



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

AGOMELATONİN'İN ANTİNOSİSEPTİF ETKİ YERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem GİRAY

Antalya, 2014



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

AGOMELATONİN'İN ANTİNOSİSEPTİF ETKİ YERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem GİRAY

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Mehmet F. İSBİR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında gösterdiği öncülük, özveri ve bilimsel katkılarından dolayı danışmanım Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Mehmet F. İSBİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca emeklerinden dolayı başta Prof.Dr. S.Sadi ÖZDEM olmak üzere diğer öğretim üyelerimizle bölüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Ağrının Tanımı	1
1.2. Ağrının Nedenleri	1
1.3. Ağrının Sınıflandırılması	2
1.4. Ağrı Algılanmasının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi	5
1.5. Ağrı Yolakları	6
1.5.a. SSS'deki ağrı kontrol sistemleri	6
1.5.b. Nositseptörler, çevresi ve primer afferent nöronlar	
2. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİNİN ANTİNOSİSEPSİYONA KATKILARI	13
3. OPİADLARIN ANTİNOSİSEPSİYONA KATKILARI VE KKB İLE SİNERJİK ETKİLERİ	15
4. ANTİDEPRESANLARIN ANTİNOSİSEPTİF ETKİYE KATKILARI	20
4.1. Antidepresanların Analjezik Özellikleri	20
4.2. Agomelatin	22
4.2.a. Agomelatin'in kimyasal formülü	23
4.2.b. Agomelatin'in major depresyondaki rolü	23
5. HAYVANLARDA DENEYSEL AĞRI MODELLERİ	26
5.1. Antinosiseptif Etkinin Deneysel Ölçülmesi	26
5.1.a. Karagenin ile hiperaleji indüksiyonu	26
5.1.b. Sıcak tabaka testi (Hot plate test)	27
5.1.c. Mekanik pençe çekme testi	28
6. SANTRAL AĞRI MEKANİZMASI	29
7. PERİFERİK AĞRI MEKANİZMALARI	30
8. ÇALIŞMANIN AMACI	31

9. MATERYAL ve METOD	32
9.1. Deney Hayvanları	32
9.2. İlaçlar	32
9.2.a. Agomelatin	32
9.2.b. Verapamil	32
9.2.c. Morfin	32
9.2.d. Karagenin	33
9.3. Aletler	33
9.3.a. Hot plate testi	33
9.3.b. Mekanik pençe çekme testi	33
9.4. Deney Protokolü	33
10. BULGULAR	35
11. TARTIŞMA	40
12. ÖZET	44
13. ABSTRACT	45
12. KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR DİZİNİ

EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EGTA	Ethylene glycol tetraacetic acid
HKA	Hasta kontrollü morfin tüketimi
IASP	Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği
MDB	Majör depresif bozukluk
MPE	Maximum etkinlik yüzdesi
NMDA	N-metil D-aspartat
SSS	Santral sinir sistemi
VDCCs	Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. SSS'deki ağrı kontrol sistemleri	6
2.1. Verapamil'in kimyasal formülü	14
4.1. Agomelatinin kimyasal formülü	23
10.1. Morfin, hot plate ile MPCT tekniklerinin karşılaştırılması (p=0.820) (anlamsız)	36
10.2. Agomelatin, Hotplate ile MPCT teknikleri ile karşılaştırılması (p=0.017) (anlamsız)	37
10.3. Verapamil, Hotplate ile MPCT tekniklerinin karşılaştırılması (p=0.514) (Anlamlı)	37
10.4. Morfin Verapamil ile Hotplate tekniği ile karşılaştırılması (p=0.268) (anlamlı)	38
10.5. Morfinin Agomelatin ile hot Plate tekniğinde karşılaştırılması (p=0.132) (anlamlı)	38
10.6. Morfinin, Verapamil ile mekanik pençe çekme testi ile karşılaştırılması (p=0.0834) (anlamsız)	39
10.7. Morfinin, Agomelatin ile MPCT testi ile karşılaştırılması (p=0.679) (anlamsız)	39
11.1. Agomelatinin melotonine dönüşmesi	40

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
10.1.	Morfin'in, Verapamil'in ve Agomelatin'in hot plate kullanılarak yapılan antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması	36

Ağrı, insanoğlunun kendini bildiğinden bu yana tanıdığı bir algılamadır. Ağrıyı dindirme, kutsal kitaplara göre ilk kez Tanrı tarafından uygulanan, kaburgasından kadını yaratırken, Adem'i uyutması ile gerçekleştirilen bir yöntem olduğu söylenmiştir. Hipokrat da “*Divinum est opus sedare dolorem*” ifadesiyle ağrı dindirmenin ilahi bir sanat olduğunu ifade etmiştir.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Ağrının Tanımı

Ağrı, vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyumdur, davranış şeklidir. Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği (IASP) Taksonomi Komitesi tarafından 1979 yılında yapılan tanımlama en geçerli tanımlama olarak kabul edilmektedir. Bu tanımlamaya göre; ağrı vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyum ve davranış şeklidir. Ağrı, vücut için koruyucu bir mekanizma oluşturan bir semptomdur (1). Ağrı duyusu, ağrı reseptörleri olan serbest sinir uçlarının bu uyarılara cevap vermesi sonucunda gerçekleşir.

1.2. Ağrının Nedenleri

Basınç, sıcak, soğuk, elektriksel uyarı, kimyasal maddeler, mekanik travma, iskemi, kas kasılması.

Ağrı çok çeşitli tipte uyarılarla ortaya çıkabilir. Bunlar mekanik, termal ve kimyasal ağrı uyarılarıdır. Genel olarak hızlı ağrı; mekanik ve termal uyarılarla oluşurken, kronik ağrı ise her üç tip uyarı ile de ortaya çıkabilir. Kimyasal maddeler özellikle doku zedelenmelerinden sonra ortaya çıkan yavaş, ızdırap veren ağrının uyarılmasında önemlidir.

1.3. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı sınıflaması pek çok farklı şekilde yapılmıştır.

Vücut yüzeyinden ya da içinden kaynaklanmasına bağlı olarak üç tip ağrı tanımlanır:

- Yüzeysel Ağrı: Vücudun yüzeysel kısımlarından kaynaklanır.
- Derin Ağrı: Kaslardan, tendonlardan ve eklemlerden kaynaklanır.
- Visseral Ağrı: İç organlardan kaynaklanan ağrıdır. Kalp, yemek borusu, mide, böbrek, safra kesesi ağrısı vb.

Diğer bir ağrı sınıflaması da aşağıdaki gibidir;

Akut Ağrı: Ağrının başlangıcı ani ve şiddetlidir. Ağrılı uyaran uygulandığında 0.1 sn içerisinde ortaya çıkar. Nedeni tanımlanabilir ve nedenine bağlı olarak genellikle dindirebilir ağrıdır. Altı aydan uzun sürmeyen ağrılarda akut ağrı sınıfına alınmaktadır. Örneğin iğne batması, postoperatif ağrı.

Kronik Ağrı: Kronik ağrı, ağrılı uyarandan sonra bir sn ya da daha sonra yavaş yavaş artarak gelişen ağrı olarak adlandırılır. Yavaş ağrı çok acı veren bir düzeye çıkarak dayanılmaz hale gelebilir. Altı aydan fazla sürer ve ağrıyı yaşayan biri için bir semptom olmaktan çıkıp ağrıya bağlı vücutta meydana gelen davranışlarla birlikte bir sendrom haline gelmiştir. Örneğin kanser, yanık ağrıları.

Santral Ağrı: Periferik ya da merkezi sinir sisteminin bir bölümünde oluşan hasarlarla ilgili ağrıdır. Çok şiddetli batıcı ve yanıcıdır. Narkotik analjeziklere de yanıt vermezler. Çünkü ağrı iletiminde omuriliğe iletilen ağrı baskılanmaz ve beyne iletilir. Morfin niteliğinde olan endorfin baskılayamaz.

Başka bir bakış açısı ile de sınıflandırmak olasıdır:

1. Kaynaklandığı dokuya göre;

- *Somatik Ağrı:* Ağrının kaynağı deri ve yüzeysel dokular, kas ve kemiklerdir. Somatik sinirlerden kaynaklanan, iyi lokalize edilen, ani ve keskin başlayan, tanısı kolay olan ağrılardır. Somatik ağrı sinir uçlarının tahribi ya da uyarısıyla oluşur ve ağrı lokalizedir. Genellikle keskin ve yanıcı ağrı olarak tanımlanır. Örneğin: Kesi, basınç, ısı.
- *Visseral Ağrı:* Ağrının kaynağı gastrointestinal yollar ya da iç organlar ise visseral ağrı olarak adlandırılır. Yavaş başlar. Künt ve sızlayıcıdır.

Kolik veya kramp tarzındadır. Örneğin distansiyon, iskemi, spazm. Başka bölgelerde yansıyan ağrı tarzında ortaya çıkabilir.

- *Sempatik Ağrı*: Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkan ağrılardır. Yanma tarzında olup ağrıyan bölgede solukluk, üşüme ve trofik değişikliklerden yakınılır. Damar kökenli ağrılar, kompleks rejyonel ağrı sendromu örnek verilebilir.

2. Duyum şekline göre

- Ani, keskin, batıcı,
- Yavaş artan,
- Künt, bazen yanıcı.

3. Etiyopatogeneze göre

- Mekanik,
- Enflamatuar

4. Başlama süresine göre;

- Akut ağrı
- Kronik ağrı

5. Mekanizmalarına göre ağrılar;

- *Nosiseptif Ağrı*: Deri, kas, bağ dokusu ve iç organlardaki nosiseptörlerin fizyopatolojik olaylarla uyarılmaları sonucunda olan ağrıdır. Sızlama, bıçak batır gibi, basınç hissi, zonklama şeklinde tanımlanması; “somatik” doku hasarı nedenli olanlarda görülür. “Visseral” doku hasarının neden olduğu; obstrüksiyona bağlı ise kemirici ve kramp şeklinde, organ kapsülünü ve mezenteriy de etkilemişse sızlama, keskin ve zonklama özellikleri ile tanımlanır. Nosiseptif ağrılar opioid ilaçlara ve periferik sinirleri denerve eden girişimlere iyi yanıt verirler.
- *Nöropatik Ağrı*: Somatosensoryal sistemde uyarı iletimindeki normal şeklin bozulması ile ortaya çıkar. Örnek olarak diyabet ya da sinir kompresyonu sonucunda görülen nöropatileri verilebilir. Motor veya sensoryal dizestezinin otonomik disfonksiyona bağlı olabileceği düşünülmelidir. Ağrı spontan olarak ortaya çıkabilir ve ağrı eşiği düştüğü için normalde ağrısız olan uyarı ağrı yapabilir. Ağrı hissi

sağlam bölgelere yansıyabilir (yansıyan ağrı). Bu ağrıların tedavisinde opioidlerden yeterince yararlanılamamaktadır. Tedavide daima adjuvan ilaçlar kullanılmalıdır.

- *Deafferantasyon Ağrısı*: Somatosensoryal uyarı iletiminin yaralanma sonucu merkezi sinir sistemine akışının kesilmesi ile ortaya çıkar. Fantom ağrılar örnek gösterilebilir.
- *Reaktif Ağrı*: Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılması ile algılanılır. Örnek olarak myofasial ağrılar gösterilebilir.
- *Psikosomatik Ağrı*: “Psikojenik ağrı” olarak da tanımlanır, anksiyete, depresyon gibi durumlarda ağrı olarak tanımlanan duygulardır. Psikolojik sorunun temeli oluşturduğu, önemsiz de olsa dokulardaki sorunun bu temel üzerinde yükselerek, hastanın nörofizyolojik duyarlılığının artması ile abartılı olarak değerlendirilip algılanmasıdır.

Pratikte ağrı, iki başlık altında toplanmaktadır;

1. Akut Ağrı,
2. Kronik Ağrı.

Akut Ağrı: Daima nosiseptif nitelikte, ani olarak başlayan, neden olan lezyon ile ağrı arasında zaman, yer ve şiddet bakımından yakın ilişkili olup, doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan, başlangıcı genellikle 6 aydan kısa süreli özelliklerini taşıyan ağrı tablosudur. Bu tablo, otonom sinir sistemi aktivasyonu nedeni; taşikardi, hipertansiyon, solukluk gibi belirtileri de kapsar. Örnek olarak; postoperatif ağrı, myokard infarktüsü, renal kolik bu çerçeve içine alınabilir. Bu süre 3-6 ayı aşarak kronik özellik kazanabilir.

Kronik Ağrı: Doku hasarından sonra oluşan, ayları aşan süreleri ile devamlılık gösteren, hasta tarafından ağrının yeri karakteri ve zamanı ile ilgili yeterli bilgi verilemeyen, nedeni olan hastalığın ya da hasarın iyileşme sürecinin aşılmasına karşın devam eden ağrıdır. Kronik ağrı kişinin yaşam kalitesini değiştirip, hastalarda davranış bozukluklarına varan sorunlara neden olabilir. Nedenleri arasında, travma sonucu oluşan sinir hasarının geç sonuçları,

dejeneratif, otoimmün, neoplastik hastalıklarla psikojenik etkenler sayılabilir. Kronik ağrılı hastalarda, akut ağrıda görülen otonomik yanıtlar görülmez. Sempatik tonus ve nöroendokrin fonksiyonda artış belirgindir. Kronik ağrının şiddeti, kişisel ve çevresel faktörler ile etkilenir.

