



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

**PARASETAMOLÜN OLUŞTURDUĞU ANTİNOSESİPSİYON
ÜZERİNE NALOKSON VE FLUMAZENİLİN ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MUSTAFA KAÇMAZ

KAYSERİ – 2007



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

**PARASETAMOLÜN OLUŞTURDUĞU ANTİNOSESİPSİYON
ÜZERİNE NALOKSON VE FLUMAZENİLİN ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MUSTAFA KAÇMAZ

DANIŞMAN
Prof. Dr. HALİT MADENOĞLU

KAYSERİ – 2007

TEŞEKKÜR

Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Adem Boyacı baŐta olmak üzere eğitimim süresince katkı ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalıŐmamda ve uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danıŐmanım Prof. Dr. Halit Madenoğlu'na, değerli hocalarım Prof. Dr. Aliye Esmaoğlu, Doç. Dr. Kudret Doğru, Doç. Dr. Gülin Güler, Doç. Dr. Karamahmet Yıldız, Doç. Dr. Aynur Akın, Yrd. Doç. Dr. Fatih Uğur, Yrd. Doç. Dr. Zeynep Tosun, Yrd. Doç. Dr. Cihangir Biçer, Uzman Dr. Recep Aksu'ya yardımları için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalıŐmalarım boyunca desteğini esirgemeyen eŐim Gönül Kaçmaz'a sabrı ve fedakarlığı için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR	IV
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ.....	V
ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Ağrı	3
2.1.1 Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi.....	3
2.1.1.1. Nosisseptör ve çevresi	4
2.1.1.2. Dorsal boynuz afferent ve nöronal sistemi	4
2.1.1.3. Nosisseptif çıkıcı sistemler	5
2.1.1.4 Talamokortikal uzantılar	6
2.1.1.5 Serebral korteks ve ağrı	7
2.1.1.6 Ağrı kontrolü	7
2.1.2 Ağrının sınıflandırılması	11
2.1.3 Ağrı ile ilgili nöromediyatörler	12
2.2 Opioid reseptörleri	14

2.3. Parasetamol	16
2.4. Flumazenil	19
2.5. Nalokson	21
2.6. Hayvanlarda deneysel ağrı modelleri	22
3. MATERYAL METOD	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	41
KAYNAKLAR	42
TEZ ONAY SAYFASI	47

KISALTMALAR

COX	: Siklooksijenaz
5HT	: 5 hidroksitriptamin
GABA	: Gama-amino bütirik asit
İp	: İntraperitoneal
İm	: İntramuskuler
İv	: İntravenöz
SG	: Substansia gelatinosa
WDR	: Wide Dynamic Range
μ	: Mü
δ	: Delta
κ	: Kappa
σ	: Sigma
NMDA	: N-methyl- D aspartat
NSAI	: Nonsteroid antienflamatuar
SSS	: Santral sinir sistemi

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

	Sayfa no:
Grafik 1 : Grupların Hot Plate test zamanları	28
Grafik 2 : Parasetamolün antinosisepsiyonu üzerine naloksonun etkisi	29
Grafik 3 : Parasetamolün antinosisepsiyonu üzerine flumazenilin etkisi	30
Tablo 1 : Graplarda Hot Plate testinde alınan ortalama test süreleri (sn	27

ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Şekil I : Nosisseptif iletim yolu	9
Şekil II : GABA reseptörleri	13
Şekil III: Opioid reseptörleri	15
Şekil IV: Hot Plate test düzeneği	24

PARASETAMOLÜN OLUŞTURDUĞU ANTİNOSİSEPSİYON ÜZERİNE NALOKSON VE FLUMAZENİLİN ETKİLERİ

ÖZET

Amaç:

Çalışmada, parasetamolün oluşturduğu analjezi üzerine flumazenil ve naloksonun etkilerini inceleyerek, parasetamolün sistemik analjezik etkisinin oluşması sırasında opioid ve gama-amino bütirik asit (GABA) reseptörleriyle olan ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Materyal ve Metod:

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Çalışmaya 32 adet Wistar-albino rat dahil edildi. Çalışmada kullanılan ratlar her grupta 8 rat olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Gruplardaki ratların ağırlıkları ölçüldü ve elde edilen değerlere göre uygulanması gereken ilaç miktarları hesaplandı. Ratlar, çalışmaya başlamadan önce, çalışma ortamında bir saat bekletilerek laboratuvar ortamına alışmaları sağlandı. Tüm çalışma ilaçları intraperitoneal yoldan enjekte edildi. İlaç enjeksiyonları yapılmadan önce bütün gruplardaki ratlara hot plate testi uygulandı, hot plate testinde elde edilen kuyruk çekme veya ayak titretme süreleri bazal değer olarak kaydedildi. Kontrol grubu'na (Grup S) iki kez SF enjeksiyonu yapıldı. Parasetamol grubuna (Grup P) önce SF, 5 dakika sonra 300 mg/kg parasetamol yapıldı. Parasetamol + nalokson grubuna (Grup PN) önce 1 mg/kg nalokson, 5 dakika sonra 300 mg/kg parasetamol yapıldı.

Parasetamol + flumazenil grubuna (Grup PF) önce 1 mg/kg flumazenil, 5 dakika sonra 300 mg/kg parasetamol enjeksiyonu yapıldı. Parasetamol enjeksiyonu sonrasında teste başlama süresi 30 dakika olarak uygulandı.

Bulgular:

Grup S ile gruplar P ve PN arasında 30, 45, 60. ve 90. dakikaların tümünde istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Grup S ile Grup PF ve Grup P ile Grup PN arasında ise tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Grup P ile Grup PF arasında ise tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Grup P'nin bazal ölçüm değerleri ile 30, 45, 60. ve 90. dakikalardaki ölçüm değerleri arasında grup içinde istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Grup PN'nin bazal ölçüm değerleri ile 30, 45, 60. ve 90. dakikalardaki ölçüm değerleri arasında grup içinde istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

Sonuç:

Sonuç olarak, Parasetamol ile oluşan antinosisseptif etki Nalokson ile istatistiksel olarak anlamlı olacak derecede antagonize edilememiş, ancak flumazenil tarafından istatistiksel olarak anlamlı derecede antagonize edilmiştir. Bu durum, parasetamolün, antinosisseptif etki oluştururken medulla spinaliste yer alan opioid reseptörlerinden ziyade, nosisseptif uyarının kontrolünde yer alan GABAerjik sistem üzerinden etkili olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antinosisseptif etki, parasetamol, flumazenil, nalokson.

THE EFFECTS OF NALOXONE AND FLUMAZENILE ON PARACETAMOLE'S ANTINOCICEPTIVE EFFECT

ABSTRACT

Aim:

The aim of this study was, to search the relation between paracetamol and opioid-GABA receptors by determining the inhibitory effects of flumazenil and naloxone on paracetamol's analgesic effect.

Material and Methods:

This study was designed with 32 Wistar-albino rats. Rats were randomized into 4 groups as 8 rats in each group. The weights of the rats were measured and the study drug dosages were calculated due to these weights. Rats, 1 hour before the study, were taken to the study room to become familiar with the laboratory environment. All study drugs were injected intraperitoneally. Before drug injections, hot plate test was performed to all rats in study groups and the datas were accepted as baseline values. SF injection was performed to control group for two times. Group P (paracetamol) received 300 mg/kg Paracetamole 5 minutes after SF injection; Group PN (paracetamol-naloxone) received 300 mg/kg Paracetamole 5 minutes after 1 mg/kg Naloxone injection; Group PF (paracetamol-flumazenile) received 300 mg/kg Paracetamole 5 minutes after 1 mg/kg Flumazenile injection. Following injections, hot plate test was performed to all study rats in 30., 45., 60. and 90. minutes.

Results:

There were statistically significant difference between group S and groups P and PN in 30., 45., 60. and 90. minutes ($p < 0.05$). There were no statistically difference between group S and group PF and between group P and group PN in all study measurement times ($p > 0.05$). There were statistically significant difference between group P and group PF in all study measurement times ($p < 0.05$). There were statistically significant difference group P baseline measurement values and measurements in 30, 45, 60, and 90. minutes ($p < 0.05$). There were statistically significant difference Group PN's baseline measurement values and measurements in 30, 45, 60, and 90. minutes ($p < 0.05$).

Conclusion:

In conclusion, antinociceptive effect of paracetamole has been antagonized with flumazenile but not with naloxone. So, paracetamole is probably showing it's antinociceptive effect over GABA receptore mediated system, which has a role in nociceptive stimulus control, rather than opioid receptors in medulla spinalis.

Key Words: Antinociceptive effect, paracetamole, flumazenile, naloxone

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parasetamol 1950'li yıllardan bu yana tedavide kullanılmaktadır. Parasetamolün antinosiseptif etki mekanizmasını ortaya koymak amacıyla yapılan çalışmalarda, analjezik etkide birden çok nosiseptif yolun etkili olabileceği ifade edilmiş, ancak tam bir fikir birliğine varılamamıştır (1-4).

Parasetamolün primer olarak merkezi sinir sistemi üzerinde, santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninerjik sistemle indirek etkileşim ile etki ettiğine inanılmakla beraber, antinosiseptif etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır (1).

Parasetamolün değişik yollardan uygulanması sonucunda pronosiseptif mediatörlerin inhibisyonu ile antinosiseptif etkiler gösterdiğine inanılmaktadır. Parasetamolün antinosiseptif etkisini gösterirken, prostaglandin sentezi inhibisyonu dışında santral mekanizmalar kullanıyor olması da olasıdır (2).

Parasetamol antinosiseptif etki gösterirken serotoninerjik yollar kullanıyor olabilir(3). 5 hidroksitriptamin-3(5-HT3) reseptör antagonistleriyle yapılan çalışmalarda parasetamolün antinosiseptif etkisinin oluşmasında söz konusu reseptörlerin de rol aldığı, parasetamolle serotoninerjik sistem arasında dikkate değer bir ilişki bulunduğu da gösterilmiştir (4). Parasetamolün antinosisepsiyonunun düzenlenmesinde opioid nonadrenerjik ya da kolinerjik sistemler arasındaki ilişki de tartışma konusudur (5).

Parasetamolün antinosiseptif etkisinin ortaya çıkarılmasında değişik nosiseptif mediatörler ve antinosiseptif yollar üzerinde çalışmalar yapılagelmiştir. Tüm bu çalışmalar parasetamolün antinosiseptif etki mekanizmasında birden çok yolu kullanıyor olduğunu düşündürmektedir (1-4).

Parasetamolün bilinen opioid reseptör antagonistleri ile etkileşiminin ortaya konulmasının, parasetamolün antinosiseptif etkisini gösterirken opioid reseptörlerini de kullanıyor olduğu görüşüne katkı sağlayıcı olacağını düşünüyoruz. Ayrıca parasetamolün antinosiseptif etkisini gösterirken, beyin sapı ve omurilikte primer duyuşal sinir uçları üzerinde presinaptik inhibisyon yapan ve önemli bir inhibitör nörotransmitter olan, gama-amino bütirik asit yolağınıda kullanıyor olabileceğini düşünüyoruz.

Literatürde bugüne kadar, parasetamolle oluşturulan antinosisepsiyon üzerine gama-amino bütirik asit yolağının etkisi üzerinde yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmanın bugüne kadar tartışılagelmiş ancak üzerinde hala bir fikir birliğine varılmamış olan parasetamolün etki mekanizmasının ortaya çıkarılmasında katkı sağlayıcı olacağını düşünüyoruz.

GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRI

Ağrı organizmanın herhangi bir yerinden kaynaklanabilen, kişinin daha önce yaşamış olduğu deneyimleriyle ilgili olan, temelinde doku harabiyeti olan ya da olmayan, hoş olmayan sensoriyel veya emosyonel bir durum olarak tanımlanmıştır (6,7). Ağrı ve nosisepsiyon terimleri tam olarak aynı şeyi ifade etmezler. Nosisepsiyon vücudun herhangi bir bölgesinde oluşan harabiyetin bu iş için özelleşmiş olan sinir uçlarıyla algılanıp santral sinir sistemine ulaştırılması, sinir sisteminin özelleşmiş belli bölgelerinde düzenlenerek bu zararlı durumun algılanması ve algılanan bu duruma karşı fizyolojik, psikolojik ve biyolojik birtakım önlemlerin harekete geçirilmesi iken; ağrı nosisepsiyon içinde birçok sensoryal, emosyonel ve davranışsal etkenlerden etkilenen karmaşık bir algılama olayıdır (7,8).

2.1.1. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi

Ağrının anatomisi ve fizyolojisi başlıca dört grup altında incelenebilir (8):

- A) Nosiseptör ve çevresi.
- B) Omurilik dorsal boynuz nöronal sistemi.
- C) Nosiseptif çıkıcı sistemler.
- D) Spinal ve supraspinal antinosiseptif sistemler.

2.1.1.1. Nosiseptör ve çevresi

Nosiseptörler serbest sinir sonlanmalarıdır. Vücutta tüm deri ve deri altı dokularda bulunurlar. Nosiseptörlerin komşuluğundaki düz kaslar, sempatik sinirin efferent uçları ve kapillerler nosiseptörlere bir mikro çevre sağlarlar. Nosiseptörlerin hücre gövdeleri ise spinal ve trigeminal ganglionlara yerleşmiştir. Bu serbest sinir uçlarını oluşturan lifler iki gruptur. Miyelinli A delta lifleri mekanik uyarı ve ısıya karşı hassas olup iletme hızı 5-30 m/s kadardır. A delta liflerinin aktivasyonu lokalize, şiddetli, iğneleyici vasıfta olan birinci ağrı dediğimiz ağrının başlangıç kısmıdır ve uyarının sona ermesiyle iletim durur. Dokunma ve derin duyu periferden merkeze taşıyan A alfa liflerinin ağrı yollarıyla direkt bir ilgisi yoktur. Miyelinsiz C liflerinin iletme hızı 0.5-2 m/s kadar olup polimodal özellik gösterirler. Şiddetli mekanik uyarı, termal uyarılar ve kimyasal uyarılara karşı duyarlıdırlar, ikinci ağrıyı oluştururlar ve uyarı yeterince güçlü olduğunda devreye girerler (8). Ağrılı uyarı sona erse dahi yaygın ve inatçı bir duyguya neden olurlar. Ağrılı durum ya da ağrı sendromu iki komponentten oluşur (9).

