

Deksmedetomidin ile Sağlanan Antinosisepsiyon Üzerine Flumazenil ve Naloksonun Etkisi

The Effects of Flumazenil and Naloxone on Antinociception of Dexmedetomidine

Emel Eskitaşçıoğlu

M.D.
Department of Anesthesiology and Reanimation
Erciyes University
teomel97@hotmail.com

Cihangir Biçer

Assist. Prof., M.D.
Department of Anesthesiology and Reanimation
Erciyes University

Recep Aksu

Assist. Prof., M.D.
Department of Anesthesiology and Reanimation
Erciyes University

Halit Madenoğlu

Prof., M.D.
Department of Anesthesiology and Reanimation
Erciyes University

Adem Boyacı

Prof., M.D.
Department of Anesthesiology and Reanimation
Erciyes University

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı; yoğun bakım ünitelerinde sıkça kullanılan benzodiazepin ve opioidlerin etkilerini antagonize eden flumazenil ve naloksonun, deksmedetomidinin antinosiseptif etkisi üzerine etkileşimini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada, ağırlığı 25-35 gram olan 50 adet Bulb-C türü albino fare kullanıldı. Denekler beş gruba ayrıldı (n=10). Her bir gruptaki fareye serum fizyolojik, 200 µg/kg deksmedetomidin, 1 mg/kg yohimbine + 200 µg/kg deksmedetomidin, 1 mg/kg flumazenil + 200 µg/kg deksmedetomidin veya 2 mg/kg nalokson + 200 µg/kg deksmedetomidin uygulandı.

Bulgular: Kontrol grubu ve yohimbine + deksmedetomidin uygulanan gruplarda 20nci, 40nci, 60nci ve 80nci dakikalarda anlamlı analjezik etki gözlenmezken diğer gruplarda uygulanan maddelerin analjezik etkisi saptandı. Deksmedetomidin yohimbine ile beraber uygulanması onun analjezik etkisini ortadan kaldırdı ama flumazenil veya nalokson ile birlikte uygulanan grupla arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Sonuç: Deksmedetomidinin antinosiseptif etkisi üzerine flumazenil ve naloksonun herhangi bir etkisi bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: **Deksmedetomidin; Flumazenil; Nalokson.**

Abstract

Purpose: The aim of this study was to search the effects of flumazenil and naloxane, which are frequently used in intensive care units for benzodiazepine and opioid antagonism, on dexmedetomidine's antinociceptive effect.

Material and Methods: 50 Bulb-C albino mice, weight between 25-35 grams, were used in the study. Mice were randomized in to 5 groups (n=10). Serum physiologic, 200 µg/kg of dexmedetomidine, 1 mg/kg of yohimbine + 200 µg/kg of dexmedetomidine, 1 mg/kg of flumazenil + 200 µg/kg of dexmedetomidine or 2 mg/kg of naloxone + 200 µg/kg of dexmedetomidine were applied to each mouse in every group. Although no significant analgesic effect was observed in 20., 40., 60., and 80. minutes in control group and yohimbine + dexmedetomidine group, the analgesic effects of drugs; applied to other groups were observed. The accompanying application of dexmedetomidine and yohimbine abolished its analgesic effect of dexmedetomidine, however, there were no statistical difference when compared to groups which dexmedetomidine is applied with flumazenil and naloxone.

Conclusion: We could not find any effect of flumazenil and naloxane on antinociceptive effect of dexmedetomidine.

Key words: **Dexmedetomidine; Flumazenil; Naloxone.**

Submitted : October 12, 2009
Revised : January 08, 2010
Accepted : January 11, 2011

Corresponding Author:

Yard. Doç. Dr. Cihangir Biçer
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
38039 Kayseri-Türkiye

Phone : +90- 4374901 24033
e-mail : cbicer@erciyes.edu.tr

Giriş

Son yılların önemli araştırma konularından biri olan deksmedetomidin, yüksek selektif, özgül ve güçlü bir α_2 agonisttir. Medetomidinin dekstro izomeridir ve farmakolojik olarak aktif komponentidir. Deksmedetomidin sempatik cevabı azaltır, anestezi indüksiyonunu kolaylaştırır ve analjezi sağlar (1).