1.4. Ağrı Algılanmasının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi

Ağrının algılanması, klâsik bilgilere göre “Ağrı yolları” adı verilen, birbirleri ile sinaps yapan birinci, ikinci ve üçüncü duyu hücreleri (nöron) aracılığıyla periferden serebral kortekse iletilmesi ile oluşmaktadır. Ağrının duyulması (duyusal), algılanması (kognitif) ve ağrıya yanıt (afektif) komponentlerini içerir. Ağrının ilk algılanması, uyarı hipotalamusa geldiğinde, detaylı tanımlanarak algılanması ise parietal kortekse ulaştığında olmaktadır. Ağrı hissinin; sadece impulsun kortekse iletilmesi değil, 4 ayrı sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir:

1- Transdüksiyon: Ağrılı uyarının ağrı reseptörünü uyarması,

2- Transmisyon: Ağrı impulsunun kortekse iletilmesi,

Transdüksiyon ve transmisyon 4 ayrı bölümde incelenebilir:

Periferik sistem,

Spinal kordun arka boynuzu ve trigeminal subnukleus caudalis
(medüller arka boynuz)

Assendan sistem,

Supraspinal sistem.

3- Modülasyon: Ağrı impulsunun inhibisyonu; santral sinir sistemi içerisinde iletilen ağrı bilgisinin, santral sinir sistemi içerisinde yer alan başka bir sistem ile selektif olarak inhibe edilmesine “Ağrının modülasyonu” denilir.

4- Persepsiyon: İletilen ağrı bilgisi ile sosyal, psikolojik ve humoral faktörlerin etkileşiminin sentez edilip algılanması olarak kabul edilmektedir. Periferdeki reseptörden kortekse kadar iletilen ağrı bilgisi; arka boynuz, talamus ve korteks’deki nöronların uygulanan ağrılı uyarın şiddeti ile orantılı yanıtlar vermesini sağlamaktadır. Psikofizik laboratuvarlarında yapılan deneysel çalışmalarda; uyarın şiddeti ile tanımlanan ağrı arasında ileri derecede korelasyon

olduğu gözlenirken, sosyal ortamlarda çok benzer ağrı şiddetleri karşısında kişiden kişiye, bulunulan ortam ve duruma göre değişen ağrı tanımlanmaktadır.

1.5. Ağrı Yolakları

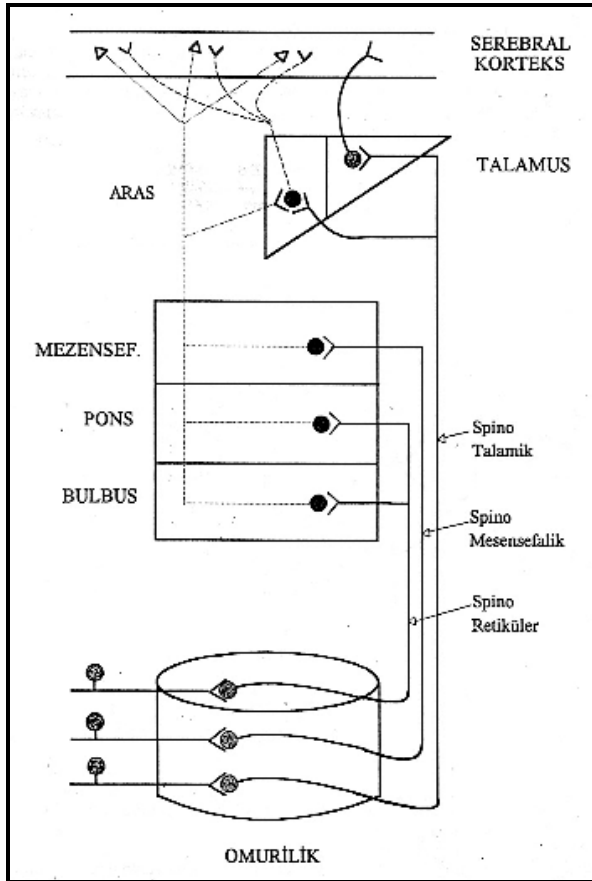
Nosiseptörler, çevresi ve primer afferent nöronlar:

Omurilik dorsal boynuz nöronal sistemi

Nosiseptif çıkıcı yolaklar

Serebral korteks

1.5.a. SSS'deki ağrı kontrol sistemleri



Şekil 1.1. SSS'deki ağrı kontrol sistemleri.

1.5.b. Nosiseptörler, çevresi ve primer afferent nöronlar

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

- a. Exteroseptif; deriden ağrı, ısı dokunma hissi,
- b. Proprioseptif: Kas, tendon, eklemlerden hissi bilgi getiren) ve santral (dorsal boynuza giden) aksonlara sahiptir.

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

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

Visseral duyu reseptörlerini

- a. Yüksek eşikli nosiseptörler
- b. Şiddeti algılayan (Intensity- Encoding) nosiseptörler
- c. Sessiz nosiseptörler

gibi sınıflamak da olasıdır.

Nosiseptörlerin işlevleri;

- a. Transdüksiyon; Kimyasal, mekanik veya termal bir uyarının ağırlı uyarı biçimine dönüştürülmesi.
- b. Transmisyon; Ağırlı uyarının üst merkeze iletilmesi

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

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

Son yıllarda hem ağırlı uyarıları algılayan reseptör (nosiseptör)'lerin, hem de ya ağrı uyandırarak veya ağrı hissinin iletimini etkileyerek mediatör işlevi

gören birçok endojen maddenin (endojen aljezik ve analjezik sistemler) varlığı saptanmıştır.

Üst merkezlere çıkan (ascending) yolların birinci nöronlarını iki tip afferent sinir oluşturur;

Mekanoreseptörlerden orjin alan, miyelinli, kalın lifler: A-alfa ve A-beta lifleri.

Serbest sinir uçlarındaki spesifik ağrı reseptörlerinden orjin alan, ince, miyelinli lifler: A-delta ve miyelinsiz C lifleri.

Periferik sinirlerde, miyelinsiz lifler miyelinli liflerin üç katı fazladır.

Kalın lifler ve görevi

Geniş çaplı (kalın), iletim hızı yüksek olan A-alfa afferent lifleri esas olarak ağrı oluşturmeyen (nonnoksious) stimulusları iletir. Bu reseptör-sinir ünitesi, karakteristik olarak yalnızca düşük eşik değerli mekanoreseptörlerin stimülasyonuna cevap verir. Bu lifler, lemniskal ve neo-spinotalamik sistemin orjinini oluşturur. Birinci nöronlar ciltten orjin alır, hücre gövdeleri arka kök ganglionundadır, omuriliğe arka boynuzdan girer ve üç ana çıkan yolu izler: Aynı taraftaki dorsal lemniskal traktus, dorsolateral traktus ve karşı taraftaki ventrolateral (neospinotalamik) traktus.

Dorsal lemniskal traktus içindeki lifler bulbustaki Gracile ve Cuneate nükleuslarda (ikinci nöron) sonlanır. İkinci nöronlar orta hattı geçerek medial lemniscusu oluşturur ve talamusun ventrobazal nükleusunda sonlanırlar. Üçüncü nöronlar somatosensoryal kortekse yayılır.

Dorsolateral traktusu oluşturan lifler değişik yüksek spinal seviyelerde (ikinci nöron) sonlanır. İkinci nöronları orta hattı geçerek ventrolateral (neospinotalamik) traktus ve medial lemniscusa girerek talamusta sonlanır. Talamustan çıkan üçüncü nöronlar kortekse yayılır.

Ventrolateral traktus: Bazı lifler arka boynuz içine girdikleri noktada sinaps yaparak (ikinci nöron) hemen orta hattı geçer ve ventrolateral (neospinotalamik) traktusu oluşturur.

Bu sistemle beyine gelen uyarı diskriminatif olarak algılanır. Beyin, dokunma, ısı, pozisyon ve lokalizasyon hakkında ayrı ayrı bilgi sahibi olur. Bu

sistemle taşınan uyarılar ağrı uyandırmamasına karşın ağırlı stimulus tarafından aktive edilen küçük liflerden gelen uyarının modifiye edilmesi (değiştirilmesi) için bilgi verir.

İnce lifler ve görevi

İki tip küçük çaplı (ince) sinir lifi, primer olarak ağırlı uyarının (noksious stimulus) santral merkezlere iletiminden sorumludur. Bunlar miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleridir.

Bu reseptör-lif ünitesi aktivasyon için yüksek bir eşik değeri ve yavaş iletim hızına sahiptir. Miyelinli A-delta liflerinin bir kısmı orta veya düşük şiddetteki stimulus tarafından bile aktive edilebilir.

Yüksek eşik değerli reseptörlerin yer aldığı miyelinsiz C lifleri, şiddetli veya zarar verici tekrarlayan stimuluslarla aktive edilir. C liflerinin bir kısmı yalnızca tek bir stimulusa (örneğin, aşırı sıcak veya ciddi mekanik deformite) cevap verir.

Bazı yüksek eşik değerli C lifleri daha az spesifik ve polimodal özellik gösterir. Bunlar birçok farklı stimulus ile aktive edilebilir, örneğin; büyük ısı değişiklikleri, şiddetli sıcak veya soğuk, mekanik distorsiyon veya kimyasal iritanlar. Ağrının lokalizasyonu zayıftır. Bu son reseptör üniteleri akut ağrının iletimine yardımcıdır ve hızla adapte olurlar. Persistent ağrıda önemli bir mekanizma oluşturmazlar.

Bu ince afferent lifler paleospinotalamik sistemin orjinini oluşturur. İnce lif-reseptör üniteleri (A-delta ve C lifleri) birinci nöron, hücre gövdeleri arka kök ganglionunda bulunur. Arka boynuza girdikten sonra dallara ayrılarak sinaps yaparlar (ikinci nöron). Birçok sinapstan sonra ikinci nöronun lifleri orta hattı geçer (bir kısmı aynı tarafta yukarı çıkar) ve ventrolateral kolonda yukarı doğru çıkarak beyin sapı (bulbus), orta beyin ve talamusa (ventrobazal nükleus) ulaşır. Birçok kaynaktan gelen impulslar talamusta birbirine yaklaşır. Üçüncü nöronlar talamustan kortekse yayılır.

Bu lif sistemi tarafından beyine iletilen uyarılar bir ağrı deneyiminin elde edilmesini sağlar. A-delta liflerinin aktivasyonu, keskin, lokalize bir ağrı oluştururken, C liflerinin tekrarlayan ağırlı stimuluslarla aktivasyonu, lokalize edilemeyen, dayanılmaz, şiddetli ağrıya neden olur.

Arka boynuzun anatomi ve fizyolojisi

Omuriliğin arka boynuzu hücre tiplerine, afferent bağlantılara ve histokimyasal özelliklerine göre laminalara ayrılır. Arka boynuz gri maddesi, birinci nöronların çoğunun snaps yaptığı bölgedir. Rexed, arka boynuzu 10 laminaya ayırmıştır ve bu laminalarda spesifik reseptör - sinir lifi ünitelerini tanımlamıştır.

Lamina I: En dış (marjinal) tabakadır, esas fonksiyonu küçük çaplı afferent liflerden gelen ağırlı impulsları almaktır. Arka boynuzun bu tabakası çok az sayıda büyük hücre içerir. Bu hücreler, cilt yanığı veya ezilmeyle (mekanik bası) oluşan, A-delta ve C lifleri ile iletilen uyarıyı alırlar. Bu hücreler aynı zamanda A-alfa ve A-beta liflerinden gelen (özellikle, düşük eşik değerli mekano -dokunma- ve termoreseptörlerden gelen) ağrı oluşturmeyen diğer hızlı iletimli impulsları da alırlar. Ancak, hızlı iletimli impulsların çoğu, arka boynuzu sinaps yapmaksızın direkt geçer ve dorsal kolonda yukarı çıkar.

Lamina II ve III: Küçük hücreler içeren bu tabakalar substantia gelatinosa olarak adlandırılır. Ciltten gelen birçok afferent lif bu bölgede sonlanır. Bu bölge ile üst ve alttaki tabakalar arasında birçok bağlantı vardır. Wall ve Melzack tarafından tanımlanan bu iki tabaka, duyu sinirlerinin getirdiği uyarıların beyine iletilmesini sağlayan lamina V'teki T hücrelerine uyarı geçişini düzenleyen bir ara sistemdir. Substantia gelatinosa sistemi T hücreleri üzerinde frenleyici bir etki gösterir ve inhibitör bir mekanizma gibi hareket eder.

Substantia gelatinosa hücrelerinin aktivasyonu sonucu şunlar oluşur:

- 1- Küçük çaplı A-delta ve C liflerinin uyarılması, substantia gelatinosa hücrelerini inhibe eder, substantia gelatinosanın outputu (frenleyici etkisi) azalır, T hücreleri üzerindeki frenleyici etki azalır ve böylece T hücreleri, inhibe edilemez veya çok daha aktif hale gelir.
- 2- Bunun tersine, kalın liflerin uyarılması, substantia gelatinosa hücrelerini stimüle eder, substantia gelatinosanın outputu (frenleyici etkisi) artar, T hücreleri üzerindeki frenleyici etki artar ve böylece T hücrelerinin uyarıyı alma yeteneği veya diğer stimüluslara reaksiyonu azalır.

Lamina IV: Bu hücre tabakası küçük lokalize cilt alanlarından gelen, ağrı oluşturmeyen duyuşsal impulsarı taşıyan, kalın kutaneal afferent lifleri alır. Hücreler, nazik bir cilt basısı ve miyelinli A-beta liflerinin stimülasyonu ile eksite edilirler. Bu hücreler düşük bir eşik değere sahiptir ve nazik stimüslara cevap verir. Ağrılı stimülus veya A-delta ve C liflerinin aktivasyonu bu hücreleri aktive etmekte yetersiz kalır ve gerçekte bu hücreleri inhibe eder.

