

**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM**  
**ANABİLİM DALI**

**OPIOİD AGONİSTİ MEPERİDİNİN PARASETAMOL VE**  
**KETAMİNLE KOMBİNASYONUNUN ANTİNOSESİPSİF ETKİLERİNİN**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Ali KULA**  
**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**

**2007**

**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**OPIOİD AGONİSTİ MEPERİDİNİN PARASETAMOL VE  
KETAMİNLE KOMBİNASYONUNUN ANTİNOSESİF ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Ali KULA**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Ali ÇETİN**

**SİVAS**

**2007**

## TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Sayın. Prof. Dr. Ali Çetin başta olmak üzere yetişmemde emeği geçen Prof.Dr. Meral Çetin'e, Doç.Dr. Tevfik Güvenal'a, Yrd. Doç.Dr. A. Gonca İmir'e ve tez çalışmam sırasında bilgisini ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr Tijen Kaya Temiz'e, tezin yapımına maddi katkıda bulunan Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna teşekkür ederim. Eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma, servis hemşirelerimize ve serviste çalışan diğer personele teşekkür ederim.

Bu tıpta uzmanlık tezi Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında **“OPIOİD AGONİSTİ MEPERİDİNİN PARASETAMOL VE KETAMİNLE KOMBİNASYONUNUN ANTİNOSİSEPSİF ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI”** adlı T-271 nolu tez projesi ile gerçekleştirilmiştir.

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi yönetim kurulunun 12/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünün 28/02/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen tez yazım kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

**İÇİNDEKİLER**

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>vi</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b>	<b>vii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER</b>	<b>ix</b>
<b>TABLolar</b>	<b>x</b>
<b>GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Ağrı Tanımı</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Ağrı Nörofizyolojisi</b>	<b>3</b>
<b>2.3 Ağrı Yolakları</b>	<b>4</b>
<b>2.4 Ağrı ve Nosisepsiyonda Zamansal Sınıflama</b>	<b>11</b>
<b>2.5 Ağrı Teorileri</b>	<b>14</b>
<b>2.6 Ağrının Kliniği</b>	<b>15</b>
<b>2.7 Ağrı Tedavisi</b>	<b>16</b>
<b>2.8 Jinekoloji ve Obstetride Analjezi</b>	<b>18</b>
<b>2.9 Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar</b>	<b>19</b>
<b>2.10 Opioid Analjezikler</b>	<b>20</b>
<b>GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>22</b>
<b>3.1 Antinosisepsiyon Testi</b>	<b>23</b>
<b>3.2 İlaçlar</b>	<b>23</b>
<b>3.3 İstatiksel Analiz</b>	<b>23</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>24</b>
<b>4.1 Meperidin, Ketamin, Parasetamolün % Analjezik Etkisi</b>	<b>24</b>
<b>4.2 Meperidin-Ketamin Kombinasyonunun % Analjezik Etkisi</b>	<b>27</b>
<b>4.3 Meperidin-Parasetamol Kombinasyonunun Analjezik Etkisi</b>	<b>29</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>31</b>
<b>SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>44</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>45</b>
<b>EK</b>	<b>55</b>

# **OPIOİD AGONİSTİ MEPERİDİNİN PARASETAMOL VE KETAMİN İLE KOMBİNASYONUNUN ANTİNOSESİPSİF ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

## **ÖZET**

Ağrı, vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, kuvvetli bir doku harabiyetine bağlı olan yada olmayan, insanın geçmişte edindiği, subjektif, primitif protektif deneyimleri ile ilgili, sensoryal, hoş olmayan emosyonel bir duyum, davranış şeklidir. Mekanik ve termal uyarılar, iskemi, enfeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon ağrı oluşturabilir. Güncel ağrı tedavisinde çok sayıda ilaç ve tedavi yaklaşımı mevcuttur. Özellikle gebelerin ağrı tedavisinde embriyotoksik ve fetotoksik etkileri olmayan güvenli ilaçlara ihtiyaçları vardır. Biz çalışmamızda tek tek ve kombinasyonlar halinde opioid agonisti meperidin, parasetamol ve ketaminin sistemik antinosisepsif etkilerini araştırdık.

Çalışma için 50 adet fare (25-30 g) kullanıldı. Fareler 10 adetlik 5 ayrı gruba ayrıldı. Meperidin artan dozlarda hayvanlara intraperitoneal yoldan uygulandı. Ardından 5, 20, 40, 60, 90, 120, 180 ve 240. dakikalarda kuyruk çekme sürelerine (TFL) bakıldı. Aynı işlem meperidinin parasetamol ve ketamin ile olan kombinasyonlarından sonra tekrarlandı. Ketamin ve parasetamolün düşük dozlarda intraperitoneal uygulanmasının TFL ölçümlerinde tek başına analjezik etkilerinin olmadığı gözlemlendi. Ancak bu ilaçların düşük dozlarının, meperidinin düşük dozuyla kombinasyonları TFL sürelerini anlamlı şekilde uzattı ( $p < 0.05$ ).

Bu çalışmada meperidin-ketamin ve meperidin-parasetamol kullanımının güçlü analjezik etkinlik için iyi birer kombinasyon olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Ağrı, gebelik, analjezik kombinasyonu, antinosisepsiyon  
TFL

**THE COMPARISATION OF ANTINOCICEPTIVE EFFECT OF OPIOID  
AGONIST MEPERIDINE WITH PARACETAMOL OR KETAMINE  
COMBINATION**

**ABSTRACT**

Pain is an unpleasant sensory or emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage. Inflammation caused by mechanical and thermal stimulus ischemia, infection and various chemical substances may lead pain sensation. Pain perception occurs from periphery to cerebral cortex by neurons which have synapses with each other. Today, there are a lot of drugs and treatment approaches that used for pain therapy. Especially for pregnant there need to be safe analgesic drugs which are not embryotoxic and fetotoxic.

In this study, we evaluated the systemic antinociceptive effect of meperidine, paracetamol and ketamine one by one with their combinations. We used 50 mice (25-30 gr) which were allocated 5 groups each consisting of 10 mice. Meperidine was applied to animals with increasing doses and their tail flick latencies (TFL) were noted at 20, 40, 60, 90, 120, 180 and 240. minutes. The same protocol was repeated after the combination of meperidine with paracetamol or ketamine. There was no analgesic effect of low doses of ketamine and paracetamol at TFL measurements. But the combination of these drugs' low doses with meperidine significantly increased TFL ( $p < 0.05$ ).

In this study, it was observed that meperidine+ketamine and meperidine+paracetamol combinations have potent analgesic effect.

Key words: Pain, pregnancy, analgesic combination, antinociception TFL

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

STT: Spinotalamik trakt

NSTT: Neospinotalamik trakt

PSTT: Paleospinotalamik trakt

TENS: Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu

GABA: Gamaaminobütirik asit

CGRP: Kalsitonin geniyle ilgili peptit

NMDA: N-Metil D-Aspartat

WHO: Dünya sağlık teşkilatı

NSAİİ: Steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar

COX: Siklooksijenaz

DMSO: Dimetilsülfoksit

TFL: Tail flick latency

FDA: Food and drug administration



## ŞEKİLLER

Şekil 3.1. WHO' nun MERDİVEN SİSTEMİ

Şekil 4.1. Meperidinin zamana bağlı % analjezik etkisi

Şekil 4.2. Meperidin-Ketamin Kombinasyonunun zamana bağlı % Analjezik Etkisi

**TABLÖLAR**

Tablo 4.1. Ketaminin ve parasetamolün TFL ölçümlerinde zamana bağlı % analjezik etkisi.

## 1. GİRİŞ

Ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılan meperidin ve parasetamol etkileri iyi kanıtlanmış ilaçlardır (1). Daha çok anestezi uygulamalarında kullanılan ketamin, analjezik etkisinin tesbit edilmesiyle kronik ağrılarının tedavisinde kullanılmaya başlanmış, glutamat reseptörlerinin(NMDA) nonkompetatif inhibitörü bir ilaçtır (2). Aynı zamanda sodyum ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını engelleyerek antinosisepsiyona katkıda bulunduğu tesbit edilmiştir. Özellikle glutamat reseptörlerinin uyarılması hem akut hemde kronik ağrının oluşumu açısından önem taşır (3). Günümüzde özellikle kanser ağrısı gibi nöropatik ağrılarının giderilmesinde güncel hale gelmiştir.(4)

Meperidin opioid analjeziklerin etkili ve sık kullanılan bir üyesidir (5). Doğum ağrılarının giderilmesinde obstetrisyenler tarafından da sıklıkla kullanılmaktadır. Uzun süreli kullanımında vucutta biriken nörotoksik metaboliti olan normeperidinden dolayı akut ağrıda kısa süreli intervaller halinde verilmesi tavsiye edilir (6). Bu yaygın kullanım nedeniyle bazı araştırmacılar tarafından doğumun aktif fazında distosi düşünülen hastalarda uterin kontraktiviteyi arttırdığına dair çalışmalar yapılmış ancak günümüzde böyle bir oksitosik faydasının olmadığı net olarak ortaya konmuştur (7). Yoksunluğa neden olması, kısa yarı ömrü(3-4 saat) ve dar terapötik indeksi gibi istenmeyen etkileri de olan bir ilaçtır (8).

Parasetamol analjezik etkisi olan ancak etki mekanizmasının santral yada periferik olduğu tam olarak anlaşılamayan bir ilaçtır. Siklooksijenaz I enziminin analjezik etkide önemli olduğu ve siklooksijenaz II enzimininse enflamatuvar süreçte rol oynadığı göz önünde bulundurulursa siklooksijenaz I enzimini kuvvetli olarak inhibe etmesi, analjezik etkinlikte periferden ziyade santral etkinin olduğunu gösterir. Siklooksijenaz II' yi ise zayıf olarak etkiler. Bu da antiinflamatuvar etkinin az olduğunu gösterir (9) Ayrıca parasetamolün analjezik etkisi için prostoglandin sentezinin santral inhibisyonu, santral L-arjinin nitrik asit yolağının modülasyonu, spinal ve supraspinal yolakların modülasyon ve nosiseptif transmisyonu ve serotonin yoluyla santral etkide bulunduğu gibi pek çok görüş ileri sürülmüştür. Parasetamole bağlı gelişen analjezinin serotonin sistemiyle(5-HT) ilişkisi olduğu daha önceden tesbit edilmiştir (10). Deney hayvanlarına akut olarak uygulandığında pons ve

serebral korteksde seratonin seviyesi önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür (11).

NSAİ ilaçların tavan analjezik etkilerinden dolayı orta şiddette ağrıların tedavisinde kullanımı sınırlıdır. Bu durum birçok güçlü ve prelinik aşamada olan analjezik ilaçla kıyaslanmalarını sağlar. Güçlü analjeziklerin de hipotansiyon bulantı bradikardi atrial fibrilasyon ve hipoksi gibi istenmeyen etkilerinden dolayı yararları kısıtlanmaktadır (12).Günümüzde NSAİ ilaçların çeşitli kombinasyonları ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (13).

Amaca uygun kombinasyon yan etkilerin azaltılması ve güçlü analjezik etkinin ortaya çıkmasını sağlar.Biz bu çalışmada raydan tail flick ölçümüyle intraperitoneal verilen meperidin, parasetamol ve ketamin ilaçlarının tek tek ve kombinasyonlar halinde potansiyel antinosisepsif etkilerini araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Ağrı Tanımı

Subjektif bir algılama olan ağrının çok farklı tanımları yapılmıştır. Ancak Uluslararası Ağrı Teşkilatı, Toksonomi Komitesi tarafından yapılan ve bütün dünyanın kabul ettiği tanımı şu şekildedir;

Ağrı; vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, kuvvetli bir doku harabiyetine bağlı olan yada olmayan, insanın geçmişte edindiği, subjektif, primitif protektif deneyimleri ile ilgili, sensoryal, hoş olmayan emosyonel bir duyum, davranış şeklidir. Bu tariften anlaşılacağı üzere, ağrı, sonrasında , kişide davranışsal değişikliklere neden olan bir algılama olayıdır (14).

Diğer bir tanımı, nörofizyoloji’de aynı alan içinde kullanılan “nosisepsiyon” için şu şekilde yapmak mümkündür:

“Vücudun herhangi bir bölgesinde bir doku destrüksiyonu olduğu zaman, bu bölgede lokal olarak salınan medyatörler ve aljezikler tarafından; özelleşmiş sinir uçları olan nosiseptörleri uyarmaları ile, algılanılmasının sağlanıp, santral sinir sisteminin belirli bölgelerinde nöral yapılarda değerlendirilip, zararlı uyarının algılanması ve buna karşı fizyolojik, biyosimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesine nosisepsiyon denilir” (15).

Bu tanım, ağrının, nosisepsiyon olayının bir komponenti olduğunu göstermektedir

## 2.2 AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ

### 2.2.1 Ağrı Algılanması

Ağrının algılanması, klasik bilgilere göre “Ağrı yolakları” adı verilen, birbirleri ile sinaps yapan birinci, ikinci ve üçüncü nöronlar aracılığıyla periferden serebral kortekse iletilmesi ile oluşmaktadır. Ağrının duyulması (duyusal), algılanması (kognitif) ve ağrıya yanıt (afektif) komponentlerini içerir. Ağrının ilk algılanması, uyarı hipotalamusa geldiğinde, detaylı tanımlanarak algılanması ise

parietal kortekse ulaştığında olmaktadır. Ağrı hissinin; sadece impulsun kortekse iletilmesi değil, 4 ayrı sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (16)

1-Transdüksiyon: Ağrılı uyarının ağrı reseptörünü stimule etmesi,

2-Transmisyon: Ağrı impulsunun kortekse taşınması

3-Modülasyon: Santral sinir sistemi içerisinde iletilen ağrı bilgisinin, santral sinir sistemi içerisinde yer alan başka bir sistem ile selektif olarak inhibe edilmesine “Ağrının modülasyonu” denir (17)

4-Persepsiyon: İletilen ağrı bilgisi ile sosyal, psikolojik ve humoral faktörlerin etkileşiminin değerlendirilip algılanması olarak kabul edilmektedir. Periferdeki reseptörden kortekse kadar iletilen ağrı bilgisi; posterior horn, talamus ve korteks’deki nöronların uygulanan ağrılı uyarın şiddeti ile orantılı yanıtlar vermesini sağlamaktadır (18)

Ağrı’nın; daha geniş bakış açısı ile nosisepsiyonun, nöroanatomi ve nörofizyolojisini bir bütünlük içinde anlayabilmek için, başlangıçtan itibaren basamaklar halinde ele almak uygun olacaktır.

## 2.3 AĞRI YOLAKLARI

### 2.3.1 Nosiseptörler ve primer afferent nöronlar

I. Nöronun nukleusu; Dorsal kökte (spinal) ve trigeminal ganglionlarda olup, periferik genel somatik afferent lifler;

a. Eksteroseptif; deriden ağrı, ısı dokunma hissi,

b. Proprioseptif: Kas, tendon, eklemlerden hissi bilgi getiren ve santral (dorsal boynuz giden) aksonlara sahiptir.

Ağrının periferik algılanmasında, mekanizmanın tetik noktaları; deri ve deri altında serbest sinir sonlanmaları olan nosiseptörlerdir (19).

Nosiseptörler; deri ve deri altı bölgesinden başka; dış pulpası, kalp kası, iskelet kasları, kemik ve eklemlerde bulunur. Ayrıca visseral nosiseptörler adı verilen nosiseptörler; testisler, üreter ve biliyer sistem gibi bazı iç organlarda bulunurlar.

Visseral duyu reseptörlerini

a. Yüksek eşikli nosiseptörler

b. Şiddeti algılayan nosiseptörler

c. Sessiz nosiseptörler

gibi sınıflamakta olasıdır (20).

Nosiseptörlerin işlevleri;

a. Transdüksiyon; Kimyasal, mekanik veya termal bir uyarının ağırlı uyarın biçimine dönüştürülmesi.

b. Transmisyon; Ağırlı uyarının üst merkeze iletilmesi

Nosiseptörlerin aktive edilmeleri, buldukları dokularda oluşan zararlı stimulusların, bu serbest sinir uçlarında da polarizasyonu başlatmaları ile olur. Çok değişik stimuluslar ve doğal uyarıların yüksek şiddete ulaşmaları ağrıya neden olmaktadır (21). Bu stimulusların ortak özellikleri dokuya zararlı olmalarıdır. Bu uyarılar:

1. Fizik hasara neden olan mekanik ve termal uyarılar,
2. Laktik asit birikimine neden olan iskemi,
3. Toksin, infeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon.

