

**AGOMELATİN'İN ANTİNOSESİPTİK  
ETKİNLİĞİNİN DENEYSEL AKUT AĞRI  
MODELLERİ İLE ARAŞTIRILMASI**

**Ecz. Merve KASAP**

Yüksek Lisans Tezi

**AGOMELATİN'İN ANTİNOSİSEPTİF  
ETKİNLİĞİNİN DENEYSEL AKUT AĞRI  
MODELLERİ İLE ARAŞTIRILMASI**

**Ecz. Merve KASAP**

Yüksek Lisans Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Anabilim Dalı

Eskişehir, Eylül 2015

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özgür Devrim CAN**

Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No. 1404S127).

## Jüri ve Enstitü Onayı

Merve KASAP'ın "Agomelatin'in antinosiseptif etkinliğinin deneysel akut ağrı modelleri ile araştırılması" başlıklı, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans Tezi, 11/09/2015 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Doç. Dr. Özgür Devrim CAN Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU Gazi Üniversitesi	
Üye	Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY Anadolu Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun  
13.08.2015. tarih ve ....22..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Dilek AK  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü  


## ÖZGEÇMİŞ

### Bireysel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Merve Kasap  
Doğum Tarihi ve Yeri : 1985- İZMİR  
Uyruğu : T.C.  
Medeni Durumu : Bekar  
İletişim Adresi : Yenibağlar Mah. Akarcık Sok. No: 29 /14 Eskişehir  
Telefon : 0533 815 88 72  
e-posta : mervkasap@gmail.com

### Eğitim Durumu

İlköğretim : Cumhuriyet İlköğretim Okulu – Manisa, 1996  
Ortaokul : Gazi İlköğretim Okulu – Manisa, 1999  
Lise : Turgutlu Anadolu Lisesi – Manisa, 2003  
Lisans: : Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi – Eskişehir, 2008  
Yabancı Dil : İngilizce

### Katılan kurslar ve eğitim programları :

Osmangazi Üniversitesi Tıbbi-Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi (TICAM), XII. Deney Hayvanı Kullanımı İçin Sertifikalı Temel Eğitim Kursu, Mayıs 2012.

### Yayınlar

#### Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler:

M. Kasap, Ö.D. Can, “Opioid Mediated Antinociceptive Activity of Agomelatine” Fourth International Meeting on Pharmacy&Pharmaceutical Sciences (IMPPS-4) konferansı, İstanbul, Turkey, Eylül, 2014.

### Ödüller:

“Opioid Mediated Antinociceptive Activity of Agomelatine” Fourth International Meeting on Pharmacy&Pharmaceutical Sciences (IMPPS-4) konferansında "En iyi 3. Poster Ödülü", 2014.

## ÖNSÖZ

Tezim süresince bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, destek ve ilgilerini benden hiçbir zaman esirgemediğim yoğun mesailer harcayarak çalışmamın sonuçlanmasında büyük emeği olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Özgür Devrim CAN 'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Gereksinim duyduğum her zaman bana destek olan Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı ve Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK'e, Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY'a, Uzm. Biol. Umut İrfan ÜÇEL'e ve tez çalışmasına yapmış olduğu finansal destek için Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na da teşekkürü borç bilirim.

Tez ve deney çalışmalarım boyunca beni her zaman destekleyen ve yanımda olan aileme ve yakın arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## AGOMELATIN'İN ANTİNOSEPTİF ETKİNLİĞİNİN DENEYSEL AKUT AĞRI MODELLERİ İLE ARAŞTIRILMASI

### ÖZET

Agomelatin, melatoninin MT<sub>1</sub> ve MT<sub>2</sub> reseptörlerine agonist ve serotoninin 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerine antagonist etki gösteren, kendine has etki mekanizmasına sahip yeni bir antidepresan ilaçtır.

Bu tez çalışmasında agomelatin'in mekanik, termal ve kimyasal nosiseptif uyaran uygulamasına karşı antinosiseptif etkinliğinin taranması ve bu etkiye aracılık eden opioid reseptör alt-tiplerinin belirlenmesi planlanmıştır. Bu amaçla, sıcak plaka, kuyruk sıkıştırma ve asetik asit ile indüklenen kıvranma testleri yapılmıştır.

Agomelatin'in (40 mg.kg<sup>-1</sup> ve 60 mg.kg<sup>-1</sup>), sıcak plaka ve kuyruk sıkıştırma testlerinde farelerin reaksiyon sürelerini anlamlı ölçüde artırmış olması, antinosiseptif aktivitenin supraspinal ve spinal mekanizmalar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu ilacın asetik asit kaynaklı kıvranma davranışlarının sayısını da anlamlı ölçüde azaltmış olması, antinosiseptif etkiye santral mekanizmaların yanı sıra periferik mekanizmaların da katıldığına işaret etmiştir. Farelerin Rota-rod testlerinde değerlendirilen motor koordinasyon değerlerinin değişmemiş olması, agomelatinin bu çalışmada ortaya konulan antinosiseptif etkisinin spesifik olduğuna işaret etmiştir.

Nonselektif opioid reseptör antagonisti nalokson (5.48 mg.kg<sup>-1</sup>, *i.p*)'un agomelatin ile indüklenen antinosiseptif etkiyi ortadan kaldırmış olması, söz konusu etkiye opioid mekanizmaların katıldığına işaret etmiştir. Antinosiseptif etkiye  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörlerinin olası katılımı sırasıyla naloksonazin (7 mg.kg<sup>-1</sup>, *s.c*), naltrindol (0.99 mg.kg<sup>-1</sup>, *i.p*) ve nor-binaltorfimin (1.03 mg.kg<sup>-1</sup>, *i.p*) kullanılarak değerlendirilmiştir. Naloksonazin, naltrindol ve nor-binaltorfimin ön-uygulamaları, agomelatinin her üç nosiseptif testte de görülen antinosiseptif etkisini ortadan kaldırmıştır. Bu bulgular, antinosiseptif etkiye  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörlerinin her üçünün de katkıda bulunduğunu göstermiştir.

Bu tez çalışması, agomelatinin  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  opioid reseptör aracılıklı akut antinosiseptif etkinliğinin gösterildiği ilk araştırma olma özelliğini taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Agomelatin, opioid, sıcak plaka testi, kuyruk-sıkıştırma testi, asetik asit ile indüklenen kıvranma testi

## EVALUATING THE ANTINOCICEPTIVE EFFECTS OF AGOMELATINE WITH EXPERIMENTAL ACUTE NOCICEPTIVE MODELS

### ABSTRACT

Agomelatine is a new antidepressant drug, acts through a unique mechanism of action, as a MT<sub>1</sub> and MT<sub>2</sub> melatonergic receptor agonist and a 5-HT<sub>2C</sub> serotonergic receptor antagonist.

This thesis study was planned to investigate antinociceptive effect of agomelatine against acute mechanical, thermal and chemical nociceptive stimulus as well as to determine the opioid receptor subtypes mediating these effects. Hot plate, tail-clip and acetic acid induced writhing tests were performed with this purpose.

Agomelatine (40 mg.kg<sup>-1</sup> and 60 mg.kg<sup>-1</sup>) significantly increased the reaction time of mice both in the hot-plate and the tail-clip tests, suggesting the supraspinally and spinally mediated antinociceptive effect of this drug. Agomelatine administration also reduced the number of acetic acid induced writhing behaviours indicating the presence of peripherally mediated antinociceptive effect, as well as centrally mediated ones. On the other hand, falling latencies of mice in the Rota-rod test did not change upon the administration of agomelatine, which indicated that this drug showed specific anti-nociceptive effect.

Agomelatine induced antinociceptive effect disappeared by pre-treatment with non-selective opioid receptor antagonist naloxone (5.48 mg/kg, *i.p*), which indicated the involvement of opioid mechanisms in the observed antinociception. Possible contribution of  $\mu$ ,  $\delta$  and  $\kappa$  subtypes of opioid receptors to the antinociceptive activity were evaluated by using naloxonazine (7 mg/kg, *s.c*), naltrindole (0.99 mg/kg, *i.p*), and nor-binaltorphimine (1.03 mg/kg, *i.p*), respectively. Pretreatment using naloxonazine, naltrindole, and nor-binaltorphimine reversed the antinociceptive effect of agomelatine in all of the nociceptive tests, which indicated that  $\mu$ ,  $\delta$  and  $\kappa$  opioid receptors contributed to the antinociceptive effect of this drug.

This thesis study is the first research exhibiting  $\mu$ ,  $\delta$  and  $\kappa$  opioid receptor mediated acute antinociceptive effect of agomelatine.

**Keywords:** Agomelatine, opioid, hot-plate test, tail-clip test, acetic acid-induced writhing test

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	3
Ağrı	3
<i>Tanım</i>	3
<i>Ağrının sınıflandırılması</i>	3
<i>Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi</i>	6
<i>Ağrının medulla spinalis ve beyine taşınımı</i>	6
<i>Beyinden medulla spinalis'e inen analjezi sistemi</i>	9
<b>Ağrı Tedavisi</b>	10
<i>Analjezik ilaçlar</i>	10
<i>Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) (Opioid olmayan analjezikler)</i>	10
<i>Opioid analjezikler</i>	12
<i>Adjuvan ilaçlar</i>	15
<b>Agomelatin</b>	15
<i>Kimyasal yapısı ve özellikleri</i>	16
<i>Farmakolojik etkileri</i>	17



<i>Farmakokinetik özellikleri</i>	17
<i>Farmakodinamik özellikleri</i>	17
<b><i>Dozlam</i></b>	20
<b><i>Doz aşımı</i></b>	20
<b><i>Agomelatin'in yan etki profili</i></b>	20
<b><i>Özel durumlarda agomelatin kullanımı</i></b>	20
<i>Gebelik ve laktasyon</i>	20
<i>Pediyatrik hasta grubu</i>	21
<i>Geriyatrik hasta grubu</i>	21
<i>Karaciğer ve böbrek hastalıklarının varlığı</i>	22
<i>Diğer özel durumlar</i>	22
<b><i>Agomelatin'in diğer antidepresanlara üstünlükleri</i></b>	22
<b><i>Agomelatin'in ilaç etkileşimleri</i></b>	22
<b>GEREÇLER</b>	23
<b>Deney Hayvanları</b>	23
<b>Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar</b>	23
<b>Kullanılan Cihazlar</b>	23
<b>YÖNTEMLER</b>	24
<b>Antinosiseptif Etkinin Değerlendirildiği Testler</b>	24
<b><i>Sıcak plaka testi</i></b>	24
<b><i>Kuyruk sıkıştırma testi</i></b>	24
<b><i>Asetik asid ile indüklenen kıvrınma testi</i></b>	24
<b>Antagonizma Çalışmaları</b>	25
<b>Motor Koordinasyon Testi</b>	25
<b><i>Rota-rod testi</i></b>	25
<b>İstatistiksel Analiz</b>	25

<b>BULGULAR ve TARTIŞMA</b>	27
<b>Ağrı Deneylerine İlişkin Bulgular</b>	27
<i>Sıcak plaka testleri</i>	27
<i>Kuyruk sıkıştırma testleri</i>	28
<i>Asetik asid ile indüklenen kıvrınma testleri</i>	29
<b>Antagonizma Çalışmalarına İlişkin Bulgular</b>	31
<i>Nalokson ile yapılan mekanistik çalışmalar</i>	31
<i>Naloksonazin ile yapılan mekanistik çalışmalar</i>	33
<i>Naltrindol ile yapılan mekanistik çalışmalar</i>	36
<i>Nor-binaltorphimin ile yapılan mekanistik çalışmalar</i>	38
<b>Motor Koordinasyon Deneylerine İlişkin Bulgular</b>	41
<i>Rota-Rod testleri</i>	41
<b>SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	42
<b>KAYNAKLAR</b>	44
<b>EKLER</b>	53
<b>EK 1. T.C. Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı</b>	53
<b>EK 2. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası</b>	54

## ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI	SAYFA
Çizelge 1 Ağrının Sınıflandırması	3
Çizelge 2 Ağrı Özellikleri: Akut ve Kronik	5
Çizelge 3 Doğal Algojenik Maddelerden Bazıları ve Etkileri	7
Çizelge 4 Ağrının Algılanması	9
Çizelge 5 NSAİİ Analjeziklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması	11
Çizelge 6 COX İnhibitörü İlaçların Sınıflandırılması	12
Çizelge 7 Opioid Analjeziklerin Sınıflandırılması	15
Çizelge 8 Agomelatin ile İndüklenen Advers Olaylar	21

## ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA
Şekil 1	Endojen Analjezi Sistemi 9
Şekil 2	Agomelatin ve Melatonin Kimyasal Yapısı 16
Şekil 3	Sıcak Plaka Testinde Akut Agomelatin (20, 40 ve 60 mg.kg <sup>-1</sup> ) ve Morfin (10 mg.kg <sup>-1</sup> ) Uygulamaları ile İndüklenen Maksimum Olası Etki (%) Değerleri 27
Şekil 4	Kuyruk Sıkıştırma Testinde Akut Agomelatin (20, 40 ve 60 mg.kg <sup>-1</sup> ) ve Morfin (10 mg.kg <sup>-1</sup> ) Uygulaması ile İndüklenen Maksimum Olası Etki (%) Değerleri. 28
Şekil 5	Asetik Asid ile İndüklenen Kıvrınma Testinde Akut Agomelatin (20, 40 ve 60 mg.kg <sup>-1</sup> ) ve Morfin (10 mg.kg <sup>-1</sup> ) Uygulaması Sonrası Kıvrınma Sayıları. 29
Şekil 6	Nalokson (5.48 mg.kg <sup>-1</sup> ) Ön-uygulamasının, Sıcak Plaka Testinde 40 mg.kg <sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi 31
Şekil 7	Nalokson (5.48 mg.kg <sup>-1</sup> ) Ön Uygulamasının, Kuyruk Sıkıştırma Testinde 40 mg.kg <sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi 32
Şekil 8	Nalokson (5.48 mg.kg <sup>-1</sup> ) Ön Uygulamasının Asetik Asid ile İndüklenen Kıvrınma Testinde 40 mg.kg <sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi 33
Şekil 9	Naloksonazin (NLZN, 7 mg.kg <sup>-1</sup> ) Ön Uygulamasının, Sıcak Plaka Testinde 40 mg.kg <sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi 34
Şekil 10	Naloksonazin (NLZN, 7 mg.kg <sup>-1</sup> ) Ön Uygulamasının, Kuyruk Sıkıştırma Testinde 40 mg.kg <sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi 35
Şekil 11	Naloksonazin (NLZN, 7 mg.kg <sup>-1</sup> ) Ön Uygulamasının Asetik Asid ile İndüklenen Kıvrınma Testinde 40 mg.kg <sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi 35
Şekil 12	Naltrindol (NALT, 0.99 mg.kg <sup>-1</sup> ) Ön Uygulamasının, Sıcak Plaka Testinde 40 mg.kg <sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi 36

<b>Şekil 13</b>	Naltrindol (NALT, 0.99 mg.kg <sup>-1</sup> ) Ön Uygulamasının, Kuyruk Sıkıştırma Testinde 40 mg.kg <sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi	37
<b>Şekil 14</b>	Naltrindol (NALT, 0.99 mg.kg <sup>-1</sup> ) Ön Uygulamasının Asetik Asid ile İndüklenen Kıvrınma Testinde 40 mg.kg <sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi.	38
<b>Şekil 15</b>	Nor-binaltorphimin (Nor-BNI, 1.03 mg.kg <sup>-1</sup> ) Ön-uygulamasının, Sıcak Plaka Testinde 40 mg.kg <sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi	39
<b>Şekil 16</b>	Nor-binaltorphimin (Nor-BNI, 1.03 mg.kg <sup>-1</sup> ) Ön Uygulamasının, Kuyruk Sıkıştırma Testinde 40 mg.kg <sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi.	39
<b>Şekil 17</b>	Nor-binaltorphimin (Nor-BNI, 1.03 mg.kg <sup>-1</sup> ) Ön Uygulamasının Asetik Asid ile İndüklenen Kıvrınma Testinde 40 mg.kg <sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi	40
<b>Şekil 18</b>	Akut Agomelatin (20, 40 ve 60 mg.kg <sup>-1</sup> ) Uygulamasının Rota-Rod Testinde Ölçülen “Mil Üzerine Kalma Süresi” Üzerine Etkileri	41

## SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AGO	: Agomelatin
ANOVA	: Varyans analizi
Arc	: Aktivite regüle sitoskeletal ilişkili protein
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
COX	: Siklooksijenaz
DMSO	: Dimetil sülfoksit
FGF - 2	: Fibroblast büyüme faktörü - 2
<i>i.p</i>	: İntraperitoneal (periton zarı içine)
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
Mor	: Morfin
MPE	: Maksimum olası etki
N/OFQ	: Nosisseptin/Orfanin FQ
NAL	: Nalokson
NALT	: Naltrindol
NCAM	: Nöral hücre adhezyon molekülü
NLZN	: Naloksonazin
NMDA	: N-metil-D-aspartat
nNOS	: Nöronal izoform nitrik oksit sentaz
Nor -BNI	: Nor-binaltorphimin
NRM	: Nucleus raphe magnus
NSAİİ	: Non-streroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PAG	: Periakvaduktal gri madde

p-CREB	: Fosforillenmiş cAMP yanıt verici eleman bağlayıcı protein
POMK	: Proopiomelanokortin
s.c.	: Subkütan
SF	: Serum fizyolojik
SSS	: Santral sinir sistemi
UAÇB	: Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği

## GİRİŞ ve AMAÇ

Agomelatin, melatonin'in MT<sub>1</sub> ve MT<sub>2</sub> reseptörlerinin agonisti (Yous ve ark., 1992; Ying ve ark., 1996; Audinot ve ark., 2003) ve serotoninin 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerinin antagonisti (Millan ve ark., 2003; Millan ve ark., 2011) etkinlik gösteren yeni bir ilaçtır.

Agomelatin'in duygu-durum üzerine etkinliğini araştırmak üzere yapılan pre-klinik çalışmalar, bu ilacın çeşitli deneysel davranış modellerinde antidepresan-benzeri ve anksiyolitik-benzeri etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Agomelatin'in antidepresan-benzeri etkinliği, sık kullanılan bir antidepresan etki tarama testi olan "zorlu yüzme testi"nin (Bourin ve ark., 2004) yanı sıra; olfaktor bulbektomi (Norman ve ark., 2012), kronik hafif stres (Papp ve ark., 2003), öğrenilmiş çaresizlik (Bertaina-Anglade ve ark., 2006) ve glukokortikoid reseptör işlevi zayıflatılmış transgenik fare (Barden ve ark., 2005; Païzanis ve ark., 2010) modelleri gibi bilimsel geçerliliği yüksek olan yöntemler ile de gösterilmiştir. Bu ilacın anksiyolitik-benzeri etkinliği ise sosyal etkileşim testi, Vogel çelişki testi (Millan ve ark., 2005), yükseltilmiş artı labirent testi (Millan ve ark., 2005; Papp ve ark., 2006) ve sosyal yenilgi modeli (Tuma ve ark., 2005) gibi çeşitli metodlar kullanılarak ortaya konulmuştur. Agomelatin'in antidepresan ve anksiyolitik etkinliği, uzun dönem ekzojen kortikosteroid uygulanarak oluşturulan depresyon-benzeri ve anksiyete-benzeri modellerde de gösterilmiştir (Rainer ve ark., 2012).

Agomelatin'in santral sinir sistemi (SSS) üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı diğer pre-klinik çalışmalar ise bu ilacın farelerde pentilentetrazol ya da pilokarpin ile indüklenen nöbetlere karşı antikonvülzan etkinlik gösterdiğine işaret etmiştir (Aguiar ve ark., 2012; Dastgheib ve Moezi, 2014). İlacın antikonvülzan etkinliğine kısmen de olsa indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ya da nöronal izoform nitrik oksit sentaz (nNOS) indüksiyonunun aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Dastgheib ve Moezi, 2014).

Agomelatin ile ilişkili olarak pre-klinik çalışmaların işaret ettiği diğer bir dikkat çekici nokta ise ilacın nootropik etki potansiyelidir. Agomelatin'in öğrenme ve bellek parametreleri üzerine etkinliğinin incelendiği bazı pre-klinik çalışmalar sonucunda, bu ilacın hipokampal nörogenezisi arttırdığı (Soumier ve ark., 2009; Païzanis ve ark., 2010; Rainer ve ark., 2012) ve bilişsel süreçleri iyileştirdiği gösterilmiştir (Conboy ve ark., 2009; Demir Özkay ve ark., 2015). İlacın söz konusu etkinliğinin beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), aktivite regüle sitoskeletal ilişkili protein (Arc) ve nöral hücre adhezyon molekülü (NCAM) gibi öğrenme ve bellek süreçlerinde önemli rol oynayan nöroplastik moleküllerin SSS'deki seviyelerini arttırması ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Conboy ve ark., 2009; Soumier ve ark., 2009; Cunha ve ark., 2010; Païzanis ve ark., 2010; Calabrese ve ark., 2011).

Pre-klinik çalışmaları izleyen klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, pre-klinik bulguları desteklemiş ve agomelatin'in majör depresyon tedavisinde son derece etkili olduğuna işaret etmiştir (Montgomery ve Kasper, 2007; Goodwin ve ark., 2009). Agomelatin'in etkinliğinin venlafaksin ile karşılaştırıldığı randomize çift körlü bir çalışmada, agomelatin'in majör depresif bozukluğu olan hastalarda venlafaksin ile benzer ölçüde antidepresan etkinlik gösterdiği ancak bu



hastalardaki uyku bozukluklarını venlafaksin'den daha etkin ve daha hızlı biçimde tedavi ettiği gösterilmiştir (Lemoine ve ark., 2007). Agomelatin'in etkinliğinin fluoksetin ile karşılaştırıldığı bir başka randomize çift körlü çalışmada ise, agomelatin'in oldukça iyi tolere edildiği ve şiddetli majör depresif bozukluğu olan hastaların tedavisinde fluoksetin'den daha etkin olduğu ileri sürülmüştür (Hale ve ark., 2010). Bu ilacın antidepresan etkinlik açısından ez az paroksetin ve sertralin kadar etkili olduğu ileri sürülmüştür (Demyttenaere, 2011). Yapılan çalışmalar, agomelatin'in yalnızca tolere edilme profili açısından değil; aynı zamanda, kilo alımını ve cinsel işlev bozukluğunu indüklemeye insidansının düşüklüğü açısından da klinik olarak anlamlı avantajlara sahip olduğuna işaret etmiştir (Demyttenaere, 2011; Kasper ve ark., 2013).

Agomelatin'in çeşitli uyku bozukluklarını tedavi etmekte de oldukça etkin olduğu bilinmektedir. Bu ilacın afektif hastalıklara eşlik eden uyku bozukluklarının yanı sıra; Parkinson hastalarında insidansı yüksek olan uyku bozukluklarının (Srinivasan ve ark., 2011) ya da psikostimülan ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan uyku bozukluklarının (Niederhofer, 2012) tedavisinde de yararlı olduğu ileri sürülmüştür. Klinik çalışmalar, bu ilacın mevsimsel duygulanım bozukluğu (Pjrek ve ark., 2007) ve jeneralize anksiyete bozukluğu (Stein ve ark., 2012) gibi çeşitli afektif hastalıkları da başarı ile tedavi ettiğini ortaya koymuştur. Agomelatin'in epileptik hastalarda yararlı olabileceği; epileptik komplikasyonlara karşı terapötik bir potansiyele sahip olabileceği ileri sürülmüştür (Vimala ve ark., 2014).

Tüm bu çalışmalar agomelatin'in SSS'de oldukça yaygın farmakolojik potansiyele sahip bir antidepresan olduğunu gözler önüne sermektedir. Antidepresan ilaçların analjezik etki gösterme potansiyeline sahip oldukları (Mattia ve ark., 2002; Mico ve ark., 2006; Berrocoso ve Mico, 2007) bilgisinden hareketle, agomelatin'in SSS üzerine gösterebileceği diğer bir olası etkinliğin de "antinosiseptif etkinlik" olabileceği açıktır. Diğer yandan, son dönemlerde yayınlanan bazı makalelerde sunulan agomelatin'in de agonisti olduğu melatonerjik reseptörlerin uyarılmasının antinosisepsiyona neden olduğuna ilişkin bulgular (Soyak, 2000; Chen ve ark., 2014; López-Canul ve ark., 2015) da bu ilacın antinosiseptif etkinlik gösterme potansiyelini destekler niteliktedir. Hatta agomelatin'in fibromiyaljiye karşı etkili olabildiğine işaret eden bir klinik çalışma da bulunmaktadır (Bruno ve ark., 2013).

Çalışma grubumuz tarafından yapılan bir başka çalışmada, agomelatin'in normoglisemik sıçanlarda antinosiseptif, diyabetik sıçanlarda da antihiperalezik ve antiallodinik etkiler gösterdiği ortaya koyulmuştur. Aynı çalışmada, agomelatin'in söz konusu etkilerine opioid reseptörlerin aracılık ettiği de gözlenmiştir (Aydın, 2015).

Bu bilgilerden hareketle, bu tez çalışmasında agomelatin'in mekanik, termal ve kimyasal nosiseptif uyarana uygulamasına karşı antinosiseptif etkinliğinin taranması ve bu etkiye aracılık eden opioid reseptör alt-tiplerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## KAYNAK BİLGİSİ

### Ağrı

#### *Tanım*

Ağrı sözcüğü, Latince’de ceza, işkence ve intikam gibi anlamlara gelen “*poena*” kelimesinden türetilmiştir (Erdine, 2013).

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (UAÇB, International Association for the Study of Pain) ağrıyı “vücudun herhangi bir bölgesinden kaynaklanan, kuvvetli bir doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, insanın geçmişte edindiği, subjektif, primitif protektif deneyimleri ile ilgili, sensoryal, hoş olmayan emosyonel bir duyum, davranış şekli” olarak tanımlamaktadır (Merskey, 1979).

