

NARKOTİK ANALJEZİKLERİN KULLANIMI

Dr. Sema TUNCER*, Dr. Hülagu BARIŞKANER

* S.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ** S.Ü.T.F. Farmakoloji Anabilim Dalı

NARKOTİK ANALJEZİKLERİN KULLANIMI

Bu gruptaki ilaçlar, oldukça yaygın olarak sant-ral sinir sistemi üzerine depressif etki yaparlar ve az veya çok hepsinde ilaç bağımlılığı yapma potansiyeli mevcuttur. Narkotik analjeziklerin antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri yoktur. Opioidler yüz yıllardır cerrahi ile oluşan ağrıyı azaltmak, kronik ağrısı bulunan hastalarda ağrılarını hafifletmek, anksiyeteyi yatıştırmak için kullanılmaktadır. Sadece premedikasyon için kullanılmayıp, cerrahi ve anestezi süresince ve sonrasında analjezik olarak da tercih edilmektedir. Opiat sözcüğünün sadece papaver somniferum'dan elde edilen morfin, kodein ve papaverin gibi maddeleri, opioid sözcüğünün ise bütün grubu ifade etmekte kullanılması daha uygundur (1).

İlk olarak peropratif intravenöz analjezik olarak morfin, Sertürner tarafından 1803'de opiumun aktif maddesi olarak elde edilmiştir. Daha sonra 1933'de petidin sentezlenmiştir. Petidinin sentezi, dengeli anestezi tekniğinin gelişmesi ile birlikte narkotikleri ameliyathaneye geri döndürmüştür. Halen opioid agonistler, opioid agonist ve antagonist özellikli komponentler, sedatif ve hipnotiklerle, potent inhalasyon ajanlarının düşük konsantrasyonlarıyla anesteziye intravenöz olarak kullanılmaktadır.

Narkotik analjeziklerle deneyimin artması ve yeni ileri cerrahi tekniklerin bulunması, küçük cerrahide düşük dozlarda analjezik komponent olarak veya majör cerrahide mono-anestezi olarak kullanım için uygun narkotik gereksinimi "ideale çok

yakın uygunlukta" analjezik gereksinimine yol açmıştır. Daha hızlı başlayan bir analjezi, farklı bir güç, klinik duruma daha uygun bir etki süresi, daha iyi bir özgüllük daha iyi bir emniyet oranı sağlayacaktır. Bu düşüncelerle çalışmalar yoğunlaştırılmış ve yeni narkotik analjezikler sentezlenmiştir.

Fentanilin morfine göre kardiovasküler stabilitesi daha iyi ve postoperatif kardiyovasküler depresyonu daha azdır. Ayrıca venodilatasyon ve histamin salınımına neden olmamaktadır (2). Son zamanlarda ise fentanilin bir çok türevi sentez edilmiş ve bu seriden bir çok bileşiğin hem farmakolojik, hem de klinik olarak ilginç olduğu kanıtlanmıştır (carfentanil, sufentanil, lofentanil ve alfentanil). Bunların tümü analjezik güç, etki süresi ve daha bir çok yönden birbirinden farklıdır. Narkotik analjeziklerin etki başlangıcı, etki gücü ve süresini değerlendirmek için ratlarda kuyruk çekme testi kullanılmıştır. 55°C ye kadar ısıtılmış su içeren kabın içine daldırıldıklarında normal kontrol ratları kuyruklarını 3-5 sn içinde hemen çekerler. Bir morfonometik infeksiyondan sonra küçük dozlarda kuyruk çekme reaksiyonu gecikir veya yüksek dozlardan sonra tümü ile bloke olur. Böylelikle bu yöntem belirli bir yere kadar analjezinin derecesini ölçmeye olanak sağlar. Ayrıca farklı dozların analjezik derecesi ve hayvanların % 50'sinde etkili en küçük doz (LED₅₀) tesbiti yapılabilir ve diğer analjezik bileşiklerle karşılaştırılabilir. Yeni narkotik analjeziklerin seçiminde hem analjezik güç hem de emniyet eşit ederecede önemli görünmektedir. Letal Dozun (LD₅₀) Etkin Doza (ED₅₀) tesbiti yapılabilir

