabileceği görüşü de öne sürülmüştür (Hayashi ve ark. 1996). Adrenerjik sistem ile opioderjik mekanizmalar arasındaki bu etkileşim karmaşıktır. A-2 adreneseptörlerin morfin analjezi ve toleransı üzerine sahip olduğu bu etki henüz tam olarak açıklanmamıştır.

Anestezi uygulamasında kullanılan bazı maddeler, istismar ve bağımlılık ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen deksin bağımlılık potansiyeli ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Önceki araştırmamızın bulguları deksin sıçanlarda morfine benzer CPP etkileri oluşturduğu ve deksmedetomidin ile indüklenen bu CPP'de opioderjik mekanizmanın sorumlu olabileceğini yönündedir. Bu nedenle deksmedetomidinin

bağımlılık oluşturma potansiyeli vardır ve bu ilacın klinik uygulaması sırasında bu olasılık göz önünde bulundurulmalıdır.

## 2.5. L-NAME

Yaklaşık 30 yıl öncesine kadar atmosfer atığı olarak bilinen nitrik oksit (NO)'ın hikayesi 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki'nin (Furchgott ve Zawadzki 1980) endotel kaynaklı rahatlatıcı faktör (EDRF)'ün keşfi ile başlamıştır. EDRF bulunmasından 7 yıl sonra intraselüler NO, L-arginine (Luiking ve ark. 1998) L-arjinin analogu NO-sentezleyen enzimi (NOS) (Hirsch ve ark. 2000) inhibe eden N<sup>w</sup>-monometil-L-arjinin (L-NMMA) ve NG-nitro-L-arjinin-metil ester (L-NAME) bulunmuştur. 1992 yılında fizyolojik ve patolojik olaylardaki rolü anlaşılmış ve yılın molekülü seçilmiştir. Nitrik oksit (NO), hücre zarları arasında kolayca yayılan ve kardiyovasküler, inflamatuvar ve nöronal fonksiyonlar dahil olmak üzere çok çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçleri düzenleyen gaz sinyal molekülüdür (Katzung 2012). NO donörleri L-arginin, Nitrogliserin, Sildenafil, Na-nitroprusid; NOS İnhibitörleri ise L-NAME ve L-NMMA'dır.



**Şekil 2.7: L-Arjinin-nitrik oksit yolu**

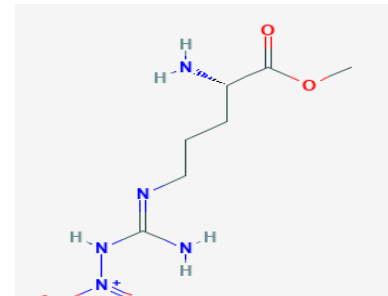
Şekil 2.7'de gösterildiği gibi nitrik oksit sentaz (NOS) katalizlemesiyle L-arjininin L-strüline dönüşümü ile NO oluşur. NO sentezini katalizleyen NOS'ın, nöronal NOS (nNOS), indüklenebilir NOS (iNOS) ve endotelial NOS (eNOS) olmak üzere üç izoformundan, ekzojen ve endojen uyarılara maruz kalmadan fizyolojik şartlarda ortaya çıkan NOin sentezinden, genellikle eNOS ve nNOS sorumludur. Bu sentez reaksiyonlarını N-monometil-L-arjinindir (L-NMMA), N-nitro-L-arjinin (L-NA), N-amino-L-arjinin (LNAA), N-nitro-L-arjinin-metil ester (L-NAME) ve N-iminoetil-l-ornitin (L-NIO) geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz ve NOS izoformlarının 2sine ya da 3üne etki ederek inhibe eder (Moncada ve ark. 1991; Köse 2006; Paşaoğlu 2011).

İnhibitör	Mekanizma	Yorum
<b>N<sup>w</sup>-monometil-L-arjinin (L-NMMA)</b>	Nos'ta yarışmalı olarak arjinin bağlanma bölgesine bağlanır.	Selektif olmayan NOS inhibitörü
<b>NG-nitro-L-arjinin-metil ester (L-NAME)</b>	Nos'ta yarışmalı olarak arjinin bağlanma bölgesine bağlanır.	Selektif olmayan NOS inhibitörü
<b>7-Nitroindazol</b>	Nos'ta yarışmalı olarak hem tetrahidrobiopterin hem de arjinin bağlanma bölgesine bağlanır.	İn vivo olarak NOS-1 için kısmen seçici
<b>BBS-2</b>	İNOS dimerizasyonunu inhibe eder.	nNOS ve eNOS'u inhibe eder.
<b>Hemoglobin</b>	NO scavenger	

**Tablo 2.4: Nitrik Oksit Sentez İnhibitörleri**

*Kaynak:* Katzung 2012

L-NAME molekül formülü C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> molekül ağırlığı 233.228 g/mol olan seçici olmayan nitrik oksit sentaz inhibitörüdür. Kan basıncının korunmasında önemli role sahip NO'nun sentezini inhibe ederek hipertansiyon oluşturan L-NAME özellikle bazı hipertansiyon türlerinin patojenezini anlamak ve yeni tedavi yöntemlerini araştırmak için kullanılan hipertansiyon modellerinden biridir (Bacak 2016). Buna karşı L-NAME, hipotansiyon tedavisi için de araştırılmıştır (DrugBank). L-NAME; renal kan akımı, renal otonöregülasyon, glomerüler filtrasyon, renin salgılanması ve tuz atılımı gibi renal fonksiyonların kontrolünde en önemli parakrin modülatör ve mediyatör olan NO'nun sentezini inhibe ederek böbrek fizyolojisi ve patolojisi modellerinde de kullanılmaktadır (Birden 2010). L-NAME uygulamasının kolesterol kan basıncı ve adezyon moleküllerinde artma, HDL miktarında azalma ile sonuçlandığı görülmüştür (Pinelli ve ark. 2003). Nadeem ve arkadaşları sıçanlarda olan oksidatif hasarın L-NAME ile düzelebileceğini; Connors ve arkadaşları serbest radikallere bağlı doku hasarını L-NAME'in azalttığını bulmuşlardır (Nadeem ve ark. 2005; Connors ve ark. 2005) Bunlara ilaveten beyin felci ve Parkinson hastalığı gibi durumlarda nöroprotektif özellikler sergilediği tespit edilmiştir (Vincent 1994). Ayrıca önceki çalışmamızda, NOS inhibe edici ajan olan L-NAME'nin, sıçanlarda lokomotor aktiviteyi etkilemeden propofol kaynaklı CPP'yi önemli ölçüde ve doza bağlı olarak bloke ettiğini gözlemledik (Shahzadi ve ark. 2018).



**Şekil 2.8: L-NAME'in Kimyasal Yapısı**

## 2.6. İlaçların Kötüye Kullanımı ve Madde Bağımlılığı Hakkında Genel Bilgiler

İlaçların tıbbi indikasyon dışında kullanılması ve özellikle hekimin gerek görmediği durumlarda kişinin kendi insiyatifi ile veya yetkisiz kişilerin tavsiyesi üzerine kullanılması ilaç suistimali veya tıbbi olmayan ilaç kullanışı olarak adlandırılır (Kayaalp 2005). Madde bağımlılığı ise ilaç niteliğine sahip bir maddenin beyni etkilemesinden kaynaklanan, maddenin keyif verici etkilerini duyumsamak veya yokluğundan kaynaklanan huzursuzluktan sakınmak için, devamlı veya periyodik olarak madde alma arzusu ve bazı davranış bozukluklarıyla karakterize bir beyin hastalığıdır (Uzbay 2017). Psikoaktif madde kullanımı, tekrarlanan madde kullanımından sonra gelişen ve tipik olarak ilacı almak için güçlü bir istek içeren, zararlı sonuçlara rağmen kullanılmasına devam edilen, kullanımının kontrol edilmesindeki zorlukları içeren bir davranışsal, bilişsel ve fizyolojik olay kümesi olan bağımlılık sendromuna yol açabilir. Bağımlılık sıklıkla ilaç suistimali ile birlikte bulunan biyolojik bir olaydır. Bir maddenin pekiştirici özelliği söz konusu maddeyi kullanan kişilerde madde suistimali, kötüye kullanımı ve bağımlılık gelişmesi ile sonuçlanabilir.

---

Morfin tipi bağımlılık

Alkol tipi bağımlılık

Barbitürat tipi bağımlılık

Tütün tipi bağımlılık

Amfetamin tipi bağımlılık

Kokain tipi bağımlılık

Esrar (marihuana) tipi bağımlılık

Halüsinojen (LSD) tipi bağımlılık

'Khat' tipi bağımlılık

Uçucu solvent tipi bağımlılık

---

**Tablo 2.5: Dünya Sağlık Örgütü'nün Tanımladığı Bağımlılık Tipleri**

*Kaynak: Uzbay 2009*

Bir maddeye bağımlılık gelişen kişide bağımlılığın iki komponenti ayırt edilir: psişik (psikolojik) bağımlılık ve fiziksel (fizyolojik) bağımlılık. Psikolojik bağımlılık maddenin pozitif pekiştiri özelliğiyle psişik bir özlem yada craving (aşerme) düzeyinde istekle bilinen tehlikelerine rağmen tekrar tekrar kullanan bireylerde zorlayıcı ilaç arama davranışı (drug seeking behavior) ile açıkça gösterilir. Psişik bağımlılığın derecesi, ilaç veya madde gruplarına ve belirli bir grup içindeki farklı üyelere göre değişiklik gösterir. Aşırı sigara kullanımı buna örnektir. Psişik bağımlılık bütün madde bağımlılığı olgularında bulunan temel öğedir (Kayaalp 2005; Katzung 1995). Fiziksel bağımlılık, maddenin etkilediği nöronların ona bir süre devamlı maruz kalması sonucu oluşan, madde kesilmediği sürece belirtileri bastırılmış olarak kalan ve bu nedenle farkedilmeyen bir nöroadaptasyon durumudur. Örneğin, trisiklik antidepresanların aniden kesilmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonuna yol açarken, nikotin yoksunluk sendromunda ise ağırlıklı olarak psikolojik değişiklikler meydana gelir. Madde bağımlılığının önemli 3 ortak özelliği vardır. Bunlardan birincisi, yoksunluk sendromudur (Uzbay 2009). Beyinde madde varlığında yeni bir homeostaz oluşur ve maddenin kesilmesiyle yada farmakolojik antagonistinin verilmesiyle maddenin agonistik etkinliği azaldığında yoksunluk (withdrawal) sendromu ortaya çıkar (Kayaalp 2005). Genel olarak, bir ilacın kesilmesinden sonra görülen yoksunluk sendromu, o ilacın akut uygulamasındaki semptomların zıttı olma eğilimindedir. Örneğin, alkol veya benzodiazepinlerin yoksunluk sendromunda anksiyete, uykusuzluk, depresyon gibi belirtiler görülür (Ritter ve ark. 2008). Madde bağımlılığında oluşan fiziksel bağımlılığın derecesi madde kesildiğinde meydana gelen yoksunluk sendromunun şiddeti ile ölçülür. Madde bağımlılığının ikinci önemli ortak özelliği maddenin keyif verici özelliğine karşı tolerans gelişimidir (Uzbay 2009). Fiziksel bağımlılık yapan maddelerden bazılarında karşı, fiziksel bağımlılığın derecesine paralel bir derecede tolerans meydana gelir. Adiktif maddelerin, yinelenen dozlarda bir süre düzenli olarak alınması, başlangıçtaki keyif artırıcı etkinin giderek azalmasına ve etki süresinin kısalmasına yol açar. Etki azalmasını önlemek için kullanıcı giderek artan dozlarda madde uygular. Madde bağımlılığında gözükten üçüncü ve son ortak özellik ise uzun süreli kullanımlarından kaynaklanan fiziksel ve psikolojik arazların ortaya çıkmasıdır. İlk iki özellik suistimal edilen maddenin bağımlılık yapmasına, kullanımının artmasına sebep olurken, son özellik sağlık problemlerine dolayısıyla halk sağlığı sorununa yol açmaktadır (Uzbay 2009). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) raporlarına göre 2015 yılında uyuşturucu

kullanımı sonucunda yaklaşık 450.000 kişi hayatını kaybettiği; 2016 yılında ise 275 milyon insanın, esrar, amfetaminler, opioid ve kokain gibi yasadışı madde kullandığı ve bunun yıllık %5.6 yasadışı madde kullanımı yaygınlığına yol açtığı tahmin edilmektedir (WHO World Drug Report 2018).

## 2.7. İlaçlara Duyarlılık ve Davranışsal Duyarlılaşma

‘Sensitizasyon’ kelimesi bir dizi farklı ama ilgili etkileri kastetmek için kullanılır. Duyarlılık, duyarlılaşma, davranışsal duyarlılık ve ters tolerans eş anlamlıdır. Bu terim immunolojide, antijene tekrar tekrar maruz kalındığında gelişebilen reaksiyonu ifade ederken; benzer şekilde farmakolojide ise tekrarlanan ilaç uygulanması ya da geçmişte ilaca maruz kalanlarda aynı ilaca duyarlılık yönünden ilaç etkisinin artışı anlamına gelir. Örneğin amfetamin, kokain gibi ilaçlar psikomotor aktivasyon üretir. Bazı durumlarda, psikostimülan ilaçların yinelenen uygulamaları sonucu söz konusu ilaçların etkisinde progressive/ilerleyici bir artış ve daha fazla psikomotor aktivasyonla sonuçlanır. Ayrıca bir ilaca maruz kalma (örn. amfetamin); diğer ilaçların (örn. kokain, morfin) lokomotor aktive edici etkilerine karşı duyarlılık oluşturabilir. Buna cross-sensitizasyon (çapraz duyarlılaşma) denir. Bir ilaç birçok farklı etki üretebilir, duyarlılaşma, tolerans yada etkisiz olması ilacın uygulanma koşullarına da (devamlı ya da aralıklı enjeksiyon gibi) bağlıdır (Kalivas ve Barnes 1988; Stewart ve Badiani 1993).

Duyarlılık üzerine yapılan çalışmaların çoğu davranışsal ölçümleri içerir eğer ilacın davranışsal etkisi tekrarlanan ilaç uygulaması ile artarsa bu durum davranışsal duyarlılaşma olarak adlandırılır. İlaç uygulaması ile lokomotor aktivitedeki kademeli artış lokomotor duyarlılaşma olarak adlandırılır. Locomotor aktivite testinde iki ayağı üzerinde kalkmak/şaha kalkmak, baş hareketleri, kol bacak hareketleri, koklama, ağız hareketleri (ısıрма, yalama) vb. gibi parametreler ölçülür (Stolerman ve Price 2010).

## 2.8. Deneysel Davranış Modelleri

Son yirmi yılda, beyin fonksiyonlarının ve psikiyatrik bozuklukların nörobiyolojisinin aydınlatılmasında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu büyük bilgi kazanımına rağmen, yeni ve etkili tedavi gelişimi sınırlı kalmaktadır. Klinik gelişmeler sırasında prelinik olarak doğrulanmış birçok mekanizmanın başarısız olması, psikiyatrik araştırmalardaki hayvan modellerinin daha doğru sonuçlar verdiğine dair genel düşünceye yol açmıştır. Bir ilacın keyif verici etkilerini araştırma konusunda ilaç

bağımlılığının gelişim mekanizmalarını anlamak şarttır. Bununla beraber ilgili madde ve buna karşı terapötik hedeflere bağlı olarak hayvan modelinin seçimi değişir (Koob, Arends ve Le Moal, 2014). Hayvan modellerinin avantajı yaş, hayvanların ilaca maruz kalması ile maruz kalma süresi, doz, süre ve diğer deneysel değişkenlerin kontrolüdür. İnsanların madde bağımlılığında suistimale başlanması, devam edilmesi, nüks gibi durumların altında yatan nörobiyolojik süreçleri anlayabilmek için birçok hayvan davranış modelleri geliştirilmiştir. Bağımlılık hayvan modelleri, madde suistimali ve bağımlılığının döngüsünün farklı aşamalarını araştırmak için değerli bir yol sağlamış ve son yıllarda önemli ölçüde geliştirilmiştir.

Kötüye kullanılan ilaçlar sadece ödüllendirici değil aynı zamanda pekiştirici özelliğe de sahip olduğu için, denek ile ilaç eşleştirildiğinde bir davranış öğrenir (örn. pedala basma). Kendi kendine uygulama paradigmasında, hayvanın tek bir doz elde etmek için pedala basma istek düzeyi, pekiştirici özelliğinin kuvvetini yansıtır ve bu ilacın ödüllendirici özelliğinin bir ölçüsüdür. Bununla birlikte, bağımlılığın temel bileşenlerini modellemek mümkündür, örneğin davranışsal duyarlılaştırma ve koşullu yer tercihi gibi. Davranışsal duyarlılaştırma diğer bir adıyla lokomotor aktivite testinde hayvana aralıklı ilaç uygulanır ve lokomotor aktivitesinde bir artış gözlenir. Koşullu yer tercihi, ilacın alındığı kompartımanda hayvanın harcadığı zaman ölçülerek ilaçla ilişkili belirli bir ortamın tercihi test edilir. Davranış deneyleri bulguları, bağımlılık yapan ilaçların ödüllendirici ve pekiştirici özelliklerine karşı duyarlı olmaları bakımından ortaktır. Örneğin; uzun süreli kokain uygulamasının, sıçanlarda, insan bağımlılığına çok benzeyen davranışlara yol açtığı bilinmektedir. Bu tür “bağımlı fareler” kokain aramak, ve elektrikli ayak şoku gibi olumsuz uyaranlara rağmen kendi kendine kokain almak için çok istek gösterir. Bu bulgular bağımlılığın tür sınırlarına uymayan bir hastalık olduğunu göstermektedir.

