

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA DEXMEDETOMİDİN VE ETOMİDATIN MOTOR
KOORDİNASYON VE AĞRI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ**

Bilge ÖZCAN

DOKTORA TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Hülagü Barışkaner

KONYA-2014

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA DEXMEDETOMİDİN VE ETOMİDATIN MOTOR
KOORDİNASYON VE AĞRI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ**

Bilge ÖZCAN

DOKTORA TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Hülagü Barışkaner

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 14202011 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2014

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bilge Özcan'ın tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Farmakoloji (Tıp) Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Hülagü Barışkaner
Selçuk Üniversitesi



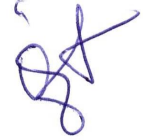
Danışman: Prof. Dr. Hülagü Barışkaner
Selçuk Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Ali Ünlü
Selçuk Üniversitesi



Üye: Yrd. Doç. Dr. Bahadır Öztürk
Selçuk Üniversitesi



Üye: Yrd. Doç. Dr. Hüsamettin Vatansev
Selçuk Üniversitesi



Üye: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Kılıç
Necmettin Erbakan Üniversitesi



ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hasan Hüseyin Dönmez

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Çalışmamda danışmanlığımı yapan Prof. Dr. Hülagü Barışkaner'e, katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Fatih Kara'ya teşekkür ederim.

Çalışmamı sürdürebilmemde beni destekleyen ve cesaretlendiren Rektör Yardımcısı Prof. Dr. Mustafa Şahin'e teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışması Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 14202011 proje numarası ile desteklenmiştir.

Bilge Özcan

Konya-2014

İÇİNDEKİLER:

	Sayfa
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Ağrı	1
1.2. Ağrı Teorileri	1
1.2.1. Spesifite Teorisi	1
1.2.2. Patern Teorisi	1
1.2.3. Kapı Kontrol Teorisi	2
1.3. Ağrının Algılanma Aşamaları	2
1.3.1. Transdüksiyon	2
1.3.2. Transmisyon	2
1.3.3. Modülasyon	2
1.3.4. Persepsiyon	3
1.4. Nosisepsiyon	3
1.4.1. Nosiseptörler	3
1.4.2. Primer Nosiseptif Afferent Lifler	3
1.4.3. Nosiseptif Periferel Bileşenleri	4
1.4.4. Spinal Kord	5
1.4.5. Spinal Korddan Beyine İletim	5
1.4.6. İnhibisyon Sistemi	5
1.5. Ağrı Yolakları	6
1.5.1. Nosiseptif Çıkıcı Yolaklar	6
1.5.1.1. Spino-Talamik Yol	6
1.5.1.2. Spino-Retiküler Yol	6
1.5.1.3. Spino-Mezensefalik Yol	6
1.5.1.4. Dorsal Kolon Yolu	7
1.5.1.5. Spino-Hipotalamik Yol	7
1.5.2. Antinosiseptif İnici Sistemler	7
1.5.2.1. Mezensefalik Periaquaduktal Gri Cevherde Yer Alan Enkefalinerjik Nöronlar	7
1.5.2.2. Retiküler Formasyonun Baz Çekirdeklerinden Başlayıp, Omurilik Arka Boynuzunda Sonlanan Noradrenerjik Nöronlar	7
1.5.2.3. Antinosiseptif Spinal Segment Mekanizmaları	8
1.6. Deksmetomidin	8
1.6.1. Farmakokinetik	8
1.6.2. Farmakodinamik	9
1.6.2.1. α_2 Adrenerjik Agonistlerin Analjezik Etkilerinin Mekanizması	9
1.6.2.2. α_2 Reseptörleri ve Opioid İlişkisi	10
1.6.2.3. α_2 Agonistlerin Klinik Kullanımı	11
1.6.3. Sistemik Etkiler	11
1.7. Etomidat	12
1.7.1. Farmakokinetik	12

1.7.2.Farmakodinamik	13
1.7.3.GABAerjik Sistem ve Ağrı	14
1.7.4.Klinik Kullanımı	14
1.7.5.Sistemik Etkileri	15
1.8. Analjezi Ölçümünde Kullanılan Modeller	15
1.8.1.Mekanik Uyarı ile Oluşturan Ağrı Modelleri	16
1.8.2.Termal Aljezi Ölçümleri	16
1.8.3.Kimyasal Uyarı ile Oluşturulan Ağrı ve İnflamasyon Modelleri	16
1.8.4.Nöropatik Ağrı Modelleri	16
1.9. Motor Aktivite ve Motor Koordinasyon Testleri	16
1.9.1.Motor Koordinasyon Ölçümleri	17
1.9.2.Lökomotor Aktivite Ölçümleri	17
1.9.3.Stereotipik Aktivite Ölçümleri	17
1.9.4.Katatoni Ölçümleri	17
2. GEREÇ VE YÖNTEM	19
2.1. Deney Hayvanları ve Barındırma Koşulları	19
2.2. İlaçlar Uygulama Şekli ve Deney Şeması	19
2.3. Ağrı Ölçüm Testleri	20
2.4. Motor Koordinasyon Ölçüm Testi	20
2.5. İstatistiksel Analiz	21
2.6. Etik Kurul Onayı ve Bilimsel Araştırma Proje Desteği	21
3. BULGULAR	22
3.1. Analjezik Ölçüm Sonuçları	22
3.2. Motor Koordinasyon Sonuçları	26
4. TARTIŞMA	31
5. SONUÇ	34
6. ÖZET	35
7. SUMMARY	36
8. KAYNAKLAR	37
9. EKLER	43
10. ÖZGEÇMİŞ	44

SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
5-HT	5 Hidroksitriptamin
α	Alfa
α_2	Alfa 2 Adreneseptör
α_{2A}	Alfa 2A Adreneseptör
α_{2B}	Alfa 2B Adreneseptör
α_{2C}	Alfa 2C Adreneseptör
β	Beta
Ca	Kalsiyum
Cl ⁻	Klor İyonu
CGRP	Kalsitonin Geniyle İlişkili Protein
cm	Santimetre
δ	Delta
dk	Dakika
gr	Gram
γ	Gama
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
GABA _A	GABA A reseptörü
GABA _B	GABA B reseptörü

G _i	G Protein İnhibitör
K ⁺	Potasyum İyonu
m/sn	Metre/saniye
mg	Miligram
mg/m	Miligram/mililitre
mg/kg/dk	Miligram/kilogram/dakika
ml	Mililitre
Mcg	Mikrogram
µg/kg	Mikrogram/kilogram
NA	Noradrenalin
Ort	Ortalama
sa	Saat
SF	Serum Fizyolojik
sn	Saniye
SS	Standart Sapma
tur/dk	tur/dakika

ŞEKİLLER DİZİNİ:

Şekil 1.6.1. Deksmetomidinin kimyasal yapısı	8
Şekil 1.7.1. Etomidatın kimyasal yapısı	12
Şekil 3.1.1. Her ilaç dozunun ölçülen zamanlarda kendi kontrol cevabına göre von Frey testi karşılaştırma eğrileri	24
Şekil 3.1.2. Her ilacın artan dozlarının von Frey testi karşılaştırma grafiği	26
Şekil 3.2.1. Her ilaç dozunun ölçülen zamanlarda kendi kontrol cevabına göre rotarod testi karşılaştırma eğrileri	28
Şekil 3.2.2. Her ilacın artan dozlarının rotarod testi karşılaştırma grafiği	30

ÇİZELGELER DİZİNİ:

ÇİZELGE 1.4.2. Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları	4
ÇİZELGE 3.1.1. Von Frey testinde doz – zaman çizelgesi (mg, Ort±SS)	23
ÇİZELGE 3.1.2. Von Frey testinde zaman - doz Çizelgesi (mg, Ort±SS)	25
ÇİZELGE 3.2.1. Rotarod testinde doz-zaman çizelgesi (sn, Ort±SS)	27
ÇİZELGE 3.2.2. Rotarod testinde zaman-doz çizelgesi (sn, Ort±SS)	29

1 GENEL BİLGİLER

1.1 Ağrı

International Association for the Study of Pain (IASP) tarafından 1979'da, "Vücudun belli bir bölgesinde hissedilen, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu deneyimi" olarak tanımlanan ağrı, duyu ve duygu kavramlarını bir arada içermektedir (Merskey 1994).

Ağrının iki komponenti vardır: Ağrının yerinin ve şeklinin algılanması sağlayan sensoryel diskriminatif kısım ve ağrıya karşı reaksiyon (endişe, anksiyete, korku ve otonomik sistemle ilgili bulgular) içeren affektif motivasyonel kısım.

Ağrı kişiden kişiye farklılıklar gösterebildiği gibi aynı kişide farklı zamanlarda farklı olarak da algılanabilir. Kişi ağrı deneyimini, yaşamı boyunca karşı karşıya kaldığı ağrılı uyaranlarla kazanır (Gündüz 2010).

1.2 Ağrı Teorileri

1.2.1 Spesifite Teorisi

Spesifik bir uyarının beyinde temsil edilen özel bir reseptörü vardır. Spesifik lokalizasyon ağrının niteliğini belirler. Böylece cilde uygulanan ağrılı uyarı ağrı duyusuna yol açar. Ağrının tipinin değerlendirilmesi beyinde gerçekleşir (Finger 2001).

1.2.2 Patern Teorisi

Ağrılı uyarın taşıyan sinir impulsları arka boynuz hücrelerinde toplanır. Bu birikim belli bir seviyeyi geçerse ağrı hissedilir. İmpuls, spinal korda girdikten sonra ağrı duyusunun başlaması için uyarının birikmesi gerekir (Todd 2004).

1.2.3 Kapı Kontrol Teorisi

Bu teoride ağrının ilk olarak omurilikte kontrol edildiği öngörülmektedir (Melzack 1965). Teoriye göre, periferden gelen yoğun afferent nosiseptif impulslarla eksitan ara nöronlar aktive olmakta ve bu inhibitör ara nöronu inhibe ederek ve de projeksiyon nöronunu eksite ederek ağrılı impulsları santral sinir sistemine geçirmektedir. Ancak aynı zamanda A ve B grubu geniş myelinli liflerin aktivasyonu inhibitör ara nöronları aktive ederek projeksiyon ara nöronlarını inhibe etmekte ve ağrılı sinyallerin geçişini durdurmaktadır. Halen supraspinal ağrı mekanizmaları hakkında bu teori kabul görmektedir (Aydın 2002).

1.3 Ağrının Algılanma Aşamaları

Ağrılı uyaran 4 aşamada üst merkezlere iletilir (Aydın 2002, Özgür 2010).

1.3.1 Transdüksiyon

Sinirlerin sensoryal uçlarında, stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır. Nosiseptörler aracılığıyla eşik değeri aşan çeşitli uyarıların (termal, mekanik, kimyasal) üst merkezlere iletilmek üzere elektriksel bir stimulusa çevrilmesi aşamasıdır.

1.3.2 Transmisyon

İmpulsların sensoryal sinir sistemi boyunca yayıldığı aşamadır. Nosiseptörlerden gelen uyarıların nöral yollar aracılığıyla üst merkezlere beyin sapı ve talamusa iletilir.

1.3.3 Modülasyon

Nosiseptif transmisyonun nöral etkenlerle yeniden düzenlenmesidir. İleti zayıflatılabilir veya güçlendirilebilir. Modülasyonda etkili en önemli mekanizma kapı kontrol teorisidir.

1.3.4 Persepsiyon

Persepsiyon, üst merkezlere iletilmiş uyarının algılanması aşamasıdır yani bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve kişisel deneyimleri sonucu gelişen uyarının algılandığı son aşamadır (Aydın 2002, Gündüz 2010).

1.4 Nosisepsiyon

Doku hasarına neden olan termal, mekanik ve kimyasal uyarılara yanıt veren serbest sinir uçlarına “nositseptör” ve doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan elektrokimyasal olaylar serisinin bütününe “nositepsiyon” denir (Zengin 2008). Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılanma olayıdır (Aydın 2002).

1.4.1 Nositseptörler

Mekanik, kimyasal, termal uyarıları algılayan nörolojik reseptörlerdir. Sinir sistemi dışında tüm doku ve organlarda bulunurlar. Nositseptörlerin bazıları tek tip uyarıya duyarlıyken, bazıları ise birçok uyarıyla (polimodal nositseptörler) aktive olabilirler (Gündüz 2010, Özyalçın 2005).

Nositseptörler; mekanonositseptörler, sessiz nositseptörler ve polimodal mekanotermal nositseptörler olarak gruplandırılırlar. Mekanonositseptörler sıkıma ve iğne batırmaya duyarlıyken, sessiz nositseptörler inflamasyona, polimodal mekanotermal nositseptörler ise aşırı bası, aşırı ısı (>42°C ve <18°C) ve aljeziklere duyarlıdır (Gündüz 2010, Önal 2004).