ve diğer analjezik bileşiklerle karşılaştırılabilir. Yeni narkotik analjeziklerin seçiminde hem analjezik güç hem de emniyet eşit derecede önemli görünmektedir. Letal Dozun (LD₅₀) Etkin Doza (ED₅₀) oranı olarak ifade edilen emniyet sınırı sufentanil için 26.700, carfentanil için 10.000 ve alfentanil için 1080 olurken; fentanil için 277, morfin için 70, petidin için 4.8 dir. Emniyet sınırlarının 1000'den daha fazla olmaları nedeniyle daha ileri geliştirme için yalnızca 3 analjezik seçilmiştir. İnsan tıbbi için sufentanil, alfentanil ve büyük vahşi hayvanları hareketsiz hale getirmek için carfentanil kullanılmaktadır. Ratlardaki emniyet sınırı 112 olan lofentanil, opiat reseptörlerinden çok yavaş bir ayrışma göstermiş ve günümüzde uzun etkili narkotik antagonisti bulunmadığından insanlarda kullanımının potansiyel olarak tehlikeli olduğu düşünülmüştür (3) (Tablo 1). Bu çalışmaya benzer bir çalışmada Wang JJ ve ark. yapmışlardır (4).

Narkotik analjeziklerin kullanımı için alternatif olarak deri, ağız, burun ve rektal mukoza önerilmiştir (5). Narkotik analjezikler, akut ağrılarda, kronik ağrılarda, obstetrik analjezisinde, akut miyokard infarktüsünde, preanestezi medikasyonda, dengeli anestezi, nörolept analjezide, akut sol kalp yetmezliği, epidural morfin analjezisinde, diare ve şiddetli öksürük olgularında da kullanılmaktadır. Opioid analjezikler neonatal dönem hariç çocuklarda ve infantlarda kullanımındaki risk erişkinlerindeki kadar yüksek olmadığı ve opioidlerin

farmakokinetik ve farmakodinamiklerine bakıldığında opioidlerin etkileri infant ve çocuklarda, erişkinlere göre daha duyarlı olmadığı görülmektedir (6).

Opioidler doğal, yarı sentetik ve sentetik olarak sınıflandırılmaktadır;

Doğal olanlar:

- Morfin
- Kodein,
- Papaverin,
- Tebaine.

Yarı Sentetik Olanlar

- Eroin,
- Dehidromorfin,
- Tebain deriveleri.

Sentetik olanlar:

- Morfin deriveleri (loverfenol, buterfenol)
- Metadon deriveleri (Metadon)
- Benzomorfan deriveleri (Pentozasin)
- Fenilpiperidin deriveleri (Meperidine, fentanil, sufentanil, alfentanil).

Opioidlerin sınıflandırılması, klinik olarak agonist, parsiyel agonist ve miks agonist- antagonist olarak yapılır (7).

Tablo 1. Ratlarda kuyruk çekme testi ile elde edilen değerler

BİLEŞİKLER	En Düşük ED ₅₀ mg. kg ⁻¹	Güçlülük oranı	LD ₅₀ mg.kg ⁻¹	Emniyet sınırı LD 50- LED ₅₀
Petidin	6.04	1	29	4.8
Morfin	3.20	1.9	223	70
Fenopiperidin	0.12	50	4.7	39
Fentanil	0.011	550	3.05	277
Alfentanil	0.044	137	47.5	1080
Sufentanil	0.00067	9000	17.9	26700
Lofentanil	0.00059	10200	0.066	112
Carfentanil	0.00034	17800	3.4	10000

- Agonist olanlar:

- Morfin,
- Petidin,
- Fentanil,
- Alfentanil,
- Sufentanil vb.