### **2.8.1. Kendine Uygulama Modeli**

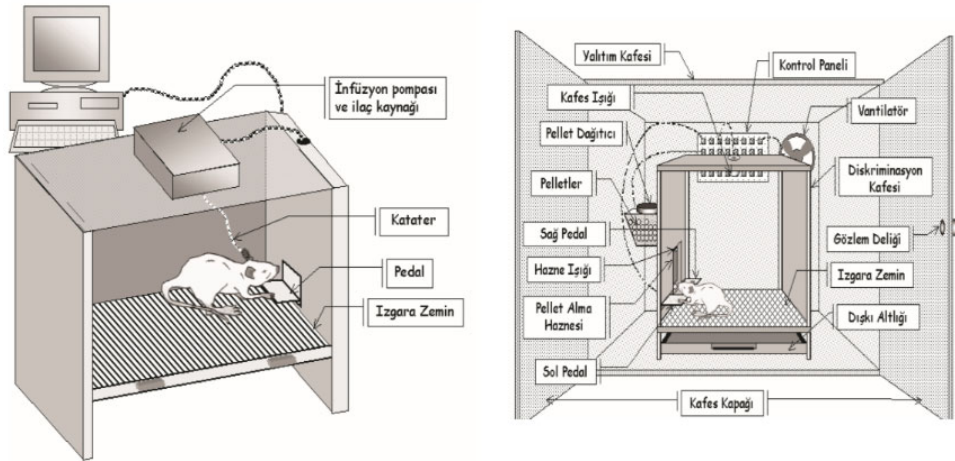
Genel olarak, insanlar için yüksek bağımlılık potansiyeli olan maddeler hayvanlar tarafından kendi kendine uygulanır, bununla birlikte bunu bazı ilaçlarda göstermek zor olmuştur. Hayvanın ilacı intravenöz ya da oral yolla almak için pedala bastığı ve serbest bırakılıp maddeye erişiminin kolay olduğu iki tip paradigma vardır.

Bu modelde hayvan bir pedala basarak ya da burnunu bir deliğe sokmak gibi işlemsel bir davranış göstererek maddeyi oral yada çoğunlukla intravenöz yolla elde

etmek için eğitilir (Moser ve ark. 2011). SA (kendine uygulama) paradigmasını kullanırken uygulanan maddenin dozu, infüzyon hızı, hayvanın cinsiyeti veya yaşı gibi göz önünde bulundurulması gereken farmakolojik ve çevresel faktörler vardır.

### 2.8.2. İntrakraniyel Kendi Kendine Stimülasyon (ICSS)

ICSS modeli, 1954'te Olds ve Milner tarafından tasarlanan ve beynin ödül sisteminin keşfedilmesine yol açan klasik deneylerle bağlantılıdır. Bu paradigmada, hayvanlar, beynin ödül sistemine ait alanlarına kısa elektrik darbelerini kendiliğinden uygulamalarına izin veren işlemsel bir yanıt gerçekleştirir (Koob ve ark. 2014; Negus ve Miller 2014). Hayvana ödüllendirici özelliği olan madde uygulandığında bu elektrik stimülasyonu uygulanır. (Negus ve Miller 2014). Stereotaktik cerrahi işlem ve her hayvan için uygun değeri tanımlamak için stimülasyon yoğunluğu manipüle edilmesi gerektiğinden karmaşık bir işlemdir.



**Şekil 2.9: ICSS ve Kendine Uygulama Modeli**

Kaynak: Uzbay 2009

### 2.8.3. Koşullanmış Yer Tercih (CPP) Testi

Pavlov koşullandırmasının bir türü olan koşullanmış yer tercihi testi (conditioned place preference – CPP) (Tzschentke 2007), maddelerin pozitif yada negatif (conditioned place aversion – koşullandırılmış yer kaçınması) pekiştirici özelliklerini araştırmak için kullanılır. Deney hayvanının farkedebileceği özelliklere sahip (duvar rengi, zemin dokusu gibi) birbirinden farklı iki bölüm ve deneyin aşamasına göre bu iki bölümü birbirinden ayırıp ve birleşmelerini sağlayan bir kapı içeren pleksiglastan yapılmış bir kutudur. Kutunun genişlik, uzunluk ve yükseklik



ölçüleri deney hayvanının türüne göre değişiklik gösterir. CPP prosedürü habitasyonla beraber 4 fazdan oluşur ve bu fazda deney ortamına alışması amaçlanır. Bunu 7 gün sonra takip eden faz ön testtir. Kutunun ortasındaki bölmeleri ayırmaya yarayan kapak açık halde iken deney hayvanları birer birer 15 dakika boyunca hangi bölmede ne kadar zaman geçirdiği ölçülüp hayvanların hangi bölmeyi seçip seçmediği tespit edilir. 3. faz



koşullama fazında, deney prosedürüne uygun ilaç ve salin uygulanır ve kapı kapalı biçimde bölümlerden birine hayvan koşullandırılır. Son olarak test fazında ise kapı açık halde iken bölümlerde geçirdikleri vakit hesaplanarak maddenin ödüllendirici etkisinin olup olmadığı yorumlanır.

**Şekil 2.10: CPP Deney Düzenegi**

Kaynak: Uskur ve ark. 2016

#### **2.8.4. Duyarlılaşma ve Lokomotor Aktivite Testi**

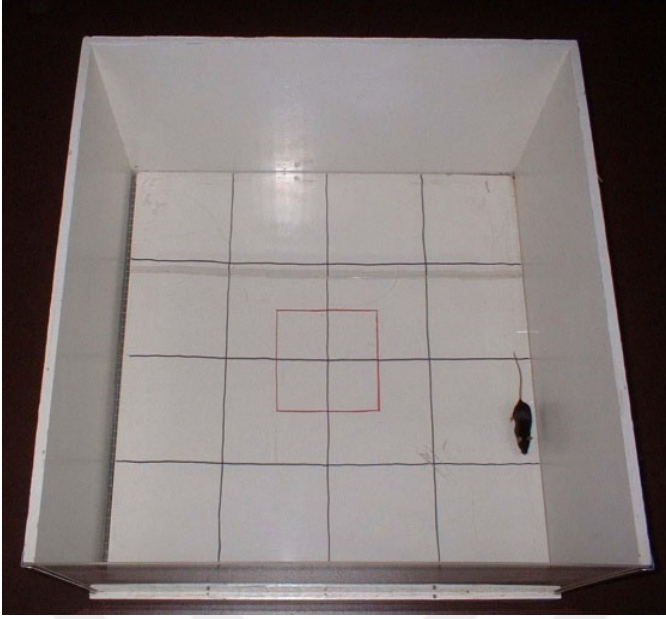
Calvin S. Hall tarafından geliştirilen açık alan testi son 40 yılda hayvanların davranışını ölçmek için kullanılan en yaygın yöntemlerden biridir. Genel lokomotor aktivite seviyelerini sistematik olarak değerlendirmesi, psikiyatrik, nörolojik, bazı nadir (rare/orphan) hastalıklar ve ağrı gibi alanlarda kullanılan deneysel bir testtir (Denenberg 1969; Hall ve Ballachey 1932; Stanford 2007; Crusio 2013). Alkol, nikotin, amfetamin ve kokain gibi maddeler rodentlerde aralıklı olarak ve yinelenen sabit dozlarda verildiklerinde lokomotor aktivitede giderek artan ölçüde artışlar gözlenir. Duyarlılık artması ve duyarlılaşma (sensitizasyon) olarak adlandırılan bu durum deney hayvanlarında gerek test edilmekte olan ilaç molekülünün lokomotor duyarlılaşma yapıp yapmadığının gerekse oluşan duyarlılaşmanın başka bağımlılık yapan maddelerinkine benzer olup olmadığının değerlendirilmesinde kullanılır. İlaçların lokomotor duyarlılaşma oluşturucu etkileri ile bağımlılık potansiyelleri arasında ilişki olduğu genellikle kabul edilmektedir (Kayaalp 2005).

**Tablo 2.6: Lokomotor Aktivite Açık Alan Testi Kullanım Alanları**

<b>Nöroloji</b>	<b>Psikiyatri</b>	<b>Nadir Görülen Hastalıklar (Rare/Orphan)</b>	<b>Ağrı</b>
Alzheimer	Otizm Spektrum Bozukluğu	Amyotrofik Lateral Skleroz	İnflamatuar Ağrı
Parkinson	Şizofreni	Huntington Hastalığı	Nöropatik Ağrı
Multipl Skleroz	Epilepsi	Duchenne Musküler Distrofi	Akut Ağrı
İnme ve İskemi	Depresyon	Rett Sendromu	Migren
Omurilik Yaralanması	Anksiyete	Omuriliğe Bağlı Kas Atrofisi	
Travmatik Beyin Hasarı	Madde Bağımlılığı		
Nöroenflamasyon			

Kaynak: <https://www.creative-biolabs.com/drug-discovery/therapeutics/open-field-test.htm>

Cihazın basitliği, uygulama kolaylığı, geniş araştırma alanı, açıkça tanımlanmış davranışların hızlı bir şekilde ölçülmesi ve ölçülen davranışların genetik, fizyolojik ve farmakolojik olarak manipüle edilebilmesi gibi özellikleri bilim insanlarının bu yöntemi seçmesinde etkilidir. Yöntemin keşfinin ilk yıllarında açık alan genellikle hayvanın kaçmasını önleyen çevre duvarlarla kare, dikdörtgen veya dairesel olabilen kapalı bir alan ve duvarlardan biri hayvanların aparatta görülebilmesi için berrak pleksiglastan yapılmıştı. Genellikle, alan bir ızgara ve kare geçişlerle işaretlenmiş, alanın merkezi diğer karelerden farklılaşması için farklı bir renkle işaretlenmiştir (Şekil 2.11). Geçilen kare sayısının ölçüleri manuel olarak ölçülürdü. Bilim ve teknolojinin ilerlemesiyle tavana sabitlenmiş otomatik kamera tabanlı bilgisayar izleme sistemiyle elde edilmeye başlanmış son zamanlarda ise deney hayvanlarının kafes içinde herhangi bir hareket yaptığında karşılıklı kızılötesi (IR) sensörleri arasındaki iletişimin kesilmesi ve deneğin yaptığı hareketin şekline göre bu kesintinin cihaza bağlı bir kaydedici tarafından aktivite olarak alınıp kaydedilmesi ve değerlendirme sürecini otomatikleştirmek için ilgili yazılımlar geliştirildi.



**Şekil 2.11: Açık Alan Testi**

*Kaynak: Olanrewaju 2015*



**Şekil 2.12: Deneyleri Gerçekleştirdiğimiz Lokomotor Aktivite Cihazı**

Suistimal edilen ilaçların motivasyonel ve öforizan özellikleri ile psikostimulan etkilerinin birbiriyle ilgili olduğu bilinmekte ve bu nedenle bağımlılığın incelenmesinde lokomotor aktivitede duyarlılaşma araştırılmaktadır. Bağımlılık yapan ilaçların tekrarlanan dozlarda uygulanması psikomotor aktivitelerinde artış ile sonuçlanır (Uzbay ve ark. 2009; Kayır ve Çelik 2004). Duyarlılaşma gelişmesi ilacın uygulanma yolu, sıklığı ve yeri, doz, deneklerin türü, bireysel farklılıklar gibi birçok faktörden etkilenen kompleks bir farmakolojik olgudur (Kayır ve Çelik 2003).

#### Davranışı Değerlendirme:

Genel olarak hayvanlar ilk kez açık alana yerleştirildiğinde, duvarların yakınında kalma eğilimindedir ve bu anksiyete ile ilişkilidir. Artan endişe, daha az hareket ve alanın duvarlarına yakın durma tercihine tigmotaksis denir (Crusio 2013; Ennaceur 2013). Orta alanda lokomosyonda artış ise keyif veya düşük kaygıya işaret eder.

- Line crossings - Hat geçişleri: Kemirgenin ızgara çizgilerini geçme sıklığı.
- Center square entries- Merkez kareye girişler: Dört pençenin tamamı ile kemirgenin merkez kareye girme sıklığı.
- Center square duration- Merkez karede kalma süresi: Merkez karede harcanan süre.
- Rearing- İki ayağı üzerinde kalkmak/şahlanmak: Altta yatan genetik ve sinirsel mekanizmalara sahip bir endişe ölçütü olabilir.
- Stretch attend postures- Germe duruşları: Kemirgenin başını ve omuzlarını uzatıp doğal duruşuna geri çekilmesi yüksek endişe düzeyini gösterir.
- Defecation and urination- Dışkılama ve idrara çıkma: Dışkılama ve idrara çıkma sıklığı tartışmalıdır. Bazı bilim adamları dışkılamadaki artışın artan endişe gösterdiğini belirtirken diğer bilim adamları bu durumun kaygı olarak kabul edilemeyeceğini iddia eder.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Deneysel Hayvanları ve Etik Koşullar

Çalışmada Üsküdar Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi (ÜSKÜDAB)'da üretilen 250-300 g ağırlığında 3-4 aylık erişkin Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar, 4 tanesi bir kafeste (n=8) olmak üzere, çalışma süresince yem ve su alımı serbest bırakıldı. Bu çalışma için Helsinki Bildirgesi ve Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün 1996 yılında yayınlamış olduğu kitaptaki etik kurallara uyulmuş olup, Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Ü.Ü-HADYEK)'nin 20.11.2017 tarihli toplantısında 2017-15 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

#### 3.2. Laboratuvar

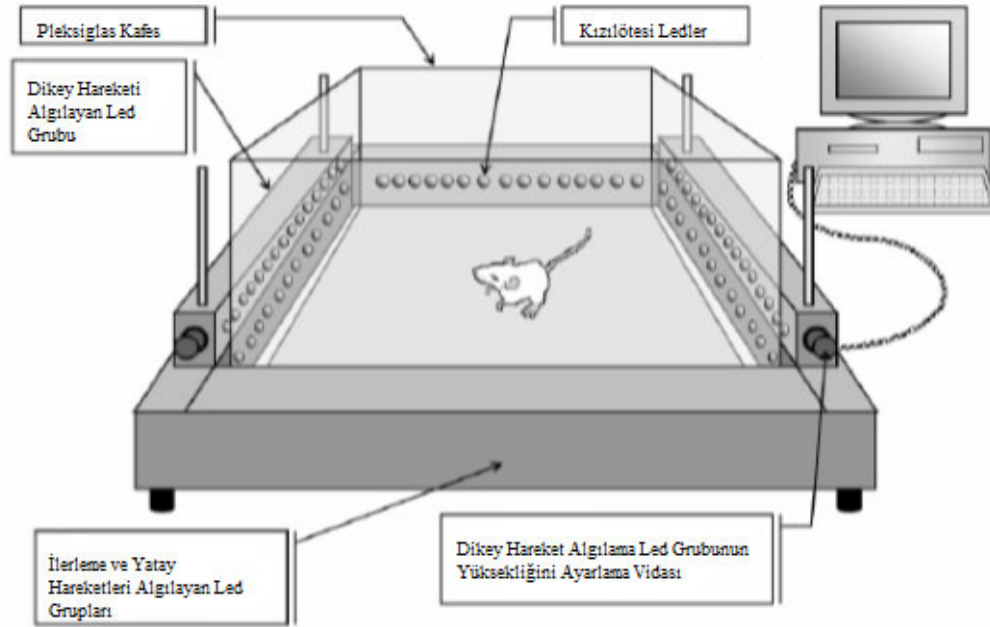
Çalışmalar İstanbul'da, Üsküdar Üniversitesi, Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (NPFUAM) Deneysel Araştırma Birimi (ÜSKÜDAB)'nde yürütüldü ve tamamlandı. Deneylerin gerçekleştirildiği NPFUAM Laboratuvarları 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyodunun sağlandığı (07:00-19:00, aydınlık), sıcaklığın  $22 \pm 3$  °C, bağıl nemin ise  $\%60 \pm 5$ 'te sabit tutulduğu, dış etkenlere karşı izole ve ilgili bakanlık izni ile akreditasyonu olan laboratuvarlardır. Deneyler aynı standartta, aydınlık periyotta, yapıldı. Hayvanların ortama ve kişiye alışması için 1 hafta önceden handling yapıldı.



Şekil 3.1: Deneysel Araştırma Birimi (ÜSKÜDAB)

### 3.3. Lokomotor Aktivite Cihazı

Lokomotor aktivite ölçümleri; her biri bağımsız havalandırma ve aydınlatma sistemine sahip ses yalıtımlı dolaplara yerleştirilmiş, 40x40x40 cm ölçülerinde, siyah zeminli ve şeffaf duvarlı pleksiglas kafesten oluşun; deney hayvanlarının kafes içinde herhangi bir hareket yaptığında karşılıklı IR sensörleri arasındaki iletişimin kesilmesi ve deneğin yaptığı hareketin şekline göre bu kesintinin cihaza bağlı bir kaydedici tarafından aktivite olarak alınıp kaydedilmesi ölçüm sistemine dayanan lokomotor aktivite açık alan hareket görüntüleme cihazında (MAY 9908 Model-Activity Monitoring System-Commat Ltd., TR) (Şekil 2.11) yapılmıştır. Lokomotor aktivite değerlendirmelerinde ilaçlar enjekte edildikten hemen sonra sıçanların hareketleri CCD kamera ile 30 dakika süre ile kaydedilmiş, bu görüntüler daha sonra videolu takip cihazı (Noldus, EthoVision v3.1, Hollanda) ile sayısallaştırılmış ve çeşitli değişkenler açısından analiz edilmiştir. Lokomotor aktivite değeri; yer değiştirme hareketi ambulator, yer değiştirme olmaksızın yapılan hareketler horizontal, ayağa dikilme hareketleri ise vertikal hareket olarak bu üç hareketin toplanması ile hesaplanmıştır.



**Şekil 3.2: Lokomotor Aktivite Cihazı**

Kaynak: Uzbay 2009

### 3.4. Kimyasallar ve Uygulamaları

Deksmetomidin, Meditera İthalat ve İhracat A.Ş.'den, propofol Fresenius Kabı İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.'nden, ketamin Erde Medikal'den L-NAME Sigma Chemical'dan (St. Louis, MO, USA) temin edildi. Bütün ilaçlar intraperitoneal enjeksiyon ile verilip , o günki deney grupları için her sabah taze olarak hazırlandı.

