



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GHRELİN VE OREKSİN RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN MORFİN
ANALJEZİSİ VE TOLERANSI ÜZERİNE ETKİLERİ**

Tayfun BAŞER

YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEMMUZ-2018

SİVAS

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GHRELİN VE OREKSİN RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN MORFİN
ANALJEZİSİ VE TOLERANSI ÜZERİNE ETKİLERİ**

Tayfun BAŞER

YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR

TEMMUZ-2018

SİVAS

ONAY SAYFASI

“Ghrelin ve Oreksin Reseptör Agonistlerinin Morfin Analjezisi ve Toleransı Üzerine Etkileri” adlı **Yüksek Lisans** Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji** Ana Bilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Tolgay ERGENOĞLU

Üye: Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR

Üye: Doç. Dr. Sema Tulay KÖZ

ONAY

Bu tez çalışması, .../.../2018 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyda AKIN POLAT
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18/02/2015 tarih ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü '**Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu**' adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

Bu alışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (CÜBAP Proje No: T-707).

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince deneyimlerinden ve birikimlerinden faydalandığım, sabırla, özveriyle çalışmalarımın her aşamasında ilgisini esirgemeyen değerli bilim insanı danışman hocam Sayın Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR başta olmak üzere, özellikle laboratuvar çalışmalarımda zamanı, emeği ve tecrübesiyle tezimin hazırlanmasında büyük katkı sağlayan bölümümüz asistanı sevgili Ahmet Şevki TAŞKIRAN'a, yine laboratuvar çalışmalarındaki desteğinden ötürü Sayın Prof. Dr. Sinan GÜRSOY'a, bölümümüz akademisyenlerinden Sayın Öğr. Dr. Gökhan ARSLAN'a, bölümümüz asistanlarından sevgili Handan GÜNEŐ'e ve her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Tayfun BAŞER

GHRELİN VE OREKSİN RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN MORFİN ANALJEZİSİ VE TOLERANSI ÜZERİNE ETKİLERİ

Tayfun BAŞER

Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Temmuz 2018
Danışman: Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR

ÖZET

Morfinin analjezik etkisine karşı tolerans gelişim mekanizması tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu tez çalışmasında amacımız, ghrelin ve oreksin reseptör agonistlerin morfin analjezisi ve toleransı üzerine etkisini sıçanlar üzerinde deneysel olarak araştırmaktır.

Çalışmaya 126 adet (yaklaşık 220-240 gr ağırlığında) Wistar Albino sıçan dâhil edildi. Morfine karşı tolerans indüklemek için sıçanlara 3 gün boyunca 120 mg/kg morfin verildi ve 4. gün son doz morfinden sonra analjezi testleri ile tolerans değerlendirmesi yapıldı. Ghrelin reseptör agonisti hexarelin (10 mg/kg, i.p.) ve oreksin reseptör agonisti oreksin-A (10 µg/kg, i.p.) ve oreksin-B (15 µg/kg, i.p.) ile antagonistlerin morfin analjezisi ve toleransına etkilerini ölçmek amacıyla ilaç grupları ile salin grubu oluşturuldu (n=6). Analjezik etki değerlendirilmesi tail-flick ve hot-plate ağrı testleri ile gerçekleştirildi. Verilerin istatistik analizi tek yönlü ANOVA ve Tukey HSD (post-hoc test) testi ile yapıldı. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Elde edilen bulgular, hexarelin ile morfinin (5 mg/kg, s.c.) birlikte verilmesinin morfinin analjezik etkisini anlamlı bir şekilde artırdığını gösterdi (Tukey; $p<0.05$). Oreksin-A verilmesi morfin analjezisini istatistiksel olarak değiştirmezken oreksin-B ise anlamlı düzeyde azalmaya neden oldu ($p<0.05$). Morfin tolerant sıçanlara hexarelin ve oreksin-B verilmesi ile morfinin analjezik etkinliğinde oluşan artış anlamlıydı ($p<0.05$). Oreksin reseptör antagonisti olan SB 334 867 verilen grupta morfin toleransında anlamlı azalma görüldü ($p<0.05$).

Sonuç olarak, ghrelin reseptör agonisti morfinin analjezik etkisini artırırken oreksin-B azaltmıştır. Ayrıca hexarelin, oreksin-B ve SB 334 867 morfin toleransında anlamlı bir azaltıcı etki göstermiştir. Düşük doz morfin ile birlikte ilaç kullanarak güçlü analjezik etki için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: Hexarelin, SB 334 867, Oreksin, Morfin Analjezisi, Morfin Toleransı

THE EFFECTS OF GHRELIN AND OREXIN RECEPTOR AGONISTS ON MORPHINE ANALGESIA AND TOLERANCE

Tayfun BASER

Cumhuriyet University, Institute of Health Sciences

Department of Physiology, Master Thesis, July 2018

Advisor: Assoc. Dr. Ercan OZDEMIR

ABSTRACT

The mechanism of tolerance to morphine analgesic effect is not fully elucidated. Our aim in this thesis work is to investigate the effect of ghrelin and orexin receptor agonists on morphine analgesia and tolerance experimentally on rats.

One-hundred twenty six Wistar Albino rats (weighing approximately 220-240 g) were included in the study. To induce tolerance to morphine, the rats were given 120 mg / kg morphine for 3 days and tolerance was assessed by analgesia tests after the last dose of morphine on day 4. To measure the effects of antagonists on morphine analgesia and tolerance with the ghrelin receptor agonist hexarelin (10 mg / kg, i.p.) and orexin receptor agonist orexin-A (10 µg / kg, i.p.) and orexin-B (15 µg/kg, i.p.) was created saline and drug groups (n = 6). The analgesic effect was assessed by tail-flick and hot-plate pain tests. Statistical analysis of the data was done by one-way ANOVA and Tukey HSD (post-hoc test) test. $P < 0.05$ was considered as significant.

The findings showed that co-administration of hexarelin with morphine (5 mg / kg, s.c.) significantly increased the analgesic effect of morphine (Tukey; $p < 0.05$). Orexin-A administration did not alter statistically morphine analgesia, whereas orexin-B resulted in a significant decrease ($p < 0.05$). When hexarelin and orexin-B given to morphine tolerant rats was significant the increase in morphine analgesic efficacy ($p < 0.05$). A significant decrease in morphine tolerance was observed in the group given SB 534 867, an orexin receptor antagonist ($p < 0.05$).

As a result, the ghrelin receptor agonist increases the analgesic effect of morphine while reducing orexin-B. In addition, hexarelin, orexin-B and SB 334 867 showed a significant reduction in morphine tolerance. There is a need for further study for strong analgesic effect using drugs with low dose morphine.

Keywords: Hexarelin, SB 334 867, Orexin, Morphine Analgesia, Morphine Tolerance

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. AĞRI.....	4
2.1.1. Nosiseptörler	5
2.1.2. Ağrı Nörofizyolojisi	7
2.1.3. Ağrı Yolakları	9
2.1.4. Ağrının Sınıflandırılması	11
2.1.4.1. Nörofizyolojik Mekanizmalara Göre Sınıflandırma.....	12
2.1.4.2. Süreye Göre Sınıflandırma.....	14
2.1.5. Ağrı Teorileri	15
2.1.6. Endojen Opioid Sistem	20
2.1.6.1. Opiyat Reseptörleri	22
2.1.6.2. Endojen Opioid Peptidler	23
Morfin Analjezi Mekanizması	25
Morfin Tolerans Mekanizması	28
Tolerans Türleri	30

2.2. GHRELİN	33
2.2.1. Ghrelin Reseptörleri	36
2.3. OREKSİN	40
2.3.1. Oreksin Reseptörleri	43
2.3.2. Oreksin Reseptör Antagonistleri	44
2.4. GHRELİN VE OREKSİN RESEPTÖR AGONİSTLERİN MORFİN ANALJEZİSİNE ETKİLERİ	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1. Deney Hayvanları	48
3.2. Deney Grupları	49
3.3. Kimyasallar ve Uygulama Şekilleri	50
3.4. Termal Analjezi Ölçümü	51
3.4.1. Tail Flick Testi	51
3.4.2. Hot Plate Testi.....	52
3.5. Morfin Tolerans İndüksiyonu	52
3.6. Verilerin Analizi	53
3.7. İstatistiksel Değerlendirme	53
4. BULGULAR.....	54
4.1. Morfinin Doza Bağlı Analjezik Etkileri	54
4.2. Hexarelin ve GHRP-6'nın Morfin Analjezisi Üzerine Etkileri	55
4.3. Oreksin-A ve SB 334 867'nin Morfin Analjezisi Üzerine Etkileri	57
4.4. Oreksin-B ve TCS OX2 29'un Morfin Analjezisi Üzerine Etkileri	59
4.5. Hexarelin ve GHRP-6'nın Morfin Toleransı Üzerine Etkileri	61
4.6. Oreksin-A ve SB 334 867'nin Morfin Toleransı Üzerine Etkileri	63
4.7. Oreksin-B ve TCS OX2 29'un Morfin Toleransı Üzerine Etkileri	65

5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇLAR	74
7. KAYNAKLAR	75
8. ÖZGEÇMİŞ	88
9. EKLER	89



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Nosisepsiyon.....	5
Şekil 2. Ağrı Nörofizyolojisi	7
Şekil 3. Transdüksiyon	8
Şekil 4. Ağrı Yolakları.....	9
Şekil 5. Ağrının Sınıflandırılması.....	12
Şekil 6. Spesifite Teorisi.....	15
Şekil 7. Yoğunluk Teorisi.....	16
Şekil 8. Pattern Teori	17
Şekil 9. Kapı Kontrol Teorisi.....	18
Şekil 10. Endojen Opioid Sistem.....	20
Şekil 11. Morfin Analjezi Mekanizması.....	25
Şekil 12. Opiyatların Etkilediği Muhtemel Yerler.....	27
Şekil 13. GHS-R1 α Reseptörü.....	36
Şekil 14. OX1r ve OX2r Reseptörleri.....	43
Şekil 15. İlaçların Uygulanma Biçimleri	50
Şekil 16. Tail Flick Testi.....	51
Şekil 17. Hot Plate Testi	52
Şekil 18. Hexarelin ve GHRP-6'nın Morfin Analjezisi Üzerine Etkileri.....	56
Şekil 19. Oreksin-A ve SB 334 867'nin Morfin Analjezisi Üzerine Etkileri.....	58
Şekil 20. Oreksin-B ve TCS OX2 29'un Morfin Analjezisi Üzerine Etkileri	60
Şekil 21. Hexarelin ve GHRP-6'nın Morfin Toleransı Üzerine Etkileri	62
Şekil 22. Oreksin-A ve SB 334 867'nin Morfin Toleransı Üzerine Etkileri	64
Şekil 23. Oreksin-B ve TCS OX2 29'un Morfin Toleransı Üzerine Etkileri	66

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Ağrı Mekanizmasında Rol Oynayan Yolaklar	10
Tablo 2. Endojen Opioid Sistemi Oluşturan Reseptör ve Peptid Grupları	21
Tablo 3. Tolerans Türleri	30
Tablo 4. Deney Grupları	49
Tablo 5. Morfinin Doza Bağlı Analjezik Etkileri	54



KISALTMALAR DİZİNİ

- Ach:** Asetilkolin
AgRP: Aguti İlişkili Peptid
ARC: Arkuat Çekirdek
cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat
CAP: Kapsasin
cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat
D1R: Dopamin Reseptörü
DMSO: Dimetil Sülfoksit
DMV: Dorsomediyal Çekirdek
FD: Fonksiyonel Dispepsi
GABA: Gama Aminobütirik Asit
GH: Büyüme Hormonu
GHRH: Büyüme Hormonu Sekrete Ettiren Hormon
GHRP-6: Growth Hormone Releasing Peptid-6
GHS: Growth Hormone Stimulus
GHS-R1 α : Growth Hormone Secretagogue Receptor-1 α
GHS-R1 β : Growth Hormone Secretagogue Receptor-1 β
GIS: Gastrointestinal Sistem
IL-10: İnterlökin-10
IL-1 β : İnterlökin-1 β
IL-6: İnterlökin-6
IT: İntratekal
ITMP: İntratekal Morfin Pompası Terapisi
i.c.v.: İntreaserebroventriküler
i.p.: İntraperitonal
i.v.: İntravenöz
LH: Lateral Hipotalamus
mENK: Metiyonin Enkefalin
N/OFQ: Nosisseptin/Orfanin

NAC: Nukleus Akümbens
NF-κB: Nükleer Faktör-Kappa B Kompleksi
NGF: Sinir Büyüme Faktörü
NMDA: N-Metil-D-Aspartik Asit
NO: Nitrik Oksit
NOS: Nitrik Oksit Sentez İnhibitörleri
NPY: Nöropeptid Y
NSAİİ: Non-Sterodial Anti-İnflamatuar İlaç
OX1r: Oreksin-1 Reseptör
OX2r: Oreksin-2 Reseptör
pAMPK: Protein-kinaz
PKC: Protein-kinaz C
PLC: Fosfolipaz-C
POMC: Propiomelenakortin
PPG: Preproghrelin
PPO: Prepro-oreksin
PVN: Paraventriküler Çekirdek
SG: Substansia Gelatinoza
SSS: Santral Sinir Sistemi
TGF-β: Transforming Growth Factor-β
TNF-α: Tümör Nekroz Faktörü-α
UTP: Üridin Trifosfat
vIPAG: Ventrolateral Periaquaduktal Gri Bölge
VMN: Ventromediyal Çekirdek
vPAG: Ventral Periaquaduktal Gri Bölge
VTA: Ventral Tegmental Alan
α-MSH: α-Melanosit Uyarıcı Hormon
β-END: β- Endorfin
β-LPH: β-lipotropin
β-MSH: β- Melanosit Uyarıcı Hormon

1. GİRİŞ

Ağrı kompleks mekanizmalar tarafından oluşturulan ve yaşam kalitesini düşüren psikolojik ve fizyolojik bir yaşantı olarak tanımlanmaktadır (1, 2). Ağrı aynı zamanda, zevksiz ve fiziksel duyarlılığı düşüren bir duyum olarak da ifade edilmektedir. Ağrının giderilmesi için geçmişten süre gelen birçok fizyolojik deneysel çalışmalar yapılmıştır. Bunun neticesinde ağrı üzerinde analjezik etki yaratan opiyatların keşfi, ağrı tedavisinde yeni yaklaşımların doğmasını sağlamıştır. Keşfedilen opiyatlardan en yaygın olarak kullanılanı morfindir (3).

Morfin, analjezik etkisini yapısında bulunan alkaloidler sayesinde göstermektedir. Yaygın olarak kullanılan morfinin merkezi sinir sisteminde bulunan μ reseptörlerine karşı yüksek bir afinitesi vardır (4). μ reseptör agonisti olarak görev yapan morfin, analjezik etkisini, kalsiyum kanal blokörlerini aktive ederek ve adenilat siklaz inhibisyonu ile gerçekleştirmektedir. Morfin farklı reaksiyonlar zinciri üzerinden de analjezi gerçekleştirebilir ve bu analjezik etki mekanizmaları oldukça karmaşıktır (5).

Uzun süreli morfin kullanımı fizyolojik olarak çeşitli yan etkiler oluşturmaktadır. Solunum depresyonu, konstipasyon, bağımlılık, bulantı ve kusma gibi yan etkiler bu etkilerden bazılarıdır (3). Morfinin uzun süreli kullanımı ile analjezik etkisine karşı tolerans gelişir ve bu durum klinik olarak kullanılan bu opiyatın hiç istenmeyen bir etkisidir. Morfine karşı tolerans gelişmesi, kronik olarak alınan opiyatın ağrı kesici etkisinin sürekli olarak azalması ve aynı etkiyi oluşturmak için daha yüksek dozda alınmasını gerektirmesi olarak tanımlanır (6). Mekanizması oldukça karmaşık olan morfine karşı toleransın nasıl geliştiğine dair birçok görüş bulunmaktadır. Bunlardan birisi, sürekli morfin alımıyla gerçekleşen fizyolojik reaksiyonlar sonucu bir adaptasyonun olduğu, diğer bir görüş ise ilgili opiyat reseptörlerin duyarsızlaşmasıyla birçok sistemdeki reaksiyonların inhibisyonundan kaynaklandığıdır (7).

Morfine karşı tolerans gelişmesine neden olan tolerans mekanizmalarının beyindeki ödül merkeziyle yakından ilişkili olduğu aşikârdır. Ödül merkezinde kimyasal yapıları aynı olan morfin ve endorfinin etki mekanizmaları oldukça benzerdir (8). Peptid veya non-peptid yapıdaki kimyasalların ödül merkezinde bulunan reseptörlere bağlanma kabiliyetleri ve bu bağlanmayı takiben gerçekleşen reaksiyonlar zinciri, morfine veya

diğer opiyatlara karşı gelişen toleransı azaltıcı yönde etki gösterebilmektedir. Çalışmalar genel olarak toleransı geciktirici reaksiyonların en verimli bir şekilde çalışmasını sağlayacak reseptör agonistleri veya antagonistleri bulmaya yönelik olarak gerçekleştirilmektedir (7).

Morfin analjezik etkisi çok güçlü bir opiyattır. Ancak bu opiyata karşı gelişen toleransa çözüm bulmak için yapılan çalışmaların yanı sıra analjezik etkinliğinin düşük dozajda en yüksek seviyede tutulması da önemlidir. Verilen peptid veya non-peptid yapıdaki kimyasallar ile bunların veriliş yollarındaki uygunluğa göre düşük miktarda morfinle etkin bir analjezi sağlanması mümkün olabilmektedir (9, 10).

Morfinin klinik olarak kullanımı yaygındır. Ancak uzun süreli kullanımıyla birlikte ortaya çıkan yan etkiler farklı sorunları doğurmaktadır. Bu nedenle daha az morfin kullanımıyla daha güçlü analjezik etkilerin ortaya çıkmasının yanı sıra en istenmeyen durumlardan biri olan morfine karşı gelişen toleransın azaltılması veya ortadan kaldırılması için çeşitli peptid veya non-peptid yapıdaki kimyasallarla morfin, kombine olarak verilip morfine karşı gelişen tolerans ve analjezi üzerine etkiler araştırılmaktadır. Bu şekildeki deneylerle analjezi mekanizmalarındaki çeşitli reaksiyon zincirlerine etki ederek tanımlanmış veya tanımlanmamış reseptörlere agonist veya antagonist olarak bağlanmayla analjezi mekanizmasının daha etkin çalışması ve ayrıca morfine karşı gelişen toleransın geciktirilmesi temel amaçlar arasındadır. Son dönemdeki yapılan çalışmalarda, kimyasalların ve morfinin veriliş yollarındaki değişiklikler analjezi ve tolerans mekanizmalarında oldukça çarpıcı farkların oluşmasına neden olmuştur.

Midenin oksintik mukozasının yanı sıra hipotalamustandan da salgılanabilen ghrelin; besin alımını artırma, inflamasyon öncesi sulanmayı önleme gibi fizyolojik fonksiyonlara sahiptir. Ghrelin genel olarak agonist olarak bağlandığı reseptörler aracılığıyla ağrı üzerinde kısa süreli de olsa analjezik etki gösterebilmektedir. Aynı zamanda ghrelin ve onun yapay formları morfinin analjezik etkisini artırmaktadır.

Oreksinler hipotalamustaki oreksinerjik nöronlardan salgılanır. İştah düzenlemesi, nöroendokrin fonksiyonlar, ağrı modülasyonu ve analjezik etkinlik gibi fizyolojik mekanizmalarda görev alan oreksinler nöropeptid yapıdadırlar. Oreksin-A ve oreksin-B olmak üzere bilinen iki formu bulunan oreksinlerin salgılandıkları bölgeler ve etki mekanizmaları göz önünde tutulduğunda nosiseptif süreçlerle ve ödül merkeziyle ilişkisi oldukları düşüncesi ağır basmaktadır.

Bu çalışmada amacımız, ghrelin peptidinin sentetik formu olan hexarelin ile önemli nöropeptidlerden olan oreksin-A ve oreksin-B'nin morfin analjezisi ve toleransına etkilerini araştırmaktır. Farklı veriliş yolları hexarelin, oreksin-A ve oreksin-B'nin morfin analjezisine değişik etkiler oluşturmasına neden olabilmektedir. Ghrelinin sentetik formu olan hexarelin morfinin analjezik etkisini artırabilmektedir. Araştırmadan elde edilecek sonuçların ghrelin ile oreksin reseptör agonistlerinin morfin analjezi ve toleransına etkileri ile ilgili önemli bilgiler vereceği kanısındayız.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRI

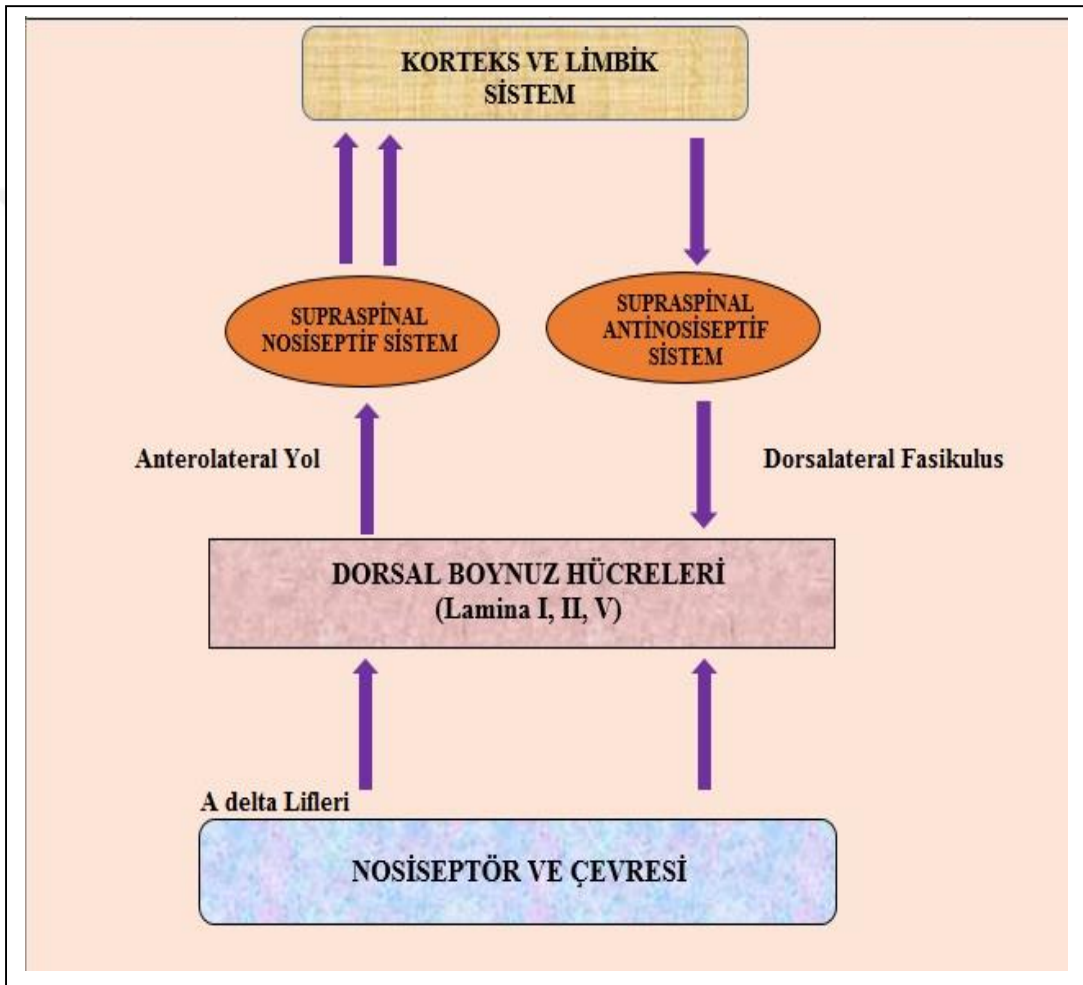
Ağrı, vücut dokusuna zarar verici veya verme kapasitesinde olan süreçlerce ortaya çıkarılan, vücudun belli bir bölgesinden gelen, hoş olmayan duyuşsal (sensoriyel) ve duyuşsal (emasyonel) bir yaşantı olarak ifade edilir (1). Aynı zamanda ağrı, doku hasarı veya psikolojik olarak belirli otonom sistemlerce oluşturulan ve karmaşık mekanizmalarca algılanan, hoş olmayan, duyuşsal ve bilişsel deneyim olarak da tanımlanabilir (2). Transdüksiyon ile elektriksel uyarana dönüştürülen ağrılı uyarının, periferlerden spinal kordun dorsal boynuz sistemine ve bu sistemden ağrı yönetiminin merkezi olan santral sinir sisteminde (SSS) talamus ve esas değerdendirme yeri olan kortekse iletilmesi ağrının genel fizyolojisini teşkil etmektedir (11).

Çok boyutlu, fiziksel duyarlılığı kısıtlayan, etkili, bilişsel bir deneyim olan ağrı, zevksiz duyuşsal eylem ile doku hasarının bileşimidir. Başka bir ifadeyle ağrı, fizyolojik ve psikolojik unsurlar ile karakterize edilmiş bir deneyimdir. Ventral tegmental alan (VTA) ve nukleus akümbenste (NAc) yoğunlaşan nöronlar ağrı modülasyonu için büyük önem arz etmektedir. VTA ve NAc arasında, ağrı deneyimi yaşandığı sürece fonksiyonel bir etkileşim gerçekleşmektedir (12). Ağrı modülasyonu çok karmaşık ve dinamik fonksiyonlar ile işleyen bir süreçtir ve birçok nöral sistemin aktive veya inaktive olması ile ortaya çıkar. Ancak bunlardan opioid ve kannabionid sinyal yolları önemli rol oynamaktadır (3). Ağrı algılayan mekanizmaların son noktasının serebral korteks olduğu düşünölmektedir (13).

Ağrının algılanmasında sinir yollarında nitrik oksitin (NO) rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak bu fonksiyonun mekanizması yeterince açık değildir. Ağrı dışında, diğerd fizyolojik fonksiyonlarda da NO'nun önemli roller üstlendiğı belirtilmektedir. Ağrı duyuşunun iletilmesinde de genel olarak NO'nun yanı sıra farklı aminoasitler, nöropeptidler ve monoaminler görev almaktadır (14).

2.1.1. Nosisseptörler

Nosisseptörler ağrı reseptörleri olarak tanımlanırlar ve **nosisepsiyon** adı verilen reaksiyonların gerçekleşmesinde ilk sinyal alıcılar olarak görev yaparlar. Ancak burada şu durumu belirtmekte fayda vardır; her ağrı nosisepsiyon ile oluşmaz ancak her nosisepsiyonda bir ağrı tepkisi, davranışı ya da yaşayışı oluşacaktır. Serebral kortekste supraspinal nosisseptif sistem ile ulaşan noksiyöz uyarılar, supraspinal anti-nosisseptif sistemle aşağı iner (Şekil 1).



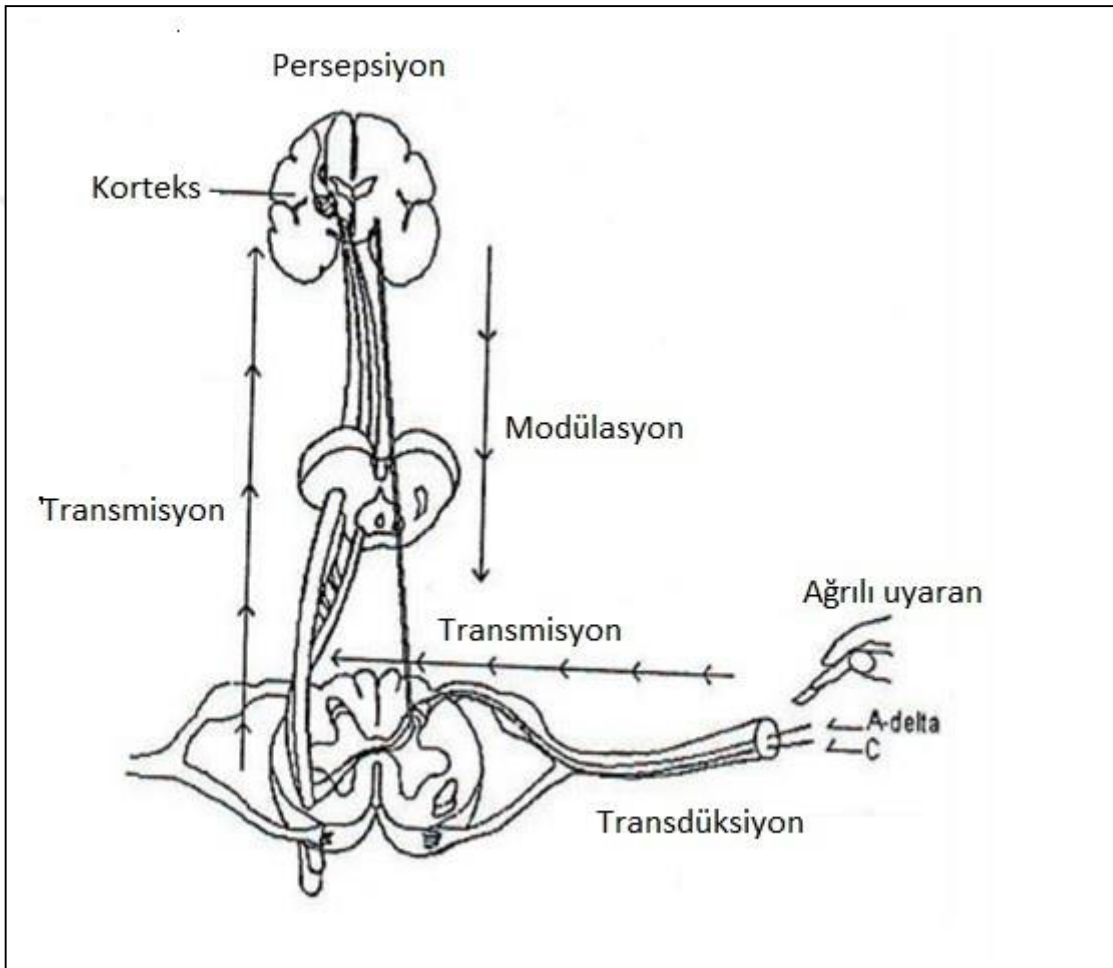
Şekil 1. Nosisepsiyon. A-delta lifleri mekanik ve elektriksel stimulusları dorsal boynuz hücrelerine iletirler. Noksiyöz stimuluslar çıkıcı yollar aracılığıyla korteks ve limbik sisteme iletildikten sonra bu bölgelerde değerlendirilerek noksiyöz stimulusa yanıt oluştururlar.