- Antagonist olanlar:

- Naloksan
- Naltrekson

Agonist- antagonist olanlar:

- Pentazosin,
- Butarfenol,
- Nalorfin,
- Buprenorfin,
- Nalbufin,
- Meptazinol

Etki Mekanizmaları

Opioidlerin SSS'deki etkileri selektiftir (8). Genel depresyon yerine SSS'ne afferent girişi kontrol etmektedirler. Etkileri araştırılırken, 1973'de spesifik opioid reseptörleri, bundan bir kaç yıl sonra da endojen opioidler tanımlanmıştır. Etkileri, yapı aktivite ilişkisi, spesifik opioid reseptörlerine bağlanma ve endojen opioidlerle etkileşmeleri sonucu ortaya çıkmaktadır.

Opioid reseptörleri, beyin sapı, talamus, amigdala, arka hipofiz ve medulla spinalis, substantia gelatinosa ve sempatik preganglionik nöronlarda yoğun olarak bulunmaktadır. Bu reseptörler çeşitli olup mu, kappa, epsilon, delta ve sigma olmak üzere 5 gruba ayrılır (9). Bu gruptaki reseptörler farklı ilaçlardan etkilendikleri gibi, uyarılmaları ile de farklı opioid etkileri ortaya çıkmaktadır.

Mu reseptörlerinin uyarılması analjezi, bradikardi, sedasyon, solunum depresyonu, öfori, bağımlılık ve myozis yapar. Mu₁ reseptörleri uyarılmasıyla analjezik etki, Mu₂ reseptörlerinin uyarılmasıyla solunum depresyonu oluşmaktadır.

Delta reseptörleri, analjezi ve solunum depresyonu yapar. Mu₁ reseptörleri supraspinal analjezi yaparken, delta reseptörleride spinal analjezi için önemlidir (10). Kappa reseptörleri analjezi, solunum depresyonu ve sedasyon oluştururlar. sigma reseptörleri disfori, vazomotor stimülasyon, halüsinasyon, taşikardi, hipertansiyon oluştururlar. Epsilon reseptörleri β-endorfinlerden etkilenmekte ve uyarılması hormonal etki sağlamaktadır (11). Opioid reseptörlerinin özellikleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Opioid Reseptörlerinin Özellikleri

Reseptör	Agonist	Majör etkileri
Mu		
Mu1	Morfine Meptazinol Fenilpiperidine	Analjezi Bradikardi Sedasyon
Mu2	Morfin Fenilpiperidine	Solunum depresyonu Öfori Fiziksel bağımlılık
Delta	d-Ala-d-Leu Enkefalin	Analjezi (Weak) Solunum depresyonu
Kappa	Ketosiklozine Dinorfin Nalbufine Buterfenol	Analjezi (Weak) Solunum Depresyonu Sedasyon
Sigma	SKF 10.047 Pentozosine	Disfori, deliryum, midriyazis Halusinasyon Taşikardi Hipertansiyon
Epsilon	β-Endorfin	Stres cevap Akupunktur

Naloksan bütün reseptörlere antagonist etki yapar, fakat mu reseptörlerine etkisi daha belirgindir.

Opioid reseptörlerine benzer özellikleri olan ve opioid reseptörlere bağlanan endojen opioidler; pro-enkefalin A, pro-enkefalin B ve endorfinidir.

Pro -enkefalin A:

Bu grupta bulunan başlıca endojen opioid peptitler, metionin-enkefalin ve lösin enkefalin gibi kısa zincirli peptidlerdir. Bu sistemi oluşturan peptidler, SSS'nin bir çok bölgesinde (amygdale, globus pal-

lids, striatum, hipotalamus, spinal kord dorsal laminanın I, II ve V. bölgeleri) dağılım gösterirler. Ayrıca adrenal medulla, sempatik ganglionlar ve gastro intestinal kanal çeperinde yerleşmişlerdir. En yoğun buldukları yer ise adrenal medulladır ve deneysel olarak bazı stres durumlarında, hipofizden salınan β -endorfinle birlikte stres analjezisinde rol oynadıkları gösterilmiştir (11). Enkefalinler opioid reseptörlerinden delta ve mu reseptörlerine yüksek affinite gösterirler.