Kimyasallar	Çözündürme	Temin Yeri	Doz	Veriliş Yolu	Veriliş Süresi
<b>Ketamin</b>	SF	Erde Medikal	2.5 ve 5 mg/kg	İ.P.	1,3,5,7,9,11,13 ve 15. günlerde
<b>Propofol</b>	SF	Fresenius Kabı İlaç	20 ve 40 mg/kg	İ.P.	1,3,5,7,9,11,13 ve 15. günlerde
<b>Deks</b>	SF	Meditera	2.5,5,10 ve 20 µg/kg	İ.P.	1,3,5,7,9,11,13 ve 15. günlerde
<b>L-NAME</b>	SF	Sigma	mg/kg	İ.P.	1,3,5,7,9,11,13 ve 15. günlerde

**Tablo 3.1: Kimyasallar ve Uygulamaları**

### 3.5. Deney Gruplarının Oluşturulması

Deneyler 3 kısımdan oluşmaktadır; ilaçların sıçanlarda duyarlılaşma oluşturması, L-NAME'in lokomotor aktiviteye etkisinin olup olmadığı ve duyarlılaşma gelişen gruplarda etkin doz seçilerek propofol ve ketamin için L-NAME'in lokomotor aktivite duyarlılaşma üzerine etkisi ölçüldü. Deksmetomidin gruplarında ise herhangi bir duyarlılaşma izlenseydi nalokson ile deneylerin 3. kısmında gerçekleştirilecekti.

#### 1. Kısım: Propofol, Deksmetomidin ve Ketamin Duyarlılaşması

Propofolün 2 dozu (20 ve 40 mg/kg), deksmetomidinin 4 dozu (2.5, 5, 10 ve 20 µg/kg), ketaminin 2 dozu (2.5 ve 5 mg/kg), salin (%0.9 NaCL izotonik) de çözünerek 15 gün boyunca, iki günde bir ip olarak salin uygulamasından 30 dakika sonra verildi ve yapılan enjeksiyonlarının ardından her bir sıçanın 15 dakika lokomotor aktiviteleri ölçüldü. 15 günün sonunda duyarlılaşma oluşan gruplarda etkin doz seçilip deneyin 2. kısmına geçildi.

- Grup 1 - 8 erkek - 20 mg/kg propofol
- Grup 2 - 8 erkek - 40 mg/kg propofol
- Grup 3 - 8 erkek - 2.5 µg/kg deksmedetomidin
- Grup 4 - 8 erkek - 5 µg/kg deksmedetomidin
- Grup 5 - 8 erkek - 10 µg/kg deksmedetomidin
- Grup 6 - 8 erkek - 20 µg/kg deksmedetomidin
- Grup 7 - 8 erkek - 2.5 mg/kg ketamin
- Grup 8 - 8 erkek - 5 mg/kg ketamin
- Grup 9 ( kontrol ) 8 erkek - saline

## 2. Kısım: L-NAME'in Lokomotor Aktivite Üzerine Etkisi

L-NAME'in 2 dozu (30 ve 60 mg/kg), salin (%0.9 NaCL izotonik)'de çözünerek 15 gün boyunca, iki günde bir intraperitoneal olarak önce salin 30 dakika sonra L-NAME verildi ve yapılan enjeksiyonların ardından her bir sıçanın 15 dakika lokomotor aktiviteleri ölçüldü. 15 günün sonunda duyarlılaşma oluşmadığı görüldü ve deneyin son kısmına geçildi.

Grup 1 - 8 erkek - 30 mg/kg L-NAME

Grup 2 - 8 erkek - 60 mg/kg L-NAME

## 3. Kısım: Gelişen Duyarlılaşmalara L-NAME Etkisi

Propofolün etkin dozu (40 mg/kg) ve ketaminin etkin dozu (5 mg/kg), uygulanmadan 30 dakika önce daha önceki deneylerde kullanılmış olan 2 dozu 30 ve 60 mg/kg dozlarında L-NAME (15 gün iki günde bir intraperitoneal) uygulandı ve 15 dakika lokomotor aktivite ölçüldü.

Grup 1 – 8 erkek - 30 mg/kg L-NAME + etkin doz propofol

Grup 2 – 8 erkek - 60 mg/kg L-NAME + etkin doz propofol

Grup 3 – 8 erkek - 30 mg/kg L-NAME + etkin doz ketamin

Grup 4 – 8 erkek - 60 mg/kg L-NAME + etkin doz ketamin



### 3.6. İstatiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için Graphpad Prism v5 bilgisayar istatistik programı kullanılmıştır. Lokomotor aktivite değeri olarak horizontal, ambulatuar ve vertikal aktivitelerin toplamı kullanıldı. Veriler 15 dakikalık toplam lokomotor aktivite için ortalama  $\pm$  standart hata şeklinde ifade edildi.

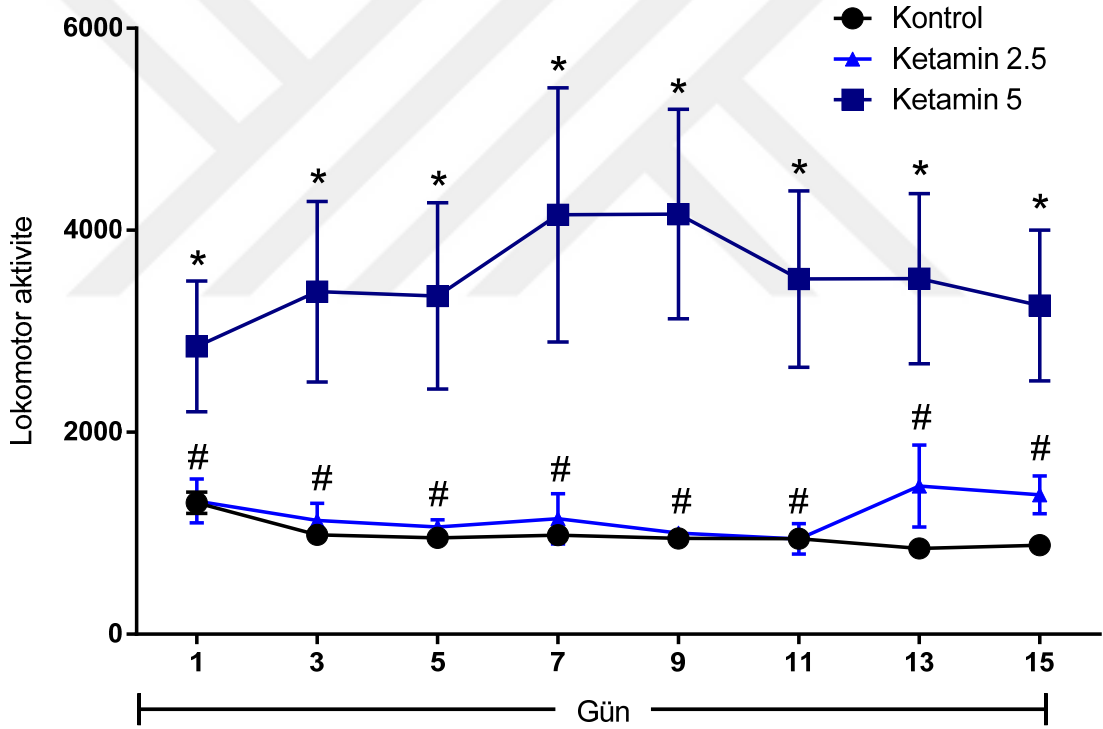
Ketamin, propofol, deksmedetomidin, L-NAME, L-NAME+ketamin, L-NAME+propofol kombinasyonlarının sıçanlarda lokomotor aktivitelerinin analizlerinde veriler çift yönlü varyans (ANOVA) kullanılarak analiz edildi, ardından post-hoc Bonferoni testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p < 0.05$  kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Ketamin'in Lokomotor Aktivite Testinde Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine Etkileri

Horizontal, vertikal ve ambulatuvar aktiviteleri olmak üzere toplam lokomotor aktivite dikkate alındığında salin grubunda herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Ketamin'in 2.5 mg/kg dozunda da anlamlı bir değişiklik gözlenmezken 5 mg/kg dozu uygulanan grupta 2.5 mg/kg dozu uygulanan gruptan farklı olarak salin grubuna göre lokomotor aktivite üzerinde belirgin bir duyarlılaşma geliştiği görüldü. [F (14,98)= 2,691; p=0,0022]. Ketaminin toplam lokomotor aktivite üzerindeki etkileri Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1: 2.5 ve 5 mg/kg Ketamin'in LA Üzerine Etkisi

\* Ketamin 5 mg/kg p<0.01 kontrol grubuna göre anlamlı

# Ketamin 2.5 mg/kg p<0.01 \* Ketamin 5 mg/kg grubuna göre anlamlı

Bonferroni testi; n:8 her grup için

**Tablo 4.1: Ketamin 2.5 Mg/Kg Ve Ketamin 5 Mg/Kg Dozları Uygulanan Grupların Günlere Göre Lokomotor Aktivite Değerleri Ortalamaları**

Günler	Kontrol	Ketamin 2.5 mg/kg	Ketamin 5 mg/kg
1. Gün	1301,914	1320,51	2848,896
3. Gün	984,623	1126,336	3390,91
5. Gün	954,172	1061,552	3349,226
7. Gün	980,438	1143,09	4152,566
9. Gün	948,088	1002,161	4160,046
11. Gün	946,03	944,072	3516,641
13. Gün	849,95	1468,047	3519,76
15. Gün	881,885	1380,897	3254,655

Tablo 4.1’de kontrol, ketamin 2.5 mg/kg ve ketamin 5 mg/kg dozları uygulanan grupların günlere göre lokomotor aktivite değerleri ortalamaları gösterilmiştir.

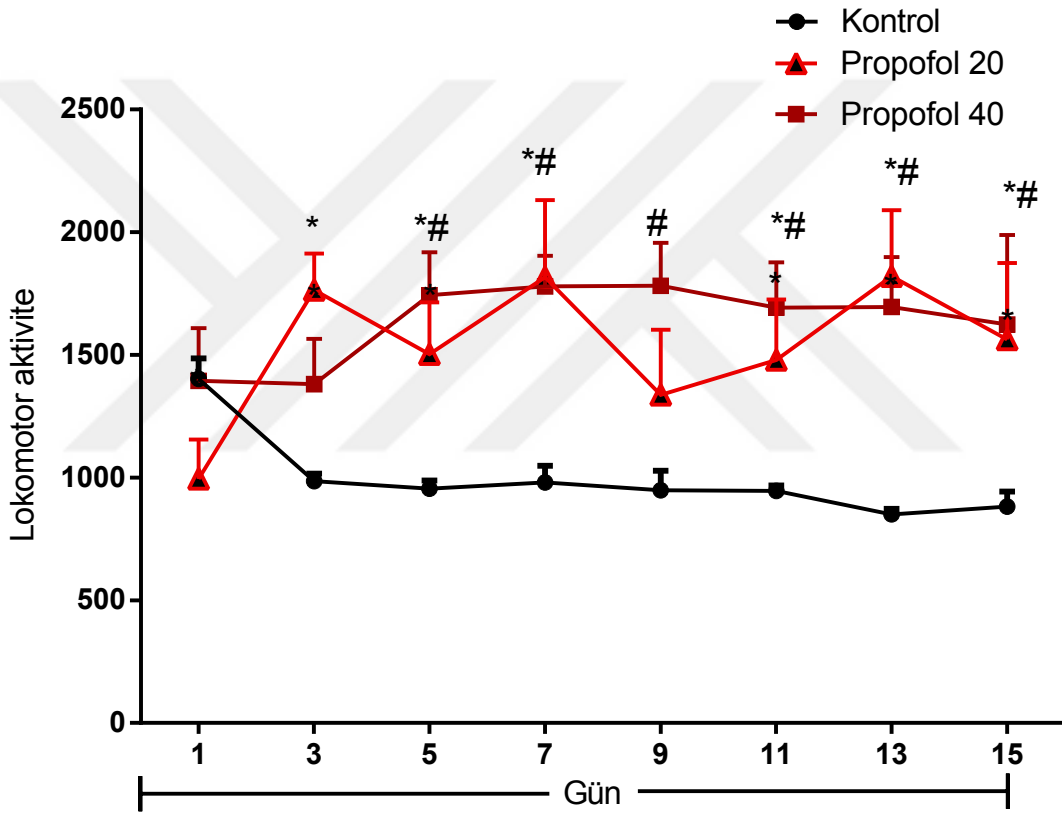
**Tablo 4.2: Kontrol ile Ketamin Grupları LA Sonuçları ve İstatistiksel Analizi**

Grup	N	M	F	P
<b>Kontrol</b>	8	980,887		
<b>Ketamin 2.5 mg/kg</b>	8	1180,833	F (14, 98) = 2,691	0,0022
<b>Ketamin 5 mg/kg</b>	8	3524,088		

Yukarıdaki tablo LA sonuçlarına göre yapılmış istatistiksel analizleri göstermektedir.

#### 4.2. Propofül'ün Lokomotor Aktivite Testinde Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine Etkileri

Horizontal, vertikal ve ambulatuvar aktiviteleri olmak üzere toplam lokomotor aktivite dikkate alındığında salin grubuna göre propofol 20 mg/kg dozunda duyarlılaşma geliştiği, propofol 40 mg/kg dozunda 5. günden itibaren duyarlılaşma geliştiği tespit edildi. [F(14, 98= 2,548; P=0,0037)].



şekil 4.2: 20 ve 40 mg/kg Propofol'ün LA Üzerine Etkisi

\* Propofol 20 mg/kg  $p < 0.01$  kontrole grubuna göre anlamlı

# Propofol 40 mg/kg  $p < 0.01$  kontrol grubuna göre anlamlı

Bonferroni testi; n:8 her grup için

**Tablo 4.3: Kontrol, Propofol 20 Mg/Kg Ve Propofol 40 Mg/Kg Dozları Uygulanan Grupların Günlere Göre Lokomotor Aktivite Değerleri Ortalamaları**

Günler	Kontrol	Propofol 20 mg/kg	Propofol 40 mg/kg
1. Gün	1301,914	994,475	1393,527
3. Gün	984,623	1764,631	1380,152
5. Gün	954,172	1502,301	1742,424
7. Gün	980,438	1816,498	1778,946
9. Gün	948,088	1336,34	1781,129
11. Gün	946,03	1479,33	1692,743
13. Gün	849,95	1820,585	1694,907
15. Gün	881,885	1562,956	1623,825

Tablo 4.3’de kontrol, propofol 20 mg/kg ve propofol 40 mg/kg dozları uygulanan grupların günlere göre lokomotor aktivite değerleri ortalamaları gösterilmiştir.

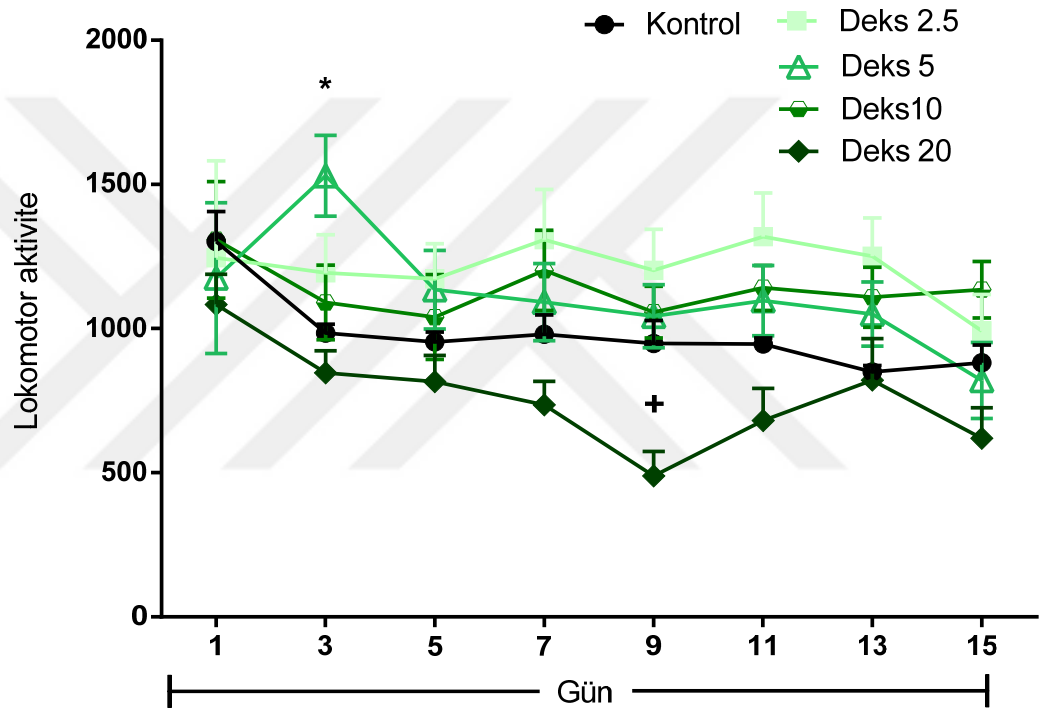
**Tablo 4.4: Kontrol ile Propofol Grupları LA Sonuçları ve İstatistiksel Analizi**

Grup	N	M	F	P
Kontrol	8	980,887		
Propofol 20 mg/kg	8	1534,64	F (14, 98) = 2,548	0,0037
Propofol 40 mg/kg	8	1635,957		

Yukarıdaki tablo LA sonuçlarına göre yapılmış istatistiksel analizleri göstermektedir.

### 4.3. Deksmetomidin'in Lokomotor Aktivite Testinde Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine Etkileri

Toplam lokomotor aktivite göz önüne alındığında deksetomidinin dört dozunda da sıçanlarda lokomotor aktivite duyarlılaşması gelişmesi üzere anlamlı ölçüde herhangi bir stimulan yada depresan etki göstermediği bulguları. Sadece 5 µg/kg dozunda 3.günde bir artış gözlemlendi ancak bu duyarlılaşma geliştiği anlamına gelmemektedir. [F(28,196) = 1.153 p= 0,2818].