Ağrı reseptörleri olarak görev yapan nosiseptörler genel olarak üç gruba ayrılır. Bunlar, şiddetli mekanik uyarılara cevap veren **A-delta nosiseptörleri** ve mekanik uyarıların dışında kimyasal ve sıcaklık gibi fiziksel uyarılara da tepki oluşmasını sağlayan **C-lifleri nosiseptörleridir**. C-lifleri nosiseptörleri birden fazla uyarı ile faaliyet gösterdikleri için bunlara **polimodal reseptörler** adı da verilir. Bunlara ek olarak zararlı olmayan uyarıları ileten **A-beta lifleri** bulunmaktadır (13). Nosiseptörlere gelen, kimyasal uyarılar ve hasar sonucu oluşan uyarılar elektrik sinyallerine dönüştürülerek SSS'nin üst bölgelerine doğru iletilir. Bir uyarının noksiyöz olarak nitelendirilmesi için, sıcaklık, basınç ve doku hasarı sonucu periferik nosiseptörde gerekli eşiği aşması gereklidir. Bu eşiğin aşılmasıyla beraber periferiklerde bulunan nosiseptörlerde depolarizasyon meydana gelecektir ve ağrılı uyarı elektriksel sinyale dönüştürülecektir. Ağrılı uyarının elektriksel uyarıya dönüştürülmesi işlemine **transdüksiyon** adı verilir. Buna, yaklaşık +40 °C sıcaklık uyarısının nosiseptörlerde depolarizasyon oluşturması örnek olarak verilebilir (2).

Nosiseptörlerde meydana gelen depolarizasyonun daha hızlı oluşmasını yani reseptörün daha duyarlı hale gelmesini sağlayan bazı kimyasallar şunlardır; potasyum, serotonin, bradikinin, histamin, protoglandinler, ATP, sinir büyüme faktörü (NGF) ve P maddesi (13). Nosiseptörler; cilt, ciltaltı, eklemler, kaslar ve visseral dokularda bulunurlar. Bazı nosiseptörler bir uyarı ile aktive olurken bazılarıysa birden fazla uyarı ile aktive olabilir. Ağrı reseptörleri olan nosiseptörlerin etrafı; kapiller, kas dokusu ve bağ dokusu ile çevrelenmiştir (15).

2.1.2. Ağrı Nörofizyolojisi

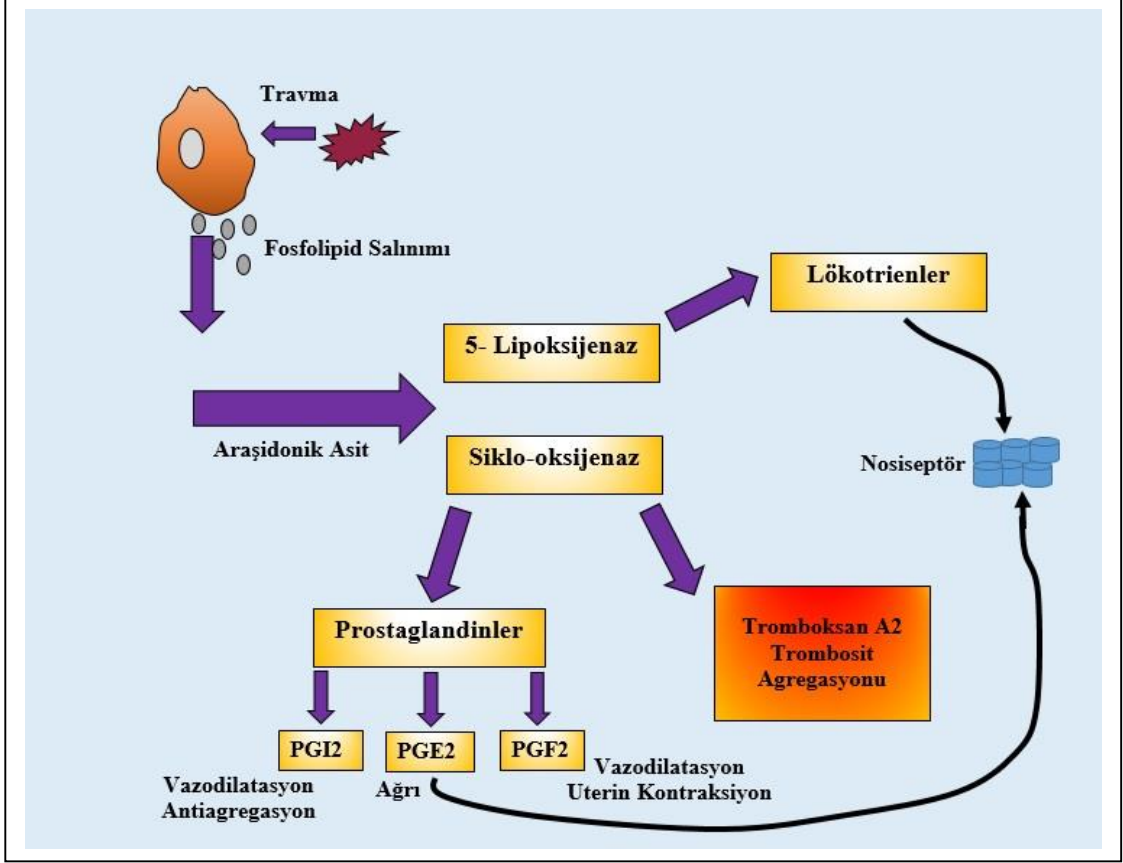
Nosiseptörlerden alınan uyarı elektriksel uyarana dönüştürülür ve sinir lifleri aracılığı ile üst merkezlere iletilir. Noksiyöz uyarı beyin korteksine ya da SSS'de henüz açıklanmamış değerlendirme merkezlerinde değerlendirilir ve algılama aşamasından sonra uyarana cevap verilir. Bu aşamalarının tamamı ağrının nörofizyolojisini oluşturur (Şekil 2).



Şekil 2. Ağrı nörofizyolojisi. Ağrılı uyarın transdüksiyon aşamasında elektriksel stimulusa dönüştürülür. Transmisyon aşamasında elektriksel stimulus A-delta ve C lifleri ile üst merkezlere iletilir. Modülasyon aşamasında medulla spinaliste değerlendirilen noksiyöz stimulus son aşama persepsiyonda algılanır ve yanıt oluşturulur (16).

Transdüksiyon

Termal, mekanik ve kimyasal uyarıların nosiseptörlerde eşik değerin üzerinde verilmesiyle bu uyarıların elektriksel uyarana dönüştürülmesi aşamasıdır (15). Elektriksel uyarana dönüşüm aksiyon potansiyelinin oluşmasıyla gerçekleşir (Şekil 3).



Şekil 3. Transdüksiyon. Ağrılı uyanan araşidonic asitin salgılanmasına neden olur. Prostaglandinler ağrı sinyalini nosiseptörlere ulaştırır ve burada elektriksel uyarana dönüştürülerek limbik sistem ve beyin korteksine iletilir.

Transmisyon

Elektrik sinyaline dönüştürülen noksiyöz uyarıların A-delta ve miyelinsiz C liflerinin etkin rol oynaması ile spinal çıkıcı sistemler aracılığı ile üst merkezlere iletilmesidir. Ağrının yanı sıra ısı uyarınları da bu liflerle iletilir. Transmisyon aşaması lokal anestezide tamamen bloke edilir (17).

Modulasyon

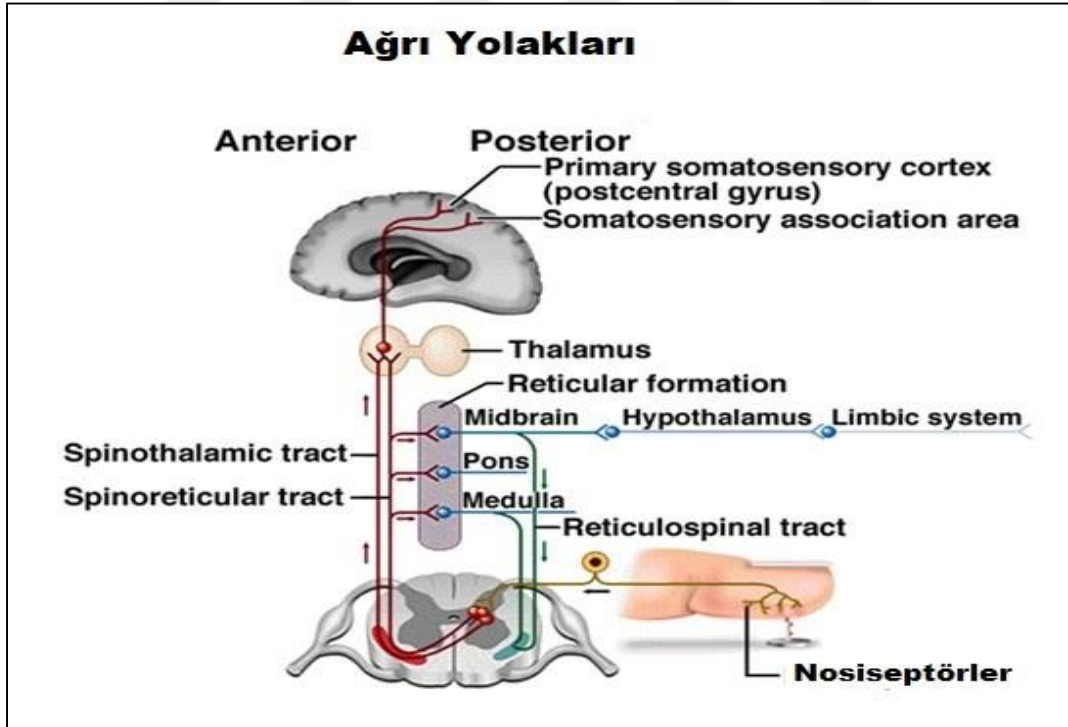
Noksiyöz uyarının medulla spinaliste değerlendirilerek üst merkezlere iletilmesidir. Ağrı nörofizyolojisinin bu aşamasının bilişsel süreçle yakından ilişkisi bulunmaktadır. Ancak modülasyonun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Spinal kord ve dorsal boynuza gelen impulsun burada değişime uğrayarak modüle edildiği tahmin edilmektedir. Modulasyon aşamasında spesifik subkortikal yapılar ve beyin sapı görev almaktadır (18).

Persepsiyon

Omurilikten geçen impulsun, nosiseptif çıkıcı yollar ile SSS'ye iletilip algılanması aşamasıdır (19).

2.1.3 Ağrı Yolakları

Nosiseptörlerden gelen uyarılar, dorsal boynuzda bulunan laminaların farklı bölümlerinden, ağırlı uyarana cevap vermek üzere SSS'de ilgili yerlere aksonlardan oluşan yolaklar ile taşınır (Şekil 4).



Şekil 4. Ağrı yolakları. Dorsal boynuz laminalarına gelen ağırlı uyarılar; spinothalmik yolak, spinoretiküler yolak, spinomezensefalik yolak, spinoservikal yolak ve dorsal kolon yolakları ile limbik sistem ve serebrum korteksine iletilir (20).

Periferdeki nosiseptörlerden algılanan ağrılı uyarılar çeşitli yollarla SSS'ye ulaşır, burada değerlendirilir ve cevap verilir. Elektriksel enerjiye dönüştürülen noksiyöz uyarılar için çeşitli yolların dışında başka yolların da olduğunu gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur (21).

Stimulusları kortekse ve talamusa ileten yollar, aksonlardan oluşurlar. Yollardan en iyi açıklanmış olan spinotalamik yoldur ve genel olarak tanımlanmış beş adet nosiseptif çıkıcı yolak bulunmaktadır. Genel olarak ağrı yolları, nosiseptif çıkıcı yollar ve anti-nosiseptif inisiyör yollar olarak iki gruba ayrılır. Dorsal boynuzda farklı laminar yapılardan köken alan çeşitli bölgelere ayrılan yollar serebrum korteksinde son bulur ve cevap inisiyör yollarla iletilir (Tablo 1).

Tablo 1. Ağrı mekanizmasında rol oynayan yollar

Nosiseptif Çıkıcı Yollar	Anti-Nosiseptif İnisiyör Yollar
1) Spinotalamik Yol	1) Mezensefalik periahtuktal gri maddede bulunan enkefalinerjik nöronlar
2) Spinoretiküler Yol	2) Noradrenerjik nöronlar
3) Spinomezensefalik Yol	3) Anti-Nosiseptif Spinal Segment İnhibitor Sistem
4) Spinoservikal Yol	
5) Dorsal Kolon Yolu	

a) Spinotalamik Yol

Nosiseptörler uyarıldığında, lamina I, V ve VII nöronlarından aldığı uyarıyı spinal kordun karşı tarafında bulunan talamusun ventral posterolateral çekirdeğine kadar iletir. Bu yol ağrının; şiddetinin, bölgesinin ve zamanının algılanmasını sağlar. Özellikle pelvik organlardaki kanserden dolayı ortaya çıkan visseral ağrıların yönetimi anterolateral kordotomi ile spinotalamik alanın inhibe edilmesi ve bu alana bağlı spinotalamik yolağın kesilmesiyle sağlanır (22).

b) Spinoretiküler Yolak

Bu yol omuriliğin VII. ve VIII. tabakalarındaki aksonlardan oluşur. Anterolateral sütunu takip ederek, medulla ve ponsun retiküler kısımlarında son bulur (13).

c) Spinomezensefalik Yolak

Bu yolak lamina I ve V nöronlarından başlar, anterolateral traktusdan mezenfalik periakvaduktal gri madde bölgesinde son bulur. Bu bölgede özellikle enkefalinlerin etkilediği nöronlarla sinaps yapar. Spinomezensefalik yolak hipotalamusta paraventriküler çekirdeğe (PVN) sinir lifleriyle bağlantı kurar (15).

d) Spinoservikal Yolak

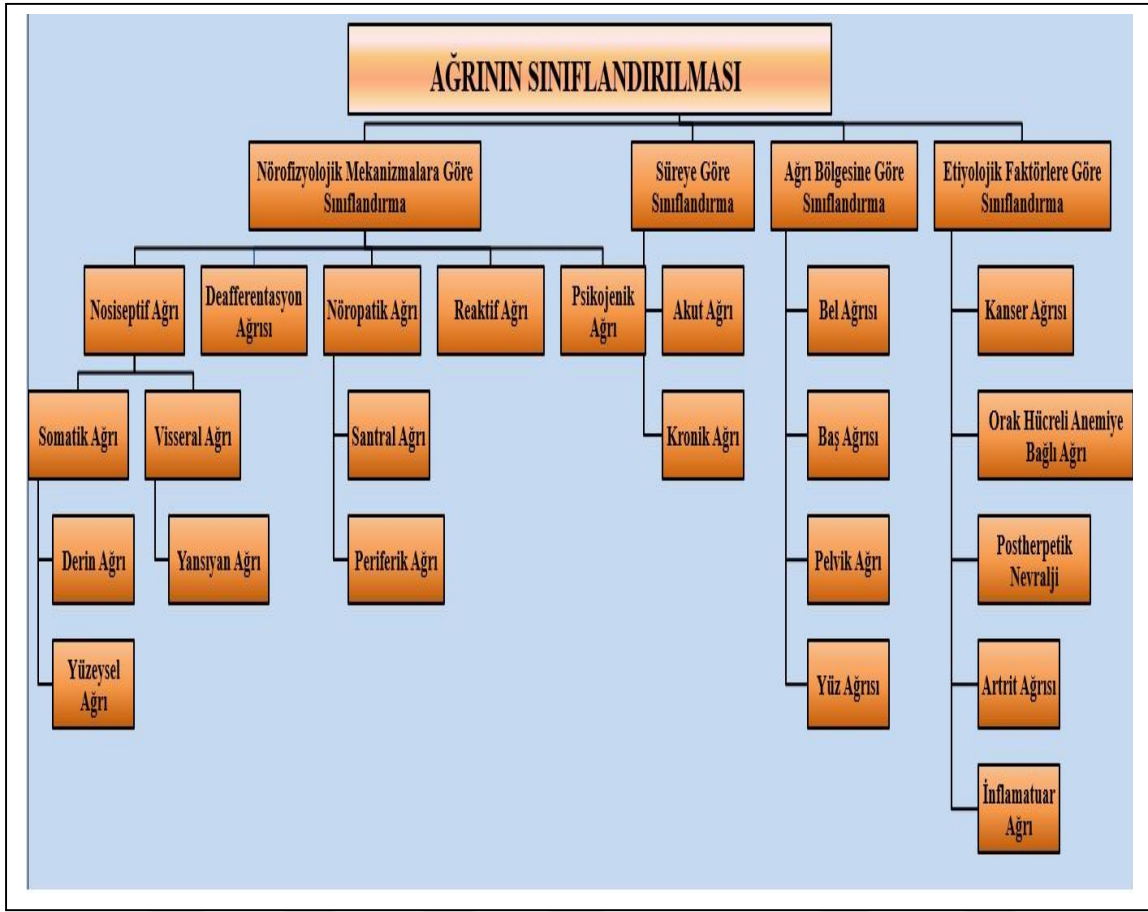
Arka boynuzun III. ve IV. tabakalarındaki aksonlardan oluşur. Spinoservikal yolak omuriliğin dorsalateral bölümünden ilerler ve lateral servikal nukleusa ulaşır. Lateral servikal nukleustan sonra bu yolak; orta beyin nukleusları, talamusun ventroposterior lateral nukleusları ve yine talamusun posterior medyal nukleuslarında sonlanır (13).

e) Dorsal Kolon Yolağı

Somatik ve visseral noksiyöz uyarıları talamusa taşıyan yoldur. Omuriliğin III. ve IV. tabakalarındaki aksonlardan oluşan dorsal kolon yolağı, medullada nukleus grasilis ve nukleus kuneatusta sonlanır (23).

2.1.4. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı genel olarak; nörofizyolojik mekanizmalara, süreye, ağrı bölgesine ve etyolojik faktörlere göre sıralanır (Şekil 5).



Şekil 5. Ağrının sınıflandırılması

2.1.4.1. Nörofizyolojik Mekanizmalara Göre Sınıflandırma

a) Nosiseptif Ağrı

• Somatik Ağrı

İç organlar hariç; deri, kas ve kemik eklemleri de dâhil bütün vücut bölgelerinde oluşabilen ve sinyalleri somatik afferent liflerle taşınan ağrı türüdür. **Yüzeysel ağrı** ve **derin ağrı** olmak üzere iki gruba ayrılır (13). Somatik ağrı, sabit ve iyi lokalize bir karakter sergiler ve buna kemik metastazları örnek olarak verilebilir (1). Çeşitli tipteki kalsiyum kanalları (T tipi kanallar) somatik ağrıların algılanmasında yani nosiseptif girdinin değerini artırıcı yönde etki yaparlar (11).

• Visseral Ağrı

İç organlarda meydana gelen, sabit ama iyi lokalize edilemeyen ağrı türüdür. Sıkıştırıcı mahiyette olan bu ağrı türüne angina pectoris örnek olarak verilebilir (1). Pelvik organlarda meydana gelen kanserle oluşan visseral ağrıları kontrol etmesi oldukça zordur. Bu durum için cerrahi yaklaşımlar söz konusudur (22).

b) Psikojenik Ağrı

Doku hasarı bulunmaksızın veya ağrı oluşturacak herhangi bir olgu olmaksızın ortaya çıkan ağrı şeklidir (24).

c) Deafferentasyon Ağrısı

Noksiyöz uyarıların SSS'ye ulaşmasına engel olunması ile ortaya çıkan ağrı şeklidir. Talamik lezyonlar, sinir kesisi ve spinal lezyonlar bu ağrı şeklinin oluşma nedenlerinden bazılarıdır. Bu ağrı özellikle spinotalamik yolağın hasar görmesinden kaynaklanır (25).

d) Reaktif Ağrı

Çeşitli olaylara tepki olarak gelişen ağrı şeklidir (26).

e) Nöropatik Ağrı

Fizyolojik olarak nöropatik ağrının oluşma sebepleri, periferik sinir lezyonları, SSS'nin fonksiyon bozukluklarıdır. Bundan dolayı herhangi bir ağrı uyarını verilmese dahi ağrı durumu yaşanabilir. Nöropatik ağrılar için tedavinin temelini sodyum-kanal blokörleri oluşturmaktadır. Nöropatik ağrı, **santral** ve **periferik ağrı** olarak iki grupta incelenebilir (27).

2.1.4.2. Süreye Göre Sınıflandırma

a) Akut Ağrı

Kısa süreli olan ağrı türüdür. Bu yönüyle organizmayı uyarıcı nitelikte bir fonksiyonu vardır. Ayrıca evrimsel açıdan bu tür ağrı adaptif fonksiyonu yerine getirmektedir (1).

b) Kronik Ağrı

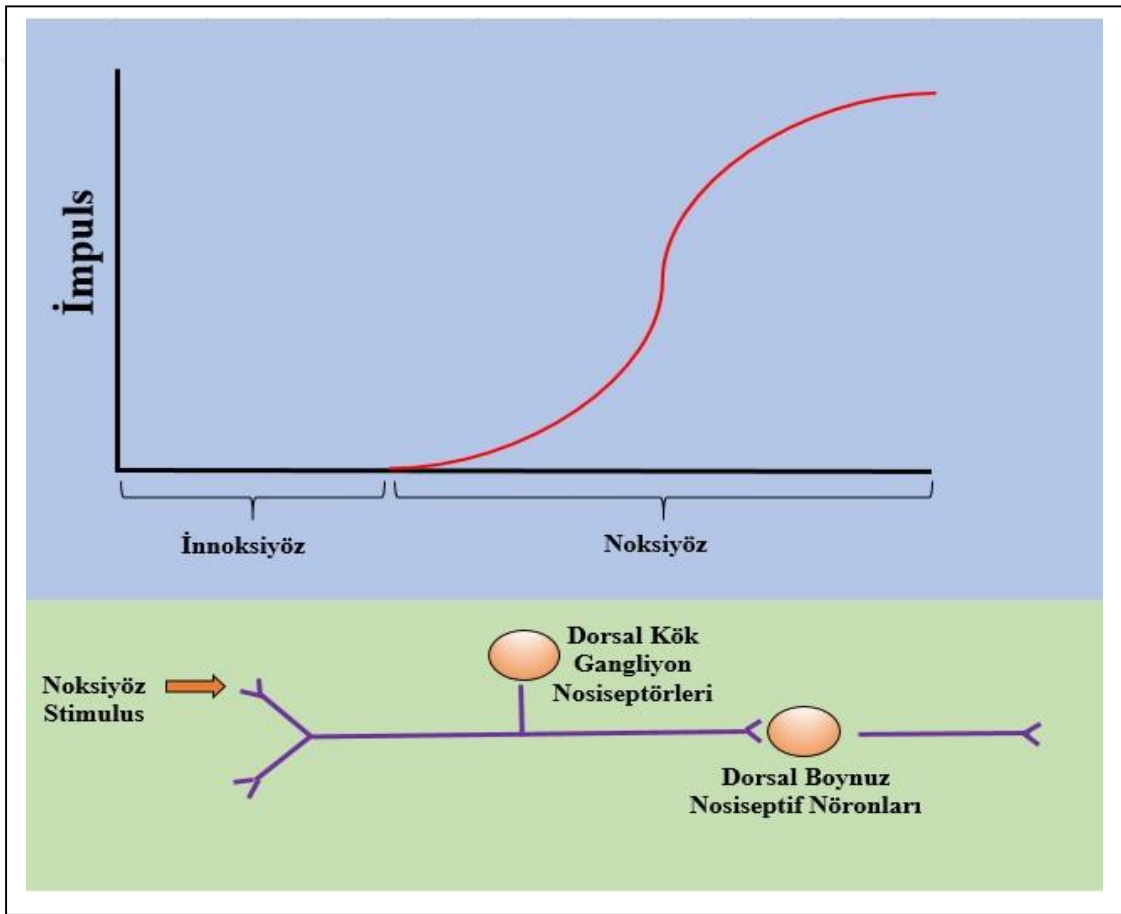
Uzun süreli ağrılar genellikle nosiseptif ve nöropatik (nörojenik) mekanizmaların bileşkesi ile ortaya çıkmaktadır (27).



2.1.5. Ağrı Teorileri

a) Spesifite Teorisi

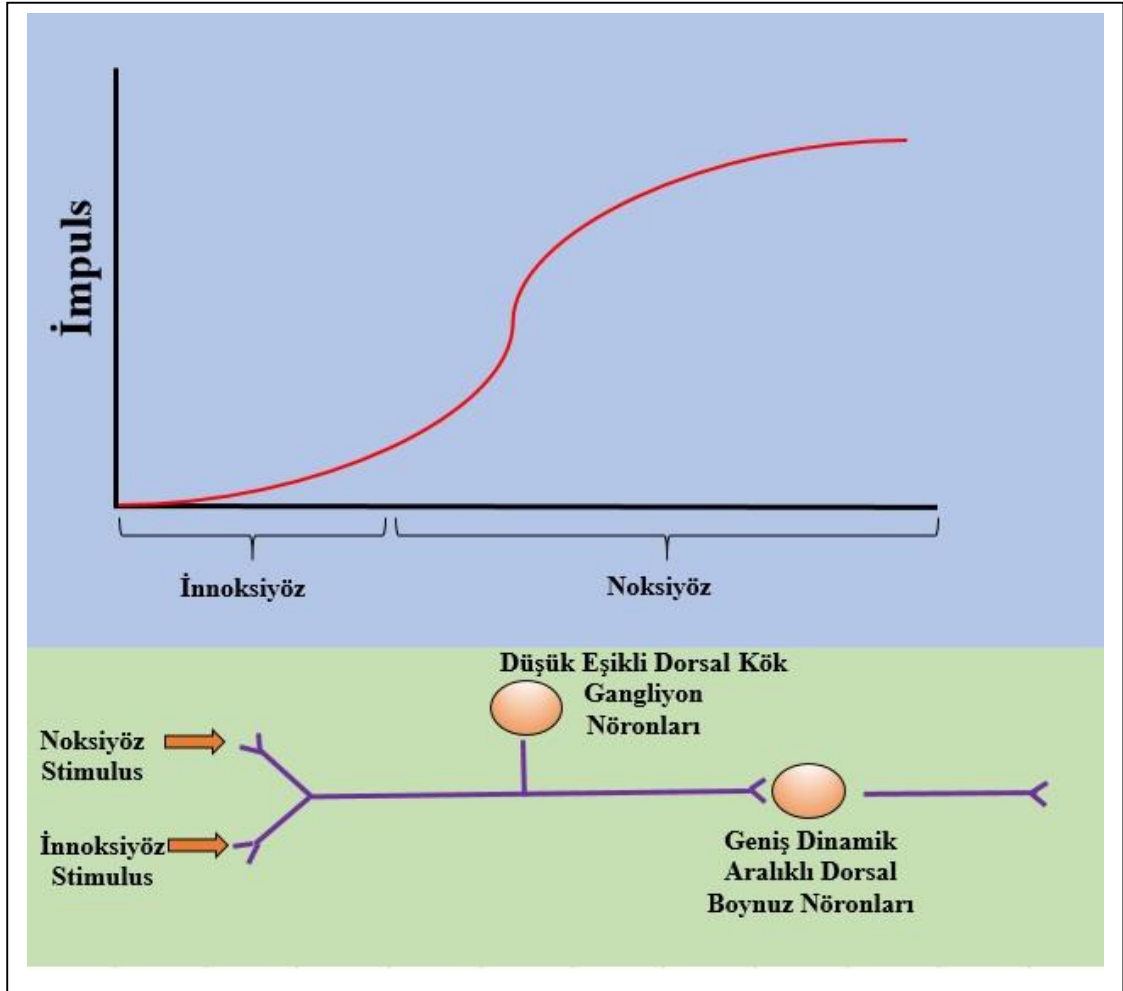
Her noksiyöz uyarının serebrumda değerlendirildiği özel bir yer olduğunu savunan bir teoridir. Bu teoriye göre noksiyöz olmayan stimulusu, mekanoreseptörler düşük eşik olarak algılar ve ikinci uyarıda spinal kordda ve beyin sapında mekanoreseptif uyarı olarak tanımlanır (28). Eğer stimulus eşğin üzerinde olursa bu nosiseptörleri aktive eder ve uyarı primer afferentler aracılığı ile serebrumun özel bölgesine iletilir. Bütün noksiyöz uyarılar dorsal boynuz aynı yoldan gider ancak serebrumda özgül noktalarda değerlendirilerek ağrı yanıtı oluşturulur (Şekil 6).