Bu tanımın da işaret ettiği gibi, ağrının sinir lifleriyle önce *medulla spinalis*’e sonra da beyine taşınan “duyusal (gerçek, nesnel)” boyutunun yanı sıra, algısal (kognitif) ve ağrı hissine bağlı olarak oluşan “afektif (duygusal)” boyutları da bulunmaktadır (Traue ve ark., 2011; Erdine, 2013). Bu nedenle ağrının nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, bilişsel, ruhsal ve çevresel faktörlerden etkilenen çok boyutlu ve öznel bir deneyim olduğu düşüncesi yaygın kabul görmektedir (Raj, 2007).

#### *Ağrının sınıflandırılması*

UAÇB Taksonomi Alt Komitesi kronik ağrıyı beş eksenli taksonomi şeklinde, eksen bazında sınıflandırmıştır. Buna göre birinci eksen ağrının yer aldığı vücut bölgesi ile, ikinci eksen ağrının etkilediği sistemleri ile, üçüncü eksen oluşum paterni ile, dördüncü eksen ağrının şiddeti ve süresi ile ve beşinci eksen ise ağrının etyolojisi ile ilişkilidir (Merskey ve Bogduk, 1994).

Ağrı, altta yatan nörofizyolojik mekanizmaya, devam süresine, kaynaklandığı bölgeye ve sağlıklı sinirler ile patoloji sonrası işlevleri değişen sinirler arasındaki farka göre sınıflandırılabilir (Erdine ve Yücel, 1993; Aydın, 2002) (**Çizelge 1**).

#### **Çizelge 1. Ağrının Sınıflandırılması (Erdine ve Yücel, 1993; Aydın, 2002)**

---

##### Ağrının sınıflandırması

---

1. Nörofizyolojik mekanizmaya göre sınıflandırma:
    - Nosiseptif ağrı
    - Nöropatik (non-nosiseptif) ağrı
    - Deafferantasyon ağrısı
    - Reaktif ağrı
    - Psikojenik ağrı
  2. Devam süresine göre sınıflandırma:
    - Akut ağrı
    - Kronik ağrı
  3. Kaynaklandığı bölgeye göre sınıflandırma:
    - Somatik ağrı
    - Visceral ağrı
    - Sempatik ağrı
    - Periferik ağrı
-

Ağrı, altta yatan nörofizyolojik mekanizmaya göre beş ana başlık altında sınıflandırılabilir:

### 1. Nosiseptif ağrı

Nosiseptif ağrı, travmatik, hastalıkla ilişkili veya cerrahi yaralanmaları takip eden mevcut doku hasarı sonucu oluşan zararlı uyarıların algılanması olarak tanımlanır (Mirchandani ve ark., 2011).

Nosiseptif ağrı, periferik nosiseptörlerin aktivasyonu ve sağlıklı normal primer afferentlerin uyarılmasıyla ortaya çıkar. Nosiseptif ağrı, organizmayı tehdit eden tehlikeleri haber veren ve ağrılı stimulusa karşı bir korunma mekanizması oluşumunu sağlayan özelliktedir (Ay ve Evcik, 2007; Cervero, 2009; Erdine, 2013).

### 2. Nöropatik ağrı:

UAÇB, nöropatik ağrıyı “sinir sistemindeki birincil bir lezyonun ya da işlev bozukluğunun başlattığı ya da neden olduğu ağrı” olarak tanımlamıştır (Merskey ve Bogduk, 1994). Sürekli bir nosiseptif uyarının bulunmadığı “non-nosiseptif ağrı” olarak da nitelenebilen nöropatik ağrının nedeni “sinir liflerin ağrılı uyarına karşı aşırı duyarlı hale gelmesi” ve “bu uyarıyı tekrarlayarak iletmesi” olarak kabul edilmektedir (Aydın, 2002; Ko ve Zhou, 2004; Raj, 2007). Nöropatik ağrı sendromlarının “tek bir etyoloji” veya “özel bir anatomik lezyon” ile açıklanması mümkün olmayan heterojen nitelikli sendromlar olduğu rapor edilmiştir (Ay ve Evcik, 2007).

Travma (kaza sonrası spinal kord yaralanması gibi), enfeksiyon (post-herpatik nöralji), iskemi (diyabetik nöropati) ve kanser nöropatik ağrı etyolojisinde yer alan etkenlere örnek olarak verilebilir (Boya, 2013).

Nöropatik ağrılı hastaların allodini, parestezi, dizestezi, hiperaljezi, sürekli yanıcı ağrı, paroksizmal zonklayıcı veya batıcı ağrı semptomlarından biri ya da birkaçından yakındıkları ve yaşadıkları ağrıyı yanma, oyulma, kesilme, zonklama ya da elektrik şokuna benzeyen ağrı gibi çeşitli şekillerde tanımladıkları bilinmektedir. Hoş olmayan uyuşukluk hissi, karıncalanma, keçeleşme gibi hisler mevcuttur (Backonja ve Serra, 2004; Ay ve Evcik, 2007; Erdine, 2013).

### 3. Deafferantasyon ağrısı:

Nöroleptik ağrı da denilen deafferantasyon ağrısı, sinir sistemi yaralanmaları, nöropatiler ya da tümör oluşumu sonucunda, somatosensoryal uyarı iletiminin SSS’ye akışının kesilmesi ile ortaya çıkar (Aydın, 2002; Yüzbaşıoğlu Bektaş, 2005; Kayaalp, 2012). Sinirin elektriksel deşarjında kısa devreler meydana gelmekte ve bu kısa devreler yeni bir odak olup ağrıya yol açmaktadır. Kol veya bacağı kesilen kişilerde ortaya çıkan fantom ağrılar ve zona sonrası görülen şiddetli ağrılar deafferantasyon ağrısına örnektir. İlk birkaç ay içinde tedavi edilmezse çok uzun süreli ve geçmeyen inatçı ağrı haline gelebildikleri bildirilmiştir (Erdine, 2013).

### 4. Reaktif ağrı:

Vücudun çeşitli olaylara reaksiyonuna bağlı olarak, motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu ile nosiseptörlerin uyarılması sonucu oluşan

ağrılarıdır. Refleks sempatik distrofiler ve miyofasyal ağrı (kulunç) reaktif ağrıya örnek olarak verilebilir (Aydın, 2002; Yüzbaşıoğlu Bektaş, 2005).

#### 5. Psikosomatik ağrı:

Hastanın anksiyete ve depresyon gibi psikolojik problemlerini, ağrı biçiminde ifade etmesi durumunda “psikosomatik ağrı”dan söz edilir (Aydın, 2002; Yüzbaşıoğlu Bektaş, 2005). Bu tip hastalarda psikiyatrik tedavinin gerekliliği göz ardı edilmemelidir (Raj, 2007).

Ağrı, “devam süresi”ne göre de iki sınıfa ayrılmaktadır:

##### 1. Akut ağrı

Vücuttaki doku hasarıyla ani olarak başlayan, neden olan hasar ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişki olan (bu nedenle kolaylıkla lokalize edilebilen), yaranın iyileşme süreciyle beraber giderek azalan ve kaybolan ağrı şeklindedir. Akut ağrı daima nosiseptif niteliklidir ve vücuda zarar veren bir olayın varlığını gösterir. Travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve inflamasyon en yaygın nedenleri arasındadır (Aydın 2002; Guyton ve Hall, 2013; Mirchandani ve ark., 2011; Erdine, 2013).

Akut ağrılar da ‘beklenen’ ve ‘beklenmeyen’ ağrılar olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Beklenen ağrılar, önceden tahmin edilebilen ve koruyucu önlemler alınabilen dış çekimi, doğum ve ameliyat sonrası ağrılarıdır. Trafik kazası, yangın gibi ani durumlarda ortaya çıkan kırık, yanık ve travmalara bağlı ağrılar ise beklenmeyen akut ağrılardır (Erdine, 2013).

Akut ağrının, üzerinden 3-6 ay süre geçtiğinde kronik ağrı özelliği kazanabildiği bilinmektedir (Aydın, 2002).

##### 2. Kronik ağrı

Kronik ağrılar akut ağrı ile karşılaştırıldıklarında tahmin edilemeyen bir prognoza sahiptirler. Bu tip uzun süreli ağrılar kişinin yaşam kalitesini azaltmakta ve beraberinde bazı psikolojik sorunlara da neden olabilmektedirler (Mirchandani ve ark., 2011; Kayaalp, 2012). En yaygın nedenleri dejeneratif, otoimmün ve neoplastik hastalıklardır. Psikojenik etkenler de önem taşımaktadır.

Kronik ağrılı hastaların büyük kısmında sempatik tonus artışı ve nöroendokrin fonksiyonda artış belirgin olmakla birlikte, akut ağrıdaki kadar otonomik yanıt yoktur (Aydın, 2002).

Akut ağrılar ve kronik ağrılar arasındaki farklar **Çizelge 2**'de özetlenmiştir.

**Çizelge 2. Ağrı Özellikleri: Akut ve Kronik (Mirchandani ve ark., 2011)**

Akut Ağrı	Kronik Ağrı
Kısa sürer	Süreklilik gösterir (3-6 aydan uzun)
İyi karakterize edilir	İyi karakterize edilemez
İyileşme ile kaybolur	Bir semptom olup, kaybolmayabilir
Koruyucu bir fonksiyonu vardır	Adaptif bir amacı yoktur
Etkili tedavisi vardır	Tedaviye dirençli olabilir

Ağrı, “kaynaklandığı bölgeye” ya da diğer bir ifade ile “tutulan sinirler ve organ sistemlerine” göre, somatik, viseral ağrı, sempatik ve periferal ağrı olmak üzere dört sınıfa ayrılabilir.

#### 1. Somatik ağrı:

Somatik ağrı, daha çok somatik sinir lifleriyle taşınan, ani ve keskin başlayan ve iyi lokalize edilen ağrılardır. Batma, sızlanma, zonklama tarzındaki bu ağrılar sinirlerin yayılım bölgesinde algılanırlar. Travma, kırık, çıkık kaynaklı ağrılar bu tip ağrılardır (Aydın, 2002; Raj, 2007; Mirchandani ve ark., 2011; Erdine, 2013).

#### 2. Viseral ağrı:

Viseral ağrılar, iç organlardan kaynaklanan ve otonom sisteme ait afferent nöronlar ile taşınan ağrılardır. Genellikle künt özellikli ve yavaş yavaş artan ve kolay lokalize edilemeyen ağrılardır. Miyokard ağrılarının sol kola vurması ya da apandisit ağrısının göbeğe vurması örneklerinde olduğu gibi başka bölgelere yansıyan özellik gösterebilirler (Raj, 2007; Mirchandani ve ark., 2011; Erdine, 2013). Viseral ağrıları tetikleyebilen bazı etkenler, kimyasal iritanlar, organların ani gerilmesi, aşırı kasılmalar ve kan akımının azalması olarak sıralanabilir (Aydın, 2002).

#### 3. Sempatik ağrı:

Sempatik sinir sisteminin içinde olduğu ya da ağrının tutulduğu yanma tarzında ağrılardır. Asıl hastalık geçtikten bir süre sonra (haftalar hatta aylar olabilir) ortaya çıkan ve giderek şiddetlenen ağrılardır. Damarsal kökenli ağrılar, kompleks rejyonel ağrı sendromu ve kozaljiler bu tip ağrıya örnek olarak verilebilir (Aydın, 2002; Erdine, 2013).

#### 4. Periferal ağrı:

Kaslardan, tendonlardan ya da doğrudan periferik sinirlerin kendinden köken alabilen ağrılardır (Aydın, 2002).

### ***Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi***

#### *Ağrının medulla spinalis ve beyine taşınımı*

Vücutta ağrılı uyaranları algılayan yapılara “nosiseptör” adı verilir. Nosiseptörler deri ve deri altı dokularda yaygın olarak bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Bu reseptörler derinin yüzeysel tabakalarında ve *periosteum*, arteriyel duvarlar, eklem yüzleri, kafatasının *falks* ve *tentoryum*'u gibi bazı iç dokularda yaygın olarak bulunurlar. Diğer derin dokuların çoğunda ağrı sonlanmaları oldukça seyrek durumdadır (Calvino ve Grilo, 2006; Farquhar-Smith, 2008; Boya, 2013; Guyton ve Hall, 2013). Düz kaslar, kapillerler, efferent sempatik sinir uçları nosiseptörler ile birlikte nosiseptörlerin mikroçevresini oluştururlar (Ertekin, 1993; Patel, 2011).

Miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta ( $\delta$ ) liflerinin distal uzantılarından oluşmuş, 100-400  $\mu$ m uzunluğundaki aksonal sonlanmalar olan nosiseptörler, küçük kan damarları ve mast hücreleri kenarında sonlanmaktadır (Merskey, 1994; Guyton ve Hall, 2013).