Son yıllarda hem ağırlı uyarıları algılayan reseptörlerin hem de ya ağrı uyandırarak veya ağrı hissini iletimini etkileyerek mediatör işlevi gören bir çok endojen maddenin varlığı saptanmıştır (22).

Nosiseptörler uyarılabilirlik nedenlerine göre sınıflandırılırlar:

- a. Mekanik nosiseptörler
- b. Mekanotermal nosiseptörler
- c. Polimodal nosiseptörler

Nosisepsiyonun başlatılması:

Nosiseptörler, buldukları yerdeki düz kaslar, kapillerler, efferent sempatik sinir uçları ile bir bütündürler. Bu bölgeye yapılacak mekanik “uyarılarla” veya “endojen aljezik maddelerin” ortaya çıkmasına neden olacak uyarılarla nosisepsiyon olayı başlatılır (23).

Mekanik uyarı, nosiseptörü fiziksel etki ile doğrudan uyaracak, uyarının ani ve ilk ağrı algılanmasını sağlamak üzere A delta lifleri ile taşınması gerçekleşecektir.

Nosiseptör'lerin uyarılması, herhangi bir zararlı uyarın veya iş sonucu doku hasarı oluşması ile ortaya çıkan ve endojen aljezik madde olarak adlandırılan kimyasal maddeler ile de olabilir. Kesin olarak gösterilememiş olmasına karşın, bu endojen maddelerin, nosiseptörleri aktive edip, periferik nosiseptif stimulusları, ağrı

impulslarına dönüştürmelerinde şu mekanizmaların rol oynayabileceği kabul edilmektedir;

- Nosiseptörlerin doğrudan aktive edilmesi (24).

**a-** Fizik olarak, mekanik nosiseptörler eksite edilir. Oluşan doku hasarı sırasında hücre zarı permeabilitesi, hücre bütünlüğü bozulması ve lokal hücre yıkımı sonucu proteolitik enzimlerin açığa çıkması, hücre dışına çıkan maddelerin hızlı biyokimyasal reaksiyonları sonunda, bradikinin meydana gelir. Bradikinin, doğrudan nosiseptörü uyarır, damarlarda vazodilatasyon yapar ve hücre zarına etki edip prostaglandin oluşmasına yol açar. Prostaglandinler tek başına ağrı oluşturmazlar, nosiseptörleri diğer uyarılara karşı hassaslaştırırlar, lokal hiperemi ve vasküler permeabilite artışına neden olurlar.

**b-**Trombosit kaynaklı serotonin de nosiseptörü doğrudan aktive eder. Vasküler orijinli ağrıların patogenezinde rol alır. Hücre zarına etkisi ile de prostaglandin salgılanmasına yol açar. Proteolitik enzimler nosiseptörleri doğrudan aktive ederler.

**c-**Doku hasarı ile parçalanan hücrelerden intrasellüler potasyum (K<sup>+</sup>) iyonları da dışarı çıkar. Potasyum, doğrudan nosiseptör aktive edici özelliğe sahiptir.

**d-**Mast hücresinden salınan histamin nosiseptörü doğrudan aktive eder.

- Nosiseptörlerin duyarlılığının artırılması (25).

Doku travması sırasında doğrudan hücre membranına olan etki ile, ayrıca serotonin ve bradikinin'in hücre membranındaki fosfolipidler üzerine etkisi ile prostaglandinler ve lökotrienler serbestleşir. Prostaglandin ve lökotrienlerin oluşmasında araşidonik aside siklooksijenaz enziminin etkisi ile siklik endoperoksitler ve takiben prostaglandinler, lipooksijenaz enziminin etkisi ile lökotrien oluşur.

Sempatomimetik aminler, prostaglandinler ve lökotrienler; nosiseptörlerin duyarlılığının artmasına neden olurlar.

- Vazodilatasyon ve ekstrasvazasyon yaparak; ödemin yayılmasına ve hiperaljeziye yol açılması (24,25)

Prostaglandinler, nosiseptör duyarlılığını artırmaları yanında lokal dolaşımda vazodilatasyonu artırarak daha fazla aljezik madde birikmesine yol açarlar.

P maddesi mast hücrelerinden histamin serbestleşmesine de yol açar



Sonuçta nosiseptörlerin doğrudan veya dolaylı aktivasyonlarının yanında, bölgede ödem ve inflamasyon artarak kısır döngü oluşur.

İlk uyarı devam etmezse, algojenik maddeler dokudaki deaktivasyon enzimleri ile yıkılır ve ağrı olayı biter.

### **2.3.2-Omurilik dorsal boynuz nöronal sistemi**

Dorsal boynuz nöronları ; Ağrı algılanması olayının ikinci basamağı dorsal boynuzdaki nöronlardır. Bunların akson kollateraller dorsal boynuz içine girip buradaki Rexed Laminalarındaki nöronlarla sinaps yaparlar (26).

Nosiseptif afferentler dorsal boynuzda değişik laminalarda başlıca üç nöron grubu ile sinaps oluştururlar:

a-Projeksiyon Nöronları : Periferden duyuşal bilgiyi beynin yüksek merkezlerine ulaştırırlar.

b-Eksitatör Ara Nöronlar: Periferden gelen duyuşal bilgi veya genellikle C ve A delta liflerinden gelen ağırlı impulsar ile aktive olurlar. Bu impulsarın, beyindeki merkezlere ulaşmasında aracı olan projeksiyon nöronlarının uyarılmalarını sağlarlar.

c-İnhibitör Ara Nöronlar: Yüksek merkezlere nosiseptif bilgi akışını düzenlerler. Geniş çaplı liflerle eksite olduklarında, projeksiyon nöronunda inhibisyon meydana getirirler.

Afferent inputların dorsal boynuz nöronlarındaki sonlanmalarının şekli, bazen klinik ağrı sendromlarının anlaşılmasını sağlar. Visseral afferentler ile, deride yer alan afferentlerin aynı ikinci nöronla sinaps yapmaları (konverjans), klinikte derin visseral yapılardan gelen ağrının vücut yüzeyinde hissedilmesi şeklindeki yansıyan (iletilen) ağrı'nın nöronal temelini açıklamaktadır (27).

Yapılan morfolojik ve elektrofizyolojik çalışmalar, dorsal boynuz nöron sisteminde, I.duyu hücrelerinin II. nöronlara ağrı bilgilerini aktarmada birden fazla nörotransmitterin rol aldığını göstermiştir (28).

a- Glutamat: A delta ve C lifleri terminal uçlarından salgılanmaktadır.

b- Nöropeptid: Özellikle C lifleri eksitasyonu ile meydana gelir.

c- Substans P

c-Nörokinin A

d-Kolesistokinin

C liflerinin santral uçlarından, birden fazla nöropeptid aynı anda

salgılanabilir. C liflerindeki nöropeptidler özellikle omuriliğe, ağrı olayını ve devamını bildirirken, periferdeki C lifi ucundan da salgılanarak, periferik dokunun bütünlüğünü korunmaya ve savunmaya yönelik olayları tetikler

### **2.3.3 Nosiseptif çıkıcı yollar**

Dorsal boynuzda I. Duyu siniri ile gelen nosiseptif bilgi, burada II. Duyu sinirine geçip, projeksiyon nöronları ile yukarıya iletilirler. A delta, C lifleri Medulla Spinalis'e girdikten sonra birkaç segment aşağıya ve yukarı doğru ilerleyerek "Lissauer Traktus"unun bir bölümünü oluştururlar. A delta ve C lifleri ile spinal kordun arka boynuzuna gelen impuls aynı segmentteki antero-lateral boynuz sempatik nöronlarını uyararak sempatik refleksi, anterior boynuzdaki motor nöronları uyararak da motor refleksi neden olur. Böylece oluşan spinal refleksler nosiseptif stimulusun segmental refleks cevabını oluştururlar (29).

Transmisyonunda asıl önemli olan, arka boynuzda gelen nosiseptif impulsun aynı segmentte substantia gelatinosa'yı çaprazlayarak karşı taraftaki anterolateral alanda spinotalamik trakt (STT) boyunca ilerlemesidir.

#### **2.3.3.1 Spinotalamik yolak:**

1. nöronun sonlandığı spinal kord arka boynuzdaki segmentten başlayarak Talamus'a ulaşan 2. Nöron ascendan sistem, transmisyonun önemli bir bölümünü oluşturur. Ağrının; yer, şiddet ve zaman gibi diskriminatif (ayırma) boyutları ile algılanmasını sağlar (30).

#### **2.3.3.2. Spinoretiküler yolak:**

Bu sistem korteksi ve subkortikal yapıları (Limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutar ve zararlı uyarana karşı genel bir alarm hali yaratır (31).

#### **2.3.3.3. Spinomezensefalik yolak:**

Bu yolun periaquaduktal bölgeye bağlantı yapması nosisepsiyon bakımından çok önemli görülmektedir. Çünkü burada analjezik etki sağlayan enkefalinerjik nöronlar vardır (32).

Periaquaduktal gri cevher, antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biri gibi görünmektedir. 4 üncü yolaktan başlayarak sonrakiler ağrılı sinyalleri götürebilme yeteneğine sahiptirler.

Gereksinimlere göre devreye girerler. Buna örnek olarak; Ağrı cerrahisinde

anterolateral traktusun kesilmesine rağmen bir süre sonra ağruların yeniden algılanmasıdır.

**2.3.3.4.** Dorsal postspinal kolon sistemi:

**2.3.3.5.** Spinoservikal yolak

**2.3.3.6** Propriospinal multisinaptik çıkıcı sistem:

Spinotalamik yolak'ın lateral kısmı: neospinotalamik sistem,medial kısmı ile spinoretiküler ve spinomezensefalik yolak ise paleospinotalamik sistem olarak adlandırılır.

Spinotalamik sistem, filogenetik gelişimlerine, talamusta sonlanmalarına ve beynin diğer bölgeleri ile ilişkilerine göre farklılık gösteren iki ayrı ana yoldan oluşmaktadır. Neospinotalamik yol ve paleospinotalamik yol N-STT, filogenetik olarak daha yenidir. Kalın liflerden oluşur. Talamusun lateral çekirdeklerine gelir. Burada nosiseptif sistemin 3. nöronu ile sinaps yaparak nosiseptif bilgiyi somatosensoryal kortekse ulaştırır. Kalın liflerden oluştuğu için impuls hızlı iletilir. Bu sistem ağrılı uyarının lokalizasyonu, başlangıcı, süresi, şiddeti ve hakkında detaylı bilgi verir(33)

P-STT, paramedian assendan sistem olarak da adlandırılmaktadır. Filogenetik olarak daha yaşlı olup, ince liflerden meydana gelmektedir. N-STT'nin medialinde seyrederek yukarı çıkar. Multisinaptik yapıdadır. Taşıdığı impulsu formatio reticularis'e, periaquaduktal gri maddeye hipotalamus'a, limbik sisteme ve medial talamus'a projekte ederek nosiseptif impulsun supraspinal refleks cevabını oluşturur (34).

Neospinotalamik sistem, ağrının duysal (diskriminatif yönünü, paleospinotalamik sistem ise motivasyon (afektif) yönünü oluşturmaktadır.

### **2.3.4.Serebral Korteks**

Ağrı olayında serebral korteksin görevi yeterince anlaşılammış olmasına karşın şu şekilde bilgi sunmak mümkündür: Primer somato-sensoryal kortex parietal lobda, postsentral girus'un 3.,1. ve 2. alanlarındadır (35).

Serebrum'da ağrı ile ilgili bölümler:

Birinci ve ikinci duysal alanlar

Frontal lob, özellikle 9 ve 12'nci alanlar

Posterior parietal bölgeler

Beynin bu çeşitli bölümlerini birbirine bağlayan assosiyasyon lifleridir.

Birinci duyusal alan (Postsentral girus): Bu kortikal bölgenin ağrının duyusal (diskriminatif) boyutu ile ilgili olduğu söylenebilir.

Posterior parietal ve frontal bölgeler ise, ağrının sembolizasyonu ile ilgili görünmektedir.

Frontal lobun 9.ve 12 ncı alanları; Ağrı ile birlikte motivasyon reaksiyon etkilenimini sağlar (35,36).

Kültürel değerler, anksiyete, dikkat, telkin ve geçmiş deneyimler gerek ağrı eşiğini ve gerekse ağrıya karşı reaksiyonları saptayan önemli etmenlerdir. Ağrı olayındaki bu karmaşık ilişkilerin en azından kısmen kortikal mekanizmalarla ortaya çıktığı ve özellikle frontal lobun, bu üst düzeydeki işlevlerde rol aldığı düşünülmektedir.

### **2.3.5 Santral sinir sistemindeki ağrı kontrol sistemi**

Ağrılı uyarana oldukça farklı yanıtlar alınmaktadır. Bu durum santral sinir sisteminde, ağrıya yanıtta etki edecek bazı etkenlerin olduğunu düşündürmektedir. Patrick Wall ve Ronald Melzack 1965 yılında, ağrı algılanmasının modülasyonunu sağladığını ileri sürerek Kapı Kontrol Teorisini açıkladılar (37).

Periferik nöronlar dorsal boynuz gelen periferik uyarı, bu bölgedeki “kapı-kontrol sistemi”nin düzenlenmesi ile üst merkezlere çıkacağı şekli alır. Bu düzenlemeyi “Kapı-Kontrol” bölgesinde bulunan inhibitör ve eksitatör ara nöronlar yapar. Bu ara nöronlardan gelen impulslar arasında oluşan denge, yukarı merkeze gidecek mesajın şekillenmesini sağlar. Bu şekillenmede bazı hümorale etkenlerde rol alır. Dorsal boynuz hücrelerini, periferden gelen nosiseptif uyarılardan başka, nosiseptif olmayan düşük eşikli, periferik, myelinli primer afferentler ve supraspinal inisi sistemler modüle etmektedir (38).

Periferden gelen nosiseptif impulslar, kapı kontrol sistemine geldiğinde eksitatör ara nöronların aktive olmasına neden olmakta, bu aktivasyon ile hem inhibitör ara nöron inhibe edilmekte, hem de projeksiyon nöronu uyarılmakta ve sonuçta ağrılı uyarılar santral sinir sistemine ulaşmaktadır (39).

Ancak bu olayın bir diğer yönü daha vardır; A grubu geniş, myelinli liflerin aynı zamanda aktivasyonu; kapı kontrol sistemindeki inhibitör ara nöronların aktive olmasına neden olup projeksiyon nöronlarını inhibe etmekte ve ağrılı uyarıların

geçişini durdurmaktadır (40).

Ancak olay sadece kapı kontrol sisteminin etkinliği ile değil, "Dessendan inhibitör kontrol", "Kognitif kontrol" gibi etkilemeler ile bütün uyarıların algısının son şeklini vermede, beynin üst merkezlerinin son sözü söylediği kabul edilmektedir.

Kapı kontrol teorisi çeşitli yönleri ile eleştirilmiş olmasına karşın klinik uygulamada, ağrılı alan üzerine ya da ağrıyı algılayan sinirler üzerine TENS veya epidural aralığa elektrot yerleştirilmesi uygulanması sonucunda ağrı tedavisi yapılabilmektedir (41).

Supraspinal nöronların, nosiseptif uyarı üzerine olan regülasyon etkisi beyin sapındaki bazı bölgelere yapılan elektriksel stimülasyon ile ortaya çıkan, belirgin analjezik etki ile kanıtlanabilir.

Beyin sapı stimülasyonunun, spinal kord dorsal boynuzdaki nosiseptif nöronları inhibe etmesi ve bu inhibisyonun dorsolateral funikulus kesileri ile ortadan kaldırılması inisiyatif bir inhibitör sistemin varlığına işaret etmektedir.

İnisiyatif inhibitör sistemin komponentlerini şöylece sunmak olasıdır:

1-Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde yer alan enkefalinergik nöronlar

Bunlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantıdadırlar. Muhtemelen hipotalamik kökenli nöronlar endorfin taşımaktadırlar. Enkefalinergik mezensefalik nöronlar bulbusta nukleus rafe magnus ve nukleus reticularis gigantoseülularis'te bulunan serotoninerjik nöronlarla sinaps yaparlar (42).

