

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**FİNASTERİD MORFİNİN ANALJEZİK ETKİSİNDEKİ ZAMAN
BAĞIMLILIĞINI NASIL ETKİLİYOR?**

DOKTORA TEZİ

Dr. Özlem SESYILMAZ

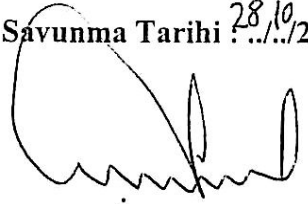
Tez Danışmanı
Prof.Dr. Hakan ZENGİL

ANKARA
Ekim 2008

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 28/10/2008



İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
GAZİ.. Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Yusuf Sarıoğlu



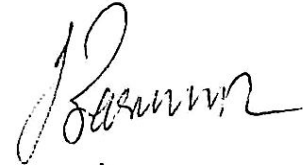
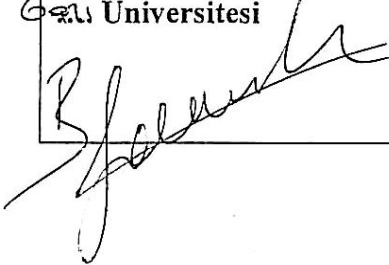
Prof. Dr. Hakan ZENGİCİ

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
GAZİ Üniversitesi

Prof. Dr. i. Tayfun UZBAY
İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
.... Üniversitesi

Prof. Dr. Berrin Günaydin

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
GAZİ Üniversitesi



İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
GAZİ.. Üniversitesi

Doç. Dr. Süreyya Barmın

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Tablolar	iv
Grafikler	v
Kısaltmalar	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Biyolojik Ritimler	2
2.2. İlaç-ilaç Etkileşimleri	4
2.3. Ağrı	5
2.4. Ağrının Kronobiyojisi ve Kronofarmakolojisi	6
2.4.1. Ağrının Kronobiyojisi	6
2.4.1.1. İnsanlarda Ağrı ile Seyreden Klinik Durumlarda Ağrı-zaman İlişkileri	6
2.4.1.2. İnsanlarda Deneysel Ağrı Modellerinde Ağrı-zaman İlişkileri	8
2.4.1.3. Deney Hayvanlarında Ağrı-zaman İlişkileri	9
2.4.1.4 Ağrı Ritminin Altında Yatan Olası Mekanizmalar	10
2.4.1.5. Pineal Bez ve Melatoninin Ağrı Kronobiyojisindeki Rolleri	12
2.4.2. Analjezik ve Anestezik İlaçların Kronofarmakolojisi	13
2.4.2.1. Analjezik ve Anestezik İlaçların Kronofarmakokinetik Özellikleri	13
2.4.2.2. Analjezik ve Anestezik İlaçların Kronofarmakodinamik Özellikleri	14
2.4.3. Morfin ile Diğer İlaçların Etkileşmelerinde Zaman Bağımlılığı	15
2.5. Opiyatlar ve Morfin	16
2.6. Finasterid	17

2.7. Androjenler ve Testosteron	18
2.8. Gonadal Steroid Hormonlar, Ağrı ve Analjezi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Deney Hayvanları	22
3.2. Sıcak Plaka Testi	22
3.3. Deney Düzeni	23
3.4. Kullanılan İlaçlar	24
3.5. Ön Deneyler	24
3.6. Finasterid – Morfin Etkileşmesi	25
3.7. Data Analizi	25
4. BULGULAR	27
4.1. Bazal Ağrı Duyarlılığında Zaman Bağımlılığı	27
4.2. Finasterid Doz ve Süre	28
4.3. Finasteridin Etkisinde Zaman Bağımlılığı	29
4.4. Morfinin Etkisinde Zaman Bağımlılığı	30
4.5. Morfinin Analjezik Etkisinin Uygulama Zamanına Bağlı Olarak Finasterid Tarafından Etkilenmesi	31
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	39
7. ÖZET	40
8. SUMMARY	42
9. KAYNAKLAR	43
10. ÖZGEÇMİŞ	59

TABLÖLAR

Sayfa No

Tablo 1. Günüň altı değişik test zamanında bazal ağrı duyarlılığı	27
Tablo 2. Günüň altı değişik zamanında finasterid çözücüsüne (%80 ayçiçek yağı + %20 etil alkol) verilen fare sıcak plaka testi yanıtları	27
Tablo 3. Finasterid doz seçimi için ön çalışma sonuçları.....	28
Tablo 4. Sıcak plaka testinden önce finasterid (15 mg/kg) uygulanmasına bağlı yanıt süreleri	29
Tablo 5. Günüň altı değişik zamanında 15 mg/kg finasteride verilen sıcak plaka testi yanıtları	30
Tablo 6. Farelerde günüň altı deęişik saatinde uygulanan morfin ile elde edilen yanıt süreleri	30
Tablo 7. Farelerde günüň altı deęişik saatinde morfin (10 mg/kg, s.c.) yanıtlarına finasteridin (15 mg/kg) etkisi	32
Tablo 8. Finasteridin morfin yanıtlarına etkisi (%MOE).....	33

GRAFİKLER

Sayfa No

- Şekil 1.** Günün altı değişik zamanında uygulanan morfin'e verilen yanıtların günlük ortalamadan yüzde fark şeklinde grafiklenmesi.31
- Şekil 2.** Finasterid ile morfin arasındaki etkileşmenin %MOE (maksimum olası etkinin yüzdesi)33

KISALTMALAR

- BPH : Benign Prostat Hiperplazisi
CBG : Kortikosteroid bağlayıcı globulin
DHEA : Dihidroepiandrosteron
DHT : Dihidrotestosteron
HALO : Işıklar yandıktan sonra geçen zaman
%MOE : Maksimum olası etkinin yüzdesi
S.c. : Cilt altı
SF : Serum fizyolojik
SSS : Santral sinir sistemi

1. GİRİŞ

Organizmada birçok biyolojik fonksiyonun düzenli tekrarlayan değişiklikler gösterdiği bilinmektedir ve bunlar biyolojik ritimler olarak adlandırılmaktadır. Biyolojik ritimlerden dolayı organizmanın zaman içinde farklı fonksiyonel durumlarda bulunuyor olması sağlık ve hastalıklara ilişkin görüşlerimizin yeniden ele alınmasını ve klasik homeostazis kavramına “zaman” faktörünün katılmasını sağlayacak yeni bilgiler gerektirmektedir. Biyolojik ritimlerden dolayı oluşan yapısal farklılıklar, hastalık semptomlarının ortaya çıkışı veya şiddetlenmesinde, tanıda kullanılan testlerin sonuçlarında (örnekleme zamanına bağlı), tedavide kullanılan ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde (ilaç alınma zamanına bağlı), fiziksel veya kimyasal toksisitede ise maruziyet zamanlamasına bağlı olarak toksisite şiddetinde farklılıklara neden olacaktır. Benzer şekilde, ilaçlar arasındaki etkileşmelerde de uygulanma zamanlamalarına bağlı olarak değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir.¹⁻⁴

Testosteron ile morfin arasında karşılıklı etkileşmeler bulunduğu bilinmektedir. Bu etkileşmeler arasında testosteronun ağrı algılama eşiğini değiştirebilmesi, akut veya kronik morfin uygulamalarının ise periferde ve santral sinir sisteminde testosteron düzeylerini azaltması dikkat çekmektedir.^{5, 6} Bu çalışmanın amacı, finasterid ile morfinin birlikte kullanılması durumunda morfinin etkisinin zaman bağımlı olarak değişip değişmeyeceğini deneysel bir modelde incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Biyolojik Ritimler

Canlılarda fonksiyonel bütünlüğün devamlılığının sağlanması için iç ortamın sabit sınırlar arasında tutulması gerektiğini ifade eden homeostazis kavramı ilk defa 19. Yüzyılın sonlarında Fransız fizyolog Claude Bernard tarafından ortaya atılmış ve daha sonra Bernard'ın takipçileri olan Walter Cannon gibi bilim adamları tarafından geliştirilmiştir. Bu kavrama göre, herhangi bir değişkenin bu sabit sınırların dışına çıkması hastalık belirtisi olarak kabul edilmektedir.⁷ Ancak, özellikle son 50 yıl içinde yapılan araştırmalarla organizmadaki birçok biyolojik fonksiyonun düzenli olarak tekrarlayan değişiklikler içerdiği, dolayısıyla zaman bağımlı bir düzenlemenin söz konusu olduğu anlaşılmıştır. Vücut sıcaklığında, kan basıncı ve kalp hızında, enzim aktivitelerinde, hormon salıverilmesinde, nörotransmitter düzeylerinde, reseptör dansitelerinde ve hatta reseptör sonrası olaylarda saptanan bu öngörülebilir değişiklikler “biyolojik ritimler” olarak adlandırılmaktadır.⁸ Biyolojik ritimleri inceleyen bilim dalına “Kronobiyoloji” adı verilmektedir.

Biyolojik ritimler; frekans/periody, akrofaz, batifaz, genlik ve bazal ortalama gibi karakteristikleriyle tanımlanırlar. Frekans belirli bir özelliğın birim zamanda görölme sıklığıdır. Tekrarlama süresi ise periyod olarak adlandırılır. Memelilerde en sık gözlenen ritimler yaklaşık 24 saatlik periyodlara sahip olan günüçi (sirkadiyan; circa = about/yaklaşık; dias = day/gün) ritimlerdir. Genlik (amplitude) bir biyolojik ritimde periyod içinde gözlenen en yüksek değeri en düşük değeri arasındaki farkın yarısıdır. Akrofaz ve batifaz, bir ritmik fonksiyonda genliği oluşturan parametrelerin yerleşim yerlerini gösteren zamanlama ifadeleri olup, en yüksek değeri ortaya çıkma zamanına akrofaz, en düşük değeri ortaya çıkma zamanına ise batifaz adı verilmektedir. Bazal ortalama (mesor) ise ritmik değeriimin

belirlediği ortalama değerdir. Eğer gözlemler eşit aralıklarla yapılmışsa aritmetik ortalamaya eşittir.⁹ Biyolojik ritimleri karakterize eden bu özellikler çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilirler. Örneğin; hipertansif kişilerde sistolik ve diastolik kan basıncında gözlenen g ni i ritimlerin hem genliği hem de bazal ortalaması normal kişilere nazaran yüksektir.¹⁰

Biyolojik ritimlerden dolayı organizmanın farklı zamanlarda farklı fonksiyonel durumlarda bulunması sağlık ve hastalıklarla ilgili homeostatik kavramlara bakışımızı de i tirmektedir. Klasik homeostatik teoriye göre hastalıklara ilişkin tanıs al faktörlerde veya organizmanın ilaca yanıtında herhangi bir zaman bağımlılığı söz konusu değildir. Oysa, günümüzde çoğu sistemik hastalığın semptomlarının veya sonuçlarının zamansal bir düzene uydukları bilinmektedir. Organizmanın zaman içinde farklı fonksiyonel durumlarda bulunuyor olması uygulama zamanına bağlı olarak ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini farklıla tırabilmektedir. Örneğin, miyokard infarkt s ¹¹ veya bronşiyal astım n betleri¹² sabahın erken saatlerinde daha sık olarak gözlenmektedir. Benzer şekilde, tanı için kullanılan biyokimyasal, endokrin ve hematolojik parametrelerde örnekleme zamanına ba lı farklar bulunabilir. Örneğin, insülin sekresyonunu değerlendirmek için kullanılan Oral Glukoz Tolerans Testi'nin sonuçları, barsaklardan glukoz absorpsiyonundaki zaman bağımlılığı ve insülin salıverilmesine ilişkin ritimlerden dolayı, testin yapılı  zamanına göre farklılık gösterir. Dokuz saat açlık sonrası öğleden sonra saat 15:00'de yapılan uygulamada oluşan kan glukoz konsantrasyonu, aynı kişilerde aynı süre açlık sonrası yapılan sabah uygulamasına göre çok daha yüksektir.¹³

İlaçların uygulama zamanına göre farmakokinetik özelliklerinin farklılaşmasına örnek olarak sabah saatlerinde alınan indometazinin biyoyararlanımının ak am saatlerinde alınmasına nazaran daha fazla olmasını verebiliriz.¹⁴ Organizmanın ilaçlara duyarlılığı da ilaç

uygulama zamanına bağılı olarak farklılaşabilmektedir ve bu durum ulaşılan ilaç konsantrasyonlarından bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Örneğin, propranolol biyoyararlanımı sabah saatlerinde alındığında en yüksek düzeylerde iken, kalp hızı üzerindeki en güçlü etki biyoyararlanımın en düşük olduğu gece saat 02:00 uygulamasında gerçekleşmektedir.¹⁵ İlaç-ilaç etkileşmelerinde de ilaçların organizmada karşılaşma zamanlamasına bağılı olarak farklılıklar görülebildiği bilinmektedir.^{1, 3, 16-18}

2.2. İlaç-ilaç Etkileşmeleri

Bir ilacın etkisinin beraber alınan diğer bir ilaç tarafından kalitatif ve/veya kantitatif olarak değiştirilmesine “ilaç-ilaç etkileşmesi” denilmektedir. Etkileşme için, iki ilacın, genellikle birlikte alınması ve vücutta aynı zamanda bulunması gerekir. Etkileşme, iki ilaç birlikte alındıkları zaman daha yararlı oldukları için bazen istenerek oluşturulur. Çoğu zaman da istenmeyen ve bazen de öngörülmeyen bir şekilde ortaya çıkar. Bir ilaç diğerinin farmakokinetik özelliklerini (absorpsiyon, dağılım, metabolizma veya itrahını) değiştirmek suretiyle onun plazmadaki ve dolayısıyla etki yerindeki konsantrasyonunu değiştiriyorsa, bu tür etkileşmelere farmakokinetik etkileşme denir. İlacın bazı özellikleri (terapötik indeksinin küçük oluşu, doz-cevap eğrisinin dik oluşu gibi) ve hastanın özellikleri (yaşlılık, ağır veya stabil olmayan hastalık ve ağır karaciğer veya böbrek yetmezliği gibi), farmakokinetik etkileşmelerin klinik önemini artırır.¹⁹ Plazma ve etki yerindeki ilaç düzeyinde değişme olmaksızın, etki yerinde -çoğu zaman reseptör düzeyinde- zıt veya aynı yönde etki yapma sonucu, bir ilacın diğerinin etkisini azaltmasına veya arttırmasına ise farmakodinamik etkileşme denir.²⁰

2.3. Ağrı

Ağrı, Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği'nin Sınıflandırma Komitesi (The International Association for the Study of Pain-Taxonomy Community; IASP-TK) tarafından “gerçek veya potansiyel doku harabiyetine eşlik eden, istenmeyen, insanların geçmişte edindikleri öznel, ilkel korunma deneyimleri ile ilgisi olan, rahatsız edici duygusal ve duyuşsal bir durum” olarak tanımlanmaktadır.²¹ Ağrının iki ana komponentten oluşan kompleks bir algılama ve yanıtlama deneyimi olduğu düşünülmektedir. Bunlardan birincisi duyuşsal komponent olup; periferdeki ağrı reseptörlerini ve santral sinir sistemine giden anatomik duyuşsal yolları, uyarının burada algılanmasını, önceki deneyimlerle beraber biçimlendirilmesini içerir. Diğer ise, ağrıya karşı oluşan psişik (anksiyete ve korku gibi) ve periferik otonomik reaksiyonlardan ibaret olan affektif komponenttir.²²

Ağrıyı nicelemek için ideal bir yöntem yoktur. Literatür incelendiğinde, laboratuvar koşullarında deneysel ağrı oluşturmak için geleneksel olarak kimyasal, elektriksel, termal ve mekanik uyaranlar kullanılmış olduğu görülmektedir. Bu çalışmalarda sıklıkla kullanılması ve anlaşılması kolay olan ağrı eşiği ve ağrı toleransı üzerine odaklanılmıştır.²³ İnsanlarda, ağrı değerlendirmeleri ya deneklerin davranışlarının ölçülmesiyle ya da hissettiklerini subjektif olarak bildirebilecek araçlar kullanılmasıyla yapılmaktadır.²⁴ İnsan denekli araştırmalarda sıklıkla klinik ağrıların çok boyutlu yapısını değerlendirmek üzere geliştirilmiş McGill Ağrı Anketi²⁵ veya sadece subjektif olarak ağrı şiddetini ifade eden analog skalalar kullanılmaktadır.