Şekil 6. Spesifite teorisi. Dorsal kök gangliyon nosiseptörleri tarafından algılanan noksiyöz stimuluslar, dorsal boynuz nosiseptif nöronlarını geçerek primer aferentlerle serebrumda her noksiyöz uyarıya özel yanıtlar verilen özel bölgelere iletilir.

b) Yoğunluk Teorisi

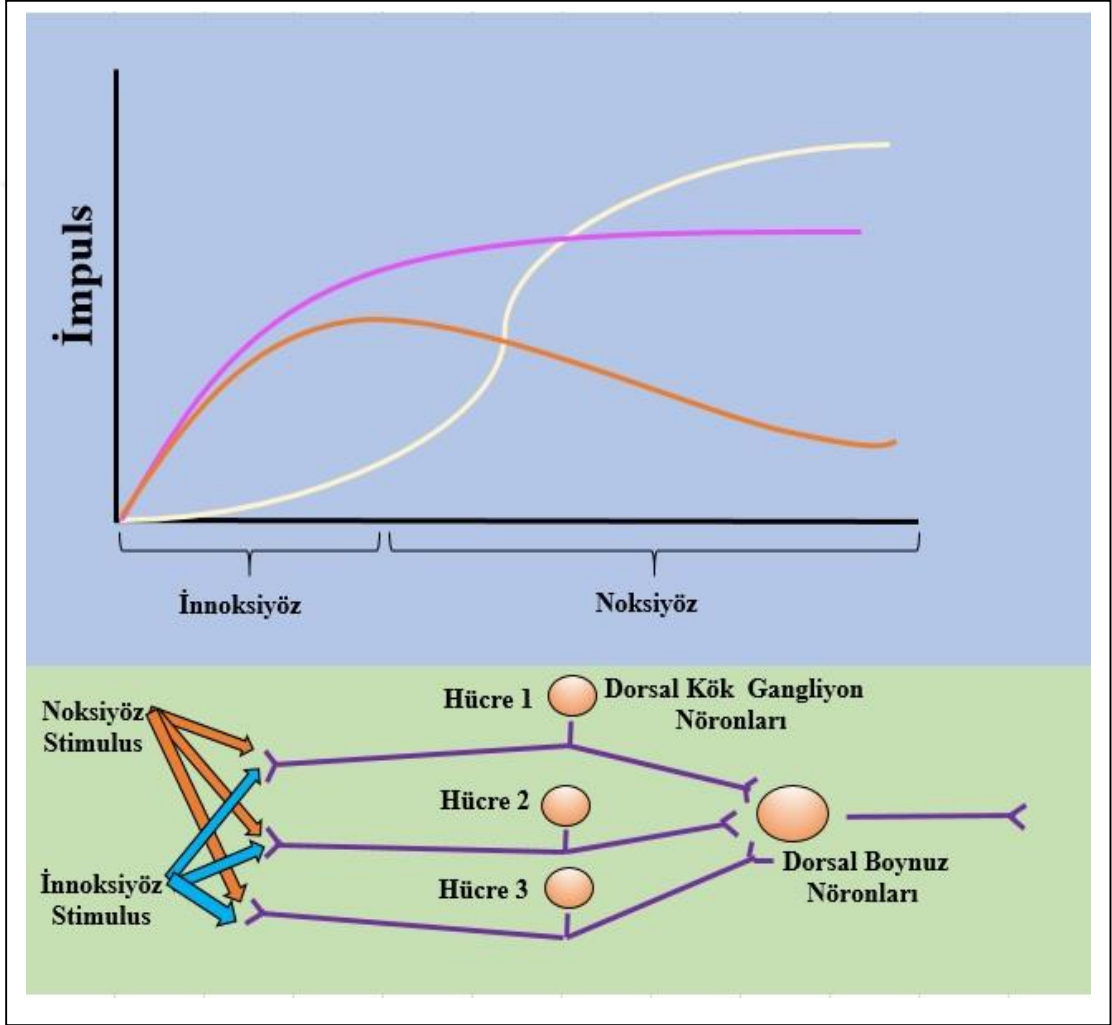
Primer afferentlerden gelen yoğun noksiyöz uyarıların geniş dinamik aralığı aktive ederek, ağrının ortaya çıktığını savunan bu teoride zararsız uyarılar zayıf, zararlı uyarılar ise yoğun akımla iletilir (29). Yoğunluk teorisi, ağırlı uyarının dorsal boynuza ulaşması için, dorsal gangliyon nöronlarında belli bir eşik değerin aşılması gerekliliğini savunur (Şekil 7).



Şekil 7. Yoğunluk teorisi. Noksiyöz stimulusların dorsal boynuza ulaşması için dorsal kök gangliyon nöronlarında belli bir eşik değeri aşması gerekir. Dorsal boynuza gelen stimuluslar primer aferentlerle beyin korteksine iletilir.

c) Pattern Teori

Bu teori, periferde kodlanmış herhangi bir ağrı oluşturacak stimulusun kendine özgü yolu izleyerek ağrıların ortaya çıktığını savunur. Bir uyarı verildiğinde bu uyarı spinal kordda bekler ve ardından aynı özgül yoldan gelen diğer noksiyöz uyarı ile ağrı duyusu ortaya çıkar (28). Farklı ağrılardan kaynaklanan her noksiyöz uyarı farklı yollardan dorsal boynuza ulaşır, buradan beyin korteksine taşınır ve burada değerlendirilir (Şekil 8).



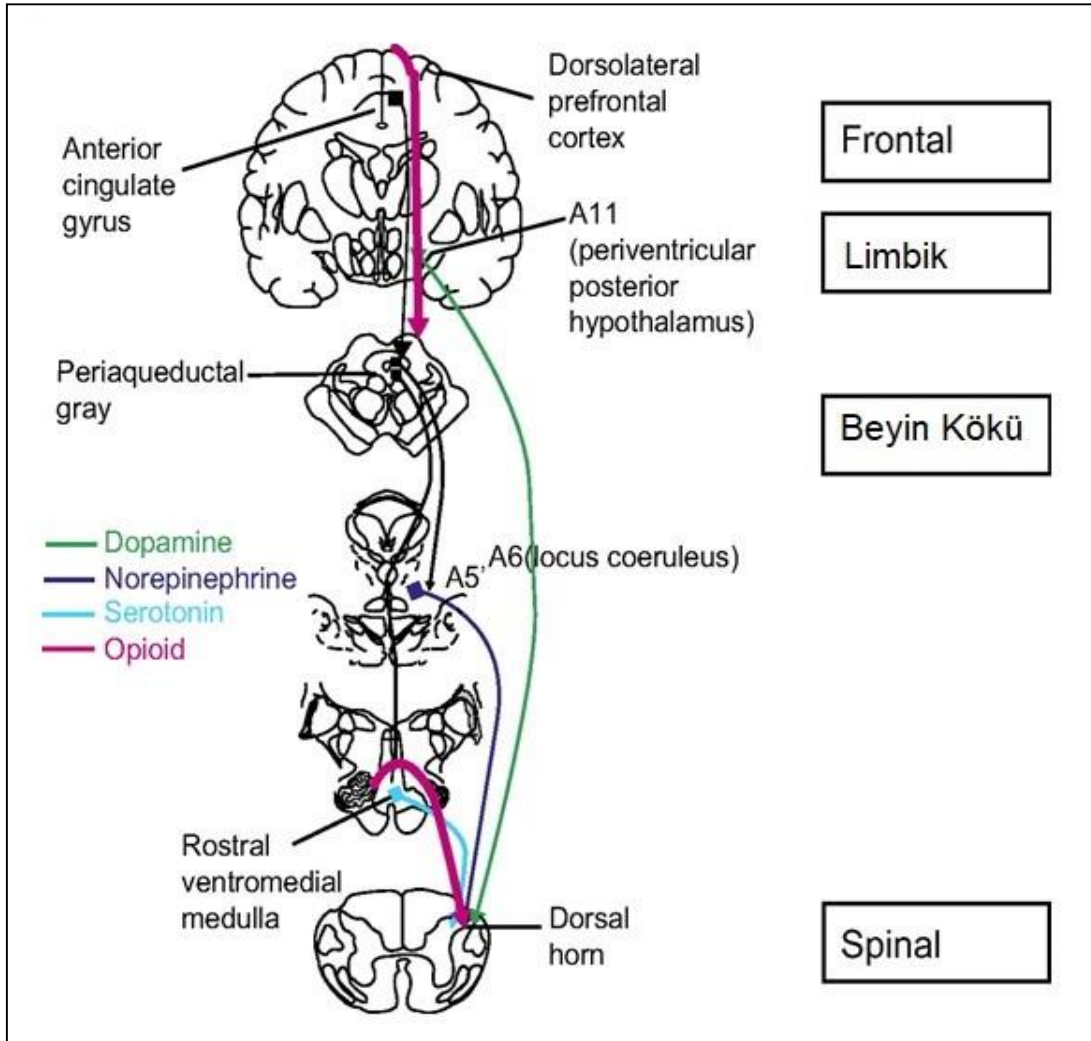
Şekil 8. Pattern teori. Noksiyöz stimuluslar kendilerine özgü yollarla dorsal boynuza iletilir. Stimulus spinal kordda bekler ve aynı nitelikteki uyarının gelmesiyle beyin korteksine iletilir ve değerlendirilerek ağrı yanıtı oluşturulur. İnnoksiyöz stimuluslar ise dorsal kök gangliyon nöronlarını geçemez.

Nosiseptif sistemdeki nöronların inhibisyon sürecinde ara nöron SG'nin görev aldığı düşünülmektedir (13).

SG ve transmisyon hücreleri (T-hücreleri) dorsal boynuz içerisinde bulunan bölgelerdir. Nosiseptörler bu bölgeler ile nöronal olarak bağlantılıdır. Yani bu bölgeler ile sinaps yaparlar. Primer afferentlerle iletilen noksiyöz uyarının iletiildiği dorsal boynuz içerisindeki diğer bölge ise dorsal kolondur (31). Kapı kontrol teorisinde bahsedilen kapı SG'dir. Bu kapı inhibe edici mekanizmalar ile sürekli olarak kapalı haldedir. Ancak primer afferentler tarafından iletilen noksiyöz uyarı T-hücrelerine geldiğinde ve gerekli eşik değeri aşıldığında kapı (SG) açılır. Bu durum açılmayı inhibe eden mekanizmaları ortadan kaldırır ve ağrı yollarını aktive eder. Sonuç olarak ağrı ve ağrı ile ilgili davranışlar ortaya çıkar. SG'nin açılıp kapanmasını kalın ve ince fiberler kontrol etmektedir (32). Kalın fiberler kapının yani SG'nin kapanmasında, ince fiberler ise açılmasında rol alır. Ayrıca SG'nin açılıp kapanmasında supraspinal bölge ve dorsal boynuzdan gelen inisi fiberlerinde etkisi olabilir. Kapı kontrol teorisi aynı zamanda pattern teorisini ve spesifikite teorisi arasındaki farklılıkları da mantıklı bir temele oturtmaktadır (28).

2.1.6. Endojen Opioid Sistem

Endojen opioid sistem, reseptörler ve peptidlerden oluşur. Bu sistemde görev alan reseptörler; mü, delta, kapp, sigma ve epsilon reseptörleridir. Özellikle mü reseptörünün en güçlü agonisti morfindir. Diğerlerine ise enkefalinler ve SKF10047 gibi agonistler bağlanarak fizyolojik etkilerini gösterirler (Şekil 10).



Şekil 10. Endojen opioid sistem. Bu sistem genel olarak reseptör ve peptid grubundan oluşur. Enkefalinler, dinorfinler ve β -endorfinler (β -END) peptid grubunu oluştururken, mü, delta, sigma ve kapp reseptörleri reseptör grubunu oluşturur (33).

Opioid reseptörlere bağlanıp opiyat gibi davranarak analjezik etki gösteren bazı peptidler vardır. Bunlardan β -endorfin (β -END) en çok bilinenidir (8).

Endojen opioid sistemin peptid bölümünü oluşturan opioid peptidler; enkefalinler, Propiomelenakortinler (POMC) ve dinorfinlerdir. Özellikle enkefalin ve dinorfin, periakvaduktal gri maddede, omuriliğin arka boynuzunun I. ve II. tabakalarında özel bir önem arz etmektedir. Çünkü bu bölgelerde bol miktarda enkefalin ve dinorfin içeren nöronlar bulunmaktadır (13). Endojen opioid sistemde rol oynayan peptidlerin öncülleri dört ana gruba ayrılır;

- a. POMC
- b. Proenkefalinler
- c. Prodinorfinler
- d. Nosisseptin/Orfanin (N/OFQ)

Bu peptidlerin yıkımı sonucu oluşan moleküller, opiyatların bağlandığı reseptörlere genellikle yüksek bir afinite gösterirler (34). Genel olarak endojen opioid sistem üç ana peptid; enkefalinler, dinorfinler, β -END ve mü, delta, kappa, sigma reseptörlerinden oluşur. Bu yapılar SSS'de ve periferik sinir sisteminde lokalize olmuşlardır (35). Endojen opioid sistem içerisine hüморal fonksiyonu olan epsilon reseptörü dâhil edilmemekle beraber genel olarak, reseptör grubu ve peptid gruplarının birleşmesiyle oluşur (Tablo 2).

Tablo 2. Endojen opioid sistemi oluşturan reseptör ve peptid grupları

Endojen Opioid Sistem	
Reseptör Grubu	Peptid Grubu
Mü (μ) Reseptörleri	Enkefalinler
Delta (δ) Reseptörleri	Dinorfinler
Kappa (κ) Reseptörleri	β -END
Sigma (σ) Reseptörleri	

2.1.6.1. Opiyat Reseptörleri

a) Mü (μ) Reseptörleri

En güçlü agonisti morfindir. Genel olarak enkefalinler bu reseptörü etkilerler. Mü reseptörü periakvaduktal gri maddede ve arka boynuzda (yüzeysel bölgelerde) bol miktarda bulunur (13). Mü reseptörü özellikle supraspinal düzeyde meydana gelen anti-nosiseptif etkiden sorumludur (36).

b) Delta (δ) Reseptörleri

Enkefalinler tarafından uyarılır ve morfinin bu reseptöre bağlanmasıyla spinal düzeyde analjezik etki gösterir. Limbik sistemde yoğun bir şekilde lokalize olan delta reseptörleri disforik etkilerden sorumludurlar (34).

c) Kappa (κ) Reseptörleri

Dinorfinler tarafından uyarılır ve morfinin bu reseptöre bağlanmasıyla delta reseptörlerde olduğu gibi spinal düzeyde analjezik etki gösterir. Dinorfin, kappa reseptörlerine bağlanarak postgangliyonik sinir ucundan asetilkolin (Ach) salgılanmasını inhibe etmektedir (37).

d) Sigma (σ) Reseptörleri

SKF 10047 opiyatının bağlandığı bu reseptör; distrofi, hipertoni, taşikardi ve respiratuar ve vazomotor uyarıları oluşturur (38).

e) Epsilon (ϵ) Reseptörleri

Hormonal fonksiyonları gerçekleştirmektedir (36).

2.1.6.2. Endojen Opioid Peptidler

• Enkefalinler

Adrenal bezde bulunan proenkefalin öncülünden salgılanırlar. Amino asit dizilişlerine bakılarak bir proenkefalinden altı tane methionin-enkefalin ve bir tane leusin-enkefalin olduğu belirlenmiştir (37).

• POMC

Özellikle hipotalamusta arkuat çekirdekte (ARC) oluşturulan POMC salgılayan nöronlar çeşitli nöropeptid salgılayabilir. Bunlara; α -melanosit uyarıcı hormon (α -MSH), β -melanosit uyarıcı hormon (β -MSH) ve β -END, β -lipotropin (β -LPH) örnek verilebilir. POMC salgılayan nöronlar, NAc'de de yoğun bir şekilde lokalize olmuşlardır (39).

• Dinorfinler

Dağılımları enkefalinlere oldukça benzeyen dinorfinler heptadekapeptid yapıdadır ve SSS başta olmak üzere gastrointestinal sistem (GIS) ve akciğerlerden salgılanır. Dinorfinlerin subaraknoid aralığa enjeksiyonu uzun süreli analjezi sağlamaktadır (37).

• Morfin

Yaklaşık 5.000 yıldır kullanılan morfinin analjezik etkisi içerisinde bulunan alkaloidlerden kaynaklanmaktadır. Bu etkilerini SSS'de ve periferde bulunan agonist olarak görev yaptıkları reseptörlere bağlanarak gösterirler. Morfin farklı reseptörleri de etkileyerek; sedasyon, öfori, antitusif etki, kusma ve hipotermi gibi durumların ortaya çıkmasına neden olabilir (4). Lipitte erime oranı yok denecek kadar azdır ve 1/4 kadarı iyonize olamaz. Bu özelliklerinden dolayı yağ dokusunda depolanabilir. Eriyirliğinin düşük olmasından dolayı bu opiyatın SSS'ye geçişi geç olur fakat etkisi uzun sürer (36).

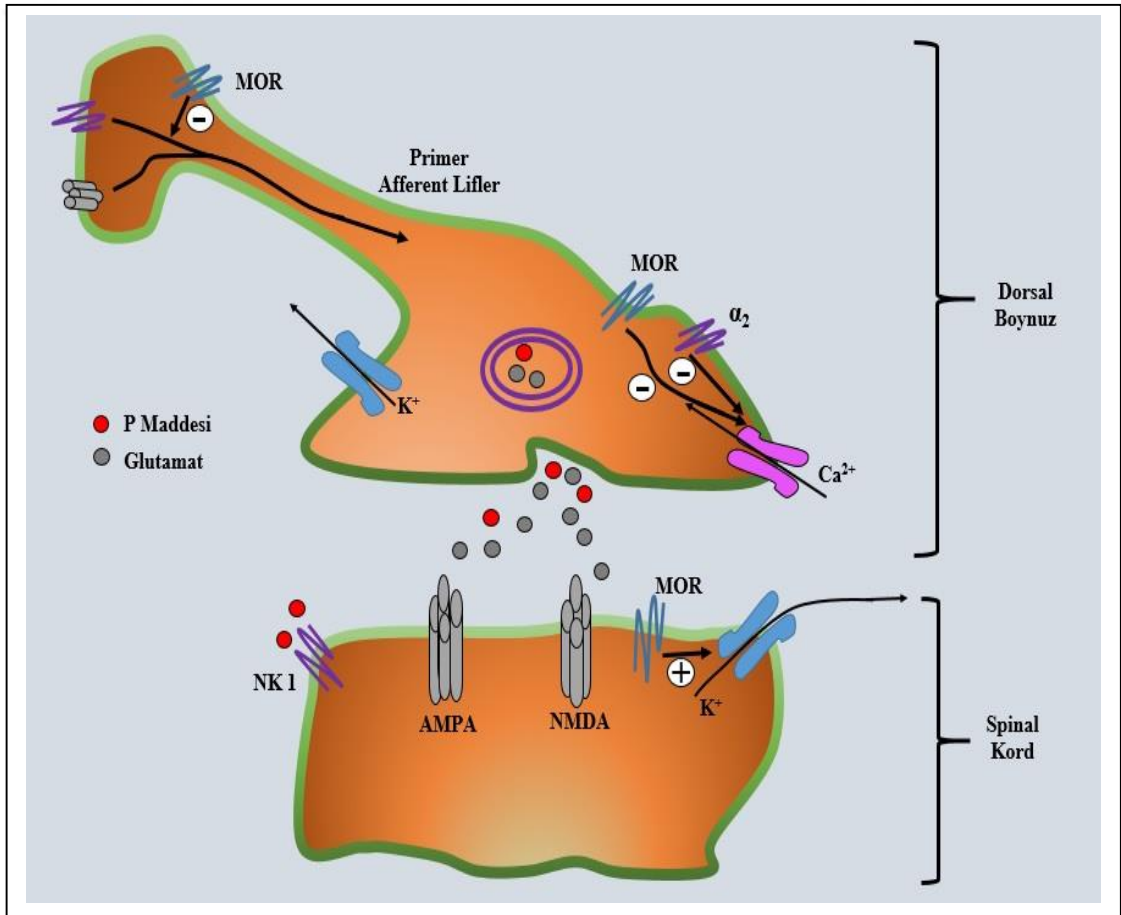
Güçlü opiyatlardan biri olan morfin ağrı tedavilerinde sık bir şekilde kullanılır. Fakat morfin alımının sürekli olması; solunum depresyonu, kusma, konstipasyon ve çeşitli ağrı ile ilgili olan reseptörlerin duyarsız hale gelmesi gibi istenmeyen sonuçlar doğurur. Bu nedenle kullanımı sınırlandırılır (3). Morfinin dozunun artırılması ve sürekli olarak kullanılması anti-nosiseptif etki özelliğini zayıflatır ve en istenmeyen durumlardan olan toleransın ortaya çıkmasına neden olur (7).

Morfin ve non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) yaygın şekilde cerrahi operasyonlar sonrası kullanılır. Morfin enjekte edildikten sonra 3-5 dakika içinde en maksimum şekilde etki eder. Anti-nosiseptif etkisi 1 veya 2 saat sürmektedir. Morfinin, tolerans başta olmak üzere çeşitli yan etkilerini azaltmak için birçok yaklaşım söz konusudur. Bunlardan en önemlisi parasetamol kullanımınıdır. Parasetamol kullanımıyla morfinin analjezik etkisi artırılırken, dozajı azaltılmaktadır; doğal olarak morfinin neden olduğu yan etkilerde bu sayede azaltılmaktadır (40).

Fizyolojik mekanizmalarda nalokson en etkili mü reseptör antagonistidir. Morfin ise genelde bu reseptörde en maksimum fizyolojik fonksiyonunu gerçekleştirmektedir. Bloke edilen mü reseptörlerinde morfin analjezik etki gösteremez. Ayrıca psikolojide dürtüsel davranışlar üzerinde etkili olduğu bilinen morfinin etki mekanizması yine nalokson tarafından bloke edilebilmektedir (41).

Morfin Analjezi Mekanizması

Opioid analjeziklerden olan morfin, SSS'de nöromediatörlerin yani endojen opioid peptidlerin bağlandığı opioid reseptörleri aktif hale getirir. Bu reaksiyonda morfin veya diğer opiyatların, endojen opioid peptidleri taklit ettikleri düşünülebilir (42). Opioid reseptörlerin aktif hale gelmesi nöronal düzeyde iki biçimde gerçekleşmektedir. Bunlardan birincisi; opioid agonistlerin adenilat siklazı inhibisyonu, ikincisi ise nörotransmitterlerin salınımı ile nörona kalsiyum girişindeki ilgiye bağlı olarak opiyatlar, serebruma kalsiyum girişini engelleyerek bu bölgede kalsiyum seviyesini düşürürler (5). Kalsiyum konsantrasyonunun düşmesi, Ach, noradrenalin, dopamin, P maddesi ve 5-hidroksitriptamin salınımını inhibe eder ve analjezi oluşması sağlanır (Şekil 11).

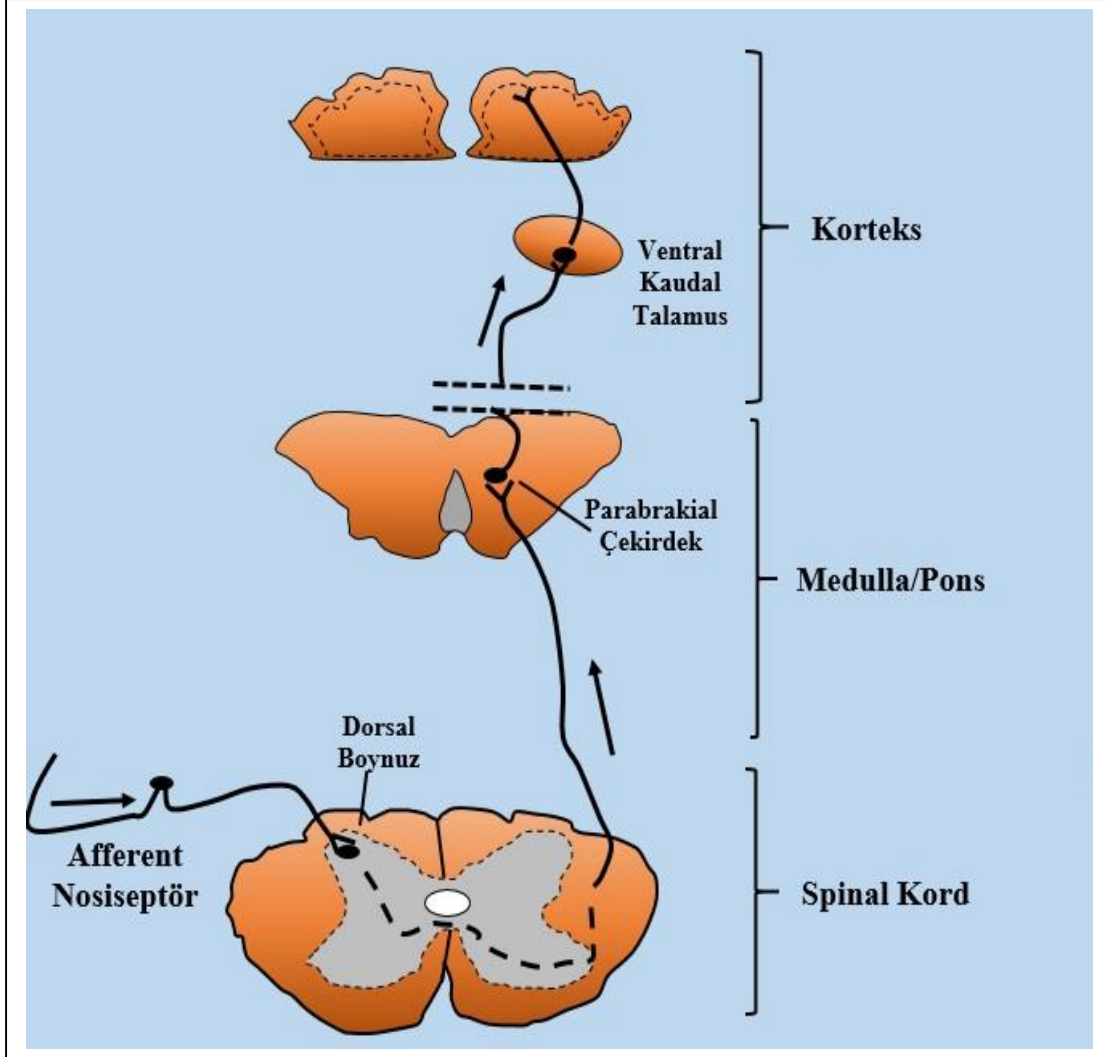


Şekil 11. Morfin analjezi mekanizması. Morfinin mü reseptörlerine bağlanmasıyla medulla spinaliste K^+ çıkışında artma ve dorsal boynuzda Ca^{2+} de azalma meydana gelmektedir. Dorsal boynuzdan salınan P maddesinin Ca^{2+} azalmasına bağlı olarak inhibisyonu ile analjezi gerçekleşir.

Opiyat sınıfında olmayan ve analjezi için kullanılan çoğu ilaç kalsiyum kanallarını bloke ederek analjezi oluşturmaktadır (43). Morfin analjezik etkisini SSS’de ve periferde yayılmış olan reseptörlere bağlanarak gerçekleştirir. Morfinin opioid reseptörlere bağlanmasıyla transmitterler ve endojen opioid peptidler faaliyete geçer. Bu mekanizmaların tümü **endojen opioid sistem** olarak adlandırılır ve bu sistem sadece SSS’ye özgü değildir (44). Ayrıca; üreme ve immün sistemde bulunmaktadır. Uyarının nosiseptörlerce algılanması sonucu SSS’de opioid peptidlerin salgılanması veya eksojen opiyatların (morfin) enjeksiyonu uyarıyı alan nosiseptör bölgelerinde opioid peptid konsantrasyonunu artırır. Morfinin veya diğer opiyatların agonist olduğu reseptörlere bağlanarak SSS’den salgılanan endorfinler başta olmak üzere diğer analjezik etki gösteren kimyasalların davranışını taklit etmesi analjezi mekanizmasının temelini oluşturmaktadır (36).

Morfin analjezisinin gerçekleşmesinde ventrolateral periakvaduktal gri bölgesindeki (vIPAG) selektif mekanizmalar önemli roller üstlenmektedir. Ventral periakvaduktal gri bölge (vPAG) içerisine mikroenjeksiyon ile verilen morfinin anti-nosiseptif etkisinin arttığı diğer taraftan toleransın ise azaldığı gözlemlenmiştir (45). Sensör sinir uçlarında konumlanan opioid reseptörlerin uygun eksojen agonistlerle de aktive olması, bu agonistlerin endojen peptidleri taklit ederek fizyolojik fonksiyonlarını gerçekleştirdiklerinin bir göstergesidir. Bu duruma en iyi örnek, özellikle mü reseptörlerinin en güçlü agonisti olan morfin veya diğer opiyatların genel etki mekanizmasıdır. Morfinin supraspinal analjezisinde talamustaki nöronların da etkisi vardır (46).