1.4.2 Primer Nositseptif Afferent Lifler

Periferik sinirler, sinir lifinin çapına ve myelinli olup olmadıklarına göre A, B ve C olarak sınıflandırılırlar. A ve B lifleri myelinli, C lifleri myelinsizdir (Özyalçın 2005, Kayaalp 2012). A grubu lifler ayrıca subgruplara da ayrılmıştır (Çizelge 1.4.2.) (Saatçioğlu 2008).

Çizelge 1.4.2. Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları (Saatçioğlu 2008).

SİNİR LİFİ	MİYELİN	ÇAP	LOKALİZASYONU	FONKSİYONU
A-alfa (α)	(+)	6 - 22	Kas, eklemlerin	Motor afferent – efferent Proprioseption - motor
A-beta (β)	(+)	6 - 22	Kas, eklemlerin	Motor afferent – efferent Proprioseption - motor
A-gama (γ)	(+)	3 - 6	Kas lifleri efferenti	Adale tonüsü
A-delta (δ)	(+)	1 - 4	Afferent duyu siniri	Ağrı, Isı, Dokunma
B	(+)	3	Pregangliyoner sempatik gangliyon	Otonom fonksiyon
C	(-)	1	Afferent duyu siniri	Ağrı, ısı, dokunma

Periferik sinirler sinir liflerinden A δ ve C nosiseptif uyarıyı taşıyan liflerdir (Aydınlı 2005). A δ liflerinin uçları termal ya da mekanik nosiseptör özelliktedir ve uyarılması ile iyi lokalize edilebilen, batıcı, keskin, ani bir ağrı oluşur. C liflerinin uçları ise çeşitli uyarıları alabilen polimodal nosiseptör özelliktedir ve hem mekanotermik (aşırı sıcak ve soğuk uyarılar) hem de kimyasal uyarıya hassastırlar, uyarılması ile iyi lokalize edilemeyen, künt, yaygın bir ağrı oluşturur. A δ lifleri myelinli ve çapları da kalın olduğu için uyarıyı oldukça hızlı iletirken (30 m/sn), C lifleri myelinsiz ve ince çaplı oldukları için yavaş (0,5-2 m/sn) olarak iletirler (Özyalçın 2005, Önal 2004, Gündüz 2010, Aydınli 2005).

1.4.3 Nosiseptif Periferik Bileşenleri

Periferik çıplak sinir uçlarının uyarılması, nörotransmitter salınımına yol açar. Doku zedelenmesi sonucunda zedelenen hücrelerden, zedelenen kapillerlerden bölgeye gelen trombositlerden, akson refleksi sonrası duyarlı hale gelen nosiseptör uçlarından ortama aljezik ve hiperaljezik mediyatörler salınır. Aljezik mediyatörler içerisinde histamin, serotonin, bradikinin, P maddesi, anjiotensin II ve K⁺ bulunur. Hiper-aljezik mediyatörler ise prostoglandin E₂ ve prostoglandin I₂'dir (Gündüz2010).

1.4.4 Spinal Kord

Duyusal bilginin santral sinir sistemine ilk giriş yaptığı yerdir. Primer afferent nöronlar, medulla spinalisin arka boynuzunda spinal nosiseptif nöronlarla sinaps yaparlar. Aδ afferent nöronlar spinal korddaki lamina I, II ve V'de, C afferent nöronlar I ve II'de sonlanırlar. Lamina I'de Aδ ve C, nosiseptif spesifik projeksiyon nöronlarla, lamina V'de ise tüm afferent nöronların sinaps yaptığı "wide dynamic range" projeksiyon nöronları bulunmaktadır. Bu projeksiyon nöronlar nosiseptif uyarıyı, çıkan sistemle üst merkezlere iletip supraspinal cevabı oluştururlar (Aydınlı 2005).

1.4.5 Spinal Korddan Beyine İletim

Lateral talamusdan uzanan nöronlar somatosensoryal kortekste sonlanırlar. Bu sistem ağrının şiddeti, lokalizasyonu ve niteliğinin oluşumunu sağlar. Ağrının emosyonel kısmını ise medial talamusdan limbik sisteme, anterior singulat korteks ve prefrontal kortekste sonlanan nöronlar sağlar (Aydınlı 2005).

1.4.6 İnhibisyon Sistemi

Nosiseptif impulsu işleyen bir sistem olduğu gibi, bu impulsu inhibe eden endojen analjezi sistemi vardır ve bu sistemi aktive eden nosiseptif uyarılardır. Nosiseptif impuls, endojen analjezi sistemi ile hem santralde (spinal ve supraspinal) hem de periferde inhibe edilmektedir. İnhibisyonda başta opioidler, inhibitör aminoasitler (GABA, glisin), monoaminler (noradrenalin, 5-HT), pürinler (adenosin) ve inhibitör nöropeptidler (galanin, nöropeptid Y) rol oynarlar (Aydınlı 2005, Hudspith 2003, Matthews 2004).

Spinal inhibisyon: Spinal inhibisyonda rol oynayan nörotransmitterler GABA, opioid peptidler ve glisindir (Beaulieu 2003).

Supraspinal inhibisyon: Orta beyinde iki ana kaynak bölgesi vardır; periakvaduktal gri madde ve lokus seruleustur. Nörotransmitterleri NA, 5-HT ve opioid peptidlerdir (Aida 2003).

Periferik inhibisyon: İnflamasyonun erken döneminde proinflamatuvar sitokinleri açığa çıkaran immun hücreler, geç dönemde analjezik mediatörler üreterek analjeziye katkıda bulunurlar. Periferik inhibisyonun mediatörleri; opioid peptidler, antiinflamatuvar sitokinler ve somatostatindir. (Aydınlı 2005).

1.5 Ağrı Yolakları

Ağrı ile ilgili yolaklar ikiye ayrılır: Nosiseptif çıkıcı yolaklar ve Antinosiseptif inisi yolaklar.

1.5.1 Nosiseptif çıkıcı yolaklar

1.5.1.1 Spino-Talamik Yol

Nosiseptif uyarı geldiğinde lamina I, V ve VII'den köken alır, anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve spinal kordun karşı tarafında, talamusun ventral posterolateral çekirdeğinde sonlanır. Talamusdan çıkan uzantılar postsentral gyrusda sonlanır. Bu yol ağrının yer, şiddet ve zaman gibi özellikleri ile birlikte algılanmasını sağlar (arousal). Bu tanımlayıcı yolak, ağrının yeri hakkındaki bilgiyi bilinç düzeyine ulaştırır.

1.5.1.2 Spino-Retiküler Yol

Anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler. Bulbus ve ponsdaki retiküler çekirdek gruplarına uzanır veya kollateraller verir. Singulat gyrusun ön parçası (emosyon), amigdala (hafıza ve emosyon), hipotalamus (emosyon ve emosyona vasküler yanıt) gibi birçok beyin bölgesine ulaşır. Acı yolağı olarak isimlendirilir. Korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel bir alarm hali yaratmakla görevlidir.

1.5.1.3 Spino-Mezensefalik Yol

Lamina I ve V'teki nosiseptif projeksiyon nöronları mezensefalik periakvaduktal gri cevhere dek yükselir. Amigdala, hipotalamus, parabrakial çekirdek ve diğer limbik sistem yapılarına uzanır. Bu yolun periakvaduktaya bağlantı

yapması nosisepsiyonda çok önemlidir. Periakuaduktal gri cevher antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biridir ve enkefalinergic nöronlar vardır.

1.5.1.4 Dorsal Kolon Yolu

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

1.5.1.5 Spino-Hipotalamik Yol

Retiküler formasyonda sinaps yapmayan, yeni tanımlanmış bir yoldur. Deri, dudak, genital organlar, gastrointestinal traktus, intrakranial kan damarı, dil ve korneadan emosyonel önem taşıyan bilgiyi direkt olarak hipotalamusa taşır. (Aydın 2002, Mete 2008)

1.5.2 Antinosiseptif İnici Yolaklar

Spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinergic ve monoaminergic bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir. Üç gruba ayrılırlar:

1.5.2.1 Mezensefalik Periakuaduktal Gri Cevherde Yer Alan Enkefalinergic Nöronlar

Serebral korteks, diensefalon ve hipotalamusla bağlantılar içerir. Bu enkefalinergic nöronlar bulbusta bulunan serotoninergic nöronları eksite eder. Aşağıya inen serotoninergic nöronlar da dorsal boynuz nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde presinaptik ve postsinaptik inhibisyon yaparlar. Supraspinal inhibisyondan sorumludurlar.

1.5.2.2 Retiküler Formasyonun Baz Çekirdeklerinden Başlayıp, Omurilik Arka Boynuzunda Sonlanan Noradrenergik Nöronlar

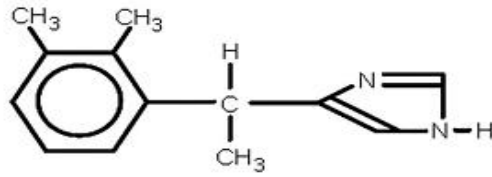
Bu yolların başlangıcındaki opioid reseptörlerinin uyarılması ile supraspinal analjezi elde edilir.

1.5.2.3 Antinosiseptif Spinal Segment Mekanizmaları

Enkefalin ve dinorfin içeren nöronlar gelen uyarılarla aktive olurlar. Aktive olunca presinaptik ve postsinaptik inhibisyon yaparlar. Ayrıca spinal enkefalinergic nöronlar serotonin ve noradrenalin taşıyan inisi inhibitor nöronları aktive ederek projeksiyon lifleri üzerine inhibitor etki gösterirler (Aydın 2002, Mete 2008, Gündüz 2010).

1.6 Deksmetomidin

Deksmetomidin imidazol türevi ve medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeridir (Şekil 1.6.1.) (Savola 1991). İleri derecede selektif α_2 adrenerjik reseptör agonistidir. α_2 adrenoseptörler uyarıldığında noradrenalin salınımını engeller, sempatik aktiviteyi inhibe eder, kan basıncını ve kalp hızını azaltır ve sedasyon, anksiyoliz, analjeziye yol açar (Virtanen 1989, Segal 1988, Doze 1989, Ada 2008, Ünal 2011).



Dexmedetomidine

(+)-4-(S)-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazole monohydrochloride

Şekil 1.6.1. Deksmetomidinin kimyasal yapısı (Paris 2007).

1.6.1 Farmakokinetik

Emilim: İlacın fazla miktarda ilk geçiş eliminasyona uğraması nedeniyle oral biyoyararlanımı oldukça azdır. Subkutan veya intramusküler veriliş sonrasında hızla absorbe edilir. Tek doz intramusküler verildikten sonra biyoyararlanım intravenöz dozun yaklaşık % 60'ıdır.

Dağılım: İnfüzyonu takiben hızlı bir dağılım fazı gösterir. Dağılım yarı ömrü 6 dk'dır. Plazma proteinlerine % 93,7 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon: Karaciğerde biyotransformasyona uğrayarak % 95 idrar ve % 4 oranında feçesle atılır. Temel metabolitler N-glukuronitler ve N-metil-O-glukronittir.

Atılım: Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Deksmetomidin hızlı bir sedasyon başlangıcı sağlamaktadır. Bilinen aktif metaboliti yoktur ve inaktif levo-enantiomer olan deksmedetomidinin dönüşümü minimaldir ve klinik önemi yoktur (Dyck 1993, Venn 2002, Gertler 2011, Özbek 2006).

1.6.2 Farmakodinamik

Deksmetomidin nonselektif α_2 adrenoseptör agonisti ilaç olarak tanımlanmıştır. Klonidinle karşılaştırıldığında, α_1 reseptörlerine oranla α_2 reseptörlerine 1300 kat daha selektiftir (Virtanen 1988).

Moleküler biyolojik ve radyonükleik bağlanma teknikleri kullanılarak yapılan araştırmalarda α_2 adrenoseptörlerin üç ana tipi tanımlanmıştır Bunlar α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} reseptörleridir. Deksmetomidin α_{2A} aracılığıyla antinosisepsiyon, sedasyon ve hipotermi oluşturmaktadır (Hunter 1997).

1.6.2.1 α_2 Adrenerjik Agonistlerin Analjezik Etkilerinin Mekanizması

α_2 adrenoseptörler santral sinir sistemi, periferik sinirler ve otonomik gangliyonlarda bulunurlar. Özellikle sempatik afferentlerle inerve edilen dokular başta olmak üzere vücudun tüm bölgelerine yayılmışlardır. α_2 adrenoseptörler santralde postsinaptik ve periferde presinaptik yerleşimli olarak noradrenalin salınımını inhibe eder. α_2 reseptörünün santral olarak nosisepsiyon bilgisinin düzenlenmesinde, motor davranış ve vücut ısı düzenlemede görev almaktadır. Kardiyovasküler etkilerinden olan hipo/hipertansiyonu hem santral hem de periferde bulunan reseptörleri etkilemek suretiyle meydana getirir (Khan 1999, Hunter 1997, Zhang 2014).