A- $\delta$  liflerinin uçları, uyaranın tipine göre “termal” veya “mekanik” nosiseptörler adını alır. Bu nosiseptörlerin mekanik ve termal uyaranlarla aktivasyonu ileti hızı

30 m/sn (hızlı) olan kolay lokalize edilebilen, keskin ve iğneleyici bir ağrı oluşturur. C liflerinin uçları ise “polimodal nosiseptör” adını alır ve şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olur. Kimyasal tipte ağrı oluşturan maddelerin bazıları, bradikinin, serotonin, histamin, potasyum (K<sup>+</sup>) iyonları, asidler, asetilkolin ve proteolitik enzimlerdir. Ek olarak, prostaglandinler ve P maddesi ağrı sonlanmalarının hassasiyetini artırır; fakat doğrudan ağrı sinirlerini uyarımazlar. Nosiseptörleri eksite edilebilen ya da duyarlılığını arttırabilen doğal algojenik maddelerden bazıları **Çizelge 3**'de verilmiştir. Polimodal nosiseptörlerin aktivasyonu ise 0.5-2 m/sn hızında (yavaş), gecikmiş, yanıcı ve inatçı bir ağrıyı indükler (Ertekin, 1993; Yücel, 1997; Aydın, 2002). Ağrı inervasyonundaki bu ikili sistem nedeniyle, ani bir ağrı uyarını genelde "ikili" bir ağrı hissi oluşturur: Aδ lifleri ile beyne iletilen hızlı keskin bir ağrıyı, 1 saniye kadar sonra, C lifleri ile iletilen yavaş bir ağrı izler. Keskin ağrı, nosiseptif uyarın ile ilgili olarak hızlı bir uyarılma ve kaçınma davranışı sağlarken, yavaş ağrı zaman geçtikçe artar ve ızdırap verici hale gelebilir (Guyton ve Hall, 2013).

**Çizelge 3. Doğal Algojenik Maddelerden Bazıları ve Etkileri (Ertekin, 1993)**

Madde	Kaynağı	Sentezi için gerekli enzim	Nosiseptör üzerine etkisi
Potasyum	Hücre yıkımı	-	Aktivasyon
Serotonin	Trombosit	Triptofan hidroksilaz	Aktivasyon
Bradikinin	Plazma Kininojen	Kallikrein	Aktivasyon
Histamin	Mast Hücresi	-	Aktivasyon
Prostaglandinler	Hücre yıkımı ve Araşidonik asid	Siklooksijenaz (COX)	Duyarlılık artışı
Lökotrienler	Hücre yıkımı ve Araşidonik asid	5-Lipoksijenaz	Duyarlılık artışı
P maddesi	Primer afferent sinir ucu	-	Duyarlılık artışı
Nörokinin-A	Primer afferent sinir ucu	-	Duyarlılık artışı
Kalsitonin-gen ilişkili peptid	Primer afferent sinir ucu	-	Duyarlılık artışı

Primer nosiseptif nöronlar, dorsal spinal kökler içinde omuriliğe girerek, arka boynuzlardaki iletim nöronlarında sonlanırlar. Omuriliğe giren ağrı sinyalleri, beyne neospinotalamik yol ve paleospinotalamik yol olmak üzere iki yol ile iletilmektedir (Guyton ve Hall, 2013).

### 1. Neospinotalamik Yol

Başlıca mekanik ve akut termal nosiseptif uyarıyı taşıyan hızlı tip Aδ lifleri esas olarak arka boynuzlarda lamina I (*lamina marginalis*)' de sonlanırlar. Bu nöronların, lamina I'de neospinotalamik yolun sekonder nosiseptif nöronları ile yaptıkları sinapsta salgıladıkları eksitator nitelikli nörotransmitter glutamattır. Glutamat ligand kapılı Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> iyonlarını açmasıyla milisaniyeler içinde kısa eksitan etki oluşturabilirken, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olarak yüzlerce milisaniye süren uzun depolarizasyona da neden olabilmektedir (Ertekin, 1993; Guyton ve Hall, 2013).

Neospinotalamik yolun sekonder nosiseptif nöronları hemen *anteriyor komissür*'den omuriliğin karşı tarafına geçerek çapraz yapan uzun lifler verir ve anterolateral kolonlar içinde yukarı, beyne giderler.

Neospinotalamik yola ait liflerin büyük kısmı talamusa kadar kesintisiz olarak gitmekte ve dokunma duyusunu taşıyan dorsal kolonmedyal lemniskal yol ile birlikte ventrobazal komplekste sonlanmaktadır. Az bir kısmı ise beyin sapının retiküler bölgelerinde sonlanmaktadır.

Yine bir kısım lifin talamusun posteriyor çekirdek gruplarında sonlandığı ve bu talamik bölgelerden çıkan sinyallerin somatik duysal kortekse ve beynin diğer bazal bölgelerine iletiildiği bilinmektedir (Guyton ve Hall, 2013).

## 2. Paleospinotalamik Yol

Paleospinotalamik yol ağrıyı çoğunlukla periferik yavaş-kronik tip C lifleri ile iletmekle birlikte, bazı sinyaller A $\delta$  lifleri ile de taşınabilmektedir. Paleospinotalamik yola ait periferik liflerin neredeyse tamamı arka boynuzlarda, *substansiya jelatinoza* adı ile de bilinen lamina II ve III'de sonlanmaktadır (Guyton ve Hall, 2013). *Substansiya jelatinoza*'da birinci sıra nöron ucu ve ikinci sıra nöronun başka, ağrı ile ilgili olan üçüncü nöronal oluşum enkefalinerjik ara-nöronlardır. Söz konusu ara-nöronlar birinci sıra nöronun presinaptik ucuyla aksoaksonik sinaps yapmaktadırlar (Kayaalp, 2012; Guyton ve Hall, 2013).

Burada dizinin son nöronu, *anteriyor komissür* ile önceden omuriliğin karşı tarafına geçerek çapraz yapan ve anterolateral yol içinde yukarı beyne giden hızlı yolun lifleri ile birleşecek uzun aksonlar verir (Guyton ve Hall, 2013).

Omuriliğe giren C tipi primer nosiseptif nöron terminallerinde glutamatın yanı sıra hücrelerde çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyon yapan nöropeptidler de bulunmaktadır. C liflerinin santral uçlarından bulunan başlıca nöropeptidler P maddesi, nörokinin A, kolesistokinin ve kolesistogenin geni ile ilişkili peptittir (Ertekin, 1993).

Yavaş-kronik paleospinotalamik yol beyin sapında genişçe bir alanda sonlanmaktadır. Liflerin yalnızca 1/10-1/4'ü talamusa uzanmakta, geri kalanlar ise medulla, pons ve mezensefalonun retiküler çekirdekleri; mezensefalonun inferiyor ve superiyor kollüküllerinin derininde bulunan tektal alanlar ve *sylvius* kanalının çevresinde, periakvaduktal gri bölge olmak üzere başlıca üç bölgede sonlanmaktadır (Guyton ve Hall, 2013).

Beynin bu alt bölgeleri ızdırap verici tipteki ağrıların hissedilmesinde önemlidir. Beyin sapı ağrı bölgelerinden kaynaklanan çok sayıda kısa lifli nöronun ağrı sinyallerini talamusun intralaminar ve ventrolateral çekirdeklerine, hipotalamusun bazı bölgelerine ve beynin diğer bazal bölgelerine taşıdığı bilinmektedir. Ağrının algılaması prensip olarak alt merkezlerin bir işlevi olsa bile, korteksin ağrının niteliğini tayin etmede önemli bir rolünün olduğuna inanılmaktadır (Guyton ve Hall, 2013).

Bu bilgiler ışığında, ağrının periferden serebral kortekse taşınımında 4 aşama ayırt edilmiştir (**Çizelge 4**) (Yılmaz ve Ergin, 2006; Erdine, 2007).

#### Çizelge 4. Ağrının Algılanması (Yılmaz ve Ergin, 2006; Erdine, 2007)

##### Ağrının algılanması

###### 1. Transdüksiyon

Kimyasal, mekanik veya termal bir uyarının ağrılı uyarın biçimine dönüştürülmesidir

###### 2. Transmisyon

Nosiseptör tarafından algılanan ağrı impulsunun daha üst merkezlere doğru iletilmesidir

###### 3. Modülasyon

Ağrılı uyarının spinal kord düzeyinde değişime uğrayıp daha üst merkezlere iletilmesidir

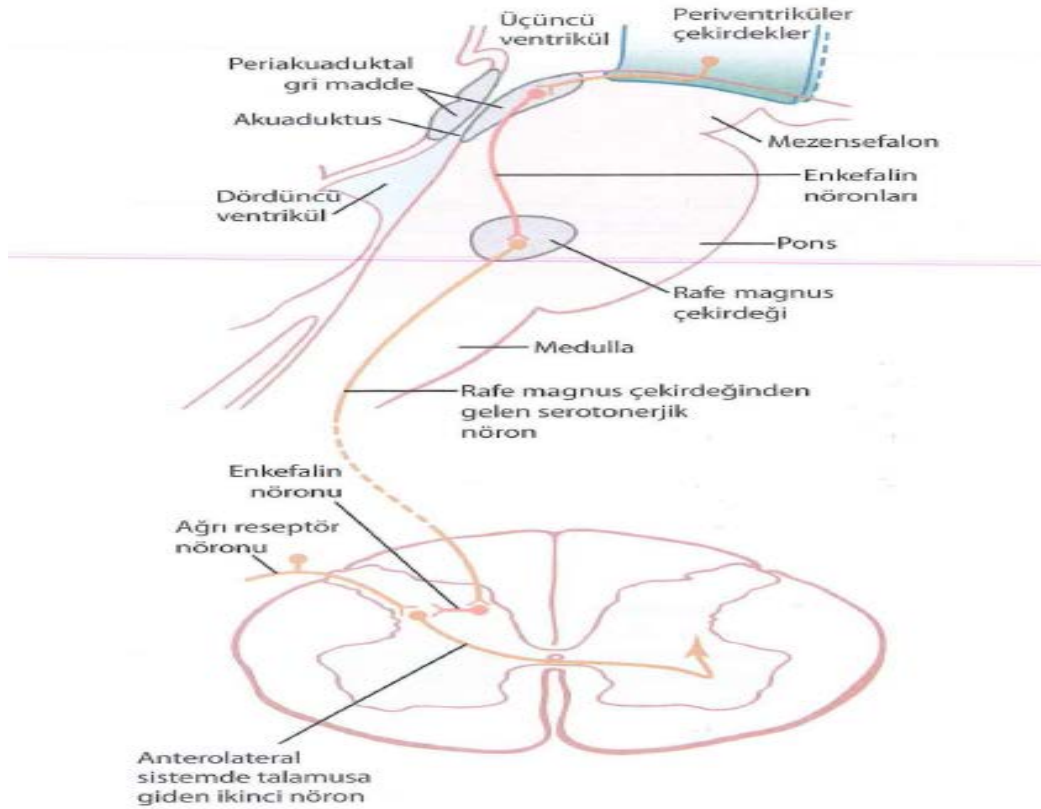
###### 4. Persepsiyon

*Medulla spinalis*'den geçen uyarının çıkan yollar aracılığı ile üst merkezlere doğru iletilip ağrının algılanmasıdır

##### *Beyinden medulla spinalis'e inen analjezi sistemi*

İnsan vücudu endojen bir ağrı kontrol sistemini aktive ederek sinir sistemine giren ağrı sinyallerini bastırabilme yeteneğine sahiptir.

Mezensefalonda *sylvius* kanalının çevresinde yerleşmiş nöronlardan oluşan periakvaduktal gri maddenin (PAG) elektriksel stimülasyonunun, bu bölgeye morfin, glutamat ya da NMDA injeksiyonunun analjezik etki oluşturduğu bilinmektedir. Çevredeki diğer mezensefalik yapıların (*superior colliculus*'un derin tabakaları gibi) elektriksel stimülasyonu da analjeziye neden olmaktadır. Sözü edilen analjezi, supraspinal merkezlerden omuriliğin arka boynuzuna inen ve orada *substantia gelatinosa*'da birinci sıra ağrı nöronunun akson ucu ile ikinci sıra ağrı nöronu arasındaki sinapslarda aşırı presinaptik ve postsinaptik etkileri ile inhibe eden inisiyasyon ağrı-baskılama yollarının aktive edilmesine bağlıdır (Guyton ve Hall, 2013). Söz konusu endojen analjezi sistemi Şekil 1' de gösterilmiştir.



Şekil 1. Endojen Analjezi Sistemi (Guyton ve Hall, 2013)



Endojen analjezi sistemi üç temel bileşenden oluşmaktadır (Kayaalp, 2012):

1. PAG'deki nöronlardan başlayan ve *medulla oblongata retiküler formasyon*'undaki *nucleus raphe magnus* (NRM)'de sinaps yapan yolak:

PAG'den NRM'ye gelen aksonların oradaki uçlarında nöromedyatör olarak enkefalinler bulunmaktadır. NRM'deki akson uçlarında, enkefalinlerin yanı sıra P maddesi ve tirotropin salıverici hormon gibi nöromedyatörlerin varlığı da gösterilmiştir. NRM'deki nöronların aksonları, *medulla spinalis*'in arka boynuzuna ve trigeminus sinirinin duyuşal çekirdeğine uzanırlar. Bu aksonların ucundan nörotransmitter olarak serotonin salıverilmektedir.

Stres analjezisinin, hipotalamusun *nucleus arcuatus*'undan PAG'ye gelen  $\beta$  endorfinerjik lifler tarafından bu sistemin aktive edilmesi sonucu oluştuğuna inanılmaktadır.