Böylece diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalin nöronları bulbustaki serotonin nöronlarını eksite ederler. Bu bölge enkefalinler ve opioid reseptörlerden zengin olup, elektrik stimülasyonu ve opioid mikroenjeksiyonu ile uyarılmaktadır. Giderek bu nöronlarda, omurilik dorsolateral fasikulus içinden inerek; Dorsal boynuz nosiseptif projeksiyon nöronları üzerine presinaptik ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon meydana getirirler(43)

## **2.4 AĞRI VE NOSİSEPSİYONDA ZAMANSAL SINIFLAMA**

### **2.4.1 Kontrol Mekanizmaları**

Bir doku zedelenmesi olduğu zaman ortaya çıkan ağrı, aynı kalite ve lokalizasyonu göstermez. Önce, çok kısa süreli keskin bir ağrı duyulur. Bu lokalize ve bir anlıktır.

Bunu daha az lokalize olan, hatta yayılan ve daha uzun devam eden ikinci bir

ağrı ve hiperaljezi izler. Bu durumu özellikle derin doku zedelenmelerini takiben izleriz. Bunlar dakikalar ve saatlerle sürebilir. Eğer ağrıyı oluşturan neden devam ediyorsa ve bir patolojik ağrı durumu yaratılmış ise, bu günlerce hatta aylarca sürer.

İlk ve ikinci durumlarda, ağrı yanıtının süresi ve değişkenliği, kısmen periferik ve kısmen dorsal boynuz nosiseptif ve antinosiseptif mekanizmaları ile etkilenir (44).

Oysa üçüncü döneme girildiğinde, yani patolojik bir ağrı ortaya çıktığında, olayın periferle ilişkisi kalmaz ve dorsal boynuz hücreleri veya santral sinir sisteminin başka hücreleri, örneğin talamik hücreler arasındaki mekanizmalarla ağrı olayı devam eder. Buna en tipik örnek deafferantasyon ağrısıdır (45).

Doku zedelenmesine karşı ağrı şeklinde yanıt verilmesi ve bunun zamansal değişimi rastgele değildir. ve sadece mental işlemlere dayandırılmaz. Dorsal boynuzda ulaşan bir afferent sinyal; periferden gelen diğer sinyaller (C lifi ve A Beta lifi) ve beyinden aşağıya inen impulslarla birlikte değerlendirilir. ve buna göre yeni bir nosiseptif enformasyon olayı meydana gelir(46)

Bu olayda en az 3 farklı zaman aşaması ve buna bağlı 3 farklı dorsal boynuz mekanizması vardır:

#### **2.4.2 Hızlı kapı kontrolü**

Periferden gelen, doku zedelenmesine karşı gelişen çok hızlı ve çok kısa süreli bir etki mekanizmasıdır. Afferent liflerden gelen; nosiseptif olan ve olmayan impulsların çok kısa süreli olarak dorsal boynuzda entegrasyonunu ve kontrolünü sağlar (47).

Önce çok yoğun gelen, A-Delta ile ulaşan impulslar ve özellikle geniş çaplı afferentlerle de gelen impulslarda terminal uçlarda glutamat serbest bırakılır. Glutamat ile projeksiyon nöronlarına ilk ağırlı sinyaller ulaştırılır. Beyin, periferdeki ağırlı olayı algılar (48).

Ancak perilerdeki ağrının algılanmasından sonra, A-Delta ve C liflerinden gelen impulslarla beraber A-Beta liflerinden gelen impulsların karşılıklı etkileşimi başlar. Hızlı ileten geniş çaplı liflerin eksitasyonu, daha önce ve daha yoğun olarak projeksiyon nöronlarını inhibe ettiği için ağırlı impulsların sürekliliği kesilir. Burada periferik ağırlı olaydan haberdar olduktan sonra supraspinal inisi inhibitör ve hızlı etki eden aminoasit transmitterlerin salgılanması ile de ağrının kontrol edildiği görülür (49).

En çok serotonin, noradrenalin, enkefalin ve gaba gibi inhibitör transmitterler etkili olurlar.

### **2.4.3 Yavaş duyarlılık kontrolü**

Akut doku zedelenmesinden sonra, dorsal boynuz projeksiyon nöronlarında daha geç beliren ve daha uzun süren bir nosiseptif eksitabilite artışı ortaya çıkar.

Bu sürecin önemli bir özelliği de, zedelenmiş yerin uzağından gelen ve ağırlı olmayan uyarılara da, dorsal boynuz nosiseptif hücrelerinin yanıt vermesidir. Yani bu hücrelerin hem reseptif alanı genişlemiştir, hem de modalite özelliği artmıştır.

Bu fenomen, klinik olarak derin doku zedelenmesinde, o bölgenin dışına geniş olarak yayılan, yavaş başlangıçlı duyarlılığın karşısı olabilir. Klinik terimle sekonder hiperaleji olarak ifade edilebilir (50).

Bu dönemde egemen olan afferent girdiler, C-liflerinin santral uçlarından sağlanır. Yavaş etkili nöropeptid transmitterler, devamlı olarak santral geçiş hücrelerini eksite ederler.

Bunlar arasında P maddesi, nörokinin-A kolesistokinin ve Calcitonin-Genelated peptid (CGRP) sayılabilir (51).

Nöropeptidlerin meydana getirdiği uzamış depolarizasyon yanı sıra, A-Delta ve Beta liflerinden gelen Glutamat ile; Dorsal boynuz nöronlarındaki postsinaptik reseptör olan NMDA(N-Metil D-Aspartat) reseptörleri devamlı olarak eksite edilir.

Projeksiyon nöronlarındaki eksitabilite artışı o düzeye gelir ki, kendi reseptif alanları dışından gelen kollateral geniş çaplı liflerdeki impulslarla da aktive olurlar. Ve hiperalejik alan genişlemiş olur (52).

Böylesi uzamış bir hiperalejik duruma karşı, antinosiseptif mekanizma, ağırlıklı olarak enkefalin, endorfin ve somatostatin gibi yavaş ve uzun etkili suprasegmental ve segmental spinal nöronal sistemlerle oluşturulmaya çalışılır.

Gerçektende bu uzamış hipereksitabilite hali morfin ve benzeri eksojen opioidlerle (Narkotik analjeziklerle) giderilebilmektedir.

Bu dönemde ağırlı bölgeye karşı spinal fleksör refleksler artar, çizgili kaslarda tonik kasılmalar meydana gelir. Artık bu dönemde sinir sistemi daha az özel, daha az lokalize edici ve daha az kesin bir zamanlama ile ağrı için yeniden organize olmuştur (53).

### **2.4.4 Uzamış bağlantı kontrolü**

Yukarıda belirtildiği gibi, eğer periferik sinirler veya dorsal kökler kesilirse,

kesilme yerinden dorsal boynuzu doğru bir takım yavaş nöronal eksitabilite ve nöronal metabolik değişimler meydana gelir. Bu etkiler afferentlerin sonlandığı hücrelerde; çoğu kez ara nöronlarda gözlenir (54).

Bir dorsal kök veya aynı segmente ait sinirin kesilmesinden sonraki günlerde, presinaptik ve postsinaptik inhibisyon mekanizmaları kollabe olur, ve sonuç olarak projeksiyon hücrelerinde çok belirgin bir eksitabilite artışı olur. Öylesine bir artış olur ki, önceden kendisini etkilemeyen daha uzak alanlardaki sağlam kalan afferentlerden gelen ağrısız impulslarla bile nosiseptif eksitasyon oluşur. Bu yavaş değişimleri tetikleyen mekanizma tam bilinmemekle beraber, kesilen sinirlerin santral uçlarından akan bazı biyoşimik maddelerin etkisi ile olabilir. C-Lifi santral uçları bu konuda sorumlu tutulur (55).

## 2.5 AĞRI TEORİLERİ

### 2.5.1 Kapı Kontrol Teorisi

1965 de Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen ve günümüzde de bu süreçlere en mantıklı şekilde açıklık getiren kapı-kontrol teorisi otoritelerce en çok kabul gören teori işlevini sürdürmektedir. Bu teoriye göre ağırlı uyarılar algılanmadan önce bir kapı kontrol mekanizması ile düzenlenmektedir (56).

Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir. Bu laminaların kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2., 3., ve 5. laminalardır. 2. ve 3. laminalardaki küçük hücreler substantia gelatinosa'yı oluşturmakta ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanmaktadır. Bu hücreler 5. Laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmektedir.

Bunu da 5. laminada bulunan ve sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan Transmission hücrelerini frenleyerek yapmaktadır. Buna göre substantia gelatinosa hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi arttırmakta inhibe edilmesi ise azaltmaktadır. Bu bilgilere dayanarak kapı kontrol teorisi şu aşamalarda toplanabilir

Afferent sinirlerle taşınan uyarıların 5. Laminaya ulaşması substantia gelatinosa hücrelerince düzenlenmekte ve substantia gelatinosa hücreleri T hücrelerini frenleyici etki yapmaktadır.

Kapı, kalın ve ince liflerin rölatif aktivitesince kontrol edilmektedir. Kalın lifler (A beta) substantia gelatinosa hücrelerini uyararak iletimi inhibe etmekte (



kapıyı kapatmakta), ince lifler (A delta ve C) ise substantia gelatinosa hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmakta (kapıyı açmakta) dır.

T hücreleri ağrı hakkında bilginin iletilmesinde en önemli görevi yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler hem substantia gelatinosa hem de T hücrelerini uyarır. Bu şekilde uyarılan substantia gelatinosa hücreleri T hücrelerini inhibe eder, dolayısı ile T hücrelerinin doğrudan uyarılması kısa sürer. Aksine ağırlı uyarıyı taşıyan ince lifler substantia gelatinosa hücrelerini inhibe ederken, T hücrelerini uyarır ve bu uyarılar daha şiddetli olup uzun sürer. Ağrının periferik sinir stimülasyonu ve akupunktur ile kontrol yöntemi bu teorelin direkt sonucu olup, amaç ağrının yukarı iletilmesini önleyici etkisi olan kalın lifler boyunca uyarıları arttırmaktır (57).

Kalın liflerce iletilen uyarıların bir kısmında dorsal kolon içinde ilerleyerek, neospinalamik yolla talamusa ulaşır. Bu yol ağrının niteliği, yeri, uyarının şiddeti hakkında kesin bilgi oluşturur ve kısa sürede uyum sağlar.

## 2.6 AĞRININ KLİNİĞİ

### 2.6.1 Nöromediatörlerin Rolü

Doku harabiyetine bağlı olarak ortaya çıkan ağrı, ağrının algılanmasını gerçekleştiren özel oluşumlar olan “nosiseptör”lerin hasara uğramış inflamasyonlu bölgede lokal olarak salınan mediyatörler tarafından uyarılması ile algılanılır. Aljezik olarak da tanımlayabileceğimiz mediyatörleri değişik açılardan bakarak aşağıda verildiği gibi değerlendirmek olasıdır (58).

Nöromediatörler kimyasal olarak üç grupta incelenirler;

1-Aminoasit yapısında olanlar (GABA, glisin, glutamik asit, aspartik asit).

2-Amin yapısında olanlar (Dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, asetilkolin, histamin).

3-Peptid yapısında olanlar (P maddesi, endojen opioid peptidler, somatostatin, vazoaaktif intestinal peptid-VIP).

Bu nöromediatörlerin dokulardaki muhtemel dağılımı ise şöyledir:

İnen kontrol sisteminde ; noradrenalin, serotonin, dopamin enkefalin,

İnternöronlarda; GABA, asetilkolin, P maddesi, somatostatin, enkefalin,

Primer afferent terminallerinde; Somatostatin ve P maddesi.

Dokudan salınan mediyatörler; Serotonin, histamin, potasyum, lökotrienler ve prostaglandinler,

Plazmadan salınan; kininler,

Sinir uçlarından salınan; Pmaddesi

Bu oluşumu şöyle açıklamak da olasıdır;

Değişik nedenlerden oluşan hücre hasarı sonunda, araşidonik asit ortaya çıkar(Kimyasal mediyatörlerin lokal salımı). Bu mediyatör “Lipooksijenaz” ve “Siklooksijenaz” enzimleri ile dönüşüme uğrar (59). Bu olayın sonucunda “Levis’in üçlü cevabı” olan:

1. Travmatik kızarıklık,
2. Çevreleyen kızarıklık,
3. Lokal ödeme neden olan olayı başlatır.

Majör rolü prostaglandinler oynar. Bu mekanizma ile uyarılan nosiseptörlerden kalkan impulslar, nosiseptif duyu yolları ile kortekse iletilip ağrı olarak algılanılması gerçekleşir (60).

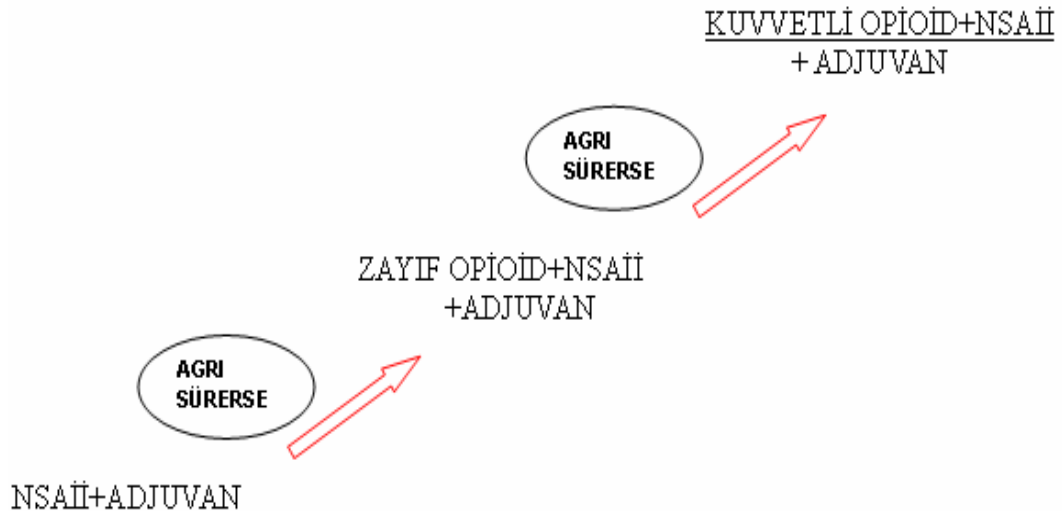
## **2.7 AĞRI TEDAVİSİ**

### **2.7.1 Temel prensipler**

- İlaçların oral kullanımı seçilmeli,
- Analjezik ilaç dozu hastaya göre düzenlenmeli,
- Uykusuzluk etkin bir şekilde tedavi edilmeli,
- Tedavinin neden olduğu yan etkiler tedavi edilmeli,
- Gerektiğinde hastalara adjuvan (yardımcı) ilaç verilmeli,
- Hastanın dikkatle ve sürekli olarak izlenmeli, hastanın doktoru ile

diyalogu sürdürmesine olanak tanınmalıdır (61).

Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO), yeterli ve başarılı ağrı tedavisi yapabilmek için çok yararlı bir yöntem önermektedir: “**MERDİVEN SİSTEMİ**”. Merdiven sistemi, tedavinin etkili yöntemlerinin belirli bir sıra ile, bir diğer deyişle, “basamak” tarzında uygulanması ile gerçekleşmektedir. Basamak tedavi yöntemini tüm tedavi yaklaşımları için benimsemek olasıdır (62).



Şekil 3.1. WHO' nun MERDİVEN SİSTEMİ

Bu sistemin ilk basamağı en hafif şiddetteki ağrının tedavisine yönelik ilaçları içerir:

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):

- Aspirin
- Parasetamol
- İbuprofen örnek olarak verilebilir.

Aspirin ve NSAİİ ' lar potent prostaglandin sentetaz inhibitörü etkileri ile analjezik ve antiinflamatuvar etki gösterirler. Doku hasarı, Araşidonik asit yolağı şeklinde görüldüğü gibi siklooksijenaz enziminin, doku hasarında ortaya çıkan araşidonik asidi katalize etmesi sonucunda ortaya çıkan prostanoidler aracılığı ile, primer nosiseptif afferent liflerin uçlarının duyarlılığını artırarak aktivasyonuna yol açması, bir dizi kompleks olaylar zincirini başlatır. Bradikinin ve diğer algojenler, hassaslaşan primer afferent nosiseptörlerde etkilerini gösterirler.