α_2 adrenerjik reseptörleri etkisini G_i aracılığıyla yapar, damar düz kaslarında Ca kanal aktivasyonu ile eksitasyon yaparak vazokonstriksiyona neden olurken,

nörotransmitter salınımını ise nöronal Ca kanal inhibisyonu ile NA salınımını inhibe eder (Kayaalp 2012).

$\alpha 2$ reseptörleri periferel, spinal ve supraspinal mekanizmalarla ağrı kontrolünde etkilidir (Zhang 2014). Ancak esas etkinliğini spinal düzeyde yaptığı düşünülmektedir (Khan 1999). Agonistin $\alpha 2$ adrenerjik reseptöre bağlanması bu reseptörün pertusis toksinine duyarlı olan G proteini ile birleşmesine neden olur. $\alpha 2$ reseptörlerinin uyarılması nöronlardaki G_i protein kapılı K^+ kanallarından K^+ çıkışına izin verir ve hiperpolarizasyon yaparak nöronal uyarılmayı baskılar (Shirasaka 2007, Gürel 1996).

Lokus seruleus ve subseruleus nukleuslarından kaynaklanan inen noradrenerjik yolak medulla spinalisin arka boynuzunda yer alır. Bu yolağın uyarılması noradrenalin salıverilmesine postsinaptik $\alpha 2$ uyarılmasına bağlı olarak supraspinal analjezi sağlar. Bu reseptörlerin uyarılması nöronal depolarizasyonu inhibe ederek ağrıyı azaltır. P maddesi, glutamat ve CGRP salıverilmesini inhibe eder (Akhtar 2011, Jones 1986, Gürel 1996, Zhang 2014). Medulla spinalisin arka boynuzunda bulunan substansiya gelatinozada postsinaptik $\alpha 2$ adreno reseptörler tespit edilmiş olması da noradrenalin aracılıklı analjeziye büyük destek sağlar (Unnerstall 1984).

1.6.2.2 $\alpha 2$ Reseptörleri ve Opioid İlişkisi

$\alpha 2$ adreno reseptör ve opioid reseptör agonistleri, benzer farmakolojik etkiler gösterirler. Mü opioid agonistleri ve $\alpha 2$ agonistler farklı nöronal reseptörleri etkilemelerine karşın, analjezi ve sedasyonda benzer terapötik etki gösterirler.

Çünkü bu reseptörlerin beyindeki lokalizasyonları benzerdir ve ortak postreseptör mekanizmalara sahiptirler. Bu reseptörler G proteinlerini etkileyerek aynı mekanizmayı harekete geçirirler. G proteinleri, nöronal membranlardaki potasyum kanallarını açarlar. Postsinaptik membrandaki potasyum kanallarının açılması hücre dışına potasyum çıkışına neden olur ve böylece hücre hiperpolarize olur. Bu durumda hücre eksituar uyaranlara cevap vermez. Nöron depolarize olur

ve sonuç olarak transmitter salınımı olmaz. Spinal yollarda da etkileşim halinde oldukları gösterilmiştir (Chabot 2014).

1.6.2.3 α_2 Agonistlerin Klinik Kullanımı

Bazı birimlere göre α_2 adrenerjik agonistler insanda anksiyolitik, sedatif, analjezik, antihipertansif, antisialogog ve antiemetik etkilere sahiptir. Kullanılan diğer analjezik maddelerin doz gereksinimini de azaltmaktadırlar.

α_2 adrenerjik agonistler 3 grupta toplanabilir;

- 1- Feniletilaminler (alfa metil norepinefrin)
- 2- İmidazolinler (klonidin, dexmedetomidin)
- 3- Oxaloazepinler (azepexole) (Maze 1991).

İmidazolinlerin analjezik etkisine imidazolin reseptörlerinin de aracılık ettiği gösterilmiştir (Kayaalp 2012)

1.6.3 Sistemik Etkiler

Kardiyovasküler sistem etkileri: Deksmetomidin bifazik olarak kan basıncını etkiler. α_{2A} hipotansif etkiden, α_{2B} ise hipertansif etkiden sorumludur (Hunter 1997, Ünal 2011).

Sedatif etkileri: Deksmetomidin stabil, uyandırılabilir bir sakinlik sağlar. (Hunter 1997). Deksmetomidinin sedatif etkileri, selektif α_2 adrenoseptör antagonisti olan atipamezol ile tamamen geri döndürülebilmektedir (Scheinin 1998).

Analjezik etkileri: Doza bağımlı analjezi oluşturduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında akut ve kronik ağrıda α_{2A} reseptörlerin antinositif etkinliği gösterilmiştir. Hem spinal, hem de supraspinal birçok yer santral sinir sistemindeki nitritif sinyallerin iletimini modüle etmektedir (Zhang 2014, Ünal 2011, Hunter 1997).

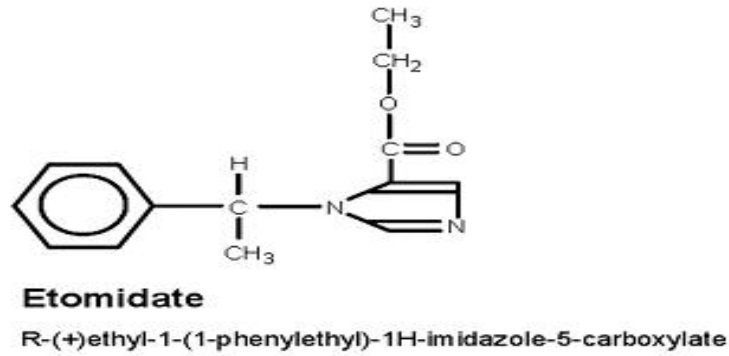
Solunum sistemine etkileri: Minimal solunum depresyonu oluşturur.

Deksmedetomidinin Diğer Etkileri: Trombosit agregasyonunun inhibisyonu, intraoküler basınçta azalma, barsak hareketlerinde yavaşlama, sitokrom P450 inhibisyonu (Ünal 2011).

Yan Etkileri: Deksmetomidine infüzyonu sırasında en sık karşılaşılan yan etkiler hipotansiyon (%30), hipertansiyon (%12), bulantı (%11), bradikardi (%9) ve ağız kuruluğudur (%3) (Lam 2008, Ünal 2011).

1.7 Etomidat

Etomidat genel anestezi indüksiyonunda kullanılan bir ilaçtır. Bilinen anestezik ve amnestik etkilerinin yanında prosedüral sedasyon ve analjezi için kullanılmaktadır (Fesmire 2014, Pinto 2013, Mitsuyo 2006, Zhang 2002).



Şekil 1.7.1. Etomidatın kimyasal yapısı (Paris 2007).

Karboksillenmiş imidazol halkası içerir (Şekil 1.7.1.). Sadece dekstroizomer etomidat farmakolojik olarak aktiftir (Doenicke 1994).

1.7.1 Farmakokinetik

Emilim: Etomidatın intravenöz uygulanan formu mevcuttur ve genel anestezi indüksiyonunda kullanılır. İntravenöz enjeksiyondan 1 dakika sonra beyin dokusuna penetre olur.

Dağılım: Proteine yüksek oranda bağlanmasına rağmen etomidatın yağdaki yüksek çözünürlüğü ve fizyolojik pH'daki yüksek non-iyonize fraksiyonu nedeni ile etki başlangıcı çok hızlıdır. % 76 oranında albumine bağlanır.

Biyotransformasyon: Hepatik mikrozomal enzimler ve plazma esterazları, etomidatı hızla inaktif metabolitlere hidrolize ederler. Yarılanma ömrü 60-75 dk kadardır.

Atılım: Hidrolizin son ürünleri esas olarak idrar ile atılır. Tek doz iv enjeksiyonun % 85'i karboksilik asit esteri olarak idrarla atılırken % 10-13'ü safrada bulunur. Eliminasyon yarı ömrü 2-5 saattir.

1.7.2 Farmakodinamik

Etomidat, $\beta 3$ subuniti içeren GABA_A reseptörüne yüksek seçicilikle bağlanır, GABA mimetik ve GABA düzenleyicisi olarak etki yapar (Vanlersberghe 2008, Drexler 2009). GABA_A'ya bağlanarak bu reseptörlerin GABA'ya olan afinitesini artırır. GABA, hücre membranında reseptöre bağlanınca, Cl⁻ iyonları hücre içine akar ve hücre membranının hiperpolarizasyonu gelişir. Sonuçta, nöronlar eksitator nörotransmitterlerin stimülasyonuna dirençli duruma gelirler (Belelli 1999, Moody 1998).

$\alpha 2$ agonistik klonidin ve deksmedetomidinle moleküler yapı benzerliği temel alınarak yapılan çalışmada etomidatın bu moleküller gibi $\alpha 2$ reseptörleriyle etkileşimi olduğu gösterilmiş ayrıca düşük affiniteli olarak bağlandığı $\alpha 2_A$ aracılığıyla sedatif etkisine kısmi aracılık ettiği belirlenmiştir (Paris 2007).

Etomidat spinal dorsal boynuzda yoğun bulunan GABA_A reseptör yolağı uyararak antinosisepsiyon sağladığı kanıtlanmıştır. Bu etkinin genel anesteziye katkısı olduğu da düşünülmektedir (Zhang 2002).

Etomidat retiküler aktivasyon sistemini inhibe ederek etki gösterir. Barbitüratlardan farklı olarak, sinir sisteminin ekstrapiramidal motor aktiviteyi kontrol eden bölümünü inhibe etmez hatta aktive edebilir. Bu durum miyokloni oluşumuna neden olur. Acilde ya da klinikte prosedürel analjezi ve sedasyonda

kullanılan etomidatın en sık görülen yan etkisi olan miyoklonik hareketlerdir (%20-40). Magnezyum sülfat ve fentanilin, etomidat kullanımı sonrasında gelişebilen miyoklonusu azalttığı gösterilmiştir (Satılmış 2010, Elar 1997, Özbek 2006).

Etomidat adrenal korteksteki 11 beta hidrosilaz enzim aktivitesini geçici inhibe eder. Bu inhibisyon hem plazma kortizol düzeylerinde hem de plazma aldosteron konsantrasyonlarında geçici bir düşüğe neden olmaktadır (Paris 2007, Darendelioğlu 2008, Özbek 2006). Bu nedenle yoğun bakımda ve sepsisli hastalarda kullanılması uygun değildir (Ledingham 1983). Tek doz uygulanmasından sonra adrenokortikal supresif etkisinin minimum olduğunun gösterilmesiyle etomidatın anestezi indüksiyonundaki kullanımı artmıştır (Godwin 2014).

1.7.2.1 GABA_Aerjik sistem ve Ağrı

GABA_Aerjik sistem ağrının transmision, modulasyon ve persepsiyonda etkili olduğu gösterilmiştir. GABA_A ve GABA_B agonistlerin antinosiseptif etkisiyle akut, inflamatuvar ve kronik ağrıda klinik kullanımı faydalı olacağı düşünülmektedir. GABA reseptörleri dorsal boynuzda A δ ve C primer afferent lifler üzerinde gösterilmiştir (Yaksh 2006, Carlton 1999, Desarmenienet 1984).

GABA_A uyarılması depolarizasyonu artırırken, GABA_B uyarılması aksonal reseptörler üzerinde kalsiyum komponenti üzerinden aksiyon potansiyelini kısaltır. Ayrıca beyin ve spinal kordda yaygın olarak bulunur ve ağrı eşiği üzerinde etkilerle antinosiseptif cevap oluşturur. Nöropatik ağrıda ve spinal kord yaralanmalarında GABA içeren nöronlar ve GABA_Aerjik etkinliğinin azaldığının gösterilmesi, GABA'nın ağrı uyarılarının yayılmasını azalttığını düşündürmektedir (Enna 2006). GABA_Aerjik işlevde azalma allodini ve kalıcı ağrıya neden olmaktadır (Polgaret 2003, Yaksh 2006).

1.7.3 Klinik Kullanımı

Acil durumlarda prosedüral sedasyon ve analjezi sağlamak için kullanılır (Pinto 2013, Godwin 2014). Genel anestezi indüksiyonunda sıklıkla kullanılan bir

ajandır (Sivilotti 2003, Hohl 2010). Ayrıca tek doz veya sürekli infüzyon sonrası hızlı derlenmeye olanak sağlayan farmakokinetik özelliği sayesinde yüksek riskli hastalar için anestezi indüksiyonu, idamesi ve sedasyonda ideal bir ajandır (Barash 1989, Schockenhoff 1984).