Özellikle yoğun bakım ünitelerinde, hastanın konforunu sağlayan tedavinin amacı, minimal hemodinamik ve respiratuvar etkilerle sedasyon, analjezi ve anksiyolizis oluşturmaktır. Bu amaçla propofol ve midazolam gibi sedatifler ve morfin gibi analjezikler kullanılmaktadır. Ancak her ihtiyacı karşılayacak tek bir ajan yoktur. Fakat, α_2 adrenerjik agonistlerin sedatif, analjezik ve anksiyolitik etkileri mevcuttur (2).

Hepsi değilse bile vücuttaki pek çok rahatsızlık ağrıya neden olur. Esas olarak ağrı, vücut için koruyucu bir mekanizmadır. Herhangi bir doku hasarlandığı zaman ortaya çıkar ve kişiyi ağrı uyarısına karşı bir reaksiyon göstermeye sevk eder (3).

α_2 adrenoseptör agonistler ve opioidler bazı benzer farmakolojik etkilere sahiptirler. Beyinde benzer dağılıma sahip oldukları, benzer transdüksiyon ve etki mekanizmalarını G proteinleri ve potasyum bağlayan kanallarla beraber aktive ettikleri bilinmektedir. Bu yüzden, α_2 adrenoseptör agonistler ve opioidler beraber uygulanırsa sinerjistik bir etki ortaya çıkar. Bu durum opioid dozunun düşmesine ve bunun sonucu respiratuvar ve beklenen yan etkilerin azalmasına yol açabilir. α_2 adrenoseptör agonistler benzodiazepinlerle de sinerjistik etkiye sahiptirler (4).

Bu ilaç-reseptör etkileşiminden yola çıkarak planlanan bu çalışmanın amacı; benzodiazepinler ve opioidlerin etkilerini antagonize eden flumazenil ve nalokson ile deksmedetomidinin etkileşimini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Bu deneysel çalışma, Tıp Fakültesi Deneysel ve Klinik Araştırma Kurulu ve Tıp Fakültesi Etik Kurulu izniyle, *Guide for the Care and Use of the Laboratory Animals* prensipleri doğrultusunda hayvan hakları korunarak, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi ve Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapılmıştır.

Çalışmada, ağırlığı 25-35 gram olan 50 adet Bulb-C türü albino fare kullanıldı. Tüm fareler standart fare yemi ve

su ile beslendi. Fareler ışık düzeni 12 saatlik aydınlık ve karanlık döngüsünde ve 21 ± 3 °C çevre ısısı olan odada tutuldular. Fareler 1 hafta önceden muhafaza edilecekleri kafeslere yerleştirildi ve çalışmaya başlamadan önce 1 saat kadar ortam şartlarına adaptasyon için beklendi. Tüm deneyler saat 9.00-15.00 saatleri arasında, normal oda ışığı ve ısısında, sessiz bir ortamda yapıldı. Her hayvan bir kez kullanıldı. Ağrı eşliğini değerlendirmek için *tail-flick* testi uygulandı.

Deneyde Kullanılan İlaçlar. Çalışmamızda deksmedetomidin HCl (200 µg/2ml flakon, Abbott), yohimbin hidroklorid (Sigma-Aldrich Co. St. Louis, MO, USA), nalokson hidroklorür (0.4 mg/ml ampul, Abbott, North Chicago, IL, USA), flumazenil (1 mg/10ml, Rüsçh) kullanıldı. Tüm ajanlar intraperitoneal yoldan ve 0,1 cc/10 gr hacminde uygulandı.