Şekil 4.3: 2.5, 5, 10 ve 20 µg/kg Deksetomidin'in LA Üzerine Etkisi

\* Deks 5 µg/kg p<0.01 kontrole grubuna göre anlamlı

+ Deks 20 µg/kg p<0.01 kontrole grubuna göre anlamlı

Bonferroni testi; n:8 her grup için

**Tablo 4.5: Kontrol, Deks 2.5, 5, 10 Ve 20µg/Kg Dozlari Uygulanan Gruplarin Günlere Göre Lokomotor Aktivite Değerleri Ortalamaları**

Ortalama	Kontrol	Deks 2.5	Deks 5	Deks 10	Deks 20
1. Gün	1301,914	1245,601	1175,531	1308,181	1083,536
3. Gün	984,623	1193,57	1530,12	1090,446	846,876
5. Gün	954,172	1172,167	1135,128	1040,031	815,365
7. Gün	980,438	1308,881	1091,781	1202,041	735,29
9. Gün	948,088	1201,843	1043,33	1056,99	488,447
11. Gün	946,03	1319,379	1097,335	1141,242	681,071
13. Gün	849,95	1250,985	1050,295	1108,89	820,941
15. Gün	881,885	992,115	820,1788	1135,106	618,982

Tablo 4.5’de kontrol, deks 2.5, 5, 10 ve 20µg/kg dozları uygulanan grupların 1. günden 15. güne kadar lokomotor aktivite değerlerinin ortalamaları verilmiştir.

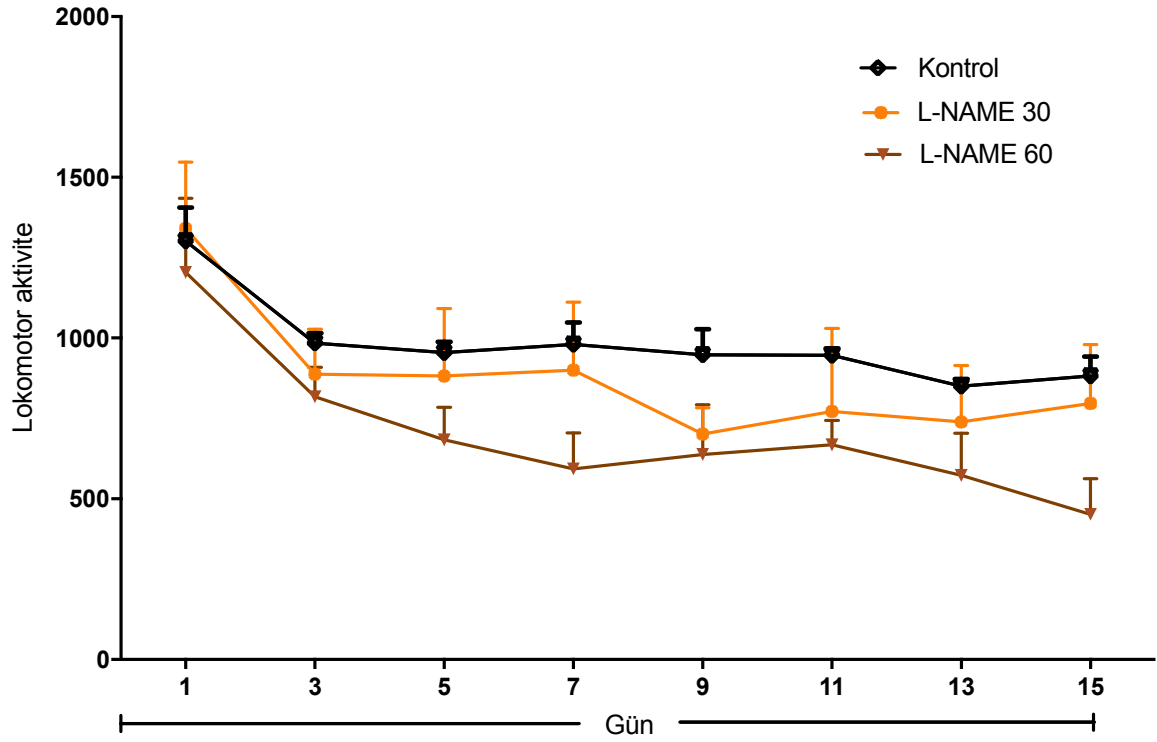
**Tablo 4.6: Kontrol ile Deksmetomidin Grupları LA Sonuçları ve İstatistiksel Analizi**

Grup	N	M	F	P
<b>Kontrol</b>	8	980,887		
<b>Deks 2.5 µg/kg</b>	8	1210,568	F (28.196) = 1.153	p= 0,2818
<b>Deks 5 µg/kg</b>	8	1117,962		
<b>Deks 10 µg/kg</b>	8	1135.366		
<b>Deks 20 µg/kg</b>	8	761,313		

Yukarıdaki tablo LA sonuçlarına göre yapılmış istatistiksel analizleri göstermektedir.

#### 4.4. L-NAME'in Lokomotor Aktivite Testinde Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine Etkileri

L-NAME'in 30 mg/kg ve 60 mg/kg olan iki dozunda da toplam lokomotor aktivite göz önüne alındığında sıçanlarda lokomotor aktivite duyarlılaşması gelişmesi üzere anlamlı ölçüde herhangi bir stimülan yada depresan etki göstermediği görüldü. [F(14,152) = 0.2734; p> 0,5]



Şekil 4.4: 30 ve 60 mg/kg L-NAME'in LA Üzerine Etkisi



**Tablo 4.7: Kontrol, L-NAME 30 Ve 60 Mg/Kg Dozları Uygulanan Grupların Günlere Göre Lokomotor Aktivite Değerleri Ortalamaları**

Ortalama	Kontrol	L-NAME 30 mg/kg	L-NAME 60 mg/kg
1. Gün	1301,914	1340,032	1204,012
3. Gün	984,623	887,77	817,684
5. Gün	954,172	881,487	683,225
7. Gün	980,438	900,382	593,045
9. Gün	948,088	701,617	638,131
11. Gün	946,03	771,311	667,577
13. Gün	849,95	738,974	572,65
15. Gün	881,885	796,875	451,198

Tablo 4.7’de kontrol, L-NAME 30 ve 60 mg/kg dozları uygulanan grupların günlere göre lokomotor aktivite değerleri ortalamaları gösterilmiştir.

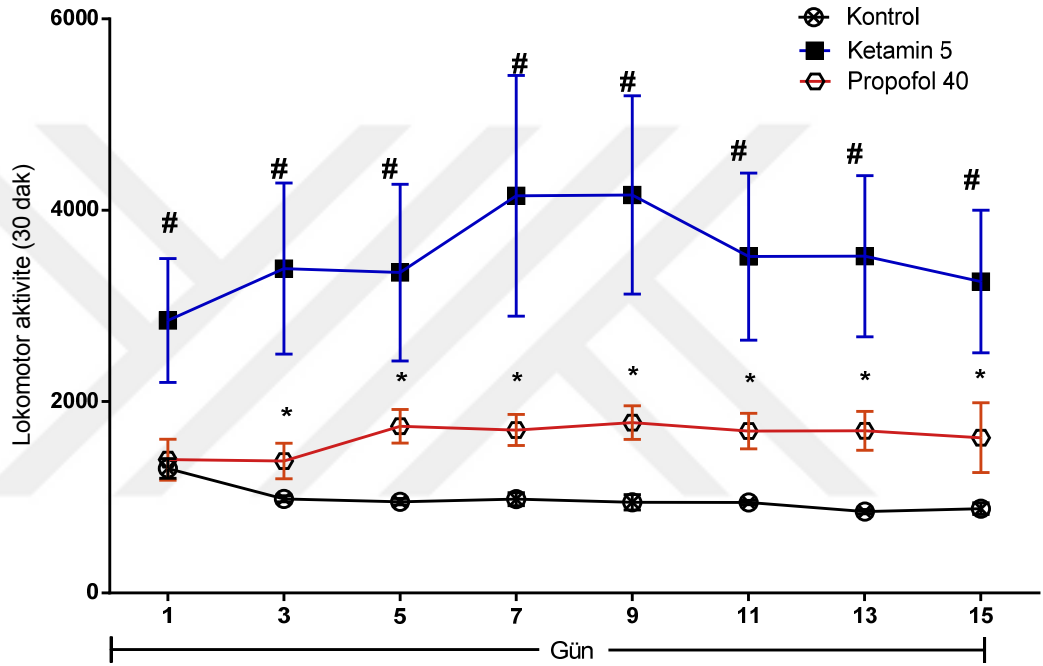
**Tablo 4.8: Kontrol ile L-NAME Grupları LA Sonuçları ve İstatistiksel Analizi**

Grup	N	M	F	P
Kontrol	8	980,887		
L-NAME 30 mg/kg	8	877,306	F(14, 152) = 0.2734	P> 0,5
L-NAME 60 mg/kg	8	703,440		

Yukarıdaki tablo LA sonuçlarına göre yapılmış istatistiksel analizleri göstermektedir.

#### 4.5. Ketamin İle Propofol'ün Lokomotor Aktivite Testinde Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Ketamin (5 mg/kg) ile propofol (40 mg/kg) gruplarını karşılaştırdığımızda ketamin grubunda daha yüksek lokomotor aktivite duyarlılaşması olduğu gözlemlendi .  
[F(14, 98)= 2.012; P=0,0242]



şekil 4.5: 5 mg/kg Ketamin ve 40 mg/kg Propofolün LA Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

# Ketamin 5 mg/kg p<0.01 kontrol grubuna göre anlamlı

\*Propofol 40 mg/kg p<0.01 Ketamin 5 mg/kg grubuna göre anlamlı

Bonferroni testi; n:8 her grup için

**Tablo 4.9: Kontrol, Ketamin 5 Mg/Kg Ve Propofol 60 Mg/Kg Dozları Uygulanan Grupların Günlere Göre Lokomotor Aktivite Değerleri Ortalamaları**

Ortalama	Kontrol	Ketamin 5 mg/kg	Propofol 40 mg/kg
1. Gün	1301,914	2848,896	1393,527
3. Gün	984,623	3390,91	1380,152
5. Gün	954,172	3349,226	1742,424
7. Gün	980,438	4152,566	1778,946
9. Gün	948,088	4160,046	1781,129
11. Gün	946,03	3516,641	1692,743
13. Gün	849,95	3519,76	1694,907
15. Gün	881,885	3254,655	1623,825

Tablo 4.9’da kontrol, ketamin 5 mg/kg ve propofol 60 mg/kg dozları uygulanan grupların günlere göre lokomotor aktivite değerleri ortalamaları gösterilmiştir.

**Tablo 4.10: Kontrol, Ketamin ile Propofol Grupları LA Sonuçları ve İstatistiksel Analizi**

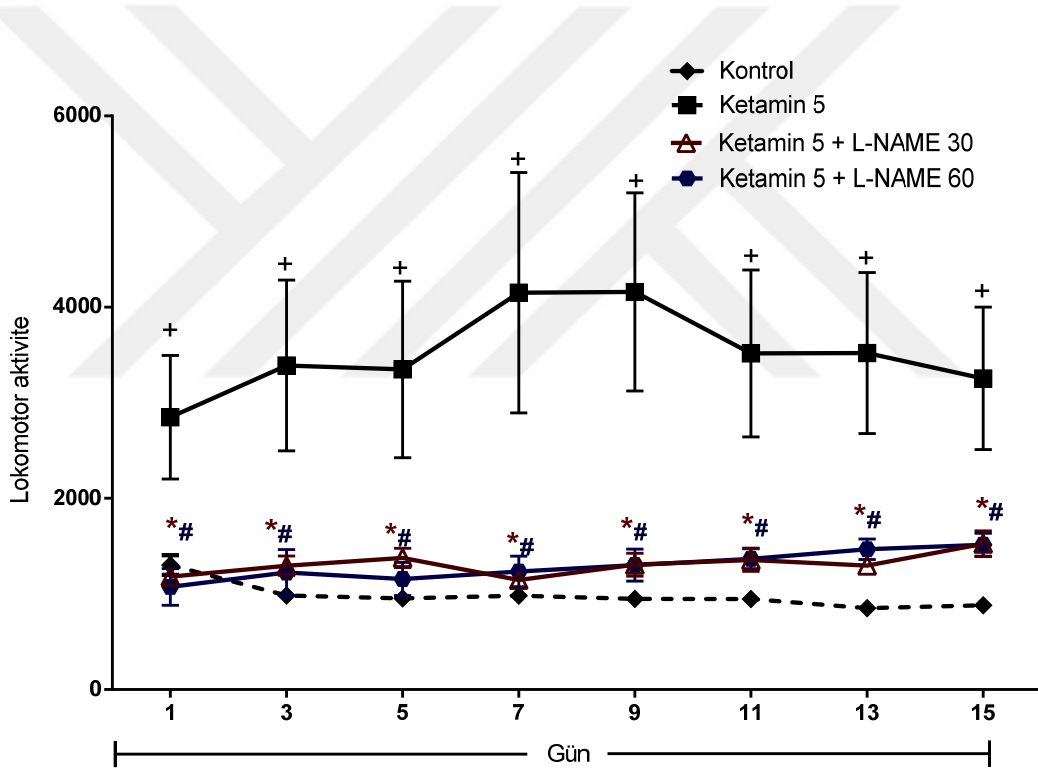
Grup	N	M	F	P
<b>Kontrol</b>	8	980,887		
<b>Ketamin 5 mg/kg</b>	8	3524,088	F (14, 98) = 2.012	P= 0,0242
<b>Propofol 40 mg/kg</b>	8	1635,957		

Yukarıdaki tablo LA sonuçlarına göre yapılmış istatistiksel analizleri göstermektedir.

#### 4.6. Ketamin İle Lokomotor Aktivite Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine

##### L-NAME'in Etkisi

Ketamine duyarlı hale getirilen sıçanlara uygulanacak L-NAME dozu öncesinde yapılmış çalışmalar neticesinde 30 ve 60 mg/kg olarak belirlenmiştir. Kombin gruplarına 15 gün boyunca birer gün arayla L- NAME 30 veya L- NAME 60 mg/kg 30 dakika sonra Ketamin 5 mg/kg uygulandı ve lokomotor aktivite ölçümleri yapıldı. L- NAME'in uygulanması ketamine bağlı gelişen lokomotor duyarlılaşmayı önlediği istatistiksel olarak anlamlı bulundu [ $F(21, 147) = 2,427; P = 0,0011$ ].



Şekil 4.6: 5 mg/kg Ketamin'in Lokomotor Aktivite Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine

##### L-NAME'in Etkisi

+ Ketamin 5 mg/kg  $p < 0.01$  kontrol grubuna göre anlamlı

\* Ketamin + L-NAME 30 mg/kg  $p < 0.01$  Ketamin 5 mg/kg grubuna göre anlamlı

# Ketamin + L-NAME 60 mg/kg  $p < 0.01$  Ketamin 5 mg/kg grubuna göre anlamlı

Bonferroni testi; n:8 her grup için

**Tablo 4.11: Kontrol, Ketamin 5 Mg/Kg Ve Ketamin 5 Mg/Kg + L- NAME 30 Mg/Kg Ve Ketamin 5 Mg/Kg + L- NAME 60 Mg/Kg Dozları Uygulanan Grupların Günlere Göre Lokomotor Aktivite Değerleri Ortalamaları**

Ortalama	Kontrol	Ketamin 5	Ketamin 5 + L-NAME 30	Ketamin 5 + L-NAME 60
1. Gün	1301,914	2848,896	1181,305	1072,828
3. Gün	984,623	3390,91	1295,313	1224,6
5. Gün	954,172	3349,226	1378,326	1155,85
7. Gün	980,438	4152,566	1146,119	1235,196
9. Gün	948,088	4160,046	1306,402	1301,966
11. Gün	946,03	3516,641	1354,821	1367,353
13. Gün	849,95	3519,76	1297,894	1468,075
15. Gün	881,885	3254,655	1524,864	1514,779

Tablo 4.11’de kontrol, ketamin 5 mg/kg ve ketamin 5 mg/kg + L- NAME 30 mg/kg ve ketamin 5 mg/kg + L- NAME 60 mg/kg dozları uygulanan grupların günlere göre lokomotor aktivite değerleri ortalamaları gösterilmiştir.

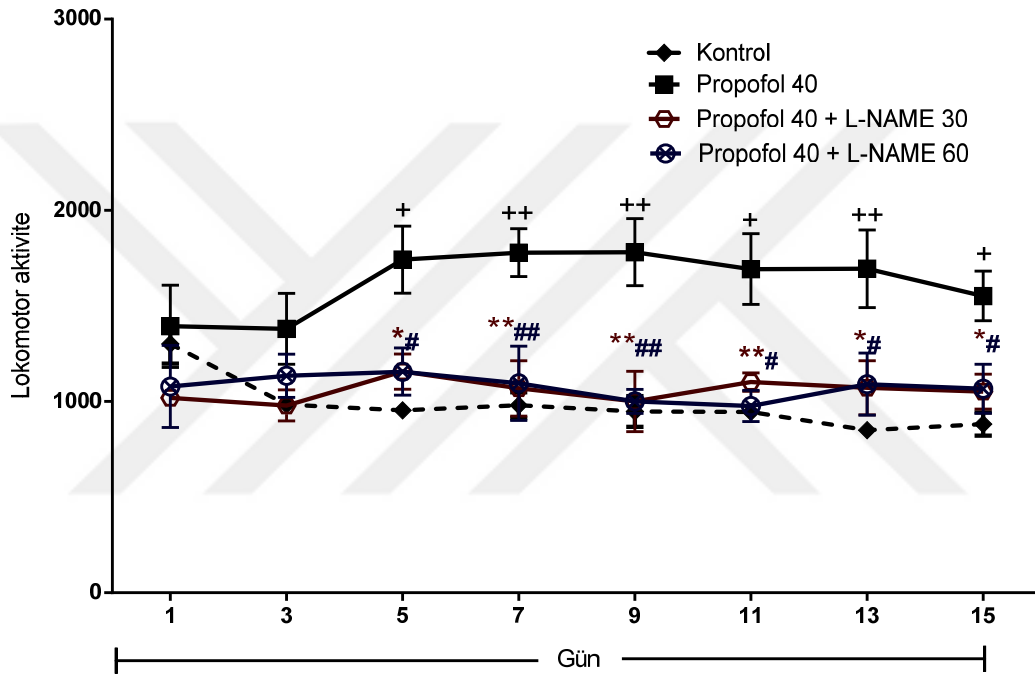
**Tablo 4.12: Kontrol, Ketamin ile Ketamin+L-NAME Grupları LA Sonuçları ve İstatistiksel Analizi**

Grup	N	M	F	P
<b>Kontrol</b>	8	980,8879		
<b>Ketamin 5 mg/kg</b>	8	3524,088		
<b>Ketamin 5 + L-NAME 30</b>	8	1310,631	F (21, 147) = 2,427	P = 0,0011
<b>Ketamin 5 + L-NAME 60</b>	8	1292,581		

Yukarıdaki tablo LA sonuçlarına göre yapılmış istatistiksel analizleri göstermektedir.