1) Ağrının duyulması ve algılanması (duyusal komponent).

2) Ağrıya karşı reaksiyon (affektif komponent) anksiyete, korku, panik ve otonom sistemle ilgili çeşitli belirtilerden ibarettir. İkinci ağrı affektif motivasyonel görünümle birlikte seyrederek.

Çeşitli uyarılarla nosiseptörler bazen direkt uyarılabildiği gibi bazen de “algenik maddeler” adı verilen biyokimyasal maddelerle (potasyum, serotonin, histamin, prostoglandin, vs.) uyarılma ya da duyarlılık artışı olabilir (8).

2.1.1.2. Dorsal boynuz afferent nöronal sistemi

A delta ve C grubu lifler ağrıyı periferden alıp omuriliğin arka boynuzunda yer alan ikinci nörona kadar taşırlar. Omuriliğe girdikten sonra ise iki ana dala ayrılıp aksonların kollaterallerini ve dorsal boynuzu da içine alan “Lissauer traktusu” adı verilen yapının bir kısmını oluştururlar. Nosiseptif sinir uçlarının bu santral terminalleri substantia gelatinosa (lamina II) yer alan nöronlar ve gri cevherin marjinal zonunda yer alan (lamina I) nöronlarla sinaps yaparlar. Derin yerleşimli olan lamina V hücrelerine ise sadece A delta lifleri ulaşır (6,8).

Dorsal boynuzda 3 çeşit nöron vardır (8,10).

1. Projeksiyon nöronları: Bu nöronlar uyarıldıkları zaman oluşan impulslar anterolateral afferent sisteme geçer ve ağrı duyusu üst merkezlerde algılanır. Bu grubu oluşturan nöronlar kendi arasında 4 gruba ayrılabilir.

1) Spesifik olarak nosiseptif olanlar.

2) Multireseptif olanlar (sıcak, soğuk, mekanik).

3) Spesifik olarak termoreseptif olanlar.

4) Hem nosiseptörden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden uyarı alanlar (Wide Dynamic Range).

2. Lokal eksitatör ara nöronlar: Bunlar gelen duyuşal bilgileri veya ağrı sinyallerini projeksiyon nöronlarına geçirip eksite olmalarına yol açarlar.

3. İnhibitör ara nöronlar: Üst merkezlere ağırlı enformasyon akışını düzenlemede önemli rol alırlar. Genellikle A-beta liflerle uyarıldıklarında projeksiyon nöronunda inhibisyon yaparlar.

Medulla spinalisin en önemli fonksiyonlarından birisi de vücudun ağrıyı kendi kendine kontrol etmesinde görev almasıdır. Bu konuyla ilgili olarak 1965'te Melzack ve Wall tarafından " Kapı Kontrol Teorisi " ortaya atılmıştır. Periferden gelen afferent impulslar önce eksitatör ara nöronları aktive ederler. Bu aktivasyon inhibitör ara nöronu inhibe ederken projeksiyon nöronunu aktive ederek, ağırlı impulsların santral sinir sistemine geçmesine yol açarlar. A beta grubu liflerin de aynı zamanda uyarılması ile inhibitör ara nöron aktive olarak projeksiyon nöronunu inhibe etmekte ve ağırlı sinyallerin geçişini durdurmaktadır. Bu mekanizmada miyelinli ve miyelinsiz lifler arasındaki interaksiyon spinal korddaki substansia gelatinosada gerçekleşmektedir. SG hem opioid peptitler ve hemde opioid reseptörden zengindir ve opioid türü ilaçlar için önemli bir etki yeridir (9).

2.1.1.3. Nosiseptif çıkıcı sistemler

Hem **wide dynamic range (WDR)** hem de nosiseptif projeksiyon nöronları, omuriliğin ön beyaz kommissüründe çaprazlaşır ve spinal kordun anterolateral kanadına kadar yükselirler. Talamusa çıkan aksonların % 50'si WDR, % 30'u

nosiseptif niteliktedir. % 10'luk kısmı ise derin doku uyarısı ile aktive edilen aksonlardan oluşur (9). Bu sistemdeki yolları 2 gruba ayırmak mümkündür (8):

1. Spinotalamik yol: En iyi bilinen yoldur. Dorsal boynuzdan talamusa uzanır. Periaquaduktal gri maddeye dal verir. Bu lifler ağırlı impulsarı en iyi ileten ve somatotropik yerleşim değerleri en yüksek liflerdir. Spinotalamik yol ağrının şiddet ve zaman gibi yönlerini ayırt eder. Talamustan postsantral girusa spesifik olarak ulaşırlar. Bu lifler iki ana talamik çekirdeğe sahiptir. Bunlar lateral çekirdek (ventroposterolateral nükleus ve posterior nükleer grup) ve medial çekirdeklerdir (intralaminar kompleksin santral lateral nükleusu ve nükleus submedius). Lateral çekirdeği olanlar, lamina I ve V dorsal boynuzdan başlayıp, periferdeki daha küçük, daha ayrı nosiseptif sahalardan sinyal gönderir, bu sinyaller ağrının ayırt edici boyutu ile ilgilidir. Medial çekirdeği olanlar, lamina I, IV ve VI'dan başlarlar ve geniş reseptif sahalardan uyarı alırlar. Bu liflerin taşıdığı impulsar sensoryal uyarılmayı sağlamak içindir (8).

2. Spino-retiküler yol: Bu yol çapraz yapmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Başlıca 2 gruptur:

A. Bulbo-pontin yol: Bulbus ve pontadaki retiküler çekirdek gruplarına uzanır. Kısmen de talamusun medial, intralaminar ve posterior nükleuslarına uzanır.

B. Mezensefalik yol: Dorsal boynuz lamina I ve V'deki nosiseptif projeksiyon nöronları anterolateral sistem içinde mezensefalik periaquaduktal gri cevhere dek yükselir. Burada mezensefalik bağlantılarla sinaps yapar. Periaquaduktal gri bölge antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biridir. Bu bölgeye bağlanan spino-mezensefalik yol belirli bir fizyolojik anlam taşır. Bu sistem kortikal ve subkortikal yapıları uyanıklık içinde tutmak ve tehdit oluşturabilecek uyarılara karşı genel bir uyanıklık durumu oluşturmada görevlidir (8).

2.1.1.4. Talamo-kortikal uzantılar

Çıkan ağrı yolunun üçüncü sıra nöronları burada yer alır ve buradan kortekse uzantı veririler. Lateral talamik çekirdeklerden çıkan nöronlar primer somatosensoryel kortekse uzanır ve ağırlı uyarıların yerleşimlerinin tesbit edilip, özelliklerinin algılanmasını sağlarlar. İntrolaminar ve medial nükleer sahalardan

çıkan nöronlar ise anterior singulat gyrusa uzantı verirler. Bu nöronların ağrının emosyonel reaksiyonunun anlaşılması ile ilgili oldukları düşünülür. Bir araştırmada ön singulat gyrusta değişik opioid reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir (9).

2.1.1.5. Serebral korteks ve ağrı

Kortekste ağrıyla ilgili bölümler, birinci ve ikinci duyuşsal alanlar, frontal lob, posterior parietal bölgeler ve beynin bu bölümünü birbirine bağlayan liflerdir. Birinci duyuşsal alan, hızlı ağrının somatotropik olarak temsil edildiği yerdir. Bu bölge ağrının ayırt edilmesi ile ilgili iken posterior ve frontal bölgeler ise ağrının sembolizasyonu ile ilgili gibi görünmektedir. Ağrının kısmen kortikal mekanizmalarla oluştuğu ve özellikle frontal lobun, bu üst düzeydeki işlevlerde rol aldığı düşünölmektedir (8).

2.1.1.6. Ağrı kontrolü (spinal ve supraspinal nosiseptif sistemler)

Ağrı yolu hem spinal (segmental) hem de inen supraspinal olmak üzere dual bir yönlendirme altındadır.

Spinal kontrol sistemi (segmental modölyasyon): Burada kontrol genellikle inhibitördür. Dorsal kök ganglionlarında ilk sıra hücre cisimleri bulunan non-nosiseptif duyuşsal afferent aksonlar pozisyon ve vibrasyon duyuşunu iletirler. Bu hücreler dorsal boynuz nosiseptif aktivitesini de inhibe edici özelliğe sahiptirler.

Dorsal boynuzdan korda giren primer afferent nosiseptif liflerin üzerinde opioid resptörler vardır ve bu reseptörler P maddesi salınımını engellerler. Opioidler dorsal boynuzda postsinaptik olarak da etki ederler. Endojen opioid sisteminin nasıl aktive olduğu bilinmemesine rağmen, klinikte intratekal ve epidural opioid verilmesi sonrası görölen uzun süreli ve kuvvetli analjezik etki opioidlerin işlevsel sonuçlarını göstermektedir. Dorsal boynuz ağrı iletiminde rol alan dorsal boynuz P maddesi, nöropeptit Y, nörotensin, kolesistokinin, somatostatin, avian pankreatik peptit gibi ağrı iletiminde rol alan peptitleri de içerir (8).

Supraspinal kontrol sisemi (antinosiseptif inici sistemler): Supraspinal merkezlerden omuriliğin arka boynuzuna inen inici yolların aktivasyonu; Substantia gelatinosa (SG)'da birinci ve ikinci sıra ağrı nöronu arasındaki sinapslarda iletimin hem presinaptik hem de postsinaptik olarak inhibe olmasıyla gerçekleşir. Bu yollar

SG'daki etkilerini oradaki kısa aksonlu enkefalinerjik ara nöronları aktive ederek dolaylı yoldan yapabilecekleri gibi, saldıkları serotonin ve noradrenalin gibi nöromediyatörlerle doğrudan da yapabilirler. Bu yollar başlıca üç bölümden oluşur (8):

1) Mezensefalonda aquaduktus silvi çevresine yerleşmiş periaquaduktal gri cevherdeki nöronlardan başlayan ve medulla oblangatada retiküler formasyondaki nukleus raphe magnus'da sinaps yapan, opioidlerden zengin olduğu saptanan yolak;

2) Pons ve bulbusta retiküler formasyonunu medial kısmındaki nukleus retikularis gigantoseülularis ve nukleus retikularis paragigantoseülularis'den başlayan ikinci yolak;

3) Omuriliğin arka boynuzundaki ağırlı impulsların iletimini modüle eden ve lokus sereleus' dan kaynaklandığı bilinen inisi antinosiseptif kontrol yalağı.

Merkezi sinir sistemi ve periferik afferentler arasındaki ilk durak noktası, primer afferent ve medulla spinalis nöronları arasında bulunan sinapslardır. Bu sinapslardaki bilgi iletiminde çeşitli nörotransmitterler rol oynamaktadır. Merkezi sinir sisteminin kendi hücreleri veya merkezi sinir sistemi ile endokrin sistem arasındaki iletişimde nöroregülatör maddeler görev alırlar.

Ağrı algılanmasında yalnız uyarı ve algılama değil, birçok çevresel etken de rol almaktadır. Doku zedelenmesi sonucu oluşan ağrıda yapısal ve kimyasal değişiklikler ortaya çıkar. Ağrıdan sonra ilk olarak vazodilatasyon meydana gelir. Oluşan bu vazodilatasyonun çevresinde daha sonra ikinci bir vazodilatasyon ve ödem gelişir. Bu aşamadan sonra ödemli bölgede hassasiyet artışı olur ve hiperaljezi meydana gelir. Burada belli başlı üç kaynaktan kimyasal maddeler salınır (6):

1- Sinir uçlarından salgılanan maddeler: P maddesi.

2- Plazmadan salgılanan maddeler: Kininler.

3- Dokudan salgılanan maddeler: Histamin, serotonin, bradikinin, lökotrienler, potasyum ve prostoglandinler.

Bu maddeleri etkilerine göre de gruplamak mümkündür.

-Lokal uygulandıklarında afferent lif aktivasyonu yoluyla ağrı oluşturanlar (bradikinin, asetilkolin, potasyum).

-Nosiseptif duyarlılığını arttıranlar. Bu maddeler tek başlarına ağrı oluşturmazlar (prostoglandinler).

- Ekstravazasyona neden olanlar (P maddesi).