Lamina V: Bu tabakadaki hücreler birçok kaynaktan gelen uyarıları alır. Özellikle ağrılı stimüslara karşı çok hassastırlar. Bu hücreler visserler, kaslar, kan damarları ve derin dokulardan küçük çaplı, yavaş iletim hızlı A-delta ve C lifleri ile gelen uyarıları alırlar. Bu nedenle lamina V visseral duyuşsal uyarıların ulaştığı omurilik noktası olarak kabul edilir. Bu hücreler hem substantia gelatinosa, hem de üst merkezlerle ilişki içindedir. Spinotalamik traktusların orijini büyük oranda bu hücreler oluşturur.

Dokunma, A-alfa lifi reseptör hücrelerini uyarır ve aynı zamanda bu laminadaki hücreleri eksite eder. Stimüle edildiğinde lamina V hücrelerini etkileyen cilt reseptör alanları genişir ve cevabın tipine bağılı olarak üç zona ayrılabilir. Merkezden veya stimülus bölgesinin iç noktasından gelen stimüslar, lamina V hücrelerinde şiddetli eksitasyon oluşturur ve stimülusun şiddeti ile artan bir ateşleme vardır. Reseptör çevresindeki kutaneal bölgenin aynı derecede stimülasyonu, esas duyuşsal impulsun ya stimüle ya da inhibe olması ile anlaşılabilir. Daha periferden gelen stimüslar inhibisyonla anlaşılır. Lamina V hücreleri, feed - back impulsarı gibi beyinden inen (descending) tonik impulsar da alır.

Bu hücrelerin (T) outputu çıkan yollar üzerinde bir afferent son ana impulstur ve hücreler transmisyon hücreleri olarak adlandırılır. T hücreleri output'u ağrının santral algılanmasında temel veya bir anahtar rolü oynar.

Lamina VI: Bu tabakadaki eksitasyon ve cevaplar büyük oranda ağrısız stimüslarla ilgilidir. Geniş çaplı A-beta ve gama lifleri bu tabakada sonlanır. Kas, tendon ve eklemlerden gelen proprioception duyusu bu liflerle taşınır. Hareket bu tabaka hücrelerini aktive eder. Visseral duyular da bu tabakada algılanır.

Lamina VII – IX: Bu laminalar ön boynuzun parçasıdır. Bu hücreler ağrı iletimini sağlayan çıkan (ascending) yollara katılır.

Lamina X: Bu tabakada hücreler santral kanal etrafında konsantre olmuştur ve yüksek şiddetteki stimüluslara cevap verirler. Bu hücreler, omurilikte nosiseptif bilgiyi beyine getiren multisinaptik bir zincir oluşturur (2).

2. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİNİN (KKB) ANTİNOSESİPSİYONA KATKILARI

Kalsiyum iyonlarının dışarıdan nöron içine hareketi sinir sistemi için önemli bir fonksiyondur. Nörotransmitterlerin salınımı nöronların sinaptik terminal membranlarındaki voltaj bağımlı kalsiyum iletkenliğinin aktivasyonu ile olmaktadır. Nowyck duyuşal nöronlarda L, N ve T tipi kalsiyum kanalları olduğunu rapor etmiştir (4). L ve N tipi kalsiyum kanalları nörondan nörotransmitter salınımı düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.

Normal kalsiyum hareketi normal duyuşal süreçte gereklidir ve antinosesepsiyona katkıda bulunur. Kalsiyum hareketinde bozulma, normal duyuşal süreci karıştırır. İntraserebroventriküler uygulanan kalsiyumun, rodentlerde hiperalejiye neden olabilecekleri gösterilmiştir. Aksine intraserebroventriküler kalsiyum şelatörleri EGTA ve EDTA ve kalsiyum selüler influxunun inorganik inhibitörü lanthanum, intraserebroventriküler kalsiyum tarafından antagonize edilen antinosesepitif etki oluşturur. Bununla beraber kalsiyumun selüler influx inhibitörlerinin, kalsiyum kanal blokörleri dahil, spinal kord düzeyinde antinosesepitif etki oluşturduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bazı raporlar intratekal uygulanan kalsiyumun da antinosesepitif etki oluşturduğunu söylemektedir.

Verapamil: ATC; C08DA01

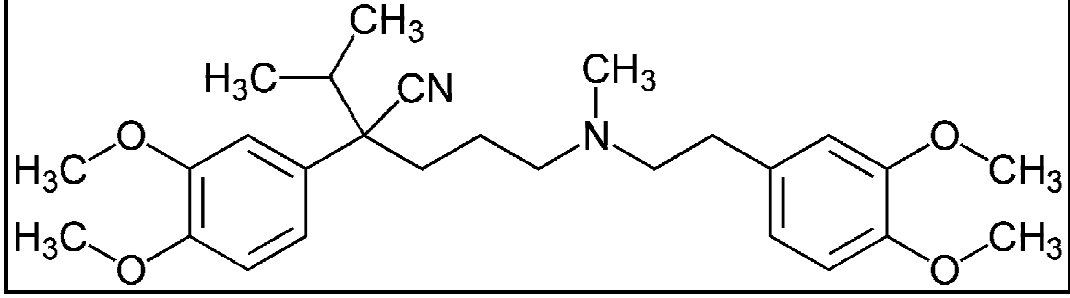
Fenilalkamin türevi kalsiyum kanal blokörü. Yetişkinde 120/480 mg/gün 3 doza bölünerek veya kontrollü salınımlı tek doz kullanılır. Gebelik kategorisi C. Anne sütüne geçer.

Kontrendikasyonları; sol ventrikül disfonksiyonu, hipotansiyon, kardiyojenik şok, hasta sinus sendromu, 2 ve 3 derece AV blok, atrial flutter veya atrial fibrilasyon ve accessory bypass tract (Wolff - Parkinson-White, Lown-Ganong-Levine syndromes), verapamil allerjisiinde kontrendikedir.

Etkileşimleri; Alkol, antineoplastikler, aspirin, beta bloker, digoksin, antihipertansifler, antiaritmikler, nitratlar, simetidin, lityum, karbamezapin, rifampin, fenobarbital, teofilin, anestezipler ve nöromuskuler blokerler.

Yan etkileri; konstipasyon, halsizlik, bulantı, hipotansiyon, baş ağrısı, ödem, dispne, bradikardi, AV blok, döküntü.

Verapamilin Kimyasal Formülü



Şekil 2.1. Verapamil'in kimyasal formülü.

3. OPIADLARIN ANTİNOSİSEPSİYONA KATKILARI VE KBB İLE SİNERJİK ETKİLERİ

Opiadlar, ağrılı olaylarda sinir sistemi için esansiyel bir sinyal olan, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarındaki iletkenliği inhibe ederler. Buna bağlı olarak kalsiyum kanal iletkenliği, opiad analjeziyi arttırabilir. Bir çalışmada spinal kord düzeyinde etkili kalsiyum kanal blokörü ilaçların morfinin antinosisepsiyon etkisini potansiyelize ettiğini gösterilmiştir. Çalışmada ratlarda lumbar intratekal aralığa kateter yerleştirilerek Tail flick testi ile termal nosisepsiyon ölçülmüştür. İntratekal olarak morfin, kalsiyum kanal blokörleri (verapamil, diltiazem, nikardipin) ya da morfin kalsiyum kanal blokörü kombinasyonu verilmiştir. İntratekal verilen morfinin tail flick testinde belirgin bir antinosiseptif etki oluşturduğu bulunmuştur. Karşıt olarak, intratekal verilen kalsiyum kanal blokörleri; verapamil, diltiazem, nikardipin çalışılan dozlarda herhangi bir antinosiseptif etki göstermemiştir. Bununla birlikte intratekal olarak verilen kalsiyum kanal blokörleri, verapamil (50 mg), diltiazem (100 mg) veya nikardipin (20 mg); inefektif dozlarda (0,25-0,5-1 veya 2 mg) veya efektif dozlarda (5 mg) intratekal verilen morfinle kombine edildiğinde belirgin antinosiseptif etki oluşturmuşlardır. Bu etkileşimler sinerjik bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışma intratekal verilen kalsiyum kanal blokörlerinin, tail flick testinde tek başına etkisiz olup, ratlarda intratekal verilen morfinin analjezik etkisini potansiyelize ettiğini göstermiştir. Bu etkileşim spinal kord düzeyinde morfin ve kalsiyum kanal blokörleri arasındaki sinerjistik etkileşimiyle tutarlıdır (5).

Opiad etkileri ile SSS’de nöronal membranların içine kalsiyum transportu arasında bir ilişki olduğuna dair pek çok deneysel kanıt bulunmaktadır. Sinaptosomal kalsiyum içeriği morfin tarafından azaltılabilmektedir. Morfinin nöron hücrelerinde reseptörle çalışan kalsiyum kanallarına kalsiyum influxunu inhibe ettiği de gösterilmiştir.

Sistematik verilen L tipi kalsiyum kanal blokörleri verapamil ve diltiazemin, sistematik veya supraspinal verilen morfin ve diğer opiad reseptör agonistlerinin antinosiseptif etkisini potansiyelize ettiği gösterilmiştir. Ayrıca kalsiyum enjeksiyonunun endojen ve ekzojen opiadların analjezik etkisini antagonize ettiği

de gösterilmiştir. Bu gözlemler opiyadlar ve kalsiyum kanalları arasında işlevsel bir ilişkiye işaret etmektedir.

Opiadlar direk spinal kord düzeyinde analjezi oluşmasında etkili olabilirler. Spinal düzeyde opiyadla ilgili analjezinin varsayılan mekanizmasının presinaptik kalsiyum iyon influxunun azaltılması ile ilgili olduğu düşünülmektedir, bu durum da nosiseptif bilgiyi taşıyan primer afferentlerden nörotransmitter salınımının supresyonu ile sonuçlanmaktadır. İntratekal uygulanan opiyadların antinoseptif etkilerinin intratekal kalsiyum kanal blokörleri tarafından arttırılabileceğine işaret etmektedir.

Başka bir çalışmada da; ratlarda, amilorid ve morfin, amilorid ve klonidin arasındaki antinoseptif sinerjik etkileşim termal nosiseptif test aracılığıyla değerlendirilmiştir. Intratekal morfin ve klonidin analjezi oluşturmaya rağmen, antinoseptif dozlarda hipotansiyon, bradikardi, sedasyon ve tolerans dahil çeşitli yan etkilere neden olmaktadır.

T-tipi kalsiyum kanalları membran dinlenim potansiyeline yakınken nöronal uyarılabilirliği Ca^{2+} girişine izin vererek güçlendirir, sinaptik girişleri arttırır ve aksiyon potansiyelinin üretimi için gereken aktivasyon eşik değerini azaltır. T-tipi kanal blokajı ile genel olarak nöronal uyarımda azalmaya yol açması beklenebilir. Matthews ve Dickenson T-tipi kanalları bloke ederek nörotransmitter salınımının azalmasına böylece depolarizasyonun önlenmesi neden olabileceğini ortaya koymuşlardır. Amilorid; T-tipi kalsiyum kanal inhibitörü, epitel TTX-duyarsız Na^{+} kanalı blokörü ve $Na^{+} H^{+}$, $Na^{+}-Ca^{2+}$ değişim sistemini inhibe eden bir ilaçtır. İyon taşıma sistemleri, reseptörleri ve enzimleri ile etkileşimi nedeniyle, amilorid, hücre membranları arasında Na translokasyonunda rol oynayan moleküler mekanizmaların ortaya çıkması için yararlı bir ilaçtır. Amilorid duyarlı Na^{+} kanal ailesi, sodyum ve hatta pH homeostazı gibi, mekanik uyaran transdüksiyonu ve nosisepsiyon gibi fonksiyonlarda yer alan proteinlerin bir grubunu oluşturmaktadır. Daha önceki bir çalışmada amiloridin yan etkilere neden olmayan dozlarında (motor disfonksiyon), sistemik, spinal ve supraspinal antinoseptif ve antihiperalezik etkiler oluşturduğu, nosisepsiyonun kimyasal modellerinde gösterilmiştir (örneğin, asetik asitle indüklenen kıvrınması, kapsaisin-ve formaline bağlı yalanma ve glutamat-aracılı hiperaleji).

Davranışsal nosiseptifin test edildiği diğer bir çalışma Sluka ve arkadaşlarınca yapılmıştır, erkek C57BL/6 farelerinde amilorid asit ile indüklenen mekanik aşırı duyarlılığın doz-bağımlı olarak amilorid ile inhibisyonu bildirilmiştir.

Dube ve arkadaşları, erkek Sprague Dawley sıçanlarında iltihap veya deri kesisiyle oluşan termal ve mekanik hipersensitiviteyi amiloridin doz-bağımlı olarak azalttığını göstermişlerdir.

Chanda ve Mogil, 30 mg/kg amiloridin, formalin ile indüklenen yalanma davranışını bloke ettiğini göstermiştir. Spinal opioid ve $\alpha 2$ reseptör agonistleri akut ve kronik ağrı tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Ancak, intratekal veya epidural opioid ve alfa2 reseptör agonistleri ile ilişkili hayatı tehdit eden yan etkileri, doza bağımlı solunum depresyonu ve hipotansiyon gibi, ağrı tedavisi için bu maddelerin klinik kullanımı sınırlayabilir.

