T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DEKSMEDETOMİDİN VE DEKSKETOPROFEN'İN SIÇANLARDA SİYATİK SİNİR ÜZERİNE ETKİLERİ

Şengal BAĞCI TAYLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Hülagü BARIŞKANER

KONYA-2014

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DEKSMEDETOMİDİN VE DEKSKETOPROFEN'İN SIÇANLARDA SİYATİK SİNİR ÜZERİNE ETKİLERİ

Şengal BAĞCI TAYLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Hülagü BARIŞKANER

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 13102007 nolu proje ile desteklenmiştir.

KONYA-2014

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği olan, tezimin her aşamasında öneri ve yardımlarını esirgemeyen, moral ve motivasyonumu kaybetmeden çalışmalarımı sürdürmemde destek olan ve nitelikli bir bilim insanı olma yolunda her zaman tecrübelerini paylaşan danışman hocam Prof. Dr. Hülagü BARIŞKANER'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezin gerçekleştirilmesinde sağladıkları tüm katkılarından dolayı sayın hocalarım Prof. Dr. Nizamettin DALKILIÇ, Yrd. Doç. Dr. Barkın İLHAN, Yrd. Doç. Dr. Fatih KARA ve Öğr. Gör. Dr. Seçkin TUNCER'e, deney aşaması boyunca yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşım İlksen BURAT'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasını destekleyen, Selçuk Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Başkanlığı'na teşekkür ederim.

Ayrıca varlıklarıyla bana güç katan ve tez süresi boyunca gösterdikleri sabır ve destekten dolayı annem Aygül BAĞCI, babam Mehmet Latif BAĞCI, biricik oğlum Mirbey TAYLAN ve eşim Mehmet Sait TAYLAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Arş. Gör. Şengal BAĞCI TAYLAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR ..... **iii**

İÇİNDEKİLER ..... **iv**

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**

ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **ix**

1.GİRİŞ **1**

1.1. Deksmedetomidin 2

1.1.1. Fizikokimyasal Özellikleri 2

1.1.2. Farmakokinetik Özellikleri ve Metabolizması 3

1.1.3. Farmakodinamik Özellikleri 3

1.1.4. Santral Sinir Sistemine Etkileri 4

1.1.5. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri 4

1.1.6. Solunum Sistemine Etkileri 5

1.1.7. Diğer Sistemlere Etkileri 5

1.1.8. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları 5

1.2. Deksketoprofen 6

1.2.1. Fizikokimyasal Özellikleri 6

1.2.2. Farmakokinetik Özellikleri 7

1.2.2.1. Metabolizma ve Eliminasyon 7

1.2.3. Farmakodinamik Özellikleri 8

1.3. Periferik Sinir Fizyolojik Özellikleri 9

1.3.1. Uyarılabilen Sinir Dokusu 10

1.3.1.1. Sinir İletimini Etkileyen Faktörler 11

1.3.2. Siyatik Sinir Anatomisi ve Özellikleri 14

1.3.3. Bileşik Aksiyon Potansiyeli (BAP) 15

1.3.3.1. Bileşik Aksiyon Potansiyelinin Kaydedilmesi 16

1.3.3.1.1. Ekstraselüler Kayıt Yöntemi 16

1.3.3.1.2. “Suction” Yöntemi 17

2. GEREÇ ve YÖNTEM **20**

2.1. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırma Proje Desteği 20

2.2. Deney Hayvanları 20
2.3. Siyatik Sinir İzolasyonu ve Deney Düzeneği 20
2.4. İlaçlar ve Kimyasallar 23
2.5. Analiz Prosedürü 23
2.6. İstatistiksel Analiz 25
3. BULGULAR 26
4. TARTIŞMA 34
5. SONUÇ ve ÖNERİLER 38
KAYNAKLAR 39
ÖZET 43
SUMMARY 44
EKLER 45
ÖZGEÇMİŞ 47

SİMGELER ve KISALTMALAR

AP	Aksiyon potansiyeli
α	Alfa
β	Beta
BAP	Bileşik aksiyon potansiyeli
CO_2	Karbondioksit
^oC	Santigrad
cm	Santimetre
C_{max}	Maksimum konsantrasyon
COX	Siklooksijenaz enzimi
dk	Dakika
DKM	Deksmedetomidin
DKT	Deksketoprofen
EAA	Eğri altında kalan alan
i.p.	İntraperitoneal
i.m.	İntramüsküler
i.v.	İntravenöz
kHz	Kilo Hertz
L	Litre
L_1	Uyarının verildiği andan BAP başlangıcına kadar geçen süre
L_2	Uyarının verildiği andan MD görüldüğü ana kadar geçen süre
M	Molarite
mM	Milimolar
MD	Maksimum depolarizasyon (Bileşik aksiyon potansiyelinin tepe değeri)
µg	Mikrogram
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
ms	Milisaniye
mV	Milivolt
NSAİ	Non Steroid Antiinflamatuar
NSAİİ	Non Steroid Antiinflamatuar İlaçlar
O_2	Oksijen

Sn	Saniye
SMU	Tek Motor Ünite (Single Motor Unit)
TLAP	Tek Lif Aksiyon Potansiyeli
$\mathbf{V_{BAP}}$	Uyarının verildiği andan BAP başlangıcına kadar ki iletim hızı
$\mathbf{V_{MD}}$	Uyarının verildiği andan MD görüldüğü ana kadar ki iletim hızı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Deksmedetomidinin hidroklorid kimyasal yapısı 3
Şekil 1.2. Deksketoprofenin kimyasal yapısı 7
Şekil 1.3. Periferik sinir yapısı 10
Şekil 1.4. (a) Zar potansiyeli, (b) Na^+'a ve K^+'a olan göreceli zar potansiyeli 12
Şekil 1.5. Sıçan siyatik sinir anatomisi 14
Şekil 1.6. Ekstraselüler kayıt (monofazik) yönteminin şematik gösterimi 17
Şekil 1.7. İçerisine sinir girdirilmiş ve kayıt sistemine bağlanmış bir "Suction" elektrotun şematik gösterimi 18
Şekil 1.8. Elektrofizyolojik kayıtların suction elektrodu ile alınabilmesi için kullanılan perfüze organ banyosu şematik gösterimi 19
Şekil 2.1. Siyatik sinirin diseksiyonu (A) ve izole edilen sinirin çevre dokulardan temizlenmesi için krebs solüsyonuna alınması (B). 21
Şekil 2.2. Elektrofizyolojik kayıtların alınabilmesi için kullanılan perfüze organ banyosu 21
Şekil 2.3. Kayıt süresi boyunca deney düzeneğinin tutulduğu Faraday kafesi 22
Şekil 2.4. Örnek bir BAP kaydı üzerinde ölçüm yapılan parametrelerin gösterimi 24
Şekil 3.1. Sıçan siyatik sinirlerine uygulanan farklı dozlardaki (A) DKM ve (B) DKT ilaçlarına ait BAP kayıtları 26
Şekil 3.2. A) 5. dk, MD % değişim - Doz grafiği (DKM-DKT), B) 10. dk MD % değişim - Doz grafiği (DKM-DKT) 29
Şekil 3.3. DKM grubuna ait IC50 hesaplaması amacıyla çizilen Semi logaritmik Alan % değişim-doz grafiği örneği 30
Şekil 3.4. A) 5. dk, Alan % değişim - Doz grafiği (DKM-DKT), B) 10. dk Alan % değişim - Doz grafiği (DKM-DKT) 30
Şekil 3.5. A) 5. dk, Türev maksimum % değişim - Doz grafiği (DKM-DKT), B) 10. dk Türev maksimum % değişim - Doz grafiği (DKM-DKT) 31
Şekil 3.6. A) 5. dk, V_{BAP} - Doz grafiği (DKM-DKT), B) 10. dk V_{BAP} - Doz grafiği (DKM-DKT), C) 5. dk, V_{MD} - Doz grafiği (DKM-DKT), D) 10. dk, V_{MD} - Doz grafiği (DKM-DKT) 32
Şekil 3.7. A) 5. dk, L_1 (ms) - Doz grafiği (DKM-DKT), B) 10. dk L_1 (ms) - Doz grafiği (DKM-DKT), C) 5. dk, L_2 (ms) - Doz grafiği (DKM-DKT), D) 10. dk, L_2 (ms) - Doz grafiği (DKM-DKT) 33

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Periferik sinir liflerinin gruplandırılması ve özellikleri 13
Çizelge 3.1. Deksmedetomidinin farklı konsantrasyonlarının 5. ve 10. dakikalarda bileşik aksiyon potansiyeli parametreleri üzerine (Alan % değişim, MD % değişim, Türev Maksimum % değişim, V_{BAP} (m/s), V_{MD} (m/s), L_1 (ms), L_2 (ms)) etkisi 27
Çizelge 3.2. Deksketoprofenin farklı konsantrasyonlarının 5. ve 10. dakikalarda bileşik aksiyon potansiyeli parametreleri üzerine (Alan % değişim, MD % değişim, Türev Maksimum % değişim, V_{BAP} (m/s), V_{MD} (m/s), L_1 (ms), L_2 (ms)) etkisi 28

1. GİRİŞ

Alfa-2 (α_2) adrenoreseptör agonistleri anestezi, analjezi, sedasyon ve vazokonstrüksiyon gibi çeşitli etkilere sahiptirler (Kamibayashi ve Maze 2000). Aynı zamanda sinir aksiyon potansiyelini inhibe ettikleri için lokal anestezik etkileri de mevcuttur (Gaumann ve ark 1992). Klinik anestezide α_2 agonist olarak kullanılan deksmedetomidinin (DKM), son zamanlarda yapılan çalışmalarda α_2 adrenoreseptör/α_1 adrenoreseptör bağlama oranının 1620/1 olduğu (Jalowiecki ve ark 2005), α_1 aktivitesi ile denge sağlayarak α_2 aracılı analjezinin ağrı kontrolünde daha iyi bir seçim olduğu (Brummett ve ark 2009) ve ağrı tedavisinde yardımcı olarak iyi bir ilaç olabileceği rapor edilmiştir (Zhang ve ark 2013).

Deksketoprofen (DKT), rasemik ketoprofenin aktif enantiyomeri olan, aril-proprionik asit grubu nonselektif nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ)'dır (Tuncer ve ark 2006). Etkisinin diğer analjeziklere oranla daha hızlı başlaması, daha potent olması ve gastrointestinal yan etkilerinin daha az olması nedeniyle daha avantajlıdır (Barbanoj ve ark 2001; Iohom ve ark 2002).

Bir sinir birbirine bağlı farklı yarıçapları olan birçok aksondan oluşmaktadır. Ekstraselüler olarak kaydedilen aksiyon potansiyelleri her bir sinir lifindeki aksiyon potansiyellerinin cebirsel olarak toplamına eşittir ve buna birleşik aksiyon potansiyeli (BAP) denir. BAP, eksternal faktörlerden etkilenen her bir sinir aktivitesine bağlı olarak değişir (Dalkilic ve ark 2004). BAP dalgaları üzerinden yapılan matematiksel uygulamalar nöral fonksiyonların durumu hakkında bilgi vermektedir. BAP eğrilerinin altında kalan alan aktifleştirilmiş sinir lif sayısı ile doğru orantılıdır. Latans periyodu yani uyarının verildiği andan BAP başlangıcına kadar geçen süre (L_1) ve maksimum depolarizasyonun görüldüğü ana kadar geçen süre (L_2) sırasıyla hızlı ve yavaş liflerin durumu hakkında bilgi verir. Maksimum türev ise BAP çıkış fazındaki değişimin zamana oranını verir ve Na^+ kanalları ile ilgili bilgi veren bir parametredir (Bariskaner ve ark 2007).

Kosugi ve ark (2010) siyatik sinirinde BAP ölçümlerini DKM'nin yüksek dozunu kullanarak (0.5 mmol/L) gerçekleştirmişlerdir. Gaitan ve ark (2003) ise düşük doz deksketoprofen (0.8 μmol/L) ile birlikte fentanil uygulanmış ratlar

üzerinde tek motor ünite (SMU) kayıtları alarak yaptıkları çalışmada, ağrılı uyaranlara karşı fentanilin inhibitör etkisini düşük doz DKT'nin artırdığını rapor etmişlerdir.

Bu çalışma ile geniş doz aralığında DKM ve DKT ile ayrı ayrı muamele edilmiş izole sıçan siyatik sinirinde BAP'nin doz ve zamana bağlı olarak değişimlerini incelemek ve karşılaştırmak amaçlanmıştır.

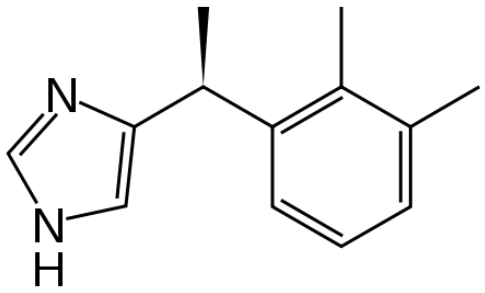
1.1 Deksmedetomidin

1.1.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Deksmedetomidin, dilüsyonu takiben intravenöz (i.v.) infüzyonu yapılabilen nonpirojenik bir solüsyondur (Katzung ve ark 2012). Deksmedetomidin hidroklorid kimyasal olarak, (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monoklorid şeklinde düzenlenmiştir (Şekil 1.1). Molekül ağırlığı 236.7 g/mol'dür; ampirik formülü $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ şeklindedir (Chemical Book 2014).

Deksmedetomidin, medetomidinin farmakolojik olarak aktif S-enantiomeridir. Medetomidin α_2-adrenoseptörler için selektivitesi olduğu gösterilen oldukça lipofilik bir ajandır. α_2-adrenoseptörler uyarıldığında noradrenalin salınımını engeller, sempatik aktiviteyi inhibe eder, kan basıncını ve kalp hızını azaltır ve sedasyon ve analjeziye yol açar (Katzung ve ark 2012).

Deksmedetomidin hidroklorid beyaz veya beyazımsı bir tozdur, suda tamamen çözünür ve 7,1'lik bir iyonizasyon sabitine sahiptir (Venn ve ark 1999).



Şekil 1.1. Deksmedetomidinin hidroklorid kimyasal yapısı (Chemical Book 2014)

1.1.2. Farmakokinetik Özellikleri ve Metabolizması

Deksmedetomidin öncelikle karaciğerde N-glukronidasyona, hidroksilasyona ve N-metilasyona uğramaktadır. CYP2A6 enzimi aracılığı ile alifatik hidroksilasyonu sonucunda 3-hidroksi ve 3-karboksi türevleri oluşmaktadır. N-metilasyon sonucunda ise 3-hidroksi-N-metil, 3-karboksi-N-metil ve N-metil-O-glukronid türevleri oluştuğu bildirilmektedir (Arain ve ark 2004). Farmakokinetik ve metabolik özellikleri hayvanlarda (sıçan, köpek, tavşan) ve insanlarda araştırılmıştır. İlacın fazla miktarda ilk geçiş eliminasyonuna uğraması nedeniyle oral biyoyararlanımı oldukça azdır. Subkutan veya intramüsküler (i.m.) veriliş sonrasında deksmedetomidin hızla absorbe edilir. Artan dozlarla orantılı olarak pik plazma konsantrasyonu artmakla birlikte farmakokinetiği nonlineer bir şekil göstermektedir. Bu nedenle yalnızca 0,5-1,0 ng/mL gibi dar bir terapötik aralıkta verilmesi uygundur (Scheinin ve ark 1989).

Ortalama eliminasyon yarı-ömrü 40-75 dk'dır ve yüksek i.m. dozlarda artma eğilimi göstermektedir. Klirensinin tahmini değeri yaklaşık 39 L/saattir. %95' i idrarla, %4' ü dışkıda metabolize edilerek elimine edilir. (Scheinin ve ark 1989; Mantz 1999).

1.1.3. Farmakodinamik Özellikleri

Deksmedetomidin selektivitesi yüksek α_2 agonisttir. Bu özelliğiyle yaygın olarak yetişkinlerde kısa süreli sedasyon amacı ile yoğun bakım ünitelerinde kullanılırlar. Aynı zamanda anestezide yardımcı madde olarak tercih edilirler. Bunun dışında analjezi, vazokonstrüksiyon ve sekresyonları azaltıcı etkileri de vardır.

Sedasyon ve analjezik etkilerini özellikle α_2 adrenoreseptörlerin subtipi olan α_{2A} üzerinden gerçekleştirmektedir (Brunton ve ark 2008; Katzung ve ark 2012).

Alfa-2 adrenoseptörler santral sinir sistemi, periferik sinirler (somatik ve otonomik) ve otonomik gangliyonlarda bulunurlar. Özellikle sempatik afferentlerle inerve edilen dokular başta olmak üzere vücudun tüm bölgelerine yayılmışlardır. Postsinaptik α_2-adrenoseptörler vasküler düz kas gibi efektör organlarda da bulunmaktadırlar. Moleküler biyolojik ve radyonükleik bağlanma teknikleri kullanılarak yapılan araştırmalarda α_2- adrenoseptörlerin üç ana tipi tanımlanmıştır. Bunlar α_{2A}, α_{2B} ve α_{2C} reseptörleridir. Bu üç subtip G-proteine bağlı reseptörlerdir (Gertler ve ark 2001).

1.1.4. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Alfa-2 agonistler, locus coeruleus'taki alfa-2 reseptörlere etki ederek sedatif-hipnotik etkilerini gösterirler. Analjezik etkileri ise lokus seruleus ve spinal kordtaki alfa-2 reseptörler aracılığıyla ortaya çıkar. Deksmedetomidin ile oluşan sedasyonun kalitesinin, GABA sistemi veya diğer sedatifler aracılığıyla oluşandan farklı oluşu ilginç bir gözlemdir. Alfa-2 agonistlerin oluşturduğu sedatif etki, endojen uyku düzenleyici yollar üzerindeki etkisine bağlıdır (Mantz 1999; Bhana ve ark 2000; Katzung ve ark 2012).