Morfinin analjezi mekanizması ile kalsiyum iyon salınımı arasında yakın bir ilişki vardır. Bunun için savunulan genel durum agonist olarak bağlanılan reseptörlerden dolayı kalsiyum iyon geçişinin bloke olması ve böylece nöromediyatör salınımının inhibe edildiği sanılmaktadır (37). Ayrıca morfin gibi opiyatların etkilediği muhtemel yerler; spinal kord üzerinde ventral kaudal talamus ve parabrakial çekirdektir (Şekil 12).



Şekil 12. Opiyatların etkilediği muhtemel yerler. Spinal kord üzerinde dorsal boynuz, medullada parabrakial çekirdek ve kortekste ventral kaudal talamus opiyatların varsayılan etki yerleridir.

Morfin Tolerans Mekanizması

Morfin toleransı, henüz tam olarak tanımlanamamış fizyolojik mekanizmaların aktive veya inaktive olması sonucu morfinin, beklenen reaksiyonları gerçekleştirilerek istenilen anti-nosiseptif etkiyi gösterememesi halidir (6). Morfin kaynaklı tolerans mekanizmaları oldukça karmaşıktır ve birkaç yaklaşım dışında nasıl gerçekleştiği henüz tam olarak açıklanamamıştır. Siklik adenozin monofosfat (cAMP) yollarının üst düzenlemesi, alfa-2 nöradrenerjik sistemler, sinyal iletimi sırasında protein-kinaz bağımlı nöroadaptif değişikliklerin yanı sıra NO ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) indüksiyonu nedeniyle morfine karşı tolerans oluşturan mekanizmaların aktive olduğu düşünülmektedir (3).

Nitrik oksit sentez inhibitörleri (NOS), N-metil-D-aspartik asit (NMDA) antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri ve çeşitli nörotransmitter sistemler üzerinde çalışılarak morfine veya farklı opiyatlara karşı gelişen toleransın azaltılması için deneysel çalışmalar yapılmakta ve çarpıcı sonuçlar alınabilmektedir (7). Spesifik bir örnek olarak agmatin morfin kaynaklı toleransı azaltıcı yönde etki göstermektedir. NMDA reseptörlerinin ise opiyat kaynaklı toleransın ilerlemesinde etkin bir fonksiyonu olduğu düşünülmektedir (47).

vIPAG, morfin reaksiyonlarının gerçekleştiği kompleks bir bölgedir. Sürekli olarak vIPAG'e morfin uygulaması morfin toleransına sebep olmaktadır. Bu bölgede de bulunan gliaların çok net bir şekilde anlaşılmasa da morfin toleransında önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (48). İntratekal (IT) olarak verilen glia inhibitörleri, morfinden dolayı oluşan sitokin salınımını ve morfin toleransı önemli şekilde azaltabilmektedir. Spinal sitokin aktivasyonu ile morfin tolerans arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. vIPAG içerisine yerleşmiş olan başka mekanizmalarda morfin toleransında etkili olabilir (49). Glia hücreleri nükleer faktör-kappa B kompleksi (NF- κ B) indüksiyonu ile aktive olur ve bu aktivasyonla İnterlökin-1 β (IL-1 β), İnterlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) pro-inflamatuar sitokinlerin inhibisyonu opiyat kaynaklı toleransı azaltıcı yönde etki yaparlar (50).

Toleransın aynı zamanda spinal kordda mü ve delta reseptörlerinin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı belirtilmektedir (7). Kompleks bir olgu olan ve birçok mekanizmanın dâhil olduğu tolerans mekanizmasının ilgili reseptörlerde G-proteini bağlama kabiliyetinin düşmesi olduğu da tahmin edilmektedir. Alt reseptörlerden

kaynaklanan ve iletim zincirinin bozulmasıyla tolerans mekanizması çok yönlü olarak etkilenebilir (50).

Tolerans gelişiminin, nöronal sistemin opiyatlara veya NSAİİ gibi bağımlılık yapabilen kimyasallara karşı adaptasyon sürecinin bir parçası olduğu genel kabul gören bir durumdur (51). Bu adaptasyon sürecinde NMDA reseptörleri görev almaktadır. Ancak NMDA reseptörlerinin tek başına değil ortak hücrel yapılarla çalıştığı belirtilmektedir. Morfin kaynaklı toleransta rol oynayan farklı mekanizmalardan birinin de NMDA reseptörlerinin etkilerinden dolayı glutamaterjik reseptör sistem olduğu söylenebilir (52).

Dorsal rafe serotonerjik sistem morfin tolerans için önemli olabilir. Çünkü morfinin sürekli uygulanması dorsal rafe nükleusta serotonerjik aktiviteyi azaltırken gama aminobütirik asit (GABA) artmaktadır (7). Genel olarak morfin ile ortaya çıkan toleransın biyokimyasal toleranstan ziyade agonist olarak bağlandığı reseptörlerin sayısının ve duyarlılığının azalmasıyla ortaya çıkan farmakodinamik tolerans olduğu düşünülmektedir (15). Toleransın aynı zamanda opioid ve katekolaminerjik mekanizmaların etkileşimi sonucu da gerçekleştiği saptanmıştır (53).

Toleransın gelişmesinde rol oynayan hücrel mekanizmalar tam olarak açıklanamamaktadır. Moleküler düzeyde mikroRNA'nın tolerans ilerlemesinde etkili olabileceği tahmin edilmektedir (54).

Tolerans Türleri

Fizyolojik anlamda ortaya çıkan tolerans türleri; genel tolerans, opiyatlara karşı tolerans ve niteliğine göre tolerans olarak sınıflandırılabilir (Tablo 3).

Tablo 3. Tolerans türleri

Genel Tolerans Türleri	Opiyalara Karşı Gelişen Tolerans Türleri	Niteliğine Göre Tolerans Türleri
1.Doğuştan Tolerans	1.Fizyolojik Tolerans	1.Spesifik Tolerans
2.Kazanılmış Tolerans		2.Non-spesifik Tolerans
a) Farmakokinetik Tolerans		3. Akut Tolerans
b) Farmakodinamik Tolerans		4. Kısmi Tolerans
c) Öğrenilmiş Tip Tolerans		
- Davranışsal T.		
- Koşullandırılmış T.		

• GENEL TOLERANS TÜRLERİ

1) Doğuştan Tolerans

Genetik nedenlerden dolayı, kişide verilen maddeden dolayı beklenen farmakodinamik ve farmakokinetik tepkinin ortaya çıkmamasıdır (55).

2) Kazanılmış Tolerans

a) Farmakokinetik Tolerans

Opioidler nedeniyle çeşitli metabolitlerin üretilmesine bağlı olarak gerçekleşir. Bu tip kazanılmış toleransın diğer nedenleri arasında metabolik enzim aktivitesindeki değişiklikler, ilaçların farklı şekillerde modüle olmasıdır. Genel olarak belirtmek gerekirse farmakokinetik tolerans, metabolitler, enzimler ve ilaçlardan kaynaklanan kazanılmış tolerans türüdür ve **metabolik tolerans** olarak da adlandırılır (56).

b) Farmakodinamik Tolerans

Agonist ilaçların bağlandığı reseptörlerin, sayısının azalması veya duyarsızlaşmaları sonucu ortaya çıkan toleranstır (55). Reseptörlerin tipi ve yerleşimindeki değişiklikler, transdüksiyon sırasında meydana gelen değişiklikler ve çapraz tolerans farmakodinamik toleransın gelişmesine neden olan durumlardır. Genel olarak belirtmek gerekirse, fizyolojik mekanizmalardaki değişikliklerden kaynaklanan kazanılmış tolerans türüdür (56).

c) Öğrenilmiş Tip Tolerans

Davranışsal ve koşullandırılmış tolerans olarak gruplandırılan öğrenilmiş tip toleransta alınan maddenin etkisine zıt refleks oluşumu söz konusudur. Nitekim alınan maddenin beklenen etkisi bu zıt reflekse bağlı olarak daha az olur (55).

• OPIYATLARA KARŞI GELİŞEN TOLERANS TÜRLERİ

1) Fizyolojik Tolerans

Fizyolojik mekanizmaların duyarsızlaşması, özellikle mü ve delta reseptörleri arasındaki etkileşimler, çeşitli noradrenerjik ve serotonerjik sistemlerin fizyolojik toleransa neden olduğu sanılmaktadır. Fizyolojik toleransın gelişmesinde karmaşık mekanizmalar görev almaktadır ve henüz bu çeşit toleransın etki mekanizmasının fizyolojik açıklaması net değildir (7).

Fizyolojik toleransın gelişmesinde, morfin etkisinin ağrı koşullarına bağlı olup olmadığı açık değildir. Yapılan çeşitli çalışmalarda morfin uygulaması ağrı ile ilgili toleransı artırırken bazı çalışmalarda ise ilginç bir şekilde azaltmaktadır (57).

• NİTELİĞİNE GÖRE TOLERANS TÜRLERİ

1) Spesifik Tolerans

Belli opiyatlara karşı veya immünolojik anlamda belirli antijenlere karşı gelişen toleranstır. Algoloji açısından bakıldığında; morfine, fentanile ve son yapılan çalışmalarda NSAİİ'lere dahi özgün toleransların geliştiği gözlemlenmiştir (58).

2) Non-Spesifik Tolerans

Plesebo olarak gelişen toleranstır. Gizli olarak verilen opiyatla, açıktan verilen opiyatın etkinlikleri arasında farklılıkların gözlemlendiği çalışmalar mevcuttur (59).

3) Akut Tolerans

Herhangi bir etken maddeye maruz kalarak başka bir etken maddeye verilen fizyolojik yanıtın azalmasıdır (60).

4) Kısmi Tolerans

Tolerans mekanizmalarının gücünün kısmen düşmesi ile gelişen toleranstır. Morfine karşı gelişen kısmi toleransın ilerlemesinde bazı noradrenerjik yollar ve rafe nükleus etkilidir (61).

2.2. GHRELİN

Ghrelın, besın alımını artırma, inflamasyon öncesi sulanmayı önleme gibi fonksiyonlara sahiptir (9). Ghrelinin esas salınım yeri midenin oksintik mukozasıdır ve 117 amino asitli preproghrelinin (PPG) yıkımı sonucu oluşur ve homeostazisi sağlamada etkin bir fonksiyona sahiptir (62).

Ağrı algılamasına etki eden pentapeptidlerin bir parçası olan ve beyin tarafından doğal bir şekilde üretilen metiyonin enkafalinden de (mENK) salgılanan ghrelinin daha sonra endojen bağlayıcılardan biri olduğu anlaşıldı. Ghrelinin bağlandığı reseptör olan growth hormone secretagogue receptor- 1 α 'ya (GHS-R1 α); peptidomimetikler, peptidler ve başka küçük moleküllerde agonist veya antagonist olarak bağlanabilmektedir (63). Bu peptidin üretiminden sorumlu, bilinen iki hücreyel alan vardır. Bunlar oksintik bez ve SSS'dir. Ghrelinin keşfedildiği midenin oksintik hücreleri dışında, hipotalamusta; ventromediyal çekirdek (VMN), ARC, dorsomedial çekirdek (DMV) ve PVN arasına lokalize olmuş nöronlardan da salınabildiği gözlemlenmiştir (64).

Ghrelın orta beyin, hipokampus, spinal kord ve mide de faaliyet gösterebilmektedir. Ancak SSS'de ghrelın peptidinin en önemli kaynağı hipotalamustur. Bu peptid; ARC, VMN, DMV ve PVN'yi innerve eden akson terminallerinde bulunmaktadır (65). Bu aksonlar ise ağrı ve beslenme gibi fizyolojik etkinlikte rol oynayan nöronlar ile sinaps yaparlar. Özellikle ARC'den sentezlenen ghrelın POMC ve nöropeptid Y (NPY) nöronları ile reaksiyona girerek (sinaptik etkileşim) fizyolojik faaliyetlerini sürdürebilmektedir (66).

Ghrelın, moleküler yapısında 3. aminoasite bir yağ asidinin bağlanmasına göre açillenmiş ve des-açıl ghrelın olarak iki gruba ayrılır. Ghrelın aktif olan formu açillenmiş ghrelındır. GHS-R1 α reseptörüne özellikle bu formdaki ghrelın bağlanır ve büyüme hormonu (GH) salgılatıcı roller üstlenirler. Ghrelın, mide ve hipotalamusun yanı sıra; bağırsak, kalp, böbrek, karaciğer, akciğer, pankreas, plesenta gibi birçok organda da sekrete edilebilmektedir (67).

Ghrelinin somatotropin sekresyonunun endojen düzenleyicisi olabileceği ihtimali bulunmaktadır. Bunun yanı sıra GHS-R1 α reseptörlerine bağlanarak pleiotropik etkilerde de görev alabileceği düşünülmektedir. Açillenmemiş veya açillenmiş ghrelın formlarının, farklı reseptörlere bağlanarak fizyolojik etkiler gösterebilmeleri, özellikle GHS-R1 α 'nın alt tiplerinde gerçekleşebileceğini düşündürmektedir (68). Açillenmemiş ghrelın,

açılmış ghrelinden daha yaygın bulunmasına rağmen GHS-R1 α reseptörüne bağlanmaz (64). Ghrelinin en önemli fizyolojik fonksiyonu besin alımını artırmasıdır ve bunu hipotalamusta, oreksinerjik aguti ilişkili peptid (AgRP)/NPY nöronlarını uyararak ve anoreksik POMC nöronlarını inhibe ederek gerçekleştirir (69). Diğer önemli bir önemli fizyolojik aktivitesi ise inflamatuvar ağrıyı azaltıcı yönde etki göstermesidir. Bu fonksiyonu, hiperaljeziyi, periferik ve santral ağrıların ilerlemesine neden olan pro-inflamatuvar sitokinleri inhibe ederek gerçekleştirir. Ghrelin, interlökin- 10 (IL-10) ve transforming growth factor- β (TGF- β) gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin salgılamalarını sağlayarak kompleks mekanizmaları etkilemesi sonucu anti-nosisepsiyon gerçekleşir (70). SSS'de Hipotalamus ve hipofiz gibi çeşitli bölgelerden salınabildiği gibi periferik dokulardan da salınan ghrelin, analjezik etkiye ek olarak antinflamatuvar özelliğe sahip bir ara maddedir. Ghrelinin anti-inflamatuvar özelliği, aktifleştirilmiş T hücreleri, monositler ve dentrik hücreler tarafından salınan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe etmesinden anlaşılmaktadır (71).

Ghrelin eksikliği veya bu peptidin salınımını bloke etmek, yaşa bağlı obeziteyi ve kas fonksiyonsuzluklarını önler. Ayrıca yine ghrelin yokluğu fosforile adenosin monofosfatı aktive eden protein-kinaz (pAMPK) ve kastaki mediatörlerin aşağı akışını önler ve yine ghrelin yokluğu kas fiberlerinin sayısını artırır. Yaşlanmayla beraber meydana gelen kas gücü ve dayanıklılığının azalmasını önler. Uzun ömürlülük ghrelin eksikliğinde herhangi bir değişikliğe uğramamaktadır (72).

Nöropatik ağrı nörolojik hücrelerin sürekli aktivasyonu ile ilgilidir ve proinflamatuvar sitokinlerin spinal dorsal boynuzda üretilmesiyle ilgili olduğunu gösteren önemli bulgular mevcuttur. Nöropatik ağrı için hafifletici yönde etki gösterebilen ghrelin, mikroglia aktivasyonunu inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin salınımına engel olur. Bu şekildeki nöropatik ağrıların önüne geçilmesi için bir tedavi yöntemi geliştirilebilir. Ayrıca ratlarda yapılan çalışmalarda nöropatik ağrılara bağlı olarak ghrelin ve GHS-R1 α kombinasyonu ile allodini ve hiperaljezide kademeli olarak azalma söz konusudur (73).

Karejenandan belli dakikalar öncesinde verilen ghrelin ödem oluşumunu engelleyebilir ve gelişen hiperaljeziyi inhibe edebilir. Ghrelinin etki mekanizması kadar veriliş yolu; antinosisepsiyon, hiperaljezi ve ödem üzerine farklı şekillerde etki edebilir. Örneğin intraserebroventriküler (i.c.v.) ve intraperitoneal (i.p.) olarak verilen ghrelin ağrı üzerinde farklı etki göstermektedir. Bunlara ek olarak farklı veriliş yollarıyla verilen

ghrelinin hiperaljezi ve ödem üzerinde kaydedeğer bir etki gösterirken bu durum intraplanar uygulamada geçerli değildir (74).

Epigastrik ağrılarda ve fonksiyonel dispepsi (FD) tedavilerinde ghrelinin gibi iştah ve büyüme ile ilgili hormonlar görev alabilir. Bu hormonlar üzerinden akotiamid etkiler gözlenebilir. Ach esteraz inhibitörleri olan akotiamidlerin ghrelinin sayesinde etki mekanizmalarının genişlediği düşünülmektedir (75).

Hipotalamusta çok büyük önem arz eden ghrelinin VTA'da oreksinerjik peptidleri aktive eden bir peptiddir. VTA'ya nöral ödül merkezi de bağımlı olduğu için ghrelinin; alkol, kokain ve nikotin gibi uyarıcılar üzerinde etkili olabileceği kanısı oldukça güçlüdür (76). Ghrelinin beyin-bağırsak hormonlarından biridir ve ödül merkezi ile bir bağlantısı olduğundan burada düzenleyici rolde görev yaptığını dair araştırma sonuçları mevcuttur. Ekstraselüler sıvıda dopamin seviyesindeki artışın, ghrelinin ve morfin nedeniyle engellendiği gözlemlenmiştir (77).

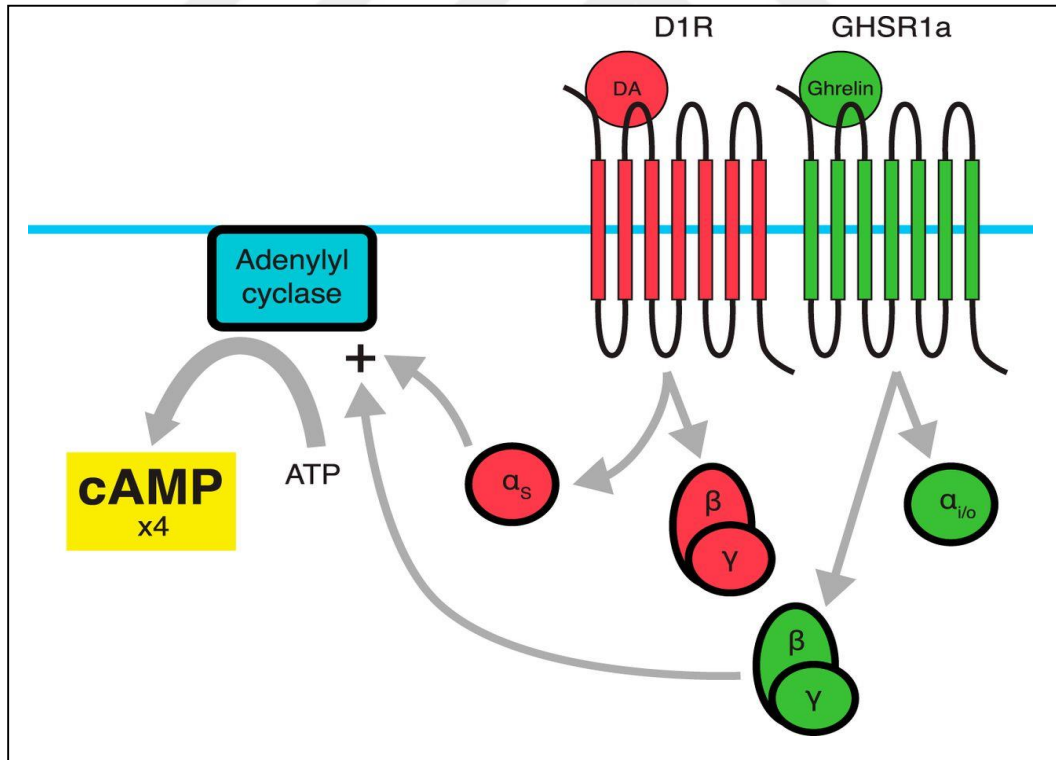
Ghrelinin i.c.v. olarak uygulandığında GHS-R1 α reseptörleriyle etkileşimi sonucu analjezik etkiler ortaya çıkabilir (78). Fakat bağlandığı reseptörlerdeki etki mekanizması ve uygulanış biçimindeki farklılıklardan dolayı ağrı üzerinde anti-nosisepsiyonu artırıcı veya azaltıcı yönde etki göstermektedir. Uygulama biçimine göre değişik etkiler gösteren ghrelinin, genel olarak anti-nosiseptif bir özelliğe sahiptir. Fakat santral şekilde uygulanmasıyla anti-opiyat etkisinin de olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak bu reaksiyonun GHS-R1 α reseptöründen başka bir bölgede gerçekleştiği düşünülmektedir (9).

Mezolimbiik dopaminerjik sistemde ödül sürecine de katılan ghrelinin, alkol ve diğer uyarıcılar (özellikle opiyatlardan morfin) üzerinde önemli bir rol oynamaktadır (79). Ghrelinin bir endojendir ve fonksiyonlarından çoğunu G proteinlerinden oluşan GHS-R1 α reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir (80).

2.2.1. Ghrelin Reseptörleri

a) GHS-R1 α

GHS-R1 α , G proteinlerinden oluşan reseptördür ve hücre membranında bulunur. Bu reseptör özellikle ghrelin için büyük önem arz etmektedir. Çünkü GHS-R1 α reseptörüne bağlanan ghrelin, opioid sistemle ilişkisi olan bir sistemin yanısıra; GH sitümulasyonu, besin alımının artması, prolaktin sekresyonu, kardiyovasküler etkinliklerin düzenlenmesi, kanser tedavisi, üremenin düzenlenmesi gibi fizyolojik aktiviteleri vardır (80). G α_{11} veya G $_{q11}$ proteinleri tarafından fosfolipaz-C'nin (PLC) aktive olmasıyla oluşan GHS-R1 α reseptörü, ARC ve VMN'de bol miktarda bulunur (66). Bu reseptöre çoğu uyarılar protein kinaz-C (PKC) yolları ile iletilir (81). GHS-R1 α reseptörünü oluşturan G proteinleri ve bunun alt birimleri dopamin reseptörü (D1R) ile etkileşime girdiğinde (dimerizasyon) ikincil haberci olarak görev yapan cAMP oluşumu önemli derecede artmaktadır. cAMP'nin yaklaşık 4 kat artması adenilat siklaz enziminin de anlamlı bir şekilde artmasıyla mümkündür (Şekil 13).



Şekil 13. GHS-R1 α reseptörü. D1R ve GHS-R1 α reseptörlerinin dimerizasyonu sonucu adenilat siklaz ve cAMP aktivitesi yaklaşık dört kat artmaktadır (82).

Hipotalamus ve hipofiz bezi ekseninde konumlanan GHS-R1 α 'ya; ghrelin, ghrelinin sentetik formları ve ghrelin özellikleri gösteren growth hormone stimulus (GHS) olarak da bilinen peptid veya peptid olmayan moleküller bağlanabilir. Son çalışmalar özellikle ghrelinin, bu reseptör ile birleşmesi sonucu; besin alımı, uyku, hafıza, mide motilitesi, glikoz ve yağ metabolizması, üreme, kardiyovasküler fonksiyonlar, hücre çoğalması ve immün yanıtlar gibi fizyolojik durumların düzenlenmesinde tek başına yeterli olamayacağını göstermektedir (80). Bu durum GHS-R1 α reseptörü eksik olan farelerde yapılan deneylerle gözlemlenmiş ve bahsedilen fizyolojik durumlar ile ilgili bir anormallik gözlenmemiştir. Ghreline duyarlı GHS-R1 α reseptörünün homologları growth hormone secretagogue receptor- 1 β (GHS-R1 β) ile etkileşim halinde fizyolojik fonksiyonları gerçekleştirmektedir. Ghrelin ve GHS başka reseptörlere bağlandıklarında farklı biyolojik aktivitelerde rol oynarlar (83). GH salgılatan reseptör olarak da adlandırılan GHS-R1 α beynin yanı sıra vücudun çeşitli bölümlerinde de bulunur (84). GHS-R1 α reseptörüne bağlanan ghrelinin pileyotropik etkileri vardır. Bu reseptöre bağlanma ile birden fazla fizyolojik aktivite gerçekleştirilebilir. İzofomu olan GHS-R1 β reseptörüne ghrelinin bir formu olan açillenmiş ghrelin bağlanamaz. Ancak açillenmemiş ghrelin bu reseptöre bağlanabilir. Karmaşık ve moleküler mekanizmaların özel dokularda sinyal iletiminin gerçekleştiği yer olan GHS-R1 α , GH salınımında ve besin alımında da önemli rol oynar. Kanseri, kaşeksi, yaşlanmaya bağlı bilişsel bozukluk, obezite, diyabet ve ağrı gibi anomalilerde bu reseptörün agonisti veya antagonistlerini kullanmak yararlı olabilir (85). Çoğu fizyolojik faaliyette beraber çalıştığı günden güne daha iyi anlaşılın GHS-R1 α ve GHS-R1 β reseptörlerinde şöyle bir durum söz konusudur; GHS-R1 α reseptörünün tehlikeli bir şekilde uyarılmasıyla faaliyete geçmesini GHS-R1 β reseptörü inhibe edebilmekte ve bu sinyalin negatif yönde etki etmesine katkıda bulunabilmektedir. Ayrıca GHS-R1 α reseptörü farklı reseptörler ile de kompleks çalışarak farklı fizyolojik fonksiyonları destekler (86). Buna D1R reseptörü ile birlikte çalışarak, agonistlerin GHS-R1 α reseptörünü daha etkin kullanmaları ile yaşlanmanın geciktirilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve bunun devam ettirilebilmesi örnek verilebilir (87).

Anti-inflamatuar ve anti-hiperaljezik süreçlerin tamamında GHS-R1 α 'nın dahil olduğuna dair bulgular mevcuttur. Ghrelin reseptörü olan GHS-R1 α 'ya aynı zamanda EP1572 agonist olarak bağlanmaktadır. Bu agonist bağlandığı zaman karejenan kaynaklı hiperaljeziye herhangi bir etki göstermemektedir (88). Bu durum antinosisepsiyonda GHS-R1 α reseptörünün değil ghrelinin rolü olduğu ihtimalini güçlendirmektedir.

Sentetik formda olan ve ghrelin antagonisti özelliği taşıyan growth hormone releasing peptid- 6 (GHRP-6), antinosisepsiyouda anlamlı değişiklikler sunmamaktadır (9). Doğrudan belirtmek gerekirse ghrelin, hiperaljezinin ilerlemesinde ve özellikle karajenan kaynaklı ödem oluşumunda inhibisyon etkisi göstermektedir. Bu inhibisyon sürecinde GHS-R1 α reseptörünün başka formları da rol oynamaktadır (89).

b) GHS-R1 β

Sinyali kesilmeyen ve başladığı fonksiyonu her ne olursa olsun bitiren ghrelin reseptörüdür. Bu reseptör de GH salgılatan reseptör olarak adlandırılır. Fonksiyonel ghrelin reseptörü GHS-R1 α , tehlikeli bir şekilde uyarılmışsa bunu negatife çevirebilme yeteneği vardır. Bu bakımdan iki reseptör farklılık göstermektedir (86). GHS-R1 β genelde inaktif durumdadır ve sadece negatif feedback özelliği yoktur. Özellikle ağrı ile ilgili çalışmalarda bu reseptörün etkilenmesiyle analjezik durumların ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (85). GHS-R1 β , ghrelin dışında peptid olan veya peptid olmayan başka moleküllere de yanıt verebilir (83).

• Ghrelin Reseptör Agonisti (Hexarelin)

Hexarelin sentetik bir ghrelin reseptör agonistidir. Hexarelin ve ghrelin aynı fizyolojik etkilere sahiptir (78). Ghrelin ve onun sentetik yapıdaki hali olan hexarelin, patolojik ve fizyolojik fonksiyonları GHS-R1 α reseptörüne bağlanarak gerçekleştirir (9). Şimdiye kadar yapılan deneylerde ghrelinin yapay formu olan hexarelinin herhangi bir yan etkiye neden olduğu belirtilmemiştir (90). Hexarelin, hekza peptid yapıdadır ve uygulama yöntemine göre morfin analjezisini artırıcı ya da azaltıcı yönde etki gösterebilmektedir. Özellikle i.c.v. uygulamada yine i.c.v. olarak uygulanan morfin analjezisini artırdığı ve toleransı düşürdüğü gözlemlenmiştir (9). İlginç bir şekilde ghrelin reseptör agonisti hexarelinin i.c.v. olarak ve morfinin ise i.p. olarak verilmesiyle, morfinin analjezisini düşürdüğü ve toleransı artırdığı gözlemlenmiştir. Bunun ise henüz fizyolojik fonksiyonu tam olarak açıklanamamış olan GHS-R1 β 'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir (80).

Ghrelin ve yapay formlarının (hexarelin) tolerans oluşturmaksızın analjezik etki sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak ghrelin ve yapay formlarının analjezik etkilerinin kapasitesi veriliş yollarına göre değişebilmektedir (91).