2.4. Ağrı Kronobiyojisi ve Kronofarmakolojisi

2.4.1. Ağrı Kronobiyojisi

Diğer birçok yaşamsal olayda olduğu gibi fizyolojik fonksiyonlara yön veren biyolojik ritimler organizmanın ağrı ile sonuçlanan uyarıları algılamasını ve bu uyarılara verilen yanıtları etkileyebilirler. Ağrı şiddeti, yanıt ve zamanlamalar açısından aralarında tam bir görüş birliği bulunmamakla beraber, deney hayvanlarında çeşitli deneysel ağrı modelleri kullanılarak yapılan incelemelerde sabit şiddetteki bir ağrı verici uyarana verilen yanıtların uyarı zamanlamasına göre farklılık gösterebildiğini bildiren çok sayıda araştırma vardır.^{1-3, 47, 119, 120} İnsanlarda da benzer şekilde, gerek çeşitli ağrılı klinik durumlarda gerekse deneysel ağrı modellerinin kullanıldığı az sayıdaki klinik araştırmada, ağrı algılanması ve ağrıya yanıt açısından günüçi zamanlamanın önemli olduğu gösterilmiştir.^{12, 27, 31, 33, 35} Bu durumun kaçınılmaz sonucu olarak analjezik ilaçların etkinliğinde de uygulama zamanına bağlı önemli farklar olduğu saptanmıştır.⁷⁹⁻⁸¹ Ağrının kronobiyojisi ve kronofarmakolojisine ilişkin örnekler aşağıda özetlenmiştir.

2.4.1.1. İnsanlarda Ağrı ile Seyreden Klinik Durumlarda Ağrı-zaman ilişkileri

Romaroid artrit, osteoartrit, migren, diş ağrısı, safra koliği, postoperatif ağrı ve nöropatik tipteki ağrılı durumlarda günüçinde belirli zaman aralıklarında daha şiddetli ağrı duyumsandığı bildirilmiştir.^{12, 27-30, 32, 34}

Romatoid artrit semptomları (eklemlerde sertlik, ağrı ve hareket kısıtlılığı) genellikle günün ilk saatlerinde daha şiddetli olarak ortaya çıkar. Semptomlardaki bu zamansal yerleşimin antiinflamatuvar

mediyatör olan kortizol ve pro-inflamatuvar özellikleri bulunan melatonin konsantrasyonlarındaki g ni i ritimlerle uyumlu olduğuna dikkat çekilmiştir.^{26, 27} Semptomların şiddetli olduğu sabahın erken saatlerinde kortizol konsantrasyonu en düşük, melatonin konsantrasyonu ise en yüksek düzeylerindedir.

Osteoartrit ağrısının genellikle ak am saatlerinde daha şiddetli olduğu kabul edilmektedir. Örneğin, el eklemlerinde osteoartrit durumunda görsel analog skala ile değerlendirilen ağrının saat 16:00'da minimum düzeyde iken sonraki birkaç saat içinde en şiddetli konumuna ulaştığı bildirilmiştir.²⁸

Rigas ve arkadaşları, görsel analog skala kullanarak semptomatik safra kanalı ta ı nedeniyle kolesistektomi yapılacak hastaları kontrol grubu olarak kullandıkları renal koli i veya çeşitli nedenlere bağlı epizodik abdominal ağrısı olanlarla kar ıla tırmı tır. Bu çalışmada, kontrol gruplarında ağrının şiddetlenmesi veya ağrı nöbetlerinin ortaya çıkması açısından herhangi bir zamanlama bulunmadığı halde safra kesesi koli i ağrısının geceyarısı civarında günün diğer saatlerine nazaran çok daha şiddetli olduğu saptanmıştır.²⁹

Literatürde migren tipi ba a rısının zaman ba ımlılı ına ilişkin çok sayıda veri bulunmaktadır. Genellikle sabah saatlerinde fazla, geceyarısı civarında ise az sayıda (20:00 ile 04:00 arasında yok denecek kadar az) migren nöbeti oluştuğu bildirilmiştir.³⁰

Komplikasyonsuz bir gebelik sonrasında spontan doğum yapan nullipar kadınların görsel analog skala ile değerlendirilen doğum ağrılarının geceleyin gündüze nazaran daha şiddetli olduğu gösterilmiştir.³¹

Soğuk veya elektriksel uyarıyla oluşturulan dental ağrı eşiğinin öğleden sonra saat 15:00 ile 18:00 arasında en yüksek düzeyinde bulunduğu, ağrıya duyarlılığın ise geceyarısı civarındaki saatlerde arttığı saptanmıştır.^{32, 33}

Ağrı kliniğinde nöropatik ağrının genellikle geceleri daha şiddetli olduğu kabul edilir. Bu konuda yapılmış kontrollü klinik çalışmalar çok az sayıda olmakla beraber, diyabetik nöropati ve postherpetik nevralji durumlarında ağrı şiddetinin gün içinde giderek artarak geceleyin en yüksek düzeylerine ulaştığı bildirilmektedir.³⁴

Standardize edilmiş koşullarda implant cerrahisi ile yürütülen bir postoperatif ağrı değerlendirilmesinde ağrının sabah saatlerine nazaran akşam saatlerinde daha şiddetli duyumsandığı bildirilmiştir.³⁵

2.4.1.2. İnsanlarda Deneysel Ağrı Modellerinde Ağrı-zaman ilişkileri

Gönüllülerde yapılan bazı deneysel ağrı araştırmalarında ağrı duyarlılığının zaman boyutuna ilişkin tatmin edici bulgular elde edilememiştir³⁶⁻⁴⁰ Diğer taraftan, çeşitli araştırma grupları şiddeti kontrol edilebilen (standardize edilmiş) ağrı modelleriyle yürütülen gönüllü çalışmalarında anlamlı ağrı-zaman ilişkileri bulunduğunu bildirmişlerdir. İnsanlarda ağrı değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin niteliği ve deneysel çalışmalarda uygulanabilecek maksimum ağrı şiddetinin kısıtlı olması nispeten daha subjektif sonuçlara ulaşılmasına neden olmaktadır. Ayrıca, bu çalışmalarda seçilen ağrı verici uyarana göre ağrı duyarlılığının zamanlamasında farklılıklar bulunmaktadır.

Bu konudaki ilk veri 1912 yılında elektrik uyarısıyla oluşturulan deneysel ağrıya duyarlılığın gündüz saatlerinde daha yüksek

olduğunu bildiren Grabfield and Martin tarafından yayınlanmıştır(bakınız 41). Daha sonra Pöllmann, dentin stimülasyonu ile indüklenen diş ağrısı eşiğinin saat 15:00 ile 18:00 arasında en yüksek düzeylerde bulunduğunu ve aynı şiddetteki uyarıyla geceyarısı sıralarında daha fazla ağrı duyumsandığını bildirmiştir.⁴² Procacci ve arkadaşları da cilde uygulanan radyan ısıya en yüksek duyarlılığın sabah 06:30 sıralarında gözlemlendiğini bildirmişlerdir.⁴³

Ağrılı fleksiyon refleksinin kullanıldığı bir çalışmada ağrı duyumsanmasının saat 05:00 sıralarında en yüksek, 09:00 ile 13:00 arasında ise en düşük düzeyde olduğu saptanmıştır.⁴⁴ Buna karşın, Sandrini ve arkadaşları, aynı modeli kullanarak ağrının sabahın erken saatlerinde (06:00) az, geceyarısı sıralarında ise yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁴⁵ Burun mukozasına CO₂ uygulanarak yapılan bir ağrı modelinde ise ağrı şiddetinin akşam saatlerinde günün diğer zamanlarına göre çok daha fazla olduğu bildirilmiştir.⁴⁶

2.4.1.3. Deney Hayvanlarında Ağrı-zaman ilişkileri

İnsanlarda yapılan gözlemlere nazaran deney hayvanlarında çok daha iyi standardize edilmiş ve de çevre koşullarından soyutlanmış deney tasarımları ve uygulamaları yapılması olasıdır. Ancak, ağrının ya da nosiseptif sistemin etkinliğinin saptanmasında kullanılabilecek objektif bir ölçüt bulunmadığından termal, mekanik, elektriksel veya kimyasal uyarılara verilen ölçülebilir istemsiz, çoğunluğu refleks tarzda yanıtlar değerlendirme için kullanılır.

Daha çok kemirgenlerde yürütülen çalışmalarda ağrı duyarlılığının günüçi değişkenliğine ilişkin değerli ve birbiriyle uyumlu kanıtlar elde edilmiştir. Bu yanıtların zamanlamasının insan yanıtları ile karşılaştırılmasında aktivite-istirahat periyodlarının birbirinin tersi olduğuna

dikkat edilmelidir. Eşgüdüm sağlanması açısından bu deneylerde g ni i zamanlama genellikle “ışıklar açıldıktan sonra geçen zaman” (Hours After Lights On; HALO) şeklinde verilmektedir. Aşağıda bu duruma ilişkin sadece birkaç örnek verilmiştir.

Crockett ve arkadaşları, bu çalışmada da değerlendirme yöntemi olarak seçilen fare sıcak plaka testi ile, farelerde en uzun yanıt verme süresinin yani ağrı duyarlılığının en az olduğu dönemin aktivite periyodunun sonlarında gözlendiğini bildirmişlerdir.⁴⁷ Benzer şekilde, Bar-Or ve Brown, sıçan kuyruk çekme testi ile aynı ağrı zamanlamasını göstermişler ve en uzun yanıt sürelerinin aktivite periyodunun bitiminden iki saat önce gözlemlendiğini bildirmişlerdir.⁴⁸ Bazı araştırmalarda sıçan kuyruk çekme testi ile en fazla ağrı duyarlılığının aktivite periyodunun ortalarında yer aldığı ileri sürülmüşse de⁴⁹, sıcak plaka testi ile ağrı değerlendirmesinin yapıldığı birçok çalışmada aktivite periyodunda ağrı duyarlılığının daha az olduğu bildirilmektedir.^{1-4, 49, 50}

2.4.1.4 Ağrı Ritminin Altında Yatan Olası Mekanizmalar

Ağrı algılanmasındaki bu g ni i ritmisitenin mekanizmasında çeşitli endojen ritimlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlar arasında üzerinde en fazla çalışılanlar santral sinir sisteminde ağrı mekanizmalarında yer alan mediyatör veya reseptörlerin düzeyinde gözlenen zamansal organizasyonlardır. Mediyatör veya reseptörlere ait ritmik değişiklikler g ni inde ağrılı uyarana karşı daha düşük veya daha yüksek duyarlılıklar ortaya çıkmasına neden olabilirler.

Bir çok araştırmada sıçan beyinde opioid reseptörlerin dansitesinin geceleyin arttığı bildirilmiştir.⁵¹⁻⁵³ Ağrı yolaklarında yer alan önemli mediyatörlerden birisi olan P maddesi konsantrasyonlarının sıçan beyinin çeşitli bölgelerinde g ni i ritmisite gösterdiği bildirilmiştir.⁵⁴

Opioid reseptörler üzerinden etki gösteren endojen peptidlerin düzeylerinde g ni i değişiklikler bildirilmiştir. Bazı araştırıcılar, endojen opioid peptid düzeyleriyle nosiseptif duyarlılık arasında korelasyonlar da göstermişlerdir. Örneğin opioid peptidlerden dinorfin konsantrasyonlarının sıçan hipotalamusunda aktivite periyodu olan gece saatlerinde belirgin olarak yükseldiği, hipofizde ise azaldığı gösterilmiştir.⁵⁵ Kerdelhue ve arkadaşları, hipofizde ve bazı santral çekirdeklerde beta-endorfin düzeylerinin g ni i değişiklikler gösterdiğini saptamışlardır.⁵⁶

Bazı araştırıcılar opioid peptid düzeylerindeki g ni i değişikliklerle ağrılı uyarıya duyarlılık arasında korelasyonlar kurmuşlardır.⁵⁷ Hamra ve arkadaşları, atlarda plazma endorfin düzeylerinin g ni i değişim gösterdiğini ve ağrı değerlendirmesinde kullandıkları bazı refleks yanıtlarda endorfin düzeyleri ile uyumlu değişiklikler gözlemişlerdir.⁵⁸

Gönüllülerde yapılan kontrollü çalışmalarda ağrı ritmisitesinin mekanizmalarına ilişkin bazı ipuçları elde edilmiştir. Örneğin, sağlıklı gönüllülerden elde edilen plazma örneklerinde beta-endorfin düzeylerinin sabah erken saatlerde yüksek olduğu ve akşam saat 08:00 sıralarında en düşük düzeylerin ölçüldüğü bildirilmiştir.⁵⁹ Hindmarsh ve arkadaşları ise hem yetişkinlerde hem de yenidoğanlarda sabahleyin yüksek olduğunu bildirmişlerdir.⁶⁰

Son yıllarda opioid resept  ekspresyonunda bir zaman bağımlılığı bulunduğu bildirilmektedir.⁶¹ Bu durumda, endojen opioid aktiviteyi belirleyen endojen opioid peptid düzeyleri ile opioid resept  dansitesindeki ritmik değişikliklerin bazal ağrı duyarlılığında gözlenen g ni i ritimlere neden olabileceği söylenebilir.