Opioid sistem dışında bazı sistemler de nosiseptif uyarının kontrolünde rol oynarlar. Bunlar:

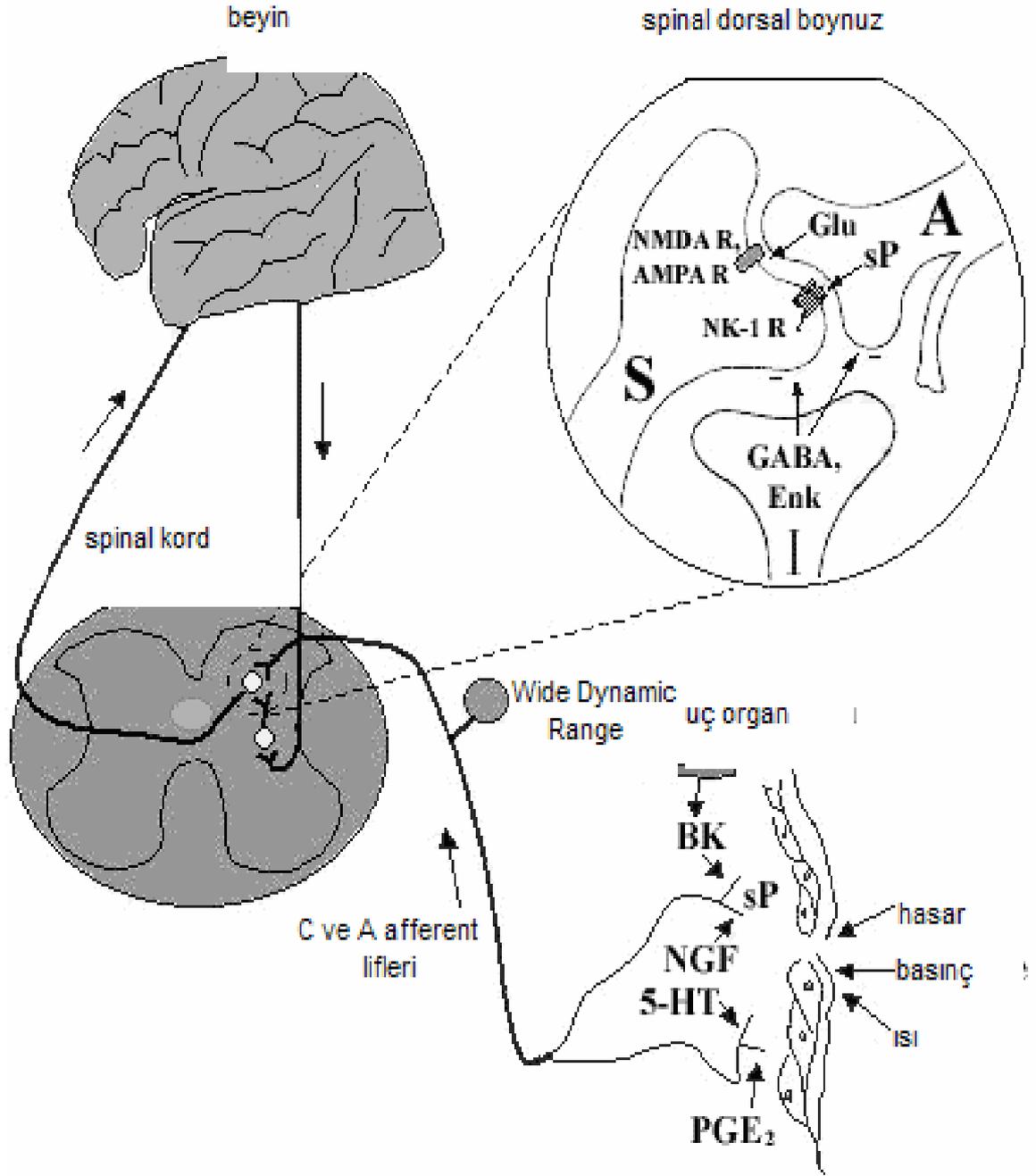
-Adrenerjik sistem

-Serotoninerjik sistem

-GABA erjik sistem

-Nörotensinerjik sistem

-Kolinerjik sistem



Şekil 1: Nosiseptif iletim yolu

2.1.2. Ağrının sınıflandırılması

Ağrıyı; başlangıç süresine, kaynaklandığı bölgeye ve mekanizmasına göre üç ayrı kategoride sınıflamak mümkündür (12).

A-Kaynaklandığı bölgeye göre ağrının sınıflandırılması (13)

-Somatik ağrı: Somatik sinirlerden kaynaklanır, ani başlar, keskindir, iyi lokalizedir, tanısı kolaydır.

-Sempatik ağrı: Yanma tarzındadır ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar.

-Visseral ağrı: Klinikte, visseral inflamasyon, hastalık ya da diğer bozuklukların teşhisinde kullanılır. İç organlardaki sinir uçlarının ve visseral dokunun iskemisi, organ yüzeylerinin haraplanması, içi boş organda düz kasların spazmı veya ligamentlerin gerilmesi sonucu ortaya çıkar. Genellikle visseral ağrı sempatik sinirler içindeki duyuşal liflerle iletilirler. Küçük C tipindeki bu lifler ancak kronik yakıcı ve sızı şeklindeki ağrıyı iletebilirler.

-Yansıyan ağrı: Genelde karın ve göğüs organlarından birinde başlar ve oluştuğu yerden uzak bir bölgede algılanır.

B-Mekanizmalarına göre ağrının sınıflandırılması (13)

-Nosiseptif ağrı: Doku hasarı ile ilgili özel reseptörlerin (nosiseptörler) uyarılması sonucu oluşan sinyallerin santral sinir sisteminde algılanması sonucu oluşur.

-Deaferentasyon ağrısı: Periferik ve santral sinir sistemindeki ağrı yolları üzerindeki bozukluğa bağlıdır. Bu bozukluk tümör, inflamasyon gibi nedenlerle oluşan tahribata bağlı olabilir. Bazen ağrılı bölgede ısı azalması, ciltte renk değişikliği ve kıl kaybı gibi sempatik innervasyon bozukluğu belirtileriyle birlikte olabilir.

-Psikojenik ağrı: Genellikle var olan organik lezyona göre şiddet ve süre bakımından orantısız ve abartılı bir cevap vardır. Bazen organik bir lezyon olmaksızın da somatik şikayetler ortaya çıkabilir.

-Reaktif ağrı: Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlıdır.

-Nöropatik ağrı: Periferik ya da santral sinir sisteminin bir kısmının zedelenmesi, fonksiyonunun veya uyarılabilirliğinin değişmesi ile ilgili bir ağrıdır. Başlıca özellikleri spontan, hoş olmayan duyuların yanı sıra keskin batıcı nitelikte, elektrik çarpması ya da yanıcı ağrı şeklinde, ağrılı alanda duyuusal bozukluk veya kayıp, uyarılara karşı değişmiş yanıtlar ve sempatik sinir sistemi tutulumunda otonomik disfonksiyon olarak sıralanabilir. Nöropatik ağrı hasardan ve oluşan ağrının şiddetinden bağımsız olarak haftalar, hatta aylarca sürebilir.

C-Başlangıç süresine göre ağrının sınıflanması

Akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır.

-Akut ağrı: Vücudu savunmaya yöneliktir. Ağrılı uyarın uygulanıktan yaklaşık 0.1 saniye sonra ortaya çıkar. A sigma tipi santral lifler ile santral sinir sistemine taşınırlar. Daima nosiseptif niteliktedir. Neden olan lezyon ile ağrı arasında zaman, yer ve şiddet bakımından yakın bir ilişki vardır (9). Akut ağrının algılanmasının iki komponenti vardır.

1) Sensoryel diskriminatif: Ağrılı uyarının niteliğini ve lokalize edilmesini sağlar.

2)Affektif motivasyonel: Bu öge şartlı davranıştan ve öğrenilmiş savunmadan sorumludur. Posttravmatik, postoperatif, doğum ağrısı ile myokard infarktüsü, pankreatit ve renal kolik ağrıları örnek olarak gösterilebilir (10).

-Kronik ağrı: Daha uzun süre devam eder. Çoğu zaman 1-6 ay kadar devam edebilir. Kronik tipteki ağrı uyarınları C tipi sinir lifleri ile santral sinir sistemine iletilirler (7). Kronik ağrı çoğu zaman nosiseptif niteliktedir.

2.1.3.Ağrı ile ilgili nöromedyatörler (11)

Ağrının nöral mekanizmasında birçok kimyasal madde önemli rol oynar. Ağrı ile ilgili nöromedyatörler primer afferent terminallerde, ara nöronlarda (internöronlar) ve inen kontrol sisteminde yer alır. Bu kimyasal maddelerden başlıcaları serotonin (5HT), P maddesi, GABA, kolesistokinin, dopamin, noradrenalin, somatostatin, asetilkolin ve nörotensindir. Ayrıca prostoglandinler,

bradikinin, histamin gibi maddelerin de algojenik etkileri olabileceği ileri sürülmektedir. Ağrılı uyarıları spinal korddan ve beyin sapından geçirerek talamus ve hipotalamusa ulaştırırlar.

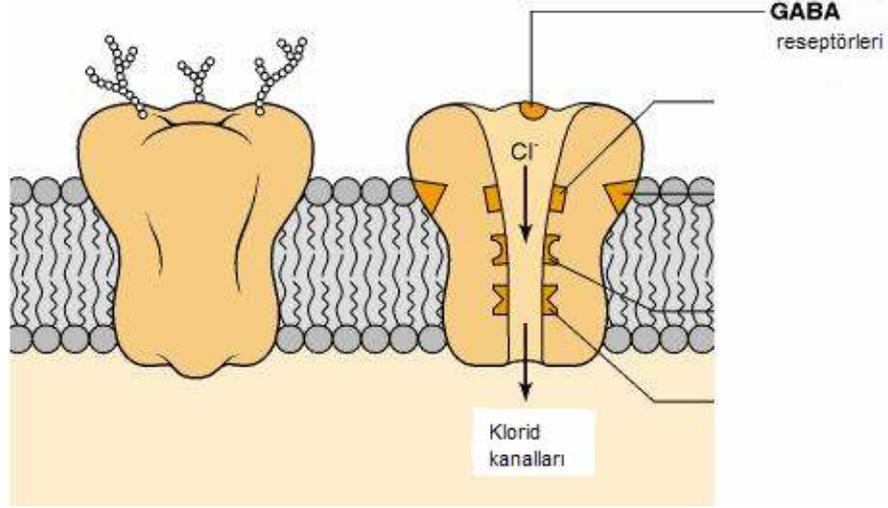
Serotonin: Trombositlerde ve sindirim sistemindeki miyenterik pleksusta yüksek yoğunluktadır. Santral sinir sisteminde esansiyel bir aminoasit olan L-triptofandan sentezlenir. İnen rafe sistemindeki rafe nükleuslarından medulla spinalis arka boynuzuna inen serotoninerjik sinirler, SG'daki nosiseptif impulsların geçişini inhibe ederler.

P Maddesi: Merkezi sinir sisteminin birçok kısmında bulunan ve 11 aminoasit içeren bu polipeptit omurilikte primer afferent nöronların uçlarında yüksek yoğunluktadır. Ayrıca hipotalamusta yoğundur. Ağrının taşınmasında önemlidir. Ağrılı uyarının birinci dorsal nörondan ikinci dorsal nörona iletiminde rol alırlar. Nosiseptif impulslar için eksitator nörotransmitterlerdir.

Noradrenalin: Noradrenalin içeren nöronlar beyinde lokus sereleus, pons ve medullada bulunurlar. Lokus sereleustan gelen noradrenerjik nöron aksonları bir lokus sereleus sistemi oluştururlar. İnen yolların SG'ya giden lifleri ile lokus sereleusun ağrı impulslarının girişi üzerindeki kontrolünü sağlarlar.

Asetilkolin: Asetilkolin serebral korteks, talamus, bazal ön beyinde yer alan çekirdeklerde yoğun olarak ve tüm merkezi sinir sisteminde bulunur. Kolinerjik sinir uçlarından salgılanır. Ağrı duyusunun inhibisyonunda ve iletiminde rol alır. Antinosiseptif bilginin bir kısmının kolinerjik mekanizmalar üzerinden geçmesini sağlar.

Gama Amino Bütirik Asit (GABA): Beyin omurilik ve retinada bulunurlar. En önemli özelliği inhibitör nörotransmitter olmasıdır. Beyin sapı ve omurilikte primer duysal sinir uçları üzerinde presinaptik inhibisyon yapar.



Şekil 2: GABA reseptörleri

2.2. OPIOİD RESEPTÖRLERİ

Opioidler, santral sinir sisteminin her yerinde ve diğer dokularda yerleşmiş olan reseptörlere bağlanırlar. Dört tip opioid reseptörü bilinmektedir: Mü (μ), delta (δ), kapa (κ) ve sigma (σ). Opioidlerin bir miktar sedasyon sağlamakla birlikte asıl etkileri analjezi sağlamaktır. Hem opioid agonistleri, hem de antagonistleri opioid reseptörlerine bağlanmalarına rağmen sadece agonistler reseptörü aktive ederler (14).

Tüm opioid reseptörleri birbirinin benzeri transmembranal alanlarda etkili olurlar. G proteininin bağlanmasıyla opioid reseptörleri aktive olur. Siklik adenosin monofosfat sentezinde azalma meydana gelmesi sonrasında potasyum kanalları aktive olurken kalsiyum kanalları kapanır. Böylece inhibitör etki meydana gelir (15).

Opioid reseptörlerinin sınıflandırılması

Mü agonistler; Hem ısı hem de endojen zararlı uyarılara karşı eşit şekilde etkilidirler. Sedasyon meydana getirirler. Spinal düzeydeki endojen uyarılar için analjezik olarak etki gösterirler. μ -1 ve μ -2 olmak üzere iki alt tipi mevcuttur. μ -1 reseptörleri supraspinal analjezik etkiden sorumlu iken μ -2 reseptörleri solunum depresyonundan sorumlu tutulmaktadır. Tüm opioid reseptörler G proteinlerine kenetlidir ve adenilat siklazı inhibe ederler. Aynı zamanda potasyumun hücre dışına hareketini artırıp kalsiyumun hücre içine girişini azaltarak nöronal iletiyi ve nörotransmitter açığa çıkmasını engellerler. μ reseptörleri nalokson tarafından bloke

edilirler. Bu reseptörler üzerinden opioidlerin fiziksel bağımlılık ve kas rijiditesi yapma gibi etkileri de oluşur (11,16).