• Ghrelin Reseptör Antagonisti (GHRP-6)

Sentetik hekza peptid yapıda olan [D-Lys3]-GHRP-6, GHS-R1 α reseptörüne bağlanarak, GH salgılanmasını güçlü bir şekilde uyarma özelliğine sahiptir. Ghrelin antagonisti olmasından dolayı ghrelin veya onun sentetik formu olan hexarelin ile kıyaslandığında birbirinin zıttı olarak çalıştığı düşünülebilir. Fakat yapılan son deneyler, ghrelin ve onun sentetik formuyla tamamen zıt olmadığı yönünde sonuçlar vermektedir (92).

Hipotiroidizm gibi patolojik durumlarda azalan GH salınımı GHRP-6 ile artırılabilir. Hatta büyüme hormonu sekrete ettiren hormon (GHRH) ve GHRP-6 beraber uygulandığı zaman GH sekresyonu çarpıcı şekilde artmaktadır (93). GHRP-6 hekza peptidinin in vivo ve in vitro ortamlardaki bu durumunun etki mekanizması henüz bilinmemektedir (94).

GHRP-6, ayrıca ghrelin antagonisti olarak görev yapmaktadır ve ağrı ile ilgili yapılan deneylerde karşılaştırma amacıyla kullanılmaktadır. Ghrelin ve GHRP-6'nın veriliş yollarına bağlı olarak analjezi üzerinde GHRP-6 antagonist özelliği sergilemezken, farklı uygulama biçimlerinde antinosisepsiyonu azaltıcı yönde etki göstermektedir. Bu durum henüz açıklanamamıştır (78).

2.3. OREKSİN

Oreksin Grek dilinde iştah anlamına gelmektedir. Diğer adı hipokretindir ve ‘‘hipotalamustan sekrete edilen’’ ifadesinin kısaltmasıdır. Prepro-oreksin (PPO) adı verilen aynı öncüden salınan oreksinin iki çeşidi vardır. Bu iki tip oreksin, oreksin-1 reseptör (OX1r) ve oreksin-2 reseptör (OX2r) adı verilen reseptörleri etkilerler. Bu reseptörlerin her bir aktivasyonu uyarıcı niteliktedir. OX2r’ye bağlanan oreksin-B, oreksin-A’ya göre daha seçicidir. Hücre çeperlerinden salgılanan oreksinler genel olarak hipotalamusta lokalize olurlar (95). Oreksin, ödül merkezi ve bağımlılık davranışlarında da etkilidir. Hipokretinler olarak da adlandırılan oreksinler, kimyasal yapıları baz alınarak, oreksin-A, siklik 33-aa peptid veya hipokretin-1 ve oreksin-B, linear 28-aa peptid veya hipokretin-2 olarak adlandırılırlar (96). Hipotalamik nöropeptidlerden olan oreksin-A ve oreksin-B eş zamanlı olarak keşfedilmiştir (95).

Oreksinler, tekli yapıda öncü bir polipeptid olan 130 amino asitli PPO’dan oluşmaktadır (97). mRNA’sı SSS’de lateral ve posterior hipotalamusta bulunan PPO, yıkımı sonucu oluşan oreksin-A ve oreksin-B %46 oranında homologtur. Bu iki nöropeptidin oreksin-A ve oreksin-B veya hipokretin-1 ve hipokretin-II olarak sınıflandırılmasının nedeni, prekursor proteinin proteolitik yıkım sonucu rezidüleri farklı iki proteinden oluşmasıdır. Yıkım sonucu oluşan, 28-46 rezidülü olan peptid hipokretin-I (oreksin-A), 69-77 rezidülü olan peptid ise hipokretin-II (oreksin-B) olarak adlandırılmıştır (98).

Önemli nöropeptidlerden olan oreksinlerin fonksiyonları arasında iştah düzenlemesi, nöroendokrin fonksiyonlar, ağrı modülasyonu, OX1r ile analjezik etkinin oluşması sayılabilir (96). Oreksinlerin, mevcut olduğu bölgeler göz önünde tutularak, nosiseptif faaliyet gösterebildikleri tahmin edilmektedir (98). Ayrıca, oreksin-A besin alımının düzenlemesinde önemli rol oynar. Bu durum OX1r reseptörüne bağlanma sonucu ortaya çıkar (99). Oreksinlerin, lipofilik özellikleri farklılık göstermektedir. Oreksin-A yüksek lipofilik özelliğe sahiptir ve serebruma pasif difüzyonla geçebilmektedir. Ancak oreksin-B düşük lipofilik özelliğe sahip olmasından dolayı metabolik fonksiyonunu kanda gerçekleştirir (97).

Nöronlar tarafından üretilen oreksinler genellikle; posterior hipotalamusa, dorsamediale ve lateral hipotalamusa (LH) yayılırlar. Oreksinerjik sistem; beslenme, uyku, ödül, bağımlılık, stres ve ağrı süreci ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilir (12).

Opiyatlar ve nonsteroidal ilaçlar kronik ağrı tedavilerinde yoğun şekilde kullanılır. Opiyatlar ve nonsteroidal ilaçların analjezik etkileri; zarar verici potansiyellerle, yan etkilerle ve en önemlisi toleransın gelişmesiyle engellenir. Bu engelleri ortadan kaldırmak ve yan etkileri azaltmak için alternatif analjezikler bulma yoluna gidilmiştir (100). Bunun için göze çarpan oreksinerjik sistem büyük bir önem arz etmektedir. Özellikle LH'da konuşlanan oreksin-A ve oreksin-B; beslenme, uyuma/uyanıklık döngüsü, kardiyovasküler fonksiyon, hormon sekresyonu, felç ve ağrı modülasyonunda önemli rol oynar. Yapılan deneylerde oreksin peptidlerinden oreksin-A, morfin ile kıyaslanabilir analjezikler ortaya çıkarmıştır (101). Hipotalamik oreksinerjik sistemin baş ağrısı rahatsızlıklarında önemli olduğu düşünülmektedir. Oreksinerjik sinyallerin uyarıcı etkisiyle beraber diğer ağrı türlerinde de analjezi sağladığı görülmüştür (95).

Oreksin-A ve oreksin-B ayrıca perifornikal alandan salınır. Oreksinler, fizyolojik ve duysal uyarılarla çevreden çeşitli sinyaller alır. Bu sinyaller SSS dâhilinde yayılırlar. Bu nedenle farklı patolojik durumların, oreksinerjik sistemde meydana gelen fonksiyon bozuklukları ile ilgili olduğu düşünülmektedir (97). Selektif oreksin düşüklüğünde; narkolepsi, uyanıklığın devam etmesi gibi patolojiler ortaya çıkabilir. Oreksin ile ilgili çok çarpıcı olarak şöyle bir sonuç da elde edilmiştir; kolestrol seviyesi düşük olmasına rağmen, oreksinin eşik değerinin altında olması obeziteyi tetiklemektedir (102). Oreksin sinyali, fiziksel aktivite ile spontan olarak artar ve obezite direnci sağlar. Oreksinler ile ilgili söylenebilecek dikkat çekici olan başka bir durum ise hipokampusta artırılan nörojenler, uzaysal öğrenme ve hafıza kabiliyetlerini artırır. Aksi durumlarda ise yani oreksin eksikliği, öğrenme-hafıza yetersizliğine ve depresyona neden olmaktadır (103).

Oreksinerjik sistemin ve sahip olduğu reseptörlerin, çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli rolleri vardır. Oreksinerjik sistem reseptörlerinin uyarılması; ödül arayışı davranışı, enerji homeostazisi, sensör modülasyonu, stres süreci, bilinç, endokrin fonksiyonlar, ağrı ve viseral fonksiyonların düzenlenmesi gibi fizyolojik fonksiyonları gerçekleştirir (104). Bu reseptörleri etkileyen oreksinler ağrı algısını spinal ve supraspinal seviyede düzenleyebilir. Özellikle supraspinal seviyede ortaya çıkan analjezinin endokannabinoidlerin tutulumuyla mümkün olabildiği gözlemlenmiştir (105).

LH'da salgılanan ve ağrı modülasyonunda çok önemli rol oynayan oreksinler ya da diğer adlarıyla hipokretinlerin, ödül merkezi sürecine katılması büyük önem teşkil

etmektedir. Çünkü oreksin-A ve oreksin-B yoğun olarak NAc'de dağılmış haldedir (106). LH bölgesinde bulunan ve nöronlarca üretilen oreksinler ağrı düzenlenmesinde rol alırken özellikle, bağlandıkları OX1r ve OX2r reseptörleri VTA'da yoğunlaşmışlardır. Oreksinerjik reseptörler her ne kadar çeşitli bölgelerde bulunsalar da en çok VTA'da bulunan reseptörler, anti-nosisepsiyon ve ağrı modülasyonunda etkilidir (12).

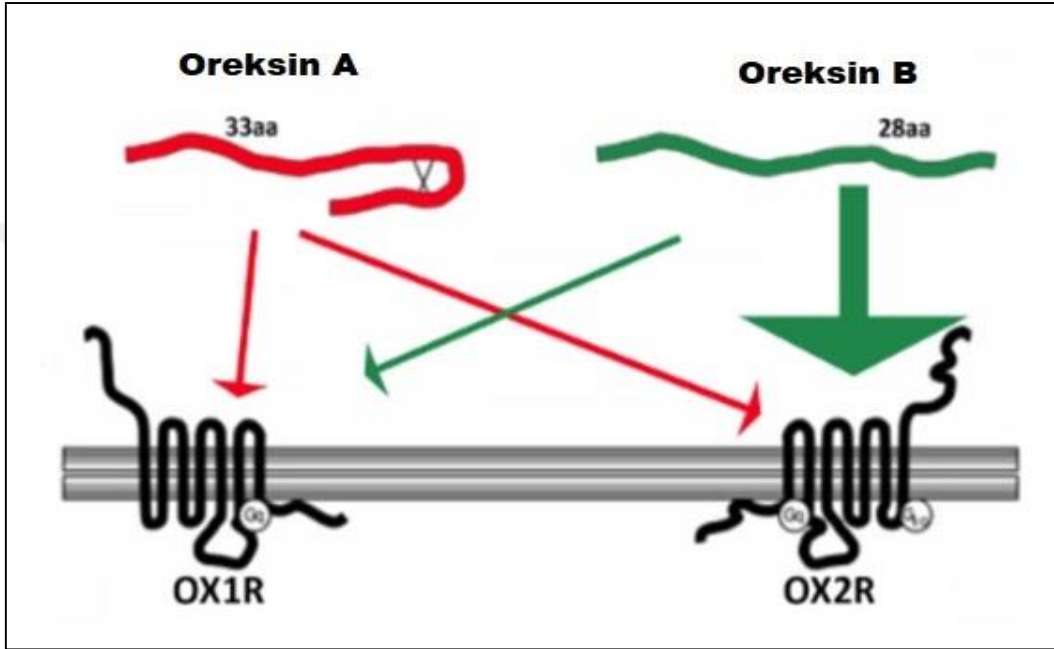
Ağrı ve anksiyete arasındaki ilişkiye titiz bir şekilde yaklaşmak gerekir. Çünkü agonist olarak görev yapan oreksin-A, kapsasin (CAP) enjeksiyonu sonucu ortaya çıkan CAP kaynaklı anksiyeteyi artırırken, antagonisti SB 334 867 bu etkiyi inhibe etmektedir. Böylece ağrı modülasyonunda önemli rol oynayan OX1r reseptörünün orofasiyal ağrı kaynaklı anksiyete de fonksiyonunun olduğu düşünülmektedir (107).



2.3.1. Oreksin Reseptörleri

• OX1r ve OX2r Reseptörleri

Yoğun bir şekilde serebral bölgede yayılmış olan oreksinlerin ya da diğer adıyla hipokretinlerin şimdiye kadar OX1r ve OX2r olmak üzere iki reseptörü tanımlanmıştır. Oreksin-A bu iki reseptöre aynı şekilde seçici özellik gösterirken, oreksin-B, OX2r reseptörüne 10 kat daha seçici bir fonksiyon sergilemektedir (Şekil 14).



Şekil 14. OX1r ve OX2r reseptörleri. Oreksin-A'nın OX1r ve OX2r reseptörlerine karşı seçiciliği aynıdır. Ancak 28 amino asitli oreksin-B OX2r reseptörüne yaklaşık 10 kat daha fazla seçicidir.

Oreksin-A ve oreksin-B, SSS'nin farklı bölgelerinde, adrenal bezde ve ince barsakta da saptanmıştır (98). OX1r hipotalamusta VTA'da ve NAc'de lokalize olmuştur. Bu bölgelerdeki etkinlikleri birbirinden farklıdır. OX1r, oreksin-A için seçicidir. Ancak OX2r oreksin-A ve oreksin-B'yi tutabilir. Oreksinlerin reseptörlerinin her ikisi de VTA'da yüksek yoğunlukta bulunur (108). Çoklu beyin bölgeleri LH'dan ve perifornikal alandan fiber girdiler alır. Oreksinerjik intervazyon yoğunluğu VTA'da gözlenir. Bu alan OX1r ve OX2r'nin alanıdır ve oreksinerjik terminal sinapsları dopaminerjik ve GABAerjik nöronlar üzerindedir (12).

Oreksin reseptörleri, hipotalamik bölgeler dışında; serebral korteks, limbik sistem, talamus, rafe nukleus ve lokus koeruleusta bulunur. Ayrıca VMN'de OX1r mRNA'sı,

PVN'de OX2r mRNA'sı lokalize olmuştur (98). Oreksin reseptörler ve onların oreksinerjik odakları, morfin tolerans ve bağımlılığın ortaya çıktığı düşünülen bölgelerde bulunmaktadır. Ayrıca oreksin-A antagonisti olan SB 334 867, morfin toleransının gelişmesini engelleyici yönde bir etki yapabilir (96).

2.3.2. Oreksin Reseptör Antagonistleri

a) SB 334 867

Seçici oreksin-A'nın seçici reseptör antagonistedir. Kimyasal olarak 1-(2-methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl urea hydrochloride şeklinde ifade edilir (99). Molekülleri birbirlerine güçlü ligandlarla bağlı SB 334 867 dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde çözünür ve hücreler arası Ca^{+2} iyonu salınımını inhibe eder (109). Seçici ve non-peptid yapıdaki bu OX1r antagonisti glutamat kaynaklı opiyatların geri çekilmesi durumunu azaltır (110). SB 334 867 Oreksinlerden dolayı ortaya çıkan kalsiyum yanıtlarını inhibe eder; ancak başka durumlarda ortaya çıkan kalsiyum yanıtlarına herhangi bir etkisi yoktur. Buna CHO-OX1 hücrelerindeki üridin trifosfat (UTP) kaynaklı kalsiyum yanıtları örnek verilebilir. Seçici ve non-peptid yapıdaki SB 334 867'nin agonist bir özelliği bulunmamaktadır (111). SB 334 867, OX1r ve OX2r reseptörleri için en seçici antagonist olma özelliğine sahiptir (112).

En fazla VTA'da etkin olan, oreksin-A antagonisti SB 334 867, OX1r ve OX2r reseptörleri üzerinde anti-nosisepsiyonu azaltmaktadır (12). Oreksin-A ratlarla yapılan deneylerde, özellikle intra venöz (i.v.) olarak verildiğinde opiyatlara benzer analjezi oluşturabilir. Bu etki, mü reseptör antagonisti olan naloksondan etkilenmezken, oreksin-A antagonisti olan SB 334 867 ile antagonize edilir (98).

b) TCS OX2 29

Kimyasal olarak, (2S)-1-(3,4-dihidro-6,7-dimetoksi-2(1H)-izokuinolin-3,3-dimetil-2-[(4-pridinilmetil)amino]-1-bütanon hidroklorid şeklinde adlandırılan TCS OX2 29 non-peptid bir özelliğe sahiptir (113). OX2r reseptörü üzerinde antagonist bir özellik gösteren bu molekül, ilk keşfedildiği dönemlerde literatürde compound 29 (Bileşen 29) olarak tanımlandı ve kullanımı uyku ile ilgili yapılan çalışmalarla sınırlıydı. TCS OX2 29 zayıf farmokinetik etkiye sahiptir. Bu molekülün hayvanlarla yapılan deneylerde uyku durumunda sekrete edildiği gözlenirken, OX1r antagonistleri inaktif olarak kalmıştır (114). TCS OX2 29, OX2r reseptörüne afinitesi en yüksek olan antagonisttir (115). Oreksin-B antagonisti TCS OX2 29, OX1r ve OX2r reseptörleri üzerinde anti-nosisepsiyonu azaltabilmektedir (12).

2.4. GHRELİN VE OREKSİN RESEPTÖR AGONİSTLERİN MORFİN ANALJEZİSİNE ETKİLERİ

Ghrelın G proteinlerini bloke ederek kısa süreli bir analjezi sağlamaktadır ve verilif yollarının farklılığına bağlı olarak, morfinin analjezik etkinliğini anlamlı bir şekilde artırmaktadır (9). Ghrelinin GHS-R1 α ve morfinin μ reseptörlerini etkilemesiyle düşük miktarda morfin kullanımı etkin anti-nosiseptif reaksiyonlar oluşturmaktadır. Morfin ve ghrelinin birlikte verilmesiyle ortaya çıkan etki mekanizmaları yeni reaksiyon zincirlerini aktive ediyor olabilir (116). SSS üzerinde bulunan opiyat reseptörlerine bağlanarak analjezi oluşturan morfin ve SSS dışında farklı bölgelerden de sekrete edilebilen ghrelinin agonist olarak bağlandıkları reseptörlerin adenilat siklaz inhibisyonu üzerinde dimerizasyonu söz konusu olabilir. Adenilat siklaz oluşumu G proteinlerinin aktifleşmesi ile gerçekleşir. GHS-R1 α ile μ reseptörlerinin dimerizasyonu G proteinlerinin ghrelın tarafından bloke edilmesiyle beraber, morfinin μ reseptörlerine bağlanması sonucu analjezik etkinliğin temelindeki adenilat siklaz inhibisyonu yoğun bir şekilde sağlanabilir (82).

Ödöl merkezinde gerçekleşen reaksiyonlara ghrelın ve morfin birlikte katılabilmektedir. G proteinlerinin aktifleşmesi sonucu oluşan cAMP inhibisyonu ve kalsiyum kanal blokörlerinin yanı sıra ödöl merkezindeki etkileşimler morfin analjezisinin artmasında önemli roller üstleniyor olabilir (79).

Oreksinlerin analjezik etkinliği ghreline benzer bir şekilde, bağlandıkları OX1r ve OX2r reseptörleri üzerindeki orphan G proteinlerini bloke ederek gerçekleşmektedir. Ancak oreksin-A ve oreksin-B'nin gerek reseptörlere olan afiniteleri gerekse lipofilik özelliklerinin farklılığından dolayı gösterdikleri analjezik etkiler farklıdır (117). Oreksinerjik nöronlardan salınan oreksinlerin ödöl merkeziyle yakından ilişkili olması analjezinin yanı sıra bağımlılık ve tolerans mekanizmalarında da etkin rol oynadığını göstermektedir. Bu bölgelerde gerçekleşen reaksiyonlar sonucu oreksinler morfinin analjezik etkinliğini kısmen azaltmaktadır (118). Oreksinlerin morfinin analjezik etkinliğini azaltması, opiaderjik yolaklardan bağımsız olduğunu göstermektedir ve NAc'de gerçekleşen reaksiyonlar veya dimerizasyonlar sonucu gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Aynı zamanda antinosiseptif süreçlere katılan oreksinler dopaminerjik yolaklarla olan bağlantıları nedeniyle de morfin kaynaklı analjeziyi kısmen baskılayabilirler (119). Oreksinerjik nöronları inhibe edebilme kabiliyetinde olan

opiyatlar, eksojen olarak verilen oreksinlerin iki formu üzerinde de baskılayıcı etkiler gerçekleştirilmeye çalışabilir. Bu nedenle inhibisyon mekanizmalarına katılan opiyatların oreksinleri bloke ettiği düşüncesi morfin analjezinin baskılanma nedenini açıklayabilmektedir (104).

Analjezik Etkili Peptidlerin Veriliş Yolları ve Elde Edilen Farklı Sonuçlar

Analjeziklerin etki mekanizmaları kadar veriliş yollarının da önemli olduğu günden güne daha iyi anlaşılmaktadır. Ayrıca veriliş yollarında ortaya çıkan farklı anti-nosiseptif etkilerin nasıl olduğu halen açıklanamamaktadır (91). Bu durum için en iyi örneklerden biri morfin ve ghrelin enjeksiyonudur. Ghrelin i.c.v. morfin de aynı şekilde i.c.v. olarak verildiğinde anti-nosiseptif etkinin çapıcı bir şekilde arttığı gözlenebilir. Ancak, ghrelin i.c.v. ve morfin i.p. olarak verildiğinde ilginç bir şekilde morfinin anti-nosiseptif etkisi engellenmektedir. Bu duruma GHS-R1 α dışında farklı reseptörlerin neden olduğu düşünülmektedir (9).

Analjeziklerin ve analjezik etki gösteren peptidlerin veriliş yollarının önemini gösteren intratekal morfin pompası terapisi (ITMP) başka bir örnek olarak gösterilebilir. Morfinin oral yolla uygulanması ile ortaya çıkan analjezi, ITMP ile ortaya çıkan analjeziden daha azdır. Bu nedenle oral alımdaki morfinin 1/300'ü, ITMP ile daha etkin kullanılabilir (120). Ayrıca ITMP ile morfinin yanlış uygulanması ile ortaya çıkan; kusma, nörotoksisite ve konstipasyon oranları en aza indirilebilmektedir. Değişik ölçülere bağlı kalmaksızın sürekli aynı ve düşük dozlarda morfinle ITMP terapisi ile ağrı tedavisinde etkin sonuçlar alınabileceği yapılan deneylerle gösterilmiştir (10).

Ghrelin anti-nosiseptif etkisi olan bir peptiddir. Genelde i.c.v. olarak verildiğinde güçlü analjezik etki göstermektedir. Bu etki i.p. uygulamada da geçerlidir. Fakat intaplantar uygulamada herhangi bir analjezik etki gözlenmemektedir (66).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bu tez çalışması, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında etik kurul izni (Etik No: 2016/63) alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Çalışmada strese maruz kalmamış ve standarda uygun kafeslerde bakılan erişkin 126 adet Wistar Albino sıçan kullanılmıştır. Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Laboratuvarından elde edilen her biri 6-8 aylık ve yaklaşık 220-240 gram ağırlığında olan sıçanlar 22 ± 2 °C oda sıcaklığında, 12 saatlik aydınlık/karanlık döngünün sağlandığı, sesten yalıtılmış odada ve 53 ± 5 bağıl nem oranına sahip ortamda tutulmuştur. Yeterli ve uygun oranlarda beslenmeleri sağlanan deney hayvanlarıyla çalışmalar 09:00-15:00 saatleri arasında yapılmış, ışık ve ses düzeyi sürekli kontrol altında tutulmuştur.

3.2. Deney Grupları

Ghrelin reseptör agonisti hexarelin ve oreksin reseptör agonistleri oreksin-A ve oreksin-B'nin morfin analjezisi ile morfin toleransına olan etkilerini ölçmek amacıyla her bir agonist ve antagonist için deney hayvanları rastgele seçilmiş ve (n=6) gruplar aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Deney grupları

Sıra No	Deney ve Kontrol Grupları	Hayvan Sayısı (n)
1	Salin	6
2	Morfin	6
3	Morfin Tolerant	6
4	Hexarelin (GHS-R1 α agonisti)	6
5	GHRP-6 (GHS-R1 α antagonisti)	6
6	Oreksin-A (OX1r agonisti)	6
7	Oreksin-B (OX2r agonisti)	6
8	SB 334 867 (OX1r antagonisti)	6
9	TCS OX2 29 (OX2r antagonisti)	6
10	Hexarelin+Morfin	6
11	GHRP-6+Morfin	6
12	Oreksin-A+Morfin	6
13	Oreksin-B+Morfin	6
14	TCS OX2 29+Morfin	6
15	SB 334 867+Morfin	6
16	Hexarelin+Morfin Tolerans	6
17	GHRP-6+Morfin Tolerans	6
18	Oreksin-A+Morfin Tolerans	6
19	Oreksin-B+Morfin Tolerans	6
20	SB 334 867+Morfin Tolerans	6
21	TCS OX2 29+Morfin Tolerans	6
Toplam Hayvan Sayısı		126

3.3. Kimyasallar ve Uygulama Şekilleri

Ghrelin reseptör ligandları olan; hexarelin (GHRP-2) 10 mg/kg, GHRP-6 0.5 mg/kg, oreksin reseptör ligandları; oreksin-A 10 µg/kg, SB 334 867 10 mg/kg, oreksin-B 15 µg/kg ve TCS OX2 29 0.5 mg/kg dozlarında fizyolojik salin içerisinde çözülmüştür. Hazırlanan solüsyonlar intraperitoneal (i.p.) olarak morfin 5 mg/kg ise subkutan (s.c.) olarak enjekte edilmiştir (Şekil 15).



Şekil 15. İlaçların uygulanma biçimleri

3.4. Termal Analjezi Ölçümü

3.4.1. Tail Flick Testi

Analjezik etkinin ölçümünde kullanılan ilk test, termal analjezi test cihazı olan Tail Flick'tir. Çoğunlukla spinal ark aktivitesini gösteren bu ölçüm metodunda radyant ısı kaynağı sıçanların kuyruk ucundan yaklaşık 3 cm'lik kısma odaklanmış ve daha sonra kuyruk çekme süresi (Tail Flick Latency=TFL) saniye olarak kaydedilmiştir (121). Bazal TFL 2.8 ± 0.4 saniye olarak ayarlanmıştır. Bazal TFL'si 2.4 saniye altında ve 3.2 saniye üstünde olan hayvanlar ile test sırasında 15 saniyeden daha uzun sürede kuyruğunu çekmeyen hayvanlar testlere alınmamıştır. Test kesme süresi (Cutoff Latency) doku hasarı oluşmaması için 15 saniye olarak kabul edilmiştir (Şekil 16).



Şekil 16. Tail flick testi

3.4.2. Hot Plate Testi

Periferik ve merkezi analjezik etkinin ölçümü başka bir termal analjezi cihazı olan Hot Plate ile gerçekleştirilmiştir. Bu testte hayvanın ayağını ilk yalamaya başlama zamanı veya sıcak tabladan sıçrama süresi test latans süresi olarak kabul edilmiştir. Test kesme süresi sıçanın ayağında herhangi bir hasar oluşmaması için 30 saniye olarak kabul edilmiştir (Şekil 17).



Şekil 17. Hot plate testi

Bütün ilaçların analjezik etkinliği 30 dakika aralıklarla (0, 30, 60, 90, 120 dakika) Tail Flick ve Hot Plate testleri ile değerlendirilmiştir.

3.5. Morfin Tolerans İndüksiyonu

Morfine karşı tolerans geliştirilmesi için daha önce yapılmış çalışmalar referans alınarak, sıçanlara subkutan olarak 3 gün süre ile günde 2 defa 60 mg/kg morfin sülfat enjekte edilmiş ve 4. gün tek doz morfinden sonra tolerans değerlendirilmesi yapılmıştır (7). Morfin, test dozu olan 5 mg/kg dozunda hayvana verilerek analjezik etki Tail Flick ve Hot Plate testleri ile ölçülmüştür.

3.6. Verilerin Analizi

Tail-Flick test ölçümlerinde hayvanların saniye olarak kuyruk çekme sürelerinin maksimal potent etki düzeyinin yüzdesi (%MPE) dönüştürülmesi aşağıdaki eşitlik ile sağlanmıştır.

$$\%MPE = \frac{\text{İlaç Sonrası Reaksiyon Zamanı} - \text{İlaç Öncesi Reaksiyon Zamanı}}{\text{Test Kesme Süresi} - \text{İlaç Öncesi Reaksiyon Zamanı}} \times 100$$

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Deneysel sonuçlar $\text{ort} \pm \text{SH}$ (ortalamanın standart hatası) olarak ifade edilmiştir. Analjezik etkinlik, tüm gruplarda ölçülen %MPE değerlerinin ortalaması alınarak değerlendirilmiştir. Veriler varyans analizi (ANOVA) ile test edilmiş ve daha sonra gruplar arası farkın hangi gruptan kaynaklandığı Tukey testi (post-hoc test) ile belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde tanımlanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Morfinin Doza Bağı Analjezik Etkileri

Morfinin etkin dozunu belirlemek için yaptığımız analjezi testlerinin sonuçları analjezik etkinin maksimal olarak 60. dakika ölçümlerinde ve 5 mg/kg test dozunda (TF: 64,09±5,33 ve HP: 68,87±4,74) olduğunu göstermiştir. 5 mg/kg dozda morfin verilen grubun ortalama % MPE değerleri salin grubu (TF: 8,47±1,02 ve HP: 16,44±1,33) ile karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,01$) (Tablo 5).