Protokol Grupları. Fareler beş gruba ayrıldı ve gruplar her birinde 5 erkek ve 5 dişi olacak şekilde rastgele yöntemle düzenlendi. Kontrol grubunu oluşturan (Grup K) farelere iki defa serum fizyolojik uygulandı. Grup D'deki farelere serum fizyolojik ve 200 µg/kg deksmedetomidin, Grup YD'deki farelere 1mg/kg yohimbin ve 200 µg/kg deksmedetomidin, Grup FD'deki farelere 1 mg/kg flumazenil ve 200 µg/kg deksmedetomidin, Grup ND'deki farelere ise 2 mg/kg nalokson ve 200 µg/kg deksmedetomidin uygulandı. Nalokson distile su ile dilüe edildi.

Tail-Flick Testi. Test uygulanacak fareler ölçümden önce kuyruğunu bir delikten rahatça çıkartabileceği silindirik şeklindeki kutuya birkaç kez koyulup çıkartılarak bu sınırlı yere alıştırdı. Farenin kutuda sakin şekilde durduğuna emin olduktan sonra teste başlandı. Kuyruk radyan ısıyı algılayıcı odağın üzerine gelecek şekilde yerleştirildikten sonra, radyan ısı bir pedal aracılığı ile başlatıldı. Isı nedeniyle oluşan kuyruk hareketine bağlı olarak, ışık hızı algılayıcı odağa düştüğünde ısı otomatik olarak kesildi. Gösterge panelindeki değer saniye cinsinden kaydedildi. Bu işlem 2-3 dakika aralarla iki kez yinelenerek iki ölçümün ortalaması tek bir değer olarak kaydedildi.

Fareye ilaç uygulamadan önce yapılan ölçümler o farenin ağrı eşığı (0. Dakika) olarak kabul edildi. İlaç uygulandıktan sonra 20nci, 40nci, 60nci ve 80nci dakikalarda deney tekrar edilerek her hayvanın kuyruk çekme süresi kaydedildi. Kuyruk çekme süresi ağrı eşığının göstergesi olarak değerlendirildi. Kuyruğu ısı hasarından korumak

için cihazda en fazla 15 saniye tutuldu. *Tail-flick* testinde ilaç uygulanmadan önce ölçülen süreler her farenin kontrolü olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz. *Tail-flick* testinden elde edilen kuyruk çekme süreleri SPSS 15.0 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Gruplar arası karşılaştırmada *One Way ANOVA* testi kullanıldı. Anlamlılık durumunda *Posthoc* test olan *Bonferroni* testi yapıldı. Grupların tekrarlanan ölçümleri arasında *ANOVA for Repeated Measures* testi uygulandı. Analiz sonucunda, p değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan farelerin 0 (bazal) 20., 40., 60. ve 80. dakikalardaki kuyruk çekme süreleri Tablo I'de gösterilmiştir. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre grup K ve YD'de 20nci, 40nci, 60nci ve 80nci dakika değerleri bazal değere göre farklı bulunmadı ($p>0.05$). Grup D, FD

ve grup ND'de ise 20nci, 40nci, 60nci ve 80nci dakikalardaki değerler bazal değerden anlamlı derecede uzamış bulundu ($p<0.05$). Gruplar arası karşılaştırmalarda, serum fizyolojik enjekte edilen kontrol grubu ile deksmedetomidin enjekte edilen grup arasında, bazal değerler arasında fark yoktu, ancak grup D'de 20nci, 40nci ve 60nci dakikalardaki kuyruk çekme süreleri kontrol grubuna göre daha uzun bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Sadece deksmedetomidin uygulanan grup ile deksmedetomidin ve yohimbin uygulanan grubun karşılaştırılmasında da bazal değerler arasındaki ölçümlerde fark yoktu. Bu iki grup arasında 20., 40. ve 60. dakikalardaki ölçümlerdeki kuyruk çekme süreleri YD grubunda daha kısaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Grup Deksmetomidin ile deksmedetomidin ve flumazenil uygulanan grup ve deksmedetomidin ve nalokson uygulanan grup arasında tüm değerlerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$; Tablo I).

Tablo I. Gruplarda Tail-Flick Testinde Saptanan Kuyruk Çekme Süreleri (sn).