2.4.1.5. Pineal Bez ve Melatoninin Ağrı Kronobiyolojisindeki Roller

Organizmada ritimlerin düzenleyicisi olduğu kabul edilen melatonin hormonun da ağrı ve analjeziye ilişkin ritmisitelerde rol oynadığı ileri sürölmektedir. İlk defa Lutsch ve Morris, aydınlık/karanlık döngüsünün tersine çevrilmesine bağılı olarak morfinin analjezik etkisinde gözlenen günüçi ritmin ışık periyoduna uyumlu olarak farklılaştığını göstermişlerdir.⁶² İnsanlarda ve bazı hayvanlarda pineal bezde opiyaterjik nöronlar bulunduğu bildirilmiştir.^{63, 64} Ayrıca, sığır pineal bezinde opiyaterjik reseptörler bulunduğu bildirilmiştir.⁶⁵ Pineal bezde geceleyin gözlenen melatonin düzeylerindeki artış μ -reseptor antagonisti olan nalokson tarafından inhibe edilmektedir.

Kırk sekiz saat sürekli aydınlık ortamda tutularak fonksiyonel pinealektomi uygulanan farelerin daha yüksek plazma beta-endorfin düzeylerine sahip oldukları ve sıcak plaka testine daha uzun sürelerde yanıt verdikleri bildirilmiştir.⁶⁶

Literatürde, çeşitli test sistemleri ile melatoninin opioidlere bağılı analjezik etkinliği inhibe veya potansiye ettiğine dair birbiriyle çelişen yayınlar vardır. Bu yayınlarda çoğunlukla ekzojen melatoninin analjezik etki oluşturduğu veya analjeziklerin etkisini potansiye ettiğı bildirilmektedir.⁶⁷⁻⁶⁹ Örneğin, Mantovani ve arkadaşları, intraperitoneal, intraserebroventriküler veya intraplanar olarak uygulanan melatoninin glutamat veya kapsaisin ile oluşturulan nosisepsiyonu inhibe ettiğini bildirmişlerdir.⁷⁰ Diğer taraftan, Takahashi ve arkadaşları⁷² ile Perissin ve arkadaşları⁷¹ melatoninin hiperaljezik etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Karakteristik bir baş ağrısı ile seyreden bir klinik durum olan migren ağrısı ile melatonin arasında ilginç ilişkiler bildirilmiştir. Buna göre;

migrenlilerde gece plazma melatonin düzeyleri kontrollere nazaran daha düşüktür.⁷³ Benzer şekilde menstrüel dönemde migrenden şikayet eden kadınlarda gece plazma melatonin düzeyleri kontrollere nazaran daha düşüktür.⁷⁴ Migren nöbetlerinin tedavisinde melatonin ile yararlı sonuçlar alınabildiği bildirilmiştir. Migrenli hastalar melatonin sekresyonunu baskılayan ışık uyarısına daha fazla duyarlıdır.⁷⁵

2.4.2. Analjezik ve Anestezik İlaçların Kronofarmakolojisi

Biyolojik ritimlerden dolayı organizmanın ilaca davranışı ilaç uygulama zamanına göre değişiklik gösterebilir. Buna göre ilaçların uygulama zamanına bağlı olarak farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri değişebileceği gibi, birden çok sayıda ilacın beraber kullanılması durumunda öngörülebilenin dışında gerçekleşen ilaç etkileşimleri de ortaya çıkabilir. Aşağıda bu konuya ilişkin bazı örnekler verilmiştir.

2.4.2.1. Analjezik ve Anestezik İlaçların Kronofarmakokinetik Özellikleri

Çok sayıda ilacın günün değişik saatlerinde uygulanması sonucu oluşan kan konsantrasyonu-zaman profillerine dayanılarak uygulama zamanının farmakokinetik özellikler açısından önemli olduğu söylenebilir. Örneğin, lidokain sıçanlara sabah uygulandığında akşama nazaran %30 daha yüksek doruk konsantrasyon oluşmaktadır. Benzer şekilde, sıçanlarda bupivakain'in sabah günün dört değişik saatinde uygulanması ile oluşan konsantrasyon profilleri karşılaştırıldığında, saat 22:00 uygulaması ile yaklaşık %40 daha yüksek doruk konsantrasyon ve eğri altında kalan alan olduğu gösterilmiştir.⁷⁶ Birer hafta arayla günün 5 değişik zamanında indometazin uygulanan bir gönüllü grubunda saat 07:00 ve 11:00 uygulamalarında indometazinin diğer uygulama

zamanlarına nazaran daha hızlı ve daha fazla absorbe edildiği saptanmıştır.¹⁴

Gourlay ve arkadaşları, saat 18:00'de uygulanan morfinin 10:00 uygulamasına nazaran daha yüksek doruk konsantrasyona ulaştığını ve daha büyük bir eğri altında kalan alana sahip olduğunu bildirmişlerdir.⁷⁷

Orak hücreli anemi hastalarında meperidinin total klerensinin gündüze nazaran geceleyin yaklaşık %70 daha fazla olduğu saptanmıştır ve hastaların geceleyin daha yüksek meperidin dozlarına gereksinim duyacakları ileri sürülmüştür.⁷⁸

2.4.2.2. Analjezik ve Anestezik İlaçların Kronofarmakodinamik Özellikleri

Analjezik ve anestezik ilaçların uygulanma zamanlarına bağlı olarak etkinliklerinin farklılaşmasını konu alan çok sayıda yayın bulunmaktadır. Bu araştırmalarda insanlarda ve deney hayvanlarında başta morfin olmak üzere çeşitli ilaçların etki şiddeti, etki süresi ve yan etkilerinin zamansal değişimleri incelenmiştir.

Deney hayvanlarında bazal ağrı duyarlılığının istirahat döneminde düşük, aktivite döneminde ise yüksek olduğu bilinmektedir. Buna paralel olarak, kemirgenlerin aktivite periyodu sırasında morfinin analjezik etkisine daha duyarlı oldukları saptanmıştır. Morris ve Lutsch, ve Bornschein ve arkadaşları farelerde sıcak plaka testi ile morfinin maksimum etkisinin 15 HALO'da gözlemlendiğini bildirmişlerdir.^{79, 80} Gazi Tıp Farmakoloji laboratuvarında yapılan çalışmalarda ise farelerde sıcak plaka testi ile morfinin en yüksek analjezik etkiyi 13-17 HALO'da gösterdiği bildirilmiştir.¹⁻⁴

Sosyal rutinlerin ritimler açısından baskın senkronizer olduğu insanlarda ise hasta kontrollü analjezi modelinde morfinin analjezik etkisinin gece yarısından sonraki saatlerde en yüksek düzeyine ulaştığı gösterilmiştir.⁸¹ Sağlıklı gönüllülerde elektrikli bir pulpa testiyle sağlanan standard bir ağrı modelinde artikain ve adrenalın kombinasyonunun etkinliğinin uygulama zamanına bağlı olarak değiştiği ve saat 14:00'deki uygulamanın diğer uygulama zamanlarına göre çok daha fazla etkili olduğu gözlenmiştir.³³ Cilt ve dental anestezi için kullanılan lidokain akşamüstü saatlerde uygulandığında daha uzun etki süresine sahiptir.⁸² Dihidrokodein ve tramadolün en güçlü analjezik etkisi akşam uygulamalarında gözlenmektedir.⁴⁶

Hasta kontrollü pompalar kullanılarak ve pompa tetikleme sayısının günüçi dağılımına bakarak postoperatif dönemde morfin gereksiniminin sabah 09:00 sıralarında en yüksek düzeyine ulaştığı bildirilmiştir.⁸¹

2.4.3. Morfin ile İlaçların Etkileşmelerinde Zaman Bağımlılığı

Literatürde uygulama zamanına bağlı olarak analjezik ilaçların etkileşmelerine ilişkin fazla yayın bulunmamaktadır. Farelerde kaptopril, verapamil, diltiazem, nikardipin, lityum, kafein ve valproik asit gibi çeşitli ilaçların morfinden 15-60 dakika önce uygulanmasıyla morfin etkisini nasıl değiştirdikleri sıcak plaka testi ile değerlendirilmiştir. Mekanizmaları tam olarak anlaşılamamakla beraber bu maddeler günün değişik saatlerinde morfinin analjezik etkisini potansiye etmişlerdir. Agmatin gibi bazı biyoaktif maddeler ise istirahat periyodunun ortalarında morfinin etkisini azaltmıştır.^{1-4, 18, 83, 84}

2.5. Opiyatlar ve Morfin

Opioid terimi; spesifik opioid reseptörlerine bağlanarak agonist etkiler gösteren ilaçları tanımlamak için kullanılır. 1976'da opioid reseptörlerin çeşitli tiplerinin olduğu ileri sürülmüştür, bunlardan μ -OP3, δ -OP1, κ -OP2 reseptörlerin opioid tip olduğu kabul edilmiştir. Opioid reseptörleri serebral korteks, hipotalamus, talamus, orta beyin, ekstrapiramidal alan, substansia jelatinoza ve sempatik pregangliyonik sinirler gibi ağrı ile ilgili birçok bölgede bulunmaktadır. Bu bölgelerin ortak özelliği ağrı duyusunu taşıyan C liflerinden zengin olmalarıdır. Tüm opioid reseptörlerinin % 50-60 kadarı μ reseptörleridir. δ reseptörleri ikinci sıklıkta bulunurlar. Morfin bilinen tüm reseptörler üzerinde agonist etki yapmakla beraber en güçlü μ ve κ reseptörleri üzerinde agonistik etki yapar. Opioid antagonisti olan nalokson ise tüm reseptörleri bloke eder, naloksonun etkisi reseptörün tipine göre farklı derecelerde gerçekleşir.⁸⁵

Morfin gastrointestinal kanaldan, nazal mukozadan ve akciğerlerden kolayca emilir. %30-40 kadar plazma proteinlerine bağlanır. Kan-beyin engelini aşamadığından beyne geçişi azdır. Morfin %80 oranında karaciğerde biyotransformasyona uğrar. İntravenöz uygulamada dağılım ve biyotransformasyon daha hızlı olur. Eliminasyon yarı ömrü 2 - 4 saat kadardır. İnsanda, morfinin büyük kısmı ilk 24 saat içinde idrarla ve metabolitleri halinde atılmaktadır.⁸⁶

Morfinin hücresel düzeydeki etkisi adenilat siklaz inhibisyonu ile hücre içi kalsiyum düzeyinin azalması ve potasyumun düzeyinin artması sonucu nöron membranında hiperpolarizasyon oluşmasıdır.⁸⁷

Morfinin en önemli farmakolojik etkisi analjezidir. Anksiyeteyi engeller, sedasyon ve bazen öfori yapabilir. Düşük dozlarda bile cerrahi strese karşı hipofiz-adrenal yanıtı bloke eder ve adrenokortikotropik

hormon saliverilmesini inhibe eder. Plazma laktat, pirüvat, kortizol ve büyüme hormon seviyesinin artmasını önler. Etkisine karşı hızlı tolerans gelişir. Devamlı kullanım esnasında aniden kesilmesi yoksunluk sendromuna neden olur. Klinikte başlıca kullanım yeri, inflamatuvar niteliği olmayan ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara yeterli yanıt vermeyen şiddetli ağrıların tedavisidir. Doku zedelenmesine ve koliklere bağlı akut ağrılarda, terminal kanser olguları gibi kronik ağrılarda, obstetrik analjezide, akut miyokard infarktüsünde, preanestezi medikasyonda, dengeli anestezi, nörolept anestezi ve nörolept analjezide, akut sol kalp yetmezliğinde, diyarede, şiddetli öksürükte ve epidural analjezi için de kullanılabilir.⁸⁶

2.6. Finasterid

Finasterid, testosteronu dihidrotestosterona dönüştüren 5 α -redüktazın iki izoenziminden biri olan tip-2 enzimini inhibe etmektedir.⁸⁷ Böylece serum ve doku DHT konsantrasyonlarında azalmaya neden olmaktadır. Finasterid, klinikte prostat kanseri, BPH ve androgenetik alopesi tedavisinde kullanılmaktadır.⁸⁸

Oral yoldan 1 mg finasterid tablet şeklinde uygulandığında ilaç hızlı absorbe olmakta ve doruk serum konsantrasyonuna (4.9 - 13.7 ng/mL) 1 - 2 saat içinde ulaşılmaktadır. Bu dozda 24 saat içinde serum DHT konsantrasyonunda % 65 düzeyinde bir azalma gerçekleşmektedir.⁸⁹ Testosteron ve östradiyol düzeylerinde ise ortalama % 15 oranında bir artış gözlenmektedir. Bu artışa rağmen, bu iki hormonun serum değerlerinin fizyolojik sınırlarda kaldığı kabul edilmektedir.⁹⁰ Finasterid kan beyin engelini geçebilir.⁹¹ Esas olarak sitokrom P450 3A4 tarafından karaciğerde metabolize edilir.⁹¹

2.7. Androjenler ve Testosteron

Testosteron, androstenedion, DHT ve dehidroepiandrosteron (DHEA) gibi erkek cinsiyet hormonlarını içeren hormon grubuna androjenler adı verilir. Androjenler esas olarak kolesterolden sentezlenirler.⁹² En etkili androjen, hedef dokularda NADPH⁺ bağımlı bir enzim olan 5 α -redüktaz aracılığıyla testosterondan sentezlenen DHT'dir.⁹³ Bu dönüşüm, enzim aktivitesi fazla olan deri ve prostat gibi organlarda daha fazla olur. Bunun sonucu testosteronun % 4'ü DHT'ye dönüşür.^{94, 95}

Testosteron, testisin leydig (interstisyel) hücrelerinde ve böbrek üstü bezlerinde sentezlenir. Spermatogenezde ve vücudun tüylenmesi, sakal çıkması, sesin kalınlaşması, libido, penisin büyümesi gibi erkeğe özgü olan sekonder seks karakterlerinin gelişmesinde rol oynar. Kadınlarda ise adrenal bezlerden ve overlerden salgılanır ve erkeklere göre 3-4 kat daha düşük düzeylerde dir.⁹³ Diğer steroid hormonlar gibi, androjenler de sitoplazmik reseptörler aracılığıyla etkilerini oluştururlar. Hormon-reseptör kompleksi hücre çekirdeğine girerek bazı genlerin ekspresyonunu düzenler. Testosteron düzeyleri hem günüci hem de mevsimsel değişim gösterir.⁹⁶