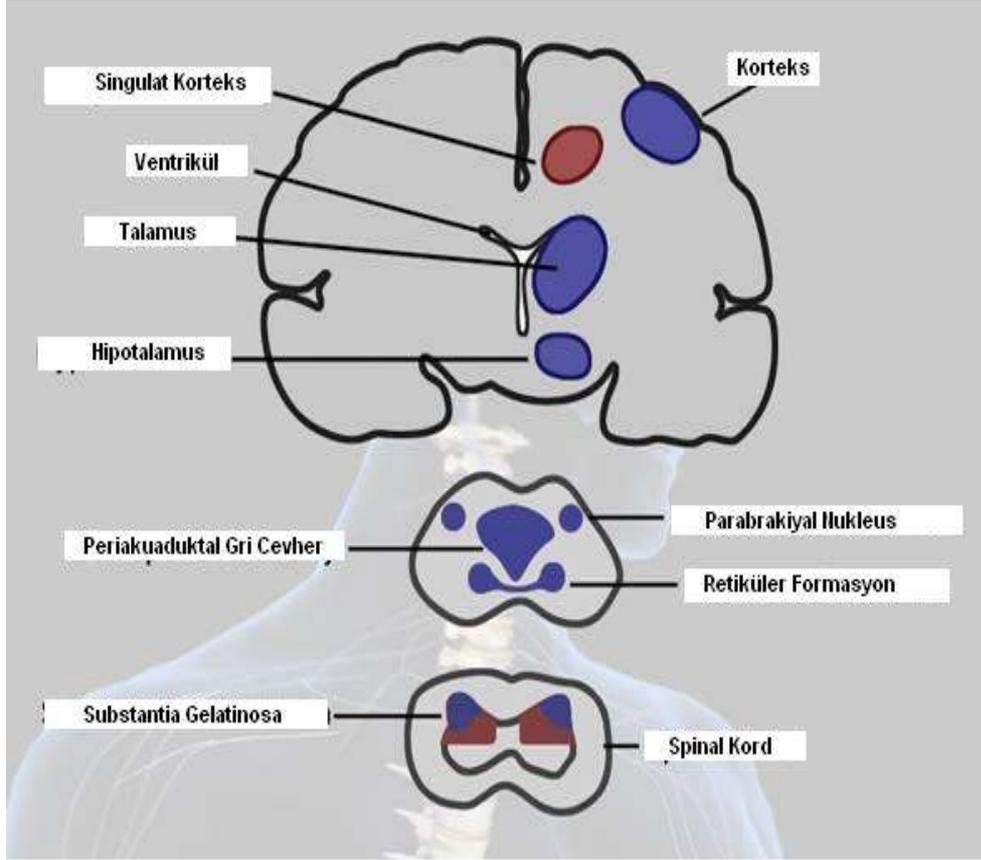
Delta reseptörler: Opioidlerin öforik etkilerinden sorumludur. Enkefalinler tarafından uyarılırlar. Analjezi, davranışsal ve epileptojenik etkilerden sorumludur (16).

Kappa reseptörler: Opioidlerin sedatif etkisinden ve medulla spinaliste spinal analjezi oluşmasından sorumludurlar. Ancak Kapa agonistlerin supraspinal olarak analjezik etkileri yetersizdir. Bu reseptörler G proteinleri aracılığıyla kalsiyum kanalları ile kenetlenirler ve reseptörlerin uyarılması ile kalsiyum kanalları inhibe olur (16).

Sigma reseptörler: Disfori ve halüsinasyondan sorumludurlar. Sigma reseptör agonistlerinin analjezik özelliği bulunmamaktadır (16).

Epsilon reseptörler: Sadece supraspinal alanlarda bulunmakta ve enkefalinerjik desenden sinirlerin aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır. Beta endorfin tarafından selektif olarak uyarılırlar (16).

Endorfinler, enkefalinler ve dinorfinler opioid reseptörlerine bağlanan endojen peptitlerdir. Opioid reseptör aktivasyonu, nosiseptif nöronlardan presinaptik eksitatör nörotransmitter salınımını ve postsinaptik cevabı inhibe eder. Bu modülasyon için sellüler mekanizma potasyum ve kalsiyum iyonu iletimindeki değişiklikleri içerebilir. Opioidler en güçlü etkilerini santral sinir sisteminde sağlamalarına rağmen somatik ve sempatik periferik sinirlerde de etkili opioid reseptörleri izole edilmiştir. Ayrıca C liflerinin terminallerinde de opioid reseptörleri gösterilmiştir (12). Spinal kord arka boynuzunda da opioid reseptörlerinin varlığı keşfedilmiştir (6).



Şekil 3: Opioid reseptörleri

2.3. PARASETAMOL (ASETAMİNOFEN)

Parasetamol sentetik non-opioid olan bir p-aminofenol derivativesidir. Oral solüsyonun pH'sı 3.8-6.1, süspansiyonunun pH'sı 5.4-6.9 arasında değişir. Parasetamol fenasetinin aktif metabolitidir (17). Kimyasal adı N-(4-hidroksifenil)asetamid olup moleküler formülü C₈H₉NO₂'dir. Toksik etkileri fenasetinden daha az görüldüğü için 1950'li yıllardan bu yana tedavide kullanılmaktadır. Prostaglandin sentezi üzerinde bazı etkileri olmasına rağmen etki mekanizması açıklık kazanmamıştır. Parasetamolün analjezik ve antipiretik etki mekanizması nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla benzerlik gösterir. Parasetamolün bu etkisi santral sinir sisteminde prostaglandin sentezi inhibisyonuyla açıklanabilir. Ancak periferik dokularda zayıf bir siklooksijenaz inhibitörüdür. Bu nedenle periferdeki inflamasyon üzerinde zayıf bir antiinflamatuvar aktiviteye sahiptir (17).

Primer olarak merkezi sinir sistemi üzerinde santral siklooksijenaz inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninerjik sistemle indirekt etkileşim yoluyla etki ettiğine

inanılmakla beraber (18), parasetamolün etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılammıştır. Parasetamol oral olarak alındıktan sonra 90 dakikada, rektal olarak uygulandıktan sonra 2-3 saat sonra plazma da pik konsantrasyona ulaşır. Plazmada oldukça geniş bir dağılım hacmine sahip olup total metabolik klirensi 440 ml/dakikadır. Parasetamolün plazma konsantrasyonu ile analjezik etki gücü arasında direk bir korelasyon mevcuttur. 10 µ/ml plazma konsantrasyonu analjezik etkisinin oluşması için yeterlidir. Minimum efektif doz için alınması gereken oral doz 1 gr iken maksimum etki 1.5-2 g ile sağlanabilir. 6-8 saatte bir alınan ortalama doza rağmen istenilen analjezik düzeye ulaşılammayabilir. Günlük doz ise 60-90 mg/kg ile sınırlandırılmalıdır. Kronik alkoliklerde ve izoniazid tedavisi alanlarda doz % 30 ila % 50 arasında azaltılmalıdır (19).

Parasetamol SSS’de prostoglandin sentezini baskılar. Analjezik ve antipiretik etkisi bu yolla açıklanabilir. Periferik dokularda ise zayıf bir siklooksijenaz inhibitörüdür. Bu nedenle inflamasyonun gelişiminde rolü olan prostoglandin sentezini etkilemez. Periferik inflamasyon üzerine nonsteroid antienflamatuarlara göre zayıf etkilidir. Etki mekanizmasının henüz açıklanamamış olması, yapısı ve endikasyonları farklılık gösterdiği için NSAI sınıfına dahil edilemez. Santral sinir sistemindeki deki ağrı yolları üzerinde farklı nosiseptif mekanizmalarla etkili oldukları ileri sürülmektedir. SSS’de prostoglandin oluşumunu engellemenin yanı sıra ağrı mediatörleri tarafından duyarlılaştırılan sinir uçlarında impuls oluşumunu önler. P maddesi veya glutamat reseptör agonisti N-metil-D aspartat yoluyla uyarılan spinal hiperaljeziyi, nitrik oksit sentetazı blokajının ve spinal serotoninergic mekanizmaların da aracılık ettiği analjezik mekanizmalarla engelliyor olabileceği ileri sürülmüştür (17).

3.2.3.1 Farmakokinetik,

Parasetamol zayıf asit yapısındadır. Oral yoldan alındığında mideden zayıf, ince bağırsaklardan iyi emilir. Besinler emilimini azaltabilir. Pik kan konsantrasyonuna 20-30 dakikada ulaşır. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır (%5). Vücut sıvılarına ve dokulara eşit oranda dağılır. Karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrar. Karaciğerde %80-90 oranında metabolize olur. Glukronik asit, sülfirik asit ve sistein ile konjugasyon sonucu idrarla atılır. Az bir kısmı da asetillenmiş ve

hidroksillenmiş olarak idrarda bulunur. Yarı ömrü 2.5 saattir. Tedavi dozlarında parasetamolün % 8-10'u reaktif metaboliti olan N-asetil benzokinine dönüşür. Bu metabolit parasetamolün karaciğer toksisitesinden sorumludur. Karaciğerde glutatyonla redüksiyona uğrayarak etkisiz hale gelir. Ancak yüksek dozlarda bu toksik metabolit fazla miktarda oluşur. Glutatyon metaboliti etkisizleştirmede yetersiz kalır. Böylece aktif hali devam eden metabolit karaciğer toksisitesine neden olur (17).

Parasetamol inflamasyonun söz konusu olmadığı hafif ve orta şiddetli baş ağrısı, diş ağrısı, miyalji, dismenore, nevralji, kemik eklem ağrıları ve postoperatif ağrıların hafifletilmesinde kullanılır. Terapotik etkisi çabuk başlar ve kısa sürer. Trombosit fonksiyonunu etkilemez ve kanama zamanını uzatmaz. Kardiyovasküler ve solunum sistemine ilişkin toksik etkiler göstermez. Asit baz dengesini bozamaz. Oral antikoagülan kullanan hastalarda daha iyi bir alternatif olabilir. Antiinflamatuvar etkinliğin gerekmediği endikasyonlarda kullanılabilir. Parasetamol analjezik ve antipiretik etki için günde 3-4 kez 0.5-1 gr dozda kullanılır.

Parasetamol ayrıca kafein, efedrin, kodein ve antihistaminiklerle kombine edilerek antigribal olarak da kullanılmaktadır (17).

3.2.3.2 Yan etkileri,

Seyrek olarak parasetamol ile allerjik tipte cilt reaksiyonları (eritem, ürtiker), allerjik ilaç ateşi, böbrek yetmezliği, hematolojik bozukluklar ve hiperglisemi görülebilir (20).

Hepatotoksik etkisi beslenme bozukluğu, karaciğer hastalığı ve kronik alkol kullanımıyla artabilir. Erişkinlerde günlük doz 4 gr'ı aşmamalıdır (17). Parasetamolün terapötik dozlarda kullanımıyla bile hepatotoksik etkiler görülebilmektedir. Özellikle çocuklarda ve alkoliklerde kullanırken daha dikkatli olunmalıdır. Epidemiyolojik çalışmalar parasetamol kullanımıyla renal hastalıklar, gastrointestinal problemler ve astım arasında ilişki olduğunu göstermektedir (20). Parasetamol fenasetinin bir metaboliti olmasına rağmen methemoglobinemi ve hemolitik anemi nadiren oluşur. Uzun süre kullanıldığında analjezik nefropatisi riskini artırır (18). N-Asetilsistein parasetamol zehirlenmesinin tedavisinde ilk 8-10

saatte intravenöz infüzyonla uygulanırsa etkilidir. 16 saatin üzerinde bir zaman geçmişse yararlı olma ihtimali çok azdır (19).

2.4. FLUMAZENİL

Flumazenil, bir 1,4-imidazodiazepin türevidir. Gerçekte agonist etkinliği düşük olan parsiyel agonist etkili bir antagonisttir. Benzodiazepin agonistlerinin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder (15). İv uygulamayı takiben benzodiazepin antagonizması genellikle 1-5 dakika içinde oluşur. Bununla birlikte eliminasyon yarı ömrü 1 saat civarındadır. Benzodiazepin aşırı dozuyla komaya girmiş olgularda 10 mg iv dozunun 1-2 dakika içinde etki gösterdiği saptanmıştır. Kısa etki sürelidir; etkisi 3-5 saat sürer. Benzodiazepin zehirlenmelerinde tekrarlayan dozlarda verilmesi gerekebilir. Oral olarak alınan 200 mg flumazenilin diazepamın psikomotor performans üzerine yaptığı bozucu etkiyi düzelttiği gösterilmiştir (15).

Flumazenil, benzodiazepin agonistlerinin santral etkilerini bu ilaçlarla benzodiazepin reseptörlerine bağlanmada yarışmalı inhibisyona girerek bloke eder. Fare, rat ve kedilerde yapılan çeşitli çalışmalarda diazepam, triazolam, midazolam gibi benzodiazepin agonistlerinin santral etkilerinin 0.3-30 mg/kg iv, 0.5-10 mg/kg intraperitoneal, 0.3-100 mg/kg oral ve 2.5 µg intratekal flumazenil ile bloke edilebildiği gösterilmiştir (17). Çeşitli insan çalışmalarında ise 100-200 mg oral ya da 2.5-20 mg iv flumazenilin diazepam, klonazepam, flunitrazepam ve midazolamın sedasyon, kognitif ve motor fonksiyon bozukluğu, anestezi gibi etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir (15,22).

Flumazenil, kısa süreli cerrahi ve endoskopik girişimlerde hastayı sakinleştirmek için verilen benzodiazepinlerin etkilerinin girişim sonunda sonlandırılması ve benzodiazepin zehirlenmesinin tanı ve teşhisi için kullanılır. Flumazenilin karaciğer hastalığına bağlı ensefalopatide santral sinir sistemi depresyonu belirtilerini azalttığı bildirilmiştir (22).

Benzodiazepin bağımlılarında flumazenil enjeksiyonu yoksunluk sendromuna neden olur. Zayıf antagonist etkinlik gösterir. Bu nedenle epileptik hastalarda ve benzodiazepinlerle birlikte trisiklik antidepresan ilaç olarak zehirlenmiş olgularda konvülsiyon oluşturabilirler (21).

3.2.4.1. Doz ve uygulama

Flumazenil dozu istenilen Őuur seviyesine göre bireysel olarak ayarlanır. Genel olarak 0.3-0.6 mg iv uygulama benzodiazepinlerle anestetize ve sedatize hastaların sedasyonunu azaltmaya yetmektedir. Benzodiazepinlerin tedavi edici dozunu reverse etmek için 0.5-1 mg flumazenil yeterlidir. İntravenöz 5 mg flumazenil yapılmasına rağmen yeterli etkinin görülmemesi organik bir bozukluğa işaret eder (22).

3.2.4.2. Absorbsiyon ve Plazma Konsantrasyonu

Flumazenilin oral tek doz 200 mg uygulanması sonrasında ortalama 255 µg/L plazma konsantrasyonuna ulaŐma süresi ortalama 41 dakikadır (48). İlk geçiş metabolizması sonucu ve yüksek hepatik klirens nedeniyle oral biyoyararlanımı % 16'dır. Flumazenil genel olarak iv uygulanır ve doz aralığı 2.5-40 mg'dır (22).