Dogrul ve arkadaşları; Mibefradil'in, T-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanalları (VDCCs)'nda güçlü ve selektif bir blokörü olduğunu, spinal düzeyde morfinin antinosiseptif etkilerini arttırdığını göstermiştir. Bu da μ reseptör agonistleri ve T-tipi VDCCs arasında analjezi oluşumunda bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. Eğer bir intratekal T-tipi kalsiyum kanal blokörü olan amilorid, antinosiseptif etki oluşturuyor, opioid veya $\alpha 2$ -reseptör agonistlerinin analjezik etkilerini potansiyalize edebiliyorsa bunların kombinasyonları ağrı yönetimi için son derece faydalı olabilir.

Bu çalışmada spinal düzeyde amiloridin, morfin ve/veya klonidinin antinosisepsiyon üzerine etkisini araştırılmıştır. Tek başına intratekal Amilorid (25-150 μ g), morfin (0,25-10 μ g) veya klonidin (5-10 μ g) tail-flick testinde belirgin doza bağımlı antinosiseptif etki göstermiştir. Amilorid-morfin ve amilorid-klonidin izoblografik analize göre sinerjik etkileşim göstermiştir. İntratekal uygulanan amilorid (25-150 mg), morfin (0.25-10 mg) ve klonidin (5-10mg) TF testinde belirgin olarak antinosiseptif etki oluşturmaktadır. Bu çalışma intratekal amiloridin (25-150 mg) termal ağrılı uyarılara önemli ölçüde antinosiseptif etki ürettiğini göstermiştir. Ayrıca, izoblografik analiz sonucuna göre intratekal amilorid-morfin ve amilorid-klonidin kombinasyonu beklenenden daha büyük antinosiseptif etki oluşturmuştur. Üçüncü olarak intratekal naloksan

tedavi öncesi intratekal morfin ve amilorid morfin karışımının antinosiseptif etkisini bloke etmiştir. İntratekal yohimbin de klonidin ve amilorid-klonidinin antinosiseptif etkisini bloke etmektedir. Önceki çalışmalarda intratekal morfin ve klonidinin antinosiseptif etki gösterdiği bulunmuştur.

Spinal opiad analjezisi morfin mu (μ) ve delta (δ) reseptör alt tipleriyle ilgilidir. Sistemik kalsiyum kanal blokörlerinin, opiad mu (μ) ve delta (δ) agonistlerinin analjezik etkisini arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada da kalsiyum kanallarının mü reseptörleri ve alfa 2 reseptörlerinin spinal düzeyde nosiseptif etkide bir etkileşim gösterdiğini gözlemişlerdir (6).

Son yıllarda spinal kordun dorsal boynuzundaki nosiseptif transmisyonunda eksitator aminoasitlerin (glutamat, aspartat) ve nöropeptidlerin (takikininler, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, somatostatin, nörotensin, bombesin vb.) önemli rol oynadıkları anlaşılmıştır. Bu peptidlerin hemen hepsi afferent liflerde mevcut olup noksiyus stimulusa yanıt olarak salınırlar.

Eksitator aminoasitlerin özellikle de glutamatın etkisi N-metil D-aspartat (NMDA) ve non-NMDA reseptörleri aracılığı ile oluşmaktadır. Doku travmasının oluşturduğu santral sensitizasyonda NMDA reseptörlerinin önemli rol oynadığı ve NMDA reseptör antagonistlerinin de santral sensitizasyonu önleyerek potent analjezi oluşturduğu saptanmıştır. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu hücre içine kalsiyum akümülyasyonuna neden olarak spinal kordda uzun süreli potansiyasyon ve wind-up gibi santral sensitizasyona yol açan bir dizi olayın başlamasına neden olur. Santral sensitizasyon ketamin ve deksrometorfan gibi NMDA reseptör antagonistleri yanında, hücre içine kalsiyum girişini engelleyen verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri ile de önlenabilir. Nitekim klinikte kullanılabilen bir NMDA antagonisti olan ketaminin postoperatif ağrıyı ve postoperatif hasta kontrollü morfin tüketimini (HKA) azalttığını gösteren klinik çalışmalar bulunmaktadır (1,4). Kalsiyum kanal blokerlerinin de hayvan deneylerinde antinosiseptif etki sağladığı, kronik ağrısı olan vakalarda morfin analjezisini potansiyalize ettiği ve akut postoperatif ağrıda hasta kontrollü analjezi ile opioid tüketimini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (7,8,9,10).

Sinir sisteminde biyoelektrik sinyallerin iletiminde ve hücrel eksitabilitede kalsiyum ve sodyum başta olmak üzere potasyum ve klorid gibi iyon kanalları,

sekonder ulak sistemler, sinaptik nörotransmitter salınımı ve bazı hücrel enzim sistemleri ve metabolit aktiviteleri önemli rol oynamaktadır (11,12,13).

İntratekal uygulanan L tip kalsiyum antagonistlerinin miks tip antinosiseptif etkileri hayvan deneylerinde gösterilmiş, bir seri çalışmada verapamilin ratlarda tek başına tail-flick testinde düşük effektivite göstermesine rağmen, düşük dozlarda morfinin etkisini potansiyalize ettiği görülmüştür (8,14).

Sonuç olarak, spinal opiad analjezi akut ve kronik ağrı yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte intratekal veya epidural opiadların yan etkileri doz bağımlıdır, respiratuar depresyon perispinal opiad uygulananın en önemli yan etkisidir, ağrı yönetiminde spinal opiadların klinik kullanımını sınırlamaktadır. İntratekal kalsiyum kanal blokörleri bu dozlarda intratekal uygulanan opiadların analjezik etkilerini potansiyelize ediyorsa, klinik ağrı yönetiminde opiad ve kalsiyum kanal blokörü kombinasyonu son derece yararlı olabilir.

4. ANTİDEPRESANLARIN ANTİNOSİSEPSİF ETKİYE KATKILARI

4.1. Antidepresanların Analjezik Özellikleri

Sistemik olarak verilen antidepresanlar, çeşitli kronik ve nöropatik ağrı durumlarının tedavisinde insanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Hayvan çalışmalarında, antidepresanların inflamatuvar ve nöropatik ağrı modellerinde nosisepsiyonun analjezik özelliklerini tetiklediği gösterilmiştir. Daha önceki çalışmalar santral etkiye (supraspinal, spinal) odaklanmış olsa da, yeni çalışmalar antidepresanların lokal periferik analjezik etkisi olduğunu göstermektedir. Bu periferik etkiler antidepresanların topikal formülasyonları ile analjezide alternatif tedavi seçeneği olma şansını yükseltmektedir. Antidepresanlar bir dizi farmakolojik etki göstermektedir; Noradrenalin ve 5 Hidroksitriptamin reuptake'ini bloke etmektedirler, opiyat reseptörleri üzerinde direk ve indirek etkileri vardır, histamin, kolinerjik, 5 hidroksitriptamin ve N Metil D aspartat reseptörlerini inhibe etmekte, iyon kanal aktivitesi ve adenosin uptake'ini bloke etmektedirler. Antidepresanların hem santral, hem de periferik analjeziye katkıları bilinmektedir. Antidepresanların prelinik periferik analjezi etkileri ile ilgili veriler ve bunların hangi mekanizmalarla olduğu gösterilmiştir.

Hayvan çalışmalarında, antidepresanlar insanlardaki oral alımı taklit ederek öncelikle sistemik yolla (intraperitoneal, subkutan, intravenöz, oral) verilmiştir. Bu tür yaklaşımlar ile elde edilen intrinsik aktivite sonuçları değişken bulunmuştur, sonuçlar kullanılan spesifik ajana, dozuna, uygulanım yolu ve dozajına (akut veya kronik) göre değişkenlik göstermiştir. İnflamatuvar ve sinir yaralanması ile oluşturulan persistan ağrı modellerinde yapılan yeni çalışmalarda antidepresanların, ki bunlar insanlardaki kronik ağrı durumları ile daha yüksek bir ilişki gösterir, tutarlı bir analjezik etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Antidepresanların psikotrop ajanlar olarak beyin içindeki etkilerine odaklanırsak; pek çok çalışmada serebral ventriküller içine uygulandığında direk santral analjezik etkiye neden olduğu izlenmiştir. Ayrıca antidepresanlar spinal aralığa da analjezi oluşturmak için uygulanmıştır. Genel olarak, artan dozlarda motor etkilerin sınırlı olmasıyla birlikte supraspinal enjeksiyondan sonra izlenen

etkinliği spinal enjeksiyona göre daha büyük olduğu gözlenmiştir. Ek olarak antidepresanların periferik etkileri dikkat çekicidir, ancak karegenin uygulanmasıyla oluşturulan inflamasyon modellerinde bir kanıt gözlenmemiştir. Hem inflamasyon, hem santral sensitizasyonu kapsayan bir persistan ağrı modelinin çalışıldığı daha yeni çalışmalarda antidepresanların periferik uygulamalarında formalin testte analjezi oluşturmuştur. Böylece, bir dizi antidepresanın formalinle birlikte verilmesiyle, faz 2 “flinching” çekme davranışında ve yalanma davranışında belirgin bir supresyon olmaktadır. Faz 1 kaçınma davranışı da antidepresanlar tarafından baskılanmıştır. Bu tip etkilerin lokal mekanizmalar aracılı olduğu açıktır, çünkü kontrlateral pençeye efektif dozda enjeksiyonu etkili olmamıştır.

Lokal antinosiseptif etkiler, bir sinir hasarıyla indüklenen ağrı modeli olan spinal sinir ligasyon modellerinde de gözlenmiştir. Elektrofizyolojik alışmalar visseral ağrıda antidepresanların periferik aracılı etkileri için ek kanıt sağlamıştır. Antidepresanların lokal antinosiseptif veya analjezik etkilerinin olduğu açıktır, bu da bu grup ilacın topikal olarak verilebilmesini ve insanlarda periferik etkili analjezik olarak kullanılma olasılıklarını arttırmaktadır.

Hem akut, hem de kronik ağrı tedavisinde topikal analjeziklerin geliştirilmesinde son zamanlarda bir ilgi bulunmaktadır, bu yaklaşım ağrı kaynağına ya da yakınına, daha düşük yan etkiyle nispeten daha düşük sistemik ilaç konsantrasyonlarıyla etkili konsantrasyonlarda ilaç taşınmasında yararlı bir gelişmeyle sonuçlanabilir.

Günümüzde, kapsaisin, lidokain ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar topikal ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu ilaçların başarısı sınırlıdır, diğer efektif tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Antidepresanlar bu alanda alternatif ilaç sınıfını temsil edebilir. İlginç olarak, 2 randomize plasebo kontrollü çalışma, topikal doxepinin, egzema kaynaklı pruritis tedavisinde kullanılan nroparik ağrıyla ilişkili semptomları hafiflettiğini göstermiştir. Her iki çalışma doxepinle anlamlı periferik analjezi oluşturduğunu rapor etmiştir. Ağrı düzeyi kapsaisin ile kombine edildiğinde artmamıştır.

Antidepresanların analjezik etkilerinin mekanizması:

Bir sınıf olarak antidepresanlar, çeşitli yapılar içerir ve gelişimi birkaç evreyi temsil eder (trisiklik, tetrasiklik ve heterosiklik antidepresanlar, selektif serotonin reuptake inhibitörleri, selektif noradrenalin reuptake inhibitörleri). Etki mekanizmalarındaki ilk ilgi odağı, antidepresanların biyogenik amin reuptake'ini inhibe edebilmeleri idi, ancak daha sonra bu grup ilacın biyogenik amin düzeylerinin değişimiyle sinaps seviyesindeki duyarlılığı üzerinde odaklanılmıştır.

Bu grup ilacın farklı farmakolojik özellikler sergilediği bulunmuştur, bu farklı özelliklerin ilaçların farklı seviyelerde etki etmesiyle ilintili olabilir. Ağrı karmaşık bir nörobiyolojik fenomendir, nörokimyasal faktörlerin çeşitliliği hem periferik, hem de santral ağrı sinyali mekanizmalarına katkıda bulunuyor olabilir. Buna uygun olarak, antidepresan etki aralığı, ağrı supresyon mekanizmalarına katkıda bulunuyor olabilir.

4.2. Agomelatin

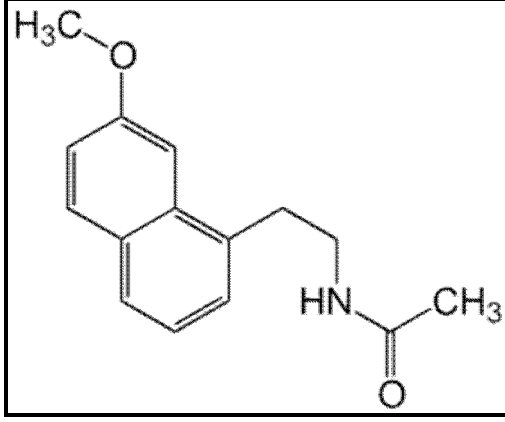
Agomelatin: İlk Melatonergic Antidepresan, ATC; N06AX22

Melatonergic reseptör agonisti (MT1 ve MT2 reseptörleri) ve 5-HT_{2C} antagonisti antidepresandır. Yetişkinde yatmadan önce 25 mg alınması tavsiye edilir. Gebelik kategorisi B. Kontrendikasyonu; aşırı duyarlılık, karaciğer yetmezliği, güçlü CYP1A2 inhibitörleri ile birlikte kullanımı.