#### 4.7. Propofol İle Lokomotor Aktivite Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine L-NAME'in Etkisi

L-NAME+Propofol kombin gruplarına da 15 gün boyunca birer gün arayla Propofol 40 mg/kg uygulamadan 30 dakika önce L- NAME 30 veya L- NAME 60 uygulandı ve ardından lokomotor aktivite ölçümü yapıldı. L-NAME'in propofol ile lokomotor duyarlılaşma gelişmesini anlamlı olarak önlediği görüldü [F(21, 147) = 1,191; P = 0,2673].



Şekil 4.7: 40 mg/kg Propofolün Lokomotor Aktivite Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine L-NAME'in Etkisi

+ Propofol 40 mg/kg p<0.05 kontrol grubuna göre anlamlı

++ Propofol 40 mg/kg p<0.01 kontrol grubuna göre anlamlı

\* Propofol 40 + L-NAME 30 mg/kg p<0.05 Propofol 40 mg/kg grubuna göre anlamlı

\*\* Propofol 40 + L-NAME 60 mg/kg p<0.01 Propofol 40 mg/kg grubuna göre anlamlı

# Propofol 40 + L-NAME 30 mg/kg p<0.05 Propofol 40 mg/kg grubuna göre anlamlı

## Propofol 40 + L-NAME 60 mg/kg p<0.01 Propofol 40 mg/kg grubuna göre anlamlı

Bonferroni testi; n:8 her grup için

**Tablo 4.13: Kontrol, Propofol 40 Mg/Kg Ve Propofol 40 Mg/Kg + L- NAME 30 Mg/Kg Ve Propofol 40 Mg/Kg + L- NAME 60 Mg/Kg Dozları Günlere Göre Lokomotor Aktivite Değerleri Ortalamaları**

Ortalama	Kontrol	Propofol 40	Propofol 40 + L-NAME 30	Propofol 40 + L-NAME 60
1. Gün	1301,914	1393,527	1018,87	1078,876
3. Gün	984,623	1380,152	979,9171	1134,203
5. Gün	954,172	1742,424	1156,836	1156,624
7. Gün	980,438	1778,946	1069,133	1095,656
9. Gün	948,088	1781,129	1000,51	1000,295
11. Gün	946,03	1692,743	1101,57	976,986
13. Gün	849,95	1694,907	1071,801	1090,95
15. Gün	881,885	1623,825	1051,436	1067,226

Tablo 4.13’de kontrol, propofol 40 mg/kg ve propofol 40 mg/kg + L- NAME 30 mg/kg ve propofol 40 mg/kg + L- NAME 60 mg/kg dozları uygulanan grupların günlere göre lokomotor aktivite değerleri ortalamaları gösterilmiştir.

**Tablo 4.14: Kontrol, Propofol ile Propofol +L-NAME Grupları LA Sonuçları ve İstatistiksel Analizi**

Grup	N	M	F	P
<b>Kontrol</b>	8	980,887		
<b>Propofol 40 mg/kg</b>	8	1627,036	F(21, 147)	0,2673
<b>Propofol 40+ L-NAME 30</b>	8	1056,259	= 1,191	
<b>Propofol 40 + L-NAME 60</b>	8	1075,102		

Yukarıdaki tablo LA sonuçlarına göre yapılmış istatistiksel analizleri göstermektedir.

## 5. TARTIŞMA

Karmaşık ve kronik bir beyin hastalığı olan madde suistimali ve bağımlılığı dünyada önemli bir psikososyal sorundur. Alkol, tütün, esrar gibi suistimal edilen maddelere ek olarak beşeri ve veteriner hekimlikte sıklıkla kullanılan ilaçların da kötüye kullanımı önemli düzeydedir. Doktor, hemşire, veteriner hekim gibi sağlık çalışanları meslekleri sayesinde morfin, propofol, ketamin, deksmedetomidin vb. ilaçlara ulaşmaları kolaydır (Evren ve ark. 2002). Sağlık çalışanlarının çalışma koşulları, iş ile ilgili stres ve ilaçlara kolay erişim gibi nedenler madde kullanımı ile ilişkili olup (Bekar 2014) morfin, hidromorfon hidroklorid, amfetaminler, alkol, benzodiyazepinler (xanax, diazem, dormicum vb), propofol (diprivan vb), metilfenidat (ritalin, concerta) meperidin hidroklorid (dolantin, aldolan vb) sağlık çalışanları arasında sık suistimal edilen maddelerdir (Akdarvar ve ark. 2002). Çalışmamızda kullandığımız propofol, ketamin, deksmedetomidin gerek preanestezi medikasyonda sık kullanımları gerekse sağlık çalışanları arasında suistimal edilme potansiyeli yüksek olduğu için araştırılması önemlidir. Madde bağımlılığı çalışmalarında nörotransmitter tayini, bazı beyin bölgelerinde morfolojik ve histolojik incelemeler, pozitif pekiştirici saptanması, maddelerin diskriminatif etkilerinin değerlendirilmesi, yoksunluk sendromu belirtilerinin değerlendirilmesi gibi birçok yöntem vardır. Lokomotor aktivite testi ile rodentlerde bağımlılık yapıcı psikostimulan maddelerin motor aktivite üzerine etkileri ve bu etkilere duyarlılaşma gelişmesi araştırılır. Duyarlılaşma kavramı bir maddenin subefektif dozunun tekrarlayan kullanımı ile lokomotor aktivitede her seferinde giderek artan bir stimülasyon görülmesi olarak ifade edilir. İlaçların lokomotor duyarlılaşma oluşturucu etkileri ile bağımlılık oluşturma potansiyelleri arasında bir ilişki bulunduğu kabul edilir.

Bu çalışmada, propofol, ketamin, deksmedetomidinin sıçanlarda duyarlılaşma gelişmesi ve L-NAME'in bunun üzerine etkilerini açık alan lokomotor aktivite testi ile araştırdık. Deneylerimizde öncelikle 15 gün boyunca iki günde bir kez uygulanan ketamin, propofol ve deksmedetomidin'in çeşitli dozlarının sıçanlarda duyarlılaşma gelişmesi incelendi. Buna ilaveten duyarlılaşma gelişen gruplarda L-NAME'in duyarlılaşma gelişmesi üzerine etkisine bakıldı. Propofol ve L-NAME dozu için önceki lokomotor aktivite çalışmalarımızda kullanılan dozlar seçildi (Tezcan ve ark. 2015).



Deksmedetomidinin dozu için daha önceden lokomotor aktivite ile test edilmediği için önceki davranış çalışmalarımızdan CPP deneylerinde araştırdığımız dozlar kullanıldı (Uskur ve ark. 2015). Ketaminin dozu için ise literatürde yer alan benzer çalışmalarda kullanılan dozlar seçildi (Strong ve ark 2017, Schoepfer ve ark. 2017).

İlk gün deney hayvanlarının tartımı, işaretlenmesi, doz hesaplanması işlemlerinden sonra salin, ketamin, propofol, deksmedetomidin ve L-NAME 15 gün boyunca 2 günde 1 ip enjeksiyonu uygulandı, lokomotor aktivite cihazında duyarlılaşma gelişmesi ölçüldü. Locomotor aktivite testi deneylerinde elde edilen bulgulara göre, ketamin (5 mg/kg) ve propofolün (20 ve 40 mg/kg) duyarlılaşma oluşturduğu, L-NAME'in her iki dozunun, deksmedetomidinin dört dozunun da duyarlılaşma geliştirmedeği ve L-NAME'in ketamin (5 mg/kg) ve propofol (40 mg/kg) gruplarında duyarlılaşma gelişmesini önlediği görüldü.

Deneylerimizde kullandığımız ilaçlardan biri olan NMDA reseptör blokleri, ketaminin literatürde subanestezik dozlarının hızlı ve sürdürülebilir antidepresan etkisi olduğu gösterilmekle (Lin ve ark. 2016) birlikte sistimal edilen ilaçlardan biri olduğu için birçok bağımlılık ve deneysel davranış model çalışmaları bulunmaktadır. Strong ve arkadaşları ketaminin lokomotor aktivatör etkilerine ve ödüllendirme özelliklerine karşı davranışsal duyarlılığını değerlendirmek için CPP ve lokomotor aktivite testi ile incelemiş ve elde edilen sonuçlara göre, ne erkek ne de dişide CPP gelişmezken, 5 mg/kg uygulanan erkeklerin ve 2.5 ve 5 mg/kg uygulanan dişilerin davranışsal olarak duyarlı olduğunu göstermişlerdir (Strong ve ark. 2017). Başka bir çalışmada erkek sıçanlarda, ketamin kaynaklı lokomotor duyarlılığı, 5 mg/kg kadar düşük ve 50 mg/kg kadar yüksek dozlarda gözlenmiştir (Popik ve ark, 2008; Botanas ve ark, 2015). Wiley ve arkadaşları dişi sıçanlarda 10 mg/kg dozda lokomotor duyarlılık geliştiğini bildirmiştir (Wiley ve ark., 2011). Ek olarak bir başka çalışmada her iki cinsiyette de 5 ve 10 mg/kg ketaminin lokomotor aktive edici etkilerine karşı davranışsal duyarlılık oluştuğu gösterilmiştir (Schoepfer ve ark, 2017). NMDA reseptör blokerleri, MK-801 (0.25, 0.5, 1.0 ve 2.5 mg/kg) ve ketamin'in (10, 25 ve 50 mg/kg), N-metil-D- kokainden 20 dk önce enjekte edilmesi kokaine bağıli lokomotor aktiviteyi de engellediği bildirilmiştir (Uzbay ve ark. 2000). Literatürde mevcut olan çok sayıda çalışma ve sonuçları ketaminin lokomotor aktivite üzerindeki davranışsal duyarlılığa neden olduğunu ve başka bağımlılık yapıcı maddelerin neden olduğu lokomotor duyarlılığı

modüle edebildiğini önerebilir. Çalışmamızdaki ketamin gruplarındaki bulgular literatürle uyumlu olarak, horizontal, vertikal ve ambulatuvar aktiviteleri olmak üzere toplam lokomotor aktivite dikkate alındığında ketamin'in 2,5 mg/kg dozunda da anlamlı bir değişiklik gözlenmezken 5 mg/kg dozu uygulanan grupta 2,5 mg/kg dozu uygulanan gruptan farklı olarak salin grubuna göre lokomotor aktivite üzerinde belirgin bir duyarlılaşma geliştiği görüldü.

Propofol, anestezi indüksiyonunda, yoğun bakım prosedürlerinde, endoskopi, kolonoskopi gibi kısa süreli invaziv cerrahi girişimlerde yaygın olarak kullanılan, doza bağlı sedasyon ve hipnoz sağlayan kısa etkili bir intravenöz anestezi ilaçtır. Aynı zamanda stres kontrolünü sağlar ve antikonvülsan ve amnesik aktivitelere sahiptir (Fulton ve Sorkin 1995; Baker 2011). Propofolun bağımlılık özelliği, bilimsel alanda çok tartışılan bir konu olmuştur. Daha önce, propofolden uyanırken öfori de dahil olmak üzere bazı hoş etkileri olduğunu bildiren raporlar yayınlanmıştır (Gepts 1985; Grant ve Mackenzie 1985). Bununla birlikte, 1992 yayınlanan propofolle ilgili ilk kötüye kullanım raporundan sonra (Follette ve Farley 1992), birçok araştırmacı çalışmalarıyla propofolün kötüye kullanım potansiyelinin önemli olduğu konusunda klinik kanıtlar ve moleküler bir temel sağlamıştır (Weerts ve ark. 1999; Pain ve ark. 2002; Zacny ve ark. 1993).

Bağımlılık potansiyeli bilimsel olarak tartışılan propofolün özellikle sağlık çalışanları arasında kötüye kullanımı dünya çapında bildirilmiş ve bazı kötüye kullanımlar ölümle sonuçlandığı halde (Lee 2012) ilgili lokomotor aktivite deneyleri sınırlı ve bağımlılığının altında yatan mekanizma büyük ölçüde bilinmemektedir. Propofolün lokomotor aktivite üzerindeki etkilerini ilk kez araştıran Tezcan ve arkadaşlarına ait çalışma sonuçları propofolün sıçanlarda lokomotor aktivitenin kısa süreli indüksiyonuna neden olabileceğini ve bu etkinin nitrejik sistem ile ilişkili olabileceği, ancak dopaminerjik mekanizmalarla ilgili olmadığı belirtilmiştir (Tezcan ve ark. 2015). Önceki çalışmalarımızda propofolün koşullanmış yer tercihi ürettiğini bunun da L-NAME ile önlendiğini bulduk (Shahzadi ve ark. 2018). Propofolün lokomotor duyarlılaşmasının ilk kez araştırıldığı bu çalışma bulguları, önceki çalışmamız ve Tezcan ve arkadaşlarının çalışması sonuçlarına paralel olarak propofülün duyarlılaşmaya neden olduğu ve bunun da L-NAME ile önlendiğidir.

Deksmedetomidin, beyindeki locus coeruleus'taki presinaptik  $\alpha_2$ -reseptörleri ile bağlanarak hipnotik ve anksiyolitik etki, spinal korddaki  $\alpha_2$ -reseptörlerine bağlanarak

analjezik etki üreten güçlü, seçici bir  $\alpha_2$ -adrenoseptör agonistidir. Literatürde daha önceden deksmedetomidinin sıçanlarda duyarlılaşma gelişmesi ve L-NAME'in bunun üzerine etkilerini açık alan lokomotor aktivite testi ile araştıran bir çalışma yoktur. Ancak başka  $\alpha$ -adrenoseptör agonisti ve antagonisti ile çalışmalar mevcuttur.

Çok sayıda araştırma, prazosin, terazosin ve WB-4101 gibi  $\alpha_1$ -adrenoseptör antagonistlerinin bağımlılık yapan ilaçlara bağlı motor aktiviteyi ve davranışsal duyarlılığı azalttığını göstermiştir (Schmidt ve Weinschenker 2014). Alfa-1 adreneseptör antagonistlerinden prazosin ve alfa-2 antagonistlerinden mirtazapin kokaine bağlı lokomotor duyarlılaşmayı önlediği (Barbosa-Méndez, 2017), başka bir çalışmada mirtazapinin (30 mg/kg) nikotine bağlı lokomotor duyarlılaşmayı önlediği (Barbosa-Méndez, 2017), selektif  $\alpha_1$  adrenoseptör antagonisti olan benoksathianin morfin kaynaklı davranışsal duyarlılığı önlediği (Wei, 2016), Prazosin (0.1; 0.5 ve 1.0 mg / kg) ve fenilefrinin (1.0 ve 2.0 mg / kg), etanole bağlı davranışsal duyarlılık ekspresyonunu bloke ettiği bildirilmiştir (Kim ve ark. 2013).

Biz de önceki çalışmalarımızda başka bir bağımlılık çalışma yöntemi olan CPP ile deksin morfin kadar güçlü koşullanmış yer tercihi ürettiğini bunun da opioid antagonist olan naloksan ile önlendiğini bulduk. Bu veriler deksin bağımlılık potansiyeli olduğunu ve bunun da opioid mekanizmalarla ilişkili olduğunu ileri süren ilk çalışmadır (Uskur ve ark. 2016). İnsanlarda bağımlılığın tüm yelpazesini özetleyen hiçbir hayvan modeli bulunmamakla birlikte, kendine uygulama, ICSS, CPP, duyarlılaşma, pekiştirme paradigmaları gibi bağımlılıkla ilgili belirli davranışların incelenmesi için hayvan modelleri mevcuttur. CPP, ilaçların teşvik edici özelliklerini ölçmek için kullanılan bir Pavlovian koşullandırma modelidir (Napier ve ark., 2013). Çalışmalar, kokain, etanol, nikotin, morfin ve eroin gibi çok çeşitli bağımlılık yapan ilaçların yer tercihinin oluşumunu göstermektedir (Tzschenke, 2007). CPP ve lokomotor duyarlılaşma yöntemlerinin ikisi de ilaçların bağımlılık potansiyelinin göstergesidir ve bağımlılık oluşturan ilaçlar çoğu zaman hem yer tercihi hem de duyarlılık oluştursalar da, birinin indüklenmesi diğerinin ortaya çıkmaması görülebilir. Önceki (Uskur ve ark. 2016) ve bu çalışmalarımız, ilaç eşli bağlamsal öğrenme ile lokomotor duyarlılığı arasında bir eşitsizlik olduğunu göstermektedir. CPP testinde deksin 2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozu herhangi bir yer tercihi oluşturmayıp 5, 10, 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozlarında yer tercihinin oluşması bu 3 dozun öğrenme ve koşullanma için uygun olduğunu ancak

açık alan lokomotor aktivite testinde 2.5- 20 µg/kg dozlarının hiç birinde duyarlılaşma oluşmaması bu 4 dozun da bu yöntem için efektif olmadığı ile ilgili olabilir. Buna ilaveten CPP yöntemi koşullama, lokomotor duyarlılaşma yöntemi ise pekiştiri yaparak çalışır, bu iki yöntem arasındaki farklılık da sonuçları etkiler.