İlaça dirençli status epileptikus tedavisinde oldukça başarılı tedavi sağlayan bir ajandır (Janssen 1975, Van Der Starre 1980, Hoffman1984, Ashton 1985).

1.7.4 Sistemik Etkileri

Kardiyovasküler sisteme etkileri: Kardiyovasküler sisteme etkisi minimaldir. Periferik vasküler rezistans ve arter basıncındaki değişiklikler minimaldir (Zed 2006, Sokolove 2000). Kalp hızı, kan basıncı ve periferik dirençte hafif bir düşmeye neden olursa da, bu etki diğer anesteziiklerden daha azdır ve kardiyovaskuler stabil olmayan hastalarda tercih nedenidir.

Solunum sistemine etkileri: Seyrek olarak, hafif solunum depresyonu ve geçici apneye neden olabilir (Hohl 2010, Godwin 2010).

Serebral etkileri: Beyindeki metabolik hız, kafa içi basıncı ve kan akımını azaltır (Yeung 2002).

Endokrin sisteme etkileri: İndüksiyon dozu, kortizon ve aldosteron salınımının geçici olarak inhibe eder. Uzun süreli infüzyonu adrenokortikal supresyon yapar ve sepsisdeki hastalarda mortaliteyi artırır (Elar 1997).

Diğer sistemlere etkileri: Postoperatif bulantı ve kusma %30 oranında görülür. Psödokolinesterazı inhibe eder (Darendelioğlu 2008, Özbek 2006).

1.8 Analjezi Ölçümünde Kullanılan Modeller

Rodentlerde ilaçların analjezik etkilerini değerlendirmeye yönelik davranışsal modeller geliştirilmiştir. Bu modeller termal, kimyasal ve mekanik stimülasyona bağlı olarak gelişen ağrı duyusunun eşliğini ölçmeye dayanır. Ayrıca sıçanlarda

nöropatik ağrı modelleri geliştirilmiştir. Analjezik etkinin değerlendirilmesinde kullanılabilen ideal bir test yoktur.

1.8.1 Mekanik Uyarı ile Oluşturulan Ağrı Modelleri

Sıçan veya farenin ön pençesinin dorsal yanına veya kuyruğunun distal parçasına ucu keskin olmayan bir prob aracılığıyla dinometrik basınç uygulanır. Deneğin rahatsız olarak kuyruğunu ve pençesini çekme zamanındaki değerler mekanik uyarıya cevap olarak değerlendirildi.

1.8.2 Termal Aljezi Ölçümleri

Kuyruk çekme (tail flick), sıcak zemin (hot plate) ve kuyruk daldırma (tail immersiyon) testleri sıçan ve farelerde kullanılan ölçüm yöntemleridir.

1.8.3 Kimyasal Uyarı ile Oluşturulan Ağrı Ve İnflamasyon Modelleri

İntraperitoneal uygulanan asetik asit kıvrınma testi ve pençeye uygulanan formalinle indüklenmiş inflamasyon modeli ve karegenin ile uyarılmış inflamasyon modeli bu grupta yer alır.

1.8.4 Nöropatik Ağrı Modelleri

Periferik sinirlerde çeşitli nedenlerle bir hasara bağlı ortaya çıkan nöropatik ağrının deney hayvanlarında araştırılmasına yönelik modeller geliştirilmiştir. Bu grupta travmatik hasar modelleri, diyabetik nöropati modelleri ve vinkristinle uyarılmış nöropati modelleri bulunmaktadır (Uzbay 2004).

1.9 Motor Aktivite Ve Motor Koordinasyon Testleri

Bu testler kullanılarak ilaçların sedatif, kas gevşetici ve psikostimulan etkileri hakkında fikir edinilebilir. Bu ölçümlerle deney hayvanının spontan aktivitesindeki değişiklikler ölçülebilir.

1.9.1 Motor Koordinasyon Ölçümleri

Bu amaçla en sık kullanılan testler rotarod ve akselerod performans ölçümleridir. Bu testlerin esası sabit ya da ivmeli olarak artan hızda dönen çubuk üzerinde deney hayvanının düşmeden kalış süresinin ölçümüdür. İlaçların sensorimotor performans üzerine etkinliği, deney hayvanında gelişen nöron harabiyeti, nöron harabiyetinde düzelme ve ilaçların nöron harabiyeti üzerine etkileri gibi santral hasarların derecesini saptanmak mümkündür.

1.9.2 Lökomotor Aktivite Ölçümleri

Lökomotor aktiviteyi artıran kokain, amfetamin gibi psikostimulanlar ve bromokriptin gibi dopamin agonisti ilaçlar, lökomotor aktiviteyi azaltan haloperidol gibi dopamin antagonistleri, doza bağlı lökomotor sistem üzerine bifazik etkili etanol ve benzodiazepinler gibi ilaçların etkinliğini araştırmada kullanılan yöntemdir. Ayrıca deneklerin anksiyetesi ve agresivitesi değerlendirilir.

1.9.3 Stereotipik Aktivite Ölçümleri

Stereotipik hareketler artmış dopaminerjik aktivitenin değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir. Alkol yoksunluğu sendromunun bir bulgusu olan stereotipik hareketlerin gözlemlenmesinde kullanılır.

1.9.4 Katatoni Ölçümleri

Katatoni “donup kalma” veya “donakalım” olarak ifade edilir. Deney hayvanlarında lökomotor aktivitenin tamamen kaybolması ve hiç hareket etmemesi ile karakterize bir durumdur. Bu durum uyku ya da anestezi hali değildir, yeterli uyarıya yanıt verebilir. Katatoni ilaçların ekstrapiramidal santral sinir sistemine etkilerini değerlendirmeye yönelik davranış modelidir. Nöroleptik ilaçlar belirgin katatoni oluşturur (Uzbay 2004).

Bu çalışmada günümüzde kullanımı gittikçe yaygınlaşan sedatif, analjezik, anksiyolitik ve anesteziye destek özellikleri olan deksmedetomidin ve uzun yıllardır hipnotik ve anestezi amaçlı kullanılan etomidatın motor koordinasyon ve ağrı

üzerine olan etkilerini incelemeyi ve karşılaştırmayı amaçladık. Literatürde etomidatın analjezik etkileri üzerine yapılan hayvan çalışmalarının az olması ve deksmedetomidin ile etomidatın belirtilen etkileri üzerine karşılaştırmalı çalışmasının bulunmadığı ve bu konuda ilk olması nedeniyle araştırılmıştır.

2 GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Deney Hayvanları ve Barındırma Koşulları

Deney, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi.

Deneyde 200-350 g ağırlığında 3-5 aylık Wistar albino türü 49 adet erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlara kısıtlama yapılmadan sıçan yemi ve musluk suyu verildi.

2.2 İlaçlar Uygulama Şekli ve Deney Şeması

Deneyde % 0,9'luk NaCl (Serum Fizyolojik) (izotonik Sodyum Klorür Solüsyonu 1000 ml, İbrahim Ethem Ulagay ilaç Sanayi Türk A.Ş.), deksmedetomidin (Precedex IV Flakon 200 Mcg 2 ml, Abbott) ve etomidat (Hypnomidate 2 mg/ml 10 ml ampul, Janssen-Cilag) kullanıldı. Etomidat için subanestezi dozlar tercih edildi (Ergün 2010, Duysens 1991). Deksmetomidin için doz aralığını daha önce yapılmış çalışmalara göre belirlendi (Karadas 2007, Güneli 2007).

İlaçlar (etomidat ve deksmedetomidin) ve serum fizyolojik (SF) sıçanlara intraperitoneal olarak enjekte edildi. Etomidat ve deksmedetomidin analjezik ve lökomotor etkilerini belirlemek üzere hayvanlar her grupta (n=7) olacak şekilde rastgele 7 eşit gruba ayrıldı. Bu gruplar sırasıyla; kontrol grubu, etomidat grupları 2,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 10 mg/kg ile deksmedetomidin grupları 12,5 µg/kg, 30 µg/kg ve 40 µg/kg şeklinde oldu. Kontrol grubunda bulunan sıçanlara (n=7) sadece serum fizyolojik (SF) verildi.

Deneye başlanmasından 24 sa önce deneyin yapıldığı ortama getirilerek sıçanların ortama uyumu sağlandı. Bu sürenin sonrasında alınan gruba öncelikle akut ağrı testlerinden von Frey filament test uygulandı. Test tüm gruplarda enjeksiyon öncesi 0. dk'da, enjeksiyon sonrası, 15, 30 ve 60. dk'larda test uygulandı. Kontrol grubu ve deksmedetomidin grubuna deksmedetomidin yarılanma ömrünün uzun

olması nedeniyle 120. dk ölçümü eklendi. Ağrı testi tamamlandıktan sonra gruptaki sıçanlar 24 sa dinlendirildikten sonra rotarod testine alındı.

2.3 Ağrı Ölçüm Testleri

Von Frey testi için ratlar etrafı cam ile çevrili dikdörtgen şekilli tel zeminli ortama alıştırıldı. Ratların ayak tabanlarına ucu keskin olmayan prob aracılığıyla en fazla 14 gr'lık dinometrik basınç uygulandı. Bu cihazda uygulanan basınç (ağrı etkeni) sonrasında ayak çekme veya sıçrama zamanlarındaki değerler mekanik uyarıya cevap olarak değerlendirildi (Uzbay 2004, Bariskaner 2011). Her ölçümdeki veriler üçer kere tekrarlanıp ortalamaları alınarak elde edildi.

Etomidat verilen sıçanlara enjeksiyon sonrası 15, 30 ve 60. dk, deksmedetomidin ve SF verilen sıçanlara ise 15, 30, 60 ve 120. dk'larda ağrı ölçüm testleri (von Frey Filament) ayrı ayrı yapıldı ve veriler kaydedildi. Randomize olarak 7 gruba ayrılan sıçanlara herhangi bir ilaç veya serum fizyolojik verilmeden önce von Frey testi uygulanarak 0. dk değerleri kaydedildi.

2.4 Motor Koordinasyon Ölçüm Testi

Rotarod testi; performansı, direnme gücünü, denge ve koordineli hareketleri değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir (Kaur 2007). Testin esası; sabit hızda dönen bir çubuk üzerinde, deney hayvanının düşmeden kalış süresinin ölçülmesidir. Test düzeneği kabaca 4 bölmeyle birbirinden ayrılmış en az 5 cm çapında bir çubuk, bu çubuğun hızını ayarlayan elektrikle çalışan bir motor sistemi ve çubuğun altına yerleştirilmiş olan bir ızgaradan oluşmaktadır. Her bir disk dijital saate sahiptir. Bu saat; saat, dakika, saniye düzeyinde süreyi ölçebilmektedir. Dijital saat deney hayvanı cihazdan düştüğü an, otomatik olarak duracak şekildedir. Disklerin hızı: 16, 20, 24, 28 ve 32 tur/dk olacak şekilde ayarlanabilir özelliktedir.

Çalışmamızda sıçanlar 16 tur/dk olacak şekilde dönen platformun üstünde cut-off süresi 120 sn olarak ve her hayvan için bir çalışma yapılmasıyla belirlendi (Ugo Basile, Italy) (Aydogan 2013, Reynolds 2003). Sıçanlar rotaroda alışması için iki defa deneme yaptırıldıktan sonra deneye geçildi. Test süresince deneklerin dönen

ubuk üzerinde kalış süresi aletin otomatik sayacı ile saniye hassasiyetiyle kaydedildi (Uzbyay 2004).

2.5 İstatistiksel Analiz

Elde edilen yanıtlar bilgisayara aktarılarak, çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (statistical package for social sciences for Windows 18.0) programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra veriler için normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında One-way (tek yönlü) Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Post Hoc Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired-Samples t testi kullanıldı. İlaç grupları arasındaki karşılaştırmada Independent Samples t testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

2.6 Etik Kurul Onayı ve Bilimsel Araştırma Proje Desteği

Bu tez alışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Kondam Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Etik Kurulunun 2013-174 sayılı izniyle ve Selçuk Üniversitesi Araştırma Proje Koordinatörlüğü'nce desteklenerek gerçekleşmiştir (Proje No: 14202011, 02.04.2014).