	Grup K	Grup D	Grup YD	Grup FD	Grup ND
Bazal değer	4,96 ± 0,79	4,93 ± 0,70	4,28 ± 0,93	4,92 ± 0,53	4,29 ± 0,76
20nci dk	4,85 ± 1,10	7,38 ± 2,95*†	4,34 ± 0,41‡	6,35 ± 1,36*	5,36 ± 0,86*
40nci dk	4,98 ± 1,21	9,54 ± 3,37*†	5,20 ± 2,30‡	8,07 ± 3,13*	7,46 ± 3,25*
60nci dk	5,09 ± 1,13	8,16 ± 2,71*†	5,29 ± 0,98‡	9,42 ± 3,55*	6,25 ± 1,13*
80nci dk	5,30 ± 1,47	8,63 ± 3,92*	5,25 ± 0,88	9,36 ± 4,17*	8,23 ± 3,09*

Grup K: Kontrol grubu (n=10); Grup D: Deksmetomidin grubu (n=10); Grup YD: Yohimbin + Deksmetomidin grubu; Grup FD: Flumazenil+ Deksmetomidin grubu (n=10) ve Grup ND: Nalokson + Deksmetomidin grubu. * $p<0,05$ Aynı grubun bazal değeri ile karşılaştırıldığında farklı. † $p<0,05$ Kontrol grubunun (Grup K) aynı dakika değerinden farklı. ‡ $p<0,05$ Dekzametazon uygulanan grubun (Grup D) aynı dakika değerinden farklı.

Tartışma

Erken klinik uygulamaların çoğu klonidin kullanımını içermektedir, son zamanlarda çok daha yeni ve yüksek derecede α_2 selektif agonist olan deksmedetomidin üzerinde çalışılmaktadır.

Salonen ve grubu (5), α_2 adrenerjik agonistler ve benzodiazepinlerin kombinasyonunun, ayrı ayrı etkilerinden daha güçlü olduğunu öne sürerek, deksmedetomidin ve midazolam arasındaki etkileşimin

doğasını ratlarda *invitro* ve *invivo* çalışmalarla araştırmışlardır. Yapılan bu çalışmada izobolografik analize göre, deksmedetomidin ve midazolam kombinasyonunda hipnotik cevap yönünden anlamlı bir sinerjistik etkileşim olduğunu ortaya koymuşlardır. Flumazenil midazolama hipnotik cevabı azaltmasına rağmen, deksmedetomidinin indüklediği doğrulma refleksi kaybına karşı etkisiz bulunmuştur. Tersine spesifik bir α_2 adrenerjik antagonist olan atipamezol, deksmedetomidine bağlı hipnotik cevabı

bloke etmesine karşın midazolama cevabı bloke etmemiştir. *İn-vivo* çalışmalarla birlikte invitro veriler, bu ilaçlar arasındaki sinerjistik etkileşimin önemli bir bölgesi olarak reseptörü düşündürmektedir. Deksmetomidinin midazolamın etkisini artırabildiği diğer mekanizmalar arasında, bir pre-reseptör mekanizma ile salınının kolaylaştırılması ve/veya inhibitör transmitter GABA reseptörüne bağlanması yer almaktadır. Sunulan çalışmada, Davies ve grubunun (6) farelerde yaptıkları çalışmada pik analjezik etki ve analjezi süresi elde ettikleri 200 µg/kg dozda deksmedetomidin kullandığımızda aynı şekilde etkin bir antinosisepsiyon sağlandı. Bu antinosisepsiyon spesifik α_2 adrenerjik reseptör antagonisti olan yohimbin ile inhibe edilirken, flumazenilin herhangi bir inhibe edici etkisi yoktu. Bu sonuçlar Salonen ve grubunun (5) hipnotik cevabı değerlendirdikleri çalışmanın sonuçları ile uyumaktadır.