Çalışmamızda propofol ve ketamine bağlı gelişen lokomotor duyarlılaşmada nitrerjik sistemin rolünü araştırmak için kullandığımız ilaçlardan L-NAME, seçici olmayan bir nitrik oksit sentaz inhibitörüdür. Literatürde madde bağımlılığının nitrerjik sistemle ilişkisini araştıran birçok çalışma vardır. Celik ve arkadaşlarının çalışmasında İsviçre-Webster farelerin amfetamin (2 mg / kg, i.p.) kaynaklı lokomotor aktivitesinde doza bağlı artışı amfetamin uygulamasından 30 dk önce uygulanan L-NAME (15 ve 30 mg / kg)'in bloke ettiği bildirildi (Çelik ve ark. 1999). Başka bir çalışmada 30 mg / kg ve 60 mg / kg L-NAME'in nikotine (1 mg / kg), bağlı gelişen lokomotor duyarlılığı engellediği ileri sürülmüştür (Ulus ve ark. 2003). Seçici olmayan NO sentaz inhibitörü N-nitroL-arginin (L-NOARG) ve L-NAME diazepama bağlı gelişen yoksunluk sendromunu önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (Talarek ve ark 2011). Tezcan ve arkadaşları propofole bağlı gelişen lokomotor aktivitenin kısa süreli indüksiyonunu L-NAME'in bloke ettiğini öne sürmüşlerdir (Tezcan ve ark 2015). Biz de önceki çalışmamızda L-NAME'nin sıçanlarda lokomotor aktiviteyi etkilemeden propofol kaynaklı CPP'yi önemli ölçüde ve doza bağlı olarak bloke ettiğini gözlemledik (Shahzadi ve ark. 2018). Bu sonuçlar amfetamin, nikotin, diazepam, propofol gibi bazı ilaç bağımlılıklarının NO ile modüle edildiğini göstermektedir.

Bu doktora tezi çalışmasında preanestezik medikasyonda sıklıkla kullanılan propofol, ketamin ve deksmedetomidinin çeşitli dozlarının sıçanlarda duyarlılaşma gelişmesi üzerine etkilerinin açık alan lokomotor aktivite testi ile bağımlılık özelliklerini ve duyarlılaşma gelişmesi durumunda etkili olabilecek mekanizmaları araştırılmıştır. Ketamin (5 mg/kg) ve propofolün (20 ve 40 mg/kg) lokomotor duyarlılaşmaya neden olduğu ve bu duyarlılaşmaların L-NAME ile önlediği görülmüştür. Bu sonuçlar ketamin ve propofolün bağımlılık potansiyeline sahip olabileceği ve bunun da nitrerjik system ile ilgili olabileceğine işaret etmektedir. Deksin 2.5- 20 µg/kg dozlarının hiç birinde duyarlılaşma gelişmediği görülmüştür. Ketaminin daha güçlü duyarlılaşma oluşturması bağımlılık potansiyeli açısından

değerlendirildiğinde propofole göre daha tehlikeli, deksin ise propofol ve ketaminden daha emniyetli olduğu yönündedir.



## KAYNAKLAR

1. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J, Scheinin M, Vuorinen J. A comparison of dexmedetomidine, and alpha 2-adrenoceptor agonist, and midazolam as i.m. premedication for minor gynaecological surgery. *Br J Anaesth*, 1991, **67**: 402–409.
2. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology*, 1997, **86**:1055–1060.
3. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M. Intramuscular dexmedetomidine, a novel alpha 2-adrenoceptor agonist, as premedication for minor gynaecological surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1991, **35**:283–288.
4. Adam F, Chauvin M, Du Manoir B, Langlois M, Sessler DI, Fletcher D. Small-dose ketamine infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty. *Anesth Analg*, 2005, **100**:475–480.
5. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Goadsby PJ. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. *Neurology*, 2013, **80**: 642–647.
6. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology*, 1991, **74**:997–1002.
7. Akata T, Izumi K, Nakashima M. Mechanisms of direct inhibitory action of ketamine on vascular smooth muscle in mesenteric resistance arteries. *Anesthesiology*, 2001, **95**: 452–462.
8. Akhavanakbari G, Mohamadian A, Entezariasl M. Evaluation the effects of adding ketamine to morphine in intravenous patient-controlled analgesia after orthopedic surgery. *Perspect Clin Res*, 2014, **5**: 85–87.
9. Akdarvar Y, Türkan A, Çakmak D. Doktorlar arasında madde kötüye kullanımını bir sorun mu? *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2002, **13**: 238-244.
10. Albanèse J, Arnaud S, Rey M, Thomachot L, Alliez B, Martin C. Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. *Anesthesiology*, 1997, **87**: 1328–1334.
11. Al-Jahdari WS, Yamamoto K, Hiraoka H, Nakamura K, Goto F, Horiuchi R. Prediction of total propofol clearance based on enzyme activities in microsomes from human kidney and liver. *European journal of clinical pharmacology*, 2006, **62(7)**:527–33.
12. Allen JY, Macias CG. The efficacy of ketamine in pediatric emergency department patients who present with acute severe asthma. *Ann Emerg Med*, 2005, **46**:43–50.
13. Anttila M, Penttilä J, Helminen A, Vuorilehto L, ScheininH. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, **56**:691–693.
14. Bacak, G. Gebe ve gebe olmayan wistar albino sıçanlarda l-name, dekzametazon ve lname+dekzametazon kombinasyonunun perifer kan

- basıncına etkileri. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Fizyoloji Doktora Programı Tfz-2016-0001.
15. Bahar, M. İntravenöz anestezi ajanlarda antibakteriyel etkinlik, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne, 2009.
  16. Bai D, Pennfather PS, MacDonald JF, Orser BA. The general anesthetic propofol slows deactivation and desensitization of GABA(A) receptors. *J Neurosci*, 1999, **19**:10635-46.
  17. Baker MT. The anticonvulsant effects of propofol and a propofol analog, 2,6-diisopropyl-4-(1-hydroxy-2,2,2-trifluoroethyl)phenol, in a 6 Hz partial seizure model. *Anesth Analg*, 2011, **112**:340-344.
  18. Barbosa-Méndez S, Jurado N, Matus-Ortega M, Martiñon S, Heinze G, Salazar-Juárez A. Mirtazapine attenuates the expression of nicotine-induced locomotor sensitization in rats. *Eur J Pharmacol*, 2017, **812**:28-37.
  19. Barbosa-Méndez S, Matus-Ortega M, Salazar-Juárez A. Synergistic interactions between mirtazapine and prazosin prevent the induction and expression of behavioral sensitization to cocaine in rats. *Physiol Behav*, 2017, **180**:137-145.
  20. Bar-Joseph G, Guilburd Y, Tamir A, Guilburd JN. Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension. *J Neurosurg Pediatr* 2009, **4**:40-46.
  21. Başak N. Propofol enjeksiyon ağrısını önlemede: lornoksikamın etkisinin; randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak değerlendirilmesi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, yayınlanmamış uzmanlık tezi, 2008.
  22. Basaranoglu G, Esen A, Bakan M, Topuz U, İdin K, Umutoğlu T. Ketalar Propofol Karışımının Sedasyon ve Analjezide Kullanımı, *Med Bull Haseki*, 2015, **53**: 41-46.
  23. Bekar EÖ. Bağımlılık Yapıcı Madde Kullanımı Olan Hemşireler ve Hemşirelik Hizmetleri Yönetiminin Yaklaşımı: Bir Literatür İncelemesi. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*, 2014, **1**:43-47.
  24. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology*, 1992, **77**:1125-1133.
  25. Bhargava R, Young, KD. Procedural pain management patterns in academic pediatric emergency departments. *Acad Emerg Med*, 2007, **14**:479-482.
  26. Birden B. Sıçanlarda metotreksat ile oluşturulmuş karaciğer ve böbrek hasarlanmasına l-name ve aminoguanidin'in etkilerinin incelenmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı, yüksek lisans tezi, 2010.
  27. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology*, 1992, **77**:1134-1142.
  28. Botanas CJ, de la Pena JB, Dela Pena IJ, Tampus R, Yoon R, Kim HJ, Lee YS, Jang CG, Cheong JH. Methoxetamine, a ketamine derivative, produced conditioned place preference and was self-administered by rats: Evidence of its abuse potential. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, **133**:31-36.
  29. Bourgoin A, Albanèse J, Léone M, Sampol-Manos E, Viviani X, Martin C. Effects of sufentanil or ketamine administered in target-controlled infusion on the cerebral hemodynamics of severely brain-injured patients. *Crit Care Med*, 2005, **33**:1109-1113.

30. Bourgoin A, Albanèse J, Wereszczynski N, Charbit M, Vialet R, Martin C. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil. *Crit. Care Med*, 2003, **31**: 711–717.
31. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatric anaesthesia*. 1998,**8(6)**:491–9.
32. Broadbent J, Harles WE. Differential effects of GABA (A) and GABA (B) against on sensitization to the locomotor stimulant effect of ethanol in DBA/2 J mice. *Psychopharmacol (Berl)* 1999,**141**:199-205.
33. Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. *Annu Rev Neurosci*, 2011, **34**:601-28.
34. Brown RH, Wagner EM. Mechanisms of bronchoprotection by anesthetic induction agents: propofol versus ketamine. *Anesthesiology*, 1999, **90**: 822–828.
35. Bühner M, Mappes A, Lauber R, Stanski DR, Maitre PO. Dexmedetomidine decreases thiopental dose requirement and alters distribution pharmacokinetics. *Anesthesiology*, 1994,**80**:1216–1227.
36. Cameron E, Johnston G, Crofts S, Morton NS. The minimum effective dose of lignocaine to prevent injection pain due to propofol in children. *Anaesthesia*, 1992,**47(7)**:604–6.
37. Cha MH, Eom JH, Lee YS, Kim WY, Park YC, Min SH, Kim JH. Beneficial effects of adding ketamine to intravenous patient-controlled analgesia with fentanyl after the Nuss procedure in pediatric patients. *Yonsei Med J*, 2012, **53**:427–432.
38. Chazan S, Buda I, Neshet N, Paz J, Weinbroum AA. Low-dose ketamine via intravenous patient-controlled analgesia device after various transthoracic procedures improves analgesia and patient and family satisfaction. *Pain Manag Nurs*, 2010, **11**:169–176.
39. Chong C, Schug S, Page-Sharp M, Jenkins B, Ilett K. Development of a sublingual/oral formulation of ketamine for use in neuropathic pain: Preliminary findings from a three-way randomized, crossover study. *Clin Drug Investig*, 2009,**29(5)**:317-324.
40. Chu PS, Ma WK, Wong SC, Chu RW, Cheng CH, Wong S, Tse JM, Lau FL, Yiu MK, Man CW. The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? *BJU Int*, 2008, **102**:1616–1622.
41. Clarke KW, Hall LW. “Xylazine”—a new sedative for horses and cattle. *Vet Rec*, 1969, **85**:512–517.
42. Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth*, 1981, **53**: 27–30.
43. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci*, 1982, **71**: 539–542.
44. Collins JV. Principles of Anesthesiology. Intravenous anesthesia; nonbarbiturates nonnarcotics. 3rd edition. Lea and Febiger, Philadelphia, 1983, 734- 786.
45. Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med*, 2004, **5**:263–275.



46. Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg*, 1966, **45**: 29–40.
47. Crusio WE. The genetics of exploratory behavior. In Crusio, WE; Sluyter, Frans; Gerlai, RT; Pietropaolo, S. Behavioral Genetics of the Mouse. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press. pp. 2013, 148–154. ISBN 978-1-107-03481-5.
48. Cummings GC, Dixon J, Kay NH, Windsor JP, Major E, Morgan M, Sear JW, Spence AA, Stephenson DK. Dose requirements of ICI 35,868 (propofol, 'Diprivan') in a new formulation for induction of anaesthesia. *Anaesthesia*. 1984, **39(12)**:1168–71.
49. Celik T, Zaglí U, Kayır H, Uzbay IT. Nitric oxide synthase inhibition blocks amphetamine-induced locomotor activity in mice. *Drug Alcohol Depend*, 1999, **56(2)**: 109-13
50. Çelik E, Uzbay T, Karakaş S. Farelerde Nikotin ile Amfetamin Arasındaki Çapraz- Duyarlılaşmanın İncelenmesi. *Klinik Psikiyatri*, 2003, **6**:67-74.
51. Çuhadar B. Spinal anestezide, intravenöz midazolam ile deksmedetomidinin sedatif ve hemodinamik etkilerinin karşılaştırılması. 2009. **19**: 1-59.
52. Dahan A, Nieuwenhuijs DJ, Olofsen E. Influence of propofol on the control of breathing. *Advances in experimental medicine and biology*. 2003, **523**:81–92.
53. Demling RH, Ellerbe S, Jarrett F. Ketamine anesthesia for tangential excision of burn eschar: a burn unit procedure. *J Trauma*, 1978, **18**: 269–270.
54. Denenberg, Victor H. Open-field behavior in the rat: What does it mean?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1969, **159** (Experimental Approaches to the Study of Emotional Behavior): 852–859.
55. Devlin JW, Lau AK, Tanios MA. Propofol-associated hypertriglyceridemia and pancreatitis in the intensive care unit: an analysis of frequency and risk factors. *Pharmacotherapy*, 2005, **25(10)**:1348–52.
56. Diaz FA, Bianco JA, Bello A, Beer N, Velarde H, Izquierdo JP, Jaen R. Effects of ketamine on canine cardiovascular function. *Br J Anaesth*, 1976, **48**: 941–946.
57. DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA, ve ark. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2010, **71**:1605–1611.
58. Domino EF, Domino SE, Smith RE, Domino LE, Goulet JR, Domino KE, Zsigmond EK. Ketamine kinetics in unmedicated and diazepam-premedicated subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 1984, **36**: 645–653.
59. Domino EF ve Luby ED. Phencyclidine/schizophrenia:oneview toward the past, the other to thefuture. *Schizophr Bull*, 2012, **38**: 914–919.
60. Donoghue AC, Roback MG, Cullen KR. Remission from behavioral dysregulation in a child with PTSD after receiving procedural ketamine. *Pediatrics*, 2015, **136**: e694–e696.
61. Dundee JW, Lilburn JK. Ketamine-iorazepam. Attenuation of psychic sequelae of ketamine by lorazepam. *Anaesthesia*, 1978, **33**:312–314.
62. Dutta S, Karol MD, Cohen T, Jones RM, Mant T. Effect of dexmedetomidine on propofol requirements in healthy subjects. *J Pharm Sci*, 2001;**90**:172–181. doi: 10.1002/1520-6017(200102)90:2<172::AID-JPS8>3.0.CO;2-J.

63. Earley PH, Finver T. Addiction to propofol: a study of 22 treatment cases. *J Addict Med*, 2013, **7**:169–176.
64. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 2000;**93**:382–394. doi: 10.1097/00000542-200008000-00016.
65. Eikermann M, Grosse-Sundrup M, Zaremba S, Henry ME, Bittner EA, Hoffmann U, Chamberlin NL. Ketamine activates breathing and abolishes the coupling between loss of consciousness and upper airway dilator muscle dysfunction. *Anesthesiology*, 2012, **116**:35–46. doi: 10.1097/aln.0b013e31823 d010a
66. Engelhard K, Werner C, Kaspar S, Mollenberg O, Blobner M, Bachl M, Kochs E. Effect of the alpha2-agonist dexmedetomidine on cerebral neurotransmitter concentrations during cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology*, 2002, **96**:450-7.
67. Ennaceur A. Tests of unconditioned anxiety — Pitfalls and disappointments. *Physiology & Behavior*, 2013, **135**: 55–71. doi:10.1016/j.physbeh.2014.05.032.
68. European Medicines Agency (2016). European Public Assessment Report, Erişim 20.11.2018, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002268/WC500115631.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002268/WC500115631.pdf). Accessed 14 Nov 2016.
69. Evren EC, Ogel K ve Cakmak D. Esrar ve meperidin (Petidin) kullanım bozukluğu nedeni ile yatarak tedavi gören hastaların özelliklerinin karşılaştırılması *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2002, **3(1)**:20-27.
70. Feder A, Parides MK, Murrrough JW, Perez AM, Morgan JE, Saxena S, Kirkwood K, Aan Het Rot M, Lapidus KA, Wan LB, Iosifescu D, Charney DS. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 2014, **71**:681–688. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.62
71. Finch PM, Knudsen L ve Drummond PD. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: a double-blind placebocontrolled trial of topical ketamine. *Pain*, 2009, **146**:18–25. doi: 10.1016/j.pain.2009. 05.017
72. Folino TB, Parks LJ. Propofol. SourceStatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018-.2018 Oct 27.
73. Follette JW, Farley WJ. Anesthesiologist addicted to propofol. *Anesthesiology*, 1992, **77**:817–818.
74. Fulton B, Sorkin EM. Propofol. An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs*, 1995, **50**:636–657.
75. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980, **288**:373–376.
76. García-Pardo MP, Roger-Sánchez C, Rubia Ortí JE, Calpe MAA. Animal models of drug addiction. *Adicciones*, 2017, **vol. 29 no. 4**:278-292.
77. Gardner AE, Olson BE, ve Lichtiger M. Cerebrospinal-fluid pressure during dissociative anesthesia with ketamine. *Anesthesiology*, 1971, **35**:226–228. doi: 10.1097/00000542-197108000-00029

78. Gepts E, Claeys MA, Camu F, Smekens L. Infusion of propofol (Diprivan) as sedative technique for colonoscopies. *Postgrad Med J*, 1985, **61**:120–126.
79. Grant IS, Mackenzie N. Recovery following propofol (Diprivan) anaesthesia: are view of three different anaesthetic techniques. *Postgrad Med J*, 1985, **61**:133–137.
80. Geyik FM, Üstün C, Çelen MK, Eraydın H, Hoşoğlu S ve Ayaz C. Use Of Propophol For Muscular Spasm In Generalized Tetanus. *Turkish Journal of Infection*, 2006, **20(3)**: 203-205.
81. Gill JR ve Stajic M. Ketamine in non-hospital and hospital deaths in New York City. *J Forensic Sci*, 2000, **45**:655–658. doi: 10.1520/jfs 14742j
82. Green SM, Roback MG, Krauss B ve Emergency Department Ketamine Meta-Analysis Study Group. Laryngospasm during emergency department ketamine sedation: a case-control study. *Pediatr Emerg Care*, 2010, **26**:798–802. doi: 10.1097/PEC.0b013e3181fa8737
83. Greifenstein FE, Devault M, Yoshitake J, Gajewski JE. A study of a 1-arylcyclohexylamine for anesthesia. *Anesth Analg*, 1958, **37**:283–294. doi: 10.1213/00000539-195809000-00007
84. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, Branger B, Champion JP ve Malledant Y. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg*, 2003, **97**:843–847. doi: 10.1213/01.ane.0000075837.67275.36
85. Haley-Andrews S. Nurs. Ketamine: the sedative of choice in a busy pediatric emergency department. *J Emerg*, 2006, **32**:186–188. doi: 10.1016/j.jen.2005.12.051
86. Hall CS, Ballachey EL. A study of the rat's behavior in a field: a contribution to method in comparative psychology, University of California Publications in Psychology, 1932, **6**: 1–12.
87. Harsoor SS, Rani D, Roopa MN, Lathashree S, Sudheesh K, Nethra SS. Anesthetic sparing effect of intraoperative lignocaine or dexmedetomidine infusion on sevoflurane during general anesthesia. *Middle East J Anaesthesiol*, 2015, **23**:301–307.
88. Hayashi Y, Guo T ve Maze M. Hypnotic and Analgesic Effects of the Alpha2 Adrenergic Agonist Dexmedetomidine in Morphine-Tolerant Rats. *Anesthesia Analgesia*, 1996, **83**:606-10.
89. Hemmings HC, Akabas MH, Goldstein PA, Trudell JR, Orser BA, Harrison NL. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, **26**:503–10.
90. Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesthesia and analgesia*, 2003, **97(5)**:1381–95.
91. Hirsch DP, Tiel-Van Buul MM, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Effect of L-NMMA on postprandial transient lower esophageal sphincter relaxations in healthy volunteers. *Dig Dis Sci*, 2000, **45**:2069–2075.
92. Hsu Y-W, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, Young CC, Wright DR, Macleod DB, Somma J. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2004, **101**:1066–1076. doi: 10.1097/00000542-200411000-00005.