1.1.5. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Alfa-2 agonistlerin kardiyovasküler sisteme başlıca etkileri; kalp hızı ve sistemik vasküler dirençte ve dolaylı olarak miyokardiyal kontraktilite, kardiyak output ve sistemik kan basıncında azalmadır. Deksmedetomidinin bolus dozunun hemodinamik etkileri bifaziktir. 2 µg/kg i.v. injeksiyonu takiben 5 dk sonra, kan basıncında % 22'lik artış meydana gelirken kalp hızında % 27'lik bir düşüş görülür. Başlangıçta kan basıncında görülen artış muhtemelen periferik alfa-2 reseptörler üzerindeki vazokonstrüksiyon etkisi nedeniyledir. Kalp hızı 15 dk içinde bazal değerlere dönerken kan basıncı 1 saat boyunca tedrici olarak bazal değerin % 15 altına iner. Deksmedetomidin ciddi bradikardiye (< 40 atım/ dk), nadiren de sinüs arrestine yol açabilir. Bu durum sıklıkla kendiliğinden geri döner veya antikolinerjik

ilaçlar ile kolaylıkla tedavi edilir (Ebert ve ark 2000; Hamasaki ve ark 2002; Katzung ve ark 2012) .

1.1.6. Solunum Sistemine Etkileri

Deksmedetomidinin ilginç bir özelliği de benzodiazepin veya opioidler gibi diğer sedatif ajanlarla karşılaştırıldığında minimal solunum depresyonu oluşturmasıdır. Ayrıca, alfentanil ile kombine edildiğinde daha fazla solunum depresyonuna yol açmadan analjeziyi artırır (Venn ve ark 2000; Brunton ve ark 2008; Katzung ve ark 2012).

1.1.7. Diğer Sistemlere Etkileri

İntestinal motilite, salivasyon ve gastrointestinal sıvıların sekresyonu kısmen α_2-adrenoseptörler tarafından düzenlenmektedirler (Bhana ve ark 2000; Venn ve ark 2000). Deksmedetomidin salivasyonda ve sekresyonlarda azalmaya neden olduğu için ağız kuruluğu oluşturmaktadır. Bunun dışında bağırsak motilitesinde azalmaya, renin ve antidiüretik hormon salınımının inhibisyonuna, atriyal natriüretik faktör salınımın uyarılmasına, glomerüler filtrasyonun ve böbreklerden su ve tuz salınımının artmasına neden olmaktadır (Mantz 1999; Gertler ve ark 2001; Brunton ve ark 2008).

1.1.8. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Deksmedetomidin infüzyonu sırasında en sık karşılaşılan yan etkiler hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, bulantı, ağız kuruluğu ve hipoksidir (Bhana ve ark 2000; Gertler ve ark 2001; Brunton ve ark 2008).

1.2. Deksketoprofen

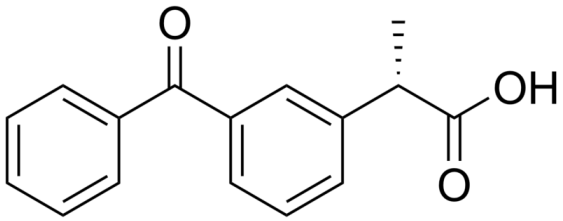
Arilpropiyonik asit grubundan nonsteroid antienflamatuar ilaçlarda S(+) ve R(-) enantiyomerleri 50:50 oranlarında bir karışım halinde bulunur; bunlardan yalnızca S(+)-enantiyomeri siklooksijenaz (COX) inhibitörüdür (Hayball 1996). Rasemik ketoprofen saf S(+)- ketoprofen (deksketoprofen) vermek üzere saflaştırılmıştır. Aktif ilacın çözünürlüğünü arttırmak ve akut ağrıda kullanıldığında farmakokinetiğini en iyi hale getirmek için deksketoprofen trometamin tuzu geliştirilmiştir (Mauleon ve ark 1994).

Deksketoprofen son derece lipofilik bir ajandır. Trometamin tuzu ise benzer şekilde suda çok çözünür, hidrofilik bir yapıdır. Deksketoprofen trometamol, serbest asit formuna göre yüz kat daha fazla suda çözünebilmektedir. Böylece bu iki özellik ilacın gastrointestinal kanaldan hızlı emilimini sağlar. Diğer bir mekanizma, ilacın transselüler pasif difüzyonudur (Rodriguez ve ark 2008). Trometamin molekülü plazmada hızla hidrolize olmaktadır. Bu olay deksketoprofenin lipofilitesine imkân tanımakta ve kan-beyin bariyerinden geçişini kolaylaştırmaktadır (Gaitan ve ark 2003; Rodriguez ve ark 2008).

Deksketoprofen trometamol (S(+)-2-(3-benzoilfenil) propiyonik asidin trometamin tuzu, NSAI ilaçlardan ketoprofenin tedavi edici olarak ağrı kesici, antienflamatuar ve ateş düşürücü etkili, dekstrorotatuar enantiyomerinin suda çözünebilen tuzu olup (Veys 1991; Wnek ve ark 2004), prostaglandin sentezini in vitro şartlarda inhibe etme potansiyeli düşük dozda bile çok yüksek olan ajanlardan biridir. Bu etkisini (S)-(+)- enantiyomerinin (deksketoprofen) (R)-(-)-enantiyomerinden yoksun olmasından kaynaklanmaktadır (Barbanoj ve ark 2001).

1.2.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Formülasyonu $C_{16}H_{14}O_3$, farmakolojik açılımı 2-amino-2-(hidroksimetil)-1,3-propanediol-3-benzoil-alfa-methylbenzeneacetate şeklindedir (Şekil 1.2). Molekül ağırlığı 254.28 g/mol'dür (Chemical Book 2014).



Şekil 1.2. Deksketoprofenin kimyasal yapısı (Chemical Book 2014)

1.2.2. Farmakokinetik Özellikleri

Deksketoprofen trometamol genellikle oral uygulanır. Bunun dışında rektal, i.m, i.v, ve topikal de uygulanabilir. Deksketoprofenin maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi (t_{max}) 15 ile 45 dk'lar arasındadır. İ.m. yolla verilmesinden sonra, doruk konsantrasyonuna (C_{max}) 20 dk'da erişilmektedir, 25 ile 50 mg arasındaki tek doz için, eğri altında kalan alan (EAA), hem i.m. hem de i.v. kullanımlardan sonra doza orantılı olduğu kanıtlanmıştır. Çok dozlu farmakokinetik çalışmalarda, son doz i.m veya i.v enjeksiyon sonrasında C_{max} ve EAA değerlerinin tek bir dozun alınmasından sonra elde edilenlerden farklı olmadığı gözlenmiştir. Bu durum vücutta ilaç birikiminin olmadığını göstermektedir (Barbanoj ve ark 2001).

Plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksektir (%99). Dağılım hacmi plazma volümüne yakın olup ortalama değeri 0,243 L/kg dır. Hem (R)-(-) hem de (S)-(+) ketoprofenin primer fenilbutazon ve diazepam bağlanma yerlerine yüksek afiniteleri vardır (Barbanoj ve ark 2001). Dağılım yarı-ömrü yaklaşık olarak 20 dk'dır ve eliminasyon yarı-ömrü 60 ile 160 dk arasında değişmektedir (Mauleon ve ark 1994).

1.2.2.1. Metabolizma ve Eliminasyon

Yaygın olarak karaciğerde metabolize edilir. Yapılan tüm çalışmalar majör transformasyonun glukuronidasyon olduğunu göstermiştir. Deksketoprofen metabolize edildikten sonra çok hızlı bir şekilde elimine edilir. Bu durum sağlıklı erişkinlerde ilaç birikiminin önüne geçmektedir. Doz ve EAA arasında mükemmel lineer ilişki deksketoprofen eliminasyonunun normal terapötik doz aralığında doygunluğa ulaşmadığını göstermektedir (Barbanoj ve ark 2001).

Verilen dozun % 82'si idrarla, %18'i ise safra yoluyla atılmaktadır. Enterohepatik döngü insanlarda ölçülemeyecek düzeylerdedir. Deksketoprofen trometamolün uygulanmasından sonra idrarda sadece S-(+) enantiyomerinin elde edilmesi, insanlarda S-(+) enantiyomerinin, R-(-) enantiyomerine dönüşmediğini göstermektedir (Barbanoj ve ark 2001).

1.2.3. Farmakodinamik Özellikleri

NSAİ ilaç grubuna dahil analjezik, antiinflamatuar ve antipiretik bir ilaçtır. Deksketoprofen trometamolün etki mekanizması, prostaglandin sentez yolağında bulunan COX enzimini bloke ederek prostaglandin sentezini inhibe etmesidir. Bu direkt etkiye ek olarak Kinin gibi diğer inflamasyon mediyatörlerini de etkileyerek, indirekt bir etki de oluşturur (Barbanoj ve ark 2001).

Deksketoprofen trometamolün ikili bir ağrı kesici etkisi vardır. Ya doğrudan lezyon yerinde (travma, enflamasyon, vb.) periferik seviyede, ya da merkezi sinir sistemi üzerinden, merkezi seviyede etkide bulunur (Mauleon ve ark 1996).

Periferik olarak, deksketoprofen trometamol, lokal olarak salınan prostaglandinlerin tetiklediği ağrı reseptörlerinin sensitizasyonunu inhibe ederek etkide bulunur. Buna karşılık merkezi olarak, COX aktivitesini inhibe ederek merkezi sensitizasyon etkisini azaltır, dolayısıyla ağrı yapıcı uyaranın üst sinir merkezlerine aktarımını bloke eder (Mauleon ve ark 1996).

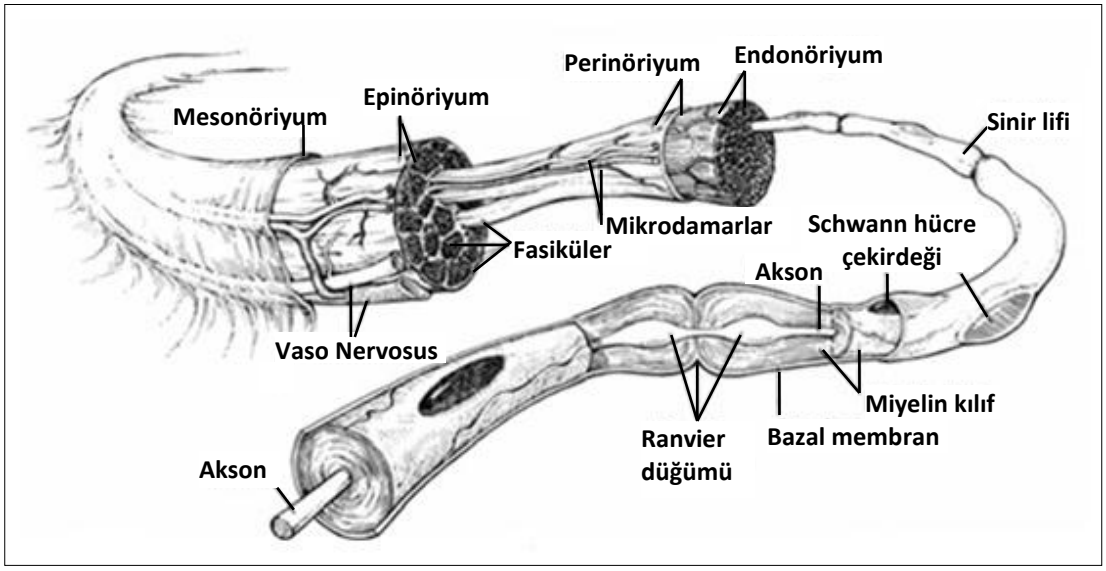
Çeşitli ağrı modellerinde yapılan klinik çalışmalar, deksketoprofen trometamolün etkin analjezik etkisi olduğunu göstermiştir. Dental ağrı, osteoartrit ağrısı, dismenore, abdominal histerektomi postoperatif ağrı, renal kolik ağrı, akut kas-iskelet yaralanmalarında ve kemik kanseri ağrı tedavisinde kullanılmış ve oldukça başarılı bulunmuştur (Ezcurdia ve ark 1998; Hanna ve ark 2003; Leman ve ark 2003; Tuncer ve ark 2006; Sanchez-Carpena ve ark 2007; Balani 2008).

Etkisinin daha hızlı başlaması, daha potent olması ve gastrointestinal yan etkilerinin az olması deksketoprofenin avantajlı yönlerindendir ve tercih nedenini oluşturmaktadır (Iohom ve ark 2002).

1.3. Periferik Sinir Fizyolojik Özellikleri

Periferik sinirler, periferden merkezi sinir sistemine veya merkezi sinir sisteminden perifere uyarıları ileten yapılardır (Arıncı ve Elhan 1997). Periferik sinir; miyelinli, miyelinsiz sinir lifleri ve diğer destek elemanlarının oluşturduğu fasikül adı verilen demetlerden meydana gelir. Miyelinsiz aksonlar, sadece Schwann hücrelerinin plazma membranı ile çevrelenmiştir. Miyelinli aksonlar ise Schwann hücreleri tarafından üretilen lipitten zengin yapının akson etrafında çoklu katmanlar halinde sarılması ile oluşmuştur. Bu yapı aksona yalıtım özelliği kazandırmaktadır. Miyelinli sinir lifinde aksonun etrafını saran bu kılıflar arasında düzenli olarak sıralanan Ranvier düğümleri mevcuttur. Ranvier düğümlerinde yüksek oranda voltaj-kapılı sodyum kanalları mevcuttur. Aksiyon potansiyeli (AP) sinir lifi boyunca yayılımı bir Ranvier boğumundan bir sonrakine sıçrayarak iletilmektedir (Kayaalp 2009).

Sinir lif demetinin etrafını perinörium adı verilen bir bağ dokusu çevreler. Perinörium bazı sinirlerde daha kalındır. İlaçların geçişinde perinörium en dirençli engeldir. Her sinir lif demeti gevşek bir ağ oluşturmuş gözeli bağ dokusu şeklindeki epinorium içine gömülüdür. Perinörium ile epinörium arası mesafe çok yakındır. Epinörium besleyici damarlar, lenfatikler ve değişik oranda yağ dokusu içerir. En dıştaki bölümü kalınlaşıp bir kılıf oluşturur. Bu kılıfa epinöral kılıf denir. Epinörium perinöriuma oranla daha zayıf bir engeldir (Şekil 1.3) (Erdine 2005).



Şekil 1.3. Periferik sinir yapısı (Brandt ve Mackinnon 1997)

1.3.1. Uyarılabilen Sinir Dokusu

Sinir lifinin iki önemli fizyolojik özelliği vardır. Bunlardan ilki sinir lifinin depolarize (hücrenin içi ile dışı arasındaki mevcut potansiyel farkının geçici olarak değişmesi) edilmesi, ikincisi ise bir yerinde oluşan depolarizasyonun belirli bir hızla kendi boyunca ilerlemesidir. Membran potansiyelindeki geçici değişim aksiyon potansiyeli olarak adlandırılır. Elektriksel stimulasyon veya diğer bazı etkenler belirli şiddette uygulanmış iseler o noktada yayılan AP meydana getirirler (Kayaalp 2009).

Dış çevrenin algılanmasında reseptör sinir hücreleri rol oynar. Reseptör hücrelerinde oluşan reseptör potansiyeli aksiyon potansiyelinin oluşumunu tetikler, oluşan AP'ler duyu sinirleri tarafından merkezi sinir sistemine ulaştırılır. Burada bu sinyaller işlenip yorumlanır ve ardından gerekli yanıtlar oluşturulur. Oluşturulan bu yanıtlar yine aksiyon potansiyeli dizileri seklinde motor sinirler tarafından efektör organa iletilirler ve hedeflenen davranış gerçekleştirilir (Kandel ve ark 2000).

Periferik sinir lifinin iletim hızı lif çapına bağlı olarak değişir. Çapları 14-15 µm olan liflerin hızları 65-70 m/sn olarak değişirken 6-7 µm çapındaki liflerin iletim hızı yaklaşık olarak 30 ve 35 m/sn'dir (Horowitz 2014). Lif çapı arttıkça iletim hızı

da artar. Bu nedenle miyelinli büyük çaplı Aα lifleri daha hızlı iletim sağlar. Termal, kimyasal veya mekanik ağrılı uyaranlarla aktive edilen duyusal sinir sonlanmaları olan nosiseptörler, en yavaş iletiye sahip miyelinsiz C lifleri ve ince A delta lifleridir. B liflerinde (pregangliyonik otonomik aksonlar), uyarı ileti hızı yaklaşık olarak A delta lifleriyle aynıdır (Çizelge 1.1) (Kayaalp 2009).

Aksiyon potansiyelinin oluşması, sinir membranının sodyuma (Na^+) karşı istirahat halindeyken düşük olan geçirgenliğin aniden artması durumudur. Bu esnada Na^+ yüksek konsantrasyonda bulunduğu hücre dışı ortamdan düşük konsantrasyonda bulunduğu hüre içine pasif bir şekilde girer. Uyarılan sinir lifinde bu sinir lifine karşı geçirgenlik artışı 1 ms'den daha kısa sürede devam eder. Depolarizasyon başlamasından sonra hücre membranının potasyum (K^+) geçirgenliği de artar. Bu iyon konsantrasyon farkından dolayı hücre dışına kaçar. Na^+ geçirgenliğinin azalması ve K^+ geçirgenliğinin artması membran potansiyelinin istirahat potansiyeli düzeyine gerilemesine yani repolarizasyona neden olur. Sonunda aktif Na^+ pompası tarafından zarın içi ile dışı arasındaki Na^+ ve K^+ iyon farkı tekrar istirahat potansiyeli durumuna getirilir (Şekil 1.4) (Barrett 2009; Kayaalp 2009).