Analjezi, diğer klinik bilimlerde olduğu gibi kadın hastalıkları ve doğum kliniklerinde de, tanı ve tedavi amacıyla yapılan, çok sayıda uygulamanın içinde, çeşitli boyutlarda yer alır Kadın hastalıkları ve doğum kliniklerinde karşılaşılan ağrı akut ve kronik olabilmektedir. Ayrıca olguların karşılaştığı ağrı kısa veya uzun sürme potansiyelinde olabilmektedir. Ayrıca ağrı hafif, orta, ve şiddetli olabilir. Bunlar gibi verilebilecek çeşitli örneklerden de anlaşılacağı gibi analjezi konusunda elimizdeki seçeneklerin geniş bir yelpazesi olması gerekir (63).

## 27.2 Ağrı ve gen tedavisi

Ağrının anatomisi, fizyoloji ve farmakolojisinin daha iyi anlaşılması yeni hedef noktalarının olabileceğine dikkatleri çekmiştir. Yapılan immunohistokimyasal çalışmalar ile sinir sisteminde ağrı fizyopatolojisinde rol oynayan reseptörlerin, iyon kanallarının, nörotransmitterlerin bilinmesi, tedavide yeni hedef yerlerini oluşturmuş ve bu oluşumların veya moleküllerin modüle edilebilme olasılığını gündeme getirmiştir. Sensoryal sistemin modülasyonunu hedefleyen gen tedavisi ağrı sağaltımında yeni yaklaşımlardan biridir. Gen tedavisinde, nosiseptif sistemin primer ve sekonder nöronunun işleyişinin değiştirilmesi amaçlanmıştır. Gen tedavisinden beklenti, daha seçici olarak daha az yan etki ile daha etkin analjezi sağlanmasıdır. Henüz araştırma düzeyinde olan gen tedavisi ile ilgili çalışmalar, kronik ağrı tedavisi için bir umut oluşturmaktadırlar (64).

Ağrı kontrolünde gen tedavisi fikri yaklaşık 30 sene önce gündeme gelmesine rağmen, ağrı konusunda yapılan bilimsel çalışmalarda ancak son zamanlarda ilgi duyulan bir konu olmuştur ve hızlı bir şekilde de gelişim göstermektedir. Moleküler genetik alanındaki ilerlemeler, gen tedavisinin ağrı kontrolünde yeni bir seçenek olabileceği yönündedir. Yapılan çalışmaların çok azı insanlarda olup, çoğu hayvanlardadır. Hayvan çalışmalarının klinik çalışmalar için bir basamak olduğu göz önünde tutulursa, bu çalışmalardan elde edilen sonuçların olumlu olması gelecek için sevindiricidir. Ancak henüz gelişme döneminde olan gen tedavisinin klinikte kronik ağrının tedavisinde kullanılabilmesi için; oluşturulan gen ekspresyonunun süregenliğinin, sağladığı analjezi kalitesinin, emniyetinin, olası immun cevaplarının ve toksisitesinin tam açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Gen tedavisi henüz klasik tedavilere bir seçenek değildir. Ağrı kontrolünde tamamlayıcı veya paralel olarak yerini alabilecek gibi görünmektedir (65).

## **2.8 JİNEKOLOJİ VE OBSTETRİDE ANALJEZİ**

### **2.8.1 Analjezik Kullanımı**

Kadın hastalıklarının tanısı için yapılan ağrılı invaziv girişimler bulunmaktadır: örneğin vulvar, vajinal, servikal ve endometriyal biyopsi; histerosalpingografi; ofis histeroskopisi; ve dilatasyon ve küretaj. Çok sayıda kadın hastalıklarının tanısı ve tedavisi için yapılan girişimsel uygulama ve ameliyattan sonra olguların normal yaşamlarına dönmeleri için analjeziden faydalanılır (66).

Analjezinin gebelikte kullanımı, ortaya çıkabilecek embriyonal ve fetal yan

etkiler nedeniyle, büyük bir öneme sahiptir. Bu konuda parasetamol ve narkotik analjezikler gibi ilaçlardan yararlanılmaktadır. Yeni ve etki potansiyeli iyi bilinen ilaçların bu gruba katılması gereklidir. Doğum, fizyolojik kabul edilen bir yaşam kesitinde, insanların karşılaştığı en önemli ağrı tecrübesidir (67). Doğum sırasında analjezi, çoğunlukla narkotik olan analjezik ilaçlar ve epidural anestezi ile sağlanmaktadır. Bu konuda doğumu ve fetüsü ve yenidoğanı en az etkileyen ve etkisi iyi kontrol edilebilen analjezik uygulamalarına ihtiyaç vardır. Doğum sonrası dönemde anneye daha çok sezaryen sonrası olmak üzere analjezi tedavisi verilmektedir. Bu tedavilerde emziren annelerde yenidoğanı en az etkileyen analjeziklerin seçilmesi gerekmektedir. Doğum hekimliğinde gebeliğe özgü ama sistemik bulguları olan preeklampsi, HELLP sendromu ve plasenta dekolmanı gibi hastalıkların tedavisinde analjezik seçimi önemli bir sorundur.(68)

Analjezik ilaçlar klinik uygulamalarda tek başlarına ve etkilerini artırmak için kombine olarak kullanılabilir. Analjezik ilaçların seçimi, eşlik eden hastalıkların ve ameliyat sonrası analjezide olduğu gibi çeşitli sistemik ilaçların da uygulandığı durumlarda, klinisyen için önemli bir problem olabilmektedir. Bu durum da klinisyen, etki mekanizması farklı, ilaç alternatiflerini aramak zorundadır.

## **2.9 NONSTEROİDAL ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR**

### **2.9.1 Genel özellikleri**

Bu grupta aspirin nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların prototipi olarak kabul edilir. Yaygın bir kullanım alanı mevcuttur. Kovaleni asetil siklooksijenaz enzimini irreversibl olarak inhibe eder. Bu durum hem santral hem de periferik yoldan prostoglandin oluşumunu inhibe eder. Analjezik etkinin periferik etkiye bağlı ortaya çıktığı düşünülür. Hafif ve orta dereceli ağrılarda analjezik olarak etkilidir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların prostoglandin sentezini engellemelerinden kaynaklanan sayısız santral ve periferik yan etkileri vardır (69).

Santral sinir sisteminde inflamatuvar hücrelerin aktivitesi, enzimlerin salınımı ve serbest oksijen radikallerinin ve diğer mekanizmaların aydınlatılması nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların prostoglandin sentezini inhibe etmesinin dışında başka mekanizmalarla da etki ettiğini göstermektedir ancak bu bilgiler henüz yeterli değildir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar çoğu etkilerini COX enzimini inhibe ederek yaparlar. Bu etkileri neticesinde pek çok kullanım alanı bulmaktadırlar (örneğin

inflamasyon). Ancak pek çok yan etkileri de bu nedenle oluşmaktadır. Prostaglandin E2 inhibisyonu Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların antiinflamatuvar ve analjezik etkilerinde temel rol oynar. Çünkü prostoglandin E2, nosiseptörleri direk aktive ederek veya hücre membranı hasar gördüğünde salınan bradikinin gibi diğer algojenik maddelere hassasiyeti arttırarak etki eder (70).

**2.9.2 Parasetamol:** Fenasetinin aktif metabolitidir. Analjezik ve antipiretik özellikleri aspirine benzerdir. Prostaglandin sentezini engelleyici etkisi santralden ziyade daha çok periferde görülür. Antipiretik ve analjezik etkisini de santral yolla etkileyerek gösterir. Çocuk ve adolesanda antipiretik etkisinden faydalanılır. Sıklıkla hafif ve orta şiddetteki ağrılarda zayıf opioidlerle kombine edilerek kullanılır. Plasentayı geçtiği tesbit edilmiştir. Ancak terapötik dozlarda teratojenite ve malformasyon yaptığına dair kanıt elde edilememiştir (71).

## 2.10 OPIOİD ANALJEZİKLER

### 2.10.1 Opioid Agonistler

Morfin opioid analjeziklerin standart referans ilacıdır. Olağan analjezik etkisini ve yan etkilerini mü reseptörleri üzerinden yapar. Uzun zamandan beri bilinen bir ilaç olmasına rağmen farmakolojisi ve farmakokinetiği hakkındaki bazı detaylar henüz tam olarak açığa kavuşmamıştır. Opioidlerin iyi veya kötü tüm organ ve sistemler üzerine etkileri mevcuttur. Özellikle santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere kardiyovasküler, pulmoner, genitoüriner ve immün sistem direk olarak etkilerler. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan farklı olarak analjezik etkide tavan etkisi mevcuttur. Aynı zamanda doza bağımlı olarak yan etkilerinde meydana gelen artış dezavantaj yaratır (72).

Sistemik opioidler santral sinir sistemini çeşitli yollardan etkilerler. Periferden gelen nosiseptif impulsların doza bağımlı olarak spinal korda girişlerini zorlaştırırlar. Bazal ganglionlar seviyesinde desenden inhibitör sistemi aktive ederler ve limbik sistemde ağrının algılanış şeklini değiştirerek katlanılır hale gelmesini sağlarlar (73).

### 2.10.2 Meperidin

Sentetik fenilpiperidin türevi bir opioid analjeziktir. Morfin ile eş analjezik dozlarda santral sinir sistemine morfine oranla fazla geçtiği için daha az düz kas kontraksiyonu, konstipasyon, üriner retansiyon yapar. İntramüsküler olarak

uygulandığında kalp atım sayısını değiştirmez ancak intravenöz uygulamada sıklıkla taşikardiye neden olur. Doğum esnasında kullanılması kontraksiyon sıklığını ve kontraksiyonların amplitüdünü arttırır ancak postpartum dönemde uterin kasılmaları etkilemez. Morfin veya metadona oranla eş analjezik dozlarda yenidoğanda daha az solunum depresyonu yapar. Meperidinin metaboliti olan normeperidinin prokonvülzan etkisi bulunmaktadır (74).

## **2.11. KETAMİN**

### **2.11.1 Genel Özellikleri**

Kısa süreli cerrahi işlemlerde kullanılan barbitürat olmayan bir anestezi ajandır. Sıklıkla rejyonel anesteziye ilave olarak veya nitrozoksit gibi zayıf anestezi ilaçlarının etkisini arttırmada kullanılır. Kısa etkili olması ve disosiyatif anestezi nedeniyle hastanın anesteziden uyanması da kısa sürede olur. NMDA glutamat reseptörlerinin nonkompetatif inhibitörüdür. Akut ağrıda etkinliğinin olmadığı ancak opioidlerle beraber kullanıldığında sinerjik etki gösterdiği tesbit edilmiştir. Bu sinerjik etkinin monoaminerjik desendan inhibitör sistemin aktive edilmesi, NMDA reseptörlerinin blokajı ve lokal anestezi benzeri etki ile olduğu düşünülmektedir (75).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Deneyler için Cumhuriyet Üniversitesi hayvan etik kurulunun yazılı izni alındıktan sonra, Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya deneysel ve klinik araştırma merkezinden 25-30 gram ağırlığında Balb/c türü 50 adet yetişkin fare temin edildi. Hayvanlar su ve yemin bulunduğu, ısı ve nem oranının sabit ( $22\pm 3$  C ısı ve  $\%60\pm 5$  nem) olduğu, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık periyotların bulunduğu standart laboratuvar şartlarında tutuldu. Bu hayvanlar deneylere başlamadan önce 10'ar adetlik 5 farklı gruba ayrıldı. Tüm deneyler saat 10.00 ve 14.00 arasında yapıldı. Bunun için ketamin  $\%100$ 'lük DMSO(dimetilsülfoksit) da çözüldü. DMSO'nun kuyruk çekme süresini etkilemediği daha önceden yapılmış çalışmalarda belirtilmiştir (76). Biz de deneylere başlamadan önce birkaç fare üzerinde deneyerek bu bulguyu doğruladık. Parasetamol ve meperidin distile suda çözülmüş haldeydi. Çalışmada kullanılan tüm ilaçlar farelere intraperitoneal olarak verildi. İlaç verilmeden önce her bir grup için ölçülen kuyruk çekme süresi (TFL) ortalama 2-3 sn olarak bulundu. Farelerin ilk grubuna intraperitoneal 10, 25, 50, 100 mg/kg meperidin verildikten sonra 5, 20, 40, 60, 90, 120, 180 ve 240. dakikalarda TFL değerlendirmesi yapılarak sonuçlar kaydedildi, ikinci gruba 1.25, 2.5 ve 5 mg/kg ketamin ve üçüncü gruba 2.5, 5 ve 10 mg/kg parasetamol verildikten sonra 20, 40, 60. dakikalarda TFL değerlendirmesi yapılarak elde edilen sonuçlar kaydedildi. Her bir ilacın tek başına % analjezik etkisi aşağıdaki formülden hesaplanarak doz cevap ilişkisinin grafiği çizildi. Ayrıca meperidin (10 mg/kg) ile parasetamol (1.25 mg/kg) kombinasyonunun ve meperidin (10 mg/kg) ile ketamin(2.5 mg/kg) kombinasyonunun TFL ölçümleri yapıldı. Elde edilen bulgulara göre sonuçlar grafiğe geçirildi.

Tüm değerlendirmelerde 10 adetlik fare gruplarındaki, her bir fareye en iki kez ölçüm yapılarak (aradaki fark 0.2 sn'yi geçmedikçe) ortalaması alındı. Meperidin  $\%95$  güvenlik aralığındaki ED50 değeri ve maksimum etki süresi doz cevap eğrisinin lineer kısmının regresyon analizi yoluyla kişiselleştirilmiş Visual Basic programı FlashCalc (Michael H.Ossipov, personel communication) kullanılarak hesaplandı. Ketamin ve parasetamolün tek başına analjezik etkisi (TFL



ölçümünde) gözlenmediğinden ED50 değerleri ve maksimum etki süreleri hesaplanmadı.

### 3.1 Antinosisepsiyon Testi

Antinosisepsiyon radyan ısıtıcılı tail flick cihazıyla (May TF 073 Tail.Flick Unit Commat, Ankara,Türkiye) ölçüldü. Hayvanlara ilaçların uygulanmasını takiben kuyruğun distal üç santimlik kısmına cihazın radyan ısıtıcısı odaklandı. Isıtıcıya maruz kalmış kuyruğun çekme süresi (Tail Flick Latency) tespit edildi. Her hayvana yaklaşık 0,2 saniye farkla iki ölçüm yapıldı. Cihazın yaydığı ışığın infrared yoğunluğu bazal TFL  $2.9 \pm 0.3$  saniye olacak şekilde ayarlandı. Muhtemel doku hasarını önlemek için kuyruğa 8 sn den daha uzun süre ısı verilmedi (maksimum maruz kalma süresi). 8 sn boyunca ısıya yanıt vermeyen hayvanlar çalışmadan çıkarıldı. Ölçüm sonuçlarına göre % analjezik etki aşağıdaki denklemden hesaplandı.

$\% \text{ Analjezik etki} = (\text{ilaç varlığındaki TFL-ilaçsız TFL}) / (\text{ısıya maks. maruziyet süresi- ilaçsız TFL}) \times 100$

### 3.2. İlaçlar

Deneyler için kullanılan ilaçlar; meperidin (Petidin HCL 100mg ampul-Gerot Pharmazeutika Viyana), parasetamol (Perfalgan 10 mg/ml 100 ml Bristol Myers squibb), Ketamin hidroklorur ( 50 mg/ml, Eczacıbaşı).Tüm ilaçlar deneyler için günlük olarak hazırlandı. Meperidin ve parasetamol distile suda çözünmüş formda idi. Ketamin ise %100 lük DMSO da çözdürüldü.

### 3.3 İstatiksel analiz

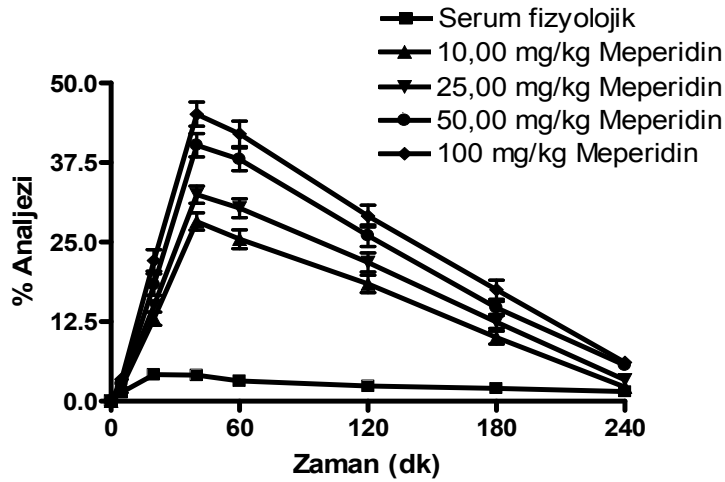
İstatiksel analiz için nonparametrik testler kullanıldı. İki ve ya daha fazla grup için istatiksel önem Kruskal-Wallis testi ( $p < 0.05$ ) ile, bireysel karşılaştırmalar için ise Dunnett multipl testi kullanıldı. İki grubun karşılaştırılmasında, Mann-Whitney U testi ( $p < 0.05$ ) kullanıldı.