3 BULGULAR

3.1 Analjezik Ölçüm Sonuçları

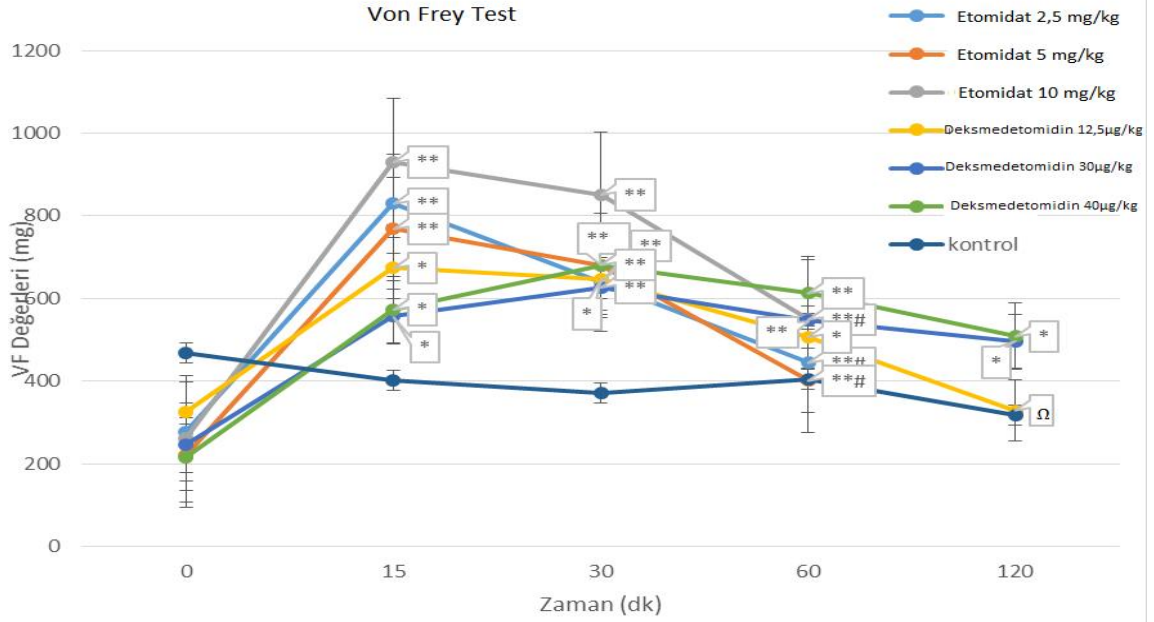
Etomidatın her üç dozunda cevaplarda zamana bağlı olarak 0. dk'ya göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur ($p<0,05$). Etomidatın 2,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarında 60. dk azalışın 30. dk'ya göre anlamlı fark göstermektedir ($p<0,05$) (Çizelge 3.1.1. , Şekil 3.1.1.).

Deksmedetomidinin her üç dozundaki cevaplarda zamana bağlı (15, 30 ve 60. dk'larda) olarak 0. dk'ya göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca 30 µg/kg ve 40 µg/kg dozunda 120. dk'daki artışın 0. dk'ya göre anlamlı fark gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Deksmedetomidinin çalışılan tüm dozlarında bakılan zaman aralıkları arasında anlamlı fark olmadığı ortaya çıkmıştır ($p>0,05$) (Çizelge 3.1.1. , Şekil 3.1.1.).

Çizelge 3.1.1. Von Frey testinde Doz – Zaman çizelgesi (mg, Ort±SS).

	Kontrol	Etomidat 2,5mg/kg	Etomidat 5 mg/kg	Etomidat 10 mg/kg	Deksmedetomidin 12,5 µg/kg	Deksmedetomidin 30 µg/kg	Deksmedetomidin 40 µg/kg
0. dk	467,15±110,8	278,14±55,9	220,43±93,90	261,00±98,0	324,43±137,17	245,43±59,09	216,86±70,46
15. dk	401,0±169,93	829,71±76,65 ^b	767,90±65,97 ^b	930,28±180,4 ^b	674,0±179,81 ^a	556,42±394,67 ^a	573,14±184,19 ^a
30. dk	370,50±34,19	639,42±69,42 ^b	680,0±144,33 ^b	850,71±161,7 ^b	645,42±121,47 ^a	626,14±344,99 ^a	680,85±154,04 ^b
60. dk	404,5±121,76	444 ±123,67 ^{b,c}	400,5±112,9 ^{b,c}	549±157,75 ^{b,c}	506,14±136,02 ^a	546,29±124,3 ^b	612,57±80,17 ^b
120. dk	318,0±56,427				329,14±69,12 ^d	495,71±133,21 ^a	507,86±147,89 ^a

Her ilaç dozunun ölçülen zamanlarda kendi kontrol cevabına göre karşılaştırması. ^a:0. dk'ya göre fark anlamlı p<0,05; ^b: 0. dk'ya göre fark çok yüksek anlamlı p<0,001; ^c: 30. dk ile 60. dk arası fark anlamlı; ^d: 60. dk ile 120. dk arası fark anlamlı.



Şekil 3.1.1. Her ilaç dozunun ölçülen zamanlarda kendi kontrol cevabına göre von Frey testi karşılaştırma eğrileri. Her ilaç dozunun ölçülen zamanlarda kendi kontrol cevabına göre karşılaştırmasının istatistiksel anlamlılığı. *: 0. dk'ya göre anlamlı $p < 0,05$; **: 0. dk'ya göre çok yüksek anlamlı $p < 0,001$; #: 30. dk ile 60. dk arası fark anlamlı; Ω: 60. dk ile 120. dk arası fark anlamlı.

Etomidatın dozları arasındaki karşılaştırmada 10 mg/kg dozunun 15. dk'daki artışı 5 mg/kg dozundaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermekteyken ($p < 0,05$), etomidat 10 mg/kg dozunun 30. dk'daki artışı 2,5 mg/kg dozundaki artışa göre anlamlılık göstermektedir ($p < 0,05$) (Çizelge 3.1.2. , Şekil 3.1.2.).

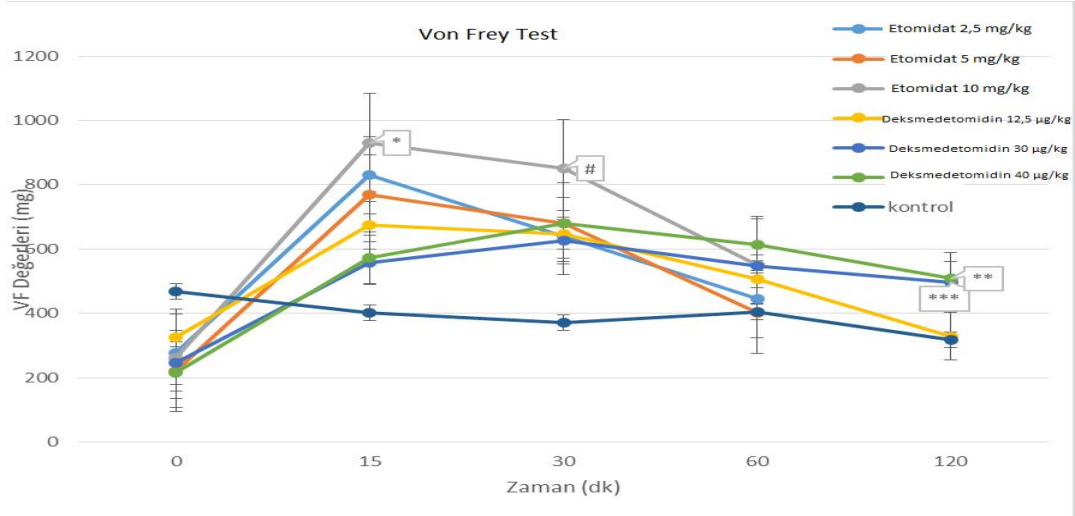
Deksmetomidinin dozlar arası karşılaştırmasında; 30 µg/kg ve 40 µg/kg dozlarının 120. dk'daki artışı 12,5 µg/kg dozunun değerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir ($p < 0,05$) (Çizelge 3.1.2. , Şekil 3.1.2.).

Deksmetomidinin ve etomidatın düşük ve orta dozları birbirleriyle karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Deksmetomidin 40 µg/kg dozu 60. dk'da artmanın etomidat 10 mg/kg dozuna göre anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p < 0,05$) (Çizelge verilmemiştir).

Çizelge 3.1.2. Von Frey testinde Zaman - Doz Çizelgesi (mg, Ort±SS).

	0.dk	15.dk	30.dk	60.dk	120.dk
Etomidate 2,5 mg/kg	278,14 ± 55,9	829,71 ± 76,65	639,429 ± 69,421	444,00±123,67	
Etomidate 5 mg/kg	220,43 ± 93,90	767,90 ± 65,97	680,000 ± 144,33	400,57±112,97	
Etomidate 10 mg/kg	261,00 ± 98,00	930,28 ± 180,43 ^a	850,714±161,71 ^b	549,00±157,75	
Deksmedetomidin 12,5 µg/kg	324,43 ± 137,17	674,00 ± 179,81	645,429 ± 121,47	506,14±136,02	329,14±69,12
Deksmedetomidin 30 µg/kg	245,43 ± 59,09	556,42 ± 394,67	626,143 ± 344,99	546,29±124,37	495,71±133,21 ^c
Deksmedetomidin 40 µg/kg	216,86 ± 70,46	573,14 ± 184,19	680,857± 154,04	612,57±80,17	507,86±147,89 ^d

Her ilacın dozlarının ölçülen zamanlarda karşılaştırmasının istatistiksel anlamlılığı. ^a: Etomidat 5 mg/kg ile Etomidat 10 mg/kg arasında fark anlamlı p<0,05, ^b: Etomidat 2,5 mg/kg ile Etomidat 10 mg/kg arasında fark anlamlı p<0,05, ^c: Deksmetomidin 12,5 µg/kg ile Deksmetomidin 30 µg/kg arasında fark anlamlı p<0,05, ^d: Deksmetomidin 12,5 µg/kg ile Deksmetomidin 40 µg/kg arasında fark anlamlı p<0,05.



Şekil 3.1.2. Her ilacın artan dozlarının von Frey testi karşılaştırma grafiği. Her ilacın dozlarının karşılaştırmasının istatistiksel anlamlılığı. *: Etomidat 5 mg/kg ve Etomidat 10 mg/kg arasında fark anlamlı $p<0,05$, #: Etomidat 2,5 mg/kg ve Etomidat 10 mg/kg arasında fark anlamlı $p<0,05$, **: Deksmedetomidin 12,5 µg/kg ve Deksmedetomidin 30 µg/kg arasında fark anlamlı $p<0,05$, ***: Deksmedetomidin 12,5 µg/kg ve Deksmedetomidin 40 µg/kg arasında fark anlamlı $p<0,05$.

3.2 Motor Koordinasyon Sonuçları

Etomidatın 2,5 mg/kg dozundaki ölçümlerde zamana bağlı olarak 0. dk'ya göre fark göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.2.1. , Şekil 3.2.1.).

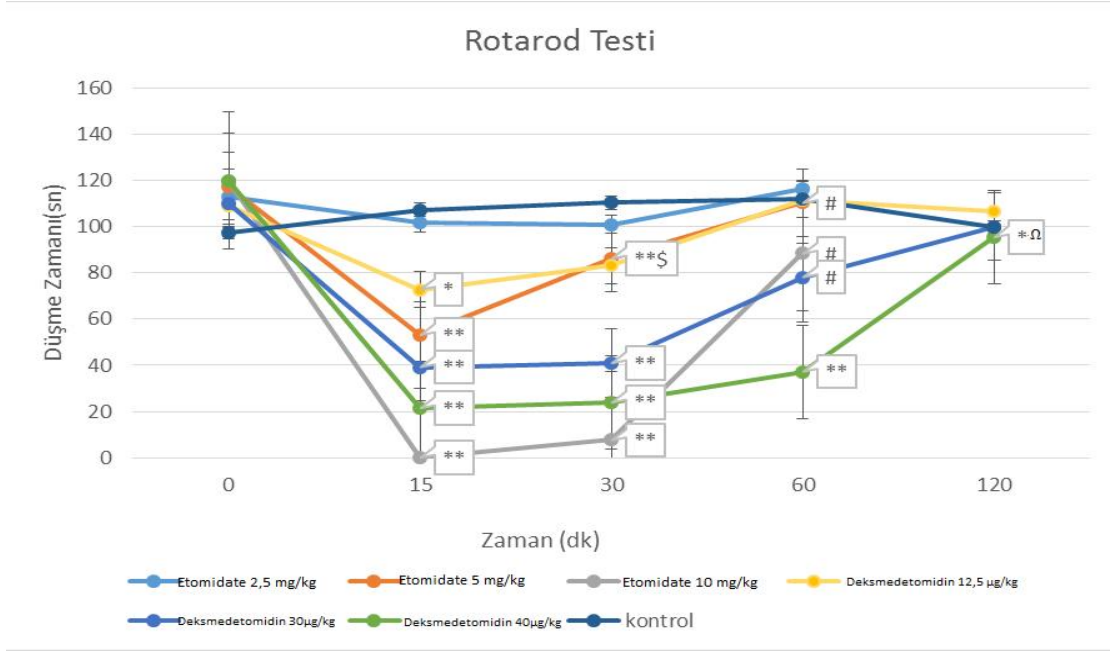
Etomidatın 5 ve 10 mg/kg dozlarında 15 ve 30. dk'larda 0. dk'ya göre anlamlı fark gösterdiği bulunmuştur ($p<0,001$); 5 mg/kg dozunun 30. dk'daki artışı 15. dk'ya göre anlamlı fark göstermektedir ($p<0,05$); 5 ve 10 mg/kg 60. dk artışı 30 dk'ya göre anlamlı fark göstermektedir ($p<0,05$) (Çizelge 3.2.1. , Şekil 3.2.1.).