2.8. Gonadal Steroid Hormonlar, Ağrı ve Analjezi

Ağrıya ve analjeziye duyarlılıkta östradiyol ve testosteron gibi gonadal steroid hormonların rolü olduğu bildirilmiştir. Hem insanlarda hem de hayvanlarda SSS morfoloji ve fonksiyonlarındaki cinsiyet farklılıkları hakkındaki bilgiler gün geçtikçe daha da detaylandırılmaktadır.^{97, 98} Ağrı ve analjezideki cinsiyet farklılıkları, genler ve reproduktif hormonlardan, sosyokültürel ve çevresel faktörler gibi bir çok olaydan etkilenebilir. Premenstrüel migren gibi ağrının bazı tiplerinin ortaya çıkış şeklinin reproduktif fonksiyonlarla ilişkili olması, gonadal steroid hormonların

belirgin bir şekilde ağrıyı etkilediğini düşündürmektedir.⁹⁹ Reprodüktif fizyoloji ve davranışlardaki rolü iyi bilinen gonadal hormonların; ağrılı kronik sendromların yaygın semptomlarının görüldüğü kemikler, kaslar ve nöronlar gibi yapılarda da etkileri bulunmaktadır.¹⁰⁰

Aloisi ve arkadaşları, erkeklere östrojen vererek dişi modeli ağrı oluşup oluşmadığını (nosiseptif uyarana daha yüksek davranışsal yanıt) ve androjenlerin tekrarlayan nosiseptif uyarana karşı davranışsal, hormonal ve nöronal yanıtlara etkisini incelenmiştir. İki gün santral östradiyol uygulaması supraspinal ağrı yanıtını arttırmıştır.¹⁰¹ Bu artışın naloksonla tamamen geri dönmesi opioid sistemin olaya katılımını göstermektedir. Bazı çalışmalarda, hipotalamusun arkuat çekirdeğinde β -endorfinerjik nöronlarla ilişkili yüksek yoğunlukta östrojen reseptörler saptanmıştır.¹⁰² Östradiyol tedavisinin dişi sıçanlarda talamus ve hipokampusteki μ -reseptör bağlayıcı bölgelerin sayısını arttırdığı gösterilmiştir.¹⁰³ Ayrıca, östrojenlerin bazı santral μ -opioid reseptör içeri alınımını arttırdığı ve bunun naltreksonla bloke edilebildiği de gösterilmiştir.¹⁰⁴ Gonadal hormonların, enkefalinlerin etkilerini düzenlediklerine ilişkin bulgular da vardır.^{105, 106}

Opioidlerle ağrı tedavisi aynı zamanda reprodüktif fonksiyonları da etkileyebilir. Örneğin, kanser dışında kronik ağrısı olup intratekal opioid tedavisi alan erkeklerde serum testosteronunda ve bununla ilişkili olarak da libidoda belirgin bir azalma gösterilmiştir.^{107, 108} Kadınlarda yapılan retrospektif bir çalışmada amenorenin intraspinal opioidlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁹

Literatürde hayvanlarda ve insanlarda yapılan deneylerde ağrıda olduğu gibi analjezide de cinsiyet farklılıklarının önemi olduğu bildirilmiştir. Örneğin, kemirgenlerde opioid analjezideki cinsiyet farklılıklarını araştıran bir çok çalışmada opioidlerin erkeklerde dişilere

oranla daha etkili olduğu bulunmuştur.^{110, 111} Cinsiyet farklılıkları aynı zamanda stres gibi çevresel uyaranlarla meydana gelen ağrıda ve opioid haricindeki ilaçlarla sağlanan analjezide de incelenmiştir.¹¹¹ Analjezideki cinsiyet farklılıklarının incelemeleri, gonadal steroid hormonların analjezik ilaçlara karşı olduğu kadar ağrı algılamasına yardımcı olan nörobiyolojik sistemlerle bağlantılı stres gibi çevresel uyaranlara karşı da duyarlılığı düzenlediğini göstermektedir.

Erkeklerin tipik olarak kadınlardan daha yüksek ağrı eşiğine sahip olduğu bir çok çalışmada bildirilmiştir. Erkeklerde testosteron gibi gonadal hormonlar bu etkiyi yaratabilir. Ağrının cinsiyete bağlı olarak algılanması ve modülasyonundaki değişikliklerin bildirildiği bir çalışmada opioid benzeri bir reseptörün (ORL 1) orfanin FQ (OFQ) ile aktivasyonu spinal antinosisepsiyonun cinsiyete spesifik modülasyonunu ortaya çıkarmıştır.¹¹² Rao ve arkadaşları, testosteronun morfinin analjezik etkisini belirgin şekilde azalttığını ve bu azalmanın ilginç olarak gonadektomi sonrasında da görüldüğünü bildirmişlerdir. Nalokson; gonadektomi yapılmış sıçanlarda ağrı eşiğini artırırken morfin ile oluşturulmuş analjeziyi ise antagonize edeceğine arttırmıştır.¹¹³ Morfin ve N-metil-D aspartat reseptör antagonisti dizosilpin (MK-801)'e karşı sıçanlarda, cinsiyete bağlı yanıt değişiklikleri gösterilmiştir.¹¹⁴ Morfinin erkek sıçanların kanında kortikosteroid bağlayıcı globulini (CBG) arttırdığı, fakat dişilerde aynı artışı yapamadığı bildirilmiştir. Cinsiyete bağlı bu dimorfizm, morfinin neden olduğu CBG upregülasyonunun androjen bağımlı olduğunu ve morfinin etkisi için testosteronun gerekli olduğunu düşündürmektedir.¹¹⁵ Morfin ve beta endorfinin adenalektomize hayvanlarda oluşturdukları farmakolojik etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, adenalektominin morfin metabolizmasında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.¹¹⁶

Bu çalışmanın amacı, ağrı algılanmasında ve analjezik etkinlikte zamansal organizasyonlar bulunmasından ve de opiyaterjik

sistem ile gonadal steroidler arasındaki fonksiyonel ilişkilerden yola çıkılarak bu sistemleri modifiye edebilen maddelerden morfin ile finasterid arasında uygulama/karşılaşma zamanına bağlı bir etkileşme olup olmadığının incelenmesidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

İlaç etkileri ve ilaç-ilaç etkileşimleri zaman bağımlı olarak inceleneceğinden deneylerde 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsü ile senkronize edilmiş 25-40 gram ağırlığında albino erkek fareler kullanılmıştır. Kafeslerdeki hayvan sayısı, çevre temizliği ve ortam ısısı gibi çevresel koşullar standardize edildikten sonra, fareler iki hafta süreyle sabit aydınlık/karanlık döngüsünde tutularak ritimler açısından senkronizasyon sağlanmıştır. Aydınlık periyodu, deney odasındaki ışıkların 12 saatte bir açılıp kapanmasını sağlayan otomatik bir zamanlayıcı kullanılarak 12 saat aydınlık/12 saat karanlık olacak şekilde ayarlanmıştır.

3.2. Sıcak Plaka Testi

Nosiseptif / antinoseptif etkinlik belirlenmesinde sıcak plaka testinden yararlanılmıştır. Bu amaçla, ısıtma devrelerini otomatik olarak açıp kapatan termostatlı bir devre aracılığıyla yüzey sıcaklığı $55 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'de sabit tutulan bir sıcak plaka aleti kullanılmıştır. Isıtılmış zemin üzerine yerleştirilen kenarları 30 cm olan üzeri açık cam bölme ile farelerin deney süresince sıcak plaka üzerinde tutulmaları ve kaçmalarını engellemek amacıyla kullanılmıştır. Farelerin sıcak plaka üzerine birer birer konulduktan sonraki ilk pençe yalama veya sıçrama yanıtlarının süresi ölçülerek reaksiyon süresi olarak tanımlanmıştır. Deney sonuçlarının standardizasyonu açısından 3 saniyeden daha kısa süreli yanıtlar "spontan yanıt" olarak değerlendirilmiş ve bu fareler hesaplamalara dahil edilmemişlerdir. Farelerde yanık hasarı oluşturmamak için maksimum yanıt süresi 45 saniye olarak kabul edilmiştir (cut-off time).¹¹⁷

3.3. Deney Düzeni

Deneyler, üçü aydınlık ve üçü karanlık periyodunda yer almak üzere, toplam altı değişik zamanda yapılmıştır. Seçilen deney saatleri 09:00, 13:00, 17:00, 21:00, 01:00 ve 05:00 şeklindedir. Literatürdeki yayınlarla ortak zaman dili kullanabilmek amacıyla deney zamanlaması HALO (ışıkların açılma zamanı "0" olarak kabul edilerek ışıklar açıldıktan sonra geçen süre; Hours After Lights-On) olarak ifade edilmiştir. Deney ortamı başlangıçta 08:00-20:00 saatleri arasında aydınlık ve 20:00-08:00 saatleri arasında karanlık olacak şekilde düzenlenmiştir. Bu dönemde 1, 5 ve 9 HALO grupları yapıldıktan sonra aydınlık/karanlık periyodu tersine çevrilmiş (08:00-20:00 arasında karanlık ve 20:00-08:00 arasında aydınlık) ve deney hayvanlarının yeni aydınlık/karanlık döngüsüne adapte olması için bir hafta beklendikten sonra 13, 17 ve 21 HALO grupları tamamlanmıştır. Böylece, araştırmacının gündüz mesai saatleri içinde çalışması sağlanmıştır. Doz ve süre belirlenmesinde kullanılan ön deneyler genellikle 7 HALO'da yapılmıştır. Farelerin muhafaza edildiği odanın sıcaklığı senkronizasyon periyodu ve deney süresince termostatik kontrollü bir ısıtıcı ile 22 ± 1 C°'de tutulmuştur. Aydınlık periyodunda ışık yoğunluğu ortalama 100 lux olup, karanlık periyodunda deneyler sırasında görmeyi kolaylaştırmak amacıyla 5W'lık kırmızı ışık kullanılmıştır. Mevsim değişikliklerinden etkilenmemek için tüm deneyler Haziran ve Temmuz aylarında yapılmıştır. Farelere, sıcak plaka deneyinin yapıldığı süreler dışında yiyecek ve su kısıtlaması uygulanmamıştır.

Fareler deneylerden önce rastgele gruplandırılmış ve tartılarak tek başlarına kalacakları bölmelere yerleştirilmişlerdir. Ağrı toleransını önlemek için aynı fare aradan bir hafta geçmeden yeniden kullanılmamıştır. Doz ve süre belirlenmesinde kullanılan ön deneyler 6-7, diğer deneyler ise 10-12 farelik gruplarda yapılmıştır.

3.4. Kullanılan İlaçlar

Deneylerde kullanılan morfin sülfat Galen İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.'den, finasterid ise Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.'den sağlanmıştır. Tüm enjeksiyonlar cilt altı yoldan yapılmış ve toplam enjeksiyon hacminin 10 ml/kg'dan fazla olmamasına dikkat edilmiştir. Morfin, her deney günü distile suyla seyreltilerek taze olarak kullanılmıştır.

3.5. Ön Deneyler

Öncelikle, günün değişik zamanlarındaki bazal ağrı duyarlılığı saptanmıştır. Bunun için günün altı farklı saatinde sıcak plaka testinden 30 dakika önce periton içine 10 ml/kg serum fizyolojik (SF) uygulanarak reaksiyon zamanı ölçülmüştür.

Literatürde farmakokinetik özelliklerinden dolayı sıcak plaka testinden 15-30 dakika önce morfin uygulandığı görülmüştür. Bu çalışmada süre olarak 30 dakikanın seçilmesinin nedeni bu laboratuvar da daha önce yapılan çalışmalarla benzerliği sürdürmektir. Sıcak plaka testi zamanlaması için 30 dakika kullanılarak morfin için submaksimal bir doz saptanmıştır. Sıcak plaka testi zamanlaması için 30 dakika kullanılarak morfin için submaksimal bir doz saptanmıştır. Bu tür etkileşme deneylerinde genellikle maksimum yanıtın %50'sinden daha düşük bir yanıtın hedef olarak alınması gerektiği için (burada maksimum yanıt "cut-off zamanı" olan 45 saniyedir) 7 HALO'da yapılan ön deneylerde sıcak plaka testine yanıt süresi ortalama 11.42 ± 2.27 saniye olan 10 mg/kg s.c. morfin dozunun yeterli olacağına karar verilmiştir.

Ayrıca 5 α -redüktaz inhibitörü olan finasterid için ön deneyler yapılmıştır. Finasterid, %80 ayçiçek yağı + %20 etil alkol karışımında

çözölmüştür. Literatürde değışik doz önerileri bulunduğundan, 7 HALO'da 1.5-50 mg/kg doz aralığında sıcak plaka testinden 60 dakika önce cilt altı enjeksiyonla uygulanan finasteride karşı reaksiyon süreleri ölçölerek finasterid dozu belirlenmiştir.

Finasteridin sıcak plaka testinden ne kadar önce uygulanacağını belirlemek için 7 HALO’da yapılan ön deneylerde finasterid 15 mg/kg dozdan s.c. enjekte edildi. Finasterid enjeksiyonlarını takiben sırasıyla 60 dk., 90 dk. ve 120 dk. sonra sıcak plaka testi uygulandı ve gerekli karşılaştırmalar yapılarak süre belirlendi.

3.6. Finasterid – Morfin Etkileşmesi

Daha önceden belirlenmiş olan dörder saat aralıklı deney saatlerinde (1, 5, 9, 13, 17 ve 21 HALO) sıcak plaka testi yapılacak şekilde enjeksiyon zamanlamaları ayarlanmış ve 10-12 fareden oluşan gruplarda farelere günün bu altı değişik saatinde sıcak plaka testinden 50 dakika önce her biri 5 ml/kg hacminde olacak şekilde 15 mg/kg finasterid ve 20 dakika sonrasında (yani sıcak plaka testinden 30 dakika öncesinde) 10 mg/kg morfin verilerek reaksiyon zamanları ölçülmüştür.

3.7. Data Analizi

Sonuçlar gününde 6 değişik zamanda elde edilen datanın yüzdesi cinsinden ortalama ve standart hata şeklinde ifade edilmiştir. Uygulama zamanlarındaki cevaplar arasında farklılık olup olmadığını araştırmak için grup içi varyansların homojen olup olmamasına göre tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post hoc Holm-Sidak metodu veya Kruskal Wallis varyans analizi ve post hoc Tukey testi uygulanmıştır.

Deneyler için seçilen zamanlarda gerek bazal ağrı duyarlılığında gerekse morfin etkisinde anlamlı farklılıklar bulunduğundan, finasterid ile morfin arasındaki etkileşme, benzer çalışmalarda sık kullanılan bir yaklaşım olan “maksimum olası etkinin yüzdesi; (%MOE)” şeklinde ifade edilmiştir. %MOE hesaplanmasında belirli bir zamandaki morfin yanıtlarının ortalaması kullanılmıştır. Kullanılan formül aşağıda verilmiştir.