Doze ve grubu (7), kan beyin bariyerini geçebilen α_2 antagonistler olan atipamezol ve idazoksan ile deksmedetomidinin hipnotik-anestezik etkisinin tamamen antagonize edildiğini, kan beyin bariyerini geçmeyen periferik etkili α_2 antagonistlerle antagonize edilemediğini göstermişlerdir. Sunulan çalışmada spesifik α_2 adrenerjik reseptör antagonisti olan yohimbin kullanılmıştır. Yohimbinin 0,625 ve 5 mg/kg doz aralığında kullanıldığını bildiren çalışmalar vardır (8, 9). Sunulan çalışmada 1 mg/kg dozunda yohimbin kullanılmış ve deksmedetomidinin antinosiseptif etkisini bloke etmiştir.

Kunchandy ve grubu (10), farelerde *tail-flick* testi kullanarak yaptıkları çalışmada klonazepam, klordiazepoksit ve diazepamın analjezik etkilerini ortaya koymuşlar, oluşan bu analjezik etki üzerine nalokson (1 mg/kg) ve flumazenilin (3 mg/kg) etkilerini incelemişlerdir. Nalokson ve flumazenil bu santral tip benzodiazepin reseptör agonistlerinin analjezik etkilerini bloke etmiştir.

Sierralta ve grubunun (11) yaptığı bir çalışmada, farelerde asetik asitle kıvrınma testi uygulanarak, flumazenilin intraserebroventriküler verilmesi ile doza bağlı bir antinosiseptif etki oluşturduğu gösterilmiştir. Davidovich ve grubunun (12) yaptığı çalışmada da flumazenilin sistemik ve intraserebroventriküler enjeksiyonunun potent bir analjezi yaptığı gösterilmiştir. Oluşan bu analjezik etkinin benzodiazepin reseptörü yoluyla gerçekleştiğini destekleyen bir kanıtları yoktur. Çünkü mevcut çalışmalarda ilaçların santral benzodiazepin reseptörlerine bağlandığı bilinmesine rağmen, bu çalışmalarda diğer

benzodiazepin antagonisti (RO 15-3505) analjezi sağlayamamıştır. Bu sebeple gözlemlenen bu analjezi için etki yerinin benzodiazepin reseptörü olmadığına dikkati çekmektedirler. Flumazenilin indüklediği analjezinin supraspinal orjinli gibi görüldüğünü belirtmişlerdir.

Morgan ve grubunun (13) ratlarda flumazenilin analjezik etkisini değerlendirdikleri bir çalışmada ise, intraperitoneal 2, 10, 20 ve 50 mg/kg dozlarında flumazenil uygulanmıştır. Düşük dozlarda 20. dakikadaki ölçümlerde antinosiseptif etki oluşurken, yüksek dozlarda bu etki oluşmamıştır. Buna karşılık 50. dakikada flumazenilin yüksek dozuyla tedavi edilen ratlarda latent sürede anlamlı artış olduğunu, düşük dozlarda ise bu etkiye rastlanmadığını göstermişlerdir. Bu veriler ışığında benzodiazepin reseptör antagonisti flumazenilin antinosiseptif etkisi olduğunu, bu ilacın hem spinal nosiseptif refleksi hem de organize supraspinal ağrı cevabını inhibe ettiğini savunmuşlardır.

Flumazenilin 0,1 ve 20 mg/kg dozları arasında kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (10, 14-16). Bu çalışmada 1 mg/kg dozunda flumazenil kullanılmıştır. Flumazenilin antinosiseptif etkisini gösteren bu literatürler ışığında, bu çalışmanın sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan flumazenil dozu ile antinosiseptif bir etki izlenmediği ve deksmedetomidinin antinosiseptif etkisi ile bir aditivite oluşturmadığı ortaya koyulmaktadır.

Opioid reseptör mekanizmalarından bağımsız olan α_2 adreseptörlerin sağladığı analjezinin spinal komponenti önemlidir. Buna rağmen radyoligand bağlayıcı çalışmalar, spinal kordda opioid ve α_2 adrenerjik reseptörlerin beraber bulunduğunu göstermektedir. α_2 adreseptörler opioid reseptörler ile beraber etki göstererek, spinal kordun dorsal boynuzunda C liflerinin aktivitesini inhibe ederek nosisepsiyonu modüle etmektedir (17).