3.2.4.3. Dağılımı

Positron emisyon tomografisi gibi noninvaziv tekniklerin geliŐimi ile flumazenilin insan beynindeki dağılımını göstermek mümkün olmuŐtur. Flumazenil iv uygulandıktan 5-8 dakika sonra maksimum serebral konsantrasyona ulaşır. En yüksek oran serebral korteks ve serebellumdadır ve yaklaşık 60 dakika kalıcıdır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 40-50 oranındadır (15-22).

3.2.4.4. Metabolizma ve eliminasyon

Flumazenil genellikle karaciğerde metabolize edilir. % 0.12'lik bir kısmı iv uygulamadan yaklaşık 12 saat sonra böbreklerden deĖiŐmeden atılır. Bugüne kadar  metaboliti tespit edilmiştir; bunlar N-desmetilflumazenil, N-desmetilflumazenil asit, flumazenil asit'dir. Ortalama plazma klirensi flumazenilin tek doz iv 2.5-40 mg uygulanması sonrasında 691-1198 ml/dakikadır. Flumazenil inaktif serbest glukronik asit ve karboksilik aside çevrilerek metabolize edilir. Flumazenilin total vücut klirensi, sağlıklı kiŐilerde 54-67 L/saat'tir. Eliminasyon yarı ömrü kısadır. Genel anesteziye kullanılan benzodiazepinleri reverse etmek gerektiğinde ve sürekli infüzyonla benzodiazepin verilmiŐse doz tekrarı gerekebilir (22).

3.2.4.5. Yan etkileri

Flumazenilin terapötik en üst dozu 5 mg'dır. Nadiren bulantı ve kusma olabilir. Baş dönmesi ve baş ağrısı da görülebilir. Epilepsi ,bradikardi, taşikardi ve aritmi nadir görülen yan etkileridir. Flumazenil benzodiazepinlerin neden olduğu respiratuar depresyonu tam olarak düzeltemez (15).

2.5. NALOKSON

Kimyasal adı N-alilnoroksimorfon hidroklorür'dür. Tebain'den başlayarak sentez edilen bir semisentetik antagonisttir. Naloksonun oksomorfondan yapısal farkı, oksomorfondaki H atomunda bulunan metil grubu yerine alil grubunun geçmesidir. Nalokson morfin ve benzeri analjeziklerin yaptığı sadece solunum depresyonunu değil, aynı zamanda analjeziyi, komayı, miyozisi, konvülsiyonu, gastrointestinal etkileri, bilier spazmı, hipotansiyonu, hiperglisemi ve vazopressin salgısındaki artışı da antagonize eder (23).

Nalorfinin aksine psikomimetik etki ve solunum depresyonu yapmaz. Bağımlılık yapma potansiyeli yoktur. Deney hayvanlarında kullanılan doza göre analjezik veya aksine antianaljezik etki yapabildiği bildirilmiştir. Bunun terapötik bir değeri yoktur. Mü, kappa ve delta reseptörlerinin hepsini bloke eder, ancak mü reseptörlerinin bu ilaca diğer reseptörlere oranla çok daha duyarlı oldukları saptanmıştır.

Naloksonun etkisi, iv yoldan enjekte edildiğinde 1-2 dakika, cilt altına veya intramuskuler enjekte edildiğinde ise 2-5 dakika içinde başlar. İm uygulamadaki etki süresi iv uygulamadan daha uzundur. Acil durumlarda ilaç endotrakeal tüp içerisinden verilebilir (24).

3.2.5.1. Doku dağılımı

Parenteral uygulamadan sonra nalokson beyin, böbrek, dalak, akciğer, kalp ve iskelet kaslarının dahil olduğu doku gruplarında hızla dağılır. Plasentayı geçer. Erişkinlerdeki plazma yarı ömrü 60-90 dakikadır. Yeni doğanlarda 3 saattir (23).

3.2.5.2. Metabolizma ve atılım

Metabolizma hepatiktir ve glukronik asitle konjugasyona uğrar. Metaboliti nalokson-3-glukroniddir. Konjugasyonu takiben N-dealkilasyon ve redüksiyonla 6-

keto grubu oluşur. İlacın oral veya iv uygulanmasından sonra % 25-40'ı 6 saat içinde, % 50'si 24 saat içinde ve % 60-75'i 72 saat içinde idrarla atılır (24).

3.2.5.3. Klinik kullanımı

Nalokson, opioid agonistler ve butorfanol, pentazosin, nalburfin ve siklazosin gibi parsiyel agonistlerin neden olduğu solunum depresyonunda kullanılır. Postoperatif ilk doz erişkinlerde iv 0.1-0.2 mg, çocuklarda 0.005-0.01 mg' dır. İstenilen cevap ortaya çıkana kadar 2-3 dakika aralıklarla tekrarlanabilir. İlk verilen iv dozdan sonra verilen im doz antagonistik etkiyi uzatabilir. Sürekli iv infüzyon için (% 0.9 NaCl veya % 5 dekstroz içinde), 0.004 mg/ml (4 µgr/ml) konsantrasyonda 0.0037 mg/kg/saat dozda tam antagonistik etki oluşana kadar verilebilir (39). Yeni doğanda opioidlere bağlı oluşan asfiksi tedavisinde ilk doz 0.01 mg/kg umbilikal ven yoluyla verilebilir ve 2-3 dakika aralıklarla tekrarlanabilir.

Erişkinlerde 0.4-2 mg iv 2-3 dakika aralıklarla, 10 mg olana kadar uygulanır. Eğer hala cevap alınamıyorsa depresyon yapıcı diğer nedenler araştırılır (23).

3.2.5.4. Diğer uygulamalar

Nalokson alkolün neden olduğu komada kullanılmaktadır. Fakat etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hipovolemik ve sistemik şok durumlarında, akut hemipleji, talamik sendromda (poststroke ağrı), iskemik inme ve spinal kord travmalarında kullanılmaktadır. Opioid reseptörlerinin stimülasyonuna bağlı olduğu düşünülen ensefalopatilerde nalokson başarı ile kullanılmıştır. Kronik yeme bozukluğu ve sigara içme gibi bağımlılık durumlarında endojen opioid reseptörler suçlanmış, naloksonla olumlu sonuçlar alınmıştır (23).

3.2.5.5. Yan etkiler ve kontrendikasyonlar

Nalokson uygulanmasından sonra hipotansiyon, hipertansiyon, ventriküler taşikardi ve özellikle kardiyovasküler bozukluğu olanlarda fibrilasyon ve pulmoner ödem görülebilir (23).

2.6.HAYVANLARDA DENEYSEL AĞRI MODELLERİ (25)

Deney hayvanlarında insanlarda gözlenen fizyolojik ve patolojik tabloların benzerlerini içeren çeşitli deneysel ağrı modelleri tanımlanmıştır. Analjezik etkilerin değerlendirilmesinde bu modellerden faydalanılmaktadır. Bunlar spinal refleks

ölçüm testleri, davranışların değerlendirilmesi ile ilgili testler (supraspinal duyuşal yollar), inflamatuvar ve visseral ağrı modelleridir. Spinal refleksleri değerlendirmek için en çok kullanılan testler; hot plate testi ve tail immersiyon testidir. Tail immersiyon testi önceden ısı ayarlanmış su içerisine kuyruğun batırılması şeklindedir. Tail immersiyon ve hot plate testi düşük etkili analjeziklerin etkilerinin araştırılmasında daha etkilidir.

1884 yılında Goldscheider'in ağrı deneyi amaçlı ilk ısı probunu geliştirmesini, Eddy ve Haffner'in kuyruk sıkma testi ve Wolf ve McDonald'ın 1944 yılında hot plate testini uygulamaları izledi. 1965 yılında ise Frankstein ve arkadaşları, 1977 yılında ise Dubuisson ve Dennis formalin testini uygulamaya başladılar. Deneysel ağrı araştırmalarında amaç, ağrının özelliklerini ve doğasını açıklamak, herhangi bir maddenin ağrının algılanması üzerine olan olası etkisinin araştırmaktır. Üzerinde deneysel ağrı çalışması en fazla yapılan hayvanlar sıçanlardır. Deneysel ağrı modelleri iki ana başlıkta incelenir:

Patolojik ağrı modelleri

- 1- İnflamatuvar ağrı modelleri: capsaisin, formalin
- 2- Kronik inflamatuvar modeller: FCA, carrageenan
- 3- Kronik nöropatik ağrı modelleri: sinir hasarı, diyabetik nöropati, omurilik ve beyin hasarı.
- 4-Viseral ağrı modelleri.

Akut nosiseptif ağrı modelleri

İdeal akut ağrı modelinde bir uyaran nosiseptif olmalı, kullanılan davranış modeli ağrılı uyarana yanıtı ayırt edebilmeli, kullanılan model yanıtı değerlendirebilmeli, uyarana bağlı olan ya da olmayan davranış ayırt edilebilmeli, sonuçlar tekrar elde edilebilmeli ve başka laboratuvarlarda da çalışılabilinmelidir.

Uyaran yanıt modelleri; termal uyaran, elektriksel uyaran, mekanik uyaran, kimyasal uyaran modelleri olarak sınıflanırlar.

Termal uyaran modelleri: Kutanöz reseptörlerin uyarılması için seçicidir. Termosensitif ve nosiseptif lifler de dahil olmak üzere periferik aksonu stimüle eder. Kutanöz ısınma hızı yavaştır.

Kuyruk Çekme (tail flick): D'Amour ve Smith tarafından 1941 yılında tanımlanmıştır. Fare ve sıçan için kullanılabilir. Deneğin kuyruğunda belirli bir noktaya bir lamba aracılığıyla ısı verilir.

Kuyruk Batırma (tail immersiyon): Ben-Bassat tarafından 1959 yılında tanımlanmıştır. Soğuk uygulayarak da yapılabilir. Düşük ısılarda düşük analjezik potansiyeli olan ilaçlarda kullanılabilir.

Sıcak zemin (hot plate) testi: Woolfe ve MacDonald 1944, Eddy ve Leimbach 1953 (modifiye form) tarafından geliştirilmiştir. Sık kullanılan bir yöntemdir. 50-56 dereceye ısıtılmış bir yüzey kullanılır. Doku hasarını önlemek için daha önceden belirlenen bir cut-off time kullanılır. Isı zayıf analjezikler çalışılırken 42-43 dereceye kadar düşürülebilir. Düşük ısıda analjezik etkinin saptanması artar ve bireysel değişkenlik artar. Hot plate testi uygulanırken deneyde kullanılacak olan denek hayvanı ısıtılmış olan yüzeye bırakılıp kronometre başlatılır. Denek hayvanını ön ayaklarını yalaması veya arka ayaklarını birkaç kez hızlı hareketle çekmesi pozitif işaret kabul edilip zaman durdurulur.

Soğuk zemin: Akut ağrı deneylerinde nadiren kullanılır. Hayvanın soğuk suya bırakılması veya kuyruğunun batırılması şeklinde yapılır.

Mekanik uyaran modelleri: Yoğunluk ve süreye bağlı refleks motor davranış ve/veya vokalizasyonla sonlanır. Uyaran alınan cevapla kesilir. Nosiseptörleri ve düşük eşikli mekanoreseptörleri aktive eder ve spesifik değildir. Konvansiyonel teknikler mekanik uyarının hızlı iletimine ve sinir lifinde senkronize uyarılmaya yetecek uyarıyı oluşturmasına izin vermez. Küçük hayvanlarda stimüle edilen vücut bölgesi küçük olduğu için stimülasyona bağlı davranışın değerlendirilmesi zordur.

Elektriksel uyaran modeller: Kantitatif, tekrarlanabilir, invazivdirler. Ancak doğal tipte bir uyaran değildir ve yoğun elektriksel uyarı bütün periferik sinirlerde uyarıya sebep olabilir.

Kimyasal uyarın modelleri: Yavaş tipte bir uyarandır. Progresiftir, uzun sürer ve birkez uygulandıktan sonra geri dönüşsüzdür. Visseral ve peritoneal ağrı bu grupta değerlendirilebilir.



Şekil 4: Hot plate test düzeneği

MATERYAL VE METOD

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 02.05.2006 tarih ve 01/155 karar numaralı izni ile, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinden alınan 32 adet, ağırlıkları 210-250 gram arasında değişen Wistar–albino ratlar üzerinde, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Ratlar standart plastik kafeslerde muhafaza edildi. Ratlar standart rat yemi (Aytekinler, Türkiye) ile beslendi ve içme suyu olarak çeşme suyu kullanıldı. Ratların bulunduğu ortam, ortalama 20°C olacak şekilde ısıtıldı ve klima ile havalandırıldı. Ortam nemi % 40-50 arasında tutuldu. Sabah 7:00'den akşam 19:00'a kadar 12 saat gündüz ve 12 saat gece olacak şekilde ışık sistemi kuruldu.

3.2 Deneyde kullanılan ilaç dozları ve veriliş yolları

Parasetamol (Sigma chemical Co) 300 mg/kg, Flumazenil (Anexat Roche), 1 mg/kg ve Nalokson HCL (Sigma USA) 1 mg/kg intraperitoneal olarak verildi.

3.3. Deneysel işlemler

Deneyde kullanılan ratlar her grupta 8 rat olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Deneyin ilk aşamasında gruplardaki ratların ağırlıkları ölçüldü ve elde edilen değerlere göre uygulanması gereken ilaç miktarları hesaplandı. Hayvan odasından alınan ratlar, deneye başlamadan önce deney ortamında bir saat bekletilerek laboratuvar ortamına alışmaları sağlandı ve daha sonra hot plate testi uygulandı. Hot

plate testi uygulanırken “cut-off time” 40 saniye , zemin ısı 52 derece olarak ayarlandı.