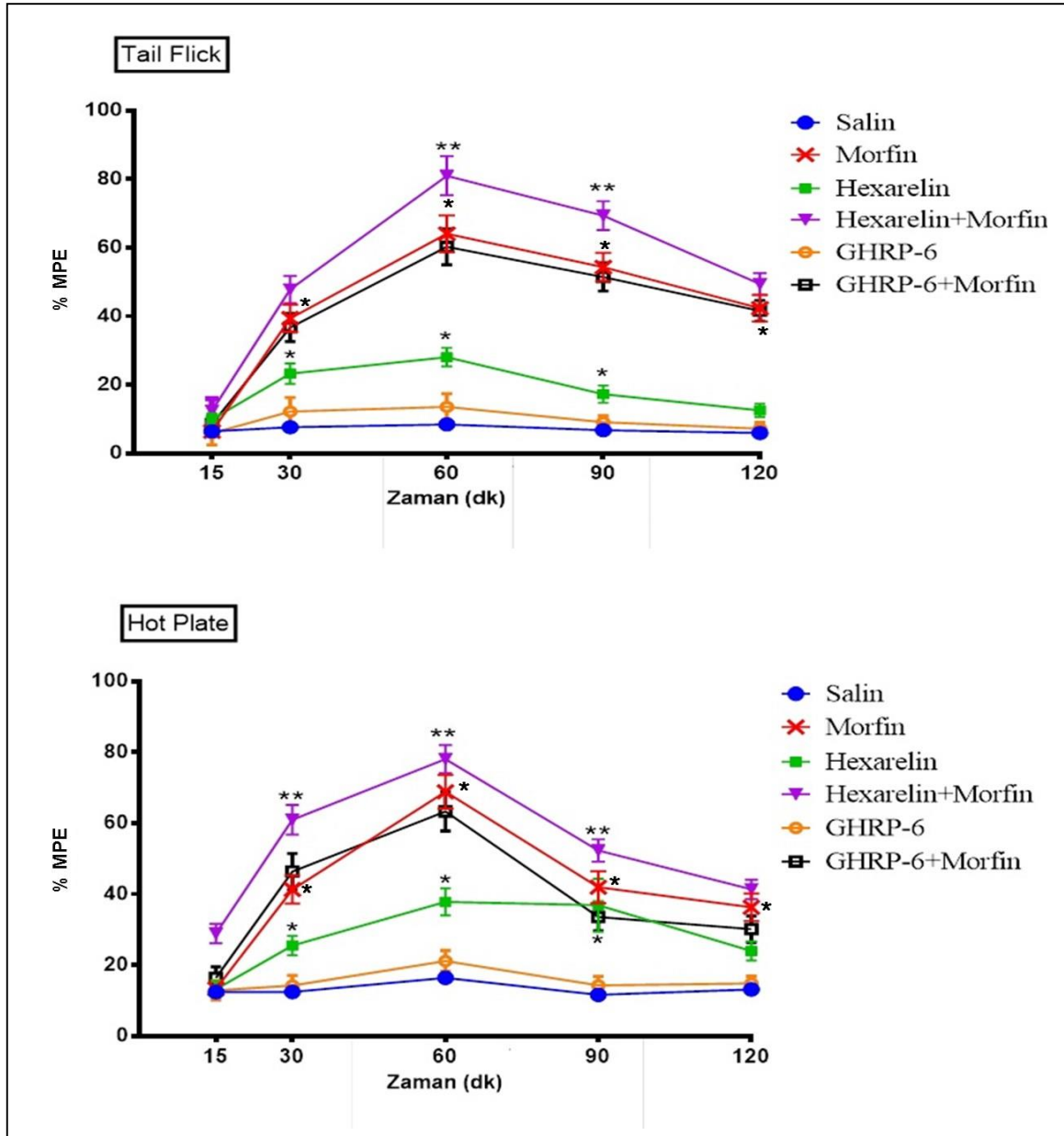
Tablo 5. Morfinin doza bağı analjezik etkileri

Zaman (dk)	0	30	60	90	120
Tail Flick					
Salin	6.45±0.91	7.63±0.96	8.47±1.02	6.79±0.98	5.99±0.88
Morfin (2.5 mg/kg)	5.82±0.95	34.60±1.90*	50.32±3.75*	48.78±3.88*	34.38±2.87*
Morfin (5 mg/kg)	6.41±0.83	39.42±3.95*	64.09±5.33**	54.34±4.12**	42.36±3.87*
Morfin (10 mg/kg)	8.09±1.09	45.56±4.09*	61.79±5.02**	57.38±3.95**	45.60±3.83*
Hot Plate					
Salin	12.42±1.47	12.42±1.13	16.44±1.33	11.62±1.08	13.18±1.32
Morfin (2.5 mg/kg)	13.79±1.23	35.56±2.84*	54.45±4.15*	37.50±3.22*	32.38±2.56*
Morfin (5 mg/kg)	13.31±1.60	41.29±3.98*	68.87±4.74**	41.98±4.53*	36.31±3.87*
Morfin (10 mg/kg)	14.87±1.54	43.46±3.73*	67.06±4.71**	45.14±4.28*	39.08±3.86*

Analjezik etkiler % MPE ve veriler ort. ± SH olarak ifade edilmiştir. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ salin grubuna göre karşılaştırıldığında (Her bir grup için $n = 6$).

4.2. Hexarelin ve GHRP-6'nın Morfin Analjezisi Üzerine Etkileri

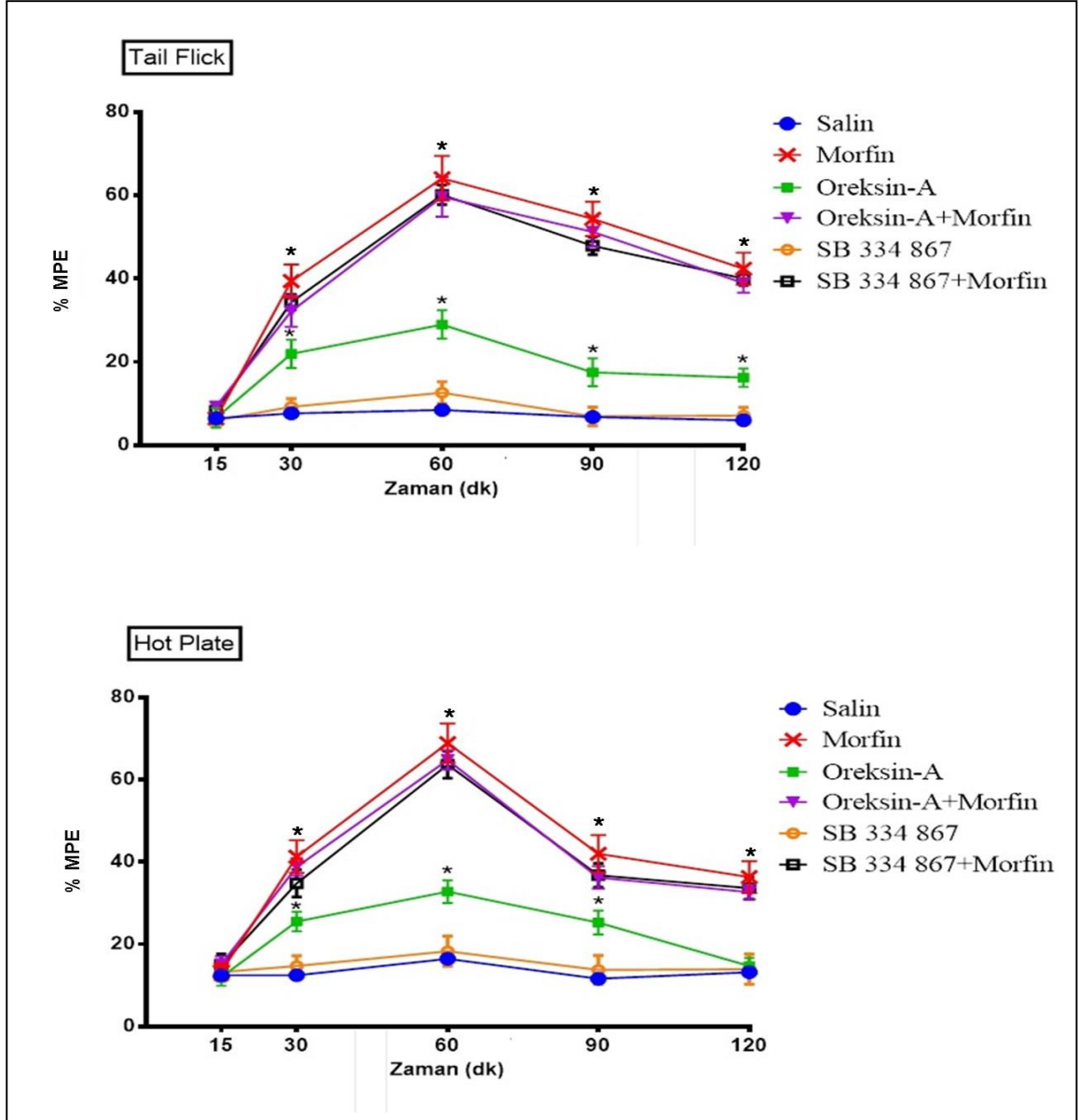
Çalışmamızda hexarelin (10 mg/kg) verdiğimiz grubun (TF: 28,10±2,71 ve HP: 37,84±3,81) ortalama % MPE değerleri 60. dakikada maksimal düzeye ulaşmıştır ve bu değerler salin grubu (TF: 8,47±1,02 ve HP: 16,44±1,33) ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Hexarelin ve morfinin birlikte verildiği grubun (TF: 80,99±5,71 ve HP: 78,08±4,0) % MPE değerleri morfin grubu (TF: 64,09±5,33 ve HP: 68,87±4,74) ile karşılaştırıldığında analjezik etkinliğin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hexarelin antagonisti olan GHRP-6 (0,5 mg/kg) verilen grubun (TF: 13,61±3,81 ve HP: 21,16±2,96) ortalama % MPE değerleri salin grubu (TF: 8,47±1,02 ve HP: 16,44±1,33) ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$). GHRP-6 ve morfinin birlikte uygulandığı grubun (TF: 60,29±5,28 ve HP: 63,31±5,49) % MPE değerlerini morfin grubu (TF: 64,09±5,33 ve HP: 68,87±4,74) ile karşılaştırdığımızda aradaki fark her iki testte de istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 18).



Şekil 18. Hexarelin ve GHRP-6'nın morfin analjezisi üzerine etkileri. Analjezik etkiler % MPE ve veriler ort. \pm SH olarak ifade edilmiştir. * $p < 0,01$ salin grubuna göre karşılaştırıldığında, ** $p < 0,05$ morfin grubuna göre karşılaştırıldığında (Her bir grup için $n = 6$).

4.3. Oreksin-A ve SB 334 867'nin Morfin Analjezisi Üzerine Etkileri

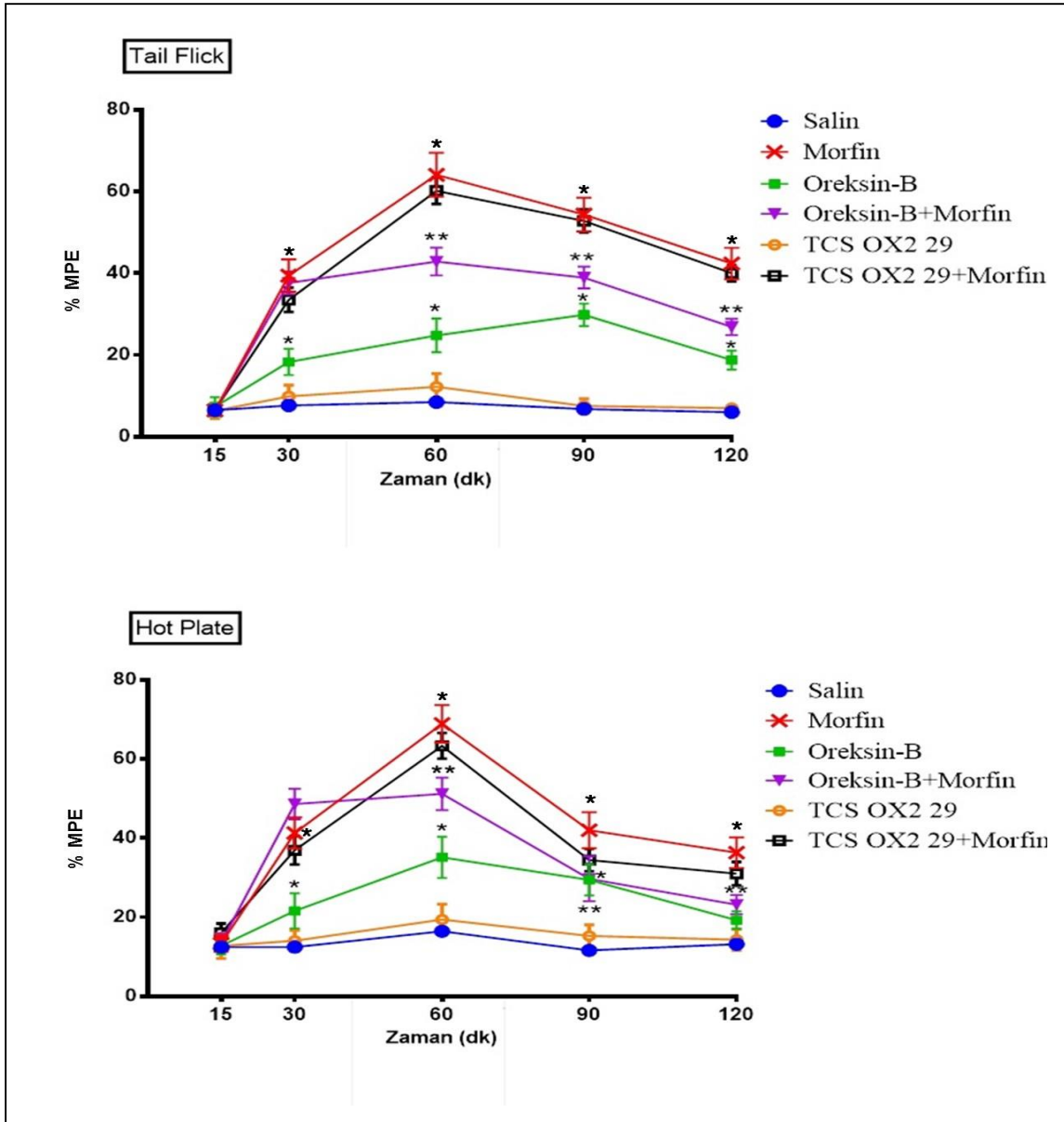
Oreksin-A (10 µg/kg) verilen grubun (TF: 28,97±3,42 ve HP: 32,78±2,77) 60. dakikada maksimal düzeye ulaşan ortalama % MPE değerleri salin grubu (TF: 8,47±1,02 ve HP: 16,44±1,33) ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,01). Oreksin-A ve morfinin birlikte uygulandığı grubun (TF: 59,62±4,8 ve HP: 64,76±2,34) ortalama % MPE değerleri morfin grubu (TF: 64,09±5,33 ve HP: 68,87±4,74) ile karşılaştırıldığında aradaki fark her iki testte de anlamlı değildi. Oreksin-A antagonisti olan SB 334 867 (10 mg/kg) verilen grup (TF: 12,6±2,65 ve HP: 18,28±3,64) ile salin grubunun (TF: 8,47±1,02 ve HP: 16,44±1,33) ortalama % MPE değerleri karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlı değildi. Benzer şekilde, SB 334 867 ve morfinin birlikte verildiği grubun (TF: 60,11±2,34 ve HP: 63,62±3,28) % MPE değerleri morfin grubu (TF: 64,09±5,33 ve HP: 68,87±4,74) ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 19).



Şekil 19. Oreksin-A ve SB 334 867'nin morfin analjezisi üzerine etkileri. Analjezik etkiler % MPE ve veriler ort. \pm SH olarak ifade edilmiştir. * $p < 0,01$ salin grubuna göre karşılaştırıldığında (Her bir grup için $n = 6$).

4.4. Oreksin-B ve TCS OX2 29'un Morfin Analjezi Üzerine Etkileri

Oreksin-B (15 µg/kg) verilen grubun (TF: 29,84±2,74 ve HP: 35,12±5,22) TF testinde 90. dakika HP testinde ise 60. dakikada maksimal düzeye ulaşan ortalama % MPE değerleri salin grubu (TF: 8,47±1,02 ve HP: 16,44±1,33) ile karşılaştırıldığında aradaki fark her iki testte de anlamlıydı (p<0,01). Oreksin-B ve morfini birlikte verdiğimiz grubun ortalama % MPE değerleri (TF: 42,85±3,4 ve HP: 51,16±4,1) 60. dakikada maksimal düzeye ulaştı ve bu değerler morfin grubu (TF: 64,09±5,33 ve HP: 68,87±4,74) ile karşılaştırıldığında analjezik etkinlik anlamlı olarak azalmıştır (p<0,05). Analjezi ölçüm testlerinde oreksin-B antagonisti olan TCS OX2 29 (0,5 mg/kg) verilen grubun (TF: 12,23±3,2 ve HP: 19,4±3,91) % MPE değerleri salin grubu (TF: 8,47±1,02 ve HP: 16,44±1,33) ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. TCS OX2 29 ve morfinin birlikte uygulandığı grubun 60. dakikada en yüksek düzeye ulaşan % MPE değerleri (TF: 60,16±3,25 ve HP: 63,31±3,26) morfin grubu (TF: 64,09±5,33 ve HP: 68,87±4,74) ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı değildi (Şekil 20).

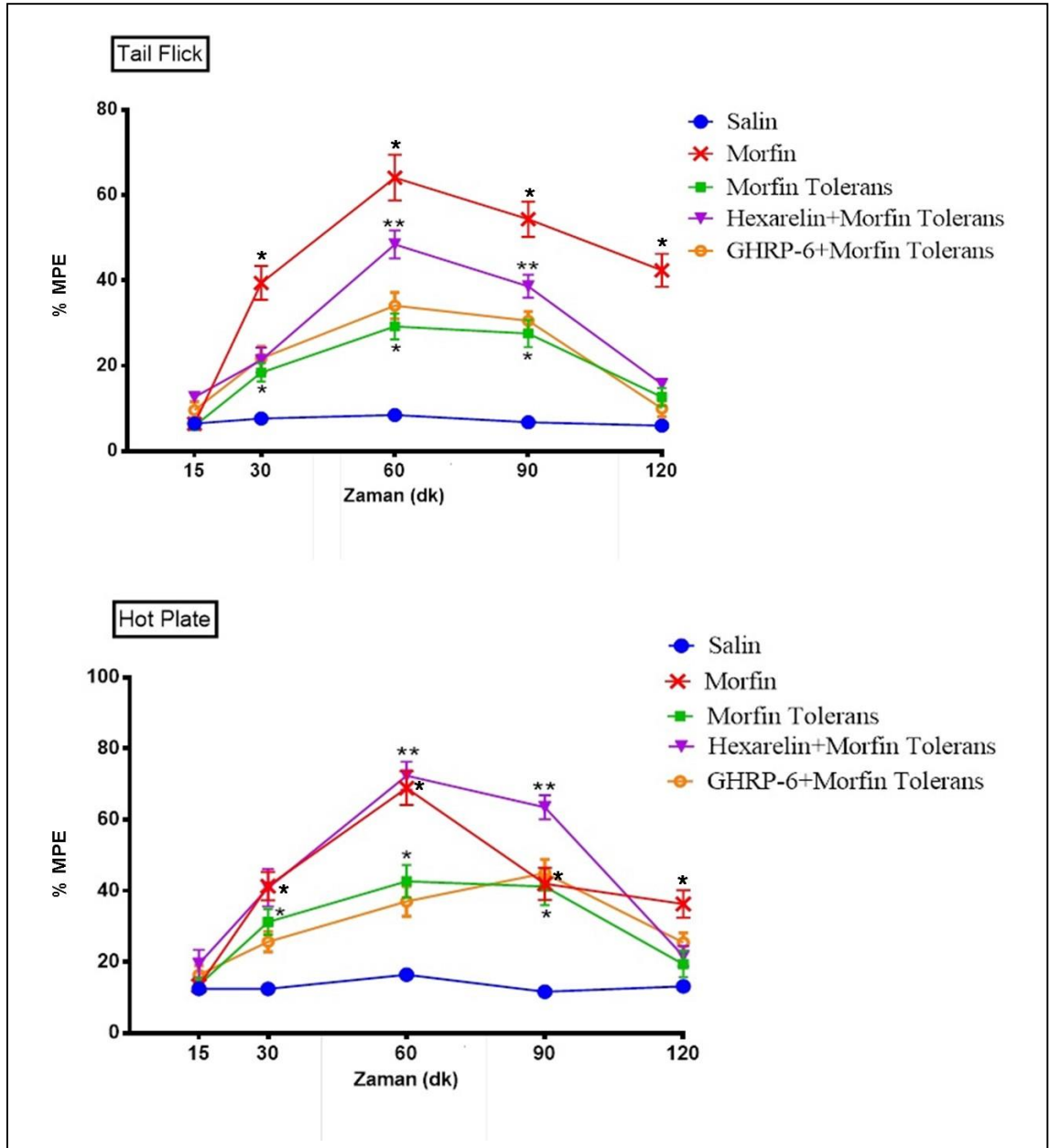


Şekil 20. Oreksin-B ve TCS OX2 29'un morfin analjezisi üzerine etkileri. Analjezik etkiler % MPE ve veriler ort. \pm SH olarak ifade edilmiştir. * $p<0,01$ salin grubuna göre karşılaştırıldığında, ** $p<0,05$ morfin grubuna göre karşılaştırıldığında (Her bir grup için $n=6$).

4.5. Hexarelin ve GHRP-6'nın Morfin Toleransı Üzerine Etkileri

Morfine karşı tolerans indüksiyonu yapıldıktan sonra hexarelin (10 mg/kg) ve morfinin birlikte verildiği morfin tolerant grubun % MPE değerleri (TF: 48,43±3,26 ve HP: 72,36±3,91) 60. dakikada maksimal olarak elde edildi. Bu değerler, morfin tolerant grup (TF: 29,23±3,02 ve HP: 42,67±4,58) ile karşılaştırıldığında analjezik etkinin anlamlı olarak arttığı tespit edildi ($p<0,05$). Buna karşın, morfin tolerant sıçanlara GHRP-6 (0,5 mg/kg) ve morfinin birlikte verilmesi (TF: 34,1±3,1 ve HP: 44,98±3,87) analjezik etkide morfin tolerant grup (TF: 29,23±3,02 ve HP: 42,67±4,58) ile karşılaştırıldığında anlamlı bir artış göstermedi (Şekil 21).

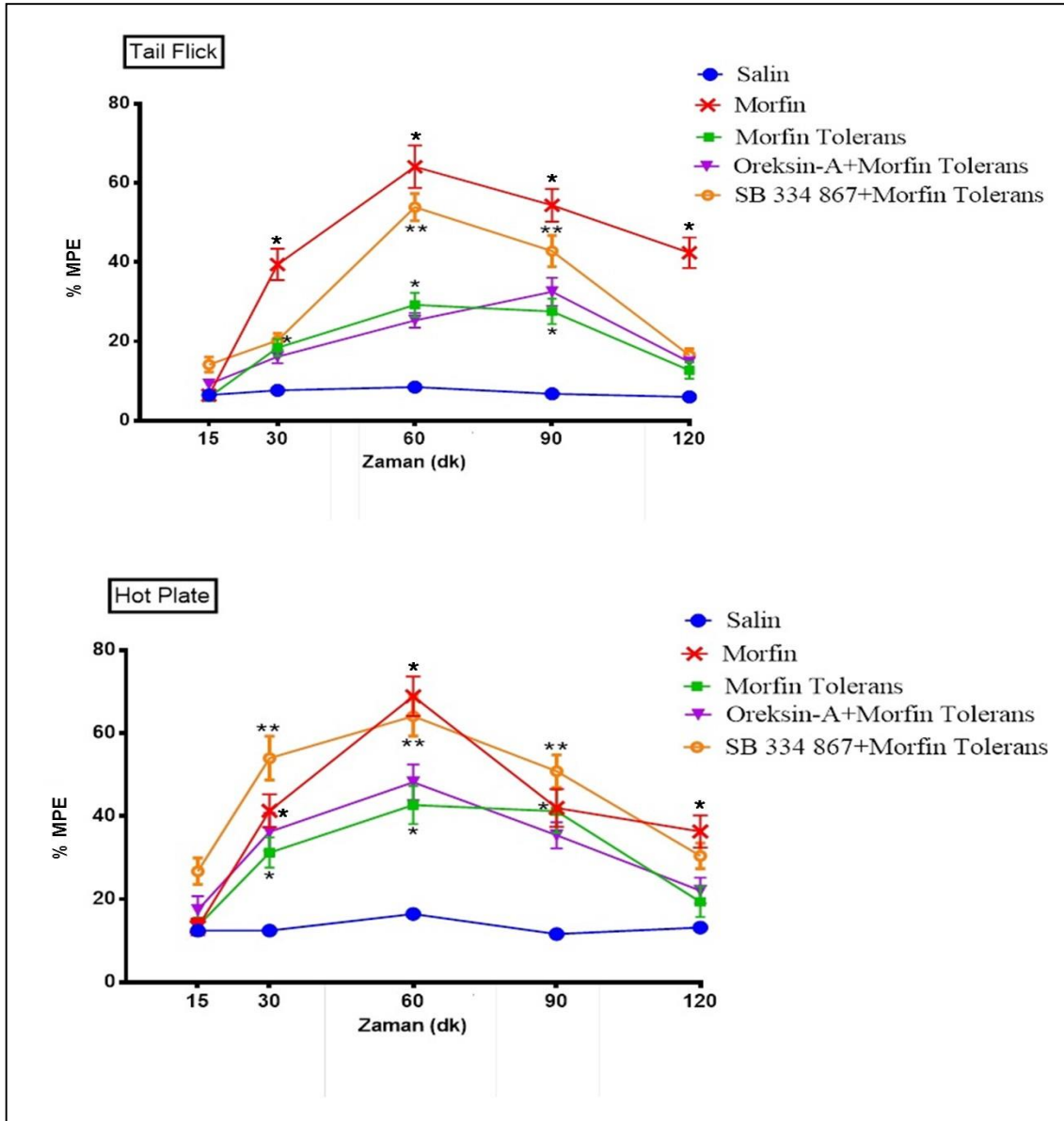




Şekil 21. Hexarelin ve GHRP-6'nın morfin toleransı üzerine etkileri. Analjezik etkiler % MPE ve veriler ort. \pm SH olarak ifade edilmiştir. * $p < 0,01$ salin grubuna göre karşılaştırıldığında, ** $p < 0,05$ morfin tolerans grubuna göre karşılaştırıldığında (Her bir grup için $n = 6$).

4.6. Oreksin-A ve SB 334 867'nin Morfin Toleransı Üzerine Etkileri

Oreksin reseptör agonist ve antagonistlerinin morfin analjezik toleransına etkilerini değerlendirmek için oreksin-A (10 µg/kg) ve morfinin birlikte uygulandığı morfin tolerant grubun % MPE değerleri (TF: 32,51±3,54 ve HP: 48,16±4,29) TF testinde 90. dakika ve HP testinde ise 60. dakikada maksimal düzeye ulaştı ve bu değerler morfin tolerant grup (TF: 29,23±3,02 ve HP: 42,67±4,58) ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna karşın analjezi testlerinde oreksin-A antagonisti SB 334 867 (10 mg/kg) ve morfinin kombine olarak verildiği morfin tolerant grubun (TF: 53,88±3,44 ve HP: 64,08±4,82) 60. dakikada en yüksek düzeye ulaşan % MPE değerleri morfin tolerans grubu (TF: 29,23±3,02 ve HP: 42,67±4,58) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artış göstermiştir ($p<0,05$) (Şekil 22).