1.3.1.1. Sinir İletimini Etkileyen Faktörler

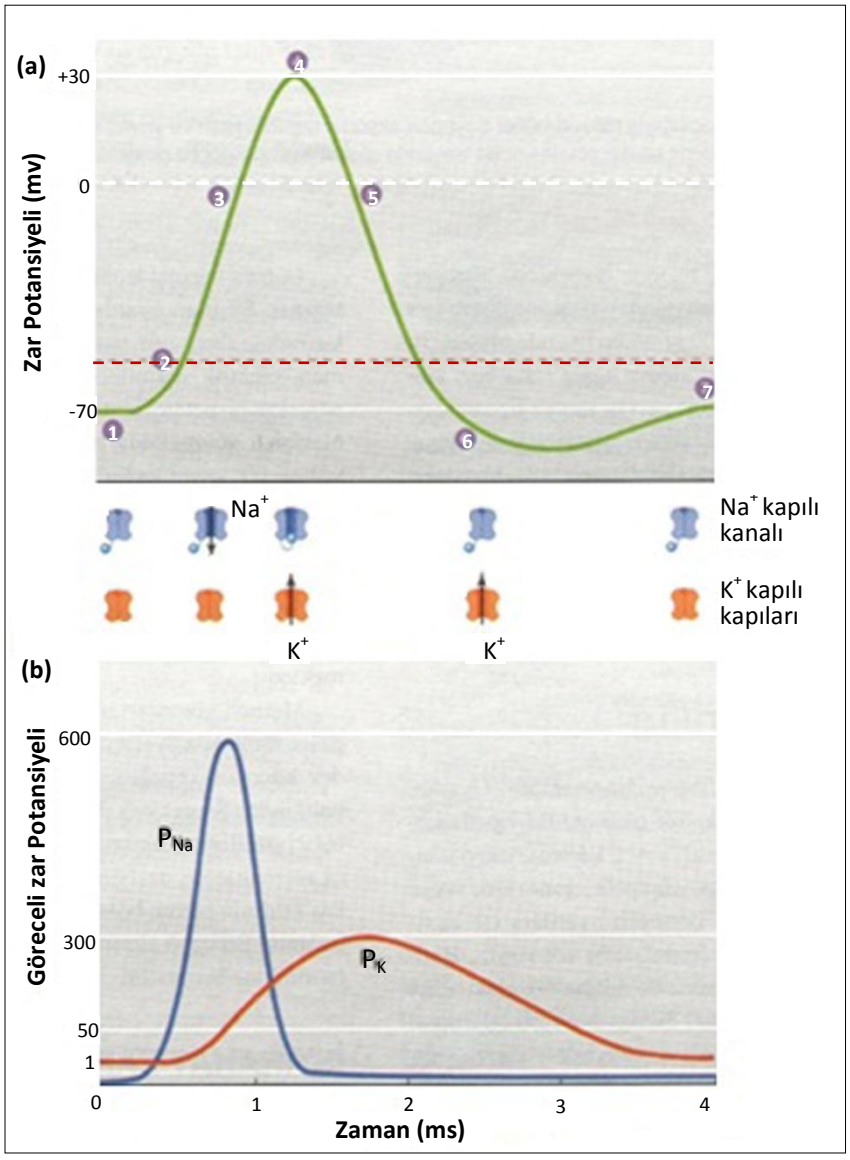
Sinir lifinin herhangi bir noktasından verilen uyarana yanıt olarak oluşturulan aksiyon potansiyeli "ya hep ya hiç" özelliğinde bir oto-dalga olarak akson boyunca yayılır. Aksiyon potansiyelinin akson boyunca yayılma hızı birtakım yapısal ve çevresel özelliklere bağlıdır. Bu özelliklerden bazıları;

1. Kolay uyarılabilir özellikteki lifler aksiyon potansiyellerini daha hızlı iletirler.
2. Akson zarının üzerinde yer alan sodyum kanallarının zardaki yoğunluğunun fazla olması birim zamanda açılan kanal sayısını da artıracağından iletim hızını artıracaktır.
3. Hücre sitoplazmasının direncinin az olması yani öz iletkenliğinin fazla olması iletim hızını artırır.

4. Miyelin kılıfının kalınlığı iletim hızını etkileyen faktörlerdendir. Miyelin kılıfın varlığı zar kapasitansını azaltır. Hücre zarının kapasitansı (C_m) ne kadar küçük olursa iletim o kadar hızlı gerçekleşir.

5. Aksonun çapının büyük olması iletim hızını artırır. Miyelinli aksonlarda iletim hızı, yarıçap ile doğru orantılıyken, miyelinsizlerde yarıçapın karekökü ile doğru orantılıdır.

6. Sıcaklık arttıkça iletim hızı artmaktadır (Pehlivan 2004)



Şekil 1.4. (a) Zar potansiyeli, (b) Na^+'a ve K^+'a olan göreceli zar potansiyeli (Barrett 2009)

Çizelge 1.1. Periferik sinir liflerinin gruplandırılması ve özellikleri (Kayaalp 2009).

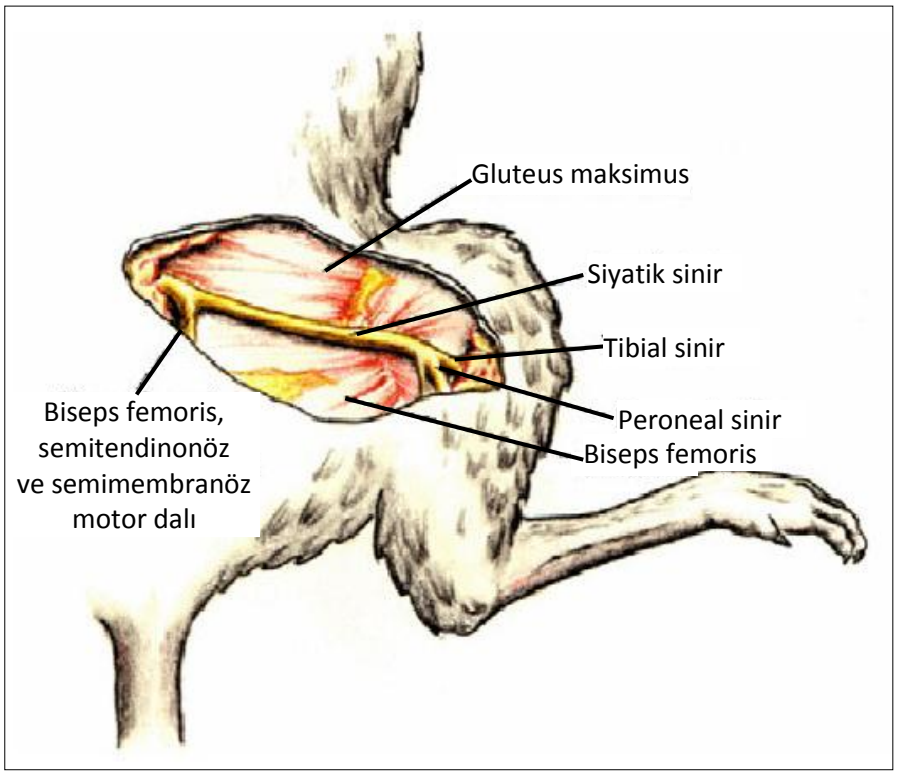
Nitelik **Grup**	**A**				**B**	**C**	
	α	β	γ	δ		**SC***	**DKC****
Lif çapı (μm)	20-12	12-6	8-2	5-2	3≥	1.2≥	1.2≥
İletim hızı (m/sn)	120-70	70-30	43-7	30-12	14-3	2.3≥	2.3≥
Sinir lifi örneği	Motor sinirsel Duyusal sinirler	Duyusal sinirler	Kas iğrici sinirler	Duyusal sinirler	Pregang-liyonik otonomik	Postgang-liyonik otonomik	Dorsal kök aferenleri
Miyelin kılıf	+	+	+	+	+	-	-
Aksiyon potansiyeli (msn)	____	0.4-0.5	_____	1.2	2.0	2.0	devam süresi
Stimülasyon eşiği[4]	1	1.6	3.3	4.5	12-16		40-100
Lokal anesteziklerle bloka duyarlık	+	++	++	++++	+++	++++	++++

* SC: Sempatik C tipi lifler, ** DKC: Dorsal Kök C tipi lifler

1.3.2 Siyatik Sinir Anatomisi ve Özellikleri

Perifal sinir sisteminin bir parçası olan siyatik sinir L4, L5, L6 ve S1'den gelen spinal sinirlerin oluşturduğu lumbo-sakral trunkustan çıkar. Vücuttaki en kalın periferik sinirdir. Pelvis içerisinde siyatik sinir adını alıp, iskiyumun dorsal kenarı ile kuyruk sokumu arasındaki derin olukta ilerler ve siyatik çentikten çıktıktan sonra piriform kasın ventralinde seyreder (Arıncı ve Elhan 1997).

Sırt derisinin yarıya yakın kısmını ve arka bacak kaslarının çoğunu innerve eden siyatik sinirin ana gövdesi piriformis kas seviyesinin 1-2 mm aşağısında kuadratus femoris kasının üzerinden ilerleyerek abduktor femoris fasyasının üzerinde oblik olarak bacağa doğru iner. Piriformis seviyesinde n.tibialis ve n.peroneus dallarına ayrılır. N. tibialis dalı daha kalın olup siyatik sinirin devamı olarak görülür. (Şekil 1.5) (Arıncı ve Elhan 1997). Sıçan siyatik siniri yaklaşık olarak 27.000 aksondan oluşur. Bunun %6'sı miyelinli motor aksonlar, %23'ü miyelinli ve %48'i miyelinsiz olmak üzere %71 sensor aksonlar ve %23'ü ise miyelinsiz sempatik aksonlardır (Schmalbruch 1986).



Şekil 1.5. Sıçan siyatik sinir anatomisi (Sarıgüney 2006)

1.3.3. Bileşik Aksiyon Potansiyeli (BAP)

Belirgin bir efektör organı hedef alan sinirler, birçok sinir hücresine ait aksonların bir araya toplanarak oluşturduğu ve kılıfla sarılı bir demet yapısındadırlar. Bu demet yapılarının içeriği sinirin kontrol ettiği hedef organın fonksiyonel özelliğine göre farklılık göstermektedir.

Bir sinirin içerisindeki lifler çapları ve miyelin kılıflarının kalınlıkları bakımından farklılıklar gösterebilirler (Von During ve Fricke 2007). Bu farklılıklar her bir lifin iletim hızının ve oluşturduğu aksiyon potansiyelinin genliğinin farklı olması anlamına gelir (Leondes 2003).

Eğer sinir demetine yeteri şiddette uyaran tatbik edilirse, demeti oluşturan tüm sinir liflerinin ortaklaşa aktiviteleri gözlenir. Gözlenen bu toplam aktivite her bir sinir lifine ait tek lif aksiyon potansiyellerinin (TLAP) toplamından oluşur ve bu potansiyel BAP olarak adlandırılır. Matematiksel formülasyonu ise şu şekilde verilir:

$$\mathrm{BAP}\ (t) = \sum_k \Phi_k\ (t - tk)$$ (Tuncer ve ark 2010)

BAP eğrileri TLAP'nin sahip olduğu özelliklerden çok farklı özelliklere sahip olmasının yanında oldukça farklı bir şekle de sahiptir. Farklı eşik değerlerine sahip liflerin aktivitelerini içerdiğinden TLAP gibi ya hep ya hiç özelliği göstermez. Uyaran şiddeti arttıkça genliği artmaktadır. Eğer uyaran şiddeti, siniri oluşturan tüm sinir liflerini uyarabilecek kadar büyükse BAP'ın genliği sabit bir değere ulaşır. Bu durumda BAP sinyali tüm sinir liflerinin aktivitesini içermektedir. Bu şiddet değerinden itibaren uyaran büyüklüğü ne kadar artırılırsa arttırılsın BAP genliğinde bir değişiklik olmaz. BAP'ın mutlak refraktör dönemi, sinir içerisindeki en büyük çaplı, yani en büyük iletim hızına sahip lif grubunun mutlak refraktör dönemine eşit olmaktadır (McNeill 1999).

BAP eğrilerinin genlikleri ise sinirin içerdiği lif gruplarının kompozisyonuna göre değişiklik gösterir. Bu kompozisyonu, lif grubunu oluşturan aksonların çapları ve sayıları belirler. Büyük çaplı lifler daha düşük bir uyarılma eşik değerine sahip ve TLAP genlikleri fazla iken, küçük çaplı liflerin uyarılma eşik değeri düşük ve daha küçük genlikli TLAP'lere sahiptirler. Bu durum, aynı sayıda akson içeren iki lif grubundan, düşük çaplı liflerin BAP genliğine katkılarının daha az olmasına sebep olur.

BAP'lerinin kaydedilmesi ilk olarak 1941 yılında Gasser tarafından gerçekleştirilmiştir. Erlanger tarafından 1964 yılında yapılan çalışma ile BAP sinyallerinin şeklinde, kayıt mesafesine ve uyaran şiddetine bağlı değişimler görülmüş ve bu sinyallerin davranışları daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır (Tuncer 2008).

BAP'leri klinikte tanısal amaçlarla yüzyılımızın başından beri kullanılmaktadır. İzole periferik sinirlerden kaydedilen BAP'lar çeşitli yöntemler kullanılarak analiz edildiğinde, sinir liflerinin yapısal ve fonksiyonel özellikleri ile ilgili bilgiler çıkarılabilmektedir (Tuncer 2008).

1.3.3.1. Bileşik Aksiyon Potansiyelinin Kaydedilmesi

Gelişen teknikler sayesinde günümüz teknolojisiyle tek hücreden hücre içi (intraselüler) kayıt alınabilmesi oldukça kolay ve kullanışlı hale gelebilmiş olsa dahi (Poulter ve ark 1993) hücre dışı (ekstraselüler) kayıtlar birçok hücrenin bir arada göstermiş olduğu aktiviteyi yansıttığından oldukça büyük öneme sahiptir.

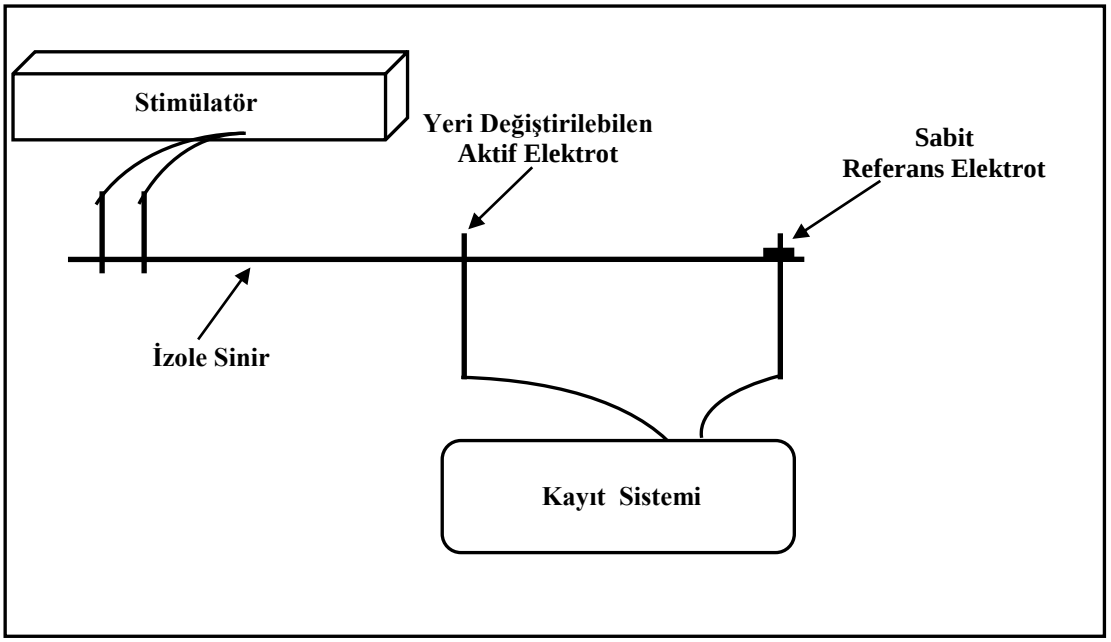
İzole periferik sinir deneysel çalışmalarında BAP kayıtları iki temel yöntem kullanılarak yapılmaktadır. Bunlar "ekstraselüler" (Mateu ve ark 1997) ve "suction" (Masson ve ark 1989) kayıt yöntemleridir.

1.3.3.1.1. Ekstraselüler Kayıt Yöntemi

Bu yöntemde hacim iletken etkilerini en aza indirmek için izole sinir kullanılır. İzole sinir, sinir kutusu içerisine yerleştirilmiş uyarıcı ve kaydedici

elektrotlar üzerine yatırılır. Stimülatöre bağlı olan uyarıcı elektrotlar aracılığı ile sinir uyarılır, oluşan BAP sinyalleri istenilen mesafeden kayıt elektrotları aracılığı ile kaydedilir.

Kayıt elektrotları elektrot potansiyelini ve gürültüyü en aza indirmek için genellikle Ag/AgCl elektrotlardan yapılır (Şekil 1.6). Bazı ekstraselüler kayıt yöntemlerinde hacim iletkeni direncini artırmak (~10 MΩ) ve sinirin dış ortamdan etkilenmesini azaltmak için sükroz, sıvı vazelin vb. gibi yalıtkan akışkanlar kullanılır. İzole sinir bu akışkanın içerisine yatırılır ya da belirli bir bölgesinin bu akışkanın içinden geçmesi sağlanır (Gurney 2000).