Etkileşimleri; güçlü CYP1A2 inhibitörleri (örn. fluvoksamin ve siprofloksasin), sitokrom P 450 1A2 (CYP1A2) (%90) ve CYP2C9/19 (%10) ile metabolize olan ilaçlar (östrojen, propranolol, grepafloksasin ve enoksasin), alkol.

Yan etkileri; bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, ani uyku bastırması, uykusuzluk, migren, parestezi, bulanık görme, diyare, kabızlık, üst abdominal ağrı, aşırı terleme, aşırı duyarlılık, bitkinlik, anksiyete.

4.2.a. Agomelatin'in kimyasal formülü



Şekil 4.1. Agomelatinin kimyasal formülü.

4.2.b. Agomelatinin major depresyondaki rolü

Sirkadiyen ritim bozuklukları, uyku/uyanıklık döngüsü bozuklukları, depresif hastalığın en yaygın belirtilerinden birini teşkil etmektedir; sirkadiyen ritim bozuklukları, uzaması veya kısalması majör depresif bozukluk (MDB), bipolar bozukluk ve mevsimsel duygulanım bozukluğu hastalarında (SAD) rapor edilmiştir.

Melatonin salgılanmasının amplitüt ve ritim bozuklukları, depresyonu olan hastalarda ortaya çıkmaktadır, dolayısıyla melatonin salgılanmasındaki bozukluk ile ve depresif ruh hali arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Bu duruma göre Agomelatin, ilk MT1/MT2 melatonerjik agonisti, aynı zamanda 5-HT_{2C} seratonerjik antagonizma etkisi de gösteren bir antidepresan olarak tanımlanmıştır.

Agomelatinin, çeşitli hayvan modellerinde depresyon ve anksiyete tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir ve MDB, bipolar bozukluk ya da SAD hastalarında yararlı etkileri vardır. Agomelatin özelliklerinin arasında olan hızlı etki başlangıcı ve sirkadiyen ritim anormalliklerini düzeltmesi, uyku/uyanıklık döngüsünü geliştirmek adına belirgin bir etkinliği olduğunu göstermiştir.

Agomelatin aynı zamanda depresyonun duygusal, bilişsel ve sosyal 3 işlevsel boyutunu geliştirir, böylece normal bir yaşam için hastaların tam iyileşmesine yardımcı olur.

Sirkadien ritim bozuklukları ve depresyon arasındaki bağlantı:

Depresyon pek çok fizyolojik, nöroendokrin ve davranışsal süreç kesintileri ile karakterize çok faktörlü kompleks hastalıklar ailesidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporuna göre, depresif bozukluklar küresel hastalık yükünün dördüncü önde gelen nedeni ve 2020 yılında morbiditenin en yüksek ikinci neden olması beklenmektedir. Sirkadien ritim anormallikleri, uyku/uyanıklık döngüsü bozuklukları ile kendisini gösterir, depresyonun en yaygın belirtilerinden birini oluşturur; sirkadien fazda kısalma ve uzamalar majör depresif bozukluk (MDB), bipolar bozukluk, ya da mevsimsel duygulanım bozukluğu (SAD) hastalarında rapor edilmiştir. Uyku/uyanıklık döngüsünün bozulması depresyonun DSM-IV diagnostik kriterlerinden biridir, anormal toplam uyku süresi, uyku kalitesinde bozulma, sabah erken kalkma gibi depresyonda sık görülen bulgulardır.

Değişken uyku-uyanıklık döngüsüne ek olarak, gündüz ruh hali değişimi ve periyodik nükslerin, sirkadien sistem ile ilgili depresyon klinik bulgularıdır. Hastaların önemli bir kısmı gün boyunca depresif mood değişikliği gösterir, buna paralel olarak anksiyete semptomları, dikkat kapasitesi düşüklüğü ve psikomotor belirtiler sık sık depresyon eşlik eder. Melankolik özellikler gösteren depresif hastalar genellikle sabah erken ve ruh durumunda kötüleşme ile uyanma görülür. Her iki belirti de melankolik depresif hastalık alt tipinin klinik tanı kriterlerinin bir parçasıdır. Sirkadien ritimdeki değişiklikler depresyonun görülmesini birincil nedenlerinden olduğu düşünülse de bu durumla ilgili kesin kanıtlar bulunmamaktadır.

Agomelatin'in farmakokinetiği ve metabolizması:

$C_{15}H_{17}NO_2$ molekül formülüne sahip bir moleküldür. Kimyasal formülü N-[2 - (7-metoksinaft-1-yl) etil] asetamid olan naphthalenic bir bileşiktir (Şekil 4.1). Agomelatin, MT1 ve MT2 reseptörlerine yüksek agonist bir afiniteye sahiptir. Agomelatin aynı zamanda da, 5-HT_{2C}, 5-HT_{2B} serotonin reseptörlerinin antagonistidir. Agomelatin diğer reseptörle karşılaştırıldığında MT1 ve MT2 reseptörlerine 100 kat fazla seçicilik gösterir. Agomelatine 5-HT_{2B} yalnızca orta derecede bağlanan ve 5-HT_{2A} ve 5-HT_{1A} reseptörlerine karşı ihmal edilebilir bir affinite gösterir. Agomelatin muskarinik, histaminerjik adrenerjik veya

dopaminerjik reseptör alt tiplerine karşı anlamlı bir affinite göstermez, ancak insan 5-HT_{2C} reseptörü (IC₅₀ = 0,270 mmol/L)'ne karşı antagonist olarak yüksek bir affinite sergilemektedir (15).

Antidepresanların periferik ve santral analjezi mekanizmasına katkısı ayrı ayrı incelenecektir.

5. HAYVANLARDA DENEYSEL AĞRI MODELLERİ

Akut nosiseptif ağrı modelleri

Patolojik ağrı modelleri

İnflamatuar ağrı modelleri – capsaisin, formalin

Kronik inflammatuar modeller – FCA, carrageenan

Kronik nöropatik ağrı modelleri

Sinir hasarı oluşturulmasına yönelik modeller

Omurilik ve beyin hasarı modelleri

Hastalığa bağlı modeller – diabetik nöropati

Viseral ağrı modelleri

Akut nosiseptif ağrı modelleri – Uyaran yanıt modelleri

Termal uyaran modelleri: Kütanöz reseptörlerin uyarılması için seçicidir. Termosensitif ve nosiseptif lifler de dahil olmak üzere periferik aksonu stimüle eder. Kütanöz ısınma hızı yavaştır (<10 °C/s), dolayısıyla periferik ve santral nöronların aktivasyonu asenkronudur.

Elektriksel uyaran modelleri

Mekanik uyaran modelleri

Kimyasal uyaran modelleri

5.1. Antinosiseptif Etkinin Deneysel Ölçülmesi

5.1.a. Karagenin ile hiperaljezi indüksiyonu

Karagenin dokuya enjekte edildiğinde akut inflammatuar yanıtı neden olur. Ratların pençesine enjekte edildiğinde çeşitli fizyolojik ve biyokimyasal reaksiyonlara neden olur ve bu hayvanın pençesiyle sınırlıdır. Enjeksiyon yapılan pençede ödem, ağrı ve hiperaljeziye neden olur.

Hiperaljezi, taze olarak hazırlanmış %2'lik karagenin solüsyonunun sıçanların sağ arka pençesine 0.1 ml intraplantar enjeksiyonu ile oluşturulmaktadır. Sol arka pençeye kontrol olarak karagenin taşıyıcısı salin 0.1 ml intraplantar enjekte edilir. i.p. enjeksiyonlar için 30 gauge'lik iğne kullanılır. Hiperaljezi; Randall ve Selitto tarafından tanımlanan pençe basınç testi ile bir

analjezimeter (Ugi-Basile analjezimeter, model no:37215, İtalya) aracılığıyla mekanik nosiseptif basıncın ölçülmesi ile saptanmaktadır. Cihaz sıfırdan başlayarak pençe üzerine artan bir şekilde ağırlık (0-400 g) uygulayacak şekilde ayarlanmaktadır. Nosiseptif eşik, sıçanın pençesini güçlüce çektiği ya da ses çıkardığı nokta olarak kabul edilir. Maksimum 400 g'a kadar olan ağırlığa nosiseptif yanıt vermeyen hayvanlarda pençe hasarını önlemek için ağırlık uygulaması kesilmektedir. Nosisepsiyon oluşturan basınç karagenin uygulamasından önce (0. dakika) ve sonra 15, 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçülmektedir.

İnflamatuvar Hiperaleji

Mekanik hiperaleji rat pençesinde inflamatuvar ağrı modelinde yukarıda tarif edildiği gibi baskı tekniği kullanılarak incelenmiştir. Pençe çekme eşikleri, daha önce bir arka pençesine FCA intraplantar enjeksiyon (Sigma Chemical 25 l) yapılarak denenmemiş hayvanlarda ölçülmüştür. Çekilme eşikleri, daha sonra, 24 saat sonra ölçülüp, doz öncesi ve ilaç uygulamasını takiben en fazla 6 saat (doz sonrasına) sonra kaydedilir.

5.1.b. Sıcak tabaka testi (Hot plate test)

Sıcak tabaka; ısı kaynağı, zamanlayıcı ve güç kaynağından oluşan, 27.5 x 22.5 cm ebatlarında, kare şeklinde bir düzendir ve ağrı eşiğinin saptanmasında kullanılır. Belirli bir süre bu düzener içine konulan hayvanın, levhanın ısınması ile yalama, sıçrama gibi davranışları sayılır ve değerlendirilir. Her iki davranışın da supraspinal olarak tanımlanan tepkiler olduğu düşünülür.

Testin duyarlılığı, sıcaklığın azaltılması ve ilk uyarılan davranışın reaksiyon zamanının ölçülmesi ile artırılabilir, reaksiyon zamanındaki değişiklik anksiyolitik etki için belirleyicidir. Çalışmamızda da ratlar 58 dereceye ayarlı hot plate üzerinde test edilmiş, 3 ve 5. saniyelerdeki reaksiyonları kaydedilmiştir. 4 defa ilaç verilmeden yapılp reaksiyonların baz değerleri belirlenmiştir. Son değer olarak ratın zıplaması, arka ayağını yalaması ya da reaksiyon vermiyorsa 30 saniye olarak kabul edilmiştir. Daha sonra hayvanlara morfin ve agomelatin verilmiş ve reaksiyonları kaydedilmiştir. Elde edilen veriler maximum etkinlik yüzdesi (MPE) olarak hesaplanmıştır.

$$\%MPE = \frac{\text{Ölçülen reaksiyon süresi} - \text{kontrol (baz)}}{\text{Reaksiyonu sonlandırma} - \text{kontrol baz}}$$

5.1.c. Mekanik pençe çekme testi

Çalışmamızda, karagenin ile indüklenen mekanik hiperaljezi, kama şeklindeki bir prob ile artan basınç stimulusları verilerek ratların arka pençe çekme eşikleri analjezi ölçer ile değerlendirilmiştir. Cut-off; 250 g ve son nokta pençe geri çekilmesi veya ses çıkarma olarak alınmıştır.

6. SANTRAL AĞRI MEKANİZMASI

NA ve 5 HT

Alfa-adrenoseptör ve 5-HT reseptörü antagonistlerinin her ikisinin de antinosisepsiyonu çeşitli testlerde antidepresan aracılı inhibe ettiği bilinmektedir. Benzer şekilde, alfa-metil-p-tirozin ile santral NA sisteminde ve p-klorofenilalanin ile 5-HT sistemindeki azalma aracılığıyla antidepresanlar antinosisepsiyonu inhibe etmektedirler. Belirli beyin bölgelerine antagonist veya nörotoksin mikroenjeksiyonları ile antidepresan eylemlerde hangi santral aminlerin katkıda olduğunun ayrımı için çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, bulbospinal projeksiyon yolları da, endojen ağrı supresyon mekanizmalarıyla ilintilidir. Dorsalateral funiculus lezyonları ile klomipramin aracılığıyla hangi tür yolaklarla analjeziyi inhibe ettiği gösterilmiştir. Spinal kord içinde, NA ve 5-HT reseptörlerinin aktivasyonunu analjezi üretmiştir ve NA ve 5-HT mekanizmaları önemli bir etkileşim gösterir.

Opiadlar

Çalışmalar antidepresanlar tarafından oluşturulan analjezinin bir opiad reseptör antagonisti olan Naloxane tarafından inhibe edildiğini göstermiştir ve bu inhibisyon enkefalin inhibitörleri tarafından arttırılmıştır. Antidepresanlar opiadları akut radyoligan bağlanma tahlillerinde bağlanma yerlerinden çıkarıyor olabilir, oysa kronik antidepresan uygulamalarında opiad reseptör dansitesini değiştirip santral beyin bölgelerinde endojen opiad düzeylerini artırıyor olabilir. Antidepresanlar hem direkt, hem de indirekt olarak analjezi üretiminde etkili endojen opiad sistemleriyle ilişkili olmasıyla ilintilidir.

7. PERİFERİK AĞRI MEKANİZMALARI

Antidepresanların periferik etkileriyle ilgili çok az çalışma bulunmaktadır ve günümüzün yeni ilgi odaklarından biridir.

NA ve 5 HT

NA ve 5 HT reuptake'inin antidepresanlar tarafından bloke edilmesi, periferik sinir uçlarında amin biyoyararlanımını arttırıyor olabilir. Hem NA, hem de 5-HT ağrı azaltıcı etkileri alfa1 ve alfa 2 adrenoreseptör ve periferik duyu sinir sonlanmalarında 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörleri üzerinden yapar. 5-HT reseptörleri ve alfa adrenoreseptörlerin blokajı analjeziyi oluşturmada katkısı olabilir.