İlaçların her biri intraperitoneal yoldan enjekte edildi. İlaç enjeksiyonları yapılmadan önce bütün gruplardaki ratların kuyruk çekme veya ayak titretme süreleri ölçüldü ve bunlar bazal değer olarak kaydedildi. Ön çalışma olarak intraperitoneal olarak enjekte edilen parasetamolün analjezik etki oluşturduğu dozun tespit edilmesi amacıyla 100 mg/kg dozundan başlanarak 100 mg/kg’lık artışlar ile ratlara parasetamol enjeksiyonu yapıldı. 300mg/kg olarak uygulanan intraperitoneal parasetamol enjeksiyonu sonrasında istatistiksel olarak anlamlı antinosiseptif etki olduğu gözlemlendi. Daha sonra her rata ikili enjeksiyon yapıp 30, 45, 60. ve 90. dakikalarda hot plate testiyle ölçümler yapıldı. Kontrol grubuna (Grup S) iki kez SF enjeksiyonu yapıldı. Parasetamol grubuna (Grup P) önce SF, 5 dakika sonra 300 mg/kg parasetamol yapıldı. Parasetamol + nalokson grubuna (Grup PN) önce 1 mg/kg nalokson, 5 dakika sonra 300 mg/kg parasetamol yapıldı. Parasetamol + flumazenil grubuna (Grup PF) önce 1 mg/kg flumazenil, 5 dakika sonra 300 mg/kg parasetamol enjeksiyonu yapıldı. Parasetamol enjeksiyonu sonrasında teste başlama süresi 30 dakika olarak uygulandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda eşleşmemiş ‘STUDENT T’ testi uygulandı. Grup içi tekrarlayan varyans analizlerinde ‘REPEATED MEASURES ANNOVA’ testi kullanıldı. Anlamlılık durumunda ‘SCHEFE’ testi uygulandı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grup S, Grup P, Grup PN, Grup PF arasında bazal ölçüm değerlerinde anlamlı fark yoktu. (Tablo I) ($p > 0.05$)

Tablo I: Gruplarda hot plate testinde alınan ortalama test süreleri (sn)

X±SD	Grup S (n: 8)	Grup P (n:8)	Grup PN (n:8)	Grup PF (n:8)
Bazal	8.92±1.44	9.1±2.33	10.5±2.7	9.86±3.04
30.dk	9.82±2.19	17.83±7.6*	18.01±4.5*	10.30±3.73 ♦
45.dk	9.0±1.62	20.9±6.9*	21.58±7.84*	11.71±5.1 ♦
60.dk	9.25±1.62	21.5±7.3*	20.58±5.8*	12.15±5.14 ♦
90.dk	8.57±2.04	23.86±8.63*	22,37±7.40*	12.25±4.95 ♦
F	0.40	8.06	3.53	1.52
P	0.80	0.00018	0.02	0.22

* $p < 0.05$ grup S ile karşılaştırıldığında

♦ $p < 0.05$ grup P ile karşılaştırıldığında

Grup P’de grup içinde, bazal ölçüm değerleriyle karşılaştırıldığında 30. 45, 60. ve 90. dakikalardaki hot plate test süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark oluştu. Grup P’de 30. dakikadaki hot plate test süresi ile 90. dakikadaki hot plate test süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluştu.

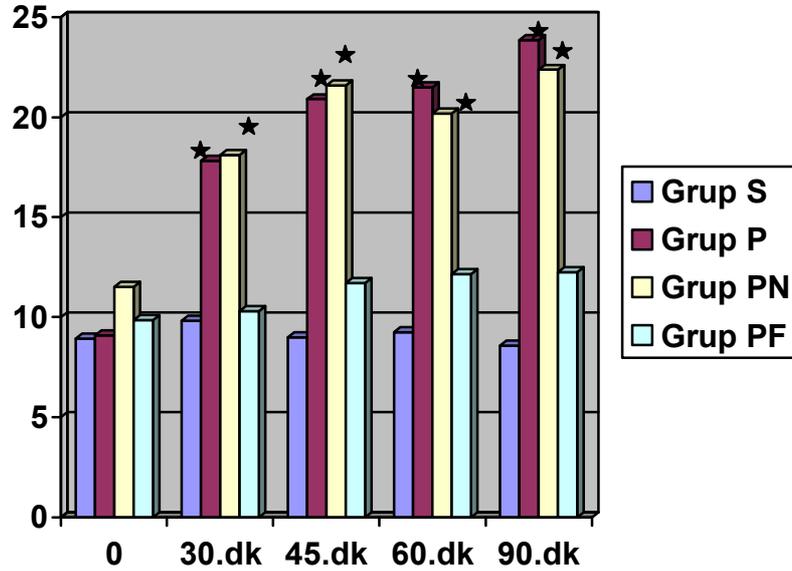
Grup PN’de grup içinde, bazal ölçüm değerleriyle karşılaştırıldığında 30. 45. 60. ve 90. dakikalardaki hot plate test süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluştu.

Grup PN içinde 30. 45. 60. ve 90. dakikalardaki hot plate test süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Grup PF’de grup içinde bazal ölçüm değerleriyle karşılaştırıldığında 30, 45. 60. ve 90. dakikalardaki hot plate test süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Grup PF içinde 30. 45. 60. ve 90. dakikalardaki hot plate test süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hot Plate
Zamanı (sn)

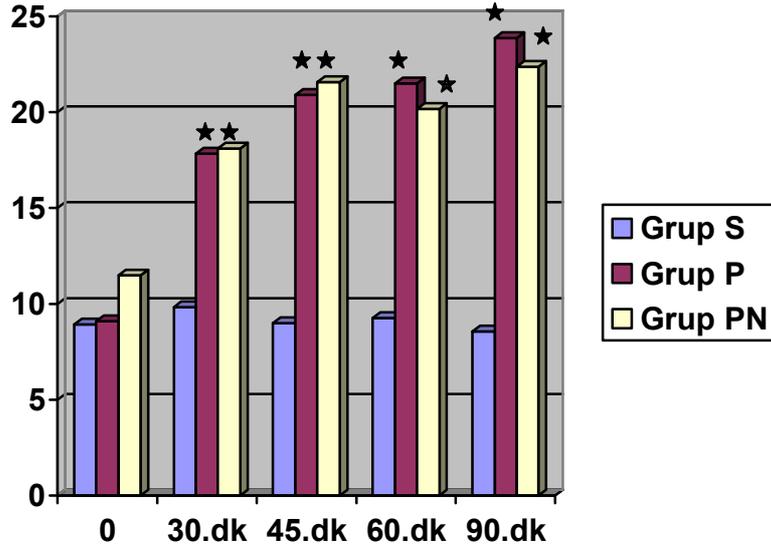


Grafik 1: Grupların Hot plate test zamanları (sn).

* $p < 0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

Grup P’de ağrı reaksiyon eşiğinde 30. 45. 60. ve 90. dakikalarda belirgin antinosiseptif etki kaydedildi ($p<0.05$). Grup P ile Grup PN arasında 30. 45. 60. ve 90. dakikalarda anlamlı fark yoktu ($p< 0.05$).

Hot Plate
Zamanı (sn)

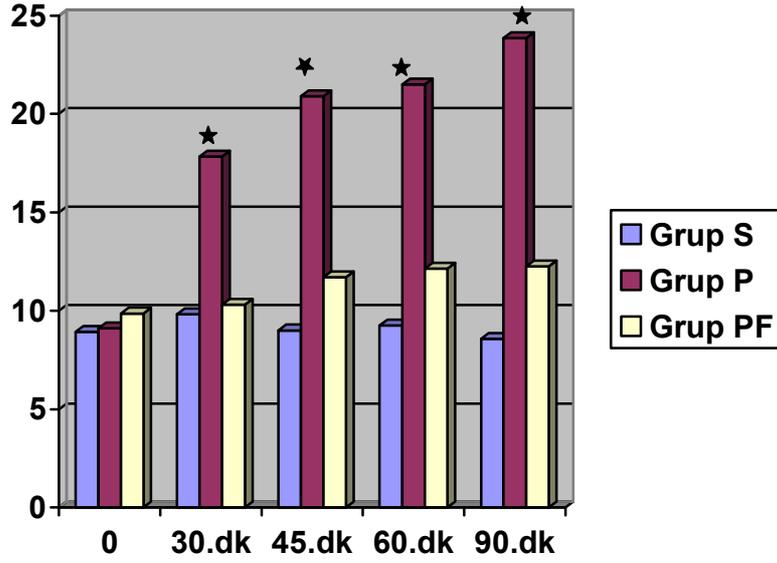


Grafik 2: Parasetamolün antinosisepsiyonu üzerine naloksonun etkisi.

* $p< 0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

Grup S ile Grup FP arasında 30. 45. 60. ve 90. dakikalarda anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Grup P ile Grup FP arasında 30. 45. 60. ve 90.dakikalarda anlamlı fark oluştu ($p< 0.05$).

Hot plate
Zamanı (sn)



Grafik 3: Parasetamolün antinosisepsiyonu üzerine flumazenilin etkisi.

* $p< 0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

TARTIŞMA

Parasetamolün etki mekanizması, analjezik ve antipiretik olarak 1950’li yıllardan beri kullanılmasına rağmen, henüz açıkca anlaşılabilmiş değildir. Parasetamolün antinösetif etki mekanizmasını ortaya koymak amacıyla günümüze kadar birçok çalışma yapılmıştır (1,17,26,27,43).

Graham ve ark (17). parasetamolün prostoglandin sentezi üzerine zayıf inhibitör etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca parasetamolün santral sinir sisteminde daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Romatoid artrit gibi güçlü bir inflamasyonun bulunduğu durumlarda peroksidazların ve arşidonik asit düzeylerinin periferik dokularda daha yüksek konsantrasyonda bulunmaları dolayısıyla, antiinflamatuvar etkinlik göstermede parasetamolün ancak yüksek dozlarda etkili olabileceğini savunmuşlardır. Parasetamolün *invivo* etki mekanizmasının selektif COX-2 ve COX-1 enzim inhibitörlerine benzediğini bildirmişlerdir.

Esasında siklooksijenaz yolunu; nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların, inflamatuvar hastalıkların semptomlarını gidermek amacıyla kullandıkları bilinmektedir. Bu yolda özellikle iki farklı siklooksijenaz izoformu (COX-1 ve COX-2) ön plana çıkmıştır (28).

Parasetamol tarafından oluşturulan santral analjezik etkinin beyindeki PGE₂ konsantrasyonundaki azalmaya paralel olduğu, bu azalmanın parasetamolün oluşturduğu hipotermik etkiye de aracılık ettiği belirtilmiştir. Parasetamol ile oluşan

antinosiseptif etkinin özellikle COX-3 izoenzimi aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (1).

Regina ve ark (29), parasetamolün dalak, böbrek, beyin, akciğer gibi dokularda antinosiseptif etkisini COX-1 ve COX-2 izoenzimleri üzerinden gerçekleştirdiğini belirtmişlerdir. Ancak bu inhibisyonunun zayıf olduğu gösterilmiş, parasetamolün esas etkisini COX-2 ile benzer genetik kodlar taşıyan COX-3 üzerinden gerçekleştiriyor olmasının daha muhtemel olduğunu söylemişlerdir.

Pickering ve ark (31), yaptıkları çalışmada, parasetamolün analjezik etkisini granisetron ve tropisetron uygulayarak istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde antagonize etmişler ve parasetamolün antinosiseptif etki mekanizmasında 5HT₃ reseptörlerinin de etkili olabileceğini iddia etmişlerdir (26). Parasetamolün kan beyin bariyerini kolayca geçtiği ve santral 5-HT reseptörleri üzerinde etkili olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. parasetamolün santral sinir sisteminde yer alan 5-HT reseptörlerine zayıf bir afinitesi de mevcuttur ve spinal kordda 5-HT salınımını stimüle eder (30). Parasetamolün kan beyin bariyerini geçerek 5-HT reseptörleri üzerinden etki gösterdiği insan çalışmalarında da gösterilmiştir.

Parasetamolün santral antinosiseptif etkisini spinal 5-HT₃ reseptörleri üzerinden yapmakta olduğunu ve bu etkisi ile de postoperatif ağrıda nonsteroid antiinflamatuvar ajanlara destek amacıyla kombine olarak kullanılabileceğini belirten bir başka çalışma da mevcuttur (32).

Bujalska ve ark (27), parasetamolün etki mekanizmasına ilişkin yapmış olduğu bir dizi çalışmada, parasetamolün santral antinosiseptif etkisinin ortaya çıkmasında nitrozoksit sentetaz yolu ve siklooksijenaz yolunun etkilerini çalışmışlardır. Bu iki yolun ortak bir yolak aracılığıyla parasetamolün oluşturduğu antinosisepsiyona katkıda bulunabileceğini bildirilmişlerdir. Yine aynı çalışmada, supraspinal düzeyde nosiseptif impulsun iletilmesinde spinal kordun primer afferent nöronlarında noradrenerjik yolun inhibisyonunun rol oynadığı belirtilmiş ve özellikle PGE₂ tarafından aksonal sinir sonlanmalarında noradrenalin salınımının inhibe edilerek nosisepsiyonun spinal kord düzeyinde iletiminde katkıda buldukları bildirilmiştir. Parasetamolün ise, serebrospinal yolakta yalnız başına uygulandığında, noradrenalin salınımının inhibisyonunu engelleyerek antinosiseptif etki yaptığı

gösterilmiştir. Parasetamolün bu etkisinin ortaya çıkmasında prostoglandin sentezini özellikle COX-1 üzerinden baskılıyor olmasının rol oynadığı, COX-2 yolunun etkisinin ise daha az olduğu belirtilmiştir .

Parasetamol ile oluşturulan antinosiseptif etki bir alfa 2-antagonist olan yohumbin ile baskılanamamıştır. Ancak parasetamol ve indometazin ya da parasetamol ve selekoksib birlikte verilerek sağlanan antinosiseptif etki yohumbin ile antagonize edilmiştir. Bu da parasetamolün antinosiseptif etkisinin oluşmasında COX-1 ve COX-2 inhibisyonun rol oynadığı hipotezini güçlendirmektedir (27).