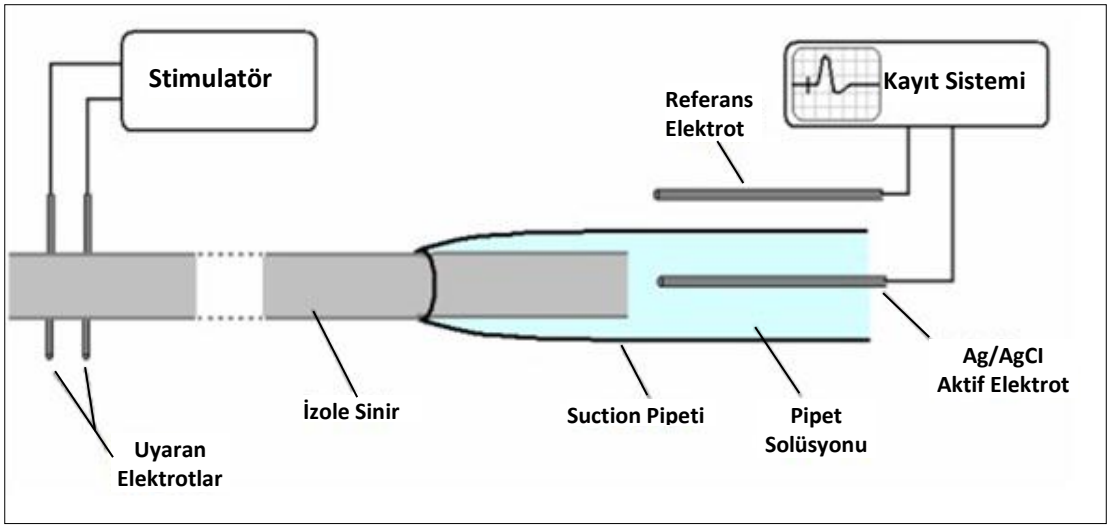
Şekil 1.6. Ekstraselüler kayıt (monofazik) yönteminin şematik gösterimi (Tuncer 2008)

1.3.3.1.2. "Suction" Yöntemi

Suction elektrodu ekstraselüler elektrotlarla uyarılan bir sinirde oluşturulan BAP yanıtların kaydedilmesi için kullanılır (Dalkilic ve Pehlivan 2002). Bu yöntemde borosilikattan yapılmış kapiller tüplerin uçları bir mikroelektrot çekici kullanılarak çalışılacak sinirin kayıt alınacak ucunun çapına göre inceltilir. Bu

şekilde elde edilen pipetlerin içi tuz çözeltisi ile (3 M KCl) doldurulur. Cl ile kaplanmış Ag tel (Ag/AgCl elektrot) mikropipetin içine daldırılarak suction elektrodu elde edilir.

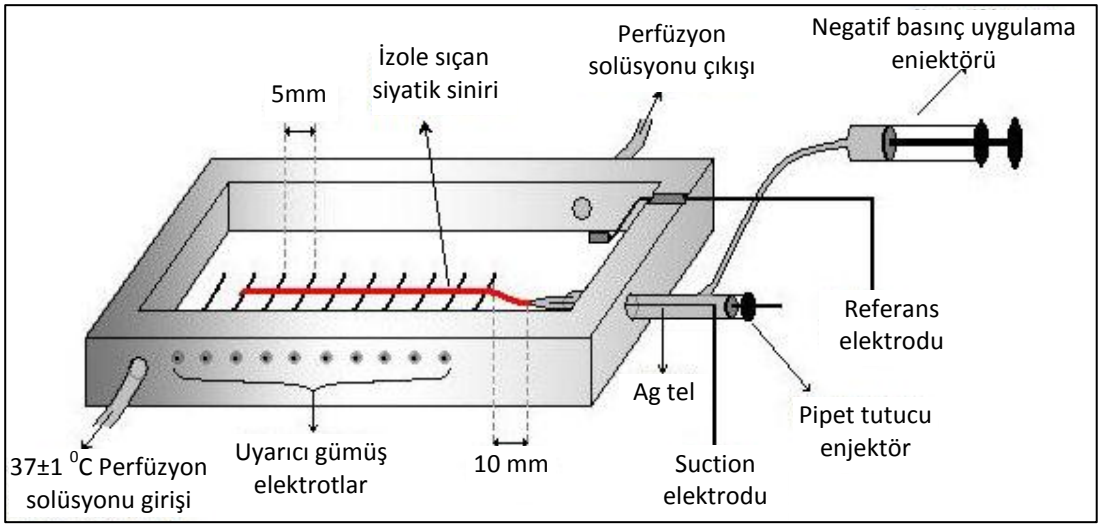
Bu elektrot kayıt için kullanılmak isteniyorsa kayıt sistemine, uyarmak için kullanılmak isteniyorsa da stimülatöre uygun iletkenlerle irtibatlandırılır (Şekil 1.7) (Dalkilic ve Pehlivan 2002).



Şekil 1.7. İçerisine sinir girdirilmiş ve kayıt sistemine bağlanmış bir "Suction" elektrotun şematik gösterimi

Bu kayıt yönteminin getirmiş olduğu avantajlardan biri kayıt elektrotu ile referans elektrotu arasındaki direncin artırılmasıdır (~40-70 MΩ). Böylece sinirin aktivitesi esnasında akım kaybı minimuma indirileceğinden gerçek değere yakın potansiyel gözlenmiş olur.

Dolayısı ile hacim iletkenliğinden kaynaklanan bilgi kaybı da minimuma indirilmiş olur (Cummins ve ark 1979; Dalkilic ve Pehlivan 2002).



Şekil 1.8. Elektrofizyolojik kayıtların suction elektrodu ile alınabilmesi için kullanılan perfüze organ banyosu şematik gösterimi (Tuncer 2008)

Bir diğer önemli avantajı ise kayıt bölgesindeki sıcaklığın sabit tutulabilmesidir. Sıcakkanlı canlılara ait dokuların, izole edildikten sonra dış ortamda fizyolojik şartlara en yakın haliyle tutulması, deneysel verilerin gerçeğe yakınlığını artırmaktadır. "Suction" elektrot kullanılarak yapılan çalışmalarda sinirin kayıt alınan bölgesi solüsyon içerisinde yer aldığından, bu solüsyonun sıcaklığı perfüzyon işlemi (Şekil 1.8.) ile sabit tutulabilmektedir (Ayaz ve ark 2007).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırma Proje Desteği

Bu çalışma, Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Etik Kurulunun 2013-024 sayılı onayı ile gerçekleştirilmiştir. Bu tez projesi, Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü'nce desteklenmiştir (BAP No: 13102007).

2.2. Deney Hayvanları

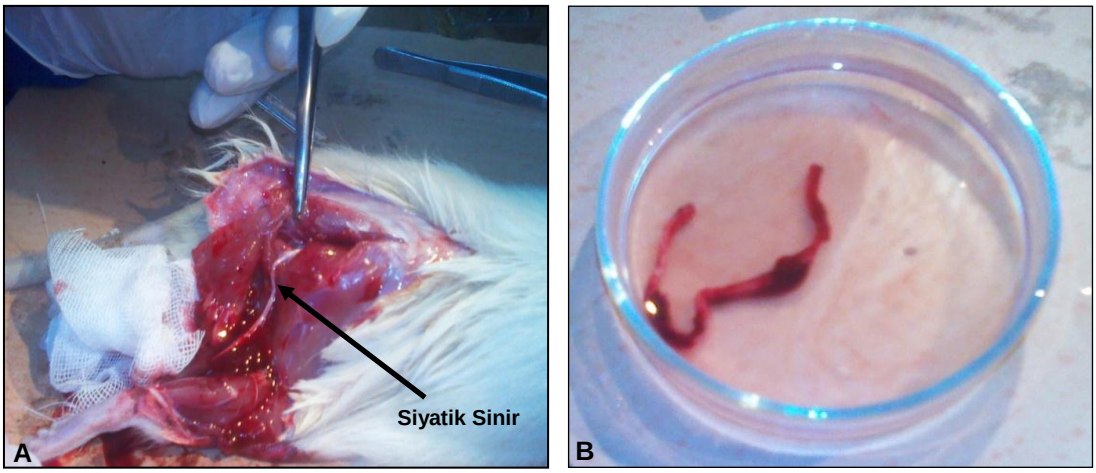
Yapılan deneyde 24 adet, ortalama ağırlığı 350 ± 50 g olan, 4-6 aylık Wistar albino erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, doğumdan itibaren her kafeste 5'er tane olacak şekilde 22 ± 2 °C oda sıcaklığında, uygun nemli ortamda ve 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık döngüsünde tutuldu. Hiçbir kısıtlama olmaksızın standart sıçan yemi ve suyla beslenmeleri sağlandı.

2.3. Siyatik Sinir İzolasyonu ve Deney Düzeneği

Sıçanlar, herhangi bir ilaç kullanılmayan grup (kontrol grubu) (n=8), deksmedetomidin uygulanan grup (DKM grubu) (n=8) ve deksketoprofen uygulanan grup (DKT grubu) (n=8) olmak üzere rastgele 3 gruba ayrıldı.

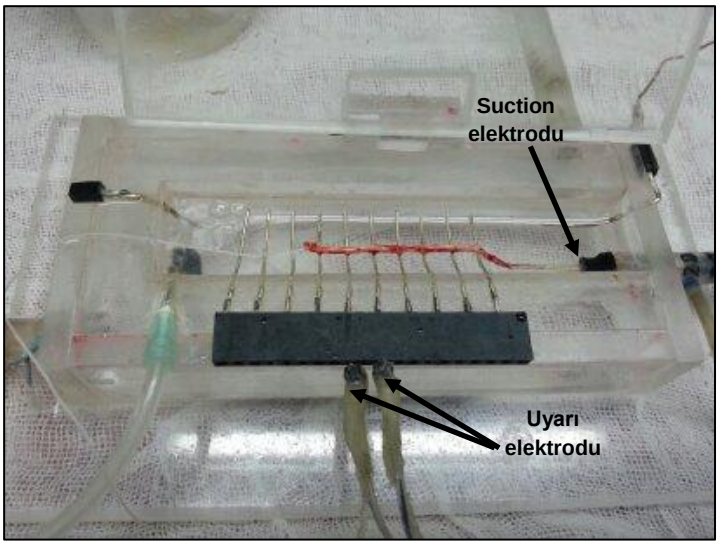
Pentobarbital (30 mg/kg i.p.) ile anestezi uygulanan sıçanlar prone pozisyonunda ekspozisyon masasına yerleştirildi. Sağ alt ekstremitede kalça eklemi katlantısından başlayarak açılan insizyon ile siyatik sinire ulaşıldı. Cam çengeller aracılığıyla dikkatlice çevre dokulardan temizlenen sinir dokusu, lumbar pleksusdan tibial dalı dâhil olmak üzere yaklaşık 5-6 cm uzunluğunda izole edildi.

İzole edilen sinir dokusu, kurumasına ve yıpranmasına izin verilmeden organ banyosuna transfer edilmek üzere krebs solüsyonu içerisine hızlıca alındı (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Siyatik sinirin diseksiyonu (A) ve izole edilen sinirin çevre dokulardan temizlenmesi için krebs solüsyonuna alınması (B).

Her bir siyatik sinir deneye başlamadan hemen önce izole edildi. İşlem sonunda yüksek doz anestezi ile hayvanlar sakrifiye edildi. İzole edilen sinir bekletilmeden, içerisinde krebs solüsyonu bulunan üç kompartmandan oluşan çember içine yerleştirildi. Bu kompartmanlar; 3 cm x 5 cm x 1 cm ölçülerinde olan banyo kısmı, stimulasyon ve kayıt ile ilişkili Ag- AgCl elektrotlarından oluşmaktadır (Şekil 2.2.). Doku, içerisinde pH'sı 7,4 olan 6.5 ml krebs solüsyonu bulundurulan banyo içerisinde tutuldu ve ortam sıcaklığının 37^{o}C olması sağlandı. Çalışma boyunca, ortam % 95 O_2 ve % 5 CO_2 gaz karışımı ile gazlandırıldı. Böylece elektrofizyolojik kayıt süresince dokunun fizyolojik özelliklerinin in-vivo ortamdaki ile aynı olması ve canlılığını sürdürmesi sağlandı.



Şekil 2.2. Elektrofizyolojik kayıtların alınabilmesi için kullanılan perfüze organ banyosu

Sıçan siyatik sinirinden daha önceki çalışmalarda tanımlanan "suction" yöntemi kullanılarak BAP kaydı yapıldı (Tuncer ve ark 2010). Bu amaçla sinir lifine uyarı proksimal uçtan sinir gövdesine doğru stimulasyon izolasyon ünitesi (Grass Model SIU5, U.S.A) yardımı ile stimulatör (Grass Model S88, U.S.A) kullanılarak verildi. Stimulasyon, kare biçimli uyaran pulslar şeklinde 200 µs süre ve 1 Hz frekans ile uygulandı. BAP kayıtları, izole edilen sinirin distal ucundan (tibial dalı) suction elektrodu ile alındı. Amplifiye edilen (Grass Model CP511, U.S.A) BAP sinyalleri kayıt sistemi (BIOPAC MP 100, USA) ile kaydedildi. Örnekleme hızı 50 kHz olarak ve BiosigW yazılımı kullanılarak veriler elde edildi. Elde edilen veriler ileri analizler için sabit diske kaydedildi. Deney boyunca kayıtları istenmeyen gürültülerden arındırmak için izole sinir çemberi preamplifikatör topraklama bağlantısı olan Faraday kafesi içerisinde tutuldu (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Kayıt süresince deney düzeneğinin tutulduğu Faraday kafesi

İlaçlar organ banyosunda bulunan Krebs çözeltisi içerisine her bir doz için 0,1 cc hacimle verildi. DKM grubu için 10^{-9} M, 10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M ve 10^{-5} M dozlarında deksmedetomidin, DKT grubu için 10^{-9} M, 10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M ve 10^{-5} M dozlarında deksketoprofen kümülatif olarak uygulandı. Her bir doz uygulamasından sonra 5. ve 10. dk'larda kayıtlar alındı.

2.4. İlaçlar ve Kimyasallar

İlaçlar: Deksmedetomidin (Precedex 200 µg/2 ml, Meditera, Türkiye), deksketoprofen (Arveles 50 mg/2 ml ampul, UFSA İlaç, Türkiye), pentobarbital (Pental Sodyum 0.5 g enjektabl flakon, İ.E ULUGAY, Türkiye). Stok solüsyonlar distile su ile çözülerek daha düşük konsantrasyonlar elde edildi.

Kimyasallar: Krebs solüsyonu için kullanılan tüm kimyasallar Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya'dan temin edildi.

Krebs solüsyonun içeriği:

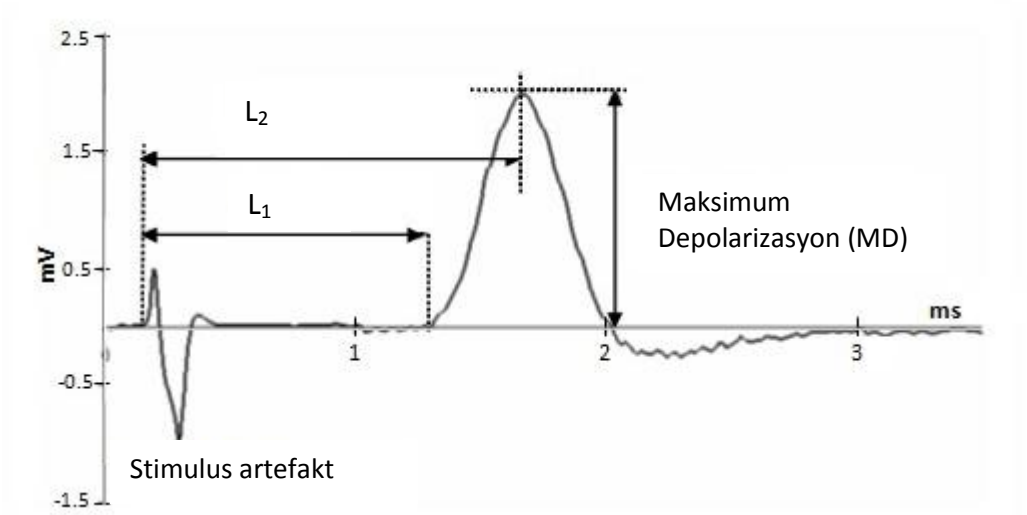
NaCI .....119 mM
KCI.....4,8 mM
$CaCI_2$.....1,8 mM
$MgSO_4$.....1,2 mM
$KHPO_4$ .....1,2 mM
$NaHCO_3$ .....20 mM
Glukoz.....10 mM

2.5. Analiz Prosedürü

Yapılan analizler ile deksmedetomidinin ve deksketoprofeninin 5 farklı dozunun 2 farklı zamanda siyatik sinirde meydana getirdiği elektrofizyolojik değişimler hakkında bilgi veren maksimum depolarizasyon (MD), alan, maksimum türev, iletim hızları (V_{BAP} ve V_{MD}), latans periyodları olan uyarının verildiği andan BAP başlangıcına kadar geçen süre (L_1) ve uyarının verildiği andan maksimum depolarizasyonun görüldüğü ana kadar geçen süre (L_2) hesaplanmıştır. Bileşik aksiyon potansiyeli kayıtlarından hesaplanan parametrelerden birkaçı örnek bir BAP kaydı üzerinde gösterilmiştir (Şekil 2.4.)

Uyarılmış sinir lifi sayıları hakkında bilgi veren, maksimum depolarizasyon ve BAP kayıtlarında EAA değerleri hesaplanmıştır (Taylor 1993). Bu değerler kontrole göre yüzde değerlerine dönüştürülerek ifade edilmiştir.

BAP artan fazındaki değişikliklere bağlı olarak maksimum türev hesaplanmıştır. Maksimum türev bilgisi sinir lif demetindeki lif çapı dağılımı ile ilişkilidir. Bu değerler kontrole göre yüzde değişim olarak ifade edilmiştir.



Şekil 2.4. Örnek bir BAP kaydı üzerinde ölçüm yapılan parametrelerin gösterimi

BAP kayıtları üzerinden, iki farklı iletim hızı hesaplaması yapılmıştır. Bunlardan birincisi için uyaranın verildiği andan yani stimulus artefaktından BAP'ın başlangıcına kadar geçen süre, L_1 kullanılmıştır. Uyarı elektrodu ile kayıt elektrodu arasındaki mesafe, ölçülen L_1 değerine bölünerek başlangıç iletim hızı (V_{BAP}) hesaplanmıştır.