Maksimum yanıt = 45 saniye (cut-off zamanı)

$$\%MOE = 100 \times \frac{\text{Test süresi} - \text{Morfin yanıtı}}{\text{Maksimum yanıt} - \text{Morfin yanıtı}}$$

Güniçinde 4 saatte bir olacak şekilde yapılan deneylerden bazılarının sonuçları “günlük ortalamadan farkın yüzdesi (Mesor’un yüzdesi)” şeklinde ifade edilmiştir. Bu yöntem, kronobiyoloji çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır ve ritimler açısından iyi bir görsel ifade sağlamaktadır. Zaman bağımlı organizasyonlar olmadığı takdirde bu ortalamadan farkların istatistik açıdan anlamlı olmaması gerekmektedir.

4. BULGULAR

4.1. Bazal Ağrı Duyarlılığında Zaman Bağımlılığı

Günün altı farklı saatinde (1, 5, 9, 13, 17 ve 21 HALO) sıcak plaka testinden 30 dakika önce periton içine 10 ml/kg serum fizyolojik (SF) uygulanarak ölçülen reaksiyon zamanları Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1. Günün altı değişik test zamanında bazal ağrı duyarlılığı

Test Zamanı	1 HALO	5 HALO	9 HALO	13 HALO	17 HALO	21 HALO
Yanıt süresi (saniye)	3.9 ± 0.2	4.8 ± 0.4	5.1 ± 0.3	4.8 ± 0.4	4.8 ± 0.3	5.1 ± 0.6

Sonuçlar saniye cinsinden ve Ortalama±Standard Hata şeklinde verilmiştir, (n=5).

HALO sıcak plaka testinin yapıldığı zamanları ifade etmektedir.

Deney yapılan altı uygulama zamanı arasında sıcak plaka testine yanıt süresi açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

Ayrıca finasterid çözücüsü olarak kullanılan %80 ayçiçek yağı+%20 etil alkol karışımının bu uygulama zamanlarında sıcak plaka yanıtlarını nasıl etkilediği incelenmiş ve herhangi bir etkisi bulunmadığı gözlenmiştir. Sonuçlar Tablo 2’de verilmektedir.

Tablo 2. Günün altı değişik zamanında finasterid çözücüsüne (%80 ayçiçek yağı + %20 etil alkol) verilen fare sıcak plaka testi yanıtları

Test Zamanı	1 HALO	5 HALO	9 HALO	13 HALO	17 HALO	21 HALO
Yanıt süresi (saniye)	4.7 ± 0.2	5.2 ± 0.3	4.4 ± 0.4	4.9 ± 0.5	4.8 ± 0.3	4.9 ± 0.5

Sonuçlar saniye cinsinden ve Ortalama±Standard Hata şeklinde verilmiştir (n=7).

HALO sıcak plaka testinin yapıldığı zamanları ifade etmektedir.

4.2. Finasterid Doz ve Süre

Literatürde finasterid ile morfin arasındaki etkileşmenin incelendiği tek çalışmada morfin i.p. yoldan 5 mg/kg dozda kullanılmıştır. Finasterid'in diğer etkilerinin incelendiği çalışmalarda ise değişik dozlar kullanılmıştır. Bu çalışmada kullanılacak finasterid dozuna karar vermek için, 7 HALO'da yapılacak sıcak plaka testinden 60 dakika önce cilt altı enjeksiyonla 1.5-50 mg/kg doz aralığında uygulanan finasteride karşı reaksiyon süreleri ölçülmüştür. Kullanılan doz aralığında elde edilen yanıtlar Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Finasterid doz seçimi için ön çalışma sonuçları

Doz (mg/kg)	Yanıt süresi (saniye)
1.5	4.36 ± 0.41
5	4.80 ± 0.42
15	4.84 ± 0.40
25	6.69 ± 0.72
50	5.17 ± 0.88

Sonuçlar saniye cinsinden ve Ortalama±Standard Hata şeklinde verilmiştir (n=5).

Bu dozlarda elde edilen reaksiyon süreleri ile 5 ve 9 HALO'daki serum fizyolojik yanıtları (sırasıyla 4.79 ± 0.41 ve 5.06 ± 0.31) arasında istatistiksel fark bulunmadığı için finasterid dozu 15 mg/kg olarak belirlenmiştir.

Finasteridin sıcak plaka testinden ne kadar önce uygulanacağını belirlemek için sıcak tabaka testi 7 HALO'da yapılacak şekilde 60 dk., 90 dk. ve 120 dk öncesinde 15 mg/kg dozda s.c. finasterid uygulanmıştır. Sonuçlar Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Sıcak plaka testinden önce finasterid (15 mg/kg) uygulanmasına bağlı yanıt süreleri

Süre (dakika)	Yanıt süresi (saniye)
60	5.9 ± 0.4
90	5.1 ± 0.2
120	5.1 ± 0.5

Sonuçlar saniye cinsinden ve Ortalama±Standard Hata şeklinde verilmiştir (n=5).

Farklı sürelerde uygulanan finasteride verilen sıcak plaka testi yanıtları ile 5 ve 9 HALO'daki serum fizyolojik yanıtları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadığından uygulama süresi olarak sıcak plaka testinden 50 dakika öncesi seçilmiştir.

4.3. Finasteridin Etkisinde Zaman Bağımlılığı

Literatürde sıçanlarda yapılan kuyruk çekme testinde finasteridin tek başına analjezik etki göstermediği şeklinde bir bilgi bulunmaktadır.¹¹⁸ Bu çalışmada, finasterid ile morfin arasında bir etkileşme olup olmadığını saptayabilmek için kendi laboratuvar koşullarımızda finasteridin tek başına zaman bağımlı olarak analjezik etki gösterip göstermediği araştırılmıştır. Bunun için 10'ar farelik gruplarda günün altı değişik zamanında (01, 05, 09, 13, 17, 21 saatlerinde) yapılacak sıcak plaka testinden 50 dakika önce olacak şekilde 15 mg/kg dozda s.c. uygulanan finasterid ile yanıt süreleri belirlenmiştir. Sonuçlar Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Günün altı değişik zamanında 15 mg/kg finasteride verilen sıcak plaka testi yanıtları

Test Zamanı	1 HALO	5 HALO	9 HALO	13 HALO	17 HALO	21 HALO
Yanıt süresi (saniye)	4.9 ± 0.3	5.0 ± 0.4	5.2 ± 0.4	5.2 ± 0.5	5.0 ± 0.4	4.9 ± 0.6

Sonuçlar saniye cinsinden ve Ortalama±Standard hata şeklinde verilmiştir (n=10).

HALO sıcak plaka testinin yapıldığı zamanları ifade etmektedir.

4.4. Morfinin Analjezik Etkisinde Zaman Bağımlılığı

Ön deneylerde belirlenen 10 mg/kg dozda morfinin günün altı farklı saatinde (1, 5, 9, 13, 17 ve 21 HALO) sıcak plaka testinden 30 dakika önce cilt altı enjeksiyonla uygulanması ile ölçülen reaksiyon zamanları Tablo 6'da verilmiştir.

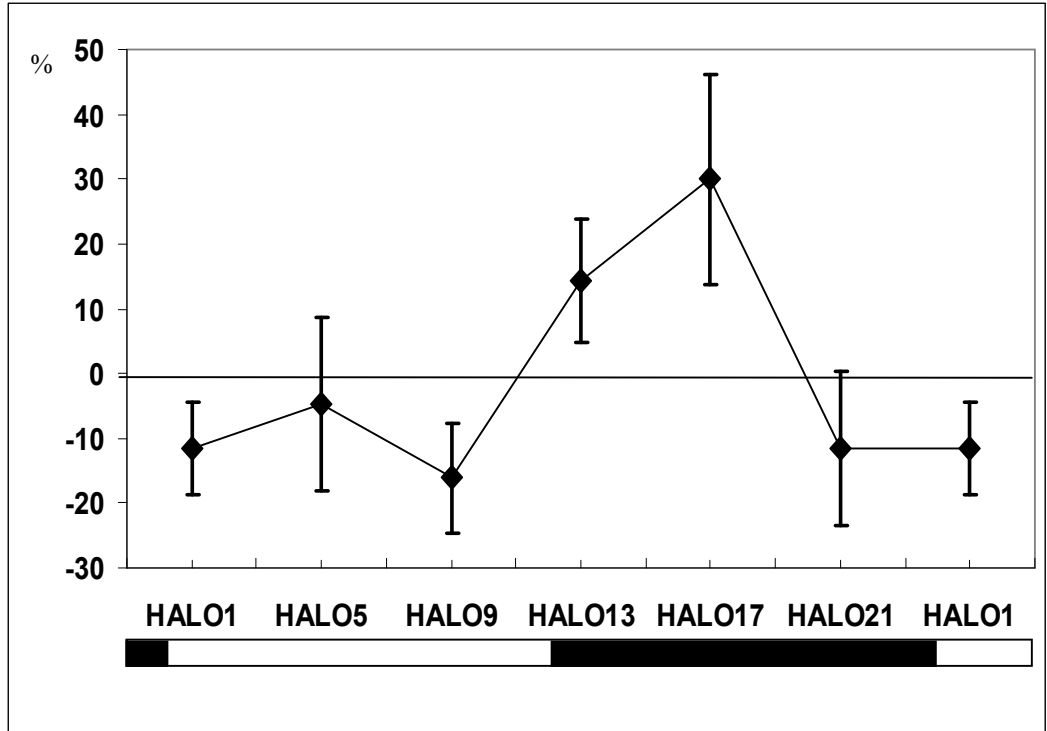
Tablo 6. Farelerde günün altı değişik saatinde uygulanan morfin ile elde edilen yanıt süreleri

Test Zamanı	1 HALO	5 HALO	9 HALO	13 HALO	17 HALO	21 HALO
Yanıt süresi (saniye)	9.9 ± 0.8	10.7 ± 1.5	9.4 ± 1.0	12.8 ± 1.1	14.6 ± 1.8	9.9 ± 1.3

Sonuçlar saniye cinsinden ve ortalama±standard hata şeklinde verilmiştir (n=12).

HALO sıcak plaka testinin yapıldığı zamanları ifade etmektedir.

Tek yönlü varyans analiziyle değerlendirildiğinde morfine verilen yanıtların uygulama yapılan saatlere göre anlamlı farklı olduğu görülmektedir ($F = 2.478$; $p = 0.041$). Güniçi değişikliği görsel olarak daha belirgin şekilde ifade etmek amacıyla sonuçları günlük ortalamadan yüzde fark şeklinde gösteren grafik Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Günün altı değişik zamanında uygulanan morfine verilen yanıtların günlük ortalamadan yüzde fark şeklinde grafiklenmesi. Sonuçlar yüzde şeklinde ve Ortalama $\pm$ Standard Hata şeklinde verilmiştir (n=10). Apsisteki siyah bar karanlık periyodunu ifade etmektedir. HALO sıcak plaka testinin yapıldığı zamanları ifade etmektedir.

4.5. Morfinin Analjezik Etkisinin Uygulama Zamanına Bağlı Olarak Finasterid Tarafından Etkilenmesi

Finasterid ile morfinin analjezik etkisi arasındaki zaman bağımlı etkileşme olup olmadığını saptamak için günün altı değişik saatinde yapılacak sıcak tabaka testlerinden 50 dakika önce ön deneylerde kararlaştırılan dozda (15 mg/kg) s.c. finasterid uygulanmış, ardından 20 dakika sonra (sıcak plaka testinden 30 dakika önce) 10 mg/kg s.c. morfin verilmiş ve reaksiyon zamanları saptanmıştır. Sonuçlar Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Farelerde günün altı değişik saatinde morfin (10 mg/kg, s.c.) yanıtlarına finasteridin (15 mg/kg) etkisi

Test Zamanı	1 HALO	5 HALO	9 HALO	13 HALO	17 HALO	21 HALO
Yanıt süresi (saniye)	11.8 ± 0.9	13.9 ± 3.1	14.2 ± 2.9	24.9 ± 3.7	21.0 ± 3.5	20.7 ± 3.6

Sonuçlar saniye cinsinden ve Ortalama±Standard Hata şeklinde verilmiştir (n=12).

HALO sıcak plaka testinin yapıldığı zamanları ifade etmektedir.

Bütün test zamanlarında tek başına uygulanan morfin'e nazaran daha uzun reaksiyon süreleri ölçülmüştür. Bu altı değişik zaman arasında tek yönlü varyans analizi ile anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur (F= 2.763; p= 0.025).

Yanıtlar aktivite ve istirahat periyodları şeklinde iki grup olarak karşılaştırıldığında (istirahat periyodunda 13.28 ± 1.42 ve aktivite periyodunda 22.20 ± 2.05) finasteridin morfin yanıtlarına etkisinin aktivite periyodunda istirahat periyoduna nazaran çok daha belirgin olduğu görülmüştür (Student t test, t = 3.577, p = 0.001).

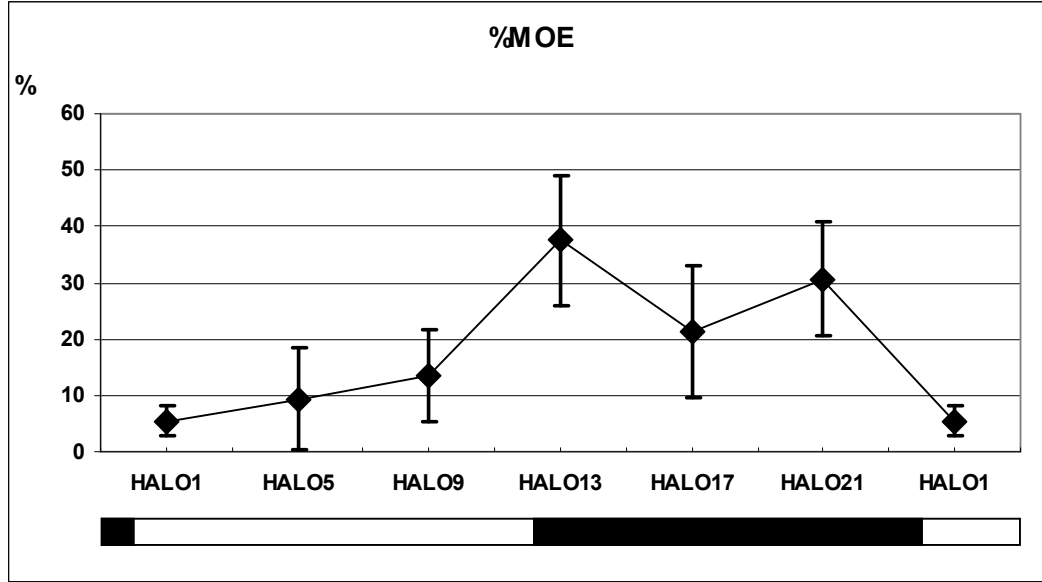
Kombinasyona verilen yanıtlar aynı deney zamanlarındaki tek başına morfin yanıtlarıyla birebir karşılaştırıldığında (Student t testi) finasteridin morfine verilen yanıtlar üzerindeki etkisinin 1, 5, 9 ve 17 HALO'da istatistik açıdan anlamlı olmadığı (sırasıyla t=1,542 p=0,137; t=0.925 p=0.365; t=1.568 p=0.131 ve t=1.630 p= 0.117) ancak, farelerin aktivite periyodunda yer alan 13 ve 21 HALO'da anlamlı fark bulunduğu anlaşılmıştır (sırasıyla t=3.130 p<0.005 ve t=2.826 p<0.01).