Pro-enkefalin B (prodinorfin):

Bu grupta bulunan başlıca opioid peptidler, dinorfin 1-17 β -neo-endorfindir. Prekürsör molekülünün parçalanması sırasında bu peptidlerden başka lö-enkefalin de oluşur (12). Bunlar da beyinde yaygın dağılım gösterirler. Opioid reseptörlerinden kappa tipi reseptörlere affiniteleri vardır (11).

Endorfinler:

Bu grupta β -endorfin adlı 33 amino asitli opioid peptid bulunur. POMK (pro-opiomelanokortin) adlı prekürsörden meydana gelir. Hipofiz ön lobunda POMK'dan önce ACTH ile birlikte β -lipoprotein oluşur ve en son maddeden β -endorfin oluşur. Bu lobdaki özel hücrelerde ACTH ve β -endorfinle birlikte depolanır (12). β -endorfin ayrıca, pitüater glandda ve hipotalamusda görülür. β -endorfinler SSS dışında ince barsak, plasenta ve plazmada da bulunurlar (7,8). Başlıca mu reseptörlere duyarlılık gösterirler (12).

Opioid reseptörleri ve endorfinlerin, endokrin ve SSS regulasyonu, heyecan ve davranış kontrolü, şok sirkulatuar etkileri, narkotik toleransı ve ilaç bağımlılığı yanında, ağrı tedavisi ve anestezide de önemli rolü vardır. İlaçlar ve değişik uyarılara bağlı solunumsal cevaplardaki azalma, şokta gelişen kardiyovasküler depresyonla ilişkisi, diğer rolleri arasında düşünülmektedir (11). Medulla spinaliste opioid reseptörlerinin gösterilmesi de, akut ve kronik ağrı tedavisinde epidural veya intratekal narkotik enjeksiyonu gibi yaklaşımların ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Yaygın olarak kullanılan opioidlerin fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

NARKOTİKLERİN SİSTEMLERE ETKİLERİ

Hemodinamik Etkileri:

Opioidlerin kardiyovasküler etkileri minimal olmasına rağmen, hemen hemen tüm opioid narkotiklerin uygulanmasından sonra önemli hipotansiyon ve kardiyak aritmiler görülebilir. Çoğu opioidler yüksek dozda intravenöz uygulandığında vagal ve parasempatik tonüsü artırırlar, sempatik tonusu ise azaltırlar.

Morfin uygulaması ile ortaya çıkan, hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi gibi kardiyovasküler problemler, fentanil uygulamasından sonra daha az görülür. Potent bir opioid olan su-

Tablo 3. Opioidlerin fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikleri

PARAMETRE	Morfin	Meperidin	Fentanil	Sufentanil	Alfentanil
pKa	8.0	8.5	8.4	8.0	6.5
Iyonizasyon yüzdesi (pH 7.4)	23	<10	<10	20	30
Proteine bağlanma yüzdesi	20-40	70	84	93	92
Distribüsyon yarılanma ömrü (t _{1/2}) dk	1-2.5	-	1-2	1-2	1-3
Redistribüsyon yarılanma ömrü (t _{1/2}) saat	10-20	5-15	10-30	15-20	4-17
Eliminasyon yarılanma ömrü (t _{1/2}) saat	2-4	3-5	2-4	2-3	1-2
Dağılım hacmi (VDL) L/kg Santral Kompart.	0.1-0.4	1-2	0.5-1.0	0-2	0.1-0.3
Klirens (Cl) L/kg/dk	15-30	8-18	10-20	10-15	4-9
Hepatik Atılım Oranı	0.8-1.0	0.7-0.9	0.8-1.0	0.7-0.9	0.3-0.5

fentanil uygulamasından sonra daha az görülür. Potent bir opioid olan sufentanil uygulamasından sonra ise kardiyovasküler dinamik değişiklikler minimaldir (13).