## 4.BULGULAR

### 4.1 Meperidin, Ketamin, Parasetamolün % Analjezik Etkisi:

Deneylemin başlangıcında  $EC_{50}$  değerlerini saptamak için; meperidin, ketamin ve parasetamol farelere artan dozlarda intraperitoneal enjekte edildi. Ketamin(1.25-5 mg/kg) ve parasetamol (2.5-10 mg/kg) tail flick ölçümlerinde kullanılan dozlarda analjezik etki oluşturmazken, meperidin doza bağımlı olarak analjezik etki meydana getirdi. Meperidin ED<sub>50</sub> değeri  $18.24 \pm 1.54$  idi.

Meperidin 10, 25, 50, 100 mg/kg dozlarında zamana bağlı % analjezik etkisini saptamak için 5, 20, 40, 60, 90, 120, 180 ve 240. dakikalarda farelerde kuyruk geri çekme sürelerine (Tail flick latency; TFL) bakıldı. Zamana bağlı etki eğrilerine bakıldığında, meperidin % analjezik etkisinin tüm dozlarda 40. dakikada (% 28, % 32, % 40, % 45, sırası ile) maksimuma ulaştığını, 60. dakikadan sonra da kademeli olarak azalıp 240. dakikada başlangıç değerlerine ulaştığını görüldü (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Meperidin zamana bağlı % analjezik etkisi

Ketaminin 1.25, 2.5 ve 5 mg/kg dozlarında zamana bağlı % analjezik etkisini saptamak için farelerde 20, 40 ve 60. dakikalarda TFL ölçümleri yapıldı. İntraperitoneal ketamin 5 mg/kg ve daha aşağı dozlarda TFL ölçümlerinde analjezik etki oluşturmadı (Tablo 1).

Parasetamolün 2.5, 5 ve 10 mg/kg dozlarında zamana bağlı %analjezik

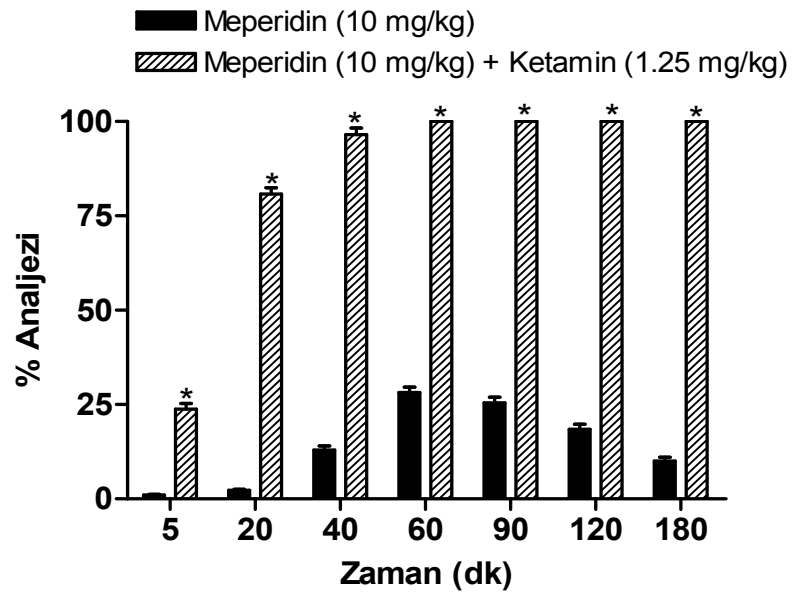
etkisini saptamak için farelerde 20, 40 ve 60. dakikalarda TFL ölçümleri yapıldı. İntraperitoneal parasetamol 10 mg/kg ve daha aşağı dozlarda TFL ölçümlerinde analjezik etki oluşturmadı (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Ketaminin ve parasetamolün TFL ölçümlerinde zamana bağlı % analjezik etkisi.

İlaç	VerilişYolu	Dozu	TFL		
			20. dak	40.dak	60. dak
<b>Ketamin</b>	i.p	1.25 mg/kg	1.9 ± 0.4	2.1 ± 0.2	2.4 ± 0.2
<b>Ketamin</b>	i.p	2.5 mg/kg	2.1 ± 0.2	2.4 ± 0.2	2.6 ± 0.3
<b>Ketamin</b>	i.p	5 mg/kg	2.5 ± 0.3	2.6 ± 0.3	2.8 ± 0.5
<b>Parasetamol</b>	i.p	2.5 mg/kg	2.0 ± 0.3	2.1 ± 0.2	2.4 ± 0.3
<b>Parasetamol</b>	i.p	5 mg/kg	2.1 ± 0.2	2.3 ± 0.2	2.5 ± 0.3
<b>Parasetamol</b>	i.p	10 mg/kg	2.4 ± 0.3	2.6 ± 0.3	2.7 ± 0.4

#### **4.2 Meperidin-Ketamin Kombinasyonunun % Analjezik Etkisi:**

Kombinasyon çalışmalarında, intraperitoneal ketamin (1.25 mg/kg), intraperitoneal meperidinin (10 mg/kg) uygulamasından 20 dakika önce farelere enjekte edildi ve meperidin uygulandıktan 5, 20, 40, 60, 90, 120, 180. dakikalarda farelerde kuyruk geri çekme sürelerine (TFL) bakıldı. Ketamin varlığında meperidinin % analjezik etkisi 5. dakikadan itibaren (% 24), tek başına meperidin uygulamasının (% 1) oluşturduğu analjezik etkiye göre anlamlı şekilde arttı. Bu artış 60. dakikada maksimuma ulaştı (% 100) ve 180 dakika boyunca kombinasyonun maksimum analjezik etkisi devam etti (Şekil4. 2).

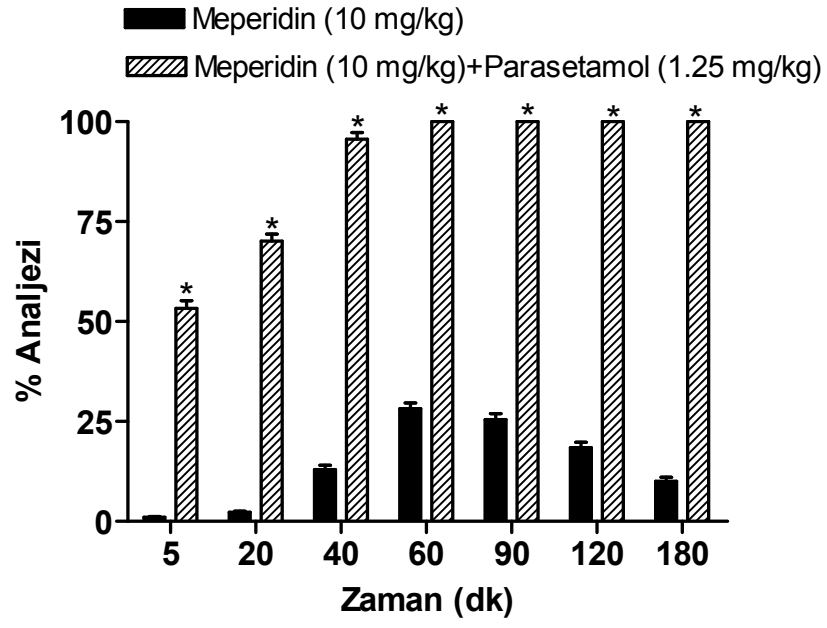


Şekil 4.2. Meperidin-Ketamin Kombinasyonunun zamana bağlı % Analjezik Etkisi

\*Meperidin-Ketamin grubu ile tek başına meperidinin % analjezisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $P < 0,05$ ).

### **4.3 Meperidin-Parasetamol Kombinasyonunun Analjezik Etkisi:**

İntraperitoneal parasetamol (2.5 mg/kg), intraperitoneal meperidinin (10 mg/kg) uygulamasından 20 dakika önce farelere enjekte edildi ve 5, 20, 40, 60, 90, 120, 180. dakikalarda farelerde kuyruk geri çekme sürelerine bakıldı. Parasetamol varlığında meperidinin analjezik etkisi 5. dakikadan itibaren (%53) , tek başına meperidin uygulamasının (%1) oluşturduğu analjezik etkiye göre anlamlı şekilde arttı. Bu artış 60. dakikada maksimuma ulaştı(%100) ve 180 dakika boyunca meperidin-parasetamol kombinasyonunun maksimum analjezik etki devam etti (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Meperidin-parasetamol kombinasyonunun zamana bağlı % analjezik etkisi

\* Meperidin-Parasetamol ile tek başına meperidinin % analjezik etkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $P < 0,05$ ).



## 5.TARTIŞMA

Gebelikte veya doğum esnasında ağrının giderilmesi günümüzde popülerliğini kaybetmeyen bir konudur. Gerek gebelik sırasında gerekse doğum esnasında kullanılacak analjezik ilaçların embriyotoksik ve fetotoksik etki potansiyelinin az olması, doğumun seyrini etkilemeyip doğum sonrası dönemde fetusta istenmeyen etkilere neden olmaması gerekir. Bu amaçla halen farmakolojik olmayan yöntemler de kullanılmasına rağmen günümüzde yeni birtakım ilaçlara veya ilaç kombinasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Doğum sırasında analjezi, çoğunlukla narkotik olan analjezik ilaçlar ve epidural anestezi ile sağlanmaktadır. Bu konuda doğumu ve fetüsü ve yenidoğanı en az etkileyen ve etkisi iyi kontrol edilebilen analjezik ilaç uygulamalarına ihtiyaç vardır. Doğum sonrası dönemde anneye daha çok sezaryen sonrası olmak üzere analjezik ilaç tedavisi verilmektedir. Bu tedavilerde emziren annelerde yenidoğanı en az etkileyen analjezik ilaç seçilmesi gerekmektedir. Doğum hekimliğinde gebeliğe özgü ama sistemik bulguları olan preeklampsi, HELLP sendromu ve plasenta dekolmanı gibi hastalıkların tedavisinde analjezik ilaç seçimi önemli bir sorundur.

Jinekolojik organlardan da kaynaklanan birçok ağrı mevcuttur. Kadınlar yaşamlarının farklı dönemlerinde sıklıkla bu ağrılara maruz kalmaktadırlar. Kadınların maruz kaldığı ağrılar sıralandığında pelvik kaviteden ve perineden kaynaklanan ağrılar ilk sırada yer alır. Kronik pelvik ağrı prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalarda %12-20 arasında olduğu ve kadınların en az % 33'ünün hayatlarının belli bir döneminde pelvik ağrıya maruz kaldıkları bildirilmiştir (77). Bu kadınların büyük çoğunluğu ileri merkezlere refere edilmiş ve istatistiklere göre % 44 oranda laparaskopi yapılmıştır (78). Ağrı kliniklerindeki değerlendirmelerde ağrı nedeniyle refere edilen kadınların % 30'unun histerektomize olduğu, bunların % 12' sinin pelvik ağrı nedeniyle histerektomi geçirdiği belirtilmiştir. Akut jinekolojik ağrı sendromları denen grupta ektopik gebelik , abortus, myom dejenerasyonu, endometrit, sistit, farklı mikrobiyolojik ajanlardan dolayı oluşan tuboovaryan abseler, douglas abseleri nedeniyle şiddetli ağrıların olduğu bilinmektedir. Pelvis içerisindeki kaslar, eklemler, uterusu ve overleri tutan bağlar, pelvisi döşeyen periton ve perineal yapılardan kaynaklanan ağrılar da görülmektedir. Ayrıca batın içinde jinekolojik hadiselerden dolayı yapılan

operasyonlardan sonra da ağrıyı önlemek gerekmektedir. Pelvisten köken alan ağrıları kısaca ayrı ayrı değerlendirmek gerekirse şu şekilde kategorize etmek uygun olacaktır.

**Ovaryan hastalıklar:** Burada ağrı daha çok dokuların gerilmesi, kanama ve over pedikülünün kendi etrafında dönmesi ve dolaşımının bozulması ağrıya neden olmaktadır. Korpus luteum kistlerinin distansiyonu, peritoneal gerilime neden olmakta ve kistin rüptürü ile birlikte oluşan hemorajik epizod sırasında kanama olmaktadır. Bazen bu olay çok ağrılı olmaktadır. Diğer bir durum ise kist rüptürü ile beraber açılan ovaryan bazı büyük damarların açılması ile birlikte batın içine kanama ve hemoperitoneum oluşmasıdır.

Kistlerin kendi sapı etrafında dönmesi, bazı ovaryan kistler vasküler yatak etrafında dönerek çeşitli derecelerde ağrıya neden olmaktadır. Bu tür ağrılar keskin vasıflı olup iliyak fosaysa yayılır. Bulantı ve peritoneal irritasyon bulguları ortaya çıkabilir.

**Siklik pelvik ağrı:** Bu ağrı primer ve sekonder dismenoreyi içerir ve genellikle menstruel sikluslar ile birlikte dir. Primer amenore pelvik bir patoloji olmadan menstruel ağrının olmasıdır. Dikkatli bir anamnez ile tanı konabilir. Menstruasyon gören kadınların %50' den fazlasında primer amenore mevcuttur. Primer amenore sıklıkla menstruel siklusların başlamasından sonraki ilk ve ikinci yılda ortaya çıkar. Ağrı suprapubik bölge ile birlikte kalça ve lumbosakral alana yayılır. Bulantı kusma daire gibi visseral semptomları olur. Başlangıcı menstruasyondan hemen önceki veya hemen sonraki dönem ile bundan 48-72 saat sonrasındır. Ağrı pelvik afferentler yoluyla torakolomber spinal segmentlere yayılır. Bu tür ağrıların myometriyum kontraksiyonu sonrası artan intrauterin basınç ve hipoksi oluşumu, prostoglandin ve lökotrienlerin pelvik afferent sinirlerde hassasiyet oluşturması yada pelvisteki sinir reseptivitesinin değişmesi ile birlikte olduğu düşünülür (79).

**Ovaryan remnant sendromu:** bu sendrom total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomis sonrası az miktarda kalan artık ovaryan dokunun ağrı semptomları ile beraber görülmesidir. Ağrı genelde siklik olup ameliyat sonrası anormal hormonal değerlerin bulunması ile ortaya çıkar. Muayenede pelvik yan duvarda yumuşak kitle palpe edilir. Hastaların follikül stimulan hormon seviyesi kalan bu dokudan dolayı yükselmez. Ultrasonla veya klomifen sitrat ile overin

uyarılması ile kitlenin ovaryan kaynaklı olduğu doğrulanır (80). Laparoskopik yoldan veya laparotomi ile dokunun çıkarılması tedavi edilmesini sağlar.

Uterin hastalıklar, kronik ağrı ve sekonder amenorenin diğer majör sebeplerinden birisidir. Primer dismenorede sonra endometriozis kadınlarda en sık görülen ağrı nedenidir. Tüm kadın popülasyonu içerisinde yaklaşık %1-2 oranda bulunmaktadır. İnfertil popülasyonda ise insidansı %15'lere kadar yükselmektedir.. Diğer bir önemli nokta ise kronik pelvik ağrı nedeni ile laparaskopi yapılan hastalarda % 28-74 oranında endometriozise rastlanılmış olmasıdır (81). Endometrial implantlar batin içerisindeki diğer organları da etkileyerek ağrıya neden olabilirler. Endometriozise bağlı pelvik ağrı menstruel siklusun herhangi bir döneminde olabilir. Cinsel ilişki miksiyon, defekasyon ile birlikte de görülebilir. Tanı hikaye esas alınarak yapılan laparaskopi esnasında biyopsi alınması ile konur.