Bujalska ve ark. nonselektif ve selektif opioid reseptörlerinin parasetamol ile oluşturulan antinosiseptif etkinin antagonizmasındaki rolünü araştırdıkları bir çalışmada yüksek doz (400 mg/kg) parasetamol uygulanmasından 30 dakika önce nonselektif opioid reseptör antagonisti olan nalokson uygulamışlar ve antinosiseptif etkinin antagonize edildiğini bildirmişlerdir (33).

Sandrini ve ark (34), morfinle oluşturulan antinosiseptif etkinin düşük doz (100 mg/kg) parasetamol ile potansiyalize olduğunu bildirmişlerdir. Bu etkinin opioidlerjik ve serotoninerjik sistem arasındaki bir interaksiyondan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Parasetamol verilmeden 10 dakika önce verilen naloksonun antinosiseptif etkideki artışı bloke ettiğini gözlemişler ve bu etkiyi parasetamolün nalokson ile aynı reseptörleri kullanarak sağladığı hipotezini ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ise parasetamol 300 mg/kg dozunda uygulandı ve parasetamolün antinosiseptif etkisinin nalokson ile antagonize edilmesi amaçlandı. Parasetamol ile birlikte herhangi bir opioid, blokajın hangi yol üzerinden olduğu karmaşasına yol açmamak için uygulanmadı. Oysa Sandrini'nin çalışmasında morfin ve düşük doz parasetamol uygulanmış ve parasetamolün antinosiseptif etkide yaptığı artışın bloke edildiği belirtilmiştir. Bu azalmanın opioid reseptör blokajı yoluyla gerçekleşmiş olması da muhtemeldir.

Parasetamolün antinosiseptif etkisini inceleyen bir diğer çalışma, Lisa Godfrey ve ark (35), aittir. Bu çalışma sonucunda parasetamol ile oluşturulan analjezik etkide nosiseptif opioid peptitlerin rolü olmadığı belirtilmiş ve parasetamolün beyinde ve spinal bölgede etki göstermekle beraber bunun bir bölgeye

spesifik bir etki olmadığı ve özel bir nörotransmitter sistemle de bağlantılı olamayacağı sonucuna varılmıştır.

L.A Pini ve ark (36), 400 mg/kg parasetamol ve 8 mg/kg morfin ile ratlar üzerinde oluşturdukları antinosiseptif etkiyi 1mg/kg nalokson ile antagonize ettiklerini bildirmişlerdir. Naloksonun morfin gibi bir opioidin antinosiseptif etkisini antagonize etmesinin yanısıra aynı şekilde parasetamolün antinosiseptif etkisini de antagonize ettiğini gösterirken, hot plate testini ve formalin testini kullanmışlardır. Hot plate testinde ve formalin testinin ilk fazında antagonistik etkinin meydana geldiğini ancak, formalin testinin ikinci fazında bu etkinin oluşmadığını belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada, naloksonun santral sinir sisteminde 5-HT konsantrasyonunun yükselmesini engelleyerek kortikal membranlardaki 5-HT₂ reseptörlerini azaltıcı bir etkiye de sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Parasetamolün antinosiseptif etkisinin santral yerleşimli 5-HT reseptörleri üzerinden de gerçekleşiyor olabileceğini savunan bir çalışmada; 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B} reseptörlerinin bloke edilmesi sonrasında parasetamolün antinosiseptif etkisinin arttığı bildirilmiştir (38). Özellikle kronik parasetamol kullanımına bağlı olarak 5-HT reseptörlerinde azalma olduğu ve buna cevap olarak 5-HT_{2B} reseptörlerinde yeni bir adaptasyonun meydana geldiği gösterilmiştir. Bu mekanizmanın parasetamolün kronik kullanımı sonucunda oluşan analjezik etkisindeki azalmadan sorumlu olduğu bildirilmiştir (32).

Rafa ve ark (5), fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, intraserebroventriküler veya intratekal yoldan uyguladıkları parasetamolün antinosiseptif etkisini antagonize etmek için nalokson uygulamışlar, ancak antagonistik etkiyi gözlemlememişlerdir. Ancak mü, ve sigma reseptör blokörlerinin yalnız başlarına antinosiseptif etkiyi antagonize ettikleri, kappa reseptörlerinin bloke edilmesi sonrasında bu etkinin daha da belirgin olarak oluştuğunu gözlemlemişlerdir. Bu sonuçlardan yola çıkarak parasetamolün analjezik etki oluştururken spinal kord düzeyinde desending opioid sistemle ilişki içinde olabileceğini belirtmişler, parasetamolün santral analjezik aktivitesine, özellikle endorfin, enkefalin ve dinorfin gibi endojen opioidlerjik yolların katkıda bulunabileceğini savunmuşlardır. Bu

çalışma sonucunda Rafa ve arkadaşları parasetamolün opioid reseptörleriyle kompleks bir ilişki içinde olduğunu düşünmüşlerdir.

Parasetamolün etki mekanizması yaygın olarak kullanılmaya başlandığı yıllardan bu yana merak konusudur. Halen de bu yoldaki çalışmalar sürdürülmektedir. Yapılan çalışmalar parasetamolün antinosiseptif etki mekanizmasında birden fazla yolu kullandığını göstermektedir. COX-1 ve COX-2 yolu muhtemelen en güçlü yolak gibi görünüyor olmasına rağmen opioid reseptörleri üzerinden antinosiseptif etki gösterebileceği hipotezi de öne sürülmüş ve bu yönde değişik çalışmalar ortaya konmasına rağmen henüz bir fikir birliği oluşmamıştır. Çalışmacılar bu mekanizmanın ortaya konmasında yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (5,27).

Bu çalışmada parasetamolün antinosiseptif etki mekanizmasında rol oynadığı düşünülen opioid reseptörlerinin nonselektif bir opioid reseptör antagonisti olan naloksonla bloke edilmesi sonrasında, 300 mg/kg dozunda parasetamol uyguladık. Pini ve ark. çalışmalarında naloksonu parasetamol dozunun uygulanmasından 30 dakika önce uygulamışlar ve parasetamol uygulandıktan 30 dakika sonra antinosiseptif etkinin antagonize edilip edilemediğini değerlendirmişlerdir (25). Ancak biz naloksonla oluşan reseptör blokajı sonrasında 60 dakikalık süre içerisinde bu etkinin azalmaya başlamış olabileceği ihtimaline karşı naloksonu parasetamolden 5 dakika önce uyguladık ve parasetamolün uygulanması sonrasında 30. dakikada antinosiseptif etkinin antagonize edilip edilmediğini değerlendirdik. Çalışmamızda tüm ölçüm zamanlarında, parasetamol ile oluşturulan antinosiseptif etki naloksanla antagonize edilememiştir. Bu durum parasetamolün antinosiseptif etkisini spinal düzeydeki opioid reseptörleri üzerinden göstermediğini düşündürmektedir.

Çalışmaya başlarken parasetamolün antinosiseptif etkisini birden fazla yol üzerinden gösterdiği hipotezinden yola çıkarak, spinal seviyede nosiseptif impulsun iletiminde önemli geçiş noktalarından biri olarak görülen GABA reseptörleri üzerinden de bu etkinin oluşuyor olabileceğini düşündük ancak, bu konuda literatürde daha önceden yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

GABA, sinir sisteminde yer alan önemli bir inhibitör nörotransmitterdir (22). GABA reseptörleri etkilerini, spinal sistemde subsinaptik membranlarda yer alan

klorid kanallarına yapışarak bir GABA reseptör-klorid kanal kompleksi oluşturmak suretiyle gösterirler. GABA reseptör agonistleri klorid kanallarında konformasyonel bir değişiklik oluştururlar. Flumazenil ise GABA reseptörleri için benzodiazepinlerle kompetitif bir antagonistik ilişkiye girerek GABA reseptörleri üzerinde pür antagonistik etki gösterir (22).

Glisin ve GABA inhibitör nörotransmitter görevi yapan aminoasitlerdir. Spinal korda ağrının segmental inhibisyonunda önemli rol oynamaktadır. GABA reseptörlerinin antagonize edilmesi WDR nöronların güçlü fasilitasyonuna yol açar ve ve allodini ile hiperestezi gelişebilir (37).

GABA reseptör-klorid kanal kompleksi geniş bir alana yayılmıştır. Benzodiazepinler ya da diğer reseptör ligandları (ilaçlar) özellikle GABA_A reseptörlerinin fonksiyonunda değişik yollarla modülasyona yol açarlar. Benzodiazepin reseptör agonistlerinin GABA reseptörlerine affinitesi bu bölgede fazlalaşır ve GABA reseptörleriyle klorid kanallarının kompleksleri daha da artar. Flumazenil kompetitif antagonist gibi davranarak söz konusu reseptörlere bağlanmak için benzodiazepinlerle yarışır (22). Biz bu noktada parasetamolün de antinosiseptif etkisini gösterirken GABA reseptör-klorid kanal kompleksine benzodiazepinler gibi bağlanarak konformasyonel değişiklik oluşturabileceğini düşündük.

Malan ve ark (39), GABA'nın spinal düzeydeki antinosisepsiyona katkısını araştırmışlardır. Sırasıyla GABA_A reseptör antagonisti ve GABA_B reseptör antagonistlerinin spinal uygulanımı ile periferik sinir injürisi oluşturulmuş ratlarda taktik allodynia ve termal hiperaljezide artış meydana geldiğini gözlemlemişlerdir. GABA_A ve GABA_B reseptör agonistlerinin uygulanması sonrasında ise periferik sinir injürisi oluşturulan ratlarda tail –flick testiyle ölçülen antinosiseptif etkide artış gözlemlemişlerdir. Sonuçta nöropatik ağrıda GABA reseptör agonistlerinin kullanılabilceği hipotezini öne sürmüşlerdir.

Nishiyama ve ark (40), GABA_A ve GABA_B reseptörlerinin spinal nosisepsiyonda rol oynadığını iddia etmişler ve özellikle GABA_B reseptörlerinde bulunan benzodiazepin bağlayan alanlardan söz etmişlerdir. Çalışmaya göre nosiseptif sinyallerin regülasyonunda GABA ve glutamat reseptörleri birlikte rol almaktadırlar. Özellikle spinal kordun dorsal boynuzunda ağrı iletimiyle ilgili

yollarda benzodiazepin reseptör agonistleri GABA_A reseptörleriyle iletişim içine girerek klor akımını artırır. Bu yolla oluşan intirinstik sempatomimetik etki artışı spinal korddaki nosiseptif impulsların iletiminde regülatör etki göstermektedir.

GABA reseptörlerinin nosiseptif impulsun modülasyonundaki rol aldığı hipotezi, farklı ajanların antinosiseptif etkilerinin ortaya çıkmasında aracılık ettiğinin gösterilmesiyle daha güçlenmiştir.

Wang ve ark (41), sevofluranın spinal korddaki nosiseptif refleksleri direk inhibe ettiğini, bu etkisini gösterirken de GABA_A reseptörlerini ve opioid peptit reseptörlerini kullandığını göstermişler ve bu amaçla GABA_A reseptör antagonisti bikukulini ve opioid reseptör antagonisti naloksonu kullanmışlardır.

İntraperitoneal olarak uygulanan flumazenilin termal ve mekanik ağrıyı antagonize ettiği öne sürülmüştür. Bu etki naloksonla yapılan ön uygulamadan sonra antagonize edilebilmiş ancak midazolam ile bu antagonizma elde edilememiştir. Yine yüksek doz midazolamın hiperaljezik etki gösterdiği iddia edilmiş, oluşan bu etkilerin supraspinal orjinli olabileceği ve endojen opioid peptit salınımına bağlı olabileceği belirtilmiştir (42).

Benzodiazepinlerin analjezik etkisi üzerinde de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Morgan ve ark (43), yaptıkları çalışmada benzodiazepinlerin hiperaljezik etkisinin olduğunu iddia etmişler ve bu etkinin ilacın anksiyolitik etkisinden kaynaklandığına değinmişlerdir.

Benzodiazepin antagonistlerinin uygulanması anksiojenik etkiyi artırarak analjezik etkiyi güçlendiriyor da olabilir (43). Flumazenilin anksiyojenik etkisi benzodiazepin reseptörü üzerinden olmaktadır ancak analjezik etki mekanizması konusunda henüz bir fikir birliği mevcut değildir (44).

Benzodiazepinler ve GABA reseptör antagonistleri arasındaki antinosiseptif ilişkiyi ortaya koymak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sierralta ve arkadaşları flumazenilin doza bağımlı analjezik etkisinin olduğunu ve bu etkinin naloksonla antagonize edilemediği göstermiş, flumazenilin opioid reseptörleriyle etkileşiminin zayıf bir ihtimal olduğu belirtilmiştir (45,46).

Gear ve ark (47), ise morfin ile oluşturulan postoperatif analjezinin flumazenil tarafından güçlendirildiğini belirtmiş, preoperatif olarak benzodiyazepin uygulanmış olan hastalarda morfinin postoperatif analjezik etkisinin zayıfladığını göstermişlerdir.

Palaoğlu ve ark (48), da yaptıkları çalışmada flumazenilin tek başına analjezik etkisinin olmadığını, morfin analjezisinde diazepamla yapılan antagonizmayı ortadan kaldırdığını ve morfinin tek başına oluşturduğu analjeziyi etkilemediğini göstermişlerdir.

James ve ark (49), insanlarda medulla spinalisin dorsal boynuzuna yerleşmiş olan GABA_A ve GABA_B reseptörlerinin nosiseptif afferent trafik içinde yer aldıklarını belirtmişlerdir. Bu çalışmada uygulanan midazolamın özellikle GABA_A reseptörlerinin modülasyonunu kolaylaştırdığını ve doza bağımlı olarak trigeminal nöronların aktivasyonunu engelleyerek trigeminovasküler afferentlerde ağrı impulslarını engellediğini göstermişler, benzodiazepin reseptör antagonisti flumazenilin ise midazolamın etkisini doz bağımlı olarak inhibe ederek superior sagittal sinüsteki trigeminovasküler nükleus aktivitesini artırmak suretiyle antinosiseptif etkiyi ortadan kaldırdığını belirtmişlerdir.