α_2 adrenerjik ve opioid reseptörler santral sinir sistemi ve periferik dokularda yaygın olarak beraber bulunurlar ve genel post reseptör efektör sistemleri paylaşırlar. Her ikisi de adenilat siklaz aktivasyonunu inhibe eder, G proteinleri ile ilişkili reseptörleri aktive ederek potasyum ve kalsiyum akımlarını düzenler ve nöronların hiperpolarizasyonunu sağlarlar. Böylece nöronal ateşlenme inhibe edilir ve nörotransmitter salınımı azaltılarak antinosisepsiyon sağlanır. Aynı nöron üzerinde yerleşmiş α_2 adrenerjik ve opiat reseptörleri arasında bir kooperasyon mevcut olabilir veya birbirinden bağımsız olarak G protein aktivasyonları ile intrasellüler mekanizmaları değiştirerek aditif veya sinerjistik etki gösteriyor olabilirler (18). Bununla beraber

α_2 adrenerjik reseptörler opioid sistemden bağımsız etki gösteriyor olabilir, çünkü α_2 adrenerjik agonistlerin antinosiseptif etkisi opioid antagonisti olan nalokson varlığından etkilenmemektedir.

Flumazenil ve naloksonun, deksmedetomidinin antinosiseptif etkisi üzerine gerek antagonizma gerekse aditivite ve sinerjizma yönünden bir etkisi yoktur.

Ossipov ve grubu (19), kemirgenlerde spinal düzeyde α_2 adrenerjik agonistler ve opioid agonistler arasındaki antinosiseptif etkileşimi inceledikleri çalışmada, lumbal bölgeden intratekal girişim ile, morfin ve klonidini hem tek başlarına hem de nalokson ve yohimbin varlığında uygulamışlardır. İntratekal uygulanan morfin ve klonidinin doza bağlı antinosisepsiyon oluşturduğunu, intratekal uygulanan yohimbinin morfin ve klonidinin her ikisinin antinosiseptif etkisini azalttığını, naloksonun ise sadece morfinin etkisini azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca subanaljezik dozda intratekal uygulanan klonidinin intratekal verilen morfinin etkisini potansiyalize ettiğini ortaya koymuşlardır.

Birçok çalışmada antinosiseptif etki üzerine α_2 agonistler ve opiatlar arasında sinerjizma veya aditif etki olduğu bildirilmiştir (9, 18,19). Ayrıca α_2 agonistler ve opiatların beraber kullanımı ile analjezi için gereken opioid doz ihtiyaçlarının ve opioidlere tolerans gelişiminin azaldığı rapor edilmiştir (18). İlginç olarak, opioid ve α_2 adrenerjik reseptörler rat spinal kordunun değişik bölgelerinde beraber bulunurlar ve α_2 agonistlerin antinosiseptif etkisi az da olsa spinal korda α_2 ve opioid reseptörlerin etkileşimine atfedilir (20).

Bu çalışmada deksmedetomidinin yaptığı antinosisepsiyon üzerine naloksonun etkileri de araştırılmıştır. Naloksonun 1 ve 5 mg/kg dozları arasında kullanıldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (10, 21). Bu çalışmada 2 mg/kg dozunda nalokson kullanılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, deksmedetomidinin *tail-flick* testinde oluşturduğu antinosisepsiyon üzerinde naloksonun antagonizma, aditivite ve sinerjizma yönünde bir etkisi izlenmemiştir.