Ektopik gebelikteki esas problem kanamadır. Ağrı bu kanamadan dolayı peritoneal gerilme ve irritasyondan olur. Ultrasonografi ile hızlıca tanı konulup laparaskopi ile doğrulanır. Önceleri tubayı koruma kaygısı izlenmiyordu ancak günümüzde ektopik gebeliğin alınmasından sonra yeterli hemostaz sağlanırsa tuba bırakılabilmektedir (82).

Akut veya kronik bir enfeksiyonla oluşan salpingooforit kronik pelvik ağrıya neden olabilmektedir. Geçmişte rekürrent akut enfeksiyonlara sık rastlanmakla birlikte günümüzde geniş spektrumlu antibiyotiklerin çıkması ile birlikte sorun olmaktan çıkmıştır. Kasık ağrısı ve gerginlik, servikal hareketler ile oluşan hassasiyet,ve adneksiyel hassasiyet kriterlerinden en az üçte ikisinin olması ve bunlara ilave olarak 38 dereceyi aşan ateş , lökositoz, pelvik kitle ile birlikte kuldosentez sıvısında beyaz küre veya bakteri görülmesi tanıyı koydurur

Pelvik konjesyon, overlerin ve fallop tüpü pedikülü altındaki arter ve venlerin konjesyonuna bağlı oluşan hastalıktır. Klinik olarak karın ve sırt ağrısı dismenore, disparanü ve menoraji ile karakterizedir. Ağrı pelvik bölgede olup menstruel peryotlar esnasında şiddetlenir. Anksiyete, kronik yorgunluk, meme hassasiyeti ve irritabl barsak sendromu semptomları olur. Muanenede over ve uterus, ligamentum latum ve özellikle uterosakral ligamanlar hassastır. Sıklıkla polikistik overlerle birlikte (83).

Görüldüğü gibi iç ve dış genital organlar ve kas iskelet sistemi de dahil olmak üzere jinekolojiyi ilgilendiren çok sayıda ağrılı hastalık mevcuttur. Ağrıya neden

olan hastalıklara temel yaklaşımda ana neden her zaman göz önünde bulundurulmakla birlikte ağrının dindirilmesi ve konforlu bir yaşam için alternatif tedavi yaklaşımlarına da ihtiyaç vardır Hayvanlarda yapılan ağrı çalışmaları infantlardakilerle büyük oranda benzerlik gösterir. Yetişkin insanlar ağrıyı doğrudan tarifleyebilir. Hasta kontrollü analjezik yöntemlerle ağrıya müdahale edebilir Ancak infantlarda ve hayvanlarda böyle bir durum sözkonusu değildir. İnsanlarda da ağrı ile ilgili çalışmalar yapılabilmektedir. Ancak insanlar üzerinde yapılan çalışmaların insanlara zarar vermeden yapılma zorunluluğunun olması bu çalışmaların kısıtlanmasına neden olmaktadır. Buradan yola çıkarak ağrı çalışmalarını genişletmek amacıyla hayvan modellerinden ve çeşitli cihazlardan yararlanılmaktadır. Tail flick ağrı ölçme cihazı bu amaçla geliştirilmiş bir cihazdır. Hayvanların ağrıya yanıtları ; ağrıyan bölgeyi koruma, çekme, ses çıkararak ağrıyan yeri yalama kaşınma, hareketsiz kalma, tüylerini dikleştirme yada hipersalivasyon şeklindedir.

Bizim araştırmamızda tail flick ağrı ölçme cihazı ile sıçan ağrı modeli uygulandı. Literatüre bakıldığında tail flick ağrı ölçme cihazı ile yapılan çalışmaların sayısının 3500'ü aştığı görülmektedir Bu ağrı modelinde yoğunluğu(intensitesi ) ayarlanabilen radyan ısı kaynağı ile farelerin kuyruğuna radyan ısı odaklanıp bir ağrılı uyaran verilmekte, ardından hayvanın ilaçla ve ilaçsız periyotlarda kuyruk çekme sürelerine bakılmaktadır (84).

Meperidin opioid türevi bir analjezik olup morfinle eş analjezik dozlarda yan etkilerinin az olması, özellikle yenidoğanda morfine oranla daha az solunum depresyonu yapması nedeniyle obstetrik ve cerrahi uygulamalarda tercih edilir. Meperidin'in santral sinir sistemine daha fazla geçtiğinden morfine kıyasla daha az düz kas kasılması, konstipasyon ve üriner retansiyona sebep olduğu düşünülmektedir (85). Analjezik etkinliğinin yanı sıra aynı oranda antikolinergik, serotonerjik ve noradrenergik etkileri de gösterilmiştir (86). Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, ilk trimester esnasında opioid agonisti veya agonist-antagonistlerine maruz kalan gebelerde, spesifik teratojenik etki ve majör veya minör malformasyon oranında değişiklik izlenmemiştir Benzeri çalışmaların da aynı sonuçlar vermesinden dolayı FDA tarafından risk kategorisi B olarak tanımlanmıştır. Tüm opioidlerde olduğu gibi terme yakın zamanda yüksek dozda ve uzun süre kullanılması yenidoğanda yoksunluk sendromuna neden olur (87). Emziren annelerde morfine eş analjezik

dozda meperidin kullanımının yenidoğan hareketlerinde anlamlı olarak daha fazla azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Terapötik indeksinin dar olması ve uzun süren tedavilerde buna bağlı oluşan toksik metabolitin vucutta birikmesi kullanımını kısıtlar (88). Düşük dozda, etkili ve uzun süreli kullanımı için diğer analjeziklerle kombine edilmesinde fayda vardır.

Parasetamol, prostoglandin sentezini engelleyen nonsteroid antiinflamatuvar ilaç(NSAİİ) olup uzun yıllar kullanımından sonra gebelikte terapötik dozlarda anomali veya teratojenite yapmadığı gösterilen bir ilaçtır. Plasentayı geçtiği tesbit edilmiştir (89). Analjezik etkinlikte santral etkinin COX-1 enzimini kuvvetli olarak inhibe etmesi şeklinde olduğu bilinmektedir. Antipiretik ve analjezik etkisini de santral yolla gösterir. Çocuk ve adolesanda antipiretik etkisinden faydalanılır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, COX-2 yolağıyla üretilen prostoglandinlerin fertilizasyon ovulasyon ve implantasyon gibi gebeliğin erken döneminde önemli rol oynadığını göstermektedir. COX-2 aktivitesi aynı zamanda doğumun başlamasında da önemlidir. Parasetamol ve diğer NSAİİ'lar nonselektif şekilde COX-2 yi inhibe ederek bu süreci etkilemektedirler (90). Aynı zamanda parasetamolün jinekolojik açıdan kullanımının ovaryan kanser riskini azalttığını iddia eden az sayıda çalışma da mevcuttur (91). Diğer NSAİİ'ların konsepsiyon sonrası abortus oranlarını anlamlı miktarda arttırmalarına karşılık parasetamolde böyle bir risk artışı tesbit edilmemiştir(92). Parenteral formunda üretilmesiyle postoperatif veya postpartum dönemde ağrıya hızlı müdahale edilmesini mümkün kılmıştır. Anomali veya teratojeniteye neden olmaması ve uzun süreden beri kullanımda olması, gebelikte ve postpartum dönemde analjezik olarak kullanımında önemli bir yer edinmesini sağlamıştır.

Ketamin, anesteziye kullanılan fensiklidin türevi bir ilaçtır. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin antagonistidir. NMDA reseptörlerinin opioid toleransına da neden olduğu belirtilmiştir (93). Bu yönüyle opioidlerle beraber kullanılmasının toleransı engelleyebileceği düşüncesi iddialı bir yaklaşımdır. Son 10 yılda subhipnotik, anestezi yapmayan dozlarda akut, kronik ve kanser ağrıları ve postoperatif analjezik etkinliği bariz olarak gösterilmiştir. Bu dozlarda opioid türevleriyle yapılan kombinasyonlarının kronik ağrılarda epey etkili olduğu görülmüş ve opioid toleransını engellediği öne sürülmüştür.(94) Europe Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) 2002 olağan raporunda hayvan

çalışmalarında ketaminin teratojenik etkisinin tesbit edilemediği belirtilmiştir. Gebeliğinde anestezi olarak ketamin kullanılmış hastalarda gerek anne gerekse fetuse ait istenmeyen etkiye rastlanılmamıştır (95). Ketaminin kronik subkutan infüzyonu postherpetik nevraljide etkili olduğu belirtilmiştir. Plasebo kontrollü bir çalışmada ketaminin aralıklı infüzyonunun postherpetik nevralji, travma, amputasyon, medulla spinalis yaralanması fibromiyalji, cerrahi ve birçok deneysel ağrı modelinde ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (96). Opioidlerle yapılan tedavilerde düşük dozda adjuvan ketamin kullanılmasının analjezik etkiyi artırarak yan etkilere de tolerabiliteyi arttırdığı rapor edilmiştir (97). Bu gelişmeler, opioidlerle kombinasyonda ketamine ayrıca özellik kazandırmaktadır.

Tail flick cihazı ile yapılan bu çalışmalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların, opioid agonistlerinin ve bazı anestezi ajanların antinosisepsif(dolayısıyla analjezik) etkilerinin sık olarak irdelendiği görülür. Aynı zamanda klinik kullanıma girmemiş deneysel aşamadaki bazı ilaçların, hormonların ve analjezik etkisi düşünülen bazı bitki ekstrelerinin de antinosisepsif etkilerinin denendiği görülür. Bu çalışmalar toplu olarak gözden geçirildiğinde çalışmamıza konu edilen opioid ve/veya meperidin ile yapılan yayınları kapsayan 40 tane, parasetamol ile yapılmış 13 tane ve ketaminle ilgili 44 tane yayına rastlanmıştır.

Günümüzde meperidin ile yapılan tail flick çalışmalarında oral yoldan verilen meperidinin, kannabinoidlerle kombinasyonunun da antinosisepsiyonu artırarak ileri derecede additif etkileşim yaptığı görülmüştür. Bu etkinin mü( $\mu$ ) ve delta ( $\delta$ ) reseptörlerini etkileyerek ağrı yolları üzerinden, ağrı algılamasını azaltarak yaptığı gösterilmiştir(158). Opioid agonistlerine bağlı oluşan toleransta NMDA reseptörlerinin analjezik etkinlik, ilaç toleransı ve ilaç bağımlılığında rol oynadığı bilinmektedir. Opioid benzeri etkileri olan ve klinikte antitüssif olarak kullanılan dekstrometorfanın opioidlerin düşük dozlarıyla kombinasyonunda tail flick ölçümlerinde antinosisepsif aktiviteyi arttırdığı anlaşılmıştır(160).

Bizim çalışmamızda da NMDA reseptörü antagonisti olan ketamin ile opioid agonisti meperidinin kombinasyonunun da antinosisepsif aktiviteyi bariz olarak arttırdığı tesbit edildi. Yakın tarihli yapılan çalışmalarda opioid duyarlılığında cinsiyetler arasında farklılık olduğu görülmüştür. Örneğin bir çalışmada düşük dozda opioid reseptör antagonisti naltreksonla beraber morfin uygulanmasının dişi ratlarda antinosisepsiyonu arttırdığı ancak erkekleri etkilemediği anlaşılmıştır. Aynı şekilde

düşük dozlarda uygulanan morfinin erkek ratlara göre, dişi ratlarda şiddetli hiperaljezi yaptığı görülmüştür (98). Bu bilgilerden, opioid etkisi yönünden dişi seks karakterinin erkeklerden daha hassas olduğu anlaşılır.

Orta dereceli ve şiddetli kronik ağrılarının tedavisinde uzun süreden beridir bilinen parsiyel opioid agonisti olan buprenorfinin diğer opioidlerle kombinasyonu ile ilgili tail flick çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda buprenorfinin mü( $\mu$ ) reseptörlerine ileri derecede affinite göstermesi, parsiyel agonizm ve reseptörden ayrılmaması özelliğinin kendine has olduğu belirtilmiştir. Bahsedilen özelliğinin diğer opioid agonist veya antagonistleri ile etkileşim yaptığı üzerinde durulmuştur.

Opioid agonistleri arasındaki etkileşim kronik ağrılarının tedavisinde önemlidir.(99). Buprenorfininin diğer opioidler veya morfinle analjezik dozlarda intraperitoneal yoldan uygulanmasının aditif veya süperaditif etkileşime neden olduğu tesbit edilmiştir. Morfin-buprenorfin kombinasyonunun tail flick uygulamalarında antinosisepsif etkide artışa yol açtığı ortaya çıkmıştır(100).

Opioid reseptörlerinin aktive edilmesi G proteini ve voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının yoluyla adenil siklazı inhibe eder. Buna bağlı olarak ortamdaki kalsiyum miktarı azalır ve nörotransmitter salınımı olmaz. Sonuçta ağrı algılanmasında azalma meydana gelir.(101). Ağrı algılanmasında ortamdaki kalsiyumun da rol oynaması, ağrı tedavisinde kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı fikrini doğurmuştur. Bu fikirden yola çıkılarak yapılan tail flick ağrı çalışmasında adrenal glandı çıkarılmış ratlarda düşük dozda intraperitoneal yoldan kullanılan nifedipinin morfinin yaptığı antinosisepsiyonu arttırıcı etki yaptığı doğrulanmıştır.(102)

Ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar(NSAİİ), antipiretik analjezik ve antiinflamatuvar etki gösterirler. Analjezik etki COX-1,COX-2 enzimlerinin inhibisyonu, prostoglandin ve diğer güçlü inflamatuvar mediatörlerin sentezinde azalma ile sonuçlanır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar(NSAİİ) tavan etkilerinden dolayı hafif ve orta şiddetteki ağrılarda kullanılırlar. Tavan etkiden dolayı şiddetli ağrılarda kullanımları kısıtlanmıştır(103). Ağrı tedavisinde opioidlerle yapılan çeşitli kombinasyonları sık olarak kullanılmaktadır.

Yarısentetik bir opioid agonisti olan hidrokodon ve NSAİİ ilaç kombinasyonu kullanılarak yapılan bir tail flick çalışmasında sabit dozda subkutan olarak verilen hidrokodon ile artan dozlarda subkutan uygulanan NSAİİ ilaçların kombine

edilmesiyle tek başına %13 analjezik etki gösteren hidrokodonun, hem ibuprofen hemde naproksenle oldukça önemli analjezik cevaplar elde edildiği görülmüştür(104).

Bizim çalışmamızda da meperidin ve parasetamol ile elde edilen değerler bu çalışma ile paralellik göstermektedir. Bunun dışında farklı ilaç grupları arasında sinerjik etkileri gözlemek amacıyla da bazı ilaçların kombinasyonlarının uygulaması yapılmıştır. Ancak literatürde tail flick çalışmalarında kombinasyon halinde ilaç uygulamalarına sık rastlanmamaktadır.

Diğer bir ilaç grubu olan ve henüz klinik kullanıma girmeyen kannabinoidlerin de antinosisepsiyona neden olduğu ve dolayısıyla analjezik etkilerinin varlığı bilinmektedir. Farelerde D9-tetrahydrocannabinol ve esrarın diğer psikoaktif ögeleri verilince hareket kısıtlanması, antinosisepsiyon, hipotermi ve katalepsiye andıran kannabimimetik etki profili oluşur (105). Bu etkilerin CB-1 ve CB-2 reseptörleri üzerinden olduğu bilinmektedir. CB-1 reseptörünün asıl olarak spinal, supraspinal alanlar ve periferde antinosisepsif etkide bulunduğu gösterilmiştir. Rostral ventromedial medullaya direkt mikroinfüzyonunu ratlarda tail flick latency(kuyruk çekme süresini) uzattığı görülmüştür (106).

Kannabinomimetik etkilerin daha çok santralde oluşan etkiyle meydana geldiği saptanmakla beraber periferik dokularda da antinosisepsif etkiye katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Bu periferik kannabinoid etkinin ağrı modülasyonunda yer aldığı da gözlemlenmiştir.(107). Kannabinoidlerin morfin benzeri opioidler ile kombinasyonlarını da literatürde görmek mümkündür. Böyle bir tail flick çalışmasında sentetik bir kannabinoid derivesi olan dronabinol'un morfinin antinosisepsif etkisini oldukça potansiyalize ettiği görülmüş ve kronik ağrılı durumlarda bu kombinasyonun faydalı olabileceği vurgulanmıştır(108).