Etkileşme sonuçlarının, “maksimum olası etkinin yüzdesi” (%MOE) şeklinde ifadesi Tablo 8 ve Şekil 2'de verilmiştir.

Tablo 8. Finasteridin morfin yanıtlarına etkisi (%MOE)

Test Zamanı	1 HALO	5 HALO	9 HALO	13 HALO	17 HALO	21 HALO
%MPE	5.4±2.7	9.3±9.1	13.4±8.1	37.6±11.5	21.3±11.6	30.±10.2

Sonuçlar %MOE cinsinden ve Ortalama $\pm$ Standard Hata şeklinde verilmiştir (n=12). HALO sıcak plaka testinin yapıldığı zamanları ifade etmektedir.



Şekil 2. Finasterid ile morfin arasındaki etkileşmenin % MOE (maksimum olası etkinin yüzdesi) Apsisteki siyah bar karanlık periyodunu ifade etmektedir.

HALO sıcak plaka testinin yapıldığı zamanları ifade etmektedir.

5. TARTIŞMA

Organizmada birçok fonksiyonda biyolojik ritimlerin varlığı gösterilmiştir, dolayısıyla zaman bağımlı bir düzenlemenin söz konusu olduğu bilinmektedir. Bu zaman organizasyonunun kaçınılmaz bir sonucu olarak organizma, günün değişik zamanlarında farklı fonksiyonel durumda bulunmakta ve aynı uyarana farklı yanıtlar verebilmektedir. Bu fonksiyonel farklılığın, organizmada karşılaşılan ilaçlar arasındaki etkileşmelere de yansması ve zamana bağlı olarak ilaç-ilaç etkileşmelerinin farklılık göstermesi beklenebilir. Son yıllarda, çeşitli ilaçlar ile morfinin analjezik etkisinin zaman bağımlı olarak nasıl farklılaştığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.^{2, 3, 16} Bu çalışmada, testosteronun ağrı algılanmasında ve ağrıya yanıtta rol oynadığını düşündüren çalışmalardan yola çıkarak, testosteronu dihidrotestosterona dönüştüren 5 α -redüktaz enziminin inhibitörü finasterid ile morfin analjezisi arasında benzer bir etkileşmenin olup olmadığı incelendiğinde, finasteridin günün bazı saatlerinde morfin analjezisini spesifik olarak potansiye ettiğini göstermektedir.

Bazı hastalıkların ağrı semptomlarının zamansal bir organizasyon gösterdiği bilinmektedir.¹² Gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında deneysel olarak oluşturulan ağrı için de aktivite/istirahat periyodlarıyla uyumlu zamansal organizasyonlar saptanmıştır ve çeşitli endojen ritimlerin buna neden olduğu düşünülmektedir. Örneğin, opioid reseptör dansitesinin ve P maddesi konsantrasyonlarının sıçan beyinde günüçi ritmisite gösterdiği bildirilmiştir.^{51, 54} Ayrıca endojen opioid peptidlerin düzeylerinde de günüçi değişiklikler bildirilmiştir.⁵⁵ Endojen opioid peptidler gibi ilgili mediyatörlerin ve bunların reseptörlerinin düzeylerinde gözlenen zaman bağımlı değişiklikler ağırlı uyarının algılanmasında ve buna karşı verilen yanıtta da ritmik değişikliklerin oluşmasına katkıda bulunabilirler.

Literatürde bazal ağrı duyarlılığının günüçi ritim gösterdiğine ilişkin çok sayıda yayın bulunmaktadır.^{47, 119, 120} Ayrıca bu laboratuvar da daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda da bazal ağrı duyarlılığının günüçi ritim gösterdiği bildirilmiştir.¹⁻³ Ancak, bu çalışmada günün altı değişik saatinde sıcak plaka testinden 30 dakika önce SF uygulayarak yapılan kontrol grubu deneylerinde bazal ağrı duyarlılığına ait günüçi ritim bulunamamıştır. Bu durum deney hayvanlarının elde edildiği kaynağın daha önceki deneylerdekinden farklı olmasına bağlı olabilir.

Bulgularımız farelerde morfinin analjezik etkisinin günüçi ritim sergilediğini göstermektedir. Morfin, farelerin aktivite dönemi olan karanlık periyodunda istirahat periyoduna nazaran belirgin olarak daha güçlü etki göstermektedir. Özellikle 13 ve 17 HALO'da morfinin etkisi diğer saatlere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, literatürdeki birçok çalışma ile paralellik göstermektedir.^{1, 3, 16-18, 119, 120}

Morfinin analjezik etkisinde gözlenen bu günüçi davranış uygulanma zamanına bağlı olarak değişebilen farmakokinetik özelliklerden de kaynaklanabilir. Gourlay ve arkadaşları, saat 18:00'de uygulanan morfinin saat 10:00'a nazaran daha yüksek doruk konsantrasyona ulaştığını bildirmişlerdir.⁷⁷

Memelilerde testosteron ile opioidlerden özellikle morfin arasında karşılıklı etkileşimler bildirilmiştir. Bazı araştırma grupları testosteronun ağrı algılama eşiğini azalttığını ifade etseler de genellikle eşiğin yükseldiği ve ağrılı uyarılara yanıt verme süresinin uzadığı ifade edilmektedir.¹²¹⁻¹²³ Ayrıca, kronik morfin uygulamalarının serum testosteron düzeylerini azalttığı⁵ ve akut morfin uygulamalarının da serum ve santral sinir sisteminde testosteron düzeylerini anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir.⁶

Çalışmamızda, tek başına uygulanan finasterid ile herhangi bir analjezik etki saptanamamıştır. Günün altı değişik saatinde finasteridin sıcak plaka testlerindeki yanıtları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir. Esasen, Verdi ve Ahmediani de sıçanlarda kuyruk çekme testi ile finasteridin tek başına analjezik etkisi olmadığını bildirmişlerdir.¹¹⁸

Bu çalışmada, morfinden belirli bir süre önce uygulanan finasteridin günün bazı saatlerinde morfinin analjezik etkisini arttırdığı bulunmuştur. Tek başına morfin gruplarıyla karşılaştırıldığında, aktivite periyodundaki reaksiyon zamanları istirahat periyoduna oranla belirgin bir biçimde yüksektir ve özellikle 13 ve 21 HALO'da fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Aktivite döneminin diğer test zamanı olan 17 HALO'da ise yanıt süreleri yaklaşık %50 uzamış olmasına rağmen istatistik fark bulunamamıştır. Bulgularımız, finasteridin morfinin antinosiseptif etkisini potansiye ettiğini ve aynı zamanda bu potansiyasyonun günüçi zaman bağımlılığı gösterdiğini işaret etmektedir. Verdi ve Ahmediani de finasterid ve morfin arasında benzer bir etkileşme bildirmişler ancak deneylerin yapılış saatine ilişkin bilgi vermemişlerdir.¹¹⁸

Çeşitli ilaçlarla morfinin analjezik etkisi arasında zaman bağımlı etkileşmeler gösterilmiştir.^{1, 3, 16-18} Günün belirli bir döneminde etkileşme görülüyorsa, altta yatan mekanizmalara ilişkin ritimlerin etkileşmeyi denetlediği düşünülmelidir.

Düşük testosteron düzeyleri; seksüel fonksiyonlar, duygudurum ve enerji düzeyi gibi birçok fonksiyonda fizyolojik değişiklikler meydana getirmektedir. Bunların arasında kas kaybı, osteoporoz ve ağrı eşliğinde değişiklikler de sayılabilir.¹²⁴ Hayvan çalışmaları, hem kısa hem de uzun süreli opioid uygulamalarıyla birlikte testosteron düzeylerinde

azalma olduğunu ve cinsiyete bağlı davranışın değiştiğini ortaya koymuştur.¹⁰⁸

Gonadal steroid hormonlar, opioidlerin farmakokinetik ve/veya farmakodinamik özelliklerini etkileyerek analjezinin düzenlenmesine katkıda bulunabilirler. Testosteron ve östradiyolun opioid absorpsiyonunu, dağılımını ve metabolizmasını değiştirdiği bilinmektedir.¹²⁵⁻¹²⁷ Opioidlere bağlı olarak oluşan hipotalamik-pituitar-gonadal aks baskılanmasının daha çok hipotalamik düzeyde meydana geldiği düşünülmektedir.¹²⁸ Gonadal steroid hormonların beyindeki opioid peptid mRNA düzeylerini, opioid peptid düzeylerini, opioid reseptör dansitelerini ve opioid reseptör-ilışkili sinyal iletimini düzenlediği de öne sürülmüştür.¹²⁹⁻¹³³

Finasteridin dihidrotestosteron düzeylerini azaltırken testosteron düzeylerinin artmasına neden olduğu bildirilmiştir.¹³⁴ Hau ve arkadaşları, finasteridin ağrı üzerindeki etkisinin östrojen düzeylerini arttırmasına bağlı olduğunu ileri sürmektedir. Buna göre finasterid etkisiyle artan testosteron, aromataz enzimi ile östrojene dönüşmekte ve analjezik etkinin şiddetlenmesine neden olmaktadır.¹³⁵

Samantha ve arkadaşları; morfin uygulanan sıçanlarda, testosteronun morfin metabolizmasının düzenlenmesine iştirak ettiğini ve antinosisepsiyonu düzenlediğini göstermişlerdir ¹³⁶. Ayrıca sıçanlarda akut ve kronik morfin maruziyeti sonrası SSS'de ve serumda testosteron konsantrasyonları araştırılmıştır. Akut morfin uygulaması; serumda testosteron düzeyinin belirgin şekilde azalmasına neden olmuş ancak SSS'de azalma olmamıştır. Kronik morfin maruziyeti sonrasında testosteron düzeyi hem serumda hem de SSS'de belirgin şekilde azalmıştır. Bu azalmanın SSS'de serumdan daha fazla olduğu ve testosteronun 5 α -redüktazla oluşan metabolitlerinin (dihidrotestosteron ve

3 alfa-diol glukronid) serum konsantrasyonunun belirgin bir şekilde arttığı bildirilmiştir. 5 α -redüktaz inhibitörü olan finasterid morfinin bu etkisini önlemiştir. Ayrıca, morfinin SSS'de 5 α -redüktaz aktivitesini artırdığı görülmüştür.⁶ Bu bilgiler, bu çalışmada elde edilen bulguları kısmen de olsa açıklamaktadır. Tüm bunlar testosteronun yıkımını engelleyen 5 α -redüktaz enzimi ile morfinin antinosiseptif etkisi arasında fonksiyonel bir ilişkiyi işaret etmektedir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmada finasteridin morfinin antinosiseptif etkisini arttırıcı etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Bu etkileşme zaman bağımlı olup, farelerin aktivite periyodu olan karanlık dönemde ortaya çıkmaktadır. Diğer klinik nedenlerle finasterid kullanan kişilerde beraberinde morfin uygulanılması durumunda böyle bir etkileşme olasılığı söz konusudur. Biyolojik ritimlerden dolayı organizmanın zaman içinde farklı fonksiyonel durumlarda bulunuyor olması sağlık ve hastalıklara ilişkin görüşlerimizin yeniden ele alınmasını ve klasik homeostazis kavramına “zaman” faktörünün katılmasını sağlayacak yeni bilgi üretimlerine gerek göstermektedir.

7. ÖZET

Finasterid Morfinin Analjezik Etkisindeki Zaman Bağımlılığını Nasıl Etkiliyor?

Finasterid, testosteronu dihidrotestosterona dönüştüren 5 α -redüktaz enziminin inhibitörüdür. Bu çalışmanın amacı, finasteridin morfinin analjezik etkisini zaman bağımlı olarak nasıl etkilediğini araştırmaktır.

Deneylerde 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsü ile senkronize edilmiş 25-40 gram ağırlığında albino erkek fareler ve $55 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'de sıcak plaka testi kullanılmıştır. Tüm gruplarda deneyler, ışıklar yandıktan sonra 1., 5., 9., 13., 17. ve 21. saatlerde yapılmıştır. Bazal ağrı duyarlılığı ve morfinin analjezik etkisi, onar farelik gruplarda sıcak plaka testinden 30 dakika önce s.c. 10 mg/kg serum fizyolojik ve 10 mg/kg morfin uygulanarak saptanmıştır. Sıcak plaka testinden 50 dakika önce s.c. 15 mg/kg finasterid uygulanarak tek başına analjezik etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Finasterid ve morfin etkileşimini incelemek için aynı saatlerde, sıcak plaka testinden 50 dakika önce 15 mg/kg finasterid ve 30 dakika önce 10 mg/kg morfin cilt altı uygulanmıştır. Deney sonuçlarının standardizasyonu açısından 3 saniyeden daha kısa süreli yanıtlar "spontan yanıt" olarak değerlendirilmiş ve hesaplamalara dahil edilmemişlerdir. Farelerde yanık hasarı oluşturmamak için maksimum yanıt süresi 45 saniye olarak kabul edilmiştir. Mevsim değişikliklerinden etkilenmemek için tüm deneyler Haziran ve Temmuz aylarında yapılmıştır. Güniçinde 6 değişik zamanda elde edilen data ortalama $\pm$ standart hata şeklinde ifade edilmiştir. Elde edilen data gereken yerlerde student t-test, varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal Wallis varyans analizi ile değerlendirilmiştir.

Finasteridin morfin yanıtlarına etkisinin aktivite periyodunda istirahat periyoduna nazaran, özellikle ışıklar yandıktan sonra 13. ve 21. saatlerde, çok daha belirgin olduğu görülmüştür. Bulgularımız, finasteridin morfinin antinosiseptif etkisini potansiye ettiğini ve aynı zamanda bu potansiyasyonun günüçi zaman bağımlılığı gösterdiğini işaret etmektedir.

8. SUMMARY

How Does Finasteride Affect Time-dependent Modulatory Effect of Morphine-induced Analgesia?

Finasteride inhibits 5 α -reductase which converts testosterone to dihydrotestosterone. The aim of this study is to evaluate how finasteride affects the analgesic effect of morphine time-dependently.