BAP'leri üzerinden hesaplanan ikinci iletim hızı parametresinde ise stimulus artefaktından itibaren maksimum depolarizasyon değerine ulaşılıncaya kadar geçen süre, L_2 kullanılmıştır. Uyaran elektrot ile kayıt elektrodu arasındaki mesafe ölçülen bu süreye bölünmek suretiyle iletim hızı (V_{MD}) parametresi bulunmuştur (Dalkilic ve Pehlivan 2002; Peterson ve Will 1988). V_{BAP} ve V_{MD} değerleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$V_{BAP} = \Delta x / \Delta t_{L1}$$

$$V_{MD} = \Delta x / \Delta t_{L2}$$

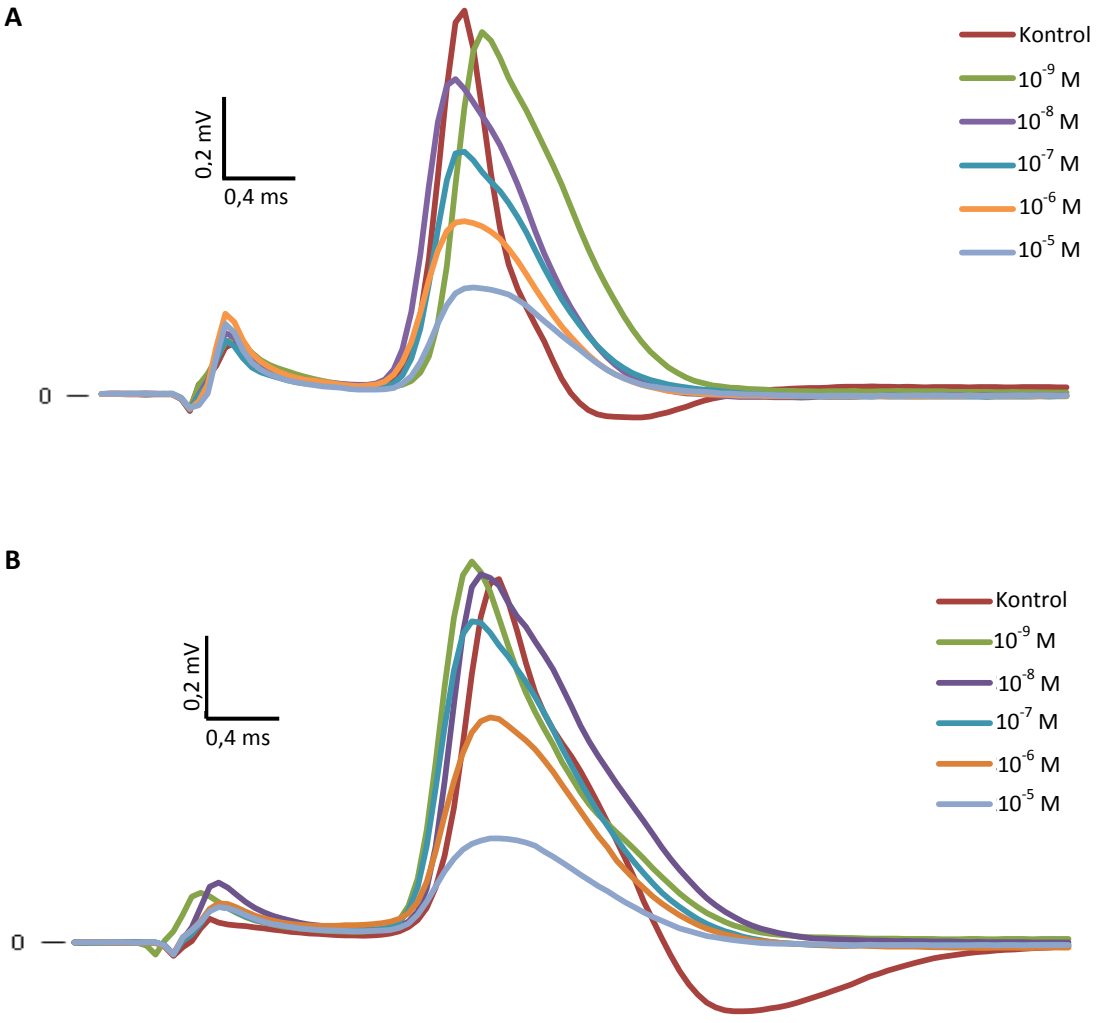
2.6. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada, kaydedilen veriler için SPSS 18.0 (SPSS IL 18.0 Chicago, USA) paket programı kullanılmıştır. Deney gruplarının hesaplanan parametreleri arasındaki farklılık iki yönlü varyans analizi (ANOVA) yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir. Tekrarlayan ölçümler için, gruplar arasında fark çıkması halinde ($p<0,05$), Bonferoni düzeltmeli Paired-Samples T test kullanılmıştır. $p<0,05$ olan gruplar arasındaki farklılık, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm deney parametreleri ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

3. BULGULAR

Deksmedetomidin ve deksketoprofen ilaçları kullanılan in vitro çalışmamızda, tüm BAP parametrelerinin, doz bağımlı ve geri dönüşümlü olarak baskılandığı görülmüştür (Çizelge 3.1 ve 3.2). Ayrıca her iki ilaç için BAP kayıtlarının 15 dk sonrasında geri döndüğü tespit edilmiştir.

Sıçan siyatik sinirlerinden kaydedilen, daha önceden hesaplanmış parametrelerde görülen ve gruplar arası değişimi en iyi yansıttığı saptanan, her iki ilaç grubuna ait birer örnek BAP kaydı, aynı zamansal eksende, stimulus artefaktları ile birlikte Şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Sıçan siyatik sinirlerine uygulanan farklı dozlardaki (A) DKM ve (B) DKT ilaçlarına ait BAP kayıtları

Çizelge 3.1. Deksmedetomidinin farklı konsantrasyonlarının 5. ve 10. dk'larda BAP parametreleri üzerine (Alan % değişim, MD % değişim, Türev Maksimum % değişim, V_{BAP} (ms), V_{MD} (ms), L_1 (ms), L_2 (ms)) etkisi

	Alan % değişim		**MD % değişim**		**Türev Maksimum % değişim**		**V_{BAP} (m/s)**	
Zaman (dk)	**5**	**10**	**5**	**10**	**5**	**10**	**5**	**10**
Konsantrasyon (M)								
Kontrol	100.00 ± 0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	70.28±4.86	70.28±4.86
10^{-9}	103.44 ± 28.29	103.94±13.31	100.74±12.16	100.22±9.55	101.34±14.44	95.64±10.86	64.64±4.60	66.00±6.26
10^{-8}	95.82 ± 25.17	85.42±15.33*	89.54±20.49	84.82±14.02*	91.79±23.10	78.07±18.15	68.98±7.23	67.93±5.97
10^{-7}	80.14 ± 27.39	74.90±26.48*	77.00±19.24*	72.46±27.71*	74.61±21.05*	64.54±28.74*	66.93±4.63*	62.84±4.48*
10^{-6}	62.87 ± 25.80*	55.54±26.86*	57.25±24.65*	53.75±27.17*	53.78±25.69*	48.20±28.18*	66.89±7.11	69.25±3.12
10^{-5}	57.58 ±27.35*	48.80±24.44*$	52.73±28.67*	49.10±29.25*	49.52±29.59*	43.61±29.28*	66.57±7.10	64.91±6.37*

	V_{MD} (m/s)		**L_1 (ms)**		**L_2 (ms)**	
Zaman (dk)	**5**	**10**	**5**	**10**	**5**	**10**
Konsantrasyon (M)						
Kontrol	52.79±5.50	52.79±5.50	0.57±0.04	0.57±0.04	0.76±0.07	0.76±0.07
10^{-9}	48.02±2.98	48.78±4.14*	0.62±0.04	0.61±0.06	0.84±0.05	0.83±0.07
10^{-8}	51.28±6.01	48.87±4.59*$	0.58±0.06	0.59±0.05	0.79±0.09	0.83±0.08 $
10^{-7}	48.21±2.87*	45.64±2.49*$	0.60±0.04	0.64±0.04*	0.83±0.05	0.87±0.05
10^{-6}	47.26±3.38*	47.51±1.73*	0.60±0.06	0.58±0.03	0.85±0.06	0.84±0.03*
10^{-5}	46.67±5.30*	45.80±5.60*	0.61±0.06	0.62±0.06	0.87±0.11*	0.89±0.11*

(*) Kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$), ($) aynı konsantrasyon için 5. dk'ya göre anlamlı ($p<0.05$), değerler 10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6} ve 10^{-5} olmak üzere beş farklı konsantrasyona ait, 5. ve 10 dk olmak üzere iki ayrı zaman periyodunda ölçülmüştür.

Çizelge 3.2. Deksketoprofenin farklı konsantrasyonlarının 5. ve 10. dk'larda BAP parametreleri üzerine (Alan % değişim, MD % değişim, Türev Maksimum % değişim, V_{BAP} (ms), V_{MD} (ms), L_1 (ms), L_2 (ms)) etkisi

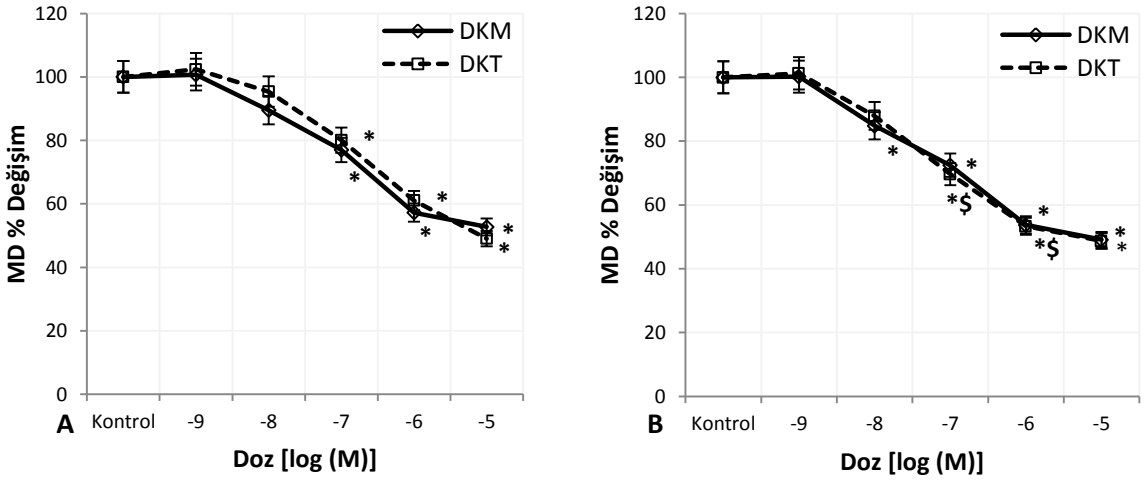
	Alan % değişim		**MD % değişim**		**Türev Maksimum % değişim**		**V_{BAP} (m/s)**	
Zaman (dk)	**5**	**10**	**5**	**10**	**5**	**10**	**5**	**10**
Konsantrasyon (M)								
Kontrol	100.00 ± 0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	73.75±2.53	73.75±2.53
10^{-9}	102.34±16.51	134.04±8.55*$	102.40±13.87	101.24±12.37	100.33±16.03	95.78±24.77	67.66±3.84*	67.66±6.75*
10^{-8}	109.74±5.32*	119.78±16.32*	95.38±17.33	87.91±18.97	89.72±26.03	83.54±28.35	69.42±4.89*	72.03±4.39*
10^{-7}	90.97±15.36	97.76±31.90	80.09±17.20*	69.68±23.28*$	74.67±22.22*	65.55±27.77*	68.36±2.36*	70.59±3.49*$
10^{-6}	72.24±26.37*	78.58±42.95	61.06±23.81*	53.33±29.62*$	55.68±26.93*	47.35±31.63*	68.92±4.14*	67.59±3.20*
10^{-5}	61.94±33.87*	74.02±38.63$	49.04±27.77*	48.70±25.67*	43.03±28.22*	43.35±26.90*	68.09±4.23*	69.30±3.71*

	V_{MD} (m/s)		**L_1 (ms)**		**L_2 (ms)**	
Zaman (dk)	**5**	**10**	**5**	**10**	**5**	**10**
Konsantrasyon (M)						
Kontrol	53.11±1.53	53.11±1.53	0.54±0.02	0.54±0.02	0.78±0.06	0.78±0.06
10^{-9}	49.25±2.75	47.98±5.39	0.59±0.03	0.59±0.06	0.81±0.04	0.84±0.09
10^{-8}	49.15±5.9	49.52±5.48	0.58±0.04*	0.55±0.03	0.82±0.111	0.82±0,10
10^{-7}	48.58±2.33*	49.26±2.81*	0.58±0.02*	0.56±0.03*$	0.82±0.04	0.81±0.05
10^{-6}	48.13±1.97*	46,19±2.43*	0.58±0.03*	0.59±0.03*	0.83±0.03	0.87±0.04*
10^{-5}	46.75±2.21*	46.75±2.16*	0.58±0.03*	0.58±0.03*	0.86±0.04*	0.86±0.04*

(*) Kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$), ($) aynı konsantrasyon için 5. dk'ya göre anlamlı ($p<0.05$), değerler 10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6} ve 10^{-5} olmak üzere beş farklı konsantrasyona ait, 5. ve 10 dk olmak üzere iki ayrı zaman periyodunda ölçülmüştür.

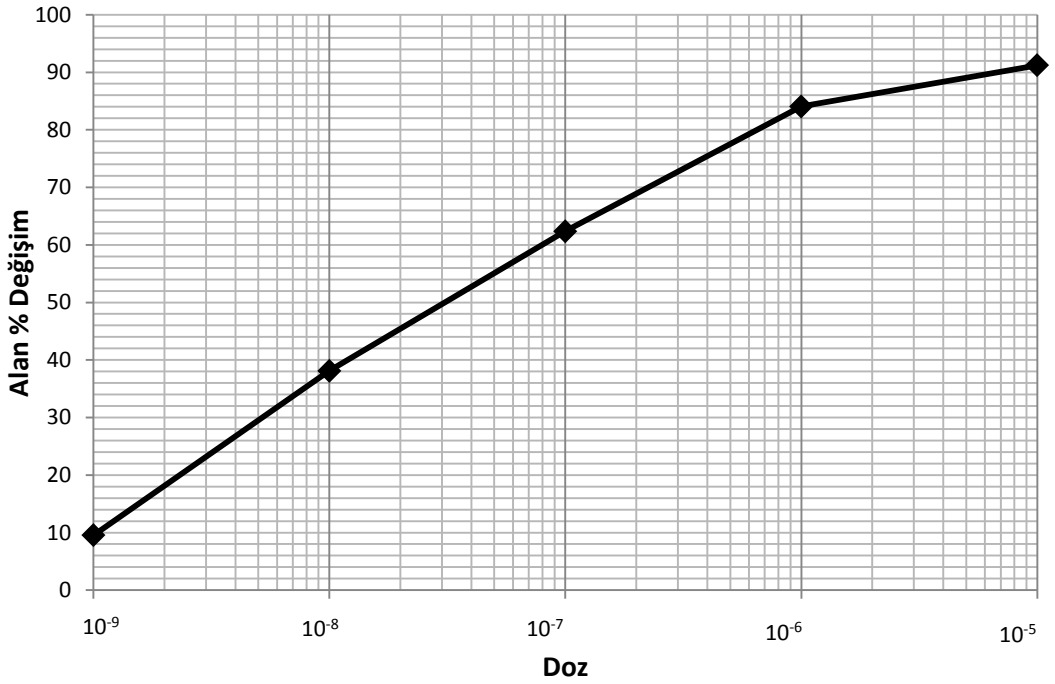
Her iki ilacın aksiyon potansiyelinin tepe değeri olan MD değerlerinin karşılaştırılması, 5. dk ve 10. dk'lar için ayrı ayrı olarak, Şekil 3.2'de sunulmuştur. Kontrol grubuna göre, 10^{-5} M dozda DKM grubunda BAP kayıtlarındaki tepe değerinin 5. dk'da, %52.73 ± 28.67'ye, 10. dk'da ise %49.10 ± 29.25'e düştüğü gözlenmiştir.

Bu değerler DKT grubunda aynı dozda 5. ve 10. dk'lar için sırasıyla %49.04 ± 27.77 ve %48.70 ± 25.67 olarak ölçülmüştür. BAP kayıtlarından hesaplanan MD değerleri için her iki ilaç arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).



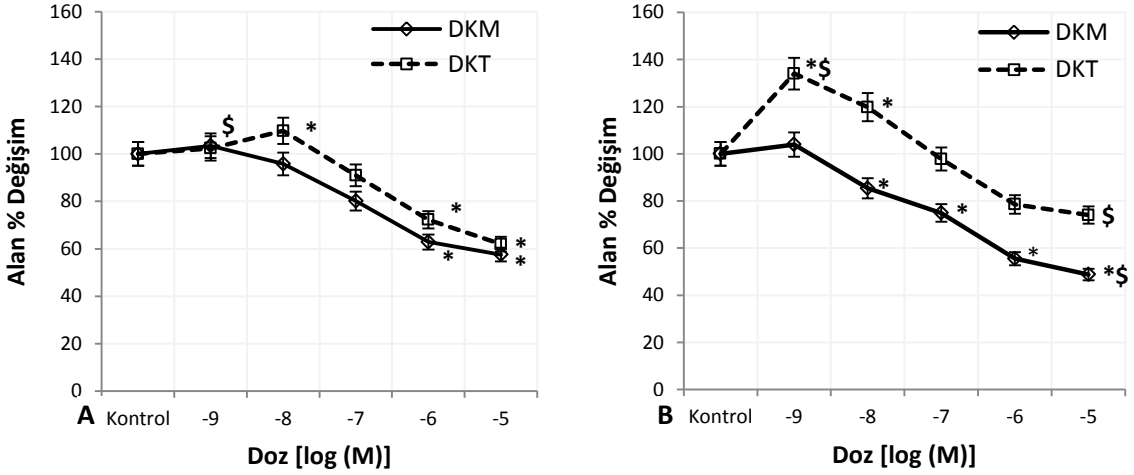
Şekil 3.2. A) 5. dk, MD % değişim - Doz grafiği (DKM-DKT), B) 10. dk, MD % değişim - Doz grafiği (DKM-DKT), (*) Kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$), ($) aynı konsantrasyon için 5. dk'ya göre anlamlı ($p<0.05$)

EAA için çizilen semi logaritmik doz-cevap eğrileri kullanılarak inhibisyon konsantrasyon 50 (IC50) değerleri hesaplandığında deksmedetomidin için -7.62±0.75 ve deksketoprofen için -6.96±0.74 olarak bulunmuştur (Şekil 3.3). Deksmedetomidin ve deksketoprofenin IC50 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 3.3. DKM grubuna ait IC50 hesaplaması amacıyla çizilen Semi logaritmik Alan % değişim-doz grafiği örneği.