Morfin ve meperidini takiben katekolamin salınımı, histamin salınımı ile paralel seyredir. Fentanilin plazma katekolaminlerine etkisi ise dozla ilişkili olabilir. Hicks ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da bu desteklenmiştir (14).

Hipotansiyon: Katekolamin salınımı gibi indirek etkiler veya antikolinergik ya da sempatik aktiviteye sahip ilaçlar (pankuronium, atropin gibi) bu etkiyi önleyemezse opioidler hipotansiyona neden olurlar. Yüksek sempatik tonus veya eksojen katekolaminlere, kardiyak fonksiyonu devam ettirmek için ihtiyacı olan hastalarda opioidlerden sonra hipotansiyon görülmesi daha sıktır (11).

Küçük doz morfin uygulanmasından sonra da (5-10 mgIV) hipotansiyon görülebilirse de anestezi dozlarında (1-4 mg/kg IV) hipotansiyon görülmesi oldukça sıktır ve hipotansiyon gelişiminde infüzyon hızı da önemlidir (11). Morfin uygulanmasından sonra kardiyak indeks, kan basıncı ve sistemik vasküler rezistans artar (2). Bu değişikliklerden genellikle histamin sorumludur ve ayrıca histamin direkt pozitif kronotropik ve inotropik etki gösterir. Morfinin neden olduğu terminal arteriol dilatasyonundan sonra da histamin artar. Histamin katekolamin artışına sekonder adrenal aktivasyona da neden olur.

Fentanil, alfentanil ve sufentanil uygulamalarından sonra histamin düzeyinde değişiklik olmaz (2).

Meperidin kan basıncı, periferik vasküler rezistans ve kardiyak outputda düşmeye, kalp hızında ise artışa neden olur. Flacke ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada morfin, fentanil, alfentanil ve sufentanile göre, meperidinin daha fazla histamin salınımına neden olduğunu savunmuşlardır (15). Meperidin, plazma histamin düzeyini artırarak mmoykardiyal kontraktiliteyi deprese eden, kalp hızını artıran bir analjeziktir.

Fentanil (2-10 mg/kg) analjezik, (30-100 mg/kg) anestezi dozlarında tek başına kullanıldığında kan ba-

sıncını anlamlı derecede düşürdüğü nadirdir. Araştırmacılar, sol ventrikül fonksiyonu bozuk hastalarda bile fentanil uygulamasından sonra hipotansiyon görülme sıklığının az olmasını, histaminle ilişkili olarak düşünürler. Fentanil myokard kontraktilitesinde çok az değişiklik yapar veya hiç yapmaz (2).

Hipertansiyon: Özellikle endotrakeal entübasyon ve cerrahi stimülasyon esnasında arterial kan basıncında ani yükselme opioid anestezisinde sık görülen bir problemdir. Sempatik aktivasyon ve kardiyogenik refleks bundan sorumludur. Opioidler plazma histamin artışı olmaksızın katekolamin düzeyini arttırabilirler. Yüksek doz kullanılarak hipertansiyon azaltılabilir, fakat her opioid dozu cerrahi sırasında gelişen hipertansiyonu önlemede güvenilir değildir.

Kalp hızı ve ritm: Meperidin hariç tüm mu reseptörlerini stimüle eden opioid analjezikler genellikle kalp hızında azalma oluştururlar. Bradikardinin derecesi dozla ilişkili olabilmektedir. Diğer bir faktör ise enjeksiyon hızı süresidir. Potent opioidlerin yavaş uygulanması ile bu minimale indirilebilir (16). Atropin ve glycoprolate ile premedikasyon yapılanlarda, bradikardi azaltılabilir, fakat tamamen önlenemez (17). Gelişen bradikardinin düzeltilmesinde atropin genelde etkilidir. Bradikardi oluşma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat daha çok santral vagal çekirdeğin stimülasyonuna bağlı olduğu üzerinde durulmaktadır (18). Atropin ile farmakolojik olarak vagal blok oluşturulması veya bilateral vagotomi ile bradikardinin tamamen önlenmesi bunu desteklemektedir. Meperidin ise vagolitik özelliği ile taşikardiye neden olmaktadır.