2. Pons ve *medulla oblongata*'da retiküler formasyonun medyal kısmındaki *nucleus reticularis gigantocellularis* ve *nucleus reticularis paragigantocellularis*'den başlayan yolak:

Bu yolağı oluşturan noradrenerjik nöronlar *medulla spinalis*'in arka boynuzunda sonlanmaktadır. Lokal klonidin uygulaması bu noradrenerjik nöronları aktive ederek analjeziye neden olur. Selektif noradrenalin geri-alım inhibitörü antidepresan ilaçların analjezik etki potansiyelinin mekanizması da benzerdir. İntratekal uygulanan alfa-adrenerjik blokörleri ise opioid ile indüklenen analjeziyi azaltırlar.

3. İnci bir noradrenerjik yolak aracılığı ile *medulla spinalis* arka boynuzunda ağrılı impulsların aşırımını modüle eden bir bölge de *locus coeruleus* dur. Son zamanlarda beyin sapındaki *dorsal raphe nucleus*'undan *medulla spinalis* arka boynuzuna inen serotonerjik ve enkefalinerjik bir yolağın varlığı da gösterilmiştir.

Supraspinal yolaklar *substantia gelatinosa*'daki sinaptik etkilerini salıverdikleri serotonin ve noradrenalin gibi nöromedyatörlerle doğrudan yapabilecekleri gibi, analjezik etkilerini oradaki kısa aksonlu enkefalinerjik ara nöronları aktive ederek dolaylı biçimde de gösterebilirler. Ara nöronlardan salıverilen enkefalin pentapeptidler  $\delta$  ve  $\mu$  ( $\mu$ ) opioid reseptörler aracılığı ile hem presinaptik inhibisyon (nörotransmitter salıverilmesinde azalma) ve hem de postsinaptik inhibisyon yaparak primer nosiseptif nörondan sekonder nosiseptif nörona impuls aşırımını baskı altında tutmaktadırlar. Bu yolakların ağrının giriş kapısındaki ("gate") supraspinal kontrolünün anatomik temelini oluşturduğu rapor edilmiştir (Kayaalp, 2012).

## **Ağrı Tedavisi**

### ***Analjezik İlaçlar***

Ağrıyı kesmek üzere kullanılan ilaçlara "analjezik ilaç" adı verilir. Farklı özellikteki ağrıların tedavisinde, farklı grup analjezik ilaçları kullanmak gerekir. Klinikte sıklıkla kullanılan analjezik ilaç grupları aşağıda verilmiştir.

### ***Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) (Opioid olmayan analjezikler)***

Çoğu organik asid yapısında olan ve yapısal olarak genellikle heterojen olmalarına rağmen benzer etki profiline sahip olan ilaç grubudur. NSAİİ'lar

kimyasal yapılarına göre asidik olanlar, nonasidik olanlar ve koksib'ler olmak üzere 3 gruba ayrılırlar (**Çizelge 5**) (Kawai ve ark., 2005; Ardoin ve Sundy, 2006).

NSAİİ hem periferde hem de santral yapılarda araşidonik asitten prostasiklin ve prostaglandin sentezini artıran COX enzimini inhibe ederek gösteren ilaçlardır. COX enziminin üç adet izotipi bulunmaktadır. COX-1 ve COX-2 izoformlarının yapısal benzerliği %60 civarındadır. Her iki izoformun da araşidonik asitten prostaglandin oluşturma güçleri aynıdır.

Bunlardan COX-1 enzimi vücutta mide, böbrekler ve plateletlerin fizyolojik fonksiyonlarının sürdürülmesinde yaşamsal önem taşıyan protektif prostaglandinlerin sentezinde görev alan yapısal bir enzim niteliği taşımaktadır. COX-2 ise enzimi ise indüklenebilir nitelik taşıyan ve inflamatuvar süreçlerde rol oynayan bir COX enzim türevidir (Melli ve Kayaalp, 2012).

**Çizelge 5. NSAİİ Analjeziklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması (Kawai ve ark., 2005; Ardoin ve Sundy, 2006)**

---

#### NSAİİ analjezikler

---

##### **Asidik yapıdaki türevler**

###### Karboksilik asid türevleri

###### Salisilik asid ve esterleri

Aspirin, Diflunisal, Kolin salisilat, Metil salisilat, Magnezyum Salisilat, Salisil salisilat (salsalat)

###### Fenamik asidler

Flufenamik asid, Metafenamik asid, Meklofenamik asid, Niflumik asid

###### Propronik asidler

Ibuprofen, Naproksen, Flurbiprofen, Fenbufen, Fenoprofen, Ketoprofen, Indoprofen

###### Asetik asidler

Diklofenak, İndometazin, Etodolak, Sulindak, Tolmetin

###### Enolik Asidler

###### Pirazolonlar

Fenilbutazon, Oksifenbutazon, Azopropazon

###### Oksikamlar

Piroksikam, Sudoksikam, Tenoksikam, Lornoksikam

##### **Asid olmayan türevler**

###### Nabumeton

##### **Koksibler**

###### Rofekoksib, Selekoksisib, Valdekoksisib, Parekoksisib, Etorikoksib, Lumirakoksib

---

NSAİİ'ların bu iki izo-enzim üzerine olan selektiviteleri aynı değildir. Selektif olmayan inhibisyonda her iki enzim de inhibe edildiğinden COX-1 enzim inhibisyonuna bağlı yan etkiler ortaya çıkar. Oysa selektif inhibisyonda terapötik etkiye yan etkiler olmadan ulaşılabilir. Bu yaklaşımla COX inhibitörleri şöyle sınıflandırılmaktadır (**Çizelge 6**) (Melli ve Kayaalp, 2012)

NSAİİ'lar, klinikte özellikle baş ağrısı, diş ağrısı, miyalji, artralji, dismenore gibi inflamasyon ile ilişkili ağrıların tedavisi için tercih edilen ilaçlardır. Bu ilaçlardan kısa etkili olanlar spora bağlı travma ve gut atağı gibi akut olarak analjeziye gerek

olan durumlarda, uzun etkili olanlar ise romatoid artrit gibi kronik iltihabi durumlarda reçete edilirler.

#### Çizelge 6. COX İnhibitörü İlaçların Sınıflandırılması

##### COX inhibitörleri

- COX-1 spesifik ajanlar  
Düşük doz aspirin gibi, COX-2 inhibiyonu yapmadan COX-1 inhibisyonu yapanlar.
- COX non-spesifik ajanlar  
Konvansiyonel NSAİİ'ler, her iki enzimi de inhibe ederler.
- COX-2 selektif ajanlar  
Klinik terapötik dozlarda insan ve hayvanda COX-2 inhibisyonu yaparken, artan dozlarda belirginleşen COX-1 inhibisyonuna neden olurlar (meloksikam, etodolak, nabumetane, nimesulid gibi).
- COX-2 spesifik ajanlar  
Maksimum terapötik dozda dahi klinik olarak anlamlı COX-1 inhibisyonuna neden olmayan ajanlar (selekoksib, rofekoksib, etorikoksib gibi)

##### *Opioid analjezikler*

Opioid analjezikler ya da diğer adı ile narkotik analjezikler, farmakolojik etkilerini SSS'deki nöronlarda nöromediyatör olarak görev yapan endojen opioid peptidlerin etkilediği opioid reseptörlerini aktive ederek gösteren ilaçlardır.

Endojen opioid peptidler içlerinden çıktıkları prekürsör peptidin türüne göre, dört gruba veya sisteme ayrılırlar (Kayaalp ve Uzbay, 2012).

##### 1. Proopiomelanokortin (POMK) sistemi:

Bu grupta POMK adlı prekürsörün yıkılması sonucu meydana gelen  $\beta$ -endorfin adlı 31 amino asitli bir opioid peptid bulunmaktadır.

Hipofiz ön lobunda POMK'den, önce adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve  $\beta$ -lipotropin oluştuğu bilinmektedir.  $\beta$ -lipotropin'den de  $\beta$ -endorfin oluşmaktadır.  $\beta$ -endorfin'in ön hipofizdeki kortikotrof hücrelerden ACTH ile birlikte salıverildiği ve stres yapan durumlarda salıverilmesinin arttığı bildirilmiştir. Beyinde  $\beta$ -endorfin salıveren nöronların yaygın olarak bulunmadığı rapor edilmiştir.

$\beta$ -endorfin opioid reseptörlerin  $\mu$  alt tipine yüksek afinite göstermektedir.  $\beta$ -endorfinden sonra,  $\mu$  reseptörlere çok yüksek afinite ve selektiflik gösteren endomorfın-1 ve endomorfın-2 adı verilen en kısa moleküllü endojen opioid peptidler bulunmuştur.

##### 2. Proenkefalin sistemi:

Bu grupta proenkefalin A'nın parçalanması sonucu meydana gelen met-enkefalin, lö-enkefalin, bir heptapeptid olan met-enkefalin-Arg<sup>6</sup>-Phe<sup>7</sup> ve bir oktapeptid olan met-enkefalin-Arg<sup>6</sup>-Gly<sup>7</sup>-Leu<sup>8</sup> bulunmaktadır. Bunlardan en fazla incelenenler met-enkefalin ve lö-enkefalin'dir.

Enkefalinergic nöronlar, limbik sistem, beyin korteksi ve *locus ceruleus* gibi duygudurumla ilgili beyin bölgelerinde ve omuriliğin arka boynuzu, trigeminus çekirdeği ve PAG gibi ağrı yolları üzerindeki merkezlerde bulunmaktadır.

Beyinde ve omurilikte yaygın bir dağılım gösterdiği bilinen enkefalinler opioid reseptörlerden  $\delta$  ve  $\mu_1$  reseptörlere yüksek afinite göstermektedir.

### 3. Prodinorfin sistemi:

Bu prekürsörden dinorfin A (17 amino asidli dinorfin), dinorfin B (dinor-1-13),  $\alpha$ -neoendorfin ve  $\beta$ -neoendorfin gibi opioid peptidler oluşmaktadır.

Beyinde yaygın bir dağılım gösterdiği bilinen bu peptidler, opioid reseptörlerin kappa ( $\kappa$ ) türüne yüksek afinite göstermektedirler.

### 4. Nosisseptin/Orfanin FQ (N/OFQ) sistemi:

Propeptid şekli proorfanin'den nosisseptin, orfanin-2 ve nosistatin adlı endojen peptidler meydana gelmektedir. Bu peptidleri içeren nöronlar beyinde hipokampusta, kortekste ve duyuşsal nöronlarla ilişkili bölgelerde bulunmaktadırlar.

Diğer opioid peptidlerden farklı olarak deney hayvanlarında, hayvanın davranışsal durumuna göre ağrı eşiğini düşürdükleri ve anti-analjezik etki yaptıkları rapor edilmiştir.

Opioid analjeziklerin farmakolojik etkilerini, aslında bu endojen opioid peptidlerin reseptörleri olan "opioid reseptörler" üzerinden gösterdikleri bilinmektedir. Opioid reseptörlerin  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörler olmak üzere üç alt-tipi vardır (Kayaalp ve Uzbay, 2012).

#### 1. $\mu$ opioid reseptörler (OP-3 reseptörler):

$\beta$ -endorfin'in ve morfin'in yüksek afiniteli şekilde bağlandığı reseptörlerdir. İki alt-tipleri vardır. Bunlardan ilki olan  $\mu_1$  reseptörler PAG, NRM, medial talamus ve *locus coeruleus* gibi supraspinal analjezide rol oynayan yapılarıdaki nöronlarda ve ayrıca neokorteks ve limbik sistemde bulunmakta ve opioidlerin supraspinal analjezik etkisine aracılık etmektedirler.  $\mu_2$  alt-tipi reseptörlerin ise analjezi oluşmasında görev almadıkları kabul edilmektedir.  $\mu_2$  reseptörler morfin ve diğer opioid ilaçların yaptığı solunum depresyonu, barsak peristaltizminin inhibisyonu gibi diğer bazı etkilerden sorumlu tutulmaktadır.

$\mu$  reseptörler etkilerini, adenilil siklaz inhibisyonu, voltaja bağımlı kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) kanallarının blokajı ve içeri yönelik doğrultucu kanallarının açılması aracılığı ile nöronlarda inhibisyona neden olarak göstermektedirler.

#### 2. $\delta$ opioid reseptörler (OP-1 reseptörler):

Enkefalinlerin yüksek afiniteli şekilde bağlandığı reseptörlerdir.  $\delta_1$  ve  $\delta_2$  olmak üzere iki alt-tipleri bulunmaktadır. Heyecan ve duygudurum ile ilgili ruhsal olayların ve kognitif fonksiyonların oluşmasında ve düzenlenmesinde rol oynayan limbik sistemdeki nöronların bu tür reseptörlerden zengin olduğu bildirilmiştir.  $\delta$  reseptörlerin  $\kappa$  reseptörlerle birlikte spinal düzeydeki analjezik etkinlikte rol oynadıkları bilinmektedir.