8. ÇALIŞMANIN AMACI

Günümüzde ağrı tedavisinde genellikle sistemik veya nöroaksiyel opioidler tercih edilir. Bununla beraber opioidlerin solunum depresyonunu da içeren potansiyel yan etkileri mevcuttur (3). Bu nedenle ağrı ve kullanılan opioid dozunu azaltan yöntemlerin arayışı devam etmektedir. Kombinasyon tedavileri ile; daha az morfin tüketimi, daha az ek analjezik gereksinimi, daha düşük ağrı skorlama değerleri, daha iyi hasta, doktor memnuniyeti ve daha az yan etki ile daha etkin analjezi sağlanması amaçlanmaktadır. Kalsiyum kanal blokörlerinin tedaviye eklenmesi gibi; akut ağrının giderilmesinde uygulanan standart yöntemlerin etkisini arttıran, daha efektif dozların tespitini sağlayan kapsamlı ve yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

9. MATERİYAL ve METOD

9.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda, Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nde üretilen 150-160 gr ağırlığındaki dişi Vistar Ratları kullanılmıştır. Daha önceki yayınlanmamış çalışmalarımıza ve yapılan literatür çalışmalarına göre; akut nosiseptif çalışmalarda dişi ve erkek cinsiyetleri arasında fark olmadığı anlaşılmaması nedeniyle, çalışmamızda dişi ratlar kullanılmıştır (18,20).

Deney hayvanları kullanımı için Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan (2013.06.01) sayı ve tarihli onay alınmıştır.

Deneyler deneklerin doğal ortamlarında yapılmış ve deney süresince standart beslenmelerine devam edilmiştir(31).

9.2. İlaçlar

9.2.a. Agomelatin

Sigma Aldrich Firması'ndan temin edilen Agomelatin deneyler ve literatür çalışmalarımız sonucunda; serum fizyolojik solüsyonunda çözüldükten sonra 25 mg/kg intraperitoneal (i.p.) uygulanmış, uygulamadan 25 dakika sonra deneysel uygulamalara geçilmiştir.

9.2.b. Verapamil

Sigma Firmasından temin edilen Verapamil serum fizyolojik solüsyonundan çözüldükten sonra, 4 mg/kg intraperitoneal uygulanmış ve 15-20 dakika sonra deneysel ölçümlere geçilmiştir.

9.2.c. Morfin

Hastane eczanesinden temin edilen Galen İlaç S. Morfin HCl, 4 mg/kg intraperitoneal uygulanmış ve 15 – 20 dakika sonra ölçümlere geçilmiştir.

9.2.d.Karagenin

Sigma Karagenin pençe başına 2 mg/ml olacak şekilde serum fizyolojikte çözüldükten sonra, intraplantar olarak pençeye uygulandıktan 1 saat sonra, yapılan literatür çalışmalarına (20) göre, mekanik pençe testi uygulanmıştır.

9.3. Aletler

9.3.a. Hot plate testi

Deneylerde May Com 9601 Analgesic Marka marka hot plate kullanılmıştır (31). Aletin üst tabakası 55C±5 C ayarlanmıştır. Deneklerin arka ayaklarını yalaması ve sıçraması temel olarak alınmış ve doku hasarının önlemek için hemen deney sonlandırılmıştır. 30 sn üst sınır olarak alınmıştır.

9.3.b. Mekanik pençe çekme testi

Randall-Selito analjezimetresi kullanılmıştır (Ugo basile) (22).

Hayvan pençesine özel düzeneği ile uygulanan basıncın, hayvanın gösterdiği tepki sonucu uygulamanın durdurulması sonucuna dayanır. Uygulanan basınç değeri gram olarak değerlendirilir.

Her iki yöntem sonuçları, maksimum olası etkinlik yüzdesi (MPE) olarak hesaplanmıştır.

$$\%MPE = \frac{\text{Ölçülen reaksiyon süresi} - \text{kontrol (baz)}}{\text{Reaksiyonu sonlandırma} - \text{kontrol baz}}$$

İstatistiki değerlendirmelerde İki Test karşılaştırmalar Z testi uygulanmıştır.

9.4. Deney Protokolü

Deney hayvanları, deneyler başlamadan önce doğal ortamlarında bir süre bekletilmiştir. Önce kontrol hayvanlarına hot plate testi uygulanmış, daha sonra diğer bir grup hayvana araştırılacak ilaçlar uygulanmış ve her bir hayvan için ayrı ayrı ölçüm yapılmıştır.

Hot plate testinde, ilaçların santral etkilerinin araştırılması amacıyla, deney hayvanlarına her doz için toplam 7 hayvan kullanılmıştır. Deneyler 50 saniye sonra durdurulmuştur.

Kontrol	n=7	
Agomelatin	n=7	25 mg/kg
Verapamil	n=7	4 mg/kg
Morfin	n=7	4 mg/Kg

İlaçların sistemik etkilerini kontrol için mekanik pençe çekme testi kullanılmıştır, deney süresi pençeye yapılan baskı olarak deney hayvanının bağırma ve pençeyi çekme süresi kaydedilmiştir. Her hayvan için sağ ve sol pençe çekme testi uygulanmıştır.

Kontrol	n=7	
Agomelatin	n=7	Toplam 14 25 mg/kg
Verapamil	n=7	4mg/kg
Morfin	n=7	4 mg/kg

Verapamil'in yüksek dozlarında, 35 mg/kg ve 25 kg/kg, hayvanlarda hipotansiyona neden olması nedeniyle, doz 4 mg/kg olarak saptanmış ve deneyler bu dozla devam edilmiştir.

10. BULGULAR

Agomelatin'in etki mekanizmasını araştırmak amacıyla yaptığımız bu çalışmada; Agomelatin'in antinosiseptif etkisini iki ayrı teknik kullanılarak, hot plate ve mekanik pençe çekme test yöntemleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan literatür çalışmalarında, hot plate testinin santral sinir sistemi kaynaklı antinosiseptif etkinin, mekanik pençe çekme testinin ise periferik antinosiseptif etkinin araştırılmasında kullanılması önerilmektedir (28,29,30).

Hot plate testinde; kontrol olarak yapılan çalışmada deney hayvanlarının 55°C sıcaklıktaki tabakada, dayanma süreleri ölçülmüştür. Arka ayaklarını yalama ve dışarı sıçramaları bitiş noktası olarak kabul edilerek deney sonlandırılıp süre saptanmıştır. Üst sınır 50 saniye kabul edilmiştir. Deney hayvanlarının hiçbir ilaç uygulanmadan dayanma süreleri yaklaşık 10 saniye olduğu gözlenmiştir.

Gerek periferik, gerekse santral etkili olması nedeniyle morfin kontrol olarak kullanılmıştır (16). Morfin 4 mg/kg dozunda maksimum etkinlik değeri %92 olarak bulunmuştur. Santral etkili olduğu bildirilen bir kalsiyum kanal blokörü olan Verapamil'in ise, 4 mg/kg olarak verildiğinde maksimum etkinlik değeri %35 olarak bulunmuş, Agomelatin'in 25 mg/kg dozundaki MPE değeri %27 olarak bulunmuştur.

Hayvanlarda hipotansiyona bağılı semptomların gelişmesi nedeniyle, doz daha aşağıya çekilmiştir. Deney hayvanlarında yapılan tansiyon ölçümleri ve gözlemler sonucunda, Verapamil'in en uygun dozunun 4 mg/kg olduğu bulunmuştur.

Mekanik pençe çekme testinde ise;

Çalışmamızda mekanik pençe çekme testinde, hyperaljezik antinosiseptif etkinin araştırılmasında Karagenin kullanılmıştır. Karagenin intraplantar olarak, literatür çalışmaları temel alınarak, 2 mg/ml uygulanmıştır (20,22).

Belirtilen doz her iki pençeye uygulanmış, ancak arada fark gözlenmemesi nedeniyle, çalışmamızda sağ pençeye uygulanarak devam edilmiştir (2,22).

Karagenin uygulanmasında; akut çalışmalarda en uygun bekleme süresinin intraplantar uygulamadan sonra 1 saat olduğu anlaşılmıştır.

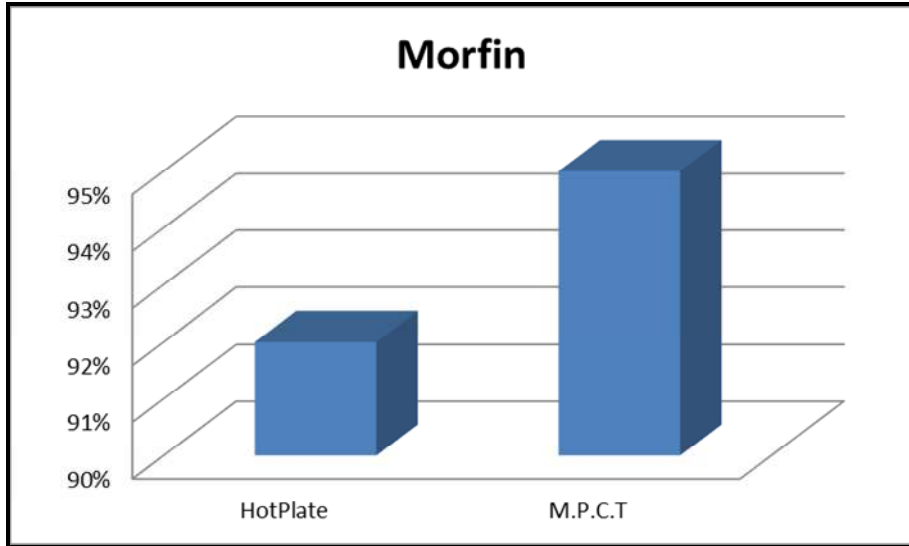
Maksimum etkinlik yüzde değerleri; Morfin'in 4 mg/kg dozunda sol pençede %95.8, Verapamil'de %54.92, Agomelatin'de ise %89.87 olarak bulunmuştur.

Tablo 10.1. Morfin'in, Verapamil'in ve Agomelatin'in hot plate kullanılarak yapılan antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması.

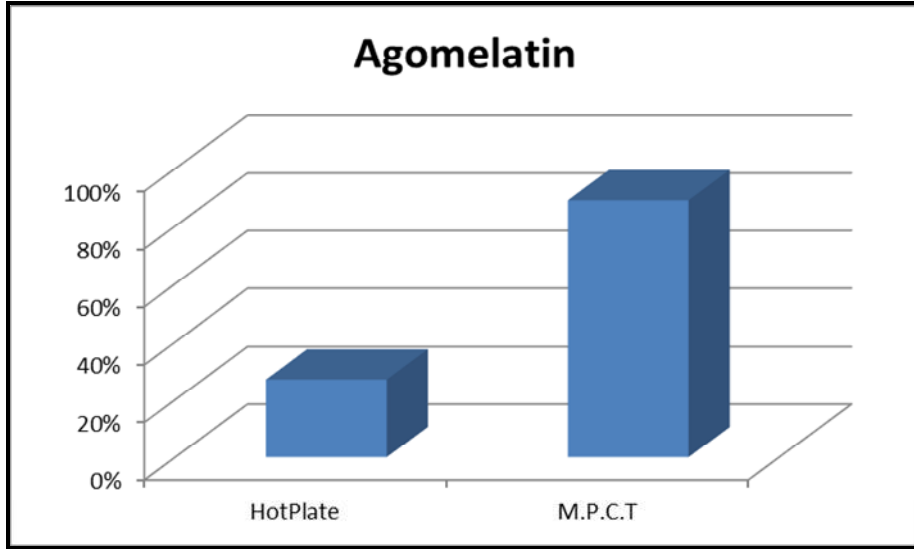
		Hot Plate (n:7)	M.P.C.T (n:7)	
Morfin	4 mg/Kg	%92	%95	0.820
Verapamil	4 mg/Kg	%35	%54.9	0.514
Agomelatin	25 mg/Kg	%27	%89	0.017

Değerler maksimum etkinlik yüzdesi olarak verilmiştir.

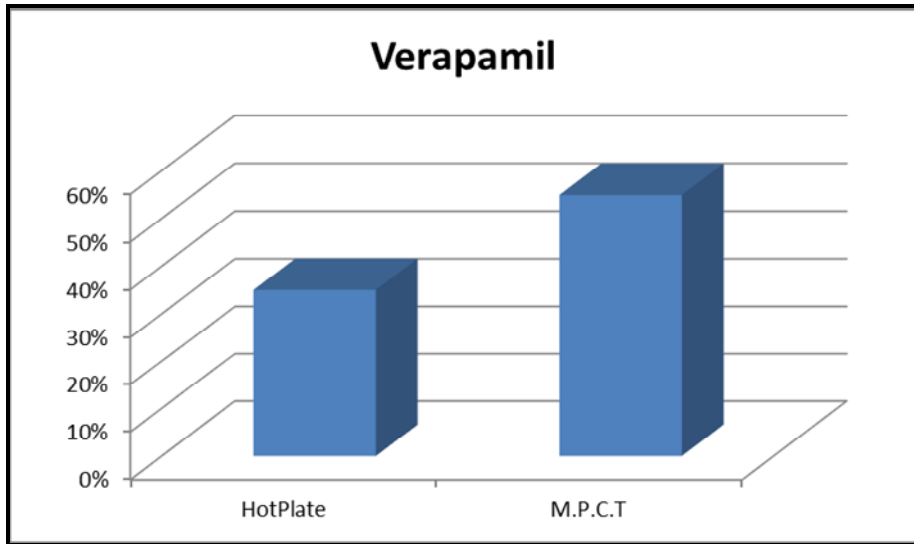
İstatistiki deneyler sonucunda Morfin'in maksimum etkinlik yüzdesi her iki yöntemde de anlamlı olmadığı ($p=0.820$) (Şekil 10.1), ancak Verapamil testinde her iki her yöntemde HP ve MPÇT ($p=0.514$) anlamsız çıkmasına (Şekil 10.2) karşın; denek sayısının az olması nedeniyle klinik olarak anlamı olabileceği, Agomelatin'in testinde ise anlamlı çıkmıştır ($p=0.017$) (Şekil 10.3).