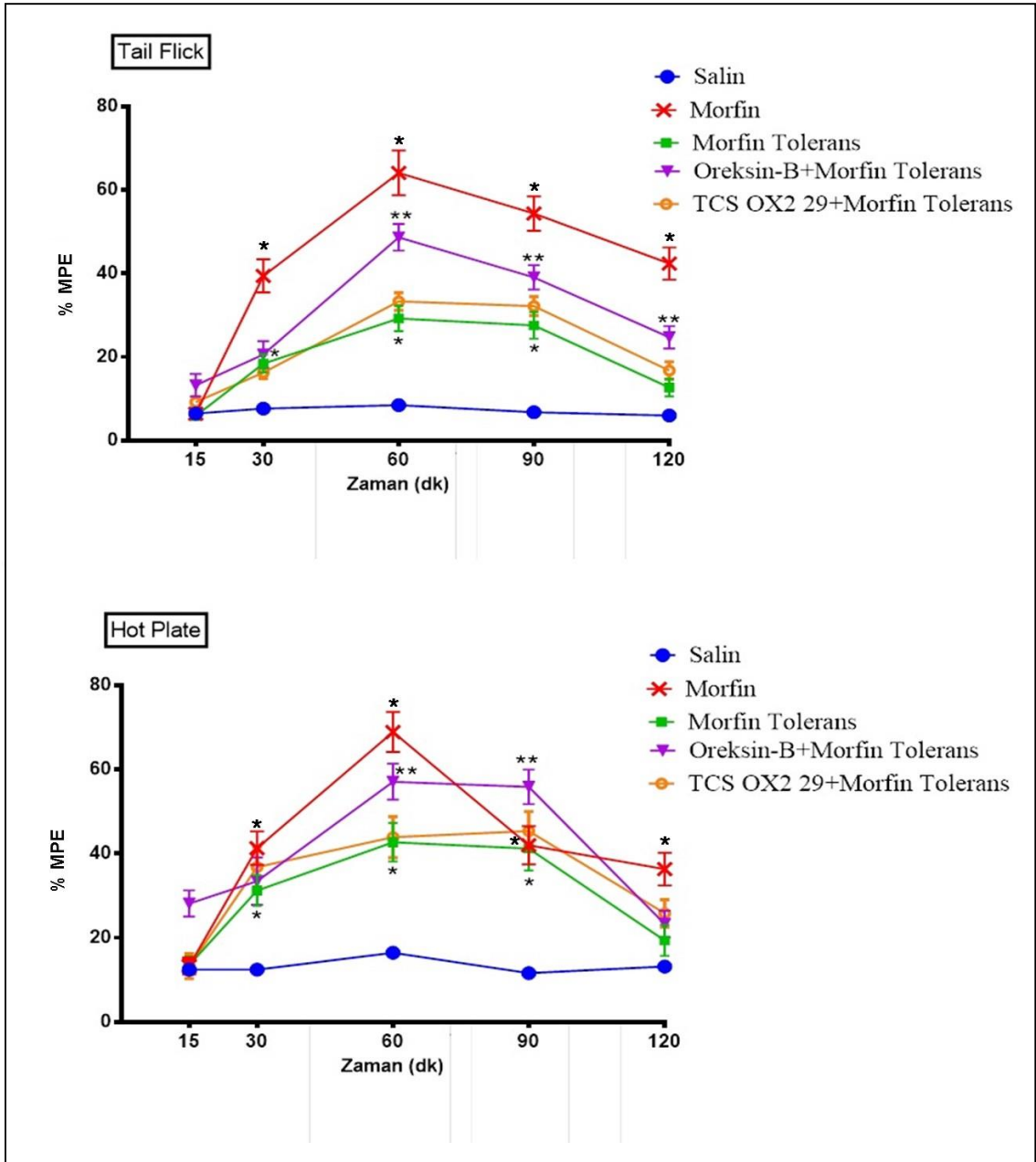


Şekil 22. Oreksin-A ve SB 334 867'nin morfin toleransı üzerine etkileri. * $p < 0,01$ salin grubuna göre karşılaştırıldığında, ** $p < 0,05$ morfin tolerans grubuna göre karşılaştırıldığında (Her bir grup için $n = 6$).

4.7. Oreksin-B ve TCS OX2 29'un Morfin Toleransı Üzerine Etkileri

Oreksin-B (15 µg/kg) ve morfinin birlikte verildiği morfin tolerant sıçanlarda 60. dakikada maksimal düzeye ulaşan % MPE değerleri (TF: 48,66±3,19 ve HP: 57,08±4,28) morfin tolerans grubu (TF: 29,23±3,02 ve HP: 42,67±4,58) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$). Bunun aksine, TCS OX2 29 (0,5 mg/kg) ve morfinin birlikte uygulandığı morfin tolerans grubunun (TF: 33,3±2,12 ve HP: 45,32±4,62) ortalama % MPE değerleri morfin tolerans grubu (TF: 29,23±3,02 ve HP: 42,67±4,58) ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 23).





Şekil 23. Oreksin-B ve TCS OX2 29'un morfin toleransı üzerine etkileri. * $p < 0,01$ salin grubuna göre karşılaştırıldığında, ** $p < 0,05$ morfin tolerans grubuna göre karşılaştırıldığında (Her bir grup için $n = 6$).

5. TARTIŞMA

Elde edilen bulgular, ghrelin reseptör agonisti hexarelinin morfin analjezisini anlamlı bir şekilde artırırken ghrelin reseptörlerinde antagonisti GHRP-6'nın morfin kaynaklı analjeziye anlamlı bir etki etmediğini göstermiştir. Ayrıca oreksin-A morfin analjezisi üzerine anlamlı olarak etki etmezken oreksin-B çok kısa bir süre sonra bu analjezik etkiyi azaltmaktadır. Hexarelin, oreksin-B ve oreksin-A antagonisti SB 334 867 morfin toleransını anlamlı bir şekilde azaltıcı yönde etki göstermiştir.

Morfin analjezisi genel olarak, morfinin santral sinir sisteminde (SSS) bulunan opioid reseptörlere bağlanmasıyla gerçekleşmektedir (42). Fakat Stein ve ark. opioid reseptörlerden biri olan mü reseptörlerinin en güçlü agonisti morfinin, son zamanlarda periferik sistemlerde de çeşitli reseptörlere bağlanarak analjezi oluşturduğunu gözlemlemişlerdir (46). Güçlü opiyatlardan biri olan morfinin uzun süreli veya normalden yüksek dozajda kullanımı bazı yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (9, 100). Morfinin, tolerans gelişimi başta olmak üzere farklı istenmeyen yan etkilerin oluşmasına engel olmak amacıyla düşük dozda kullanılması, istenen analjezik etkinin oluşmasını engellemektedir. Fazla dozaj ise; bulantı, kusma, konstipasyon ve solunum depresyonu gibi çeşitli istenmeyen etkiler oluşturmaktadır (3). Bu durum üzerine Zeng ve ark. dikkâtlarını düşük dozda kullanılan morfinin analjezik etkisinin nasıl artırılacağı üzerine odaklamışlardır. Farklı peptidler ile morfinin kombine olarak verildiği deneysel çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu peptidlerden birisi, midenin paryetal hücrelerinden ve SSS'nin farklı bölgelerinden salgılanan ghrelindir (9). Çalışmamızla uyumlu olarak Zeng ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada farklı reseptörler üzerinde analjezik etki gösteren ghrelinin, morfin ile birlikte kombine olarak verilmesi, morfinin analjezik etkinliğinde anlamlı bir artış oluşturduğunu gösterdi (80). Çalışmalarda elde edilen bulgular ventral periakvaduktal gri bölge (vPAG) üzerinde ağrı sinyallerinin ghrelin sayesinde daha yoğun olarak baskılanabildiğini düşündürmektedir.

Ghrelinin, düşük doz morfin ile birlikte verilmesi anti-nosiseptif etkinliği anlamlı oranda artırmaktadır. Tek başına verilen ghrelin ise belirli bir seviyede analjezik etki gösterebilmektedir. Ancak bu etki çok kısa süreli olmaktadır ve klinikte tek başına kullanıma elverişli değildir (122). Tamaddonfard ve ark. hipotalamusta, arkuat çekirdek (ARC) ve ventromedial çekirdekte (VMN) bol miktarda bulunan GHS-R1 α reseptörüne bağlanarak fizyolojik fonksiyonlarını gerçekleştiren ghrelinin anti-nosiseptif etki oluşturmasının nedenini aynı bölgede bulunan opioid sistem reseptörlerle olan etkileşimine bağlamaktadırlar (65). Ancak, sıçanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda ghrelin ve morfinin farklı veriliş yolları analjezik etki üzerinde değişik sonuçların elde edilmesine neden olmuştur. Bu durum morfin ve ghrelin kombinasyonunun sadece GHS-R1 α ve mü reseptörleri ile değil henüz tanımlanamamış olan farklı reseptörler üzerinden anti-nosiseptif reaksiyonların gerçekleşebildiği düşüncesini haklı çıkarmaktadır.

Genel olarak opiyatların etki mekanizmaları iki şekilde gerçekleşir. Birinci durum adenilat siklazın inhibisyonu, ikinci durum ise kalsiyum kanallarının bloke edilmesidir (123). Non-sterodial anti-inflamatuar ilaçlar da (NSAİİ) dâhil analjezik etkinin genel mekanizması bu şekilde izah edilmektedir. Morfinin SSS'de güçlü olarak bağlanabildiği μ reseptörü başta olmak üzere, ilgili farklı reseptörlere de bağlanarak kalsiyum kanallarının blokese ve adenilat siklazın inhibisyonu için sinyal oluşturmaktadır (124). Zeng ve ark. adenzin monofosfattan oluşun ikincil haberci siklik adenzin monofosfatın (cAMP), adenilat siklaz enzimi etkisiyle oluştuğunu ve bu reaksiyonun ise G proteinleriyle etkileşim sonucu gerçekleştiğini bildirmektedirler (80). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara dayanarak ghrelinin bağlandığı GHS-R1 α reseptöründeki G proteinleriyle etkileşim, analjezik etki mekanizmasının temellerinden biri olan adenilat siklaz inhibisyonunun gerçekleşmesini sağlamaktadır. Ayrıca çalışmamızda kombine olarak verilen morfin ve hexarelinin analjezik etkiyi artırdığı bulunmuştur. Buna paralel olarak ghrelinin vPAG'daki reaksiyonların yanı sıra GHS-R1 α reseptörlerindeki G proteinlerini inaktif hale getirerek analjezi gerçekleştirdiği değerlendirilebilir. Ayrıca ghrelin pro-inflamatuar sitokinleri de inhibe ederek analjezik etki gerçekleştirmesi nedeniyle analjezi mekanizmalarında genel olarak blokör rolünü üstlenir.

Morfin toleransının oluşma süreci karmaşıktır ve henüz nasıl oluştuğu açık değildir. Bu karmaşık sürecin bileşenleri; reseptörler, iyon kanalları ve nöroinflamatuvar reaksiyonlardır. Sürekli olarak belirli dozda verilen morfin, spinal kord üzerinde

mikrogliaları aktive ederek morfine karşı tolerans gelişmesine neden olabilmektedir (48). Ayrıca Eidson ve ark. mikroglia da bulunan toll benzeri reseptör-4 (TLR4) blokesiyle morfin toleransının önemli ölçüde azaldığını saptamışlardır (49). Günümüzde kronik ağrı tedavisinde önemli bir yeri olan morfinin uzun süreli kullanımı tolerans gelişiminden dolayı klinik olarak büyük sorun teşkil etmektedir. Nedeni henüz tam olarak açıklanamamış olsa da Özdemir ve ark. tolerans gelişiminin analjeziyle ilgili reseptörlerin duyarsızlaşması başta olmak üzere cAMP yollarının üst düzenlemesi, serotonerjik sistemler ve alfa-2 noradrenarjik sistemlerden kaynaklandığını belirtmektedirler (7). Peptid veya non-peptid yapıdaki kimyasallar tolerans oluşumunu geciktirebilir ya da ortadan kaldırabilir. Bu durum tolerans oluşumu gibi karmaşık durumun sadece reseptörlerle ilgili değil çeşitli reaksiyon zincirleriyle ilgili olduğunu göstermektedir (15). Dolayısıyla çok sayıdaki deneysel çalışmada peptid veya non-peptid yapıdaki kimyasallar, morfin toleranslı sıçanlara morfin ile birlikte verilerek, reaksiyonlar zincirinde aktivasyon veya inhibisyonla tolerans gelişimi bloke edilmektedir (125). Çalışmamızda ghrelinin sentetik formu olan hexarelin morfin toleransı azaltıcı yönde etki göstermiştir. Morfin tarafından aktive edilen mikroglialar ve ventral tegmental alanda (VTA) birçok oreksinerjik peptidin salgılanmasını sağlayan ghrelin arasındaki etkileşime bağlı olarak morfin toleransın azalacağı dikkate alınabilir bir durumdur.

OX1r ve OX2r ligandları olan nöropeptid yapıdaki oreksinler ağrı modülasyonunu spinal ve supraspinal seviyede gerçekleştirmektedir. vPAG bu modülasyonun gerçekleşmesinde önemli bölgelerden biridir (126). OX1r ve OX2r reseptörlerine (G protein reseptör) bağlanan oreksinler SSS'de lateral hipotalamusa (LH), posterior ve dorso medial hipotalamusa yayılırlar (97). Lih-Chu ve ark. oreksin-A'nın opiyatlarla mukayese edilebilir anti-nosiseptif etki gösterdiğini ancak oreksin-B'nin anti-nosisepsiyonunun düşük olduğunu saptamışlar ve bunun oreksin-A'nın bağlandığı OX1r reseptörü ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir (117). Aynı zamanda Karadağ ve ark. lipofilik özellikleri farklı olan oreksin türlerinden özellikle oreksin-B'nin düşük lipofilik özelliğe sahip olduğu için genel olarak metabolik fonksiyonlarını kanda gerçekleştirdiğini ve oreksin-A'nın ise yüksek bir lipofilik özelliğe sahip olduğunu belirtmektedirler (97). Çalışmamızda oreksin A ve B anlamlı olarak analjezi oluşturmuştur. Ayrıca oreksin-B'nin i.p. enjeksiyonla daha etkin analjezik etki gerçekleştirdiği sonucuna ulaşılmıştır. Oreksin-A pasif difüzyonla dahi serebruma ve farklı hedef bölgelere rahatlıkla geçebilir. Çeşitli deneylerde oreksin-B'nin anti-nosiseptif etki göstermemesinin sebebi düşük

lipofilik özellikte oluşudur. Bu nedenle veriliş yollarının önemi oreksin-B için oldukça yüksektir.

Ghaemi-Jandami ve ark. lateral paracigantocelulariste (LPGi) yoğun olarak bulunan OX1r reseptörlerine bağlanan oreksin-A'nın farklı reaksiyon zincirlerini aktive ederek analjezik etki gösterdiğini, SB 334 867'nin ise oreksinerjik nöronlar ve OX1r reseptörlerinin çalışmasını bloke ederek analjezi mekanizmalarını engellediğini bulmuşlardır (127). Roohbakhsh ve ark. oreksinerjik sistemin analjezi sürecinde, genel olarak oreksinerjik nöronların analjezi oluşturma mekanizmalarını etkilemesi ile açıklanabileceğini ve oreksin-A'nın, OX1r reseptörüne bağlanarak morfine benzer bir şekilde adenilat siklaz inhibisyonunda rol oynayan reaksiyonları aktive etmesiyle analjezik etki gösterdiğini bildirmektedirler (101). LPGi'de bulunan reseptörlere bağlanan oreksin ve diğer peptidler morfinin analjezik etkisini baskılayabilir. Veriliş yollarının farklılığına bağlı olarak morfin ile birlikte verilen oreksin-B, morfinin analjezik etkinliğini azaltabilmektedir (118). Biz de çalışmamızda oreksin-B'nin morfin analjezisini önemli bir şekilde azalttığı sonucuna ulaştık. Elde ettiğimiz bulgulara göre oreksin-A'nın ise morfin analjezisi üzerine etkisi anlamlı değildi.

Purinerjik P(2X) reseptörlere ATP bağlanması ile de analjezik etki sağlanabilir. Adenozinin bu reseptörle etkileşimi adenilat siklaz inhibisyonuna neden olur ve ağrı kesici aktivite sağlanır. Bu tür analjezik etkide oreksinlerin bağlandığı reseptörlerdeki G proteinlerine bağlı kalsiyum kanalları aracılık etmektedir (117, 128). Oreksin-A'nın bağlandığı OX1r reseptörü G proteinlerinden oluşmaktadır ve anti-nosisepsiyon, bütün G protein türleri inaktif hale getirilerek gerçekleştirilmektedir. Oreksin-A'nın bir agonist olarak bağlandığı OX1r reseptöründeki G proteinlerini inaktif hale getirip kalsiyum kanal blokörlerini aktive ederek purinerjik reseptörler sayesinde hem spinal hem de supraspinal seviyede analjezi sağlamaktadır.

Georgescu ve ark. adenilat siklaz enzim aktivitesi ve cAMP aracılığı ile ortaya çıkan kimyasalların oreksin salgılayan nöronların alt kümelerine etki ettiğini gözlemlemişlerdir (129). Oreksinlerin ve morfinin kombine olarak verilmesi agonist olarak bağlandıkları reseptörleri etkilemesiyle ortaya çıkan farklı reaksiyonlar zinciri analjezik etkiyi artırır veya kısmen baskılar (130). Bu doğrultuda μ reseptörlerinin etkilenmesiyle ortaya çıkan adenilat siklaz inhibisyonu sonucunda azalan cAMP nedeniyle VTA'daki oreksinerjik sistem nöronları çalışmamaktadır. Çalışmamızda i.p.

olarak verdiğimiz oreksin-A ve oreksin-B'nin kendi reseptörlerine bağlanarak anti-nosiseptif etki gösterdikleri bulunmuştur. Ödül merkezinde morfinin etkinliğini azaltarak daha yoğun bir şekilde analjezik reaksiyonlar sürecine dâhil edilmesini sağlayan oreksin-B, morfinin analjezik etkisini LPGi'deki reseptörler aracılığıyla kısmen inhibe eder.

Oreksinerjik nöronlar ayrıca ödül merkezi ile çeşitli bağlantılar kurarlar. Dopaminerjik nöronların morfine bağımlılık oluşturması için OX1r reseptöründen gelecek olan sinyallere gereksinimleri vardır (131). Ödüllendirme ve bağımlılıkla yakından ilişkili olan oreksin nöronları LH'da VTA'ya yerleşmiştir. Bu bölge morfine karşı toleransın gelişmesinin yanı sıra bağımlılık oluşmasının da temel merkezleri arasında bulunmaktadır (108). Qu ve ark. oreksin-A'nın uygulama biçimine bağlı olarak, tolerans azaltıcı etkisini VTA'da gerçekleşen fizyolojik reaksiyonlar sonucu gösterdiğini ve bu fizyolojik reaksiyonlardan birisinin henüz tam olarak açıklanamasa da potasyum kanallarının inhibisyonu olduğunu belirtmektedirler (132). Bizim çalışmamızda da i.p. olarak verdiğimiz oreksin-A'nın morfine karşı gelişen toleransı azalttığına dair elde ettiğimiz bulgular bu sonuçla uyumlu değildi. Ancak oreksinerjik nöronların ürettiği ve ödül merkezi ile yakından ilişkili olan oreksin-B morfine karşı gelişen toleransı azaltıcı yönde etki göstermiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde, anti-nosiseptif etki gösteren peptid veya non-peptid yapıdaki moleküllerin yanı sıra antagonist olarak davranıp herhangi bir analjezik etki göstermeyen peptid veya non-peptidlerin de tolerans üzerinde ödül sürecine bağlı olarak kayda değer etki gösterdikleri çalışmalarımızda elde ettiğimiz bulgularla saptanmıştır. Bu durum tolerans mekanizmaları ve anti-nosisepsiyon reaksiyonlarının VTA aracılığıyla gerçekleştiğini ama birbirinden bağımsız oldukları düşüncesini doğurmaktadır.

Zhou ve ark. kronik morfin alımının kesilmesiyle beraber, morfin tolerant sıçanlarda μ reseptörler ve oreksin mRNA'sı düzeylerinde anlamlı artışlar olduğunu gözlemlemişlerdir (133). mRNA düzeyindeki bu artış aynı zamanda κ reseptörlerinde de görülmektedir. Oreksin-A gibi anti-nosiseptif süreçlerde etkin rol oynayan diğer nöropeptid yapıdaki moleküllerin mRNA düzeylerindeki değişimler de opiyatlara karşı tolerans gelişiminde etkili olabilir. Veriliş yollarına bağlı olarak gerek tolerans mekanizmalarında gerekse anti-nosiseptif süreçlerde görülen farklılıkların mRNA düzeyindeki değişikliklerden kaynaklanan sinyallerden ortaya çıktığı düşünülebilir.

Oreksinerjik nöronlarda sinyal iletimi opiyatlar tarafından inhibe edilmektedir. Eksojen opiyatlardan olan morfinin hastaya verilmesi aniden kesilirse, hipotalamik oreksin sistemin etkinliğinin hızla artmasına neden olmaktadır. Morfinin sürekli olarak uygulanması, endojen opiyatlara olan tepkinin azalmasına neden olur. Bu bağlamda Li ve ark. oreksin nöronları tarafından morfine karşı gelişen toleransın ortadan kaldırılması veya geciktirmesinin, oreksinerjik sistem ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (104). Morfin ile kimyasal yapılarının aynı olması nedeniyle endorfinin de oreksinerjik sistemde inhibisyon sürecinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Buna bağlı olarak Richardson ve ark. fizyolojik tolerans ve bağımlılık hallerinde endojen opioid peptidlerin, sürekli olarak sekrete edilmesi nedeniyle cAMP azalmasının oreksin nöronlarını inhibe ettiği sonucuna ulaşmışlardır (108). Bundan dolayı oreksinerjik nöronlardan üretilmeyen eksojen oreksin-B nükleus akübens (NAc) üzerinde etki göstererek opiyatlara karşı gelişen toleransı, ödül merkezinde etkilediği reseptörlere, konsantrasyonlarının yoğunluğuna ve veriliş yollarındaki farklılıklara bağlı olarak azaltmaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre morfin kaynaklı etkiler oreksin-B tarafından gerçekleştirilmekte ve dolayısıyla morfinin ödül merkezindeki fizyolojik fonksiyonları engellenmektedir.

Araştırmacılar LPGi'nin tolerans gelişimine neden olan diğer önemli serebrum bölgesi olduğunu saptamışlardır. Buna bağlı olarak Ghaemi-Jandami ve ark. bu bölgede bulunan OX1r reseptörlerinin bloke edilmesiyle morfine karşı gelişen toleransın azaldığını bildirmişlerdir (127). Ayrıca morfine karşı toleransın gelişmesinde locus koeruleus (LC) nöronları etkili olabilmektedir. Anti-nosiseptif süreçte önemli rol oynayan oreksin-A'nın intra-LC olarak uygulanmasıyla LC nöronlarında anlamlı bir aktivasyon oluşturmaktadır (134). Abdollahi ve ark. yaptıkları deneylerle morfin toleransın ilerlemesinde LC'nin etkili olduğunu ortaya koymuşlardır. OX1r reseptörü bu bölgede yoğun bir şekilde bulunmaktadır. Analjezik reaksiyonlarda etkili bir kimyasal olmasa da oreksin-A antagonisti SB 334 867 toleransın gelişmesini engelleyici yönde etki yapabilir (135). Çalışmamızda oreksin-A'nın morfine karşı toleransı azaltıcı yönde etki gösterdiğine dair bulgular mevcut değildi. Fakat oreksinerjik nöronlardan üretilen oreksin-B tolerans azaltıcı yönde etki gösterdi. Bu etki çok yüksek bir ihtimalle VTA ve ödül merkezi arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda LPGi'deki OX1r reseptörlerinin SB 334 867 ile blokajı sonucu morfine karşı gelişen toleransın azalması, serbest bulunan endojen oreksin-A'nın ödül merkezinde morfin reaksiyonlarını

taklit etmesi veya onun fizyolojik fonksiyonlarını üstlenmesi söz konusu olabilir. Enkefalinler ve endorfinler farklı reaksiyonlar üzerinden ödül merkezindeki yolları bloke etmek suretiyle, opiyatlara karşı gelişen toleransı azaltabilmektedir.

SB 334 867'nin morfin ile birlikte verilmesi morfine karşı analjezik toleransı anlamlı bir oranda azaltmaktadır. Analjezik etki oluşturmayan SB 334 867 oreksin-A'nın etkisini OX1r reseptörü üzerinde bloke etmektedir (136, 137). Çalışmamızda sıçanlara verdiğimiz oreksin-A antagonisti SB 334 867'nin morfine karşı gelişen toleransı azaltıcı yönde etki gösterdiği bulunmuştur. Bunun yanında mezolimbik sistemde ödül süreçleriyle bağlantılı olan oreksinerjik nöronların çalışması, endojen opioidlerin salınımı ile inhibe olur ve bu inhibisyonla antagonist olarak davranan kimyasalların, bağlandıkları reseptörlerin oranının artmasıyla tolerans mekanizmaları inaktif hale gelir.

Erami ve ark. henüz tam olarak tanımlanmamış farklı reaksiyonlar zinciri ve aktiveleştirilen kimyasallar ile morfine karşı gelişen toleransın azalması ya da kısmen ortadan kaldırılmasının SB 334 867'nin inhibisyon süreçleriyle yakından ilişkili olduğunu belirtmektedirler (96). SB 334 867'nin VTA üzerinde OX1r reseptörüne bağlanması sonucu ödül merkezine serbestlenen endojen opioid veya nöropeptidlerin ödül sürecine daha yoğun bir şekilde dâhil olması tolerans azaltıcı mekanizmaların nasıl işlediğine dair makûl bir yaklaşım sunmaktadır.

Hipotalamustaki oreksinerjik nöronlardan üretilen nöropeptidlerden biri olan oreksin-B, OX2r reseptörüne bağlanır. Oreksin-B antagonisti olan TCS OX2 29 oreksin-B'nin aktivitesini OX2r reseptörü üzerinde bloke etmektedir. Ancak bu blokasyon farklı fizyolojik reaksiyonların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (138, 139). Oreksin-B anlamlı bir analjezik etki sağlarken antagonisti TCS OX2 29 herhangi bir anti-nosiseptif etki göstermemektedir (114). Biz de çalışmamızda TCS OX2 29'un morfin analjezisinin yanı sıra morfine karşı gelişen tolerans üzerinde de herhangi bir etkisi olmadığı sonucunu elde ettik.

6. SONUÇLAR

- ✓ Elde ettiğimiz bulgulara göre farklı reseptörler üzerinde analjezik etkinlik gösteren morfin ve hexarelinin birlikte verilmesi morfin kaynaklı analjezik etkiyi artırmıştır.
- ✓ Morfin tolerant sıçanlara hexarelin ve morfinin birlikte verilmesi ile morfinin analjezik etkinliğinde anlamlı bir artış görülmüştür.
- ✓ Araştırma sonuçları oreksin-A'nın sıçanlar üzerinde anlamlı düzeyde analjezik etki oluşturduğunu göstermiştir.
- ✓ Morfin tolerant sıçanlara SB 334 867 ve morfinin birlikte verilmesiyle morfin kaynaklı analjezi anlamlı oranda artmıştır.
- ✓ Morfin ve oreksin-B'nin birlikte verilmesi ile morfin analjezisinde azalma görülmüştür.
- ✓ Oreksin-B'nin kendisi analjezi testlerinde anlamlı bir analjezik etki oluşturmuştur.
- ✓ Morfin tolerant sıçanlara oreksin-B ile morfin birlikte verildiğinde tolerant gruba sıçanlarda analjezik etkide anlamlı artış olmuştur.
- ✓ Ghrelin vPAG üzerindeki reaksiyonların yanı sıra GHS-R1 α reseptörü üzerindeki adenilat siklaz inhibisyonunda önemli rolü olan G proteinlerini bloke ederek analjezik etki sağlamaktadır.
- ✓ Morfine veya farklı opiyatlara karşı gelişen tolerans sadece reseptörlerle ilgili değildir. Aynı zamanda çeşitli reaksiyon zincirleri ve ödül merkezi ile bağlantısı vardır.
- ✓ Sonuç olarak, ghrelin ve oreksin reseptör sistemleri morfin analjezisi ve toleransında önemli rol oynamaktadırlar ve opioidlere karşı tolerans gelişim mekanizmalarını tam olarak açıklayabilmek için daha ileri deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Doksat MK (2005). Stres ve ağrı, *Medikal Açıdan Stres ve Çareleri Sempozyum Dizisi*, 117-147
2. Dubin AE, Patapoutian A (2010). Nociceptors: The sensors of the pain pathway, *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11): 3760-3770
3. Altun A, Yildirim K, Ozdemir E, Bagcıvan I, Gürsoy S, Durmus N (2015). Attenuation of morphine antinociceptive tolerance by cannabinoid CB1 and CB2 receptor antagonists, *Journal Physiologic Science*, 65: 407-415
4. Uskur TB (2014). Deksmetomidinin sıçanlarda morfin bağımlılığına ve morfin bağımlılığının nüksüne etkisinin değerlendirilmesi, *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi*
5. Ozdemir E (2017). The pathophysiological role of serotonin receptor systems in opioid analgesia and tolerance, *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 6 (2): 217-228
6. Ozdemir E, Gursoy S, Bağcıvan I (2012). The effects of serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors and serotonin receptor agonist on morphine analgesia and tolerance in rats, *The Journal of Physiological Sciences*, 62: 317-323
7. Ozdemir E, Bagcıvan I, Gursoy S, Altun A, Durmus N (2011). Effects of fluoxetine and LY 365265 on tolerance to the analgesic effect of morphine in rats, *Acta Physiologica Hungarica*, 98(2): 205-213
8. Loh HH, Tseng LF, Wei E, Li CH (1976). β -Endorphin is a potent analgesic agent, *Proc. Natl. Acad. Science*, 73(8): 2895-2898
9. Zeng P, Chen J, Yang B, Zhi X, Guo F, Sun M, Wang J, Wei J (2013). Attenuation of systemic morphine-induced analgesia by central administration of ghrelin and related peptides in mice, *Peptides*, 50: 42-49
10. Kim EJ, Moon JY, Kim YC, Park KS, Yoo YJ (2016). Intrathecal morphine infusion therapy in management of chronic pain: Present and Future implementation in Korea, *Yansei Medical Journal*, 57(2): 475-481
11. Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V (2007). Regulation of T-type calcium channels in the peripheral pain pathway, *Channels*, 4(1): 238-240