Opioidler genellikle QT intervalinde uzamaya neden olurlar. Anormal QT'li hastalarda ve knidin gibi ilaç kullananlarda dikkatli olunmalıdır. Endotrakeal entübasyondan ve cerrahi stimülasyondan sonra genellikle görülen supraventriküler taşikardi, narkotik anestezide bradikardiden sonra görülen en yaygın aritmidir (11).

Solunum Sistemine Etkileri:

Mu reseptör stimülasyonu yapan tüm opioidler doza bağımlı olarak, beyip sapındaki solunum mer-

kezini etkileyerek solunum depresyonu yaparlar (19). Opioidler CO₂ ve hipoksiye beyip sapı solunum merkezinin duyarlılığını azaltırlar. Böylece solunum ritmini ve hızını bozarak, düzensiz bir solunuma neden olarak ekspiryum süresini uzatırlar. Tidal volüm azalmış, normal veya artmış olabilir. Medullanın santral yüzündeki pek çok bölge H⁺ konsantrasyonunda değişiklikleri kontrol ederek solunumu düzenleyen spesifik kemoreseptörleri bulundururlar. Bunun yanında opioidlerle birlikte, benzodiazepin, barbiturat, alkol ve intravenöz sedatif ve hipnotiklerin çoğunu içeren SSS depresanlarının verilmesi, solunum depresyonunun artmasına veya uzamasına neden olur (20). Opioid antagonistleri, opioid anestezisi veya yüksek doz opioid kullanımından sonra yetersiz soluyan hastalarda, solunum depresyonunun geri döndürülmesinde kullanılır. Pür opioid antogonistleri, sadece sulunum depresyonunu değil, aynı zamanda opioid kullanımına bağlı gelişen analjeziyi, bulantı ve kusmayı, kaşıntıyı, üriner retansiyonu ve biliyer spazmı, konvülzyonu, hipotansiyonu, hiperglisemiye ve vezopressör salgısındaki artmayı da antagonize eder (21). Nalokson pür opioid antagonistidir. Mu, kappa ve delta reseptörlerinin hepsini bloke eder, ancak mu reseptörlerinin bu ilaca diğer reseptörlere oranla çok duyarlı oldukları saptanmıştır. Naloksan kullanımından sonra analjezik etkinin aniden ortadan kalkması ile, katekolamin saliverilmesi ve sempatik aşırı aktiviteye bağlı istenmeyen aşırı hemodinamik sonuçlar ortaya çıkabilir. Kan basıncı ve kalp hızı artar ve ciddi komplikasyonlar (pulmoner ödem, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, kardiak arrest) gelişebilir (22). Naloksan koroner arter hastalarında çok dikkatli kullanılmalıdır.

Naloksan İ.V. yoldan uygulandığında etkisi 2 dk içinde başlar (cilt altına veya İ.M. uygulandığında ise etkisi biraz daha geç başlar). Vücutta çabuk metabolize edilir ve eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 50 dk'dır. Karaciğer mikrozomal enzimleri indüklenmiş kimselerde (alkolikler) gibi bu süre 30'dk'ya iner. Etki süresi kısa olduğundan narkotik analjeziklerin yaptığı solunum depresyonunun tedavisinde, naloksan tekrarlanan dozlarda verilmelidir (21).

Solunum depresyonunun ortadan kaldırmada

pür opioid antagonistlerine alternatif bir yaklaşım da parsiyel agonist ilaçların kullanımınıdır. Nalbufin bu grupta en çok kullanılan ilaçtır. Mu reseptörlerini antagonize ederken, kappa reseptörlerine agonist etki yapar. Kappa reseptörlerinin aktivasyonu ile sınırlı bir analjezi, solunum depresyonu ve sedasyona neden olur. 10 mg nalbufin, 10 mg morfin ile eşit analjezik etki gösterir. Solunum depresyonu ve sedasyon benzerdir. Yan etkileri diğer opioidlerin yan etkileri gibidir (23). Etkisi hızlıdır. 5-10 dk'da başlar. Etki süresi 3-6 saat, eliminasyon yarı ömrü 5 saattir. Plazma histamin düzeyinde artışa neden olmaz. Nalbufin 0.21 mg/kg dozda opioidlere bağlı solunum depresyonunu antagonize eder (24). Kullanım sırasında bulantı, hipertansiyon, taşikardi, akut pulmoner ödem ve konvülzyon görülebilir.