Deksmedetomidinin 12,5 µg/kg dozunda sadece 15. dk'da 0. dk'ya göre anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Deksmedetomidinin 30 µg/kg dozunda 15. ve 30. dk'larda 0. dk'ya göre anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Deksmedetomidinin 40 µg/kg dozunda ise tüm zamanlardaki değerler 0. dk'ya göre anlamlı farklı bulunmuştur ($p<0,05$); aynı zamanda 120. dk'daki artışın 60. dk'ya göre anlamlı fark göstermektedir ($p<0,05$) (Çizelge 3.2.1. , Şekil 3.2.1.).

Çizelge 3.2.1. Rotarod testinde doz-zaman çizelgesi (sn, Ort±SS).

	Kontrol	Etomidat 2,5mg/kg	Etomidat 5 mg/kg	Etomidat 10 mg/kg	Deksmedetomidin 12,5 µg/kg	Deksmedetomidin 30 µg/kg	Deksmedetomidin 40 µg/kg
0. dk	97,43±38,8	112,86± 8,89	117,43±6,80	120,00±0	109,00±20,12	110,14±12,50	120,00±0
15. dk	107,29±25,0	101,57±20,92	53,14±16,92 ^b	0,14±,378 ^b	72,71±45,52 ^a	39,14±17,43 ^b	21,41±8,45 ^b
30. dk	110,29±16,7	100,86±17,66	86,14±11,99 ^{b c}	7,71±18,67 ^b	83,14±39,44	41,00±24,84 ^b	24,00±23,25 ^b
60. dk	111,86±13,9	116,14±4,56	110,29±12,67 ^d	88,43±36,5 ^d	111,57±15,61	78,14±37,34 ^d	37,29±29,42 ^b
120. dk	99,86±25,1				106,71±22,7	100,00±22,53	95,43±25,46 ^{a e}

Her ilaç dozunun ölçülen zamanlarda kendi kontrol cevabına göre karşılaştırması; ^a: 0. dk' ya göre fark anlamlı p<0,05; ^b: 0. dk' ya göre fark çok yüksek anlamlı p<0,001; ^c: 15. dk ile 30. dk arası fark anlamlı; ^d: 30. dk ile 60. dk arası fark anlamlı; ^e: 60. dk ile 120. dk arası fark anlamlı.



Şekil 3.2.1. Her ilaç dozunun ölçülen zamanlarda kendi kontrol cevabına göre rotarod testi karşılaştırma eğrileri. Her ilaç dozunun ölçülen zamanlarda kendi kontrol cevabına göre karşılaştırması; *: 0. dk'ya göre fark anlamlı $p < 0,05$; **: 0. dk'ya göre fark çok yüksek anlamlı $p < 0,001$; \$: 15. dk ile 30. dk arası fark anlamlı ; #: 30. dk ile 60. dk arası fark anlamlı ; Ω: 60. dk ile 120. dk arası fark anlamlı.

Etomidatın dozları arasındaki karşılaştırmada 15. dk'daki tüm dozlar arasında fark bulunmuştur ($p < 0,05$). 30. dk'da ise 10 mg/kg dozundaki azalışının 5 ve 2,5mg/kg dozuna göre anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$) (Çizelge 3.2.2. , Şekil 3.2.2.).

Deksmetomidinin dozlar arası karşılaştırmasında 40 µg/kg dozunun 12,5 µg/kg dozuna göre 15, 30 ve 60. dk'larda anlamlı fark göstermektedir ($p < 0,05$); bununla beraber 60. dk'da sadece 30 µg/kg dozuna göre anlamlı fark bulunmuştur. Deksmetomidin 30 µg/kg dozu 12,5 µg/kg dozuna göre 30. dk'da göre anlamlı fark göstermektedir ($p < 0,05$) (Çizelge 3.2.2. , Şekil 3.2.2.).

Çizelge 3.2.2. Rotarod testinde zaman-doiz çizelgesi (sn, Ort±SS).

	0.dk	15.dk	30.dk	60.dk	120.dk
Etomidat 2,5 mg/kg	112,86±8,89	101,57±20,92	100,86±17,66	116,14± 4,56	
Etomidat 5 mg/kg	117,43± 6,8	53,14 ± 16,92 ^a	86,14± 11,99	110,29± 12,67	
Etomidat 10 mg/kg	120,00 ± 0	0,14 ± ,378 ^{b c}	7,71 ± 18,67 ^{b c}	88,43± 36,51	
Deksmetomidin 12,5 µg/kg	109,00±20,12	72,71 ± 45,52	83,14 ± 39,44	111,57±15,61	106,71 ± 22,7
Deksmetomidin 30 µg/kg	110,14±12,5	39,14 ± 17,43	41,00 ± 24,84 ^d	78,14±37,34	100,0 ± 22,53
Deksmetomidin 40 µg/kg	120,00 ± 0	21,4 ± 18,45 ^f	24,00±23,25 ^f	37,29±29,42 ^{f e}	95,43 ± 25,46

Her ilacın dozlarının karşılaştırmasının istatistiksel anlamlılığı; ^a: Etomidat 2,5 mg/kg ile Etomidat 5 mg/kg arasında aynı sürelerdeki fark anlamlı; ^b: Etomidat 5 mg/kg ile Etomidat 10 mg/kg arasında aynı sürelerdeki fark anlamlı; ^c: Etomidat 2,5 mg/kg ile Etomidat 10 mg/kg arasında aynı sürelerdeki fark anlamlı; ^d: Deksmetomidin 12,5 µg/kg ile Deksmetomidin 30 µg/kg arasında aynı sürelerdeki fark anlamlı; ^e: Deksmetomidin 30 µg/kg ile Deksmetomidin 40 µg/kg arasında aynı sürelerdeki fark anlamlı; ^f: Deksmetomidin 12,5 µg/kg ile Deksmetomidin 40 µg/kg arasında aynı sürelerdeki fark anlamlı.

4 TARTIŞMA

Çalışmamızda sıçanlarda etomidatın ve deksmedetomidinin üç farklı dozlarının mekanik ağrı ve motor koordinasyonu üzerine etkilerini inceledik. Mekanik ağrıdaki analjezik etkilerin tespit edilmesi amacıyla elektronik von Frey metodu kullanılırken, motor koordinasyonu ölçmek için rotarod testi kullanıldı.

$\beta 3$ subuniti içeren $GABA_A$ reseptörüne yüksek seçicilikle bağlanarak GABA mimetik ve GABA düzenleyicisi olarak etki yapan etomidatın (Vanlersberghe 2008, Drexler 2009) izole rat spinal dorsal boynuz sinirinde konsantrasyona bağımlı (10-1000 μM) olarak $GABA_A$ reseptörleri aracılığıyla inhibitör etkili olduğu gösterilmiştir, aynı zamanda bu etki GABA antagonisti bikukulinle bloke edilmiştir. Etomidatın invitro oluşturduğu inhibitör etkinin nosiseptif iletimi baskıladığı ve genel anestezi esnasında görülen değişimlerin spinal düzeyde analjezi ve anestezi sağladığı öne sürülmektedir (Zhang 2002). Mitsuyo ve ark.'nın sıçanların dorsal boynuzuna yerleştirilen mikroelektrodlarla yaptıkları ölçümlerde ipsilateral pençeye uygulanan nosiseptif ısı uyarısının spinal düzeyde oluşturduğu cevabı 0,2 mg/mL intravenöz verilen etomidatın baskıladığı gösterilmiştir. Bu etkinin doz bağımlı olarak arttığı (0,2-0,4 mg/mL) ve hızlı bir şekilde geriye döndüğü gösterilmiştir (Mitsuyo 2006).

Yapılan çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda etomidatın zamana bağımlı antinosiseptif etkinliği gösterilmiştir. Seçilen en düşük dozdan (2,5 mg/kg) itibaren analjezik etki başlamakta, artan dozlarda (5–10 mg/kg) devam etmektedir. Sadece seçilen yüksek dozda diğer dozlara göre 30. dk'da analjezik etkinlikte fark gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında etomidatın yıkılımlıyla oluşan tyr-pro-etil esterlerinin kan beyin bariyerini geçerek hiperaljezi meydana getirdiği görülmüşse de (Goldberg 2011) çalışmamızda böyle bir bulguya rastlamadık

Farelerde yapılan çalışmada da etomidatın ip verilen 5 mg/kg dozunda sedatif etki görülmezken 10 mg/kg dozunda başlayarak artan dozlarda sedasyonun başladığı gösterilmiştir (Paris 2003). Çalışmamızda etomidatın sıçanlarda 5 mg/kg dozunda sedatif etkili olduğunu gösterdik, bu farklılığın hayvan türünden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Yine Paris ve ark.ları etomidatın farelerde ip

uygulanan 8 mg/kg dozunda zaman bağımlı olarak sedasyon yaptığı göstermiştir (Paris 2007). Benzer şekilde çalışmamızda sıçanlarda etomidatın doza ve zamana bağımlı olarak sedasyon yaptığı bulunmuştur. Etomidatın seçilen düşük dozunda motor aktivitenin baskılanmadığı gözlemlenmiştir. Etomidatın orta (5 mg/kg) ve yüksek (10 mg/kg) dozlarında sedatif etki artmaktadır. Sedatif etkinlik ortadan kalktıktan sonra (60. dk) bile analjezik etkinlik devam ettiği gözlenmiştir.

Etomidat, hızlı derlenmeye olanak sağlayan farmakokinetik özelliği sayesinde sedasyonda ideal bir ajandır. İnsanlarda prosedüral sedasyon ve analjezide derin sedasyon amacıyla kullanılan (Pinto 2013, Godwin 2014) etomidatın yaptığımız hayvan çalışmasında sedatif etkisi olmadan da analjezik etkisi gösterilmiştir, bu etkinin de insanlarda da gösterilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

α_2 Adrenerjik reseptör agonisti olan deksmedetomidin doza bağımlı analjezi oluşturduğu, hayvan çalışmalarında akut ve kronik ağrı modellerinde gösterilmiştir (Farghaly 2014, Kosharsky 2013, Kabalak 2013, Güneli 2007) bu etkisini α_{2A} reseptörlerin aracılığıyla ağrı iletimini modüle ederek göstermektedir (Zhang 2014, Fairbanks 2009, Ünal 2011, Hunter 1997). Karadas ve ark sıçanlara yapılan kuyruk çekme testinde 12,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ip verilen deksmedetomidinin analjezik etkinliğinin %16 oranında 40.dk'dan başlayarak 120. dk kadar sürdüğü gösterilmiştir. Bu etkinin atipamezolle (5 mg/kg i.p.) ortadan kalktığı belirtilmiştir ve deksmedetomidinin doz bağımlı analjezik etki oluşturduğu tespit edilmiştir (Karadas 2007). Çalışmamızda 120. dk'da artan dozlarda artan etkinlik gösterildi.

Güneli ve ark.larının sıçan akut ve nöropatik ağrı modellerinde deksmedetomidinin tramadol ile karşılaştırmalı çalışmasında ip verdikleri deksmedetomidinin sıcak zemin ve kuyruk çekme testlerinde doza bağlı (5-10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) analjezik etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu dozlarda rotarodda değişiklik gözlenmezken, ip 30 ve 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozlarında 30 ve 120. dk'larda sedasyon oluşturduğu tespit edilmiştir (Güneli 2007). Çalışmamızda 30 ve 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozlarında belirgin sedasyon gözlendi, ayrıca 12,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda sadece 15. dk'da kısa süreli sedasyon görüldü.