Local bred albino male mice (25-40 gram) synchronized with a standard light-dark regimen (12hours:12hours Light:Dark, lights on 08:00) were used. All experiment groups include 10-12 mice and were tested at six time points of the day as 1, 5, 9, 13, 17 and 21 hours after lights on. All drugs were administered subcutaneously. Basal pain sensitivity (saline; 10 mg/kg) and morphine-induced analgesia (10 mg/kg) were determined 30 minutes before hot-plate test ($55 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$). To test the administration time-dependent interaction, a third group of animals were injected with a predetermined dose of finasteride (15 mg/kg) 20 minutes before morphine and response latencies were tested. Response latencies shorter than 3 seconds were regarded as spontaneous and excluded. To avoid heat injury, animals not responding within 45 seconds were removed from the hot-plate. To avoid the seasonal variations all experiments were performed in June and July. Data analyzed by ANOVA or Kruskal Wallis and student t-test where necessary.

The results of this study indicate that there is time-dependent interaction between finasteride and morphine-induced analgesia. In the dark period, especially 13 and 21 hours after lights on, finasteride enhanced morphine-induced analgesia.

9. KAYNAKLAR

1. Hodoğlugil U, Güney Z, Oğuz A, Savran B, Güzey C, Zengil H. Time-dependent modulation of morphine-induced antinociception by captopril. *Res Commun in Alc and Subs Abuse*, 1995; 16: 53-64.
2. Altuğ S, Uludağ O, Tunçtan B, Çakıcı I, Zengil H, Abacıoğlu N. Biological time-dependent difference in effect of peroxynitrite demonstrated by the mouse hot plate pain model. *Chronobiol Int* 2006; 23(3): 583-91.
3. Karaküçük EH, Yamanoğlu MT, Sesyılmaz ÖD, Bora N, Zengil H. Temporal variation in drug interaction between lithium and morphine induced analgesia. *Chronobiol Int* 2006; 23(3): 675-82.
4. Uludağ O, Tunçtan B, Altuğ S, Zengil H, Abacıoğlu N. Twenty-four-hour variation of L-arginine/nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway demonstrated by the mouse visceral pain model. *Chronobiol Int* 2007; 24(3): 413-24.
5. Yılmaz B, Konar V, Kutlu S, Sandal S, Canpolat S, Gezen MR, Keleştimur H. Influence of chronic morphine exposure on serum LH, FSH, testosterone levels, and body and testicular weights in the developing male rat. *Arch Androl* 1999; 43(3): 189-96.
6. Amini H, Ahmadiani A. In vivo evidence for an increase in 5alpha-reductase activity in the rat central nervous system following morphine exposure. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23(7): 621-6.
7. Touitou Y ve Haus E. Biological rhythms from biblical to modern times. A preface. Touitou Y, Haus E, editörler. *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. 2. baskı. Springer-Verlag; 1994; s. 1-5.
8. Smolensky MH, D'alonzo GE, editörler. *Biologic Rhythms and Medicine*. *Am J Med* 1985; 18: 34-46.

9. Haus E, Touitou Y. Principals of Clinical Chronobiology, in "Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine". Second ed. Berlin: Springer-Verlag; 1994; 6-34.
10. Cooke HM, Lynch A. Biorhythms and chronotherapy in cardiovascular disease. Am J Hosp Pharm 1994; 51: 2569-2580.
11. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T, ve ark. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. N Engl J Med 1985; 313(21):1315-22.
12. Douglas NJ. Asthma at night. Clin Chest Med 1985; 6: 663-674.
13. Jarrett RJ. Circadian variations in blood glucose levels, in glucose tolerance and in plasma immunoreactive insulin. Acta Diabetol Lat 1972; 9: 263-275.
14. Clench J, Reinberg A, Dziewanowski Z, Ghata J, Smolensky MH. Circadian changes in the bioavailability and effects of indomethacin in healthy subjects. Eur J Clin Pharmac 1981; 20: 359-369.
15. Langner B, Lemmer B. Circadian changes in the pharmacokinetics and cardiovascular effects of oral propranolol in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 1988; 33: 619-624.
16. Hodoğlugil U, Güney Z, Görgün CZ, Güzey C, Savran B, Zengil H. Temporal variations in the interaction between calcium channel blockers and morphine induced analgesia. Chronobiol Int 1996; 13: 227-234.
17. Güney HZ, Görgün CZ, Tunçtan B, Uludağ O, Hodoğlugil U, Abacıoğlu N, Zengil H Circadian rhythm-dependent effects of L-NG-Nitroarginine methyl ester (L-NAME) on morphine-induced analgesia. Chronobiol Int 1998; 15: 283-289.

- 18.** Sesyilmaz Ö, Bora N, Karaküçük EH, Yamanoğlu TM, Zengil H. Temporal variation in the interaction between agmatine and morphine-induced analgesia. The 1st International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine; 2005 Haziran 1-5; Antalya, Türkiye.
- 19.** Grahme-Smith DG, Aronson JK, editörler. Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2. Baskı. Oxford University Press; 1994; s. 122-136.
- 20.** Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. 1. Cilt. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi; 2000; s. 111-112.
- 21.** Wall PD, Melzack R: Textbook of Pain. Third Edition, London: Chirchill Livingstone; 1994; s. 651-65.
- 22.** Ventafridda V, Twycross RG, Bonica JJ, editör. Cancer Pain, The Management of Pain. 2nd Edit. Vol I, Philadelphia, London: Lea&Febiger; 1991; s. 400.
- 23.** Wolff BB. Laboratory methods of pain measurement. In: Melzack R, editör. Pain Measurement and Assessment. New York: Raven; 1983; s. 7-13.
- 24.** Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement: an overview. Pain 1985; 22: 1-31.
- 25.** Melzack R. The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. Pain 1975; 1: 277-299.
- 26.** Kowanko ICR, Knapp MS, Pownall R, Swannel AJ. Dominiliary self-measurement in rheumatoid arthritis and the demonstration of circadian rhythmicity. Ann Rheum Dis 1982; 41: 453-455.
- 27.** Cutolo M, Masi AT. Circadian rhythms and arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2005; 31(1): 115-29.

28. Bellamy N, Sothorn RB, Campbell J, Buchanan WW. Rhythmic variations in pain, stiffness, and manual dexterity in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 1075-1080.
29. Rigas B, Torosis J, McDougall CJ, Vener KJ, Spiro HM. The circadian rhythm of biliary colic. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 409-414.
30. Solomon GD. Circadian rhythms and migraine. *Cleve Clin J Med* 1992; 59: 326-329.
31. Aya AG, Vialles N, Mangin R, Robert C, Ferrer JM, Ripart J, de La Coussaye JE. Chronobiology of labour pain perception: an observational study. *Br J Anaesth* 2004; 93(3): 451-3.
32. Pöllmann L, Harris PH. Rhythmic changes in pain sensitivity in teeth. *Int J Chronobiol* 1978; 5(3): 459-64.
33. Lemmer B, Wiemers R. Circadian changes in stimulus threshold in the effect of local anesthetic drug in human teeth: studies with an electronic pulp tester. *Chronobiol Int* 1989; 6: 157-162.
34. Odrich M, Bailey JM, Cahill CM, Gilron I. Chronobiological characteristics of painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: diurnal pain variation and effects of analgesic therapy. *Pain* 2006; 120(1-2): 207-12.
35. Morin C, Lund JP, Villarroel T, Clokie CM, Feine JS. Differences between the sexes in post-surgical pain. *Pain*. 2000; 85(1-2): 79-85.
36. Hardy DJ, Wolff HG, Goodell H. Studies on pain. A new method for measuring pain: observations on spatial summation of pain. *J Clin Invest* 1940; 19: 649-657.
37. Schumacher GA, Goodell H, Hardy JF, Wolff HG. Uniformity of pain threshold in man. *Science* 1940; 92: 110-112.

38. Chapman WP, Jones CM. Variations in cutaneous and visceral pain sensitivity in normal subjects. *J Clin Invest* 1944; 23: 81-91.
39. Stacher G, Bauer P, Schneider C, Winklehner S, Schmierer G. Effects of combination of oral naproxen sodium and codeine in experimentally induced pain. *Eur Clin Pharmacol* 1982; 21: 485-490.
40. Morawetz RF, Parth P, Pöppel E. Influence of the pain measurement technique on the diurnal variation of pain perception. In: Bromm B, editor. *Pain Measurement in Man*. Amsterdam: Elsevier 1984; s. 409-415.
41. Labrecque G, Karzazi M, Vanier MC. Biological rhythms in pain and analgesia. *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*. Redfern PH ve Lemmer B, editörler. *Handbook of Experimental Pharmacology* No: 125, Springer, 1997; s. 619-649.
42. Pöhlmann L. Circadian variation of potency of placebo as analgesic. *Funct Neurol* 1987; 2(1): 99-103.
43. Procacci P, Dellacorte M, Zoppi M, Maresca M. Rhythmic changes of the cutaneous pain threshold in man. *Chronobiologia* 1974; 1: 77-87.
44. Bourdalle-Badie C, Bruguerolle B, Labrecque G, Robert S, Erny P. Biological rhythms in pain and anesthesia. *Ann Rev Chronopharmacol* 1990; 6: 155-182.
45. Sandrini G, Martignoni E, Micieli G, Alfonsi E, Sances G, Nappi G. Pain reflexes in the clinical assessment of migraine syndromes. *Funct Neurol* 1986; 1: 423-9.
46. Hummel T, Kraetsch HG, Lötsch J, Hepper M, Liefhold J, Kobal G. Analgesic effects of dihydrocodeine and tramadol when administered either in the morning or evening. *Chronobiol Int* 1994; 12: 62-72.

- 47.** Crockett RS, Bornschein RL, Smith RP. Diurnal variation in response to thermal stimulation: Mouse hot-plate test. *Physiol Behav* 1977; 18(2): 193-6.
- 48.** Bar-Or A, Brown GM. Pineal involvement in the diurnal rhythm of nociception in the rat. *Life Sci* 1989; 44(16): 1067-75.
- 49.** Martínez-Gómez M, Cruz Y, Salas M, Hudson R, Pacheco P. Assessing pain threshold in the rat: Changes with estrus and time of day. *Physiol Behav* 1994; 55: 651-657.
- 50.** Kavaliers M, Hirst M. Daily rhythms of analgesia in mice: effects of age and photoperiod. *Brain Res* 1983; 279(1-2): 387-93.
- 51.** Naber D, Wirz-Justice A, Kafka MS. Circadian rhythm in rat brain opiate receptor. *Neurosci Lett* 1981; 21(1): 45-50.
- 52.** Kafka MS, Wirz-Justice A, Naber D, Moore RY, Benedito MA. Circadian rhythms in rat brain neurotransmitter receptors. *Fedn Proc* 1983; 42: 2796-2801.
- 53.** Wirz-Justice A. Circadian Rhythms in Mammalian Neurotransmitter Receptors. *Progress in Neurobiology* 1987; 29: 219-259.
- 54.** Kerdelhue B, Palkovits M, Kerteszi M, Reinberg A. Circadian variations in substance P, luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) and thyrotropin-releasing hormone (TRH) contents in hypothalamic and extrahypothalamic brain nuclei of adult male rats. *Brain Res* 1981; 206(2): 405-13.
- 55.** Przewłocki R, Lasón W, Konecka AM, Gramsch C, Herz A, Reid LD. The opioid peptide dynorphin, circadian rhythms, and starvation. *Science* 1983; 219: 71-3.
- 56.** Kerdelhue B, Kerteszi M, Pasqualini C, Reinberg A, Mezey E, Palkovits M. Circadian variations in beta-endorphin concentrations in pituitary and in some brain nuclei of the adult male rat. *Brain Res* 1983; 261: 243-8.

- 57.**Wesche DL & Frederickson RCA. Diurnal differences in opioid peptide levels correlated with nociceptive sensitivity. *Life Sci* 1979; 24: 1861-8.
- 58.**Hamra JG, Kamerling SG, Wolfsheimer KJ, Bagwell CA. Diurnal variation in plasma ir-beta-endorphin levels and experimental pain thresholds in the horse. *Life Sci* 1993; 53(2): 121-9.
- 59.**Petraglia F, Facchinetti F, Parrini D, Micieli G, De Luca S, Genazzani AR. Simultaneous circadian variations of plasma ACTH, beta-lipotropin, beta-endorphin and cortisol. *Horm Res* 1983; 17(3): 147-52.
- 60.**Hindmarsh KW, Tan L, Sankaran K, Laxdal VA. Diurnal rhythms of cortisol, ACTH, and beta-endorphin levels in neonates and adults. *West J Med* 1989; 151(2): 153-6.
- 61.**Yoshida M, Ohdo S, Takane H, Tomiyoshi Y, Matsuo A, Yukawa E, Higuchi S. Chronopharmacology of analgesic effect and its tolerance induced by morphine in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305(3): 1200-5.
- 62.**Lutsch EF, Morris RW. Light reversal of a morphine-induced analgesia susceptibility rhythm in mice. *Experientia* 1971; 27(4): 420-1.
- 63.**Coto-Montes A, Masson-Pévet M, Pévet P, Møller M. The presence of opioidergic pinealocytes in the pineal gland of the European hamster: an immunocytochemical study. *Cell Tissue Res* 1994; 278(3): 483-91.
- 64.**Moore RY, Sibony P. Enkephalin-like immunoreactivity in neurons in the human pineal gland. *Brain Res* 1988; 457(2): 395-8.
- 65.**Aloyo VJ. Identification and characterization of delta opioid binding sites in the bovine pineal. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 292-7.

- 66.**Barrett T, Kent S, Voudouris N. Does melatonin modulate beta-endorphin, corticosterone, and pain threshold? *Life Sci* 2000; 66(6): 467-76.
- 67.**El-Shenawy SM, Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, El-Batran S, Arbid MS. Studies on the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat. *Pharmacol Res* 2002; 46(3): 235-43.
- 68.**Golombek DA, Escolar E, Burin LJ, De Brito Sánchez MG, Cardinali DP. Time-dependent melatonin analgesia in mice: inhibition by opiate or benzodiazepine antagonism. *Eur J Pharmacol* 1991; 194(1): 25-30.
- 69.**Raghavendra V, Agrewala JN, Kulkarni SK. Melatonin reversal of lipopolysaccharides-induced thermal and behavioral hyperalgesia in mice. *Eur J Pharmacol* 2000; 395(1): 15-21.
- 70.**Mantovani M, Kaster MP, Pertile R, Calixto JB, Rodrigues AL, Santos AR. Mechanisms involved in the antinociception caused by melatonin in mice. *J Pineal Res* 2006; 41(4): 382-9.
- 71.**Perissin L, Boccalon S, Scaggiante B, Petrelli L, Ortolani F, Porro CA. Diurnal changes of tonic nociceptive responses in mice: evidence for a proalgesic role of melatonin. *Pain* 2004 Jul; 110(1-2): 250-8.
- 72.**Takahashi H, Shibata M, Ohkubo T, Saito K, Inoki R. Effect of neurotrophin on hyperalgesia induced by prostaglandin E₂, naloxone, melatonin and dark condition in mice. *Jpn J Pharmacol* 1987; 43(4): 441-4.
- 73.**Claustrat B, Loisy C, Brun J, Beorchia S, Arnaud JL, Chazot G. Nocturnal plasma melatonin levels in migraine: a preliminary report. *Headache* 1989; 29(4): 242-5.