Naltrexone ve nalmetene pür opioid reseptör antagonistleridir ve naloksana göre avantajları ise etki sürelerinin daha uzun ve oral kullanımlarının varlığıdır (11).

Santral Sinir Sistemine Etkileri

Opioidler genellikle serebral metabolik oranı ve intrakranial basıncı azaltırlar. Opioidler N₂O ile kombine edildiğinde serebral kan akımını artırırlar. İn vitro çalışmalarda, morfinin küçük konsantrasyonlarda serebral arterlerde vasokonstrüktör etkili olduğu, yüksek konsantrasyonlarda ise vasodilatör etkili olduğu bulunmuştur. Fentanil, alfentanil ve diğer opioidlerde serebrospinal sıvı reabsorpsiyonu ve yapımında artış gözlenmemiştir (25).

Nöromusküler Sistem Üzerine Etkileri:

Opioidler kas tonusunda artışa ve şiddetli rijiteye neden olurlar. Kas rijiditesi opioid uygulamasından sonra görülen önemli bir problemdir. Opioidler santral bir mekanizma ile abdominal ve torasik kaslarda şiddetli sertleşme, toraks kompliyansında azalma, glottisin kapanması ve ekstremitelerin tonik, el ve ayakların klonik hareket ile kendini gösterebilen bir rijidite yaparlar, torasik kaslardaki rijidite, ventilasyonu etkiler ve hatta kas gevşetici kullanılmadan kontrollü ventilasyon yapılması imkansızlaşabilir, yaşlılarda ve birlikte azot protoksite verilenlerde daha fazla görülebilir. Cerrahiden bir süre sonra görülebilen, tekrarlayan veya gecikmiş

postoperatif rijidite raporları vardır (17). Jarvis ve arkadaşları narkotik ile anestezi uygulanan anelerin, neonatallerinde rijidite rapor etmişlerdir (26). Rijidite, pulmoner kompliyans ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. Hierkapni ve hipoksiye neden olur. Kas rijiditesinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Santral arjinli olduğu düşünülmektedir, muhtemelen, kaudal çekirdekte dopamin yapımında artma olmaktadır ve bu etki katotonik özelliindedir (20). Tedavisi için kas gevşetici yapılmalıdır. Sodiium tiyopental veya düşük doz benzodiazepinler, rijiditeyi önleyebilirler.

Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri:

Opioidler santral ve periferik etki ile gastrik bo-

şalmayı geciktirir, biliyer kanal basıncını ve oddi sfinkter tonusunu, doza bağımlı olarak arttırlar. Narkotik analjezikler peroperatif dönemde kullanıldıklarında post-operatif bulantı ve kusma insidansını arttırlar. Opioidler, medulanın postrema bölgesindeki kemo reseptör trigger zonu sitümüle ederek bulantı ve kusmaya neden olurlar. Gastrointestinal sekresyon artar, boşalma zamanını uzatırlar. Skopalamin ve atropin gibi antikolinergikler, antidopaminerjik etkili butirofenonlar (droperidol), metklopramid gibi dopamin antagonistleri kullanılarak bulantı ve kusma insidansı azaltılabilir (11).