Deksmedetomidin ve midozolamin karşılaştırmalı çalışmasında 1 µg/kg/dk iv verilen deksmedetomidinin hot plate ve tail flick testlerinde 83 µg/kg/dk iv verilen midozolama göre artan antinosiseptif etkisini gösterirken rotarod testinde de motor koordinasyon blokajının daha uzun sürdüğü gösterilmiştir (Aydoğan 2013). Çalışmamızda deksmedetomidinin artan dozlarda sedatif etkisinin de uzadığı gösterildi. İnsanlardaki benzer çalışmada sevofluran, propofol, deksmedetomidin ve propofol+deksmedetomidinle yapılan karşılaştırmada deksmedetomidinin grubu diğer üç gruba göre uyanmanın daha geç olduğu saptanmıştır (Ohtani 2008). Yapılan hayvan çalışmalarıyla uyumlu olarak yaptığımız deneyde deksmedetomidinin analjezik etkinliği zamana bağlı olduğunu ve artan dozlarla birlikte analjezik süresinin uzadığı gösterilmiştir. Rotarod testinde deksmedetomidinin doza ve zamana bağımlı olduğu, artan dozlarda sedasyon artarken toparlanmada uzun sürmektedir. Bu sonuçlarımız literatürle uyumludur.

5 SONUÇ

Çalışmamızda sıçanlarda oluşturulan mekanik ağrı modelinde ve rotarod testinde hem etomidatın hem de deksmedetomidinin etkin analjezi ve sedasyon sağladığı gösterilmiştir. Her iki ilacın analjezi ve sedatif etkileri zamana bağımlı olarak değişmekle birlikte analjezik etki bakımından bu iki ilacın ölçülen erken sürelerde fark görülmezken sadece 60. dk'da deksmedetomidinin yüksek dozunda anlamlı fark göstermektedir. Sedatif etkileri karşılaştırıldığında düşük dozlarda fark görülmezken 15. dk'da etomidatın yüksek dozu, 30. dk'da ise deksmedetomidinin orta dozu daha etkin bulundu.

6.ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sıçanlarda Deksmetomidin ve Etomidatın Motor Koordinasyon ve Ağrı Üzerine Etkilerinin Karşılaştırmalı Analizi

Bilge Özcan

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2014

Selektif alfa-2 adreno reseptör agonisti olan deksmedetomidin, nonnarkotik analjezik, hipnotik ve sedatif imidazol türevi ajandır. Etomidat güçlü kısa etkili hipnotik imidazol türevi intravenöz genel anesteziiktir. Çalışmamızda bu iki ilacın; ağrı ve motor koordinasyon üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Etomidat ve deksmedetomidin analjezik ve motor sistem üzerine etkilerini belirlemek üzere hayvanlar; kontrol grubu, etomidat grubu (2,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 10 mg/kg) ve deksmedetomidin grubu (12,5µg/kg, 30µg/kg ve 40µg/kg) olarak gruplara ayrıldı. Akut ağrı testlerinden von Frey filament testi, motor koordinasyon için rotarod testi 0, 15, 30 ve 60. dk'larda test uygulandı. Kontrol grubu ve deksmedetomidin grubuna deksmedetomidin 120. dk ölçümü eklendi. Von Frey testinde etomidatın her üç dozunda cevaplarda zamana bağlı olarak 0. dk'ya göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzattığı bulunmuştur ($p<0,05$). Artan sürelerde etkinlik azalarak devam etmiştir. Rotarod testinde ise orta ve yüksek dozlarda motor aktiviteyi 15 ve 30. dk'larda baskıladığı görülmüştür ($p<0,05$). Deksmetomidinin seçilen tüm dozlarında 15, 30 ve 60. dk'larda analjezik etkinlik gösterdiği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Orta ve yüksek dozlarında 120. dk'ya kadar bu etkisi devam ettiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Deksmetomidinin rotarod testindeki sedatif etkisi zamana ve doza bağlı olarak değiştirdiği bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç olarak; Çalışmamızda sıçanlarda oluşturulan mekanik ağrı modelinde ve rotarod testinde hem etomidatın hem de deksmedetomidinin etkin analjezi ve sedasyon sağladığı gösterilmiştir. Her iki ilacın analjezi ve sedatif etkileri zamana bağımlı olarak değişmekle birlikte analjezik etki bakımından bu iki ilacın ölçülen erken sürelerde fark görülmezken sadece 60. dk'da deksmedetomidinin yüksek dozunda anlamlı fark göstermektedir. Sedatif etkileri karşılaştırıldığında düşük dozlarda fark görülmezken 15. dk'da etomidatın yüksek dozu, 30. dk'da ise deksmedetomidinin orta dozu daha etkin bulundu.

Anahtar Kelimeler: Analjezi, Deksmetomidin, Etomidat, Rotarod

7.SUMMARY

A comparative analyses effects of Dexmedetomidine and Etomidate on motor coordination and analgesia in rats

Dexmedetomidine selective alfa-2 adrenoreceptor agonist is nonnarcotic analgesic, hypnotic and sedative imidazole derivative agent. Etomidate is short acting hypnotic imidazole derivative anesthetic agent. In this study, we aimed to compare the analgesic and motor coordination effects of etomidate and dexmedetomidine in rats.

In our study Wistar albino male rats were used. The experimental animals (n = 7) were randomly separated 7 equal groups; saline group, etomidate group (2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg) and dexmedetomidine group (12,5 µg/kg, 30 µg/kg, 40 µg/kg). Pain measurement tests (von Frey test) and motor coordination (Rotarod) tests of 0th, 15th, 30th and 60th minutes were separately performed for each animal and datas were recorded. 120th minute added for dexmedetomidine and saline group. In von Frey tests etomidate's all doses were found statistically time-dependent significant differences to 0th minute (p<0,05). In the rotarod test 5 mg/kg and 10 mg/kg doses of etomidate were showed sedation at 15th and 30th minutes (p<0,05). In von Frey test dexmedetomidine was found at 15th, 30th and 60th minutes time-dependent significant differences to 0th minute (p<0,05). Also 30 µg/kg and 40 µg/kg doses were showed analgesic effects at 120th minute (p<0,05). Dexmedetomidine was found time and dose-dependent sedative effect in the rotarod test (p<0,05).

In our study etomidate and dexmedetomidine were showed effective analgesic and sedative effects on rat models of mechanic pain and rotarod test. These two agents exerted time-dependent analgesic and sedative effects. In von Frey test at 60th minutes, the latency time of the dexmedetomidine higher dose was longer than that etomidate's higher dose. In rotarod test etomidate's higher dose was showed a significant difference at 15th minutes compared dexmedetomidine. However dexmedetomidine's 30 µg/kg dose was showed a significant difference at 30th minute compared to etomidate.

Key words: Analgesia, Dexmedetomidine, Etomidate, Rotarod

8 KAYNAKLAR

- Ada AT, Temiz TK. Sıçanlarda Nitrik Oksit Donörü S-Nitrozo-N-Asetil-D,L-Penisilamin İle Oluşturulan Hiperaleji Üzerine Manyetik Alan Stimülasyonunun Ve Deksmetomidin'in Etkisi. Cumhuriyet Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi 2008.
- Aida S, Shimoji K. Descending pathways in spinal cord stimulation and pain control. In: Bountra C, Munglani R, Schmidt WK, editors. Pain. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 101-17.
- Akhtar S, Conlin F. Alpha-Adrenergic Analgesics. In: Raymond SS, Jonathan SJ editors. The Essence of Analgesia and Analgesics. Cambridge University Press; 2011.
- Ashton D, Wauquier A. Modulation of a GABA-Ergic Inhibitory Circuit in the In Vitro Hippocampus by Etomidate Isomers. *Anesth Analc.* 1985; 64 975-80.
- Aydın ON. Ağrı Ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2002; 3(2) : 37- 48.
- Aydınlı I. Ağrının Fizyopatolojisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Dergisi.* 2005;51(Özel Ek B):B8-B13.
- Barash PG, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia.* JP Lippincott. 1989; 227-253.
- Beaulieu P, Rice ASC. Applied physiology of nociception. In: Row-botham DJ, Macintyre PE, editors. Acute pain. London: Arnold; 2003; p. 3-16.
- Belelli D, Pistis M, Peters JA, Lambert JJ. The interaction of general anesthetics and neurosteroids with GABA(A) and glycine receptors. *Neurochem Int.* 1999; 34:447-52.
- Carlton, S.M., Zhou, S., Coggeshall, R.E. Peripheral GABA(A) receptors: Evidence for peripheral primary afferent depolarization. *Neuroscience.* 1999; 93, 713-722.
- Chabot-Doré AJ, Schuster DJ, Stone LS, Wilcox GL. Analgesic synergy between opioid and $\alpha 2$ adrenoceptors. *Br J Pharmacol.* 2010; 1(2):146-54.
- Darendelioğlu S, Öksüz H. Ketamin, Propofol Ve Etomidatın Çizgili kas İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi Ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi 2008.
- Desarmenien M, Feltz P, Occhipinti G, Santangelo F, Schlichter, R. Coexistence of GABAA and GABAB receptors on A delta and C primary afferents. *Br.J. Pharmacol.* 1984; 81, 327-333.
- Doenicke A. A comparison of two formulations for etomidate, 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPCD) and propylene glycol. *Anesth Analg.* 1994; 79(5): p. 933-9.
- Doze V, Chen BX, Li Z, Maze M. Pharmacologic characterization of the receptor mediating the hypnotic action of dexmedetomidine. *Acta Vet Scand Suppl.* 1989; 85:61-4.
- Drexler B, Jurd R, Rudolph U, Antkowiak B. Distinct actions of etomidate and propofol at beta3-containing gamma-aminobutyric acid type A receptors. *Neuropharmacology.* 2009; 57 (4): 446-55.
- Duysens J, Inoue M, Van Luijckelaar EL, Dirksen R. Facilitation Of Spike-Wave Activity By The Hypnotic Etomidate In A Rat Model For Absence Epilepsy. *Int J Neurosci.* 1991; Vol. 57. pp. 213-217.

- Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL. The Pharmacokinetics And Hemodynamic Effects Of Intravenous And Intramuscular Dexmedetomidine Hydrochloride In Adult Human Volunteers. *Anesthesiology*. 1993 May;78(5):813-20.
- Elar Z, Klinik Anestezi El Kitabı. 3. ed. Nonopioid intravenöz anestezipler, ed. P.G. Barash. 1997, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. İstanbul. 111,123.
- Enna SJ, McCarson KE. The Role of GABA in the Mediation and Perception of Pain. In: S.J. Enna Editors. *GABA Advances In Pharmacology*. Academic Press Elsevier. 2006.
- Erdine S. Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. In: Erdine S Editör: Ağrı, 3. Basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2007; s.37-48.
- Ergün Y, Öksüz H, Atli Y, Kılınç M, Darendeli S. Ischemia-Reperfusion Injury in Skeletal Muscle: Comparison of the Effects of Subanesthetic Doses of Ketamine, Propofol, and Etomidate. *Journal of Surgical Research*. 2010; 159,e1–e10.
- Fairbanks CA., Kitto KF., Nguyen H. Clonidine and Dexmedetomidine Produce Antinociceptive Synergy in Mouse Spinal Cord. *Anesthesiology*. 2009; 110:638 – 47.
- Farghaly HS, Abd-Ellatif RB, Mofteh MZ, Mostafa MG, Khedr EM, Kotb HI. The effects of dexmedetomidine alone and in combination with tramadol or amitriptyline in a neuropathic pain model. *Pain Physician*. 2014 Mar-Apr;17(2):187-95.
- Fesmire FM, Clinical Policy: Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department, *Ann Emerg Med*. 2014;63:247-258.
- Finger S. *Origins of Neuroscience: A History of Explorations Into Brain Function*. Oxford University Press: 2001; syf 137.
- Gertler RH, Cleighton B, Donald H, Erin NS. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent *Proc. Bayl Univ Med Cent*. 2001 Jan; 14(1): 13–21.
- Godefroi EF, Janssen PAJ, Van der Eycken CAM, Van Heertum AHMT, Niemegeers CJE. DL-(1-arylalkyl)imidazole-5-carboxylate esters. A novel type of hypnotic agents. *J Med Chem*. 1965;56:220–223.
- Godwin SA, Burton JH, Gerardo CJ, Hatten BW, Mace SE, Silvers SM, Fesmire FM. American College of Emergency Physicians. Clinical Policy: Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2014 Feb; 63(2):247-58.e18.
- Goldberg JS. Low Molecular Weight Opioid Peptide Esters Could be Developed as a New Class of Analgesics. *Perspect Medicin Chem*. 2011;5:19-26.
- Gündüz Ö, Ulugöl A. Endojen Nitrik Oksit Sentaz İnhibitörü Asimetrik Dimetilargininin Morfin Tolerans Ve Bağımlılığındaki Modülör Rolü, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Edirne 2010.
- Guneli E, Yavasoglu UK, Apaydin S, Uyar M, Uyar M. Analysis of the antinociceptive effect of systemic administration of tramadol and dexmedetomidine combination on rat models of acute and neuropathic pain. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2007; 88, 9–17.
- Gürel AI, Timlioğlu Ö. Alfa-2 Adrenerjik Agonistlerin Ağrı Kontrolündeki Yeri Alpha-2 Adrenergic Agonists In Pain Management. *T Klin Tıp Bilimleri (T. Klin. J. Med. Sci.)* 1996; 16:360-363.