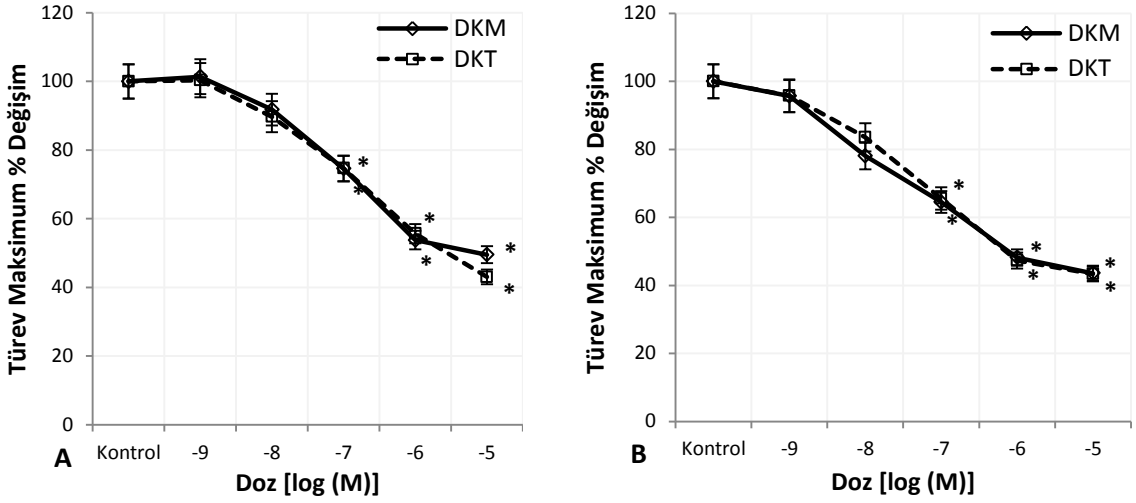
BAP kayıtları kullanılarak hesaplanan, EAA değerlerinin, her iki ilacın son dozları için (10^{-5} M), tüm zamanlarda kontrol grubuna göre azaldığı tespit edilmiştir (Şekil 3.4). Kontrole göre 10^{-5} M doz ve 10. dk'da, DKM grubunun alan değerinin DKT grubuna göre daha fazla azaldığı, ancak iki ilaç arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ortaya çıkmıştır ($p>0.05$).



Şekil 3.4. A) 5. dk, Alan % değişim - Doz grafiği (DKM-DKT), B) 10. dk Alan % değişim - Doz grafiği (DKM-DKT), (*) Kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$), ($) aynı konsantrasyon için 5. dk'ya göre anlamlı ($p<0.05$)

Her iki ilaç, kendi içerisinde kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında, DKM grubunda 10^{-6} M ve 10^{-5} M dozların, 5. ve 10. dk'larında, DKT grubunda ise aynı dozların, yalnızca 5. dk'sında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

Hesaplanan maksimum türev parametrelerinde her iki ilacın son üç doz (10^{-7}, 10^{-6} ve 10^{-5} M) uygulamasında 5. ve 10. dk'larda kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0.05$) (Şekil 3.5). Ayrıca azalma değerlerinin, her iki ilaç karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark göstermediği belirlenmemiştir ($p>0.05$).

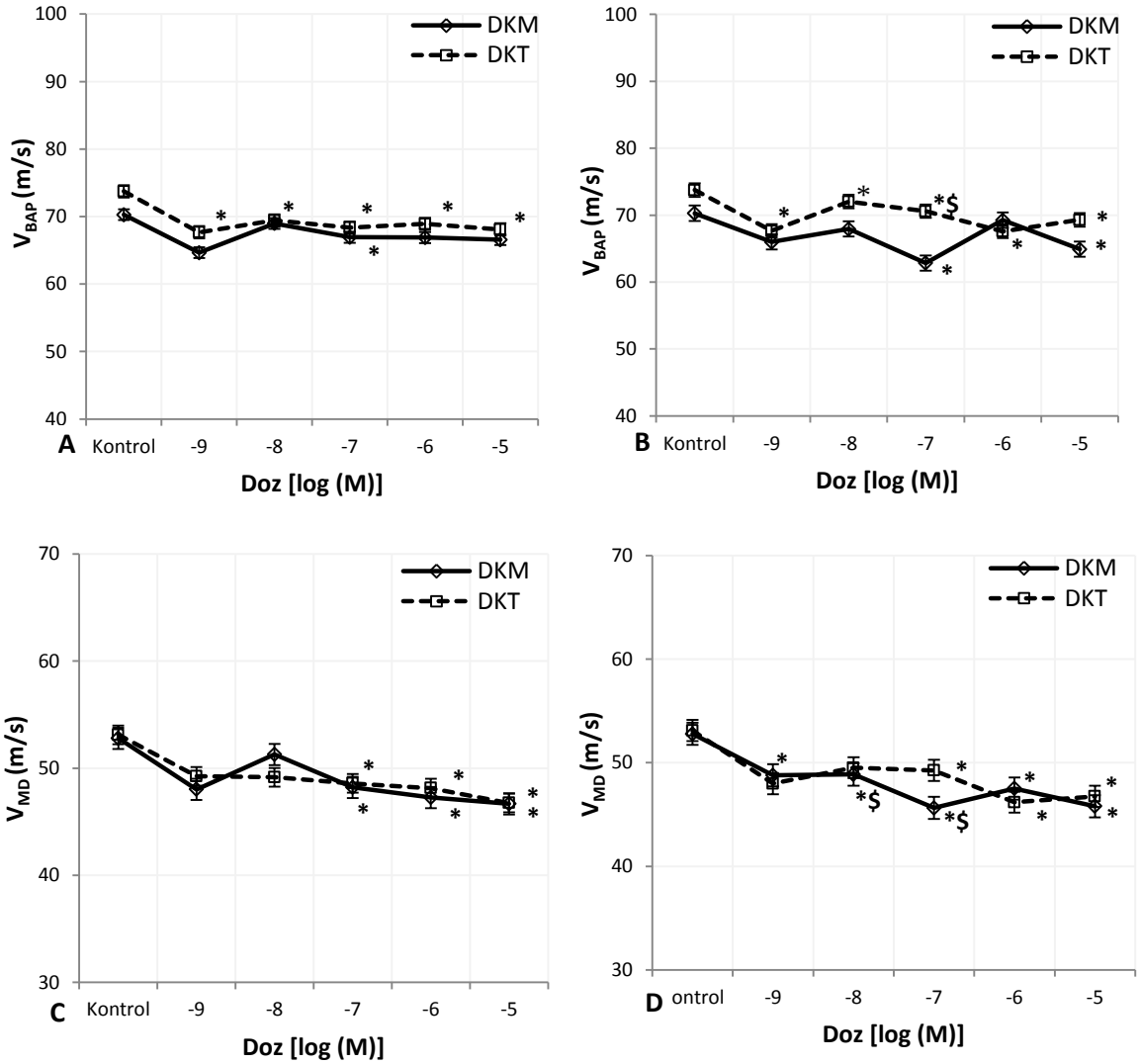


Şekil 3.5. A) 5. dk, Türev maksimum % değişim - Doz grafiği (DKM-DKT), B) 10. dk, Türev maksimum % değişim - Doz grafiği (DKM-DKT), (*) Kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$), ($) aynı konsantrasyon için 5. dk'ya göre anlamlı ($p<0.05$)

Diğer taraftan, hızlı ileten liflerin iletim hızı (V_{BAP}) ile orta-yavaş ileten liflerin iletim hızı (V_{MD}) parametreleri ele alındığında, her iki ilaç için tüm dozlar ve zamanlarda azalma tespit edilmiştir (Şekil 3.6).

Bu azalma kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DKM grubunda hızlı ileten liflerde 10. dk'da 10^{-7} ve 10^{-5} M dozları için ve orta-yavaş ileten liflerde ise 10. dk'da tüm dozlar için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

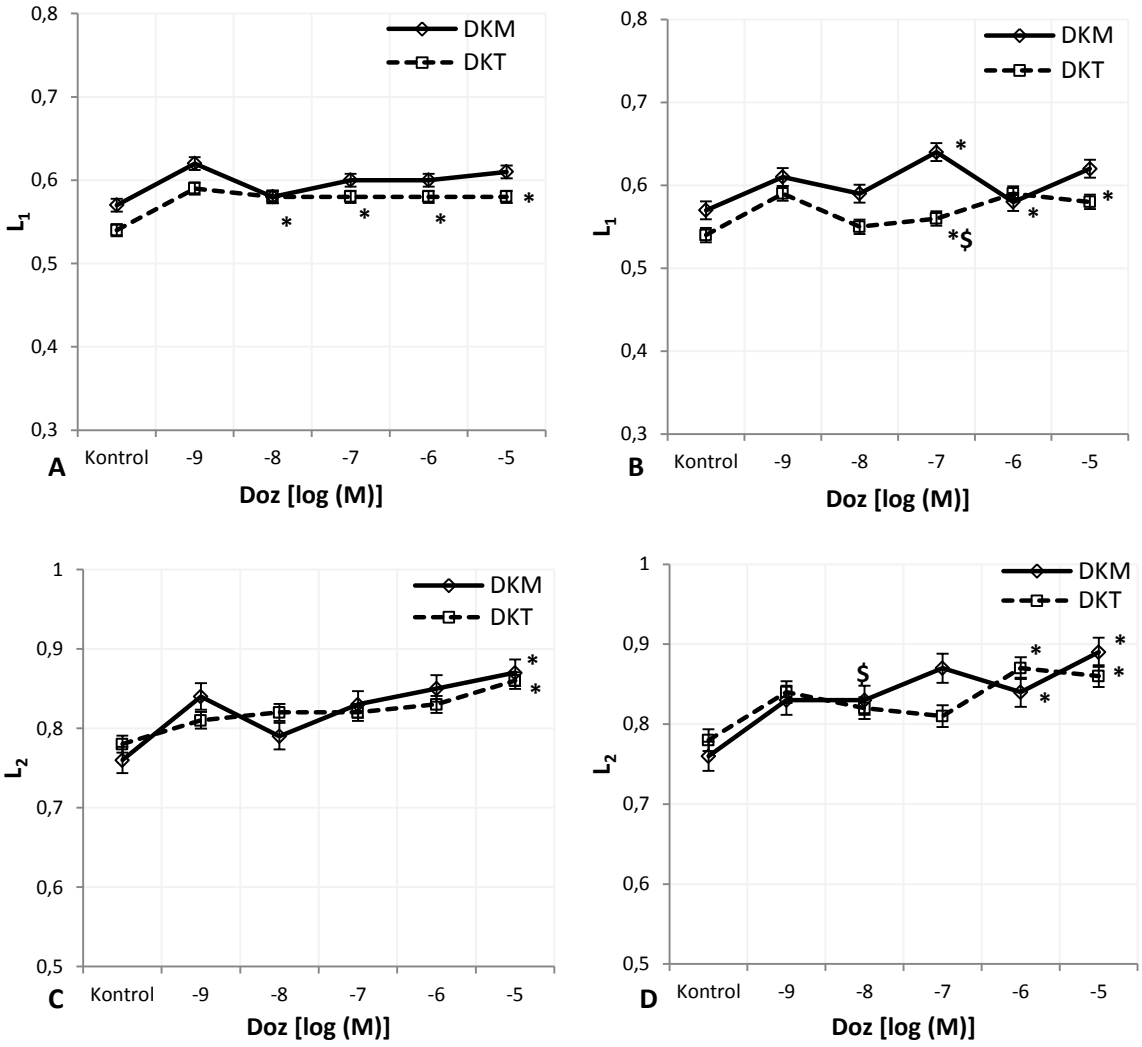
Aynı zamanda DKT grubunda hem hızlı ileten liflerde hem de orta-yavaş ileten liflerde 10^{-7}, 10^{-6} ve 10^{-5} M dozlarında kontrol grubuna göre anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$).



Şekil 3.6. A) 5. dk, V_{BAP} - Doz grafiği (DKM-DKT), B) 10. dk, V_{BAP} - Doz grafiği (DKM-DKT), C) 5. dk, V_{MD} - Doz grafiği (DKM-DKT), D) 10. dk, V_{MD} - Doz grafiği (DKM-DKT), (*) Kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$), ($) aynı konsantrasyon için 5. dk'ya göre anlamlı ($p<0.05$)

İletim hızlarının yavaşlaması sonucu uyarının verildiği andan BAP başlangıcına kadar olan iletim süresi (L_1) ve maksimum depolarizasyona kadar olan iletim süresinin (L_2) her iki ilaç grubu için, tüm dozlarda ve zamanlarda arttığı görülmüştür (Şekil 3.7). Bu artma kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DKM grubu için L_2 değerlerinde 5. dk' da yalnızca 10^{-5} M için anlamlı iken 10. dk'da 10^{-6} ve 10^{-5} M dozları için anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). DKT grubu için L_1 değerlerinde 5.

dk'da 10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6} ve 10^{-5} M dozlarında ve 10. dk'da ise 10^{-7}, 10^{-6} ve 10^{-5} M dozlarında kontrol grubu ile arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). L_2 değerleri ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5. dk'da 10^{-5} M dozda, 10. dk'da ise 10^{-6} ve 10^{-5} M dozlarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).



Şekil 3.7. A) 5. dk, L_1 - Doz grafiği (DKM-DKT), B) 10. dk, L_1 - Doz grafiği (DKM-DKT), C) 5. dk, L_2 - Doz grafiği (DKM-DKT), D) 10. dk, L_2 - Doz grafiği (DKM-DKT), (*) Kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$), ($) aynı konsantrasyon için 5. dk'ya göre anlamlı ($p<0.05$)

4. TARTIŞMA

Santral sinir sistemi, periferik sinirler ve otonomik gangliyonlarda bulunan α_2 adrenoreseptörler birçok ilacın hedef reseptörüdür. α_2 adrenoreseptör agonistler sinir aksiyon potansiyeli iletimini inhibe ederler ve bu nedenle lokal anestezik ajanların etkilerini artırma yönünde katkıda bulunabilirler (Gaumann ve ark 1992). Klinik anestezide α_2 agonist olarak kullanılan deksmedetomidinin anestezi, analjezi, sedasyon ve vazokonstrüksiyon gibi çeşitli etkilere sahip olduğu bilinmektedir (Kamibayashi ve Maze 2000).

Deksketoprofen ise son zamanlarda kullanılan non sellektif NSAİ olan bir ilaçtır ve kullanımı gittikçe artmaktadır (Gaitan ve Herrero 2002). Oral formu 1998, enjektabl formu ise 2002 den beri Avrupa ülkelerinde kabul görmüş ve kullanılmaya başlanmıştır (Moore ve Barden 2008). Etkilerinin daha hızlı başlaması ve yan etkilerinin az olması nedeniyle de öncelikli tercih edilen analjeziklerden biridir (Iohom ve ark 2002; Tuncer ve ark 2006).

Duyusal ve motor sinir liflerini birlikte içeren sıçan siyatik siniri farklı tip iletim hızlarına sahip (hızlı, orta ve yavaş) tüm sinir liflerinin bir araya toplanması ile oluşmuştur. Bu yüzden, sinire eşik uyaran şiddetine sahip bir akım pulsu uygulandığında görülen ilk aktivite, siniri oluşturan en kolay uyarılan yani en hızlı ileten lif grubunun aktivitesidir (Pehlivan 2004). Sinire supramaksimal bir uyaran uygulandığında içerdiği tüm liflerin uyarıldığı kabul edilmektedir (Dalkilic 1993). Supramaksimal uyaranla uyarılmış sıçan siyatik sinirlerinden kaydedilen BAP'lar siniri oluşturan tüm liflerin aktivitesi hakkında bilgi taşımaktadır. BAP şeklinde meydana gelebilecek bir değişiklik liflerin iletim hızlarındaki değişimden kaynaklanır (Horowitz ve Krarup 1992; Krarup ve Trojaborg 1994).

Çalışmamızda DKM ve DKT ilaçlarının tüm BAP parametrelerinin doz bağımlı ve geri dönüşümlü olarak baskılandığı görülmüştür (Çizelge 3.1 ve 3.2). Her iki ilaç içinde baskılanan BAP kayıtlarında 15 dk sonrasında geri dönüş izlenmiştir.

Kaydedilen BAP eğrilerinde deksmedetomidin artan dozlarda tepe değerini (MD) azalttığı ve buna bağlı olarak EAA'nın azaldığı gözlenmiştir. DKM için bu değişim düşük dozlarda (10^{-9} M) kontrole yakınken yüksek dozlarda (10^{-6} ve 10^{-5}) anlamlı alarak azalmıştır. Oda ve ark (2007) DKM'nin voltaj bağımlı Na^+ kanallarını

inhibe ettiğini rapor etmişlerdir (Oda ve ark 2007). BAP çıkış fazının oluşumunda etkin olan sodyum kanallarının inhibisyonu MD düşmesine neden olacağı için çalışmamızın verilerinin Oda ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olduğunu düşünmekteyiz. Sonuçlarımızla uyumlu olan bir diğer çalışma ise Kosugi ve ark (2010) kurbağa siyatik sinirinde DKM ilacının yüksek dozlarda ($5x10^{-4}$ M) BAP amplitüdünü yani MD değerini düşürdüğünü, fakat bu etkinin adrenoreseptörler üzerinden olamayacağını bildirmişlerdir (Kosugi ve ark 2010).