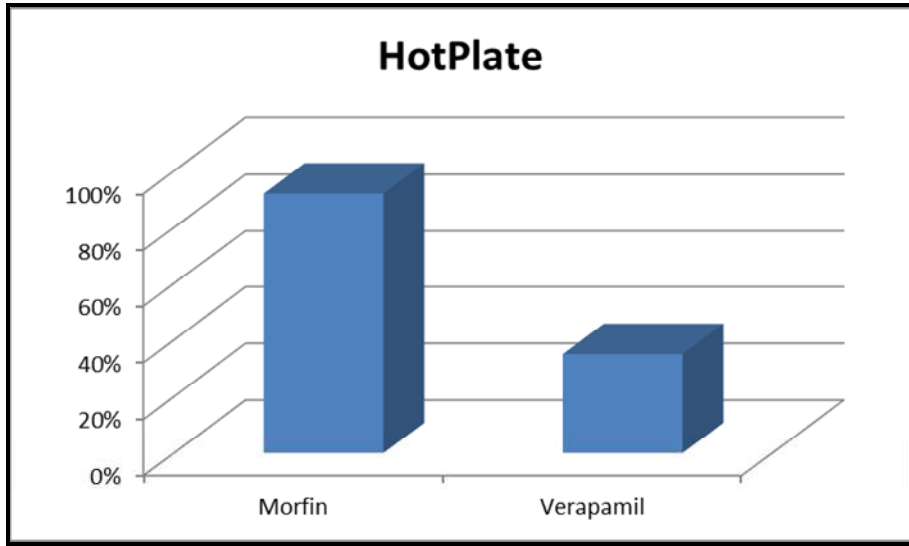
Şekil 10.1. Morfin, hot plate ile MPÇT tekniklerinin karşılaştırılması ($p=0.820$) (anlamsız).



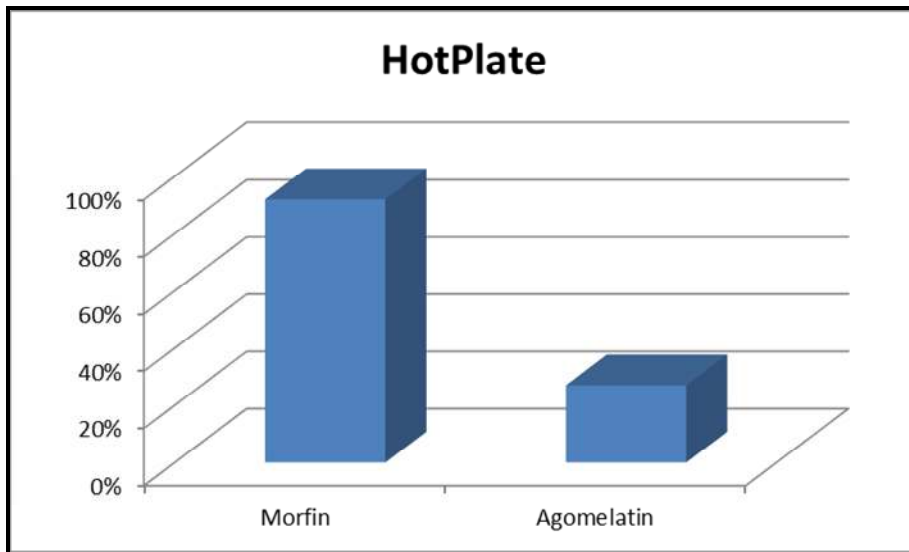
Şekil 10.2. Agomelatin, hot plate ile MPÇT teknikleri ile karşılaştırılması ($p=0.017$) (anlamsız).



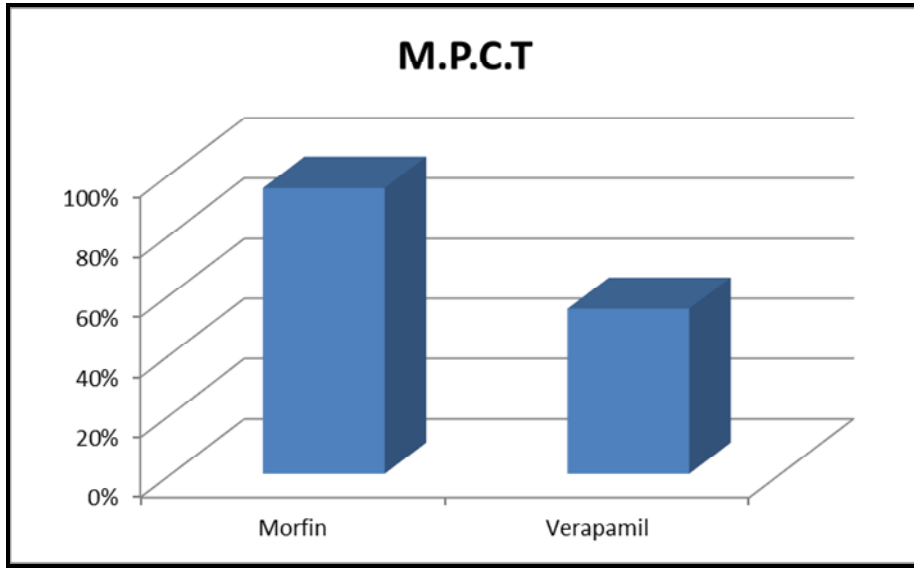
Şekil 10.3. Verapamil, hot plate ile MPÇT tekniklerinin karşılaştırılması ($p=0.514$) (Anlamlı).



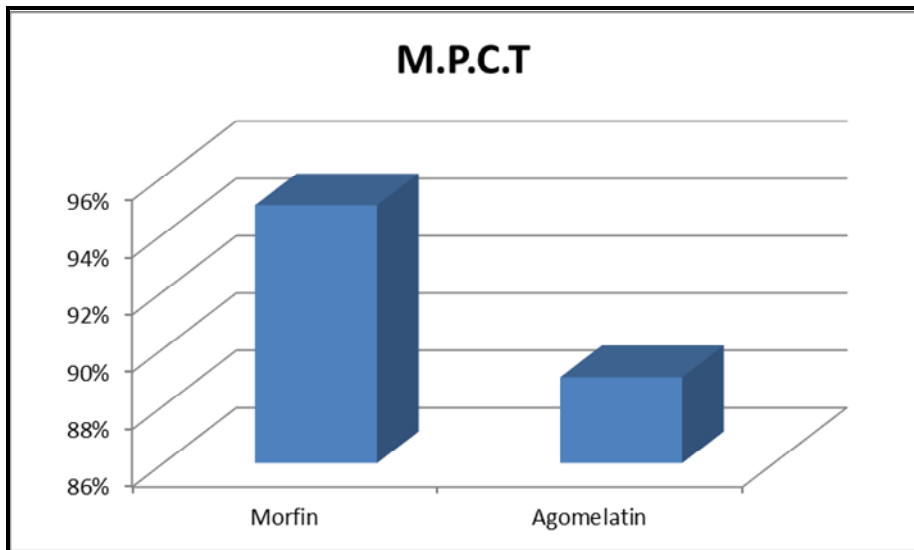
Şekil 10.4. Morfin Verapamil ile hot plate tekniği ile karşılaştırılması ($p=0.268$) (anlamlı).



Şekil 10.5. Morfinin Agomelatin ile hot plate tekniğinde karşılaştırılması ($p=0.132$) (anlamlı).



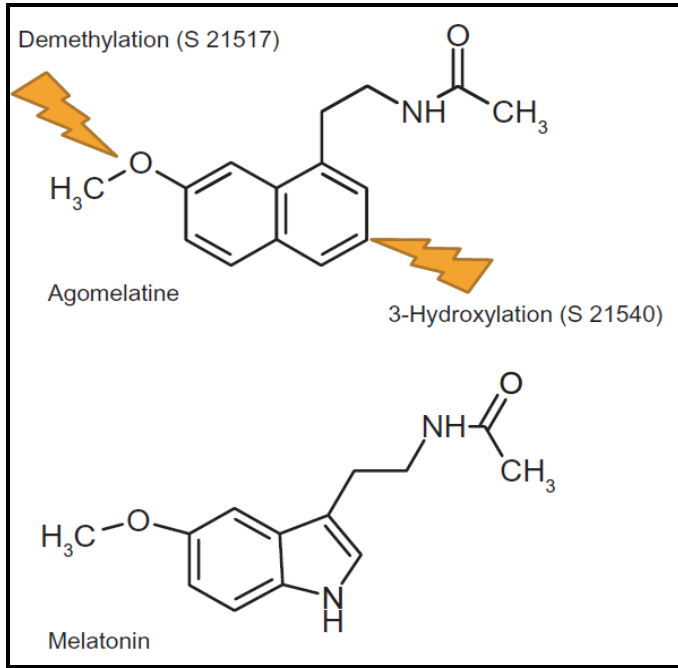
Şekil 10.6. Morfinin, Verapamil ile mekanik pençe çekme testi ile karşılaştırılması ($p=0.0834$) (anlamsız).



Şekil 10.7. Morfinin, Agomelatin ile MPCT testi ile karşılaştırılması ($p=0.679$) (anlamsız).

11. TARTIŞMA

Melatonin yeni bir türevi olan Agomelatin (15) antidepresan etkisi nedeniyle ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır, ancak bilinen bu etkisinin yanısıra diğer etkileri üzerine de çalışılmaya başlanmıştır(Şekil 11.1.). Daha önceki çalışmamızda antinosiseptif etkileri gözlenmiştir, bu çalışmamızda ise Agomelatinin etki yolaklarını iki ayrı teknik kullanarak araştırdık.



Şekil 11.1. Agomelatin ve melatoninin kimyasal yapısı.

Agomelatin'in en önemli etki yolağı, melatonerjik MT1 ve MT2 ile seratonerjik 5T2c reseptörleri üzerindendir. Agomelatin, MT1 ve MT2 reseptörleri agonisti ve 5-HT_{2C} reseptör antagonistidir. Agomelatin'in antidepresif etkisinin MT1, MT2 reseptör agonist ve 5-HT_{2C} reseptörlerinin antogonizmasının sinerjik etkilerinden dolayı olduğu ileri sürülmüş (19), ancak antinosiseptif etkisi üzerine çalışmalar yapılmamıştır.

MT1 ve MT2 reseptör antagonist (15) etkisi periferik sinir sistemi üzerinde bulunmakta, seratonerjik 5-HT_{2C} reseptörleri ise daha çok santral sinir sistemi üzerinden kontrol edilmektedir. Agomelatin'in etkilerinin bu reseptörler üzerinden sinerjik olduğu (17,18) daha önce bildirilmiştir.

Çalışmamızda Agomelatin'in antinosiseptif etkisi; ilk defa reseptörler düzeyinde, iki farklı yöntem olan hot plate ve mekanik pençe çekme testi ile araştırılmıştır. Araştırmamızın sonucunda; antinosiseptif etkinin 5-HT_{2C} reseptörleri aracılığıyla santral sinir sistemi üzerinden ve MT1 MT2 reseptörleriyle sinerjik olduğu, ancak periferik etkinin daha fazla olduğuna ulaşmış olduk (17).

Bu çalışmamızda Agomelatin'in antinosiseptif etkisini araştırmak için dişi Viastar ratları kullanmamızın nedeniyse, daha önceki çalışmalarımızda ve literatür araştırmalarımıza göre akut ağrı modellerinde dişi ve erkek ratlar arasında fark olmadığıdır (18,23,26).

Antinosiseptif etkininin araştırılmasında kullanılan tekniklerin arasında, hot plate deney yöntemi ile mekanik pençe çekme testleri de yer almaktadır.

Yapılan literatür çalışmaları sonuçlarına göre (21,27); hot plate testinin ilaçların santral etkilerini araştırmada kullanıldığı ileri sürülmektedir. Çalışmamıza da santral etkili ilaçlardan Verapamil'in, Morfin'e göre hot plate testinde etkisinin daha fazla ($p=0.514$) olduğu saptanmıştır. Bu nedenle hot plate testinin ilaçların antinosiseptif etkilerinin araştırılmasında kullanılabileceği, ancak bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu görülmüştür.

Hot plate testinde morfinin Agomelatin ve Verapamile göre daha fazla etkili olması nedeniyle kontrol olarak kullanılmıştır (Şekil 4, Şekil 5).

Çalışmamızda antinosiseptif etkinin araştırılmasında kullanılan diğer bir sistem ise; "Mekanik Pençe Çekme Testi (M.P.Ç.T.)" diye isimlendirilen bir deney yöntemidir. Yöntemin mantığı, deney hayvanının pençelerine yapılan baskının ölçülmesine dayanır. Akut ağrının oluşturulan inflamasyona bağlı olarak ölçülmesi, periferik ağrının ölçülmesi sonucudur (22,24).

Morfin'in kontrol grubu olarak kullanıldığı bu çalışmamızda, Agomelatin'in periferik etkisinin Verapamil'e göre daha etkili bulunması ($p=0.017$) sonucu, MPÇT'nin, akut periferik antinosiseptif etkinin, ayrıca Şekil 10.6 ve 10.7'de gözleneceği üzere verapamil'in etkilerinin araştırılmasında etkin bir yöntem olarak kullanılması için yeterli bir kanıt olabilir, ancak bu konu ile ilgili ileri çalışmaların yapılması gerekir.