93. <http://ketamine.com> (2018). *Ketaminin tarihi*, Erişim, 12.01.2018, <http://ketamine.com/history-of-ketamine/>
94. Huang R, Chen Ye, Yu ACH, Hertz L. Dexmedetomidine-induced stimulation of glutamine oxidation in astrocytes: A possible mechanism for its neuroprotective activity. *J Cereb Blood Flow Metab*, **20**:895-8, 2000.
95. Ibrahim L, Diazgranados N, Luckenbaugh DA., Machado-Vieira R, Baumann J, Mallinger AG, Zarate CA Jr. Rapid decrease in depressive symptoms with an N-methyl-d-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **35**:1155–1159. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.03.019
96. Irola T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, Scheinin M, Olkkola KT. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, **67**:825–831. doi: 10.1007/s00228-011-1002-y.
97. Itzhak Y, Martin JL. Effects of cocaine, nicotine, dizocipiline and alcohol on mice locomotor activity: Cocaine-alcohol cross-sensitization involves upregulation of striatal dopamine transporter binding sites. *Brain Res*, 1999, **818**: 204-211.
98. Jaakola ML, Kanto J, Scheinin H, Kallio A. Intramuscular dexmedetomidine premedication: an alternative to midazolam-fentanyl-combination in elective hysterectomy? *Acta Anaesthesiol Scand*, 1994, **38**:238–243. doi: 10.1111/j.1399-6576.1994.tb03881.x.
99. Jakob SM. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation. *JAMA*, 2012, **307**:1151. doi: 10.1001/jama.2012.304.
100. James R, Glen JB. Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic agents. *Journal of medicinal chemistry*, 1980, **23(12)**:1350–7.
101. Jang Y-E, Kim Y-C, Yoon H-K, Jeon YT, Hwang JW, Kim E, Park HP. A randomized controlled trial of the effect of preoperative dexmedetomidine on the half maximal effective concentration of propofol for successful i-gel insertion without muscle relaxants. *J Anesth*, 2015, **29**:338–345. doi: 10.1007/s00540-014-1949-9.
102. Johnstone M, Evans V, Baigel S. Sernyl (CI-395) in clinical anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1959, **31**:433–439. doi: 10.1093/bja/31.10.433
103. Jung I ve Jung SH. Vasorelaxant mechanisms of ketamine in rabbit renal artery. *Korean J Anesthesiol*, 2012, **63**:533–539. doi: 10.4097/kjae.2012.63.6.533
104. Kaka JS ve Hayton WL. Pharmacokinetics of ketamine and two metabolites in the dog. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1980, **8(2)**:193-202.
105. Kanto J, Gepts E, Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet*, 1989, **17**:308–326.
106. Kantrowitz JT, Halberstam B ve Gangwisch J. Single-dose ketamine followed by daily D-Cycloserine in treatment-resistant bipolar depression. *J Clin Psychiatry*, 2015, **76**: 737–738. doi: 10.4088/JCP.14109527
107. Kaputlu I ve Uzbay T. L-NAME inhibits pentylentetrazole and strychnine-induced seizures in mice. *Brain Res*. 1997, **753(1)**:98-101.
108. Karl T. Schmidt ve David Weinshenker, Adrenaline Rush: The Role of Adrenergic Receptors in Stimulant-Induced Behaviors, *Mol Pharmacol*, 2014, **85(4)**: 640–650.

109. Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2000,**14**:261–269. doi: 10.1053/bean.2000.0081.
110. Karsli C, Luginbuehl I, Farrar M, Bissonnette B. Propofol decreases cerebral blood flow velocity in anesthetized children. *Canadian journal of anaesthesia*, 2002, **49(8)**:830–4. doi:10.1007/BF03017417.
111. Katzung BG, 1995. *Temel ve Klinik Farmakoloji*, Güneş Tıp Kitabevleri, 6. ed. cilt 1.
112. Katzung BG, 2012. *Basic and Clinical Pharmacology*, USA, Mc Graw-Hill Companies, 12. ed.
113. Kaur S, Saroa R ve Aggarwal S. Effect of intraoperative infusion of low-dose ketamine on management of postoperative analgesia. *J Nat Sci Biol Med*, 2015, **6**:378–382. doi: 10.4103/0976-9668.160012
114. Kayaalp O. (2005). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Pelikan Yayınevi, 2.Cilt, 11.Baskı 816-836.
115. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*, Genişletilmiş 3.Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2004.
116. Kayır, H ve Çelik, H. Farelerde Bireysel Lokomotor Aktivite Farklılığının Nikotin Duyarlılaşmasına Etkileri, *Bağımlılık Dergisi*, 2003,**4**:62-6.
117. Kim AK, Souza-Formigoni ML. Alpha1-adrenergic drugs affect the development and expression of ethanol-induced behavioral sensitization. *Behav Brain Res*, 2013,**256**:646-54.
118. Kim SH, Kim SI, Ok SY, Park SY, Kim MG, Lee SJ, Noh JI, Chun HR, Suh H. Opioid sparing effect of low dose ketamine in patients with intravenous patientcontrolled analgesia using fentanyl after lumbar spinal fusion surgery. *Korean J Anesthesiol*, 2013, **64**:524–528. doi: 10.4097/kjae.2013.64.6.524
119. Kollender Y, Bickels J, Stocki D, Maruoani N, Chazan S, Nirkin A, Meller I, Weinbroum AA. Subanaesthetic ketamine spares postoperative morphine and controls pain better than standard morphine does alone in orthopaedic-oncological patients. *Eur J Cancer*, 2008, **44**:954–962. doi: 10.1016/j.ejca.2008.02.021
120. Koob GF, Arends MA, Le Moal M. *Drugs, Addiction, and the Brain*. Academic Press, NY. 2014.
121. Köse T, Deneysel Diffüz Beyin Hasarında Nitrik Oksit Sentetaz inhibitörü Aminoguanidin'in Etkileri, S.D.Ü. Tıp Fak. Nöroşirurji A.B.D., yüksek Lisans tezi, 2006.
122. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB Jr, Charney DS. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive and neuroendocrine responses. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1994, **51**:199–214. doi: 10.1001/archpsyc.1994.03950030035004
123. Larkin GL ve Beautrais AL. A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011,**14**:1127–1131. doi: 10.1017/S1461145711000629
124. Lawrence CJ, De Lange S. Effects of a single pre-operative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and peri-operative haemodynamic stability. *Anaesthesia*, 1997,**52**:736–744. doi: 10.1111/j.1365-2044.1997.169-az0303.x.

125. Lee J, Propofol Abuse in Professionals. *J Korean Med Sci*, 2012, **27(12)**: 1451–1452.
126. LeSage MG, Stafford D, Glowa JR. Abuse liability of the anesthetic propofol: self-administration of propofol in rats under fixed-ratio schedules of drug delivery. *Psychopharmacology*, 2000,**153**:148–154.
127. Li BL, Zhang N, Huang JX, Qiu QQ, Tian H, Ni J, Song XR, Yuen VM, Irwin MG. A comparison of intranasal dexmedetomidine for sedation in children administered either by atomiser or by drops. *Anaesthesia*, 2016,**71**:522–528. doi: 10.1111/anae.13407.
128. Lin JC, Chan MH, Lee MY, Chen YC, Chen HH. N,N-dimethylglycine differentially modulates psychotomimetic and antidepressant-like effects of ketamine in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, **3**, **71**:7-13.
129. Liu Q, Kong AL, Chen R, Qian C, Liu SW, Sun BG, Wang LX, Song LS, Hong J. Propofol and arrhythmias: two sides of the coin. *Acta pharmacologica Sinica*, 2011,**32(6)**:817–23. doi:10.1038/aps.2011.42.
130. Liu Y, Lin D, Wu B, Zhou W. Ketamine abuse potential and use disorder. *Brain Res Bull*, 2016, **126**:68–73. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.05.016
131. Lodge D ve Mercier MS. Ketamine and phencyclidine: the good, the bad and the unexpected. *Br J Pharmacol*, 2015, **172(17)**: 4254–4276.
132. Luiking YC, Weusten BL, Portincasa P, Van Der Meer R, Smout AJ, Akkermans LM. Effects of long-term oral L-arginine on esophageal motility and gallbladder dynamics in healthy humans. *Am J Physiol*, 1998,**274**:G984–G991.
133. Maddox VH, Godefroi EF, Parcell RF. The synthesis of phencyclidine and other 1-aryl cyclohexylamines. *J Med Chem*, 1965, **8**:230–235. doi: 10.1021/jm00326a019
134. Mahmoud M ve Mason KP. Recent advances in intravenous anesthesia and anesthetics. F1000 Faculty Rev-470. 2018 doi: 10.12688/f1000research.13357.1.
135. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*, 2009, **50**:206–217. doi: 10.1176/appi.psy.50.3.206.
136. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des*, 2004,**10**:3639–3649.
137. Michelet P, Guervilly C, Hélaine A, Avaro JP, Blayac D, Gaillat F, Dantin T, Thomas P, Kerbaul F. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after thoracic surgery: influence on morphine consumption, respiratory function and nocturnal desaturation. *Br J Anaesth*, 2007, **99**:396–403. doi: 10.1093/bja/aem168.
138. Miller AC, Jamin CT ve Elamin EM. Continuous intravenous infusion of ketamine for maintenance sedation. *Minerva Anestesiol*, 2011, **77**:812–820.
139. Mitra S ve Kazal S. Oral ketamine for phantom limb pain: an option for challenging cases. *Indian J Anaesth*, 2015, **59**:446–448. doi: 10.4103/0019-5049.160963
140. Moncada S, Palmer RMJ ve Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*, 1991, **43**:109-142.

141. Moore KA, Kilbane EM, Jones R, Kunsman GW, Levine B ve Smith M. Tissue distribution of ketamine in a mixed drug fatality. *J Forensic Sci*, 1997, **42**:1183–1185. doi: 10.1520/jfs14283j
142. Morgan CJ, Muetzelfeldt L ve Curran HV. Ketamine use, cognition and psychological wellbeing: a comparison of frequent, infrequent and ex-users with polydrug and non-using controls. *Addiction*, 2009, **104**:77–87. doi: 10.1111/j.1360-0443.2008.02394.x
143. Morgan EG, Mikhail SM, Murray SM. Klinik Anesteziyoloji: Nonvolatil anestezik ajanlar. *Güneş Kitapevleri*, 2008, **8**:179-204.
144. Moser P, Wolinsky T, Duxon M. ve Porsolt RD. How good are current approaches to nonclinical evaluation of abuse and dependence? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2011, **336**:588-595. doi: 10.1124/jpet.110.169979.
145. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, Iqbal S, Pillemer S, Foulkes A, Shah A, Charney DS, Mathew SJ. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 2013, **170**:1134–1142. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.130.30392
146. Murrough JW, Soleimani L, DeWilde KE, Collins KA, Lapidus KA, Iacoviello BM, Lener M1, Kautz M1, Kim J3, Stern JB4, Price RB5, Perez AM6, Brallier JW6, Rodriguez GJ7, Goodman WK7, Iosifescu DV1, Charney DS1. Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial. *Psychol Med*, 2015, **45**:3571–3580. doi: 10.1017/S0033291715001506
147. Napier TC, Herrold AA, de Wit H. Using conditioned place preference to identify relapse prevention medications. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, **37(9 Pt A)**:2081–2086.
148. Negus SS ve Miller LL. Intracranial self-stimulation to evaluate abuse potential of drugs. *Pharmacological Reviews*, 2014, **66**:869-917. doi:10.1124/pr.112.007419.
149. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*, 2003,**98**:428–436. doi: 10.1097/00000542-200302000-00024.
150. Neshar N, Ekstein MP, Paz Y, Marouani N, Chazan S ve Weinbroum AA. Morphine with adjuvant ketamine vs. higher dose of morphine alone for immediate postthoracotomy analgesia. *Chest*, 2009, **136**:245–252. doi: 10.1378/chest.08-0246
151. Neshar N, Serovian I, Marouani N, Chazan S ve Weinbroum AA. Ketamine spares morphine consumption after transthoracic lung and heart surgery without adverse hemodynamic effects. *Pharmacol Res*, 2008, **58**:38–44. doi: 10.1016/j.phrs.2008.06.003
152. Niesters M, Martini C ve Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, **77**:357–367. doi: 10.1111/bcp.12094
153. Noterman J, Berre J, Vandesteene A, Brotchi J. Monitoring of intracranial pressure during the postoperative period of aneurysms, *Neuro Chirurgie*, 1988, **34(3)**:161–3.

154. Olanrewaju AT. The Open Field And Animal Behaviour, Ladoke Akintola Teknoloji Üniversitesi, lisans tezi, 2015.
155. Oliven A, O'Hearn DJ, Boudewyns A, Odeh M, De Backer W, van de Heyning P, Smith PL, Eisele DW, Allan L, Schneider H, Testerman R, Schwartz AR. Upper airway response to electrical stimulation of the genioglossus in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985)*, 2003, **95**:2023–2029. doi: 10.1152/jappphysiol.00203.2003
156. Pain L, Gobaille S, Schleef C, Aunis D, Oberling P. In vivo dopamine measurements in the nucleus accumbens after nonanesthetic and anesthetic doses of propofol in rats. *Anesth Analg*, 2002, **95**:915–919.
157. Paşaoğlu OM. L-Name Uygulanan Sıçan Dokularında Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Propolisin Etkilerinin Araştırılması, Niğde Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, yüksek lisans tezi, 2011.
158. Peden CJ, Cloote AH, Stratford N, Prys-Roberts C. The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. *Anaesthesia*, 2001, **56**:408–413. doi: 10.1046/j.1365-2044.2001.01553.x.
159. Pfizer, *Ketalar Kısa Ürün Bilgisi*, 05.04.2017.
160. Phillips TJ, Shen EH. Neurochemical bases of locomotion and ethanol stimulant effects. *Int Rev Neurobiol*, 1996, **39**:243-282.
161. Picard P, Tramer MR. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesthesia and analgesia*, 2000, **90(4)**:963–9.
162. Pinelli A, Trivulzio, Tomasoni L, Bertolini B, Brenna S, Bonacina E, Accini R. Drugs Modifying Nitric Oxide Metabolism Affect Plasma Cholesterol Levels, Coagulation Parameters, Blood Pressure Values And The Appearance of Plasma Myocardial Necrosis Markers in Rabbits: Opposite Effects of L-NAME And Nitroglycerine. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2003, **17**:15-23.
163. Popik P, Kos T, Sowa-Kucma M, Nowak G. Lack of persistent effects of ketamine in rodent models of depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 2008, **198(3)**:421–430.
164. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists:Part I:Background and Basic Signatures.*Anesthesiology*, 2015, **123(4)**:937-60.doi:0.1097/ALN.0000000000000841.
165. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH ve Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent, *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2001, **14(1)**: 13–21.
166. Reel B, Maani CV. Dexmedetomidine. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2018, 2018 Oct 27.
167. Reves JG, Glass P, Lubarsky DA, McEvoy MD. 2004. *Intravenous Nonopioid Anesthetics. Miller's Anesthesia*. 6. basım, 10. bölüm.
168. Rigby-Jones AE, Nolan JA, Priston MJ, Wright PM, Sneyd JR, Wolf AR. Pharmacokinetics of propofol infusions in critically ill neonates, infants, and children in an intensive care unit. *Anesthesiology*, 2002, **97(6)**:1393–400.
169. Rigby-Jones AE, Sneyd JR. Propofol and children--what we know and what we do not know. *Paediatric anaesthesia*. 2011, **21(3)**:247–54. doi:10.1111/j.1460-9592.2010.03454.x.



170. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients; a randomized trial. *JAMA*, 2009,**301**:489. doi: 10.1001/jama.2009.56.
171. Ritter JM, Lewis LD, Mant TGK, Ferro A. *A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2008, Great Britain, Hodden Education, 5. ed.
172. Rolan P, Lim S, Sunderland V, Liu Y, Molnar V. The absolute bioavailability of racemic ketamine from a novel sublingual formulation. *Br J Clin Pharmacol*, 2014,**77**(6):1011-1016.
173. Saraçoğlu, A. Ketamine: a popular recreational drug: review. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, 2005,**25**(3):429-35
174. Savla JR, Ghai B, Bansal D, Wig J. Effect of intranasal dexmedetomidine or oral midazolam premedication on sevoflurane EC50 for successful laryngeal mask airway placement in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Paediatr Anaesth*, 2014,**24**:433–439. doi: 10.1111/pan.12358.
175. Scheinin H, Jaakola ML, Sjövall S, Ali-Melkkilä T, Kaukinen S, Turunen J, Kanto J. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia: a comparative multicenter study. *Anesthesiology*, 1993,**78**:1065–1075. doi: 10.1097/00000542-199306000-00008.
176. Schmittner MD, Vajkoczy SL, Horn P, Bertsch T, Quintel M, Vajkoczy P ve Muench E. Effects of fentanyl and S(+)-ketamine on cerebral hemodynamics, gastrointestinal motility and need of vasopressors in patients with intracranial pathologies: a pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2007,**19**:257–262. doi: 10.1097/ana.0b013e31811f3feb
177. Schoepfer KJ, Strong CE, Saland SK, Wright KN, Kabbaj M. Sex- and dose-dependent abuse liability of repeated subanesthetic ketamine in rats. *Physiol Behav*, 2017,**0031-9384**(17)30360-8.
178. Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology*, 2000,**92**(3):727–38.
179. Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, Paylor T, Reichenberger E ve Perreault M. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Pain*, 2009, **147**:107–115. doi: 10.1016/j.pain.2009.08.015
180. Sebel PS, Lowdon JD: Propofol: A new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*, 1989, **71**:260- 277.
181. Segal IS, Vickery RG, Walton JK, et al. Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha 2 adrenergic receptor. *Anesthesiology*, 1988,**69**:818–823. doi: 10.1097/00000542-198812000-00004.
182. Sen H, Sizlan A, Yanarates O, Emirkadi H, Ozkan S, Dagli G, Turan A. A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth Analg*, 2009, **109**:1645–1650. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181b65ea0
183. Shahzadi A, Uskur T, Akkan AG, Çevreli B, Uzbay T. Effects of propofol on conditioned place preference in male rats: Involvement of nitrenergic system. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2018, **44**(2):167-174. doi: 10.1080/00952990.2017.1344681. Epub 2017 Jul 27.

184. Shanthanna H, Huilgol M ve Manivackam VK. Early and effective use of ketamine for treatment of phantom limb pain. *Indian J Anaesth*, 2010, **54**:157–159. doi: 10.4103/0019-5049.63632
185. Shaprio HM, Wyte SR ve Harris AB. Ketamine anaesthesia in patients with intracranial pathology. *Br J Anaesth*, 1972, **44**: 1200–1204. doi: 10.1093/bja/44.11.1200
186. Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MC, Arbous MS, Marinus J, Sarton EY, Dahan A. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Pain*, 2009, **145**:304–311. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.023
187. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M. Disposition in Male-Volunteers of a Subanaesthetic Intravenous Dose of an Oil in Water Emulsion of Propofol-C-14. *Xenobiotica*, 1988,**18(4)**:429–40.
188. Stanford, SC. The open field test: Reinventing the wheel. *Journal of Psychopharmacology*, 2007, **21 (2)**: 134–134. doi:10.1177/0269881107073199.
189. Stolerman IP ve Price LH. 2010. *Encyclopedia of Psychopharmacology Springer-Verlag Berlin Heidelberg*.
190. Strayer RJ ve Nelson LS. Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults. *Am J Emerg Med*, 2008, **26**:985–1028. doi: 10.1016/j.ajem.2007.12.005
191. Strong CE, Schoepfer KJ, Dossat AM, Saland SK, Wright KN, Kabbaj M. Locomotor sensitization to intermittent ketamine administration is associated with nucleus accumbens plasticity in male and female rats. *Neuropharmacology*, 2017, **121**:195-203.
192. Suppa E, Valente A, Catarci S, Zanfini BA. ve Draisci G. A study of low-dose S-ketamine infusion as “preventive” pain treatment for cesarean section with spinal anesthesia: benefits and side effects. *Minerva Anesthesiol*, 2012, **78**:774–781.
193. Szabo EZ, Luginbuehl I, Bissonnette B. Impact of anesthetic agents on cerebrovascular physiology in children. *Paediatric anaesthesia*, 2009,**19(2)**:108–18. doi:10.1111/j.1460-9592.2008.02826.x.
194. Talarek S, Listos J, Fidecka S. Effect of nitric oxide synthase inhibitors on benzodiazepine withdrawal in mice and rats. *Pharmacological Reports*, 2011, **63**:680-689.
195. Tamsen A, Gordh T. Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet*, 1984, **2**: 231–232.
196. Tezcan AH, Özçetin A, Özlü O, Çevreli B, Uzbay T. Locomotor stimulation by acute propofol administration in rats: role of the nitrenergic system. *Pharmacol Rep*, 2015, **67**:980–985.
197. Thompson KA, Goodale DB. The recent development of propofol (DIPRIVAN) *Intensive care medicine*, 2000,**26(Suppl 4)**:S400–4.
198. Traber DL, Wilson RD ve Priano LL. Differentiation of the cardiovascular effects of CI-581. *Anesth Analg*, 1968, **47**:769–778. doi: 10.1213/00000539-196811000-00025
199. Triltsch AE, Welte M ve Homeyer P. Bispectral index- guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebocontrolled phase II study. *Critical Care Medicine*, 2002, **30**:1007-14.

200. Tsai TH, Cha TL, Lin CM, Tsao CW, Tang SH, Chuang FP, Wu ST, Sun GH, Yu DS, Chang SY. Ketamine-associated bladder dysfunction. *Int. J. Urol.* **16**: 826–829. doi: 10.1111/j.1442-2042.2009.02361.x
201. Tzschentke TM. Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: update of the last decade. *Addict Biol*, 2007, **12**:227–462.
202. Ulusu U, Uzbay T, Karakaş S. The Effects of L-Name on Nicotine-Induced Locomotor Sensitization in Mice. *Journal of Dependence*, 2003, Vol: 4, N.: 1.
203. Unlugenç H, Gunduz M, Guler T, Yagmur O ve Işık, G. The effect of preanaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *European Journal of Anaesthesiology*, 2005, **22**:386-391.
204. Uskur T, Barlas MA, Akkan AG, Shahzadi A, Uzbay T. Dexmedetomidine induces conditioned place preference in rats: Involvement of opioid receptors. *Behav Brain Res*, 2016, **1**;296:163-8.
205. US Food and Drug Administration (2010). *Precedex label*. Erişim 28.12.2018, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021038s0171bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021038s0171bl.pdf).
206. Uzbay IT, Wallis CJ, Lal H, Forster MJ. Effects of NMDA receptor blockers on cocaine-stimulated locomotor activity in mice. *Behav Brain Res*, 2000, **108(1)**:57-61.
207. Uzbay T. Madde Bağımlılığı Çalışmalarında Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri. *Mised*, 2009, **21,22**: 49-63.
208. Uzbay T, 2017. *Görünmeyen Beyin*, İstanbul, Destek Yayınları.
209. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth*, 2002,**88**:669–675. doi: 10.1093/bja/88.5.669.
210. Vincent SR. Nitric oxide: a radical neurotransmitter in the central nervous system. *Prog Neurobiol*, 1994, **42**:129–160.
211. Vuyk J, Sitsen E, Reekers M ve ark. Intravenous anesthetics. In: Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, et al., editors. *Miller's anesthesia*. 8. Amsterdam: Elsevier; 2015. pp. 854–859.
212. Vuyk J, Sitsen E, Reekers M. 2014. *Miller's*. 8 Elsevier; Philadelphia: *Intravenous anesthetics*. 8.baskı 2.cilt.
213. Wang X, Ding X, Tong Y, Zong J, Zhao X, Ren H, Li Q. Ketamine does not increase intracranial pressure compared with opioids: meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Anesth.* 2014, **28**: 821–827. doi: 10.1007/s00540-014-1845-3
214. Webb AR, Skinner BS, Leong S, Kolawole H, Crofts T, Taverner M, Burn SJ. The addition of a small-dose ketamine infusion to tramadol for postoperative analgesia: a double-blinded, placebo-controlled, randomized trial after abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 2007, **104**: 912–917. doi: 10.1213/01.ane.0000256961.01813.da
215. Weerts EM, Ator NA, Griffiths RR. Comparison of the intravenous reinforcing effects of propofol and methohexital in baboons. *Drug Alcohol Depend*, 1999,**57**:51–60.
216. Wei L, Zhu YM, Zhang YX, Liang F, Li T, Gao HY, Huo FQ, Yan CX. The  $\alpha 1$  adrenoceptors in ventrolateral orbital cortex contribute to the expression of

- morphine-induced behavioral sensitization in rats. *Neurosci Lett*, 2016, **610**:30-5.
217. Weiner AL, Vieira L, McKay CA ve Bayer MJ. Ketamine abusers presenting to the emergency department: a case series. *J. Emerg. Med.* 2000, **18**:447–451. doi: 10.1016/s0736-4679(00)00162-1
  218. Wheeler DS, Vaux KK, Ponaman ML, Poss BW. The safe and effective use of propofol sedation in children undergoing diagnostic and therapeutic procedures: experience in a pediatric ICU and a review of the literature. *Pediatric emergency care.* 2003,**19(6)**:385–92.
  219. White PF, Schuttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y ve Trevor AJ. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. *Br. J. Anaesth.* 1985, **57**: 197–203. doi: 10.1093/bja/57.2.197
  220. WHO (2018). World Drug Report 2018 1 Executive Summary Conclusions And Policy Implications The United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) Erişim 17.12.2018, [https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18\\_Booklet\\_1\\_EXSUM.pdf](https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_1_EXSUM.pdf)
  221. Wieber J, Gugler R, Hengstmann JH, Dengler HJ. Pharmacokinetics of ketamine in man. *Anaesthesist*, 1975, **24**:260–263.
  222. Wiley JL, Evans RL, Grainger DB, Nicholson KL. Locomotor activity changes in female adolescent and adult rats during repeated treatment with a cannabinoid or club drug. *Pharmacol Rep*, 2011, **63(5)**:1085–1092.
  223. Wischmeyer PE, Johnson BR, Wilson JE, Dingmann C, Bachman HM, Roller E, Tran ZV, Henthorn TK. A survey of propofol abuse in academic anesthesia programs. *Anesth Analg* 2007,**105**:1066–1071.
  224. Wise RA, Bozarth MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev*, 1987, **94**:469–492.
  225. Wolff K ve Winstock AR. Ketamine : from medicine to misuse. *CNS Drugs*, 2006, **20**:199–218. doi: 10.2165/00023210-200620030-00003
  226. Wyte SR, Shapiro HM, Turner P ve Harris AB. Ketamine-induced intracranial hypertension. *Anesthesiology*, 1972, **36**:174–176. doi: 10.1097/00000542-197202000-00021
  227. Yamamoto T, Nakayama T, Yamaguchi J, Matsuzawa M, Mishina M, Ikeda K, Yamamoto H. Role of the NMDA receptor GluN2D subunit in the expression of ketamine-induced behavioral sensitization and region-specific activation of neuronal nitric oxide synthase. *Neurosci Lett*, 2016, **1;610**:48-53.
  228. Yoo H, Iirola T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, Scheinin M, Olkkola KT, Jusko WJ.. Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, **71**:1197–1207. doi: 10.1007/s00228-015-1913-0.
  229. Zacny JP, Lichtor JL, Thompson W, Apfelbaum JL. Propofol at a subanesthetic dose may have abuse potential in healthy volunteers. *Anesth Analg*, 1993,**77**:544–552.
  230. Zakine J, Samarq D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, Beloucif S, Dupont H. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, doubleblind, controlled study. *Anesth Analg*, 2008, **106**:1856–1861. doi: 10.1213/ane.0b013e3181732776

231. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methylD-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, **63**:856–864. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.856
232. Zhang Z, Ferretti V, Güntan İ, Moro A, Steinberg EA, Ye Z, Zecharia AY, Yu X, Vyssotski AL, Brickley SG, Yustos R, Pillidge ZE, Harding EC, Wisden W, Franks NP. Neuronal ensembles sufficient for recovery sleep and the sedative actions of  $\alpha$ 2 adrenergic agonists. *Nat Neurosci*, 2015, **18**:553–561. doi: 10.1038/nn.3957.
233. Zhang JC, Li SX ve Hashimoto K. *R* (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than *S* (+)- ketamine. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, **116**:137–141. doi: 10.1016/j.pbb.2013. 11.033
234. Zigman D ve Blier P. Urgent ketamine infusion rapidly eliminated suicidal ideation for a patient with major depressive disorder: a case report. *J Clin Psychopharmacol*, **33**:270–272. doi: 10.1097/JCP.0b013e31828 56865
235. Zsigmond EK, Matsuki A, Kothary SP ve Jallad M. Arterial hypoxemia caused by intravenous ketamine. *Anesth Analg*, 1976, **55**:311–314. doi: 10.1213/00000539-197605000-00005

**FORMLAR**



## ETİK KURUL KARARI

T.C.

Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu ( Ü.Ü- HADYEK)

Sayı: 2017-15

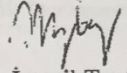
Konu: Ü.Ü-HADYEK

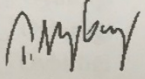
19. kurul toplantısı

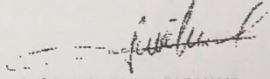
20.11.2017

### Sayın Tuğçe Büşra USKUR

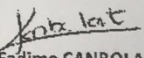
“Ketamin, Propofol Ve Deksmetomidin'in Sıçanlarda Duyarlılaşma Gelişmesi Üzerine Etkilerinin Açık Alan Lokomotor Aktivite Testi İle İncelenmesi” adlı projeniz üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

  
Prof.Dr. İsmail Tayfun UZBAY  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı

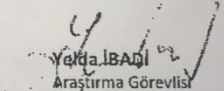
  
Prof.Dr. İsmail Tayfun UZBAY  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı  
MDBF / Dekan / Moleküler Biyoloji ve Genetik - Bölüm Başkanı

  
Yrd.Doç.Dr. Mesut KARAHAN  
SHMYO / Biyomedikal Cihaz Teknolojisi

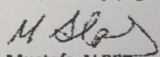
Prof Dr. Muhsin KONUK  
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik (İngilizce)  
/ Rektör Yrd.-Fen Bilimleri Enstitüsü Md., Sos.Bil. Ens. Md v

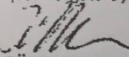
  
Fadime CANBOLAT  
Uzman Farmakolog  
SHMYO / Gıda Teknolojisi

Burcu ÇEVRELİ  
Veteriner Hekim  
Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi

  
Yelda İBAOĞLU  
Araştırma Görevlisi  
MDBF / Psikoloji (İngilizce)

Yrd. Doç.Dr. Emel Serdaroğlu KAŞIKÇI  
Biyokimya Uzmanı  
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik

  
Mustafa ALPER  
Sivil Toplum Örgütü Üyesi

  
Akif GÜZTOKLUSU  
Sivil Üye

## PATENT HAKKI İZİNİ





## İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

### KETAMİN, PROPOFOL VE DEKSMEDETOMİDİNİN SIÇANLARDA DUYARLILAŞMA GELİŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN AÇIK ALAN LOKOMOTOR AKTİVİTE TESTİ İLE İNCELENMESİ

#### ORIJINALLIK RAPORU

% <b>12</b>	% <b>9</b>	% <b>4</b>	% <b>9</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>2</b>	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>3</b>	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>4</b>	<a href="http://www.istanbulsaglik.gov.tr">www.istanbulsaglik.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>5</b>	<a href="http://nigde.edu.tr">nigde.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>6</b>	<a href="http://www.tfd.org.tr">www.tfd.org.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<a href="http://okul.selyam.net">okul.selyam.net</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Tuğçe Büşra	<b>Soyadı</b>	ERDEM
<b>Doğ.Yeri</b>	İstanbul	<b>Doğ.Tar.</b>	26.11.1987
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kim No</b>	19952220404
<b>Email</b>	tugceuskur@gmail.com	<b>Tel</b>	0507 447 27 07

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>	İ.U.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AbD	2019
<b>Yük.Lis.</b>	İ.U.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AbD	2014
<b>Lisans</b>	İ.U.Veteriner Fakültesi	2011
<b>Lise</b>	Cağaloğlu Anadolu Lisesi	2006

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Veteriner Hekim	T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı	halen-2016
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi		65 (Yokdil)
Almanca	İyi	İyi	İyi		Certifikat B1

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>			
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Ms Office	İyi

## **Yayımları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri**

1. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI & SSCI & Arts and Humanities):

Effects of propofol on conditioned place preference in male rats: involvement of nitrenergic system. Shahzadi A, **Uskur T**, Akkan AG, Çevreli B, Uzbay T. Am J Drug Alcohol Abuse. 2017 Jul 27:1-8.

Dexmedetomidine induces conditioned place preference in rats: Involvement of opioid receptors. **Uskur T**, Barlas MA, Akkan AG, Shahzadi A, Uzbay T. Behav Brain Res. 2016 Jan 1;296:163-168.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler:

Sözlü bildirimler:

The Effect of Dexmedetomidine on Morphine Induced Dependence in Rats. Uskur T, Barlas MA, Akkan AG. - 6th International Regional Stress and Behavior; Neuroscience and Biopsychiatry Conference Haziran 22-24, 2016 | Miami Beach, FL, USA

Poster:

Interaction Between Doxorubicin and Ciprofloxacin: CYP1A1, CYP1A2, CYP2J3 and CYP3A1 MRNA Expressions in Sprague Dawley Rats. Shahzadi A, Uskur T, Yazıcı Z