Tail flick çalışmaları sırasında sistemik verilen kannabinoidlerin kannabinoid reseptörlerini uyararak antinosisepsiyon meydana getirmesinin yanı sıra beyinde endojen D2-dopamin reseptörlerini uyararak dopamin salınımına da neden olduğu belirlenmiştir (109). Kannabinoidlerin prototipi olarak kabul edilen anandamid ile çapraz tolerans geliştiği rapor edilmiştir. Tail flick ölçümünde antinosisepsif etki meydana geldiği görülmüştür Bu ilacın tekrarlayan dozlarının üç gün sonunda farelere toleransa yol açtığı belirtilmektedir (110).

Günümüzde kannabinoid agonistlerinin analjezik etkinliklerine net olarak



açıklık getirmek için gerek tail flick gerekse diğer bazı muhtelif çalışmalar devam etmektedir. Bu haliyle kannabinoid agonistlerinin gelecek dönemler için gerek tek başına gerekse kombinasyonlarda kullanılmak üzere analjezi alanında güçlü adaylar olduğu düşünülmektedir.

Antidepresan olarak yaygın kullanılan bazı ilaçların, NSAİİ'lar ve opioidlerle tedavi edilemeyen nöropatik ağrı gibi konvansiyonel ilaçlarla tedavisi güç durumlarda etkili oldukları bildirilmiştir. Amitriptilin gibi trisiklik antidepresanların nöropatik ağrıyı giderdiğine dair güçlü bulgular mevcuttur. Ancak yan etkilerinden dolayı hasta uyumunun zor olduğu bilinmektedir (111). Nöropati tedavisinde kullanılması amacıyla amitriptilin, duloksetin ve mirtazapin ve selektif serotonin reuptake inhibitörü olan sitalopram farelerde yapılan deneysel ağrı modellerinde karşılaştırılmışlardır. Tail flick testinde bu ilaçların hiçbirinde kuyruk çekme süresinde değişiklik saptanmamıştır. Ancak benzeri bir test olan hot-plate testinde duloksetin ve mirtazapinin anlamlı derecede TFL süresini geciktirdiği ve amitriptilin ve sitalopramın etkisiz kaldığı görülmüştür (112)

Diyabetik nöropati diyabetin uzun dönem komplikasyonlarından biridir. Nöropatiye bağlı oluşan ağrılar ciddi medikal problemlerdir. Bir çalışmada yarısentetik bir opioid agonisti olan oksikodon diyabetik ve diyabetik olmayan ratlara subkutan olarak uygulanmış ve tail flick testi ile antinosisepsif etkisi izlenmiştir. Doza bağlı olarak diyabetik ratlarda diyabetik olmayanlara göre anlamlı şekilde antinosisepsif etkinin arttığı ve kuyruk çekme süresinin uzadığı(TFL) gösterilmiştir. Benzer dozlarda, oksikodonun morfine göre diyabetik hiperaljezide antinosisepsif etkisinin bariz üstün olduğu tesbit edilmiştir (113).

Bazı hormon veya mediatörlerin de analjezik etkilerinin olduğu bilinmektedir..Vucuttaki kalsiyum dengesinden sorumlu olan kalsitonin hormonu paratiroid glandından salgınır. Paget hastalığı gibi osteoartiküler hastalıklarda kullanıma girmesi ile analjezik etkisi fark edilmiştir. Ardından bu analjezik etki deney hayvanlarında gösterilmiştir (114). İlaç spinal yoldan verildiğinde nosisepsif transmisyonu engellediği ve endojen opioid salınımına neden olduğu fark edilmiştir. İlacın periferik yollardan verilmesi sırasında bir etki gözlenmemiştir. Bu durum ilacın santral etkili olduğunu gösterir. Aynı zamanda opioid antagonistlerinin ilacın antinosisepsif etkisini önlemesi de ilacın opioidlere benzer bir mekanizma ile etkinlik gösterdiğine işarettir.(115) Bir diğer nokta da kalsitonin ile oluşan antinosisepsiyona

ilacın tekrarlayan dozlarında tolerans gelişmemesidir. Bilindiği gibi opioid agonistlerinin tekrarlayan dozlarında ilaca tolerans gelişmektedir. Bu durum klinik uygulamalar sırasında dezavantaj oluşturmaktadır. Bazı otörler tarafından kalsitonine tolerans gelişmediğine dair çalışmalar da bildirilmiştir (116).

Yeni bir takım moleküller ile yapılan multimodal ağrıyı önleme yaklaşımları da ilgi çekicidir. Bunlardan henüz keşfedilen bifalin, opioid reseptörlerinden oldukça kuvvetli bağlanan bir tetrapeptittir (117). Ratlara intratekal olarak uygulandığında uzun süreli analjezik etki meydana getirir. Bu konuda tail flick ile yapılan çalışmada bifalinin substans P antagonisti([D-Pro2, D-Trp7,9]substanceP) ile kombine edilerek verilmesi ise tek başına yaptığı etkiye oranla oldukça etkili bir antinosisepsif cevap olarak ölçülmüştür (118). Taşikinin reseptörlerinin uyarılmasının da opioid etkisine karşıt etki yaptığı bulunmuştur. B kasomorfin benzeri hibrit peptitlerin ve substans P'nin intratekal olarak ratlara verilmesinden sonra tail flick testine benzer bir test olan hot plate testinde antinosisepsif etki elde edilmiştir.

Bazı bitki kökenli ekstrelerin de antinosisepsif dolayısıyla analjezik etkilerinin olduğu literatürde göze çarpmaktadır. Örneğin Tayland'da halk arasında ağrı kesici özelliği bilinen bir bitki olan mitrajina spesiosa ile ilgili yapılan araştırmalarda opioid benzeri etkisinin olduğu ve kullanımından sonra stimulan etki geliştiği, ağır ve zor koşullara toleransı arttırdığı izlenmiştir. Ek olarak morfin bağımlılığının tedavisinde ve diarede oral yoldan kullanılmaktadır (119). Bu bitkiden elde edilen mitrajininin mekanik termal ve zararlı uyarıların yaptığı etkiye karşı tail-flick testlerinde antinosisepsif etki elde edildiği ancak bu etkinin morfine oranla daha zayıf olduğu tesbit edilmiştir. Bu bitkiden elde edilen 7-hidroksimitrajininin doza bağlı olarak antinosisepsif etkisinin olduğu anlaşılmıştır. Bu maddenin yapısal özelliğinin opioidlerden farklı olduğu ve özellikle oral uygulama sonrası kuvvetli antinosisepsif etki yaptığı izlenmiştir (120). Bir diğer örnek ise iranda yetişen 'zataria multiflora' isimli bitkiden elde edilen hidroalkolik ekstrenin de tail flick ölçümlerinde antinosisepsif etkisinin olduğu, kısa bir rapor olarak literatüre girmiştir (121).

Alfa 2 reseptör agonistlerinin de antinosisepsif etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Bunlardan en iyi bilineni klonidin, esas olarak arteriyel hipertansiyonda kullanılır. Bu özelliğinin yanı sıra antinosisepsif ve sedatif etkisi vardır. Sedatif etkinin henüz klinik kullanımda yeri yoktur. Antinosisepsif etkisinden dolayı ağrı tedavisinde

kullanılabilecek gibi görünmektedir (122). Antihipertansif, sedatif ve antinosisepsif etkilerin tümü muhtemelen aynı mekanizma ile olmaktadır, çünkü alfa reseptör antagonistleri ile bu etkiler tamamen döndürülebilmektedirler. Analjezik etki intratekal, epidural, intravenöz ve oral yoldan verildiğinde kanıtlanmıştır (123). NO-cGMP yolağının kemirgenlerde yapılan ağrı çalışmalarında, sistemik antinosisepsif etkide önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca bu etkinin opioid reseptörleriyle ilgisi olmadığı bilinmektedir (124).

Ağrının spinal ve supraspinal seviyelerde alfa adrenoreseptörleri, seratonin subtipi reseptörleri(5-HT 1,2,3) nikotinik ve muskarinik gibi birçok reseptör ile modüle edildiği güncel bilgilerdendir. Nikotinik ve muskarinik agonistler gibi kolinerjik ilaçların sistemik veya intratekal olarak verildiklerinde antinosisepsiyonu indüklediği bazı çalışmalarda belirtilmektedir (125). Ancak atropinle yapılmış bazı çalışmaların yukarıda belirtilen etkiye zıt ekisinin olduğu yani nosisepsif etkiyi ve dolayısıyla hiperaljeziye neden olduğu rapor edilmiştir (126). Hatta intraperitoneal yada intratekal verilen NSAİİ' lar ile yapılan sistemik antinosisepsif etkinin atropin verilerek engellendiği ortaya çıkmıştır. Bu durum NSAİİ' ların aynı zamanda muskarinik reseptörler üzerinden antinosisepsiyona neden olduğu fikrini de akla getirir.

Diğer bir ilginç çalışma ise deney hayvanlarına sigara dumanı solutularak nikotine maruz kalmaları yoluyla yapılmıştır. Sigara dumanına maruz kalan hayvanlarda 24 saati kapsayan ve tail flick ile ölçülebilen bir antinosisepsif etki(ağrı azalması) meydana gelmiştir. Ağrının azalması, sigaraya bağımlılık açısından antinosisepsif etkinin pozitif bir katkısı olarak açıklanabilir. Ancak bu işlemin 4 hafta aralıklı tekrarlanması sonucunda nöronal etkileşime bağlı olarak tolerans görülmüştür. Nikotinik reseptör antagonisti mekamilamin ile de nikotinin yaptığı analjezi engellenmiştir (127).

Son yıllarda bazı anesteziğin de analjezik etkinlikleri saptanmış ve yapılan hayvan çalışmalarında bu özellik doğrulanmıştır. Bunlardan ketamin, anestezide kullanılan fensiklidin türevi bir ilaçtır. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin antagonistidir (128). Ketamin ile aynı özelliği gösteren ve deneysel aşamada olan bir ilaç olan ACEA-1328' in sistemik uygulanma sonrası, tail flick uygulamalarında süreyi bariz olarak uzattığı kaydedilmiştir.(129) Tail flick ile yapılan bir çalışmada intratekal olarak verilen NMDA reseptör blokajının nosisepsif eşiği arttırdığı ve artan

dozlarla da analjezik etkinliğinin uzun süre devam ettiği ölçülmüştür. Ayrıca opioidlerle yapılan tedavilerde düşük dozda adjuvan ketamin kullanılmasının analjezik etkiyi arttırarak yan etkilere de tolerabiliteyi arttırdığı rapor edilmiştir (130)

Genelde bu çalışma prensibi ile Kuzey Amerika ve Avrupa'da yapılan çalışmalar ile ağrı tedavisinde güncel olan opioid, NSAİİ, kannabinoidler, hormonlar( kalsitonin, progesteron, östrojen) yeni geliştirilen birtakım moleküller ve moleküler düzeydeki reseptör ve peptitler, MgSO<sub>4</sub>, laktoferrin, vazoaktif intestinal peptit ile ilgili çalışmalar ve daha az oranda da kombinasyon çalışmalarını içermektedir. Biz de çalışmamızda meperidin-parasetamol, ve meperidin-ketamin kombinasyonlarının etkinliklerini değerlendirdik. Ortadoğu, Asya ve Uzak Doğu' da yapılan çalışmaların da bu yönü bulunmamakla beraber fitoterapide kullanılan bazı bitki ekstratlarının, aralıklı yapılan egzersiz ve akupunkturun, bazı gıda maddelerinin de (ör:bal) sık kullanılarak çalışma yapıldığı görülür. Ülkemizden de hatırı sayılacak miktarda araştırmanın yapıldığı dikkate değerdir.

Özetlemek gerekirse deney hayvanlarında tail flick ağrı ölçme cihazının 1941' de D'Amour ve Smith.adlı araştırmacılar tarafından tanımlanmasından beri günümüze kadar geçen süreç içerisinde, bu sistemin mantığı kullanılarak yapılan 3500' ü aşkın çalışmaya literatürde rastlanmaktadır. Bu miktarda çalışmanın yapılması, çalışma mantığının bilimsel çevrelerde kabul gördüğünü gösteren en güçlü delildir. Ayrıca bu yöntemle önceden üzerinde çalışılmış birçok ilacın günümüzde klinik kullanımda olması, ağrıya yaklaşım, yeni analjeziklerin keşfi ve analjezik kombinasyonlarının etkilerinin değerlendirilmesi yönünden geçerli bir yöntem olduğunu ve bu yöntemin daha uzun süre ağrı ile ilgili araştırmalarda güncelliğini koruyacağını gösterir.

Biz bu çalışmada meperidin, parasetamol ve ketaminin farelerde tek tek ve kombinasyonlar halinde düşük dozlarda antinosiseptif etkilerini değerlendirdik Meperidinde tek başına doza-bağımlı antinosiseptif etki oluşturdu. Parasetamol ve ketaminin düşük dozlarda tek başına antinosiseptif etkilerinin olmadığı bulundu. Meperidin bu ilaçlar ile yapılan kombinasyonlarının, tek başına oluşan analjezik etkiyle kıyaslandığında, çok güçlü analjezik etkiye neden olduğu ve bu etkinin en az 180 dk etkin kaldığı gösterildi. Literatür bilgileri göz önüne alındığında meperidin-parasetamol, ve meperidin-ketamin kombinasyonlarının güçlü analjezik etki meydana getirdiği, gebelerde analjezik amaçlı düşük dozlarda kullanılmalarının diğer

analjeziklere göre daha güvenli olduğu tesbit edilmiştir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızda meperidin-ketamin ve meperidin-parasetamol kullanımının güçlü analjezik etkinlik için iyi birer kombinasyon olduğu bulundu. Bu kombinasyonlar hayvanlarda yapılacak detaylı toksisite çalışmalarından ve insanlarda yapılan detaylı klinik denemelerden sonra gebelerde ve postoperatif durumlar da etkin alternatif ilaçlar olarak kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993; 76: 182–191.
2. Reich DL, Silvay G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Canadian Journal of Anaesthesiology* 1989;36:186–97.
3. Doğrul A, Ossipov MH, Lai J, Malan TP, Porreca F. Peripheral and spinal antihyperalgesic activity of SIB-1757, a metabotropic glutamate receptor (mGLUR(5)) antagonist, in experimental neuropathic pain in rats. *Neuroscience Letters* 2000;292(2):115–58.
4. Backonja M, Arndt G, Gombar KA, Check B, Zimmerman M. Response of chronic neuropathic pain syndrome to ketamine: a preliminary study. *Pain* 1994;56:51–7.
5. Panda M, Desbiens N, Doshi N, Sheldon S. Determinants of prescribing meperidine compared to morphine in hospitalized patients. *Pain*. 2004;110:337–42
6. Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, et al. Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender, and race. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74:102–12.
7. Sosa CG, Balaguer E, Alonso JG, et al. Meperidine for dystocia during the first stage of labor: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1212–8.
8. Iles S, Catterall JR, Hanks G. Use of opioid analgesics in a patient with chronic abdominal pain. *Int J Clin Pract.* 2002;56:227–8.
9. Jackson, C.H., MacDonald, N.C., Cornett, J.W.D., 1984. Acetaminophen. *Can. Med. Assoc. J.*, pp. 131±134.
10. Bjorkman, R., 1995. Central antinociceptive effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 35 (103), 1±44.
11. Pini, L.A., Sandrini, M., Vitale, G., 1996. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 308, 31±40.
12. Simmons, D.L., Botting, R.M., Hla, T., 2004. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol. Rev.*

56,387–437.

13. Ulugol, A., Ozyigit, F., Yesilyurt, O., Dogrul, A., 2006. The additive antinociceptive interaction between WIN 55,212-2, a cannabinoid agonist, and ketorolac. *Anesth. Analg.* 102, 443–447.
14. Merskey H. Classification of Chronic Pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions *Pain* 1986;(suppl) 3:345-356.
15. Merskey H. Classification and diagnosis of fibromyalgia. *Pain Res Manage* 1996;1:42-44.
16. Hardy JD, Wolff HG, Goodel H. Pain sensations and reactions. Baltimore: Williams&Wilkins, 1952
17. Noordenbos W. Pain Amsterdam:Elsevier,1959
18. Güzeldemir M. E GATA Anestezioloji A.D Ders notları 1999-2000
19. Melzack R ,Wall PD. Pain mechanisms: A new theory .*Science* 1965;150:971-979
20. La Motte RH, Campbel JN. Comparison of responses of warm and nociceptive C fiber afferents in monkey with human judgments of thermal pain.*J neurophysiol* 1978;41:509-528
21. Yaksh TL, Hammond DL Peripheral and central substrates in the rostral transmission of nociceptive information. *Pain* 1982;13:1-85
22. Dubner R, Bennet GJ.Spinal and trigeminal mechanism of nociception. *Annu Rev Neurosci* 1983;6:381-418
23. Willis WD.The pain system: The neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system. Basel:Karger, 1985.
24. Machelska H, Cabot PJ, Mousa SA, et al. Pain control in inflammation governed by selectins.*Nad Med*;1998;4:1425-1428.
25. De Camili P, Mirsky R. Neuronal and glial cell biology. *Curr Opin Neurobiol* 1997;7:595-597
26. Cervero F, Iggo A, Ogawa H. Nociceptor driven dorsal horn neurones in the lumbar spinal kord of the cat *Pain* 1976;2(1):5-24.
27. Dubuer R. Hyperalgesia and expanded receptive fields *Pain* 1992;48 :3-4.
28. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathway that modulate pain *J Clin Neurophysiol* 1997;14(1):2-31.