- 74.** Brun J, Claustrat B, Saddier P, Chazot G. Nocturnal melatonin excretion is decreased in patients with migraine without aura attacks associated with menses. *Cephalalgia* 1995; 15(2): 136-9.
- 75.** Claustrat B, Brun J, Chiquet C, Chazot G, Borson-Chazot F. Melatonin secretion is supersensitive to light in migraine. *Cephalalgia* 2004; 24(2): 128-33.
- 76.** Bruguerolle B ve Prat M. Temporal changes in bupivacaine kinetics. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39: 148-1249.
- 77.** Gourlay GK, Plummer JL, Cherry DA. Chronopharmacokinetic variability in plasma morphine concentrations following oral doses of morphine solution. *Pain* 1995; 61(3): 375-81.
- 78.** Ritschel WA, Bykadi G, Ford DJ, Bloomfield SS, Levy RC. Pilot study on disposition and pain relief after i.m. administration of meperidine during the day or night. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983; 21(5): 218-23.
- 79.** Morris RW, Lutsch EF. Susceptibility to morphine-induced analgesia in mice. *Nature* 1967; 216(5114): 494-5.
- 80.** Bornschein RL, Crockett RS, Smith RP. Diurnal variations in the analgesic effectiveness of morphine in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1977; 6(6): 621-6.
- 81.** Graves DA, Batenhorst RL, Bennett RL, Wettstein JG, Griffen WO, Wright BD, Foster TS. Morphine requirements using patient-controlled analgesia: influence of diurnal variation and morbid obesity. *Clin Pharm* 1983; 2(1): 49-53.
- 82.** Reinberg A, Reinberg MA. Circadian changes of the duration of action of local anaesthetic agents. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1977; 297(2): 149-52.

- 83.**Yamanoğlu TM, Sesyılmaz Ö, Bora N, Karaküçük EH, Zengil H. Temporal variation in the interaction between caffeine and morphine induced analgesia. The First International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine; 2005 Haziran 1-5; Antalya, Türkiye.
- 84.**Bora N, Karaküçük EH, Yamanoğlu TM, Sesyılmaz Ö, Zengil H. Administration time-dependent modulatory Effect of sodium valproate on morphine induced analgesia. The First International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine; 2005 Haziran 1-5; Antalya, Türkiye.
- 85.**Erdine S. Interventional treatment of cancer pain. Eur J Cancer Suppl 2005; 3(3): 97-106.
- 86.**Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. 2. Cilt. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi; 2000; s. 981-1003.
- 87.**Bökesoy TA, Çakıcı İ, Melli M, editörler. Farmakoloji Ders Kitabı. Ankara: Gazi Kitabevi; 2000: s. 362-363.
- 88.**Rittmaster RS. Finasteride. N Engl J Med 1994; 330: 120-125.
- 89.**McConnell JD, Wilson JD, George FW, et al. Finasteride, an inhibitor of 5 alpha-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74(3): 505-8.
- 90.**Roehrborn CG, Lee M, Meehan A, Waldstreicher J. Effects of finasteride on serum testosterone and body mass index in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2003; 62(5): 894-9.
- 91.**Carlin JR, Höglund P, Eriksson LO, Christofalo P, Gregoire SL, Taylor AM, Andersson KE. Disposition and pharmacokinetics of [14c]-finasteride after oral administration in humans. Drug Metab Dispos 1992; 20: 148-155.

- 92.** Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. International Edition. W.B.Saunders; 1996: s. 1390.
- 93.** Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. Eighth Edition. Lange; 2001: s. 701-702.
- 94.** Coffey D. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr, editörler. Campbell's Urology. Ed 6, Vol 1, Philadelphia: WB Saunders Co; 1992; s. 221-266.
- 95.** Granner DK. Harper's Biochemistry. 23. Edition. Lange; 1993: s. 542-556.
- 96.** Loughlin KR. Testosterone replacement therapy. A rush to judgment. J Urol 2004; 172 (3): 827-828.
- 97.** McEwen BS. Permanence of brain sex differences and structural plasticity of the adult brain. Proc Natl Acad Sci USA; 1999; 96: s. 7128-7130.
- 98.** Aloisi AM. Sensory effects of gonadal hormones. In: Fillingim RB, Editor, 2000. Sex, gender, and pain. Seattle: IASP Press; 2000; s. 7-24.
- 99.** Holroyd KA, Lipchik GL. Sex differences in recurrent headache disorders: overview and significance. In: Fillingim RB, Editor, 2000. Sex, gender, and pain, Seattle: IASP Press; 2000; s. 251–279.
- 100.** Aloisi AM. Role of the limbic system in sex, gender and pain. In: Devor M, Rowbotham MC and Wiesenfeld-Hallin Z, Editors. Proceedings of the 9th World Congress on Pain; 2000; Seattle: IASP Press; 2000; s. 567–579.
- 101.** Aloisi AM ve Ceccarelli I. Role of gonadal hormones in formalin-induced pain responses of male rats: modulation by estradiol and naloxone administration. Neuroscience 2000; 95: s. 559–566.

- 102.** Kelly MJ, Qiu J, Wagner EJ and Rønnekleiv OK. Rapid Effects of Estrogen on G protein-coupled Receptor activation of potassium channels in the central nervous system (CNS). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 83: 187-193.
- 103.** Dondi D, Limonta P, Maggi R ve Piva F. Effects of Ovarian Hormones on Brain Opioid Binding Sites in Castrated Female Rats. *Am J Physiol* 1992; 263: s. E507-E511.
- 104.** Eckersell CB, Popper P ve Micevych PE. Estrogen-induced alteration of μ -opioid receptor immunoreactivity in the medial preoptic nucleus and medial amygdala. *J Neurosci* 1998; 18: s. 3967-3976.
- 105.** Holtzman DA, Brooks PJ, Pfaff DW ve Schwartz-Giblin S. Preproenkephalin mRNA is regulated by an interaction between steroid hormones and nociceptive stimulation. *J Neuroendocrinol* 1997; 9: s. 913-922.
- 106.** Sinchak K ve Micevych PE. Progesterone blockade of estrogen activation of μ -opioid receptors regulates reproductive behavior. *J Neurosci* 2001; 21: s. 5723-5729.
- 107.** Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, ve ark. 2000. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: s. 2215-2222.
- 108.** Roberts LJ, Finch PM, Pullan PT, Bhagat CI ve Price LM. Sex hormone suppression by intrathecal opioids: a prospective study. *Clin J Pain* 2002; 18: s. 144-148.
- 109.** Tutak U ve Doleys DM. Intrathecal infusion systems for treatment of chronic low back and leg pain of noncancer origin. *South Med J* 1996; 89: s. 295-300.

- 110.** Mogil JS, Chesler EJ, Wilson SG, Juraska J.M ve Sternberg WF. Sex differences in thermal nociception and morphine antinociception in rodents depend on genotype. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: s. 375-389.
- 111.** Craft RM. Sex differences in opioid analgesia: from mouse to man. *Clin J Pain* 2003; 19: s. 175-186.
- 112.** Claiborne J, Nag S, Mokha SS. Activation of opioid receptor like-1 receptor in the spinal cord produces sex-specific antinociception in the rat: estrogen attenuates antinociception in the female, whereas testosterone is required for the expression of antinociception in the male. *J Neurosci* 2006; 26(50): 13048-13053.
- 113.** Rao SS, Saifi AQ. Influence of testosterone on morphine analgesia in albino rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 1985; 29(2): 103-6.
- 114.** D'Souza DN, Harlan RE, Garcia MM. Sexually dimorphic effects of morphine and MK-801: Sex steroid-dependent and -independent mechanisms. *J Appl Physiol* 2002; Vol. 92, Issue 2: s. 493-503.
- 115.** Nock B, Wich M, Cicero TJ, O'Connor LH. Testosterone is required for corticosteroid-binding globulin upregulation by morphine to be fully manifested. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 67(1): s. 193-198.
- 116.** Holaday JW, Law PY, Loh HH, Li CH. Adrenal steroids indirectly modulate morphine and beta-endorphin effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1979; 208(2): 176-183.
- 117.** Bars DL, Gozariu M, Caddes SW. Animal Models of Nociception. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 607-611.

- 118.** Verdi J, Ahmadiani A. Finasteride, a 5 α -reductase inhibitor, potentiates antinociceptive effects of morphine, prevents the development of morphine tolerance and attenuates abstinence behavior in the rat. *Hormon Behav* 2007; 51(5): 605-610.
- 119.** Morris RW, Lutsch EF. Susceptibility rhythm to morfin-induced analgesia in mice. *Nature(Lond.)* 1967; 216: 493-494.
- 120.** Morris RW, Lutsch EF. Daily susceptibility rhythm to morfin analgesia. *J Pharmaceut Sci* 1969; 58: 374-376.
- 121.** Frye CA, Seliga AM. Testosterone increases analgesia, anxiolysis, and cognitive performance of male rats. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2001; 1(4): 371-81.
- 122.** Forman LJ, Tingle V, Estilow S, Cater J. The response to analgesia testing is affected by gonadal steroids in the rat. *Life Sci* 1989; 45(5): 447-54.
- 123.** Fillingim RB, Ness TJ. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24(4): 485-501.
- 124.** Pednekar JR ve Mulgaonker VK. Role of testosterone on pain threshold in rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 1995; 39: s. 423-424.
- 125.** Ratka A. Effects of estradiol and testosterone on pharmacodynamics and pharmacokinetics of morphine in male rats. *J Idaho Acad Sci* 1995; 31: s. 11-24.
- 126.** Blanck A, Hansson R, Näslund B ve Rane A. Sex Differences and endocrine regulation of morphine oxidation in rat liver. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: s. 1820-1822.
- 127.** Baker L ve Ratka A. Sex-specific differences in levels of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine analgesia in rats. *Pain* 2002; 95: s. 65-74.

- 128.** Jordan D, Tafani JA, Ries C, Zajac JM, Simonnet G, Martin D. Evidence for multiple opioid receptors in the human posterior pituitary. *J Neuroendocrinol* 1996; 8: s. 883-887.
- 129.** Hahn EF ve Fishman J. Castration affects male rat brain opiate receptor content. *Neuroendocrinology* 1985; 41: s. 60-63.
- 130.** Simerly RB, McCall LD ve Watson SJ. Distribution of opioid peptides in the preoptic region: immunohistochemical evidence for a steroid-sensitive enkephalin sexual dimorphism. *J Comp Neurol* 1988; 276: s. 442-459.
- 131.** Carter A ve Soliman MR. Estradiol and progesterone alter ethanol-induced effects on μ -opioid receptors in specific brain regions of ovariectomized rats. *Life Sci* 1998; 62: s. 93-101.
- 132.** Smith YR, Zubieta J-K, del Carmen MG, Dannals RF, Ravert HT, Zacur HA. Brain opioid receptor measurements by positron emission tomography in normal cycling women: relationship to luteinizing hormone pulsatility and gonadal steroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: s. 4498-4505.
- 133.** Sinchak K, Eckersell C, Quezada V, Norell A ve Micevych P. Preproenkephalin mRNA levels are regulated by acute stress and estrogen stimulation. *Physio Behav* 2000; 69: s. 425-432.
- 134.** Uygur MC, Arık AI, Altuğ U, Erol D. Effects of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride on serum levels of gonadal, adrenal, and hypophyseal hormones and its clinical significance: a prospective clinical study. *Steroids* 199; 63(4): 208-13.
- 135.** Hau M, Dominguez OA, Evrard HC. Testosterone reduces responsiveness to nociceptive stimuli in a wild bird. *Horm Behav.* 2004; 46(2): 165-70.

- 136.** South SM, Wright AWE, Lau M, Mather LE and Smith MT. Sex-related differences in antinociception and tolerance development following chronic intravenous infusion of morphine in the rat: modulatory role of testosterone via morphine clearance. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297(1): 446-457.

10. ÖZGEÇMİŞ

Dr. Özlem SESYILMAZ

Doğum Yeri ve Tarihi:

Tarsus – 12.02.1970

Eğitimi:

1988-1995: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

1985-1988: İstanbul Atatürk Fen Lisesi

1981-1985: İçel Anadolu Lisesi

1976-1981: Sadık Eliyeşil İlkokulu

Yabancı Dili:

İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Ankara Tabipler Odası

Türk Farmakoloji Derneği

Kronobiyoloji Derneği

Uluslararası Kongre Tebliğleri:

Sesyilmaz Ö, Bora N, Karaküçük EH, Yamanoğlu TM, Zengil H. Temporal Variation in the Interaction Between Agmatine and Morphine Induced Analgesia. The First International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine. Türkiye, 2005.

Yamanoğlu TM, **Sesyilmaz Ö**, Bora N, Karaküçük EH, Zengil H. Temporal Variation in the Interaction Between Caffeine and Morphine

Induced Analgesia. The First International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine. Türkiye, 2005.

Bora N, Karaküçük EH, Yamanoğlu TM, **Sesılmaz Ö**, Zengil H. Administration Time-dependent Modulatory Effect Of Sodium Valproate on Morphine "Induced Analgesia". The First International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine. Türkiye, 2005.

Ulusal Kongre Tebliğleri:

Karaküçük EH, Bora N, **Sesılmaz Ö**, Yamanoğlu TM, Zengil H. İlaç-İlaç Etkileşmelerinin Değerlendirilmesinde Kronofarmakolojik Yaklaşım. 18. Ulusal Farmakoloji Kongresi. İzmir, 2005.

Makale:

Karakucuk EH, Yamanoglu T, **Demirel O**, Bora N, Hakan Zengil. Temporal Variation in Drug Interaction Between Lithium and Morphine Induced Analgesia. Chronobiology International. 2006.

Katıldığı Bilimsel Toplantılar:

25. International Conference of the International Society for Chronobiology. Turkey. October 6-13, 2001.

Akut Koroner Sendromlar Eğitim Toplantısı, Ankara, 2001.

3rd International Postgraduate Educational Course on Chronobiology and Chronomedicine. April 16-18, 2004, Cappadocia, Turkey.

The First International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine. Türkiye, 2005.

Türk Farmakoloji Derneği 18. Ulusal Farmakoloji Kongresi.
İzmir, 2005.

A.H.S.P. Temel Eğitim Modülü. 20-24 Şubat 2006, Ankara.

Travma ve Resüsitasyon Kursu. 7-10 Mart 2006, Ankara.