KAYNAKLAR

1. Esener Z, Intravenöz Anestezi. Klinik Anestezi. Çiftay Matbaası, İstanbul, 67-86, 1991.
2. Rossow CE, Philbin DM, Keegan CR, Mass J: Hemodynamics and histamine release during induction with sufentanil or fentanyl. *Anesthesiology* 60:489-1984.
3. Heykonts I, Noordium H, Vanden Busche, PA, Jansen J: Anesteziye intravenöz narkotik analjeziklerin tercih kriterleri. *Departments of Drug Metabolism and Pharmacokinetics and Clinical research, Janssen Research Foundation, Beerse, Belgium* 1990.
4. Wang JJ, Ho ST, Chu KM. An innavative cold tail flick test: the cold ethanol tail-flick test. *Anesth- Analg.* 80: 102-7, 1995.
5. Stanley TH: New routes of administration and new delivery systems of anesthetics. *Anesthesiology* 68: 665, 1988.
6. Olkkola KT, Hamunen K. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesis in infants and children. *Clin-pharmacokinet* 28(5): 385-404, 1995.
7. Jaffe JH, Martin WR: Opioid analgesics and antagonists. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 485-490, 1990.
8. Thorpe AH: Opiate structure and activity. A guide to understanding the receptor. *Anesth Analg* 63: 143, 1984.
9. Wolazin BL, Pasternak GW: Classification of multiple morphine and enkephalin binding sites in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci. USA* 78: 6181, 1981.
10. Ling GSF, Spiegel K, Lockhort SLT, Pasternak GW: Separation of opioid analgesia from respiratory depression: Evidence for different receptor mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther.* 232: 149, 1985.
11. Bailey Peter Y, Stanley Theodora H: *Narcotic intravenous anaesthetics in Anaesthesia* Miller R.D., Churchill Livingstone, New-York 281-366, 1990.
12. Kayaalp S.O: Santral sinir sistemi farmakolojisinin temelleri. *Tıbbi Farmakoloji* cilt 2, Feryal Matbaası. Ankara, 1639, 1995.
13. Sebel PS, Bovil JG: Cardiovascular effects of sufentanil anesthesia: A study in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg.* 61: 115, 1982.
14. Hicks HC, Mowbray AG: Cardiovascular effects of and catecholamine responses to high dose fentanyl-oxygen for induction of anesthesia in patients with ischemic coronary artery disease. *Anesth Analg* 60:563, 1981.
15. Flacke SW, Van ETten AP, Bloor BC: Histamine release by four narcotics: A double blind study in humans. *Anesth Analg.* 66: 723, 1989.
16. Port JD, Stanley TH, Mc James J: Topical narcotic anesthesia. *Anesthesiology* 59: 325, 1983.
17. Bailey PL, Wilbrink J: A naesthetic induction with fentanyl. *Anesth Analg.* 64: 48, 1985.
18. Carl C, Hug JR: A naesthesia for adult cardiac surgery in *Anesthesia.* Miller RD, Churchill Livingstone New York 1605-1652, 1982.

19. Tabatabai M, Kitahata LM: Distribution of the rhythmic activity of the medullary inspiratory neurons and phrenic nerve by fentanyl and reversal with nalbuphine. *Anesthesiology* 70: 489, 1989.
20. James G, Bovill MD: Opioid in cardiac Anaesthesia. *C. Anaesthesia* 467-511, 1991.
21. Kayalap SO: Narkotik analjezikler. *Tıbbi Farmakoloji* cilt 2 Feryal Matbaası, Ankara. 1987-2029, 1995.
22. Estilo AE, Cottrell JE: Hemodynamic and catecholamine changes after administration of naloxane. *Anesth Analg* 61: 349, 1985.
23. Ramognoli A, Keats AS: Ceiling effects for respiratory depression by nalbuphine. *Clin. Pharmacol Ther.* 27: 478, 1980.
24. Bailey PL, Clare NJ, Pace NL: Failure of nalbuphine to antagonize morphine. *Anesth. Analg.* 65: 605, 1986.
25. Levine RL: Pharmacology of intravenous sedatives and opioids in critically ill patients. *Crit. Care. Clin.* 10: 709-31, 1994.
26. Jarvis AP, Arancibia CU: A case of difficult neonatal ventilation (letter) *Anesth. Analg* 66: 196, 1987.