Latans periyotlardan L_1 uyari anı ile BAP başlangıcı arasındaki süreyi L_2 ise uyarı anı ile Maksimum depolarizasyon arasındaki süreyi ölçmektedir. Hızlı ileten liflerin baskılanması L_1 de artışa, yavaş ileten liflerin baskılanması ise L_2 değerlerinde artışa neden olmaktadır (Dalkilic veBariskaner ve ark 2004; Pehlivan 2004). Ayrıca L_1 ve L_2 değerleri kullanılarak sırasıyla hızlı ileten liflerin iletim hızı (V_{BAP}) ve yavaş ileten liflerin iletim hızı (V_{MD}) değerleri hesaplanabilmektedir (Pehlivan 2004). DKM grubu için kontrole göre her iki latans periyotlarında artış gözlenirken iletim hızlarında ise buna bağlı bir azalma gözlenmektedir. V_{MD} parametreleri için 10. dk'da tüm dozlarda, L_2 parametreleri için 10^{-6} ve 10^{-5} M dozlarda kontrole göre anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bu durum DKM' nin doza bağlı yavaş ileten lifler üzerine etkinliği olduğunu göstermektedir.

DKM grubunda maksimum türevde yüksek dozlarda (10^{-7}, 10^{-6} ve 10^{-5} M) kontrole göre anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Maksimum türev, BAP çıkış fazındaki değişimin zamana oranını verir ve Na^+ kanalları ile ilgili bilgi veren bir parametredir (Bariskaner ve ark 2007). Ayrıca BAP çıkış fazına hızlı ileten liflerin katkısı daha fazla olduğu için maksimum türevdeki değişikler hızlı ileten liflerde meydana gelen değişikler olarak yorumlanabilir (Dalkilic ve Pehlivan 2002). Bu nedenle DKM için yüksek dozlarda sıçan siyatik sinirinde hızlı ileten liflerin iletimini baskıladığını söyleyebiliriz.

Bu sonuçlarımız daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Butterworth veStrichartz (1993) yaptığı çalışmada deksmedetomidin gibi α_2 agonist olan Klonidin'inde BAP amplitüdlerini inhibe ettiği ve bu inhibisyonun Aα ve C lifleri üzerinde olduğu rapor edilmiştir. Bizde çalışmamızda maksimum türevde yüksek dozlarda gözlemlediğimiz değişime göre inhibisyonun hızlı ileten liflerde gerçekleştiğini dolayısıyla A tipi liflerin etkilenmiş olabileceğini söyleyebilmekteyiz.

DKM periferal sinir iletiminin blokaj süresini uzattığı gerekçesiyle lokal anesteziklerle kombine kullanılmaktadır (Madan ve ark 2001; Kanazi ve ark 2006). Nöroaksiyel yardımcı analjezi ve anestezide deksmedetomidinin meta analizinde Wu ve ark (2014) analjezi süresini uzatması ve postoperatif yoğun ağrıyı azaltması ile lokal anesteziklere yardımcı olarak kullanılmasında iyi bir tercih olduğunu belirtmiştir (Wu ve ark 2014). Başka bir meta analiz çalışmasında ise DKM duyusal ve motor blokajına çabuk başladığı ve duyusal sinir bloğu süresini plasebo grubuna göre anlamlı farkla uzattığı rapor edilmiştir (Abdallah ve Brull 2013). Bu etki literatürde deksmedetomidinin lokal vazokonstrüksiyona yol açması nedeni ile lokal anesteziğin absorbsiyonunu geciktirmesi şeklinde yorumlanmaktadır (Tschernko ve ark 1998).

Bizim çalışmamızın sonuçları ise in vitro koşullarda, bu etkinin deksmedetomidinin sinir iletimini doğrudan inhibe ederek yaptığını desteklemektedir.

Çalışmamız da DKM ve DKT ilaçları, sıçan siyatik sinirinden kaydedilen BAP parametreleri üzerinde benzer etkiler gösterse de deksketoprofenin miks sinir lif dağılımına sahip siyatik sinirinde öncelikle yavaş liflerin iletimini baskıladığını Alan parametresini değerlendirerek söyleyebilmekteyiz. Çünkü DKT'nin Alan % değişimi değerlerinde 10. dk'da ve düşük dozlarda (10^{-9} ve 10^{-8} M) kontrole göre anlamlı olarak artma gözlenmektedir ($p<0.05$). Bu artış şöyle açıklanabilir. BAP amplitüdü değişmeden (tepe değeri, MD) iniş fazında oluşan yayvanlaşma EAA değerlerinde artışa neden olmaktadır. Fakat dozlardaki artışa bağlı olarak siyatik sinirdeki farklı hız dağılımına sahip tüm lif tiplerinin iletim hızları baskılandığı için ilk doza (10^{-9} M) oranla son dozda (10^{-5} M) % 55,90 ± 30.57 anlamlı bir inhibisyon gözlenmiştir ($p<0.05$).

MD, V_{BAP} ve V_{MD} değerlerine baktığımızda da Alan sonuçlarına paralel olarak DKT için zamana bağlı etkisinin yavaş lifler üzerine olduğunu doza bağlı etkisinin ise orta ve hızlı ileten lifler üzerine olduğunu söyleyebilmekteyiz.

Mazario ve ark (1999) sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada deksketoprofenin nano düzeydeki bir dozda (25 nmol kg^{-1} (10 μg kg^{-1})) bile elektriksel ve mekanik uyarılarla gerçekleştirdiği tekli motor ünite (SMU) kayıtlarını inhibe ettiğini bulmuşlardır. Fentanil (μ-opioid reseptör agonisti) ile karşılaştırdıklarında ise bu

etkinin μ-opioid agonisti ile benzer güçte olduğunu rapor etmişlerdir (Mazario ve ark 1999).

Gaitan ve Herrero (2002) Wistar türü erkek sıçanlardan SMU kayıtlarının alınarak yaptıkları çalışma ile subefektif dozda (40 μg kg-1) deksketoprofenin, fentanilin oluşturduğu analjezinin etkisini ve süresini arttırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca opioid antagonisti naloxanın deksketoprofen varlığında fentanilin etkisini geri çevirmediğini gözlemlemişler ve bu nedenle etkinin μ reseptörleri üzerinden olamayacağını yorumlamışlardır. Uyguladıkları yöntemde periferde bir inflamasyon söz konusu olmadığı için deksketoprofenin bu etkiyi santralden oluşturduğu bir mekanizma ile gösterebileceğini savunmuşlardır (Gaitan ve Herrero 2002).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda daha çok deksketoprofenin analjezik gücü (Ezcurdia ve ark 1998; Leman ve ark 2003; Mazario ve ark 2001; Miranda ve ark 2012; Rodriguez ve ark 2008; Sanchez-Carpena ve ark 2007), kombine ilaç kullanımında preempitif veya postoperatif uygulamalarda özellikle opioidlerin ilaç tüketimini azaltıcı yöndeki etkinliği (Hanna ve ark 2003; Iohom ve ark 2002; Kara ve ark 2014; Yucel ve ark 2013) ve elektriksel veya mekanik uyarılar ile oluşturulan SMU kayıtları üzerine etkinliği (Mazario ve ark 1999; Gaitan ve Herrero 2002; Gaitan ve ark 2003) araştırılmıştır. Daha çok in vivo yapılan bu çalışmalara karşın bizim çalışmamız deksketoprofenin in vitro olarak sıçan siyatik siniri üzerine etkisini rapor eden ilk çalışma olmuştur.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapmış olduğumuz çalışma ile son yıllarda ağrı kontrolünde kullanımı giderek yaygınlaşmakta olan α_2 agonist deksmedetomidin ile non selektif non steroid antiinflamatuar ilaç deksketoprofenin periferik sinir iletimi üzerine etkileri incelenmiştir. Deksmedetomidin ve deksketoprofen ilaçlarının tüm BAP parametrelerini doz bağımlı ve geri dönüşümlü olarak baskıladığı bulunmuştur.

Siyatik sinirde yapılan bu çalışmada DKM ve DKT arasında sinir iletimini inhibe etmesi yönünden anlamlı bir fark bulunmadığı bununla birlikte DKM için yüksek dozlarda hızlı ileten liflerin iletimini baskıladığı buna karşın DKT nin zamana bağlı etkisinin yavaş lifler üzerine olduğu ve doza bağlı etkisinin ise orta ve hızlı ileten lifler üzerine olduğunu söyleyebilmekteyiz.

İn vitro yapılan çalışmamızda, deksmedetomidin ve deksketoprofenin periferik sinir iletimi üzerine olan etkilerinin ve bu etkilerinin kıyaslanmasının rapor edildiği ilk çalışma olması yönünden önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

Abdallah FW, Brull R: Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth, 2013, 110(6):915-925, doi: 10.1093/bja/aet066.

Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ: The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. Anesth Analg, 2004, 98(1):153-158, table of contents.

Arıncı K, Elhan A. Anatomi. ikinci basım, Güneş Kitabevi, 1997, Ankara.

Ayaz M, Kiziltan E, Tuncer S, Dalkilic N, Demirel I, Bariskaner H, Pehlivan F: Sexual dependency of rat sciatic nerve fiber conduction velocity distributions. Int J Neurosci, 2007, 117(11):1537-1549. doi: 10.1080/00207450701239244.

Balani M, Gawade P, Maheshgauri S, Ghole S, Shinde V, Sathe V: Results of two multicentric, comparative, randomized, parallel group clinical trials to evaluate the efficacy and safety of dexketoprofen trometamol in the treatment of dental pain and dysmenorrhoea in Indian patients. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2008, 2:1086-1109.

Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I: Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet, 2001, 40(4):245-262. doi: 10.2165/00003088-200140040-00002.

Bariskaner H, Ayaz M, Guney FB, Dalkilic N, Guney O: Bupivacaine and ropivacaine: comparative effects on nerve conduction block. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2007, 29(5):337-341. doi: 10.1358/mf.2007.29.5.1117558.

Barett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Review of Medical Physiology. 24th Edition, Mc Graw-Hill Companies, USA, 2011, 79-93.

Bhana N, Goa KL, McClellan KJ: Dexmedetomidine. Drugs, 2000, 59(2):263-268; discussion 269-270.

Brandt KE, Mackinnon SE. Microsurgical repair of peripheral nerves and nerve grafts. 5th Edition, Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997.

Brummett CM, Trivedi KA, Dubovoy AV, Berland DW: Dexmedetomidine as a novel therapeutic for postoperative pain in a patient treated with buprenorphine. J Opioid Manag, 2009, 5(3):175-179.

Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. USA, McGraw-Hill Companies, 2008.

Butterworth JFT, Strichartz GR: The alpha 2-adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. Anesth Analg, 1993, 76(2):295-301.

Chemical Book. http://www.chemicalbook.com/Search_EN.aspx?keyword= dexketoprofen, 2014.

Cummins KL, Perkel DH, Dorfman LJ: Nerve fiber conduction-velocity distributions. I. Estimation based on the single-fiber and compound action potentials. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1979, 46(6):634-646.

Dalkilic N.. Kurbaga Siyatik Sinirinde Bilesik Aksiyon Potansiyelinin Gözlenmesi ve Aksiyon Potansiyeli Biçiminin Türev ve integral Analizi. Ankara Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, 1993, 70 s.

Dalkilic N, Bariskaner H, Dogan N, Demirel I, Ilhan B: The effect of bupivacaine on compound action potential parameters of sciatic nerve fibers. Int J Neurosci, 2004, 114(1):1-16. doi: 10.1080/00207450490257159.

Dalkilic N, Pehlivan F: Comparison of fiber diameter distributions deduced by modeling compound action potentials recorded by extracellular and suction techniques. Int J Neurosci, 2002, 112(8): 913-930.

Dalkilic N, Yuruten B, Ilhan B: Somatosensory conduction velocity distribution of median nerve middle palmar digital component. Int J Neurosci, 2004, 114(2), 153-165. doi: 10.1080/00207450490269426.

Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD: The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology, 2000, 93(2):382-394.

Erdine S. Rejyonel Anestezi. İkinci baskı, İstanbul, Nobel tıp kitabevleri. 2005, 324 s.

Ezcurdia M, Cortejoso FJ, Lanzon R, Ugalde FJ, Herruzo A, Artigas R, et al: Comparison of the efficacy and tolerability of dexketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. J Clin Pharmacol, 1998, 38(12 Suppl):65s-73s.

Gaitan G, Del Soldato P, Herrero JF: Low doses of nitroparacetamol or dexketoprofen trometamol enhance fentanyl antinociceptive activity. Eur J Pharmacol, 2003, 481(2-3):181-188.

Gaitan G, Herrero JF: Subeffective doses of dexketoprofen trometamol enhance the potency and duration of fentanyl antinociception Br J Pharmacol, 2002, 135:393-398.

Gaumann DM, Brunet PC, Jirounek P: Clonidine enhances the effects of lidocaine on C-fiber action potential. Anesth Analg, 1992, 74(5):719-725.

Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN: Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2001, 14(1):13-21.

Gurney AM: Electrophysiological recording methods used in vascular biology. J Pharmacol Toxicol Methods, 2000, 44(2):409-420.

Hamasaki J, Tsuneyoshi I, Katai R, Hidaka T, Boyle WA, Kanmura Y: Dual alpha(2)-adrenergic agonist and alpha(1)-adrenergic antagonist actions of dexmedetomidine on human isolated endothelium-denuded gastroepiploic arteries. Anesth Analg, 2002, 94(6):1434-1440, table of contents.

Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME, Roberts DR, Buggy D, Arthurs GJ: Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. Br J Clin Pharmacol, 2003, 55(2): 126-133.

Haybal PJ: Chirality and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Drugs, 1996, 52, Suppl 5:47-58.

Horowitz SH, Krarup C: Conduction studies of the normal sural nerve. Muscle Nerve, 1992,15(3): 374-383. doi: 10.1002/mus.880150318

Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G: Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. Br J Anaesth, 2002, 88(4):520-526.

Jalowiecki P, Rudner R, Gonciarz M, Kawecki P, Petelenz M, Dziurdzik P: Sole use of dexmedetomidine has limited utility for conscious sedation during outpatient colonoscopy. Anesthesiology, 2005, 103(2):269-273.

Kamibayashi T, Maze M: Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. Anesthesiology, 2000, 93(5), 1345-1349.

Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour-Khoury SI, Al-Jazzar MD, Alameddine MM, Al-Yaman R, et al: Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. Acta Anaesthesiol Scand, 2006, 50(2):222-227, doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.00919.x.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science. 4th Edition, USA, McGraw-Hill Companies, 2000.

Kara I, Apiliogullari S, Bagci Taylan S, Bariskaner H, Celik JB: The effects of dexketoprofen on duration of analgesia to a thermal stimulus when compared with a systemic control in a rat sciatic nerve block with levobupivacaine. Fundam Clin Pharmacol, 2014, 28(2):205-210, doi: 10.1111/fcp.12010.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology. 12th Edition, McGraw-Hill Companies. 2012.

Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 12. Baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2009.

Kosugi T, Mizuta K, Fujita T, Nakashima M, Kumamoto E: High concentrations of dexmedetomidine inhibit compound action potentials in frog sciatic nerves without alpha(2) adrenoceptor activation. Br J Pharmacol, 2010, 160(7):1662-1676. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00833.x.

Krarup C, Trojaborg W: Compound sensory action potentials evoked by tactile and by electrical stimulation in normal median and sural nerves. Muscle Nerve, 1994, 17(7):733-740, doi: 10.1002/mus.880170706.

Leman P, Kapadia Y, Herington J: Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J, 2003, 20(6):511-513.

Leondes CT. Computational Methods in Biophysics, Biomaterials, Biotechnology and Medical Systems. 1st Edition, Springer (Pollak VA eds), 2003, Chapter 5.

Madan R, Bharti N, Shende D, Khokhar SK, Kaul HL: A dose response study of clonidine with local anesthetic mixture for peribulbar block: a comparison of three doses. Anesth Analg, 2001, 93(6):1593-1597, table of contents.

Mantz J: Dexmedetomidine. Drugs Today (Barc), 1999, 35(3):151-157.

Masson EA, Veves A, Fernando D, Boulton AJ: Current perception thresholds: a new, quick, and reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus. Diabetologia, 1989, 32(10):724-728.

Mateu L, Moran O, Padron R, Borgo M, Vonasek E, Marquez G, Luzzati V: The action of local anesthetics on myelin structure and nerve conduction in toad sciatic nerve. Biophys J, 1997, 72(6):2581-2587. doi: 10.1016/s0006-3495(97)78901-x

Mauleon D, Artigas R, Garcia ML, Carganico G: Preclinical and clinical development of dexketoprofen. Drugs, 1996, 52: Suppl 5, 24-45; discussion 45-26.

Mauleon D, Mis R, Ginesta J, Ortega E, Vilageliu J, Basi N, Carganico G: Pharmacokinetics of ketoprofen enantiomers in monkeys following single and multiple oral administration. Chirality, 1994, 6(7), 537-542. doi: 10.1002/chir.530060705.

Mazario J, Gaitan G, Herrero JF: Cyclooxygenase-1 vs. cyclooxygenase-2 inhibitors in the induction of antinociception in rodent withdrawal reflexes. Neuropharmacology, 2001, 40(7):937-946.

Mazario J, Roza C, Herrero JF: The NSAID dexketoprofen trometamol is as potent as mu-opioids in the depression of wind-up and spinal cord nociceptive reflexes in normal rats. Brain Res, 1999, 816(2):512-517.

McNeill JH. Experimental models of diabetes. 1st Edition,Informa Healthcare, 1999, 3-14.

Miranda HF, Romero MA, Puig MM: Antinociceptive and anti-exudative synergism between dexketoprofen and tramadol in a model of inflammatory pain in mice. Fundam Clin Pharmacol, 2012, 26(3):373-382, doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00922.x.