$\mu$  ve  $\delta$  reseptörler membranda G proteinleri aracılığı ile adenilil siklaz veya  $K^+$  kanalları ile kenetlenmişlerdir. Bu reseptörlerin uyarılmasının adenilil siklaz enzimini inhibe ettiği ve  $K^+$  konduktansını artırdığı bilinmektedir.

#### 3. $\kappa$ opioid reseptörler (OP-2 reseptörler):

Serebral korteksin derin tabakalarındaki nöronlarda, omurilik arka boynuzunda ağrı duyusunu taşıyan birinci sıra duyuşsal nöronların akson uçlarında ( $\delta$

reseptörlerle birlikte) ve limbik sistem, talamus ve *striatum* gibi diğer bazı yerlerde bulunmaktadır. Serebral kortekste bulunan  $\kappa$  reseptörlerin, morfin ve benzeri opioidlerin yaptığı sedasyonda ve omuriliktekilerin ( $\delta$  reseptörlerle birlikte) ise spinal analjezide rol oynadığı bildirilmiştir.

$\kappa$  reseptörlerin  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$  ve  $\kappa_3$  olmak üzere en az üç alt-tipinin bulunduğu gösterilmiştir.

$\kappa$  reseptörler bir G proteini aracılığı ile adenilil siklaz ve  $Ca^{+2}$  kanalları ile kenetlenmekte ve aktive olduklarında adı geçen enzimi ve kanalı inhibe etmektedirler.

#### 4. N/OFQ reseptörleri:

N/OFQ sistemine ait opioid peptidlerin etkilerine aracılık ederler.  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörler yapıcı fazla homoloji göstermekle birlikte onların ligandlarına karşı pek afiniteleri yoktur.

Dağılımları ve transdükleme sistemleri halen diğer opioid reseptörlerinki kadar fazla incelenmemiştir.

Opioid peptidlerin ve ilaçların nöronlarda görece yüksek afiniteli bir şekilde bağlandığı özel protein moleküllerinin varlığı gösterilmiştir. Yüksek afiniteli opioid bağlanma yeri de denilen bu bağlanma yerleri sigma (s), epsilon (e), zeta, lambda ve iota adları ile bilinmektedir. Son yıllarda, sigma reseptörlerinin opioid peptid reseptörü olmadığına inanılmaktadır.

Opioid ilaçlar farmakolojik etkilerini gerek SSS'de gerekse periferde bulunan bu özel reseptörleri aracılığı ile oluşturmaktadırlar (Guyton ve Hall, 2013).

Opioidlerin *medulla spinalis* düzeyinde periferden gelen ağrılı uyarıların SSS'ne iletimini doza bağlı olarak inhibe ettikleri ve supraspinal inhibitör yolları aktive ederek *medulla spinalis*'e ulaşan ağrı sinyallerini güçlü bir biçimde baskılayabildikleri bilinmektedir. Bu ilaçlar, ayrıca limbik sistemde ağrıya karşı emosyonel cevabı değiştirerek ağrıyı daha dayanılabilir hale getirmektedirler (Guyton ve Hall, 2013). Opioidlerin ağrının algılanmasını her zaman engelleyemedikleri ancak ağrıya bağlı reaksiyonu azaltıp kişinin dayanma kapasitesini artırdıkları bilinmektedir. Bu nedenle, opioid alan hastalar ağrıyı duysalar bile, kendini rahat ve huzurlu hissederler (Kayaalp, 2012).

Opioidler analjezik etkileri güçlü ilaçlardır. Bu ilaçlar, düz kaslı organlardan kaynaklanan kolik ağrılar, infarktüs ağrıları, kanser ağrıları, kemik kırıklarına bağlı ağrılar, yaralanma ve yanıklara bağlı ağrılar, cerrahi girişim sonrası ağrı gibi orta ve şiddetli ağrılarda endikedirler. Genel anestezinin indüksiyonu ve idamesi amaçları için de kullanılırlar. Opioid analjezikler ağrı tedavisinde, özellikle dirençli durumlarda sıklıkla başvurulan ilaç gruplarıdır (Kelle, 2006).

**Çizelge 7**'de, opioid analjeziklerin kaynaklarına ve reseptör düzeyindeki etkilerinin temel niteliğine göre sınıflandırması gösterilmiştir (Kayaalp, 2012).

Opioidlerin bağımlılık yapma potansiyeli, yüksek yan etki profili ve ağrı tiplerinin tümünde aynı düzeyde etki oluşturmamaları klinik kullanımlarını sınırlayan başlıca etkenler arasındadır (Kelle, 2006).

## Çizelge 7. Opioid Analjeziklerin sınıflandırılması (Kayaalp, 2012)

### Opioid Analjezikler

1. Doğal ve yarı sentetik türevler  
Morfin, kodein, hidromorfon, pantapon vb.
2. Sentetik agonistler  
Meperidin, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, metadon vb.
3. Agonist-antagonist opioidler (karma etkililer)  
Buprenorfin, pentazosin, butorfanol, nalbufin vb.

### *Adjuvan ilaçlar*

Adjuvan analjezikler (sekonder analjezikler, yardımcı analjezikler, ko-analjezikler), asıl endikasyonu ağrı olmayan; ancak bazı ağrı sendromlarının tedavisinde olumlu etkinlik gösteren ilaçlardır (Şahin, 2007).

Adjuvan analjezikler monoterapinin yetersiz kaldığı dirençli olgularda tedavide analjezik etkinin güçlenmesine katkıda bulunmalarının yanı sıra kombine edildikleri majör analjezik ilaçların dozlarının düşürülmesine de olanak sağladıklarından özellikle opioid kullanımına bağlı gelişen yan etkileri azaltmaları açısından büyük önem taşımaktadırlar (Kelle, 2006; Moulin ve ark., 2007).

Ağrı tedavisinde adjuvan olarak; antidepresanlar (amitriptilin, imipramin, doksepin, lofepramin ve klomipramin, venlafaksin, duloksetin, bupropion), antikönvülzanlar (karbamazepin, gabapentin, pregabalın), antihistaminikler (difenhidramin, hidrokisizin, orfenadrin, levokabastin), nöroleptikler (flufenazin, haloperidol, klorpromazin, perfenazin, olanzapin), lokal anesteziyeliler (lidokain, meksiletin), NMDA reseptör antagonistleri (ketamin, memantin, amantadin), kas gevşeticiler (baklofen, benzodiazepinler, botulinum toksini),  $\alpha_2$  adrenerjik agonistler (klonidin), kortikosteroidler (deksametazon, prednizolon, metilprednizolon), kalsitonin, bifosfonatlar (klodranat, zoledronat, pamidronat),  $Ca^{+2}$  kanal blokörleri, kafein, kapsaisin, radyofarmasötikler (Strontium-89, samarium 153; rhenyum-186) ve pentoksifilin gibi ilaçlardan yararlanılmaktadır (Kelle, 2006; Şahin, 2007).

### **Agomelatin**

Psikiyatrik hastalıkların çoğunda melatonin üretimi ve salıverilme ritmi bozulmaktadır (Macci ve Bruce, 2004; Hickie ve Rogers, 2011). Sirkadiyen ritmin bozulmasıyla uyku başlangıcında gecikme, erken ve zamansız uyanma, kalitesiz uyku, gün boyu yorgunluk hissi, enerji düşüklüğü ve dikkati toplayamama gibi belirtiler görülmektedir. Bu belirtilere depresif hastalarda da sıklıkla rastlandığı bilinmektedir (Germain ve Kupfer, 2008; Hickie ve Rogers, 2011). Sirkadiyen ritimdeki bozulma ile depresyon arasındaki ilişki karmaşıktır. Sirkadiyen ritimdeki bozulmanın depresyonu tetiklemesi olası olduğu gibi, bu bozulmanın depresyonun sonucu olması da olası görünmektedir (Jakovljević, 2011). Sirkadiyen ritim ve depresyon arasındaki bu ilişki, beyin melatonerjik sistemini depresyon tedavisi için önemli bir hedef haline getirmiştir (Uzbyay, 2012).

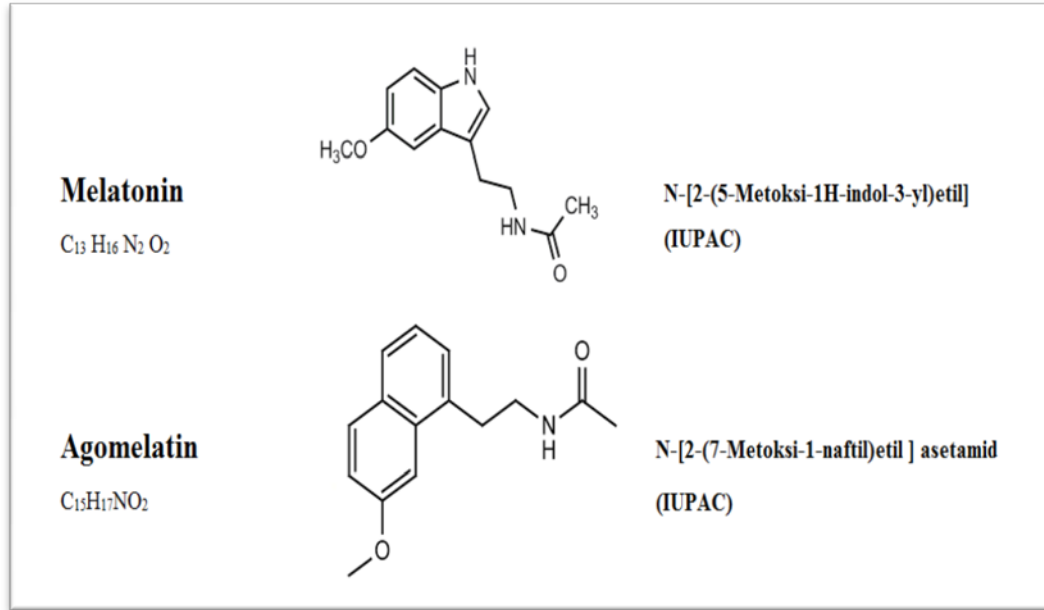
Pre-klinik çalışmalar, eksojen olarak uygulanan melatonin'in kronik hafif stres ile indüklenen olumsuz davranışsal etkileri tersine çevirdiği (Kopp ve ark., 1999) ve

kronik zorlu yüzme ile indüklenen davranışsal çaresizlik modelinde anlamlı ölçüde antidepresan-benzeri etki oluşturduğunu (Raghavendra ve ark., 2000) ortaya koymuş olsa da klinik çalışmalar melatonin'in antidepresan etkisine ilişkin bu bulguları doğrulamamıştır (Hickie ve Rogers, 2011; Uzbay, 2012; Pringle ve ark., 2015). Bu nedenle, melatonejik sistem ile ilişkili olarak yeni antidepresan ilaç geliştirme çalışmaları için melatonin'in kendisinden ziyade analoglarına yoğunlaşmıştır. Sirkadin, ramelton, tasimelton, PD-6735 ve agomelatin (S20098) melatonin analogu maddelerden bazılarıdır (Hickie ve Rogers, 2011; Ettaoussi ve ark., 2012; Uzbay, 2012).

Melatonin'in sentetik analoglardan biri olan agomelatin molekülü 2000'li yılların ortalarında, Fransa'da Servier araştırma enstitüsünde yeni antidepresan ilaç geliştirme çalışmaları sırasında sentezlenmiştir (Uzbay, 2012). Agomelatin (Servier), Avrupa İlaç Ajansı tarafından 19 Şubat 2009'da onaylandıktan sonra Valdoxan® ve Thymana® isimleri ile satışa sunulmuştur. Agomelatin, bundan iki yıl sonra 18 Nisan 2011 tarihinde ülkemizde de onay almıştır. Agomelatin'in ABD'deki hakları 2006 yılı Mart ayında Servier tarafından Novartis'e devredilmiştir (RxMediaPharma®, 2015).

### **Kimyasal yapısı ve özellikleri**

Agomelatin melatoninden kimyasal yapısındaki NH grubu olan yerde HC=CH grubu ve indol grubu yerine bir naftalen bioizoster grubu içermesiyle ayrılmaktadır (Şekil 2) (RxMediaPharma®, 2015).



**Şekil 2. Agomelatin ve Melatonin Kimyasal Yapısı (RxMediaPharma®, 2015)**

Agomelatin beyaz, kristalize bir toz halinde bulunur (RxMediaPharma®, 2015). Bu ilacın çözünürlüğüne ilişkin bilgiler gözden geçirilğinde, bu ilacın en iyi etanol, dimetil formamid ve dimetil sülfoksit (DMSO) gibi çözücülerde çözüldüğü görülür. Bu çözücülerdeki çözünürlüğünün 30 mg.ml<sup>-1</sup> civarındadır. Kemirgenlerle yapılan in vivo çalışmalarda genellikle %1'lik hidroksietilselülozda çözülerek kullanıldığı rapor edilmiştir (Uzbay, 2012).

Agomelatin'in 30°C'nin altında oda sıcaklığında saklanması ve nemden korunması tavsiye edilmektedir (RxMediaPharma®, 2015).