Flumazenilin nosiseptif impulstaki opioidlerle etkileşimleri değişik çalışmalarda araştırılmıştır. Holtman ve ark (50), flumazenilin tek başına uygulandığında analjezik etkisinin olmadığını göstermişler, morfinle oluşturulan analjezik etkinin flumazenil eklenmesinden sonra arttığını gözlemlemişlerdir .

GABA_B reseptörlerinin talamik ventrobazal komplekste oluşturulan akut ve tonik ağrı üzerinde antinosiseptif etkinin oluşmasında aracılık ettiğini gösteren bir çalışma da mevcuttur. Bu çalışmada GABA reseptörlerinin talamik nosiseptif impulsun oluşumunda önemli bir rol üstlenmekte olduğu belirtilmiştir (51).

Brady ve ark (52), maymunlarda elektrik şok titrasyonu ve farelerde tail fliks testi kullanılarak sistemik ve santral yolla verilen morfinle oluşturulan analjezinin naloksonla antagonize edildiği gösterilmiştir. Sistemik olarak uygulanan opioidlerin analjezik etkisinin pür opioid reseptör antagonisti olan naloksonla antagonize edilebileceği zaten bilinen bir sonuçtur. Ancak aynı çalışmada flumazenilin de santral yolla uygulanan morfinin analjezik etkisini antagonize ettiğini, bunun yanında morfin sistemik yolla uygulandığında analjezik etkisinin flumazenil tarafından

antagonize edilemediğini göstermişlerdir. Bu sonuçlara göre spinal ve supraspinal analjezinin, sistemik analjeziden farklı opioid reseptör tipleriyle ortaya çıktığını ve flumazenilin de bu alt tip reseptörlerle etkileşebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda sistemik olarak uygulanan parasetamolün antinosiseptif etkisinin naloksonla antagonize edilememiş olması, spinal ve supraspinal analjezinin, sistemik analjeziden farklı opioid reseptör tipleriyle oluşabileceği ihtimalini de akla getirmektedir.

Yapılan bütün bu çalışmalar GABA reseptörlerinin spinal nosisepsiyonda rolü olduğunu göstermektedir. Biz parasetamolün antinosiseptif etki mekanizmasını açıklamaya yönelik olarak yapılan bu çalışmada; parasetamolün, nosisepsiyonun iletimi ve regülasyonunda önemli etkileri bulunduğu gösterilmiş olan GABA reseptörleriyle etkileşiminin ortaya konmasının, parasetamolün antinosiseptif etki mekanizmasını açıklayabilmek için yeni bir açılım olacağını düşündük. Bu nedenle GABA reseptör antagonisti olarak etki gösteren flumazenili parasetamolden önce uygulayarak reseptör düzeyinde kompetitif bir antagonizma elde etmeyi hedefledik. Çalışmamızda flumazenil-parasetamol grubunda (Grup PF) parasetamol ile oluşturduğumuz antinosiseptif etkiyi flumazenil uygulayarak antagonize ettik. Antinosiseptif etkinin antagonizması parasetamol enjeksiyonu sonrası 30. dakikada ortaya çıktı ve 90. dakikaya kadar tüm ölçüm zamanlarında devam etti. Ara ölçüm zamanlarının hiç birinde diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemedik.

Daha önce yapılan çalışmalarda spinal GABA reseptörlerinin antinosiseptif impulsların iletiminde rol almakta oldukları gösterilmişti (40,50,48,39). Antinosiseptif etki açısından önemli bir farmakolojik ajan olan parasetamolün de istenilen bu etki için GABA reseptörlerini kullanıyor olması dikkate değer bir sonuç olarak karşımıza çıkmıştır. Biz literatürde parasetamolün antinosiseptif etkisini gösterirken GABA reseptörlerini de kullanıyor olduğunu gösteren başka bir çalışmaya rastlamadık, bu konuda destekleyici başka çalışmalara da ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Parasetamol ratlarda intraperitoneal olarak 300 mg/kg dozunda uygulandığında enjeksiyon sonrası 30. dakikada başlayan belirgin antinosiseptif etki oluşturmaktadır.

Parasetamol ile oluşturulan antinosiseptif etki intraperitoneal yoldan uygulanan ve nonselektif opioid reseptör antagonisti olan nalokson ile antagonize edilememiştir. Bu sonuç parasetamolün antinosiseptif etkisini oluştururken opioid reseptörleri üzerinden etkili olmadığını düşündürmektedir.

Parasetamol ile oluşturulan antinosiseptif etki GABA reseptörlerine bağlanmak için benzodiazepinler ile yarışan ve GABA reseptör antagonisti olan flumazenilin intraperitoneal yoldan uygulanması ile antagonize edilmiştir. Bu sonuç parasetamolün antinosiseptif etkisini oluştururken GABA reseptörlerini de kullanıyor olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Botting R, Samir S, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2005 ;72:85-7.
2. Bonnefort J, Courade JP, Alloui AL. Antinociceptive mechanism of action of paracetamol. Drugs. 2003;63:1-4.
3. Pini LA, Sandrini M, Vitale G. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. Eur J Pharmacol. 1996; 308:31-40.
4. Abdelkerim A, Claude C, Jeamot S. Reversal of the antinociceptive effect of centrally administered morphine by the benzodiazepine receptor antagonist. Eur J Pharmacol. 2002; 443: 71-77.
5. Raffa RB, Walker EA, Sterious SN. Opioid receptors and acetaminophen (paracetamol). Eur J Pharmacol. 2004; 503:209-10.
6. Heavner JE. Ağrı mekanizması. Klinik pratik için bilimsel temeller. In:Erdine S, Özyalçın SN, Raj PP, Heavner JE. Rejyonel Anestezi (1.baskı) Nobel tıp kitabevi, İstanbul 2005, ss . 13-21.
7. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Clinical Anesthesiology (3 th ed) New York 2001.ss:874-80
8. Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. In; İ Yegül (ed). Ağrı ve tedavisi. Yapım Matbaacılık; İzmir 1996. ss 75-84.
9. Kayaalp S.O. Tıbbi Farmakoloji (10. baskı). Feryal matbaacılık, Ankara 2002.ss:954-57
10. Basbaum AL, Bushnell MC. Pain: Basic mechanisms. In: Giembarardino MA (Ed). Pain. IASP Pres, Seattle 2002, p.3.

11. Özcan İ. Ağrı. Baş boyun ve orofasiyal ağrılar. Nobel tıp kitabevleri; 2000, ss.37.
12. Rowlingson Jc, Murphy TM. Chronic pain. In: Miller RD (ed) Anesthesia (5 th ed) Churchill Livigstone, Philadelphia 2000. pp. 323-365.
13. Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA. Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management: Preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. J Pain Symp. Manag. 2000; 20: 358-73.
14. Reves JG, Glass PS. Nonbarbitürat Intravenous anesthetics In: In: Miller RD (ed) Anesthesia (5 th ed) Churchill Livigstone, Philadelphia 2000; pp: 228-272.
15. Gard G, Richard P. Human Pharmacology. New York USA. CRC Pres LUC; 2000: ss 40.
16. Esen A, Özalp D. Farmakoloji (3. baskı). Nobel tıp kitabevleri; 2002. ss: 221.
17. Graham GG, Scott KF, Kienen F. Mechanism of action of paracetamol. Am J Ther. 2005; 12:46-55.
18. Clissold SP. Paracetamol and Phenacetin. Drugs. 1986;32 : 46-59.
19. Camu F, Vanlersberghe C, Caroline V. Pharmacology of systemic analgesics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2002;16: 475-88.
20. Kayaalp S.O. Tıbbi Farmakoloji (10. baskı). Feryal matbaacılık, Ankara 2002; ss: 973-975.
21. Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. Drug Saf. 2005; 28:227-40.
22. Brogden RN, Goa KL. Flumazenil. Drugs 1988; 35: 448-467.
23. Bailey BL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In: Miller RD (ed) Anesthesia (5 th ed) Churchill Livigstone, Philadelphia 2000; pp: 273-376.

24. Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Goodman & Gilman's (ed). The pharmacological basis of therapeutics (9.ed). Pergamon Press, New York 1996, pp 521-55.
25. Kesim M, Duman E, Kadioğlu M, Yaris E. Hayvanlarda deneysel ağrı modelleri. Ağrı 2002; 14:16-21.
26. Pickering G, Loriot MA, Libert F, Eschalier A. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. Clin Pharmacol Ther. 2006;79:371-8.
27. Bujalska M. Effect of cyclooxygenase and NO synthase inhibitors administered centrally on antinociceptive action of acetaminophen (Part II). Pol J Pharmacol. 2003; 55:1001-11.
28. Bingham S, Beswick PJ, Blum DE, Gray NM, Chessell IP. The role of the cyclooxygenase pathway in nociception and pain. Semin Cell Dev Biol. 2006;17:544-54.
29. Botting RM, Regina M. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase³? Clin Infect Dis. 2000; 31:202-10.
30. Courade JP, Chassaing C, Bardin L, Alloui A. 5-HT receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of acetaminophen in rats. Eur J Pharmacol. 2001; 432:1-7.
31. Bonnefont J, Chapuy E, Clottes E. Spinal 5-HT_{1A} receptors differentially influence nociceptive processing according to the nature of the noxious stimulus in rats: effect of WAY-100635 on the antinociceptive activities of paracetamol, venlafaxine and 5-HT. Pain. 2005;114:482-90.
32. Srikiatkachorn A, Tarasub N, Govitrapong P. Acetaminophen-induced antinociception via central 5-HT_{2A} receptors. Neurochem Int. 1999 ;34:491-8.
33. Bujalska M. Effect of nonselective and selective opioid receptors antagonists on antinociceptive action of acetaminophen [part III]. Pol J Pharmacol. 2004 ;56:539-45.

34. Sandrini M, Vitale G, Ottani A, Pini LA. The potentiation of analgesic activity of paracetamol plus morphine involves the serotonergic system in rat brain. *Inflamm Res*. 1999; 48:120-7.
35. Godfrey L, Morselli A, Bennion P, Clarke GD. An investigation of binding sites for paracetamol in the mouse brain and spinal cord *Eur J Pharmacol*. 2005;508:99-106.
36. Pini LA, Vitale G, Ottani A, Sandrini M. Naloxone-reversible antinociception by paracetamol in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 280:934-40.
37. Önal A. *Algoloji. Nobel Tıp Kitabevleri*. Elazığ 2004, ss.17.
38. Roca-Vinardell A, Ortega-Alvaro A, Gibert-Rahola J. The role of 5-HT1A/B autoreceptors in the antinociceptive effect of systemic administration of acetaminophen. *Anesthesiology*. 2003; 98:741-7.
39. Malan TP, Mata HP, Porreca F. Spinal GABA(A) and GABA(B) receptor pharmacology in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology*. 2002; 96:1161-7.
40. Nishiyama T, Gyermek L, Kawasaki S. Synergistic analgesic effect of intrathecal midazolam and NMDA or AMPA receptor antagonists in rat. *Canada J. Pharmacology* 2001; 48: 288-294.
41. Wang YW, Deng XM, You XM, Liu SX, Zhao ZQ. Involvement of GABA and opioid peptide receptors in sevoflurane-induced antinociception in rat spinal cord. *Acta Pharmacol Sin*. 2005; 26:1045-8.
42. Davidovich S, Niv D, Geller E, Urca G. RO 15-1788 produces naloxone-reversible analgesia in the rat *Eur J Pharmacol*. 1988; 146:175-9.
43. Morgan MM, Levin ED, Liebeskind JC. Characterization of the analgesic effects of the benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788. *Brain Res*. 1987 ;415: 367-70.

44. Lee C, Rodgers RJ. Effects of benzodiazepine receptor antagonist, flumazenil, on antinociceptive and behavioural responses to the elevated plus-maze in mice *Neuropharmacology*. 1991; 30: 1263-7.
45. Rosland JH, Hole K. 1,4-Benzodiazepines antagonize opiate-induced antinociception in mice. *Anesth Analg*; 71: 242-8.
46. Sierralta F, Miranda HF. Analgesic effect of benzodiazepines and flumazenil. *Gen Pharmacol*. 1992; 23: 739-42.
47. Robert W, Gear, Christine M, Maskowski. Benzodiazepine mediated antagonism of opioid analgesia. *Pain* 1997; 71: 25-29.
48. Paloğlu O, Ayhan IH. The possible role of benzodiazepine receptors in morphine analgesia. *Pharmacol Biochem Behav*. 1986; 25: 215-7.
49. Storer RJ, Akerman S, Shields KG, Goadsby PJ. GABA(A) receptor modulation of trigeminovascular nociceptive neurotransmission by midazolam is antagonized by flumazenil. *Brain Res*. 2004 J; 1013:188-93.
50. Joseph R, Holtman JR, Xin J. The effect of flumazenil on the antinociceptive actions on the morphine in rats. *Recep and Chan*. 2003; 9: 325-328.
51. Potes CS, Neto FL, Castro-Lopes JM. Inhibition of pain behavior by GABA(B) receptors in the thalamic ventrobasal complex: effect on normal rats subjected to the formalin test of nociception. *Brain Res*. 2006; 1115: 37-47.
52. Brady LS, Mansbach RS, Skurdal DN. Reversal of the antinociceptive effect of centrally administered morphine by the benzodiazepine receptor antagonist Ro 15-1788. *Life Sci*. 1984; 35: 2593-2600.

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mustafa Kaçmaz'ın Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'na ait 'Parasetamolün Oluşturduğu Antinosisepsiyon Üzerine Nalokson ve Flumazenilin Etkileri' adlı çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 22.10.2007

İmza :

Başkan Prof. Dr. Adem BOYACI..... İmza

Üye Prof. Dr. Aliye ESMAOĞLU İmza

Üye Prof. Dr. Halit MADENOĞLU İmza

Üye Prof. Dr. Fahri BAYRAM İmza

Üye Doç. Dr. Karamehmet YILDIZ..... İmza