29. Kerr F, Lippman HH. The spinothalamic tract as demonstrated by anterolateral cordotomy and commissural myelotomy in: Bonica JJ, ed. *Advances in neurology*. Vol 4. New York: Raven Press, 1974:144-156.
30. Willis WD. The origin and destination of pathways involved in transmission. In Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of pain*. New York: Churchill Livingstone, 1984:88-89.
31. Willis WD. Jr. The pain system. The neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system. *Pain Headache* 1985;8:1-346.
32. Hylden JL, Hayashi H, Bennett GJ. Lamina I mesencephalic neurons in the cat ascend via the dorsolateral funiculi. *Somatosens Res* 1986; 4(1): 31-41.
33. Dennis SG, Melzack R. Pain signalling systems in the dorsal and ventral spinal cord. *Pain* 1977;4(2):97-132.
34. Noordenbos W. *Pain*. Amsterdam:Elsevier, 1959.
35. D6-Penfield W, Rasmussen T. *The cerebral cortex of man*. New York: Mcmillan, 1950.
36. Whitsel BL, Petrucelli LM, Werner G. Symmetry and connectivity in the map of the body surface in somatosensory area II of primates. *J Neurophysiol* 1985; 32: 170-183.
37. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965;150:971-979
38. Gebhart GF. Modulatory effects of descending systems on spinal dorsal horn neurons. In Yaksh TL, ed. *Spinal afferent processing*. New York: Plenum press, 1986:391-416.
39. Budai D, Fields HL. Endogenous opioid peptides acting at mu-opioid receptors in the dorsal horn contribute to midbrain modulation of spinal nociceptive neurons. *J Neurophysiol* 1998; 79(2):677-678.
40. Jensen TS, Yaksh TL. The antinociceptive activity of excitatory amino acids in the rat brain stem: an anatomical and pharmacological analysis. *Brain Res* 1992;569(2):255-267.
41. Hammond DL. Control systems for nociceptive afferent processing: the descending inhibitor pathway. In Yaksh TL, ed. *Spinal afferent processing*. New York: Plenum Press, 1986: 363-390.
42. Maione S, Marabese I, Leyva J, et al. Characterization of mGluRs

which modulate nociception in the PAG of the mouse. *Neuropharmacology* 1998;37(12):1475-483.

**43.** Vaughan CW, Christie MJ. Presynaptic inhibitory action of opioids on synaptic transmission in the rat periaqueductal grey in vitro. *J Physiol (Lond)* 1997;498(Pt 2):463-472.

**44.** Tasker RR, Tsuda T, Hawrylyshyn P. Clinical neurophysiological investigation of deafferentation pain. In: Bonica JJ, Lindblom, Iggo A, eds. *Advances in pain research and therapy*. New York: Raven Press, 1983;5:713-738.

**45.** Cervero F, Iggo A, Ogawa H. Nociceptor-driven dorsal horn neurones in the lumbar spinal cord of the cat. *Pain* 1976;2(1):5-24.

**46.** Dubner R. Hyperalgesia and expanded receptive fields. *Pain* 1992;48:3-4.

**47.** Michaelis EK. Molecular biology of glutamate receptors in the central nervous system and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging. *Neurobiol* 1998;54(4):369-415.

**48.** Ozawa S, Kamiya H, Tsuzuki K. Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Neurobiol* 1998;54(5):581-618.

**49.** Radhakrishnan V, Henry JL. Excitatory amino acid receptor mediation of sensory inputs to functionally identified dorsal horn neurons in cat spinal cord. *Neuroscience* 1993;55(2):531-544.

**50.** Woolf CJ, Ma QP, Allchorne A et al. Peripheral cell types contributing to the hyperalgesic action of nerve growth factor in inflammation. *J Neurosci* 1996;16:2716-2723.

**51.** Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* 1966;16(3):316-332.

**52.** Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;306(5944):686-688.

**53.** Woolf CJ. Windup and central sensitization are not equivalent (editorial). *Pain* 1996;66(2-3):105-108.

**54.** Bach S, Noreng MF, Tjellden NU. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* 1988;33(3):297-301.

**55.** Woolf CJ, Ma QP, Allchorne A et al. Peripheral cell types

contributing to the hyperalgesic action of nerve growth factor in inflammation. *J Neurosci* 1996;16:2716-2723.

56. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965;150:971-979

57. Rexed B. A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol* 1954;100:297-379.

58. Green PG, Strausbaugh HJ, Levine JD. Annexin I is a local mediator in neural-endocrine feedback control of inflammation. *J Neurophysiol* 1998;80:3120-3126.

59. Devor M. Pain mechanisms and pain syndromes. In: Campbell JN, ed. *Pain 1996-an updated review*. Seattle: IASP press, 1996:103-112.

60. Dray A. Peripheral mediators of pain. In: Dickenson A, Besson JM, eds. *The pharmacology of pain*. New York: Springer, 1997:27-41.

61. Shang AB, Gan TJ. Optimising postoperative pain management in the ambulatory patient. *Drugs* 2003; 63: 855-67.

62. World Health Organization. *Cancer pain relief with a guide to opioid availability*. Geneva, Switzerland, 1996.

63. World Health Organization. *Cancer pain relief and palliative care*. Technical Report Series 804, Geneva, Switzerland, 1990

64. Fink D, Mata M, Glorioso JC : Cell and gene therapy in the treatment of pain. *Advan Drug Delivery Rev* 2003; 5:1055-1064

65. Pohl M, Braz J: Gene therapy of pain: emerging strategies and future directions. *European J of Pharmacology* 2001; 429: 39-48

66. Obstetric analgesia and anesthesia. ACOG Practice Bulletin No. 36. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gyneol* 2002; 100: 177-91.

67. Dickinson JE, Paech MJ, McDonald SJ, Evans SF. Maternal satisfaction with childbirth and intrapartum analgesia in nulliparous labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003; 43: 463-8.

68. Kehlet H, Werner MU. Role of paracetamol in the acute pain management. *Drugs* 2003; 63 Spec No 2: 15-22.

69. Davison C. Salicylate metabolism in man. *Ann N Y Acad Sci* 1971;179:249-268.

70. McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994;59:9–43.
71. Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. *Drugs* 1986;32(Suppl 4): 46–59.
72. Duggan AW, North RA. Electrophysiology of opioids. *Pharmacol Rev* 1983;35:219–281.
73. Akil H, Watson SJ, Young E, et al. Endogenous opioids: biology and function. *Annu Rev Neurosci* 1984;7:223–255.
74. Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman's: the pharmacologic basis of therapeutics*, 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996:521–555.
75. Ketamine. (2001) *Clinical Pharmacology Online*
76. Kolesnikov YA, Pasternak GW. Topical opioid in mice: analgesia and reversal of tolerance by a topical N-methyl-D-aspartate antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:247–52.
77. Walker EA, Katon WJ, et al. The prevalence of chronic pain and irritable bowel syndrome in two university clinics. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1991;12(Suppl):66–69.
78. Howard FM. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 1993;48:357–387.
79. Rapkin AJ, Rasgon NL, Berkley KJ. Dysmenorrhea. In: Yaksh TL, Lynch C, Zapol WM, et al., eds. *Anesthesia: biologic foundations*. Philadelphia: Lippincott–Raven, 1998:785–793.
80. Steege JF. Ovarian remnant syndrome. *Obstet Gynecol* 1987;70:64–67
81. Lundberg WI, Wall JE, Mathers JE. Laparoscopy in the evaluation of pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1973;42:872–876.
82. Rapkin AJ. Adhesions and pelvic pain: a retrospective study. *Obstet Gynecol* 1986;68:13–15.
83. Beard RW, Reginald PW, Wadsworth J. Clinical features of women with chronic lower abdominal pain and pelvic congestion. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:153–161
84. D'Amour, F.E., Smith, D.L., 1941. A method for determining loss of

pain sensation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 72, 74–79.

**85.** Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman's: the pharmacologic basis of therapeutics*, 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996:521–555.

**86.** Woodhouse A, Hobbes AF, Mather LE, Gibson M. A comparison of morphine, pethidine and fentanyl in the postsurgical patient-controlled analgesia environment. *Pain* 1996;64(1):115-21.

**87.** Heinomen OP, Slone S, Shapiro S. *Birth defects and drugs in pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Science Group, 1977.

**88.** Fung DL, Asling JH, Eisele JN, et al. A comparison of alphaprodine and meperidine pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 1980;20:37–41.

**89.** Abramson S, Korchak H, Ludewig R, et al. Modes of action of aspirin-like drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:7227–7231

**90.** D-K, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368–71.

**91.** Friis S, Nielsen GL, Mellekjaer L, et al. Cancer risk in persons receiving prescriptions for paracetamol: a Danish cohort study. *Int J Cancer* 2002; 97: 96-101

**92.** Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lipincott Williams and Wilkins; 2005.

**93.** Fine PG. Low-dose ketamine in the management of opioid nonresponsive terminal cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:296–300.

**94.** Wittels B, Scott DT, Sinatra RS. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study. *Anesthesiology* 1990;73:864-9.

**95.** Fantel AG, Shepard TH. Potential role of maternal toxicity in the developmental effects of ketamine and cocaine in mice. *Teratology* 2000;62(4):177

**96.** Eide PK, Stubhaug A, Oye I, et al. Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-d-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain* 1995;61:221–228.

**97.** Bell RF. Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain* 1999;83:101–103.

- 98.** Hamann SR, Malik H, Sloan JW, Wala EP. Interactions of “ultralow” doses of naltrexone and morphine in mature and young male and female rats. *Recept Chan* 2004;10:73–81.
- 99.** Cowan A. Update on the general pharmacology of buprenorphine. In: Cowan A, Lewis JW, editors. *Buprenorphine: combatting drug abuse with a unique opioid*. New York: Wiley-Liss; 1995. p. 31–47.
- 100.** Morgan D, Cook CD, Smith MA, Picker MJ. An examination of the interactions between the antinociceptive effects of morphine and various mu-opioids: the role of intrinsic efficacy and stimulus intensity. *Anesth Analg* 1999;88:407–13.
- 101.** Childers SR. Opioid receptor coupled second messengers. *Life Sci* 1991;48: 1991– 2003.
- 102.** Mahani et all. Nifedipine potentiates antinociceptive effects of morphine in rats by decreasing hypothalamic pituitary adrenal axis activity *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 82 (2005) 17 – 23
- 103.** R. Payne, G.W. Pasternak, Pain, in: M.V. Johnston, R.L. Macdonald, A.B. Young (Eds.), *Principles of Drug Therapy in Neurology*, F.A. Davis, Philadelphia, 1992, pp. 268– 301
- 104.** Zelcer et all. Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain Research* 1040 (2005) 151– 156
- 105.** Martin, B.et all.1991. Behavioral, biochemical, and molecular modeling evaluations of cannabinoid analogs. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40, 471– 478.
- 106.** Richardson JD. Cannabinoids modulate pain by multiple mechanisms of action. *J Pain* 2000;1:2–14.
- 107.** Walker JM, Hohmann AG, Martin WJ, Strangman NM, Huang SM, Tsou K. The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sci* 1999;65:665–73.
- 108.** Forrest L et all. The enhancement of morphine antinociception in mice by delta 9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, Vol. 60, No. 2, pp. 559–566, 1998
- 109.** Giovanna Carta , Gian Luigi Gessa, Felice Nava. Dopamine D2 receptor antagonists prevent D9-tetrahydrocannabinol-induced antinociception in rats. *European Journal of Pharmacology* 384\_1999.153–156
- 110.** Chaperon F, Thiebot MH. Behavioral effects of cannabinoid agents in

animals. *Crit Rev Neurobiol* 1999;13:243–81.

**111.** Max, M.B., Culnane, M., Schafer, S.C., Gracely, R.H., Walther, D.J., Smoller, B., Dubner, R., 1987. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 37, 589–596.

**112.** Signe F. Bomholt, Jens D. Mikkelsen, Gordon Blackburn-Munro. Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain. *Neuropharmacology* 48 (2005) 252–263

**113.** Chihiro Nozaki, Akiyoshi Saitoh, Naoya Tamura Antinociceptive effect of oxycodone in diabetic mice *European Journal of Pharmacology* 524 (2005) 75–79

**114.** O.L.M. Bijvoet, A.P. Hjansen, Thyrocalcitonin in Paget's disease (letter), *Lancet* 2 (1967) 471–472

**115.** M.I. Martin, M.J. Alfaro, C. Goicoechea, M.I. Colado, In vitro study of the interaction of salmon calcitonin with m, d and k opioid agonists, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 347 (1993) 324–328.

**116.** G. Clementi, C. Valero, A. Prato, A. Caruso, F. Patti, S. Patane, F. Drago, Effects of calcitonin on morphine tolerance and withdrawal syndrome in morphine physically dependent rats, *Eur. J. Pharmacol.* 163 (1989) 175–179.

**117.** Walker, S.M., Goudas, L.C., Cousins, M.J., Carr, D.B., 2002. Combination of spinal analgesic chemotherapy: a systematic review. *Anesth. Analg.* 95, 674–715.

**118.** Misterek, K., Maszczyńska, I., Dorociak, A., Gumulka, S.W., Carr, D.B., Szyfelbein, S.K., Lipkowski, A.W., 1994. Spinal co-administration of peptide substance P antagonist increases antinociceptive effect of the opioid peptide biphalin. *Life Sci.* 54, 939–944

**119.** Suwanlert, S., 1975. A study of kratom eaters in Thailand. *Bulletin on Narcotics* 27, 21–27.

**120.** Matsumoto et al. Antinociceptive effect of 7-hydroxymitragynine in mice: Discovery of an orally active opioid analgesic from the Thai medicinal herb *Mitragyna speciosa* *Life Sciences* 74 (2004) 2143–2155

**121.** Fariba Jaffary, Alireza Ghannadi, Amir Siahpoush. Antinociceptive effects of hydroalcoholic extract and essential oil of *Zataria multiflora*

**122.** Sierralta F, Naquira D, Pinaridi G, Miranda HF.  $\alpha$ -Adrenoceptor and opioid receptor modulation of clonidine-induced antinociception. *Br J Pharmacol* 1996;119:551–4.

**123.** Timmermans PB, Schoop AM, Kwa HY, Van Zwieten PA. Characterization of alpha-adrenoceptors participating in the central hypotensive and sedative effects of clonidine using yohimbine, rawolscine and corynanthine. *Eur J Pharmacol* 1981;70:7–15

**124.** Vanhoutte PM. Endothelial adrenoceptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38:796–808

**125.** Abram SE, O'Connor TC. Characteristics of the analgesic effects and drug interactions of intrathecal carbachol in rats. *Anesthesiology* 1995;83: 844–9.

**126.** Ghelardini C, Malmberg-Aiello P, Giotti A, Malcangio M, Bartolini A. Investigation into atropine-induced antinociception. *Br J Pharmacol* 1990;101:49–54.

**127.** Kenton L, Anderson et. all. Antinociception induced by chronic exposure of rats to cigarette smoke. *Neuroscience Letters* 366 (2004) 86–91

**128.** Sonoda H., Omote K. Analgesic mechanism of ketamine *Jun* 45, 689—697 (1996).

**129.** Kabirullah L, Doan P, Nugyen M, Eckard W. ACEA-1328, an NMDA receptor antagonist, increases the potency of morphine and U50,488H in the tail flick test in mice. *Pharmacological Research*, Vol. 38, No. 6, 1998

**130.** Bell RF. Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain* 1999;83:101–103.