### ***Farmakolojik etkileri***

#### ***Farmakokinetik özellikleri***

Agomelatin'in mevcut tek preparatı oral tabletleridir. Bu ilacın oral yolla alımını takiben gastrointestinal kanaldan hızla ve yüksek ölçüde absorbe olduğu ( $\geq$  %80) belirlenmiştir. Gıda alımının agomelatin'in emilim hızını ya da biyoyararlanımını değiştirmediği, ancak çok yağlı gıdaların farklılık yaratabileceği bildirilmiştir (RxMediaPharma®, 2015). Karacięerde ilk geçiş etkisine maruz kaldığı için, oral biyoyararlanımı dūřüktür (terapötik oral dozda yaklaşık  $\leq$  %5) ve bireysel farklılık gösterebilir. Biyoyararlanım kadınlarda erkeklere oranla iki kat fazladır. Oral kontraseptif kullanımının agomelatin'in biyoyararlanımını arttırdığı, sigara kullanımının ise bu ilacın biyoyararlanımını azalttığı rapor edilmiştir (Uzby, 2012; RxMediaPharma®, 2015). Doruk plazma konsantrasyonuna oral yoldan tek doz alınmasından 45-120 dakika sonra ulaşıldığı rapor edilmiştir. İlacın kararlı durum dağılım hacminin yaklaşık 35 litre olduğu belirlenmiştir.

Agomelatin'in plazma proteinlerine bağlanma oranının %90'dan fazla olduğu ve en çok albumin ve  $\alpha_1$ -asid glikoproteine bağlandığı belirlenmiştir. Plazma proteinlerine bağlanmasını konsantrasyondan, hastanın yaşından veya böbrek yetmezliğinden bağımsızdır. Ancak karaciğer bozukluğu olan hastalarda serbest agomelatin düzeyinin iki katına çıktığı rapor edilmiştir (Uzby, 2012; RxMediaPharma®, 2015).

Oral yoldan alınan agomelatin karaciğerde başlıca (%90'ı) CYP1A2 izoenzimi aracılığıyla metabolize edilmekle birlikte; biyotransformasona CYP2C9 ve CYP2C19 izoenzimleri de kısmen katılmaktadır. Agomelatin 3- hidroksilasyon, 7-desmetilasyon ve naftil kısmının oksidasyonu ile 3-hidroksi agomelatin, 3-hidroksi- 7-desmetil agomelatin (3H7DP, ana metabolit) ve dihidrodiolagomelatin (DHDP) gibi metabolitlerine dönüşmektedir (Uzby, 2012; RxMediaPharma®, 2015).

Agomelatin'in metabolitleri glukuronidasyon ile suda çözünür bileşiklere dönüştürülerek böbreklerden atılmaktadır. İlacın ortalama klirensi yaklaşık 1100 ml/dk olarak hesaplanmış ve eliminasyon yarılanma ömrünün yaklaşık 1-2 saat olarak belirlenmiştir. İdrar yoluyla önemsiz miktarda değişmemiş ilaç atılır. (RxMediaPharma®, 2015).

#### ***Farmakodinamik özellikleri***

Agomelatin potent bir melatonin reseptör agonisti olduğu ve *suprakiazmatik nukleus*'ta yer alan MT<sub>1</sub> ve MT<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanarak bu reseptörleri uyardığı bilinmektedir. Agomelatin melatoninden farklı olarak SSS'inde ılımlı 5-HT<sub>2C</sub> reseptör blokörü etkinlik de göstermektedir (Ying ve ark., 1996; Audinot ve ark., 2003; Millan ve ark., 2003; Millan ve ark., 2011; Karamustafalıoğlu ve Baran, 2012). Agomelatin'in 5-HT<sub>2C</sub> reseptör alt-tiplerinin aktivitelerini baskımlarken, diğer serotonin reseptörü alt-tipleriyle etkileşmediği bildirilmiştir. Bu ilaç serotonin'in ya da diğer monoaminlerin geri alımını da engellemez



(Karamustafaloğlu ve Baran, 2012). Bu ilacın adrenerjik, kolinerjik veya histaminerjik reseptörlere de bağlanmadığı rapor edilmiştir (Manikandan, 2010).

Agomelatin'in duygu-durum üzerine etkinliğini araştırmak üzere yapılan pre-klinik çalışmalar, bu ilacın çeşitli deneysel davranış modellerinde antidepresan-benzeri etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Agomelatin'in antidepresan-benzeri etkinliği, sık kullanılan bir antidepresan etki tarama testi olan "zorlu yüzme testi"nin (Bourin ve ark., 2004) yanı sıra; olfaktor bulbektomi (Norman ve ark., 2012), kronik hafif stres (Papp ve ark., 2003), öğrenilmiş çaresizlik (Bertaina-Anglade ve ark., 2006) ve glukokortikoid reseptör işlevi zayıflatılmış transgenik fare (Barden ve ark., 2005; Paizanis ve ark., 2010) modelleri gibi bilimsel geçerliliği yüksek olan yöntemler ile de gösterilmiştir.

Pre-klinik çalışmaları izleyen klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, pre-klinik bulguları desteklemiş ve agomelatin'in majör depresyon tedavisinde son derece etkili olduğuna işaret etmiştir (Montgomery ve Kasper, 2007; Goodwin ve ark., 2009). Agomelatin'in etkinliğinin venlafaksin ile karşılaştırıldığı randomize çift körlü bir çalışmada, agomelatin'in majör depresif bozukluğu olan hastalarda venlafaksin ile benzer ölçüde antidepresan etkinlik gösterdiği ancak bu hastalardaki uyku bozukluklarını venlafaksin'den daha etkin ve daha hızlı biçimde tedavi ettiği gösterilmiştir (Lemoine ve ark., 2007). Agomelatin'in etkinliğinin fluoksetin ile karşılaştırıldığı bir başka randomize çift körlü çalışmada ise, agomelatin'in oldukça iyi tolere edildiği ve şiddetli majör depresif bozukluğu olan hastaların tedavisinde fluoksetin'den daha etkin olduğu ileri sürülmüştür (Hale ve ark., 2010). Bu ilacın antidepresan etkinlik açısından ez az paroksetin ve sertralin kadar etkili olduğu ileri sürülmüştür (Demyttenaere, 2011). Yapılan çalışmalar, agomelatin'in yalnızca tolere edilme profili açısından değil; aynı zamanda, kilo alımını ve cinsel işlev bozukluğunu indüklemeye insidansının düşüklüğü açısından da klinik olarak anlamlı avantajlara sahip olduğuna işaret etmiştir (Demyttenaere, 2011; Kasper ve ark., 2013).

Agomelatin'in klinikte sık kullanılan monoamin geri alım inhibitörü antidepresanlardan farklı olarak serotonin'in ya da diğer monoaminlerin geri alımını engellemediği ya da noradrenalin ya da dopamin üzerine doğrudan bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerinin blokajının *nukleus akumbens* ve *striatum*daki dopamin seviyelerini etkilemeden *frontal korteks*'te ekstrasellüler noradrenalin ve dopamini dolaylı olarak arttırdığı bilinmektedir. Bu etkinin agomelatin'in antidepresan etkililiğine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Millan ve ark., 2003; Stahl, 2007; Uzbay, 2012).

Agomelatin'in antidepresan etkinliğine, bu ilacın nöroplastisite üzerine olumlu etkilerinin de katkıda bulunduğu ilişkin kanılar vardır. Bu ilacın hipokampusta stresin neden olduğu proliferasyon azalmasını geri çevirdiği ve nöronların maturasyonunu artırdığı bildirilmiştir (Rainer ve ark., 2012). Ayak şoku verilerek kronik stres oluşturulmuş sıçanlarda hipokampal *dentat gyrus*'ta c-Fos ekspresyonunun azaldığı ve agomelatin'in bu etkiyi tersine çevirerek nöronal aktiviteyi bazal seviyeye normalize ettiği gözlenmiştir. Aynı çalışmada, kronik agomelatin uygulamasının stres modeli oluşturulan hayvanlarda hipokampal hücre proliferasyonunu ve sağkalımını artırdığı da saptanmıştır. Bu çalışmada agomelatin'in *dentat gyrus*'ta doublekortin ekspresyonunda stres ile indüklenen

azalmayı da tersine çevirdiği gösterilmiştir (Dagyte ve ark., 2010). Benzer şekilde agomelatin tedavisinin, prenatal strese maruz bırakılan kemirgenlerde gelişen depresyon/anksiyete davranışını geri çevirdiği gösterilmiştir. 3-6 hafta gibi kısa dönemler boyunca uygulanan agomelatin'in bu hayvanların beyinlerinde ventral hipokampusta zayıflayan nörojenezi güçlendirdiği ve azalan fosforillenmiş siklik adozin monofosfat (cAMP) yanıt verici eleman bağlayıcı protein (p-CREB) ve metabotropik glutamat reseptör (mGlu2/3 ile mGlu5) düzeylerini artırdığı belirlenmiştir (Morley-Fletcher ve ark., 2011). Agomelatin uygulaması tahmin edilemeyen hafif stres ile kronik olarak muamele edilen hayvanlarda azalmış olan BDNF ve fosforillenmiş cAMP yanıt verici eleman bağlayıcı protein (p-CREB) ekspresyonlarını artırmıştır (Gumuslu ve ark., 2014).

Depresyonun akut veya kronik strese bağlı olarak amigdala, hipokampus ve subgenual prefrontal korteks gibi yapılarda ve bunların bağlantılarında olumsuz yönde gerçekleşen bir yeniden modellenme olduğu (Uzday, 2012) yaklaşımından hareketle, yukarıda sözü edilen çalışmalar agomelatin'in antidepresan etkisine nöroplastisite üzerindeki olumlu etkilerinin de katkıda bulunmuş olabileceğine işaret etmektedir.

Agomelatin'in antidepresan etkinliğinin yanı sıra, önemli ölçüde anksiyolitik etkinliğe de sahip olduğu bilinmektedir. Bu ilacın anksiyolitik-benzeri etkinliği sosyal etkileşim testi, Vogel çelişki testi (Millan ve ark., 2005), yükseltilmiş artı labirent testi (Millan ve ark., 2005; Papp ve ark., 2006) ve sosyal yenilgi modeli (Tuma ve ark., 2005) gibi çeşitli metodlar kullanılarak ortaya konulmuştur. Agomelatin'in antidepresan ve anksiyolitik etkinliği, uzun dönem ekzojen kortikosteroid uygulanarak oluşturulan depresyon-benzeri ve anksiyete-benzeri modellerde de gösterilmiştir (Rainer ve ark., 2012). Klinik çalışmalar, bu ilacın mevsimsel duygulanım bozukluğu (Pjrek ve ark., 2007) ve jeneralize anksiyete bozukluğu (Stein ve ark., 2012), sosyal anksiyete bozukluğu (Crippa ve ark., 2010) gibi çeşitli afektif hastalıkları da başarı ile tedavi ettiğini ortaya koymuştur.

Agomelatin'in çeşitli uyku bozukluklarını tedavi etmekte de oldukça etkin olduğu bilinmektedir. Bu ilacın afektif hastalıklara eşlik eden uyku bozukluklarının yanı sıra; Parkinson hastalarında insidansı yüksek olan uyku bozukluklarının (Srinivasan ve ark., 2011) ya da psikostimülan ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan uyku bozukluklarının (Niederhofer, 2012) tedavisinde de yararlı olduğu ileri sürülmüştür.

Agomelatin'in SSS üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı diğer pre-klinik çalışmalar ise bu ilacın farelerde pentilentetrazol ya da pilokarpin ile indüklenen nöbetlere karşı antikonvülzan etkinlik gösterdiğine işaret etmiştir (Aguiar ve ark., 2012; Dastgheib ve Moezi, 2014). İlacın antikonvülzan etkinliğine kısmen de olsa iNOS ya da nNOS indüksiyonun aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Dastgheib ve Moezi, 2014). Agomelatin'in, epilepsiye ve epileptik komplikasyonlara karşı da terapötik bir potansiyele sahip olabileceği ileri sürülmüştür (Vimala ve ark., 2014).

Agomelatin ile ilişkili olarak pre-klinik çalışmaların işaret ettiği diğer bir dikkat çekici nokta ise ilacın nootropik potansiyelidir. Agomelatin'in öğrenme ve bellek parametreleri üzerine etkinliğinin incelendiği bazı pre-klinik çalışmalar sonucunda, bu ilacın hipokampal nörojenезisi arttırdığı (Soumier ve ark., 2009; Paizanis ve ark., 2010; Rainer ve ark., 2012) ve bilişsel süreçleri iyileştirdiği

gösterilmiştir (Conboy ve ark., 2009; Demir Özkay ve ark., 2015). İlacın söz konusu etkinliğinin BDNF, FGF-2, Arc ve NCAM gibi öğrenme ve bellek süreçlerinde önemli rol oynayan nöroplastik moleküllerin SSS'deki seviyelerini artırması ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Conboy ve ark., 2009; Soumier ve ark., 2009; Cunha ve ark., 2010; Paizanis ve ark., 2010; Calabrese ve ark., 2011).