Moore RA, Barden J: Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. BMC Clin Pharmacol, 2008, 8:11, doi: 10.1186/1472-6904-8-11.

Oda A, Iida H, Tanahashi S, Osawa Y, Yamaguchi S, Dohi S: Effects of alpha2-adrenoceptor agonists on tetrodotoxin-resistant Na+ channels in rat dorsal root ganglion neurons. Eur J Anaesthesiol, 2007, 24(11):934-941. doi: 10.1017/S0265021507000543.

Pehlivan, F. Biyofizik. İkinci baskı, Hacettepe-Taş, Ankara, 2004.

Peterson GW, Will AD: Newer electrodiagnostic techniques in peripheral nerve injuries. Orthop Clin North Am, 1988, 19(1):13-25.

Poulter MO, Hashiguchi T, Padjen AL: An examination of frog myelinated axons using intracellular microelectrode recording: the role of voltage-dependent and leak conductances on the steady-state electrical properties. J Neurophysiol, 1993, 70(6):2301-2312.

Rodriguez MJ, Arbos RM, Amaro SR: Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller. Expert Rev Neurother, 2008, 8(11):1625-1640. doi: 10.1586/ 14737175.8.11.1625.

Sanchez-Carpena J, Dominguez-Hervella F, Garcia I, Gene E, Bugarin R, Martin A, et al: Comparison of intravenous dexketoprofen and dipyrone in acute renal colic. Eur J Clin Pharmacol, 2007, 63(8):751-760, doi: 10.1007/s00228-007-0322-4.

Sarıgüney Y. Periferik Sinir Yaralanmalarının Onarımında Trombositten Zengin Plazma'nın Sinir Rejenerasyonu Üzerine Etkisi, Gazi Üniversitesi, Plastik Rekonstruktif Cerrahi Uzmanlık Tezi, 2006, Ankara.

Scheinin H, Virtanen R, MacDonald E, Lammintausta R, Scheinin M: Medetomidine--a novel alpha 2-adrenoceptor agonist: a review of its pharmacodynamic effects. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1989, 13(5):635-651.

Taylor PK: CMAP dispersion, amplitude decay, and area decay in a normal population. Muscle Nerve, 1993, 16(11):1181-1187, doi: 10.1002/mus.880161107.

Tschernko, E. M, Klepetko, H, Gruber, E, Kritzinger, M, Klimscha, W, Jandrasits, O, & Haider, W. (1998). Clonidine added to the anesthetic solution enhances analgesia and improves oxygenation after intercostal nerve block for thoracotomy. Anesth Analg, 87(1), 107-111.

Tuncer S. Deneysel Tip I Diyabetin Sıçan Periferik Sinirleri üzerine Etkisinin Numerik Analiz Yöntemleri ile İncelenmesi. Selçuk Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, 2008, Konya.

Tuncer S, Dalkilic N, Akif Dunbar M, Keles B: Comparative effects of alpha lipoic acid and melatonin on cisplatin-induced neurotoxicity. Int J Neurosci, 2010:120(10), 655-663, doi: 10.3109/00207454.2010.510916.

Tuncer S, Tavlan A, Kostekci H, Reisli R, Otelcioglu S: Postoperatif agrida deksketoprofen kullanimi. Agri, 2006, 18(3):30-35.

Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, et al: Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. Anaesthesia, 1999, 54(12):1136-1142.

Venn, R. M, Hell, J, & Grounds, R. M. (2000). Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. Crit Care, 4(5), 302-308. doi: 10.1186/cc712

Veys EM: 20 years' experience with ketoprofen. Scand J Rheumatol Suppl, 1991, 90: Suppl 1-44.

Von During M, Fricke B: Organization of peripheral nerves in skin, musculoskeletal system and viscera. Prog Exp Tumor Res, 2007, 39, 30-44, doi: 10.1159/0000100043.

Wnek W, Zajaczkowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J, Korbut R: Influence of pre-operative ketoprofen administration (preemptive analgesia) on analgesic requirement and the level of prostaglandins in the early postoperative period. Pol J Pharmacol, 2004, 56(5):547-552.

Wu HH, Wang HT, Jin JJ, Cui GB, Zhou KC, Chen Y, et al: Does dexmedetomidine as a neuraxial adjuvant facilitate better anesthesia and analgesia? A systematic review and meta-analysis. Plos One, 2014, 9(3), doi: 10.1371/journal.pone.0093114.

Yucel E, Kol IO, Duger C, Kaygusuz K, Gursoy S, Mimaroglu, C: Ilioinguinal-iliohypogastric nerve block with intravenous dexketoprofen improves postoperative analgesia in abdominal hysterectomies. Braz J Anesthesiol, 2013, 63(4):334-339, doi:10.1016/j.bjane.2012.07.003.

Zhang HX, Zhou F, Li C, Kong M, Liu H, Zhang P, et al: Molecular Mechanisms Underlying the Analgesic Property of Intrathecal Dexmedetomidine and Its Neurotoxicity Evaluation: An In Vivo and In Vitro Experimental Study. Plos One, 20138(2), doi:10.1371/journal.pone.0055556

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Deksmedetomidin ve Deksketoprofen'in Sıçanlarda Siyatik Sinir Üzerine Etkileri

Şengal BAĞCI TAYLAN

Farmakoloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2014

Deksmedetomidin (DKM), sedatif, anksiyolitik ve analjezik amaçlı kullanılan selektif α_2 adrenoreseptör agonistidir. Deksketoprofen (DKT) ise analjezik özelliği ile kullanılan, non selektif nonsteroid antiinflamatuar (NSAİ) bir ilaçtır. Bu çalışmada, DKM ve DKT ilaçlarının periferik sinir iletimi üzerine etkilerini incelemek ve karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, Krebs solüsyonu bulunan banyo içerisine yerleştirilen izole sıçan siyatik siniri, standart kare dalga uyarı protokolü ile uyarılmıştır. Uyarı sonucunda sinirde oluşan bileşik aksiyon potansiyelleri (BAP) elektrofizyolojik yöntemlerle kaydedilmiştir. DKM (n=8) ve DKT (n=8) ayrı ayrı kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-9} ile 10^{-5} M) sinirin bulunduğu banyo içerisine uygulanmış ve 5. ve 10. dakikalarda BAP kayıtları alınmıştır. BAP kayıtlarından; eğri altında kalan alan, maksimum depolarizasyon, maksimum türev, iletim hızları ve latans periyotları parametreleri hesaplanmıştır.

Sonuç olarak; in vitro yaptığımız bu çalışmada DKM ve DKT ilaçlarının, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde tüm BAP parametrelerini doz bağımlı ve geri dönüşümlü olarak baskıladığı görülmüştür ($p<0.05$). Sinir iletimini inhibe etmesi yönünden DKM ve DKT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bununla birlikte DKM için yüksek dozlarda, hızlı ileten liflerin iletimini baskıladığı fakat DKT'nin zamana bağlı etkisinin yavaş lifler, doza bağlı etkisinin ise orta ve hızlı ileten lifler üzerine olduğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Deksmedetomidin, deksketoprofen, sıçan siyatik siniri, bileşik aksiyon potansiyeli

SUMMARY

T.R.
SELÇUK UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE

The Effect of Dexmedetomidine and Dexketoprofen on Rat Siatic Nervous

Şengal BAĞCI TAYLAN

Pharmacology Department

DISSERTATION THESIS IN MEDICINE / Konya, 2014

Dexmedetomidine (DXM), is a selective α_2–adrenoreceptor agonist agent that used because of its sedative, anxiolytic and analgesic effect. Dexketoprofen (DXT), which used for analgesic properties, is a non-selective nonsteroidal anti-inflammatory (NSAI) drug. In this study, we aimed to investigate and compare DXM and DXT effects on the peripheral nerve transmission.

Isolated rat sciatic nerves which were transferred to the nerve chamber includes Krebs solution, were stimulated by standard square wave pulse protocols. The compound action potentials (CAPs) were recorded from stimulated nerves with electrophysiological methods. DXM (n=8) and DXT (n=8) were administered in the nerve chamber with cumulative concentrations (10^{-9} to 10^{-5} M) and CAPs were recorded for 5^{th} and 10^{th} minutes. The area under a CAP waveform, maximum depolarization values, maximum derivatives, latency periods and conduction velocity of the CAPs were calculated.

As a result, in this in vitro study, both of DXM and DXT, significantly depressed all CAPs parameters in a dose dependent and reversible manner ($p<0.05$). The significantly differences were found between DXM and DXT in terms of the nerves transmission inhibition ($p>0.05$). However higher doses of DXM were found to suppress the transmission of fast conducting fibers, but DXT were found to supress the time-dependent effects on the slow conducting fibers, the dose-dependent effect on medium and fast conducting fibers.

Key Words: Dexmedetomidine, dexketoprofen, rat siatic nervous, compound action potential

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
DENEY HAYVANLARI ETİK KURUL KARARLARI

Karar Sayısı: 2013-024	Karar Tarihi: 30.01.2013

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji A.D.'den Prof. Dr. Hülagü BARIŞKANER ve Arş. Grv. Şengal BAĞCI TAYLAN tarafından sunulan "***Dexmedetomidin ve Dexketoprofenin Sıçanlarda Siyatik Sinir Üzerine Etkileri***" başlıklı Tez Projesi 6 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Projede toplam 3 grupta 30 Sıçan kullanılacağı; Sıçanların anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edileceği bildirilmiştir.

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

Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesinde "Başvuru Sahibinin Sorumlulukları" başlığı altında yer alan kurallar ve madde 6'da belirtilen "Hayvan Deneyleri ile İlgili Etik İlkeler" saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında "Etik Kurul Yönergesi İlkelerine Uyulduğuna", çalışmanın deneysel kısmını yapacak çalışmacının "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikasına" sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından **"Herbir grupta 8, olmak üzere toplam 24 sıçan kullanılması Uygun"** olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof.Dr. K. Esra NURULLAHOĞLU ATALIK
Başkan

Prof.Dr. Lema TAVLI
Üye

Prof.Dr. A. Saide ŞAHİN
Üye

Doç.Dr. Mehmet GÜL
Üye

Dr. M. Metin ŞENER
Üye

Mustafa ŞAHİN
Üye

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ
TEZ PROJESİ / UZMANLIK PROJESİ SÖZLEŞME PROTOKOLÜ

PROJE NO: 13102007

BAP tarafından desteklenmesine karar verilen projenin yürütücüsü ve BAP Komisyonu Başkanı arasında aşağıda belirtilen protokol imzalanır ve proje bu sözleşme esaslarına göre desteklenir.

Tez Projesi / Uzmanlık Projesi Destekleme Protokolü

Taraflar

1. BAP Komisyonu Başkanı ile Proje Yürütücüsü **Prof.Dr. Hülagü BARIŞKANER** arasında aşağıdaki şartlarla bu Sözleşme Protokolu yapılmıştır.

Protokolun Konusu

2. Bu protokolun konusu, ekli Tez Projesi / Uzmanlık Projesi müracaat formunda ayrıntıları **dexmedetomidin ve dexketoprofenin sıçanlarda siyatik sinir üzerine etkileri** adlı projenin, BAP tarafından, bu protokolda gösterilen şekilde desteklenmiştir.

Proje Yürütücüsünün Görevleri

3. Projenin, BAP Proje Destekleme Esaslarına bağlı kalarak protokolda ekli Tez Projesi / Uzmanlık Projesi müracaat formunda belirtilen program içinde, protokoldeki süre, amaç ve şartlara uygun olarak yürütülmesi, geliştirilmesi ve sonuçlandırılmasından proje yürütücüsü sorumludur.

Desteklenmesi kabul edilmiş projenin amaç, kapsam, süre, program ve bütçesinde BAP?ın yazılı izni alınmadan hiçbir değişiklik yapılamaz.

Araç, Gereç ve Donanım

4. Projeye Tahsis Edilen Teçhizat

a) Fakülte, Enstitü ve Yüksekokullara, temel teçhizat sağlamayı öngören çeşitten projeler BAP?ça desteklenmez. Bir kuruluşa proje verilebilmesi için, orada en azından öğretim için yeterli altyapı ve teçhizatın mevcut olması şartı aranır.

b) Proje bütçesi gereğince, BAP tarafından, yurt içinden veya dışından temin edilerek, projeye tahsis edilen her türlü teçhizat BAP?ın malıdır.

c) Bu teçhizat proje süresince, proje yürütücüsünün gözetimi altında ve sorumluluğundadır.

Gelişim Raporu

5. Proje yürütücüsü projenin devamı süresince her 6 ayda bir çalışmaların gidişi ve harcama durumlarıyla ilgili bir gelişme raporu ve ayrıca istenildiğinde proje ile ilgili ayrıntılı bilgileri BAP?a vermekle yükümlüdür. Gelişme raporları tek nüsha olarak verilir.

Avans, bir aylık yaklaşık harcama miktarını geçemez. Verilen bir avansın usulüne uygun mahsubu yapılmadan yeniden avans verilemez.

Patent Hakları

9. 17.7.1963 tarih ve 278 sayılı Kanunun 2/a maddesine göre BAP?ca desteklenmek suretiyle ele alınan bu projenin sonucunda bir ihtira meydana gelirse bu ihtira aynı Kanunun 21. maddesi uyarınca BAP? a ait olacaktır.

Destek Miktarı

10. Projeyi desteklemek amacıyla BAP?ca ayrıntıları protokolda ekli Tez Projesi / Uzmanlık Projesi müracaat formunda gösterilen toplam **12,550.00 TL.** destek sağlanacaktır.

Ödemenin Kesilmesi

11. Sözleşme gereğince yapılan ödemelerin, proje amaç ve programına, sözleşme şartlarına uygun olarak kullanılmadığı; gelişme raporlarında, istenen ayrıntılı bilgilerden, yapılan incelemelerden veya başka şekilerde anlaşılırsa veya proje gelişme raporları yapılan hatırlatmaya rağmen zamanında verilmemişse, başkaca ihbara lüzum kalmadan, sözleşme gereğince yapılan ödemeler her zaman durdurulabilir. Başka talepler saklı kalmak üzere verilmiş araç-gereç ve donatım derhal geri alınır ve BAP?ca gerekli görüldüğü takdirde, proje, güdümlü olarak başka bir araştırıcıya -veya araştırma grubuna- verilebilir. Projenin bu yolla sonuçlanması ile sağlanacak yararlardan, proje ile ilişkisi kesilenler hiçbir hak talep edemez.

Yürürlülük Süresi

12. Bu Protokol **18-04-2013** tarihinden **17-06-2014** tarihine kadar yürürlüktedir.

Protokolün Uzatılması

13. Protokol süresinin uzatılması uzatmanın protokol süresinin bitimi tarihinden 2 ay önce teklif edilmesine ve BAP Komisyonunca uygun görülerek bu konudaki esaslar gereğince kararlaştırılmasına bağlıdır.

İkametgahın Değiştirilmesi

14. Bu protokolla ilgili yazışma ve tebligat birinci maddede yazılı adrese yapılır. Proje yürütücüsü adresini değiştirdiği takdirde bunu en geç 10 gün içinde BAP?a bildirmeye mecburdur. İkametgah değişikliği bildirilmemişse, eski ikametgaha gönderilen yazı ve tebligat yeni ikametgahta yapılmış sayılır.

Protokol Giderleri

15. Protokol giderleri BAP tarafından ödenir.

Yetkili Merci

16. Araştırmanın her ne sebeble olursa olsun

BAP gerekli görürse projeyle ilgili çalışmaları çalışma yerinde inceleyebilir. Bu durumlarda proje yürütücüsü projeyle ilgili her türlü teknik, idari ve mali bilgileri ve belgeleri incelemeye hazır bulundurmak ve incelemeyi kolaylaştıracak bütün yardımları yapmakla görevlidir.

Kesin Rapor

6. Proje yürütücüsü, projenin bitiminde bütün teknik ayrıntıları ve belgeleri kapsayan kesin raporu hazırlamak ve araştırmaları 3 nüsha, tez çalışmalarını ise 1 nüsha olarak BAP?a vermekle yükümlüdür.

Güvenlik Tedbirleri

7. Proje yürütücüsü, proje yerinde kazaları önleme ve sağlık şartları bakımından iş kanunu, sosyal sigortalar kanunu ve ilgili diğer kanun, tüzük ve yönetmeliklere göre gerekli her türlü güvenlik tedbirlerinin alınmasından sorumludur.

Personel ve Harcamalar

8. Projede çalışacak laborant ve teknisyen gibi yardımcı personel ile tam zamanlı araştırıcılar proje yürütücüsü tarafından bulunup seçilir ve proje müracaat formüllerindeki esaslar çerçevesinde görevlendirilir.Bu elemanlara yapılacak ödemeler ve proje bakımından gerekli başka harcamalar proje yürütücüsü tarafından, BAP?dan alınacak avanstan, müsbit evrak karşılığı yapılır. Ücretler ve ödemelerden yapılacak gelir vergisi, Mali Denge Vergisi, sigorta primi, damga vergisi gibi her türlü kesintilerin yapılmasından ve gerekli mercilere yatırılmasından proje yürütücüsü sorumludur.

protokol yürürlük süresi içerisinde Araştırmacı tarafından tamamlanamaması halinde BAP tarafından araştırma için verilen kullanılmış ödeneğinin tamamı, ödeneği kullanmaya başladığı tarihten itibaren 6183 Sayılı Amme Alacaklarına uygulanacak Kanun Hükümleri çerçevesinde (En yüksek faiz ile birlikte) tahsil edilecektir.

17. Anlaşmazlık halinde yetkili merci, KONYA Mahkeme ve İcra Daireleridir.

Proje Yürütücüsü

Prof.Dr. Hülagü BARIŞKANER

Komisyon Başkanı

Prof.Dr. Mehmet Musa ÖZCAN

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Diyarbakır'da doğdu. Lise öğrenimini Antalya Lisesi'nde tamamladı. 2000 yılında Akdeniz Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü bitirdi. 2010 yılında TUS sınavını kazanarak, Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı ve halen aynı unvanla çalışmaktadır. Evli ve bir erkek çocuk annesidir.