Sonuç olarak, α_2 adrenerjik agonistler ile benzodiyazepinler ve opioidler arasında sinerjistik ve aditif etkileşme olmasına rağmen, deksmedetomidinin antinosiseptif etkisi üzerine flumazenil ve naloksonun herhangi bir etkisinin olmaması, bu sinerjistik ve aditif etkileşmenin reseptörler yoluyla olmadığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızdan çıkan sonuçlarda, deksmedetomidin *tail-flick* testinde anlamlı derecede antinosiseptif etki oluşturmuş ve yohimbin bu antinosiseptif etkiyi anlamlı derecede bloke etmiştir.

Kaynaklar

1. Peden CJ, Prys-Roberts C. Dexmedetomidine- A powerful new adjunct to anaesthesia? *Br J Anaesth* 1992; 68:123-125.
2. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000;59: 263-268.
3. Yanıçoğlu LP. Somatik duyular: Ağrı, baş ağrısı ve termal duyular. In: Çavuşoğlu H, editorler. *Tıbbi Fizyoloji (Guyton AC, Hall JE. Medical Physiology, Çeviri, 9. Baskı) Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 1996. s:609-620.*
4. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. *Anaesthesia* 1999;54:146-165.
5. Salonen M, Reid K, Maze M. Synergistic interaction between α_2 adrenergic agonists and benzodiazepines in rats. *Anesthesiology* 1992; 76:1004-1011.
6. Davies MF, Haimor F, Lighthall G, Clark JD. Dexmedetomidine fails to cause hyperalgesia after cessation of chronic administration. *Anesth Analg* 2003;96:195-200.
7. Doze VA, Chen BX, Maze M. Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of central alpha-2 adrenoceptors. *Anesthesiology* 1989; 71:75-79.
8. Maze M, Tranquili W. Alpha-2 Adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991;74: 581-605.
9. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of α_2 - adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93:1345-1349.
10. Kunchandy J, Kulkarni SK. Naloxone-sensitive and GABAA receptor mediated analgesic response of benzodiazepines in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1987; 9:95-99.
11. Sierralta F, Miranda HF. Analgesic effect of benzodiazepines and flumazenil. *Gen.Pharmac.* 1992; 23:739-742.
12. Davidovich S, Niv D, Geller E, Urca G. Ro 15-1788 produces naloxone-reversible analgesia in the rat. *Eur J Pharmacol* 1988;146:175-179.
13. Morgan MM, Levin ED, Liebeskind JC. Characterization of the analgesic effects of the benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788. *Brain Res* 1987; 415:367-370.
14. Kubota K, Sugaya K, Matsuda I, Matsuoka Y, Terawaki Y. Reversal of antinociceptive effect of cholecystokinin by benzodiazepines and a benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788. *Jpn J Pharmacol* 1985; 37:101-105.
15. Lee C, Rodgers RJ. Effects of benzodiazepine receptor antagonist, flumazenil, on antinociceptive and behavioural responses to the elevated plus-maze in mice. *Neuropharmacology* 1991; 30:1263-1267.
16. Guo TZ, Davies MF, Kingery WS, Patterson AJ, Limbird LE, Maze M. Nitrous oxide produces antinociceptive response via α_2B and/or α_2C adrenoceptor subtypes in mice. *Anesthesiology* 1999;90:470-476.
17. Aantaa R, Scheinin M. Alpha 2-adrenergic agents in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:433-448.
18. Ossipov MH, Haris S, Lloyd P, Messineo E. An isobolographic analysis of the antinociceptive effect of systemically and intrathecally administered combinations of clonidine and opiates. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255:1107-1116.
19. Ossipov MH, Suarez LJ, Spaulding TC. Antinociceptive interactions between alpha 2-adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents. *Anesth Analg* 1989; 68:194-200.
20. Ossipov MH, Harris S, Lloyd P, Messineo E, Lin BS, Bagley J. Antinociceptive interaction between opioids and medetomidine: Systemic additivity and spinal synergy. *Anesthesiology* 1990; 73:1227-1235.
21. Ozek M, Uresin Y, Güngör M. Comparison of the effects of specific and nonspecific inhibition of nitric oxide synthase on morphine analgesia, tolerance and dependence in mice. *Life Sci* 2003; 72:1943-1951.