12. Azhdari-Zahmehri H, Reisi Z, Vaziri A, Haghparast A, Shaigani P, Haghparast A (2013). Involvement of orexin-2 receptors inn the ventral tegmental area and nucleus accumbens in the antinociception induced by the lateral hypothalamus stimulation in rats, *Peptides*, 47: 94-98
13. Marangoz C (1993). Ağrı ve analjezinin fizyolojik temelleri, *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, 10(3-4): 93-109
14. Ignorro LJ (2007). *NO Kalp hastalıklarına son*, Özbay Yayıncılık, 36-56
15. Gündüz Ö (2010). Endojen nitrik oksit sentaz inhibitörü asimetrik dimetilargininin morfin tolerans ve bağımlılığındaki modülatör rolü, *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi*
16. Erdirne S (2002). *Ağrı*, Nobel Tıp Kitabevi 20-29
17. Kitahata LM (1993). Pain pathways and transmission, *Yale Journal of Biology and Medicine*, 66: 437-442
18. Bingel U, Tracey I (2017). Imaging CNS modulation of pain in humans, *Physiology*, 23: 371-380
19. Patel NB (2010). Physiology of pain, *International Association For The Study Of Pain (IASP) Guide to pain management in low-resource settings*, 13-17
20. Saladin KS (1998). *Anotomy and Physiology: The Unity of Form and Function*, The McGraw Companies
21. Vergnolle N, Bunnett NW, Sharkey KA, Brussee V, Compton SJ, Grady EF, Cirino G, Gerard N, Basbaum AI, Andrade-Gordon P, Hollenberg MD, Wallace JL (2001). Proteinase-activated receptor-2 and hyperalgesia: a novel pain pathway, *Nature*, 7(7): 821-825
22. Willis WD, Al-Chaer ED, Quast MJ, Westlund KN (1999). A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord, *Proc. Natl. Acad. Science*, 96: 7675-7679
23. Aydın ON (2002). Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış, *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 3(2): 37-48
24. Covington EC (2000). Psychogenic pain- what it means, why it does not exist, and how to diagnose it, *Pain Medicine*, 1(4): 287-294
25. Saitoh Y, Shibata M, Hirano S, Hirata M, Mashimo T, Yoshimine T (2000). Motor cortex stimulation for central pain and peripheral deafferentation pain, *Journal of Neurosurgery*, 92(1): 150-155

26. Acar B (2014). Nöropatik ağrının yaşam kalitesi üzerindeki etkisi anketinin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenirlik çalışması, *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı Uzmanlık Tezi*
27. Harden RN (2005). Chronic neuropathic pain; mechanisms, diagnosis and treatment, *The Neurologists*, 11(2): 111-122
28. Moayedı M, Davis KD (2013). Theories of pain: from specificity to gate control, *J. Neurophysiology*, 109: 5-12
29. Altun A (2010). Kannabionid sisteminin sıçanlarda ağrıya, morfin analjezisine ve morfine karşı toleransa etkilerinin araştırılması, *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilimdalı Uzmanlık Tezi*
30. Braz J, Solorzano C, Wang X, Basbaum AI (2014). Transmitting Pain and Itch Messages: A Contemporary View of the Spinal Cord Circuits that Generate Gate Control, *Neuron*, 82(6): 522-536
31. Hadjistavropoulos T, Craig KD (2012). *Pain: Psychological Perspectives*, Psychology Press
32. Lima D (1996). Endogenous Pain Modulatory System in the Light of the Gate Control Theory, *Pain Forum*, 5(1): 31-39
33. Wilder Smith CH (2011). The balance act: endogenous modulation of pain in functional gastrointestinal disorders, *Gut*, 60(11): 1589-99
34. Topkara B (2013). Gamma amino-bütirik asit agonistlerinin nükleus akümbens kabuk bölgesine lokal olarak uygulanmasının naloksonla indüklenmiş morfin yoksunluğu üzerindeki etkisi, *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi*
35. Holden JE, Jeong Y, Forrest JM (2005). The endogenous opioid system and clinical pain management, *AACN Clin. Issues*, 16(3): 291-301
36. Durmuş N (2009). NO/cGMP yolağının sıçanlarda ağrıya, morfin analjezisine ve morfine karşı gelişen toleransa etkilerinin araştırılması, *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilimdalı Uzmanlık Tezi*
37. Çakıcı İ, Ercan ZS, Kızılcık İ (1987). Opioid peptidler, *Pharmacia*, 58(1): 27: 30-36
38. Cabioğlu T (2001). Endojen opioidler, *Genel Tıp Dergisi*, 11(4): 161-167

39. Jiao G, Zhang G, Wang H, Zhao W, Cui Y, Liu Y, Gao F, Yuan F, Zhang Y (2017). Glucose intake alters expression of neuropeptides derived from proopiomelanocortin in the lateral hypothalamus and the nucleus accumbens in fructose preference rats, *Neural Plasticity*, 6589424: 1-7
40. Hashemi SM, Esmaeeljah A, Golzari S, Keyhani S, Maserrat A, Mohseni G, Ardehali SH (2015). Intravenous paracetamol versus patient-controlled analgesia with morphine for the pain management following diagnostic knee arthroscopy in trauma patients: A randomized clinical trial, *Arch Trauma Research*, 4(4): 30788
41. Pattij T, Schetters D, Janssen MCW, Wiskerke J, Schoffelmeer ANM (2009). Acute effects of morphine on distinct forms of impulsive behavior in rats, *Psychopharmacology*, 205(3): 489-502
42. Lipp J (1991). Possible mechanisms of morphine analgesia, *Clin Neuropharmacol*, 14(2): 131-147
43. Kayaalp SO (1988). *Rasyonel Tedavi Yönlünden Tıbbi Farmakoloji*, Feryal Matbaası
44. Hammer RP (1995). *The Neurobiology of Cocaine*, CRC Press
45. Morgan MM, Reid RA, Saville KA (2014). Functionally selective signaling for morphine and fentanyl antinociception and tolerance mediated by the rat periaqueductal gray, *Plos One*, 9(12): e114623
46. Stein C, Pflüger M, Yassouridis A, Hoelzl J, Lehrberger K, Welte C, Hassan AHS (1996). No tolerance to peripheral morphine analgesia in presence of opioid expression in inflamed synovia, *J. Clin. Invest.*, 98(3): 793-799
47. Boronat MA, Olmos G, Garcia-Sevilla JA (1998). Attenuation of tolerance to opioid-induced antinociception and protection against morphine-induced decrease of neurofilament proteins by idazoxan and other I₂-imidazoline ligands, *British Journal of Pharmacology*, 125: 175-185
48. Fukagawa H, Koyama T, Kakuyama M, Fukuda K (2013). Microglial activation involved in morphine tolerance is not mediated by toll-like receptor 4, *J. Anesth*, 27(1): 93-97
49. Eidson LN, Murphy AZ (2013). Blockade of Toll-Like Receptor 4 Attenuates Morphine Tolerance and Facilitates the Pain Relieving Properties of Morphine, *The Journal of Neuroscience*, 33(40): 15952-15963

50. Guglielmo G, Kallupi M, Scuppa G, Stopponi S, Demopoulos G, Gaitanaris G, Ciccocioppo R (2014). Analgesic tolerance to morphine is regulated by PPAR γ , *British Journal of Pharmacology*, 171: 5407-5416
51. Koob GF (2003). Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala, *European Neuropsychopharmacology*, 13: 442-452
52. Shen CH, Tsai RY, Wong CS (2012). Role of neuroinflammation in morphine tolerance: Effect of tumor necrosis factor- α , *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, 50: 178-182
53. Takahashi M, Deguchi Y, Kaneto H (1988). Blockade of the development of analgesic tolerance to morphine by concurrent treatment with opioid- but not non-opioid-mediated stress in mice, *Japan Journal of Pharmacol*, 46: 1-5
54. He Y, Yang C, Kirkmire CM, Wang ZJ (2010). Regulation of opioid tolerance by let-7 family microRNA targeting the μ opioid receptor, *Journal of Neuroscience*, 30(30): 10251-10258
55. Bölek S (2013). Opiyat bağımlılığı tedavisinin madde kullanımı, yaşam kalitesi ve işlevsellik üzerine etkilerinin incelenmesi, *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi*
56. Dumas EO, Pollack GM (2008). Opioid tolerance development: A pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective, *The AAPS Journal*, 10(4): 537-551
57. Chen SA, Vaccarino AL (2000). Tolerance to morphine analgesia: Influence of pain and method of morphine delivery, *Pain Research Manage*, 5(4): 279-283
58. Miller SD, Turley DM, Podojil JR (2007). Antigen-specific tolerance strategies for the prevention and treatment of autoimmune disease, *Nature*, 7: 665-677
59. Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F (2001). Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids, *Pain*, 90(3):205-215
60. Martin CS, Moss HB (1993). Measurement of acute tolerance to alcohol in human subjects, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 17(2): 211-216
61. Cools AR, Broekkamp CLE, Gieles LCM, Megens A, Mortiaux HJGM (1977). Site of action of development of partial tolerance to morphine in cats, *Psychoneuroendocrinology*, 2(1): 17-33

62. Esener OBB, Gurel Gurevin E, Isbilen Basok B, Yigit F, Bilal T, Altiner A, Yilmazer N, Armutak EI (2017). Spirulina platensis affects factors involved in spermatogenesis and increases ghrelin receptors in testis tissue of rats fed a high-fat diet, *Pol. J. Vet. Science*, 26: 20(3): 467-475
63. Vodnik M, Strukeli B, Lunder M (2016). Ghrelin Receptor ligands reaching clinical trials: From peptides to peptidomimetics; from agonists to antagonists, *Horm Metab Res.*, 48(1): 1-15
64. Bilgin HM (2006). Ghrelin: Gündemdeki hormon, *Dicle Tıp Dergisi*, 33(4): 268-272
65. Tamaddonfard E, Erfanparast A (2017). Role of μ -opioid receptor in parafascicular nucleus of thalamus on morphine-induced antinociception in a rat model of acute trigeminal pain, *Veterinary Research Forum*, 8(1): 29-34
66. Ferrini F, Salio C, Lossi L, Merighi A (2009). Ghrelin in central neurons, *Current Neuropharmacology*, 7: 37-49
67. İlhan T, Erdost H (2009). Ghrelin, *Uludağ Üniversitesi J. Fac. Vet. Med.*, 1:67-74
68. Broglio F, Prodam F, Riganti F, Muccioli G, Ghigo E (2006). Ghrelin: From somatotrope secretion to new perspectives in the regulation of peripheral metabolic functions, *Pituitary Today: Molecular, Physiological and Clinical Aspects. Front Horm Res.*, 35: 102-114
69. Chen SR, Chen H, Zhou JJ, Pradhan G, Sun Y, Pan HL, Li DP (2017). Ghrelin receptors mediate ghrelin-induced excitation of agouti-related protein/neuropeptide Y but not pro-opiomelanocortin neurons, *Journal of Neurochemistry*, 142(4): 512-20
70. Wang J, Yu J, Ding CP, Han SP, Zeng XY, Wang JY (2015). Transforming growth factor-beta in the red nucleus plays antinociceptive effect under physiological and pathological pain conditions, *Neuroscience*, 291: 37-45
71. Azizzadeh F, Mahmoodi J, Sadigh-Eteghad S, Farajdokht F, Mohaddes G (2017). Ghrelin exerts analgesic effects through modulation of IL-10 and TGF- β levels in a rat model of inflammatory pain, *Iranian Biomedical Journal*, 21(2): 114-119
72. Guillory B, Chen JA, Patel S, Luo J, Splenser A, Mody A, Ding M, Baghaie S, Anderson B, Iankova B, Halder T, Hernandez Y, Garcia JM (2017). Deletion of ghrelin prevents aging-associated obesity and muscle dysfunction without affecting longevity, *Aging Cell*, 16(4): 859-869

73. Hua Zhou C, Li X (2014). Ghrelin alleviates neuropathic pain through GHSR-1a mediated suppression of the p38 MAPK/NF- κ B pathway in a rat chronic constriction injury model, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 39(2): 137-148
74. Sibilica V, Lattuada N, Rapetti D, Pagani F, Vincenza D, Bulgarelli I, Locatelli V, Guidobono F, Netti C (2006). Ghrelin inhibits inflammatory pain in rats: involvement of the opioid system, *Neuropharmacology*, 51(3): 497-505
75. Yamawaki H, Futagami S, Kawagoe T, Maruki Y, Hashimoto S, Nagova H, Sato H, Kodaka Y, Gudis K, Akamizu T, Sakamoto C, Iwakiri K (2016). Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan, *Neurogastroenterol Motil*, 28(7): 1037-47
76. Sustkova-Fiserova M, Jerabek P, Havlickova T, Kacer P, Krsiak M (2013). Ghrelin Receptor antagonism of morphine-induced accumbens dopamine release and behavioral stimulation in rats, *Psychopharmacology*, 231: 2899-2908
77. Engel JA, Nylander Ingrid, Jerlhag E (2015). A Ghrelin Receptor (GHS-R1A) antagonist attenuates the rewarding properties of morphine and increases opioid peptide levels in reward areas in mice, *European Neuropsychopharmacology*, 25: 2364-2371
78. Zeng P, Li S, Zheng Y, Liu F, Wang J (2014). Ghrelin Receptor agonist, GHRP-2, produces antinociceptive effect at the supraspinal level via the opioid receptor in mice, *Peptides*, 55: 103-109
79. Sustkova-Fiserova M, Jerabek P, Havlickova T, Syslova K, Kacer P (2016). Ghrelin and endocannabinoids participation in morphine-induced effects in the rat nucleus accumbens, *Psychopharmacology*, 233: 469-484
80. Zeng P, Chen J, Yang B, Zhi X, Guo F, Sun M (2013). Attenuation of systemic morphine-induced analgesia by central administration of ghrelin and related in mice, *Peptides*, 50: 42-49
81. Dehlin E, Liu J, Yun SH, Fox E, Snyder S, Gineste C, Willingham L, Geysen M, Gaylinn BD, Sando JJ (2008). Regulation of ghrelin structure and membrane binding by phosphorylation, *Peptides*, 29(6): 904-911
82. Wellman M, Abizaid A (2015). Growth hormone secretagogue receptor dimers: A new pharmacological target, *Neuro*, 2(2): 1-16

83. Muccioli G, Baragli A, Granata R, Papotti M, Ghigo E (2007). Heterogeneity of ghrelin/Growth hormone secretagogue receptors. Toward the understanding of the molecular identity of novel ghrelin/GHS receptors, *Neuroendocrinology*, 86(3): 147-64
84. Albarran-Zeckler RG, Smith RG (2013). The ghrelin receptors (GHS-R1a and GHS-R1b), *Endocr. Dev.*, 25: 5-15
85. Laviano A, Molfino A, Rianda S, Rossi Fanelli F (2012). The growth hormone secretagogue receptor (GHS-R), *Curr Pharm Des.*, 18(31): 4749-54
86. Navarro G, Aguinaga D, Angelats E, Medrano M, Moreno E, Mallol J, Cortes A, Canela EI, Casado V, McCormick PJ, Lluís C, Ferré S (2016). A significant role of the truncated ghrelin receptor GHS-R1b in ghrelin-induced signaling in neurons, *Journal Biol. Chemistry*, 17;291(25): 13048-62
87. Smith RG, Sun Y, Jiang H, Albarran-Zeckler R, Timchenko N (2007). Ghrelin receptor (GHS-R1A) agonists Show potential as interventive agents during aging, *Ann NY Academic Science*, 119: 147-64
88. Deghenghi R, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Ghigo E (2003). Targeting the ghrelin receptor, *Endocrine*, 22(1): 13-18
89. Sibilía V, Pagani F, Mrak E, Dieci E, Tulipano G, Ferrucci F (2012). Pharmacological characterization of the ghrelin receptor mediating its inhibitory action on inflammatory pain in rats, *Amino Acids*, 43: 1751-1759
90. Laferrere B, Abraham C, Russell CD, Bowers CY (2005). Growth hormone Releasing peptide-2 (GHRP-2), like ghrelin, increases food intake in healthy men, *Journal Clinical Endocrinol Metab.*, 90(2): 611-614
91. Kashkin VA, Shekunova EV, Titov MI, Eliseev II, Gureev MA, Porozov YB, Makarova MN, Makarov VG (2017). A new tridecapeptide with an octaarginine vector has analgesic therapeutic potential and prevents morphine-induced tolerance, *Peptides*, 99(24): 61-69
92. Mosa R, Huang L, Li H, Grist M, LeRoith D, Chen C (2018). Long-term treatment with the ghrelin receptor antagonist, [D-Lys3]-GHRP-6 does not improve glucose homeostasis in non-obese diabetic MKR mice, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 314(1): 71-83

- 93.** Damjanovic S, Popovic V, Petakov M, Djurovic M, Dieguez C, Casanueva FF (1996). Pituitary enlargement due to primary hypothyroidism: Growth hormone response to GHRH, GHRP-6 and GHRH plus GHRP-6, *Journal Pediatr Endocrinol Metab.*, 9(5): 549-53
- 94.** Pimentel-Filho FR, Ramos-Dias JC, Ninno FBD, Façanha CFS, Liberman B, Lengyel AMJ (1997). Growth hormone responses to GH-releasing peptide (GHRP-6) in hypothyroidism, *Clinical Endocrinology*, 46: 295-300
- 95.** Holland PR (2017). Biology of neuropeptides: Orexinergic involvement in primary headache disorders, *American Headache Society*, 57: 76-88
- 96.** Erami E, Azhdari-Zarmehri H, Rahmani A, Ghasemi-Dashkhasan E, Semnianian S, Haghparast A (2012). Blockade of orexin receptor-1 attenuates the development of morphine tolerance and physical dependence in rats, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 103: 212-219
- 97.** Gezmen Karadağ M, Aksoy M (2009). Yeni keşif nöropeptidlerden: Oreksin, *Genel Tıp Dergisi*, 24(2): 79-87
- 98.** Gültekin H, Şahin S (2015). Oreksinler (Hipokretinler): Obezite tedavisinde yeni hedef moleküller, *Genel Tıp Dergisi*, 15(2): 85-90
- 99.** Haynes AC, Jackson B, Chapman H, Tadayyon M, Johns A, Porter RA, Arch JRS (2000). A selective orexin-1 receptor antagonist reduces food consumption in male and female rats, *Regulatory Peptides*, 96:45-51
- 100.** Stein C, Yassouridis A (1997). Peripheral morphine analgesia, *Pain*, 71(2): 119-121
- 101.** Roohbakhsh A, Alavi MS, Azhdari-Zarmehri H (2017). The orexinergic (hypocretin) system and nociception: an update to supraspinal mechanisms, *Current Medical Chemistry*, 24: 1-13
- 102.** Butterick TA, Billington CJ, Kotz CM, Nixon JP (2013). Orexin pathways to obesity resistance?, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 14(4): 357-364
- 103.** Chieffi S, Carotenuto M, Monda V, Valenzano A, Villano I, Precenzano F, Tafuri D, Salerno M, Flippi N, Nuccio F, Ruberto M, De Luca V, Cipolloni L, Cibelli G, Mollica MP, Iacono D, Nigro E, Monda M, Messina G, Messina A (2017). Orexin system: The key for a healthy life, *Front Physiol*, 31: 357

- 104.** Li Y, Pol AN (2008). μ Opioid Receptor-Mediated Depression of the Hypothalamic hypocretin/orexin arousal system, *Journal of Neuroscience*, 28(11): 2814-2819
- 105.** Ravazi BM, Hosseinzadeh H (2017). A review of the role of orexin system in pain modulation, *Biomed Pharmacother*, 90: 187-193
- 106.** Jahangirvand M, Yazdi F, Moradi M, Haghparast A (2016). Intra-accumbal orexin-1 receptors are involved in antinociception induced by stimulation of the lateral hypothalamus in the formalin test, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 15(4): 851-859
- 107.** Bahaaddini M, Khatamsaz S, Esmaili-Mahani S, Abbasnejad M, Raof M (2016). The role of trigeminal nucleus caudalis orexin-1 receptor in orofacial pain-induced anxiety in rat, *Neuroreport*, 19: 27(15): 1107-13
- 108.** Richardson KA, Aston-Jones G (2012). Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons that project to VTA are differentially activated with morphine preference, *Journal of Neuroscience*, 14: 32(11): 3809-3817
- 109.** Biotrend Certificate of Analysis (2017). Quality Control Testing and Research Application, Biotrend
- 110.** Hooshmand B, Azizi H, Javan M, Semnanian S (2017). Intra-LC microinjection of orexin type-1 receptor antagonist SB 334 867 attenuates the expression of glutamate-induced opiate withdrawal like signs during the active phase in rats, *Neuroscience*, 636: 276-281
- 111.** Smart D, Sabido-David C, Brough SJ, Jewitt F, Johns A, Porter RA, Jerman JC (2001). SB 334 867: The first selective orexin-1 receptor antagonist, *British Journal of Pharmacology*, 132(6): 1179-1182
- 112.** Apexbio Product Data Sheet (2016). SB 334 867 Chemical Properties
- 113.** R&D Systems, Certificate of Analysis (2017). TCS-OX2-29, *R&D Systems*.
- 114.** Lawrence AJ, Lecea L (2017). *Behavioral Neuroscience of Orexin/Hypocretin*, 121-122
- 115.** Mould R, Brown J, Marshall FH, Langmead CJ (2014). Binding kinetics differentiates functional antagonism of orexin-2 receptor ligands, *British Journal of Pharmacology*, 171: 351-363

116. Mao Y, Li Z, Chen K, Yu H, Zhang S, Jiang M, MA Y, Liang C, Liu H, Hua Q, Zhou H, Sun Y, Fan X (2017). Antinociceptive effect of ghrelin in a rat model of irritable bowel syndrome involves TRPV1/opioid systems, *Cellular Physiology and Biochemistry*, 43: 518-530
117. Lih-Chu C, Hsin-Jung L, Yu-Cheng H, Shih-Pin C, Yan-Yu L, Chia-Hau M, Pi-Chuan F, Jong-Ling F, Shuu-Jiun W (2010). Orexins/Hypocretins: Pain regulation and cellular actions, *Current Pharmaceutical Design*, 16(28): 3089-100
118. Elalheh E, Mohammad SA, Hossein EM, Hashem HY, Hassan AZ (2011). Decreased formalin induced nociceptive behaviors by morphine microinjection into the nucleus reticularis paragigantocellularis lateralis, *Knowledge and Health*, 6(2): 32-37
119. Okumura T, Nozu T, Kumei S, Takakusaki K, Ohhira M (2018). Ghrelin acts centrally to induce an antinociceptive action during colonic distension through the orexinergic, dopaminergic and opioid systems in conscious rats, *Brain Research*, 1686: 48-54
120. Angel IF, Gould HJ, Carey ME (1998). Intrathecal morphine pump as treatment option in chronic pain of nonmalignant origin, *World Neurosurgery*, 49(1): 92-99
121. Ozdemir E, Demirkazik A, Gursoy S, Taskiran AS, Kilinc O, Arslan G (2017). Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on morphine analgesia and tolerance in rats, *Gen. Physiol. Biophys.*, 36: 415-422
122. Wei J, Zhi X, Wang XI, Zeng P, Zou T, Yang B, Wang JI (2013). In vivo characterization of the effects of ghrelin on the modulation of acute pain at the supraspinal level in mice, *Peptides*, 43: 76-82
123. Lilius T (2014). New insights into enhancing morphine analgesia, Institute of Biomedicine, *Pharmacology University of Helsinki Academic Dissertation*
124. Webster GW, Shuster L, Eleftheriou BE (1976). Morphine analgesia in mice of different ages, *Exp. Aging Res*, 2(3): 221-233
125. Hassanzadeh K, Khodadadi B, Moloudi MR, Amini H, Rahmani MR, Izadpanah E (2016). A new pharmacological role for thalidomide: Attenuation of morphine-induced tolerance in rats, *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 54(2): 65-69
126. Razavi BM, Hosseinzadeh H (2017). A review of the role of orexin system in pain modulation, *Biomed Pharmacother*, 90:187-193

- 127.** Ghaemi-Jandami M, Azizi H, Semnianian S (2014). Blockade of orexin type-1 receptors inhibits the development of morphine tolerance in lateral paraventricular nucleus: an electrophysiological approach, *Brain Research*, 1528: 14-22
- 128.** Ulugöl A, Dökmezci İ (1988). Purinerjik reseptörler, *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 5-6-7 (Bileşik Sayı): 441-447
- 129.** Georgescu D, Zachariou V, Barrot M, Mieda M, Willie JT, Eisch AJ, Yanagisawa M, Nestler EJ, DiLeone RJ (2003). Involvement of the lateral hypothalamic peptide orexin in morphine dependence and withdrawal, *Journal of Neuroscience*, 15: 23(8): 3106-11
- 130.** Zarmehri HA, Semnianian S, Fathollahi Y, Erami E, Khakpay R, Azizi H, Rohampour K (2011). Intra-Periaqueductal Gray Matter Microinjection of Orexin-A Decreases Formalin-Induced Nociceptive Behaviors in Adult Male Rats, *Journal of Pain*, 12(2): 280-287
- 131.** Baimel C, Borgland SL (2015). Orexin signaling in the VTA gates morphine-induced synaptic plasticity, *Journal of Neuroscience*, 6:35(18): 7295-303
- 132.** Qu J, Tao XY, Teng P, Zhang Y, Guo CL, Hu L, Qian YN, Jiang CY, Liu WT (2017). Blocking ATP-sensitive potassium channel alleviates morphine tolerance by inhibiting HSP70-TLR4-NLRP3-mediated neuroinflammation, *Journal of Neuroinflammation*, 14: 228
- 133.** Zhou Y, Bendor J, Hofmann L, Randesi M, Ho A, Kreek MJ (2006). Mu opioid receptor and orexin/hypocretin mRNA levels in the lateral hypothalamus and striatum are enhanced by morphine withdrawal, *J. Endocrinol*, 191(1): 137-145
- 134.** Ghaemi-Jandami M, Azizi H, Ahmadi-Soleimani SM, Semnianian S (2017). Intracoeular microinjection of orexin-A induces morphine withdrawal-like signs in rats, *Brain Research*, 130: 107-111
- 135.** Abdollahi H, Ghaemi-Jandami M, Azizi H, Semnianian S (2016). The role of orexin type-1 receptors in the development of morphine tolerance in locus coeruleus neurons: An electrophysiological perspective, *Brain Research*, 1646: 91-97
- 136.** Azhdari-Zarmehri H, Esmaeili MH, Sofiabadi M, Haghdoost-Yazdi H (2013). Orexin receptor type-1 antagonist SB 334 867 decreases morphine-induced antinociceptive effect in formalin test, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 112:64-77

- 137.** Li Y, Wang H, Qi K, Chen X, Li S, Sui N, Kirouac GJ (2011). Orexins in the midline thalamus are involved in the expression of conditioned place aversion to morphine withdrawal, *Physiology and Behavior*, 1(102): 42-50
- 138.** Sadeqhzadeh F, Namvar P, Naqhavi FS, Haqparast A (2016). Differential effects of intra-accumbal orexin-1 and 2 receptor antagonists on the expression and extinction of morphine-induced conditioned place preference in rats, *Pharmacol. Biochem. Behavior*, 142: 8-14
- 139.** Tabaeizadeh M, Motiei-Langroudi R, Mirbaha H, Esmaeili B, Tahsili-Fahadan P, Javadi-Paydar M, Ghaffarpour M, Dehpour AR (2013). The differential effects of OX1r and OX2r selective antagonists on morphine conditioned place preference in naive versus morphine-dependent mice, *Behav. Brain Research*, 237: 41-48

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı: Tayfun BAŞER
Doğum Yeri ve Tarihi: Nevşehir-13/07/1988
Medeni Hali: Bekâr
Yabancı Dil: İngilizce
İletişim Adresi: Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı
E-posta Adresi: fizyolojitayfun@gmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise: Kayseri Melikgazi Şeker Lisesi, 2005
Lisans: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık
Yüksekokulu, 2012
Yüksek Lisans: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı, 2018

9. EKLER

Ek: Etik Kurul Kararı

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

05.05.2016


Sayı : 65202830-050.04.04-58
Konu : Etik Kurul Kararı.

Sayın

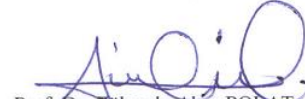
Doç.Dr Ercan ÖZDEMİR
Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 05.05.2016 tarihinde Prof. Dr. Haki KARA başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

Doç.Dr Ercan ÖZDEMİR ' in yürütücülüğünü ve Proje Yardımcıları, Yrd.Doç.Dr Gökhan ARSLAN. Doktora Öğrencisi Ahmet Şevki TAŞKIRAN .Yüksek Lisans Öğrencisi Tayfun BAŞER'in yapmış olduğu 18.04.2016 tarih ve 63 sayılı "**Ghrelin ve oreksin reseptör agonistlerin morfin analjezisi ve toleransına etkileri.** " isimli Yüksek Lisans Tezi Projesi Etik Kurulumuzca kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Eray BULUT
Üye

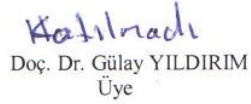
Prof. Dr. Mustafa TURAN
Üye


Prof. Dr. Zübeyda Akın POLAT
Üye


Prof. Dr. İnsan HUBBEZOĞLU
Üye

Doç. Dr. Bülent SARAC
Üye

Doç. Dr. Mehmet TUZCU
Üye



Doç. Dr. Gülay YILDIRIM
Üye

Yrd. Doç. Dr. Hakan İSİDAN
Üye

Uz. Vet. Hek. Yücel YALMAN
Üye – Başkanvekili


Özcan KARATAŞ
Sivil Üye


Hilmi GÜL
Sivil Üye


Prof. Dr. Haki KARA
Başkan