Deneylerimizde akut antinosiseptif modelinin oluşturulmasında, Karagenin'in %2 serum fizyolojik solüsyon ile hazırlanmış çözeltileri kullanılmış ve intraplantar uygulamadan yaklaşık bir saat sonra, ilaçlar intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Akut ağrı modellerinin periferik etkilerinin araştırılması amacıyla yapılan mekanik pençe çekme testinde; inflamasyona bağlı ağrı oluşturulmasında Karagenin kullanılması literatür çalışması sonucunda 2 mg/kg dozunda uygulanmıştır(20).

Deneylerimizde kullanılan Agomelatin dozu, daha önce yapılan ve tamamlanmaya çalışılan tez çalışmasındaki yüksek dozlardaki (35 mg/kg) uygulama nedeniyle, dozun toksik etkileri gözlenmiş ve antinosiseptif etki oluşturan dozun 25 mg/kg olduğu saptanmıştır.

Verapamil yüksek dozlarda, 25 mg/kg ve 35 mg/kg dozlarında, hayvanlarda hipotansiyona neden olduğu gözlenmesi nedeniyle, Verapamil'in en uygun dozunun 4 mg/kg olduğu saptanmış ve deneyler bu dozla devam edilmiştir.

Morfin ise literatür çalışmaları sonucu, 4 mg/kg olarak uygulanmıştır (16,25).

Agomelatin'in antinosiseptif etkilerinin incelenmesinde, tüm antidepresanların veya diğer ilaçların antinosiseptif etkilerinin araştırılmasında kullanılan standart yöntemlerden; hot plate testi ile mekanik pençe çekme testi yöntemleri kullanılmıştır. Her iki test sisteminin, ağrı yollarının araştırılmasında kesin sonuçlar vermese de, bu çalışmamızda en azından yönlendirici olarak kabul edilmişlerdir.

Morfin hem periferik, hem de santral etkili olmasına karşın, periferik etkisinin daha fazla olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle Morfin çalışmamızda kontrol ilaç olarak kullanılmıştır.

Bir kalsiyum kanal blokörü olan Verapamil ise özellikle spinal kord düzeyindeki kalsiyum kanallarını bloke etmesi nedeniyle, santral kaynaklı antinosiseptif etkisi olduğu literatür çalışmalarında bildirilmektedir (25).

Agomelatin, melatonin türevi olmasına karşın, farklı bir molekül yapısı nedeniyle; MT1 ve MT2 reseptör agonisti etkisinin yanı sıra 5-HT_{2C} reseptör antagonistidir. Bu nedenle, her iki reseptör tipiyle sinerjik etkileyerek antidepresan etkisini gösterir. MT1 ve MT2 reseptörleri spinal ve supraspinal

etkileri nedeniyle periferik etkileri olduğu ancak 5-HT_{2C} reseptörleri ise santral sistemde etkili oldukları bilinmektedir.

Çalışmamızda hot plate testinde Verapamil'in Morfin'e göre daha az etkili olması ve Agomelatin'in Verapamil'e yakın etkinlik göstermesi; mekanik pençe çekme testinde ise Agomelatin'in Morfin'le hemen hemen aynı oranda ancak Verapamil'den daha etkin olması; Agomelatin'in periferik etkisini göstermektedir. Çalışmamızda Agomelatin'in periferik sistemde etkili olabileceği ve seratonerjik antagonizması nedeniyle antinosiseptif etkiye sinerjik olarak katkıda bulunabileceğinin kanıtı olduğu ileri sürülebilir.

12. ÖZET

Agomelatonin'in Antinosiseptif Etki Yerinin Araştırılması

Vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyum ve davranış şekli olarak 1979 yılında Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği Taksonomi Komitesi tarafından tanımlanan ağrının bir türü olan nosiseptif ağrı ise; deri, kas, bağ dokusu ve iç organlardaki nosiseptörlerin fizyopatolojik olaylarla uyarılmaları sonucunda olan ağrıdır.

Bu çalışmamızda antidepresan bir ilaç olan Agomelatin'in antinosiseptif etki yollarını iki ayrı teknik olan hot plate ve mekanik pençe testi yöntemlerini kullanarak araştırdık. İlaçların santral etkili yollarının araştırılmasında hot plate yöntemi, periferik etkilerinin araştırılmasında ise mekanik pençe çekme yönteminin kullanılması daha önceki çalışmalarda ileri sürülmesine karşın deneysel yöntemlerin az olması nedeniyle biz bu çalışmamızda her iki yöntemi; gerek periferik, gerekse santral etkili olduğu bilinen Morfin ve santral etkili olduğu ileri sürülen Verapamil'i kullanarak araştırdık. Sonuç olarak hot plate yönteminin ilaçların antinosiseptif etkilerinin santral etkili yollarının araştırılmasında, mekanik pençe yönteminin ise yine ilaçların antinosiseptif etkilerinin periferik yolların araştırılmasında faydalı olabileceği anlaşılmıştır.

Ayrıca, bir antidepresan ve melatonin türevi olan Agomelatin'in antinosiseptif yollarını araştırılması ise hot plate ve mekanik pençe çekme yöntemi ile araştırılmıştır. Melatoninden farklı olarak MT1 ve MT2 agonisti ve 5-HT_{2C} antagonisti olan Agomelatin'in antinosiseptif etkisinin periferik yolk üzerinde olabileceği ve bu etkinin MT1 ve MT2 agonist ve 5-HT_{2C}'e antagonist yollarının sinerjik etkisi nedeniyle olabileceği ileri sürülebilir.

Anahtar kelimeler: Hot plate yöntemi, mekanik pençe çekme yöntemi, Agomelatin, Morfin, Verapamil.

13. ABSTRACT

Investigation of Agomelatine's Anti-Nociceptive Pathways

Pain is identified as; the body through a certain area, resulting in tissue damage depends on, with or without the person's past experience relates to unpleasant emotional feeling and behavior, by the International Pain Research Association Taxonomy Committee. Another type of Pain is nociceptive pain and also defined as, skin, muscle, connective tissue and internal organs of nociceptor pathophysiological events that are the result of the stimulation.

In this study, we investigated, the antidepressant drug Agomelatine's antinociceptive effects using by two techniques, hot plate and mechanical paw withdrawal test. Pathways of central acting drugs investigated by hot plate method, peripheral acting drugs investigated by mechanical paw withdrawal method. Earlier studies put forward, despite the experimental methods due to insufficient, we study both methods; as a result of our study we can suggest that hot plate can be useful for central acting drugs, and mechanical paw withdrawal technique can be used for testing drugs peripheral antinociceptive effects.

In this study we also investigate the antinociceptive pathways of an antidepressant drug Agomelatine (derivative of Melatonin) by using two different technique hot plate and mechanical paw withdrawal test. As result of our study we can suggest that Agomelatine's antinociceptive effects are through central and peripheral pathways because of its synergistic effects (MT1, MT2 Agonist, 5-HT_{2C} antagonist) by both pathway, but it can be suggest that it is acting more in peripheral pathways because of its Serotonin antagonism.

Key words: Hot plate method, the mechanical paw withdrawal method, of agomelatine, verapamil, morphine

12. KAYNAKLAR

1. Rodrigues LL, Oliveira MC, Pelegri-da-Silva A, de Arruda Veiga MC, Parada CA, Tambeli CH. Peripheral sympathetic component of the temporomandibular joint inflammatory pain in rats. *J Pain* 2006; 7(12): 929-36.
2. Martha C.Nowycky,Aaron P.Fox,Richard W. Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. Tsien; *Nature* 1985; 316: 440- 3.
3. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994;78:205-9.
4. Omote K, Kawamoto M, Satoh O, Iwasaki H, Namiki A. Spinal antinociceptive action of an N-type voltage-dependent calcium channel blocker and the synergistic interaction with morphine. *Anesthesiology* 1996; 84: 636-43.
5. Mathisen LC, Aasbo V, Reder J. Lack of preemptive analgesic effect of (R)-ketamine in laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 220-4.
6. Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. NMDA receptor blockade in chronic neurophatic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1995; 64: 283-91.
7. The Combined Effects of N Type Calcium Channel Blockers and Moerphine on A ver.
8. Keiichi O, Hajime S, Mikito K, Hiroshi I, Akiyoshi N. Potentiation of Antinociceptive Effects of Morphine by Calcium-channel Blockers at the Level of the Spinal Cord.
9. The Antinociceptive activity of intrathecally administered amiloride and Its interactions with Morphine and clonidine in Rats. *The Journal of Pain* 2012; 13(1).
10. Choe H, Kim J-S, Ko S-H, Kim D-C, Han Y-J, Song H-S. Epidural verapamil reduces analgesic consumption after lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 1998; 86: 786-90.
11. Omote K, Kawamoto M, Satoh O, Iwasaki H, Namiki A. Spinal antinociceptive action of an N-type voltage-dependent calcium channel blocker and the synergistic interaction with morphine. *Anesthesiology* 1996; 84: 636-43.

12. Omote K, Sonada H, Kawamata M, Iwasaki H, Namiki A. Potentiation of antinociceptive effects of morphine by calcium channel blockers at the level of the spinal cord. *Anesthesiology* 1993; 79: 746-52.
13. Lynch C, Pancrazio JJ. Is there a role for calcium channels in anesthetic mechanisms. *Anesthesiology* 1994; 81: 1-5.
14. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 205-9.
15. Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: 1086-90.
16. Huganir RL, Jhan R. Signalling mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology* 2000; 10: 289-92.
17. Omote K, Sonada H, Kawamata M, Iwasaki H, Namiki A. Potentiation of antinociceptive effects of morphine by calcium channel blockers at the level of the spinal cord. *Anesthesiology* 1993; 79: 746-52.
18. Agomelatine: Its Role in the Management of Major Depressive Disorder.
19. Cardinal DP, Vidal MF, Vigo DE. Agomelatin: Its Role in the Management of the Major Depressive Disorder. *Clinical Medicine Insights Psychiatry* 2012; 1-23.
20. Hutto CW, Crowder WF Jr. Dosage Choices of Rats for Morphine, for Heroin, and Between Morphine and Heroin. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1997; 133-40.
21. de Bodinat D, Lemaître BG. Agomelatine, First melatonergic antidepressant: discovery characterization and development. *Case History, Nature Reviews Drug Discovery* 2011.
22. Arcelli D, Fiorenza P, Cristina M, Vodo S, Gonsdl ER. AR and TRPV1 gene expression: modulation by pain and Morphine treatment in male and female rats. *Physiology & Behavior* (Elsevier) 2013; 80-6, 110-11.
23. Tardito D, Molteni R, Poppoli M, Racagni G. Synergistic mechanisms involved in the antidepressant effects of agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacology* (Elsevier) 2012; 22: 5482-6.

24. Sharpe EF, Kingston AE, Lodge D, Monn J, Headley PM. Systemic pre-treatment with group II mGlu agonist, LY379268, reduces hyperalgesia in vivo. *British Journal of Pharmacology* 2002; 135(5): 1255-62.
25. Eddy NB, Leinbach D. Synthetic analgesics (II); Dithienylbutnnyl and Dithienylbutylamines. *J Pharmarmacol Expther* 1953; 107: 385-93.
26. Randall JJ, Selitto LO. A method for measurment of analgesic activity on inflamed tisseu. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1957; 111: 109-19.
27. Picker J, Ternerö JM, Andrew C. Barretçemily GM. Influence of gonadectomy on the antinociceptive effects of opioids in male and female rats. *Psycho Pharmacology* (Springer-Verlag) 2003; 163: 183-93.
28. Walker KM, Urban L. The VR1 antagonist Capsazepin Reverses Mechanical Hyperalgesia in Models in Models of Inflammatory and Neuropathic Pain. *J of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003; 304: 56-62.
29. Omote K, Sonoda H, Kawamate M. Potentiation of antinociceptive effects of Morphine by Calcium-Channnel Blockers at the level of the spinal Cord. *Anesthesiology* 1993; 746-52.
30. Ambriz-Tututi M, Dulce A, Zamora V, Marin HU. Analysis of the mechanism underlying the perpheral antinociceptive action of sildenafil in the formalin test. *Eur J Pharmacology* (Elsevier) 2005; 512: 121-7.
31. Sultankılıc F. Antinococeptive effects of of gabapentin & its mechanism of action in experimental aimal studies. *Indian Journal Med Res (Web)* 2012; 1-5.
32. McNabb CT, Uhelski ML, Fuchs PN. A direct comparison of affective pain processing underlying two traditional pain modalities in rodents. *Neurosci Letts* 2012; 17: 507(1) 57-61. doi: 10.1016/j.neulet.2011.11.051. Epub 2011 Dec 6.
33. Bouaziz H, Gentili ME, Girard F, Mazoit JX, Benhamou D, Laxenaire MC, Fletcher D. Lack of peripheral analgesia mediated by intraplantar administration of neostigmine in carrageenan-injected rats. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18(5): 303-5.
34. LaBuda CJ, Fuchs PN. Low dose aspirin attenuates escape/avoidance behavior, but does not reduce mechanical hyperalgesia in a rodent model of inflammatory pain. *Neurosci Lett* 2001; 304(3): 137-40.
35. Daniel LE Bars, Manuela Gozariu and Samuel W.Cadden Animal Models of Nociception *Pharmacological Reviews* 2001; 53: 597-652.