- Hoffman P, Schockenhof P. Etomidat als antikonvulsive Substanz. *Der Anesthesist* 1984;33:142-4.
- Hohl CM, Kelly-Smith CH, Yeung TC, Sweet DD, Doyle-Waters MM, Schulzer M The effect of bolus dose of etomidate on cortisol levels, mortality and health services utilization: systematic review. *Ann Emerg Med.* 2010 Aug;56(2):105-13.e5.
- Hudspith M, Munglani R. Sites of analgesic action. In: Bountra C, Munglani R, Schmidt WK, editors. *Pain*. New York: Marcel Dekker. 2003; p. 9-28.
- Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR, Jasper JR, Lewis R. Assessment of the role of α_2 -adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *British Journal of Pharmacology.* 1997; 122, 1339 \pm 1344.
- Janssen PAJ, Niemegeers CJE, Marsboom RPH. Etomidate, a potent non-barbiturate hypnotic: intravenous etomidate in mice, rats, guinea-pigs, rabbits and dogs. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1975;214:92-13.
- Jones SL, Gebhart GF. Characterization of coeruleus inhibition of the noniceptive tail-flick reflex in rat: mediation by spinal α_2 adrenoreceptor. *Brain Res.* 1986; 364:315.
- Kabalak A, Ekmekçioğlu E, Ceylan A, Kahveci K. The synergistic antinociceptive interactions of morphine and dexmedetomidine in rats with nerve-ligation injury. *Hippokratia.* 2013 Oct;17(4):326-31.
- Karadas B, Kaya T, Gulturk S, Parlak A, Gursoy S, Cetin A, Bagcivan I. Additive interaction of intraperitoneal dexmedetomidine and topical nimesulide, celecoxib, and DFU for antinociception. *European Journal of Pharmacology.* 2007; 556, 62–68.
- Kayaalp O. Opioid Analjezikler. In: Prof. Dr. Oğuz Kayaalp Editör. *Akılcı Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji* 2.Cilt 13.Baskı. Ankara. Pelikan Yayıncılık. 2012.
- Khan ZP, Ferguson CN, Jones R.M. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists Their pharmacology and therapeutic role *Anaesthesia*, 1999; 54: p146–165
- Kosharsky B, Almonte W, Shaparin N, Pappagallo M, Smith H. Intravenous infusions in chronic pain management. *Pain Physician.* 2013 May-Jun;16(3):231-49.
- Lam SW., Alexander E, Sulsa GM.. Drug Update: Dexmedetomidine Use in Critical Care. *FCCM AACN Advanced Critical Care.* June 2008; Volume 19 Number 2 Pages 113 – 120.
- Ledingham IM; Watt I. Influence of sedation in critically ill multiple trauma patients. *Lancet.* 1983 Jun 4;1(8336):1270.
- Mantz J. Alpha2-adrenoceptor agonists: analgesia, sedation, anxiolysis, haemodynamics, respiratory function and weaning. *Clinical Anesthesiology* 2000; 14: 433-48.
- Matthews EA, Dickenson AH. Pain Pharmacology. In: Dolin SJ, Padfield NL, editors. *Pain medicine manual*. 2nd ed. Edinburg: Butterworth-Heinemann; 2004; p21-8.
- Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonist: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology.* 1991; 74: 581-605.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965 Nov 19;150(3699):971-9.

- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2nded. Seattle: IASP Pres. 1994; s.211-8.
- Mitsuyo T, Joseph F. Antognini, MD, Earl C. Etomidate Depresses Lumbar Dorsal Horn Neuronal Responses to Noxious Thermal Stimulation in Rats. *AnesthAnalg.* 2006;102:1169–73.
- Moody EJ, Knauer CS, Granja R, Strakhovava M, Skolnick P. Distinct structural requirements for the direct and indirect actions of the anaesthetic etomidate at GABA(A) receptors. *Toxicol Lett.* 1998;100–101:209–15.
- Ohtani N, Kida K, Shoji K, Yasui Y, Masaki E. Recovery profiles from dexmedetomidine as a general anesthetic adjuvant in patients undergoing lower abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2008 Dec;107(6):1871-4.
- Önal A. Ağrı. In: Önal Ateş, Editör. *Algoloji.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2004. s.1-20.
- Özbek Selcen Yüksel, Cengiz Mustafa. Etomidat ile Anestezi İndüksiyonunda, Midazolam Ve Deksmetomidin Ko-İndüksiyonunun Karşılaştırılması. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi 2006.
- Özyalçın SN, Koltka K, Uyar M. Akut ağrı genel bilgiler. In: Özyalçın SN (Editör). *Akut Ağrı.* Ankara: Güneş Kitapevi. 2005. s.1-24.
- Paris A, Philipp M, Tonner PH, Steinfath M, Lohse M, Scholz J, Hein L. Activation of alpha 2B-adrenoceptors mediates the cardiovascular effects of etomidate. *Anesthesiology.* 2003 Oct;99(4):889-95.
- Paris A, Hein L, Brede M, Brand PA, Scholz JT, Peter H, The Anesthetic Effects of Etomidate: Species-Specific Interaction with α 2-Adrenoceptors. *Anesth Analg.* 2007;105:1644–9.
- Pinto RF, Bhimani M, Milne WK, Nicholson K. Procedural sedation and analgesia in rural and regional emergency departments. *Can J Rural Med.* 2013 Fall;18(4):130-6.
- Saatçioğlu AT, Oba S. Abdominal Cerrahilerde Epidural Uygulanan Bupivakain ile Levobupivakainin Etkilerinin Karşılaştırılması. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Uzmanlık Tezi. 2008
- Satılmış T, Güler A, Pamuk AG, Ayhan B, Akıncı SB, Sarıcaoğlu F, Çelebioğlu B, Aypar Ü. Etomidat Sonrası Miyoklonusu Önlemede Farklı Magnezyum Sülfat Dozlarının Karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi.* 2010; 38(3):184-189.
- Savola JM, Virtanen R. Central alpha 2-adrenoceptors are highly stereoselective for dexmedetomidine, the dextro enantiomer of medetomidine. *Eur J Pharmacol.* 1991 Mar 26;195(2):193-9.
- Scheinin H, Aantaa R, Anttila M. Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific alpha-2- adrenoceptor antagonist atipamezole: a pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 1998; 89: 574-84.
- Schockenhoff, B, Hoffmann P. Etomidate as a drug in emergency medicine. *Fortschr Med.* 1984. 102(44): p. 1146-8
- Segal IS, Vickery RG, Walton JK, Doze VA, Maze M. Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha 2 adrenergic receptor. *Anesthesiology.* 1988 Dec;69(6):818-23.

- Shirasaka T., Kannan H., Takasaki M., Activation of a G protein-coupled inwardly rectifying K⁺ current and suppression of I_h contribute to dexmedetomidine-induced inhibition of rat hypothalamic paraventricular nucleus neurons. *Anesthesiology*. 2007; 107: 605–615.
- Sivilotti ML, Filbin MF, Murray HE, Slasor P; Walls RM. Does the sedative agent facilitate emergency rapid sequence intubation?. *Acad Emerg Med* 2003; 10 (6): 612–620.
- Sokolove PE, Price DD, Okada P. The safety of etomidate for emergency rapid sequence intubation of pediatric patients. *Pediatr Emerg Care*. 2000; 16 (1): 18–21.
- Todd EM, Kucharski A. Pain: Historical Perspectives. In: Bajwa ZH, Warfield CA. editors. Principles and practice of pain medicine. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2004. ISBN 0-07-144349-5.
- Ünal M, Gürsoy S. Akut Ağrı Modelinde Morfin Ve Fentanilin Tek Başına Ve Deksmetomidin İle Kombinasyonlarının Antinösetif Etkilerinin Karşılaştırılması. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi 2011.
- Unnerstall J, Kopajtic R, Kahar MJ. Distribution of α 2 Agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. *Brain Res*. 1984; 7:69-101. 1984.
- Uzbay Tİ. Psikofarmakolojinin temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri. Çizgi Tıp Yayınevi 1. Baskı: Ankara 2004.
- Van Der SP. Etomidat als schnellwirksame antiepileptische Substanz. In: Opitz A, Degen R, eds. Anästhesie bei zerebralen Krampfanfällen und Intensivtherapie des Status Epilepticus. Erlangen: Verlagsgesellschaft, 1980:205-8.
- Vanlersberghe C, Camu F. "Etomidate and other non-barbiturates". *Handbook of experimental pharmacology*. *Handbook of Experimental Pharmacology* 2008; 182 (182): 267–82. doi: 10.1007/978-3-540-74806-9_13.
- Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *British Journal of Anaesthesia*. 2002; 88 (5):669-675.
- Virtanen R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Vet Scand Suppl*. 1989; 85:29-37.
- Yaksh TL. Central pharmacology of nociceptive transmission Chapter 25 In: Allan IB, James NC, Howard F, David J, Emeran AM, Editors: Wall and Melzack's Textbook of Pain Elsevier Churchill Livingstone Fifth Edition 2006. Syf 387-388.
- Yeung JK, Zed PJ. A review of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department. *CJEM* 2002; 4 (3): 194–198.
- Zed PJ, Abu-Laban RB, Harrison DW. Intubating conditions and hemodynamic effects of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department: an observational cohort study. *Acad Emerg Med*. 2006; 13 (4): 378–83.
- Zengin ZA. Ratlarda tramadol ve nitrik oksitin akut inflamatuvar ağrı üzerine etkileri. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Aydın; 2008.

Zhang X, Bai X. New therapeutic uses for an alpha2 adrenergic receptor agonist– Dexmedetomidine in pain management. *Neuroscience Letters* 2014; 561, 7– 12.

Zhang ZX, Hui L, Xian-Ping D, Jin L, Tian-Le X. Kinetics of etomidate actions on GABA-A receptors in the rat spinal dorsal horn neurons, *Brain Research* 2002;953, 93–100.

9 EKLER



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
Kombassan Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi
(KONÜDAM)



Karar Sayısı: 2013 – 174

Karar Tarihi: 30.10.2013


Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D.'den Prof.Dr.Hülagü BARIŞKANER ve Dr.Bilge ÖZCAN tarafından sunulan "Sıçanlarda Dexmedetomidin ve Etomidatin Motor Koordinasyon ve Ağrı Üzerine Etkilerinin Karşılaştırmalı Analizi" başlıklı Tez Projesi 6 üyenin katılımı ile değerlendirildi.


Projede 7 grupta toplam 49 adet sıçan (Wistar Albino) kullanılacağı, sıçanların sakrifiye edilmeyeceği bildirilmiştir.

Projenin deney hayvanlarına ilişkin yönlerinin Necmettin Erbakan Üniversitesi Kombassan Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesinin 6ncı maddesinde belirtilen "Etik Kurallara Uygunluk Esası" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Kombassan Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesinde "Başvuru Sahibinin Sorumlulukları" başlığı altında yer alan kurallar ve madde 6'da belirtilen "Hayvan Deneyleri ile İlgili Etik İlkeler" saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında "Etik Kurul Yönergesi İlkelerine Uyulduğuna", çalışmanın deneysel kısmını yapacak çalışmacının "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikasına" sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından "Uygun" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.


Prof.Dr.K.Esra
NURULLAHOĞLU ATALIK
Başkan


Prof.Dr.Lema TAVLİ
Üye


Prof.Dr.A.Saide ŞAHİN
Üye


Prof.Dr.Selim
KUTLU
Üye

Doç.Dr.Mehmet GÜL
Üye-Katılmadı

Doç.Dr.Tevfik
KÜÇÜKKARTALLAR
Üye-Katılmadı

Yrd.Doç.Dr.Mehmet
ERGİN
Üye-İzinli


Dr.M.Metin
ŞENER
Üye


Vet.Hek.Alpaslan
ÖZKÜRKÇÜLER
Üye

Mustafa ŞİRİN
Üye-Katılmadı

Adres:N.E.Ü.Kombassan Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi, 42080-Merem/KONYA
Tel: (0332) 223 71 11, Faks: (0332) 223 71 24 e-posta: konudam@konya.edu.tr
Web Adresi: <http://www.konya.edu.tr/merkezler/konudam> Bilgi: 223 71 11

10 ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Trabzon'da doğdu. 2000 yılında Meram Anadolu Lisesi'nde orta öğrenimini tamamladıktan sonra, yüksek öğrenimini 2000-2006 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde bitirmiştir. 2007-2008 yılları arasında mecburi hizmetini Kırıkkale'de tamamladı. 2011 yılında Farmakoloji doktorasına başladı.