### ***Dozlam***

Agomelatin, yemeklerle birlikte ya da tek başına kullanılabilir. Yetişkinlerde 25 mg'lık tabletin günde 1 kez yatmadan önce alınması tavsiye edilmektedir. Tedaviye başladıktan iki hafta sonra, belirtilerde düzelme olmamışsa doz artırımına gidilebilir. Bu durumda, yatmadan önce tek seferde 2 tablet alınarak, günlük doz 50 mg'a yükseltilebilir (RxMediaPharma®, 2015).

Agomelatin ile tedavinin başlangıcında, ilacın dozunun artırılması/azaltılması ya da kesilmesi dönemlerinde hastaların yakından izlenmesi gerekmektedir. Hastalar ve hasta yakınları durumun kötüleşmesi, intihar düşüncesinin/davranışının oluşması veya davranışlarda anormal değişiklik olması durumunda tıbbi yardım almaları konusunda uyarılmalıdırlar (RxMediaPharma®, 2015).

### ***Doz aşımı***

Agomelatin'in doz aşımı ve aşırı dozunun etkileri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Erken Faz I denemelerinde, bu ilacın 5-1200 mg'lık doz aralığında iyi tolere edildiği rapor edilmiştir. Bildirilen birkaç agomelatin doz aşımı olgusunda epigastralji, uyuklama, bitkinlik, ajitasyon, anksiyete, gerginlik, baş dönmesi, siyanoz ve kırıklık rapor edilmiştir. Agomelatin için bilinen bir antidot yoktur. Doz aşımı durumunda, klinik semptomların tedavisi ve rutin monitorizasyon yapılmalıdır (Uzbay, 2012; RxMediaPharma®, 2015).

### ***Agomelatin'in yan etki profili***

Agomelatin ile tedavinin ilk iki haftasında hafif veya orta derecede bazı advers olaylar oluşabilmektedir. Diğer yandan, bu tip yan etkilerin genellikle bir iki haftada hafifleyerek kaybolduğu bildirilmiştir. Klinikte agomelatin tedavisi ile ortaya çıkan bazı yan etkiler aşağıda listelenmiştir (**Çizelge 8**) (Uzbay, 2012; RxMediaPharma®, 2015).

### ***Özel durumlarda agomelatin kullanımı***

Aşağıda agomelatin'in özel hasta gruplarında/özel durumlarda kullanımına ilişkin bazı temel bilgiler özetlenmiştir (Uzbay, 2012; RxMediaPharma®, 2015).

#### ***Gebelik ve laktasyon***

Agomelatin'in gebelik kategorisi B olarak bildirilmiş olmakla birlikte, bu yeni ilacın güvenliğine ilişkin yeterince araştırma yapıncaya kadar güvenli olduğu bilinen ilaçları tercih etmek gerekir. Benzer düşünce ile çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar üzerinde yeterli bilgi olmadığı için agomelatin ile tedavi sırasında kontraseptif kullanımı önerilmektedir (Uzbay, 2012; RxMediaPharma®, 2015).

Agomelatin'in insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak, agomelatin veya metabolitlerinin sıçanların sütüne geçtiğine ilişkin prelinik bulgular vardır. Bu nedenle konu hakkındaki bilgiler netlik kazanıncaya kadar

agomelatin'in laktasyon sırasında kullanımından kaçınılmalıdır (RxMediaPharma<sup>®</sup>, 2015).

#### *Pediyatrik hasta grubu*

Agomelatin'in, çocuklar ve gençlerde kullanım etkinlik ve güvenliliği incelenmediği için, 18 yaş altı çocuklar ve gençler tarafından kullanımı önerilmez.

Diğer yandan, bir antidepresan olarak agomelatin'in de çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşüncesi ve davranışlarını artırma olasılığı göz ardı edilmemelidir (RxMediaPharma<sup>®</sup>, 2015).

#### **Çizelge 8: Agomelatin ile İndüklenen Advers Olaylar (RxMediaPharma<sup>®</sup>, 2015)**

---

##### Agomelatin ile indüklenen advers olaylar

---

1. Deri ve derialtı doku hastalıkları
    - cilt döküntüsü (tanımlanmamış)
    - cilt kaşıntısı
    - hiperhidroz
  2. Gastrointestinal bozukluklar
    - abdominal ağrı
    - bulantı
    - kusma
    - diyare
    - konstipasyon
  3. Genel bozukluklar ve uygulama yeri reaksiyonları
    - bitkinlik
  4. Göz bozuklukları
    - bulanık görme
  5. Hepato-bilier hastalıklar
    - hepatik enzim düzeylerinde yükselme
    - hepatit
    - sarılık
  6. Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları
    - sırt ağrısı
  7. Psikiyatrik bozukluklar
    - ajitasyon
    - anksiyete
    - huzursuzluk
    - intihar düşüncesi
    - mani
    - uykusuzluk
  8. Sinir sistemi bozuklukları
    - baş ağrısı
    - baş dönmesi
    - iritabilite
    - migren
    - paresteziler
    - somnolans
- 

#### *Geriatrik hasta grubu*

Agomelatin etkinliği ve güvenliliği konusunda veri olmadığı için, demansı olan yaşlı, majör depresif hastaların tedavisinde kullanılmamalıdır (RxMediaPharma<sup>®</sup>, 2015).

### *Karaciğer ve böbrek hastalıklarının varlığı*

Agomelatin karaciğer enzimlerinin yükselmesine neden olmaktadır. İlacın karaciğer enzimleri üzerinde etkisinin geri dönüşümlü olduğu ve ilacın kesilmesinin ardından değerlerin normale döndüğü bildirilmiştir.

Agomelatin kullanan tüm hastalarda karaciğer fonksiyonları testlerinin yapılması gerekmektedir. Testler, tedavinin başında, daha sonra periyodik olarak 6. haftada (akut faz sonrası), 12. haftada, 24. haftada (idame fazın sonunda) ve klinik olarak ne zaman gerekiyorsa tekrarlanmalıdır.

Agomelatin fazla kilolu/obez, alkolden kaynaklanmayan karaciğer yağlanması olan, yüksek miktarlarda alkol kullanan veya karaciğer hasar riski bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Agomelatin tedavisi öncesinde veya tedavi sırasında sarılık oluşursa tedavinin durdurulması gerektiği bildirilmiştir.

Agomelatin kullanımı, siroz veya aktif karaciğer hastalığı gibi karaciğer yetmezliğine neden olan hastalığı olanlarda kontrendikedir.

Yeterli klinik veri bulunmadığından agomelatin, orta veya ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır(RxMediaPharma®, 2015).

### *Diğer özel durumlar*

Agomelatin'i mani veya hipomani öyküsü olan hastalarda kullanırken dikkatli olunmalı, manik semptomlar ortaya çıkarsa tedavi hemen kesilmelidir.

Agomelatin tabletleri laktoz monohidrat içerdiği için, Lapp laktoz yetmezliği, galaktoz intolerans problemleri veya glukoz-galaktoz emilim bozukluğu olan hastalar tarafından kullanılmamalıdır(RxMediaPharma®, 2015).

### ***Agomelatin'in diğer antidepresanlara üstünlükleri***

Agomelatin beyinde serotonin düzeylerini değiştirmedeği için, serotonin seviyesinin değişmesi ile indüklenen cinsel işlev bozuklukları, psikomotor ajitasyon, vücut ağırlığında artış ve serotonin sendromu gibi pek çok yan etkiden uzak olma özelliğine sahip bir ilaçtır (Pompili ve ark., 2013; Smeraldi ve Delmonte, 2013). Agomelatin'in trisiklik antidepresanlardan farklı olarak histaminerjik ve kolinerjik reseptörlerle etkileşime girmemesi, bu ilacı sedatif özellikli ve antkolinerjik yan etkiler gösteren ilaçlardan üstün kılmaktadır (Sansone ve Sansone, 2011; Uzbay, 2012).

Agomelatin'in bağımlılık yapma potansiyeli olmadığı ve ani kesilme semptomlarına da neden olmadığı bildirilmiştir (Uzbay, 2012).

### ***Agomelatin'in ilaç etkileşimleri***

Agomelatin, büyük ölçüde CYP1A2 ve az miktarda da CYP2C9/19 enzimleri ile metabolize edildiğinden, bu izoenzimlerle etkileşen ilaçlar agomelatin'in biyoyararlanımını değiştirebilirler(RxMediaPharma®, 2015).

## **GEREÇLER**

### **Deney Hayvanları**

Çalışmalarda aynı yaşta 30-35g ağırlığında Swiss-albino erkek fareler kullanılmıştır. Deneylede kullanılan fareler, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde (ışıklar 08:00-20:00 arasında açılmaktadır),  $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$  sıcaklıktaki iyi havalandırılan odalarda tutulmuş ve standart hayvan yemi ile beslenmişlerdir. Deneyle süresince hayvanlara su ya da yem kısıtlaması uygulanmamış ve her hayvanın yiyeceğe ve suya rekabete gerek duymaksızın ulaşabilmesi sağlanmıştır.

### **Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar**

Agomelatin	(Valdoxan <sup>®</sup> , Servier, Wicklow, İrlanda)
Morfin sülfat	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Nalokson hidroklorid dehidrat	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Nor-binaltorfimin dihidroklorid	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Naloksonazin dihidroklorid	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Naltrindol hidroklorid	(Tocris Cookson, Ballwin, MO, USA)
Asetik asid	(Merck, Darmstadt, Germany).
Serum Fizyolojik (SF)	(Adeka, Samsun, Türkiye)

### **Kullanılan Cihazlar**

Soğuk/Sıcak Plaka Test cihazı	(Ugo-basile, 35100, Verase, İtalya)
Rota-rod cihazı	(Ugo-basile, 47600, Verase, İtalya)
Hassas terazi	(Ohaus E 12140, İsviçre)
Klamp	
Kronometre	
Çeşitli cerrahi malzemeler	
Çeşitli cam malzemeler	

## YÖNTEMLER

### Antinosiseptif Etkinin Değerlendirildiği Testler

#### *Sıcak plaka testi*

Sıcak plaka testi, deney hayvanlarının termal nosiseptif uyarana karşı verdikleri yanıtı değerlendirmek için kullanılan bir testtir (Woolfe ve MacDonald, 1944). Bu testte,  $55\pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 'ye ısıtılmış alüminyum bir plaka üzerine bırakılan kemirgenlerin ayaklarını yalamaya başlama, titreme ya da zıplama süreleri kaydedilmekte ve yanıt süresindeki uzama antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmektedir. Deneylere başlamadan önce farelere “duyarlılık testi” uygulanmış ve deneyler için 15 s den daha kısa sürede yanıt veren hayvanlar seçilmiştir (Demir Özkay ve Can, 2013). Farelerin pençelerinde oluşabilecek olası bir doku hasarını önlemek amacıyla uyarı 30 s’ den daha uzun süre uygulanmamıştır (cut-off) (Kaplancikli ve ark., 2009).

#### *Kuyruk sıkıştırma testi*

Kuyruk sıkıştırma testi, deney hayvanlarının mekanik nosiseptif uyarana karşı verdikleri yanıtı değerlendirmek için kullanılan bir testtir (D’Amour ve Smith, 1941; Dewey ve ark., 1970). Bu testte, kuyruğuna bir klamp yardımıyla nosiseptif stimulus uygulanan deney hayvanının dönüp klampı ısırma süresi ölçülmekte ve yanıt süresindeki uzama antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmektedir.

Deneylere başlamadan önce farelere “duyarlılık testi” uygulanmış ve deneyler için klampe 10 s den daha kısa sürede yanıt veren hayvanlar seçilmiştir. Ayrıca, farelerin kuyruklarında oluşabilecek olası bir doku hasarını önlemek amacıyla uyarı 10 s’ den daha uzun süre uygulanmamıştır (Demir Özkay ve Can, 2013).

Gerek sıcak plaka, gerekse kuyruk sıkıştırma testlerinden elde edilen yanıt süreleri aşağıdaki formül kullanılarak maksimum olası etkinin (maximum possible effect, MPE) yüzdesi olarak ifade edilmiştir:

$$\%MPE = \frac{(\text{uygulama sonrası süre} - \text{uygulama öncesi süre})}{(\text{cut} - \text{off süresi} - \text{uygulama öncesi süre})} \times 100$$

#### *Asetik asid ile indüklenen kıvranma testi*

Asetik asid kıvranma testi, deney hayvanlarının kimyasal nosiseptif uyarana karşı verdikleri yanıtı değerlendirmek için kullanılan bir testtir (Koster ve ark., 1959). Farelerde abdominal ağrı ve kıvranma yanıtı oluşturmak amacıyla % 0,6’lık asetik asid (0,1 ml/10 g vücut ağırlığı) solüsyonu kullanılmıştır.

Farelerde karın kaslarının kasılması, arka bacakların ekstensiyonu ve bedenin geriye doğru uzatılması ile karakterize olan “kıvranma” yanıtı, asetik asid enjekte edildikten 5 dakika sonra başlanarak 10 dakika süre ile sayılmış ve kaydedilmiştir. Kıvranma sayılarındaki azalma antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmektedir (Kaplancikli ve ark., 2009; Demir Özkay ve Can, 2013).

Agomelatin'in 20 mg.kg<sup>-1</sup>, 40 mg.kg<sup>-1</sup> ve 60 mg.kg<sup>-1</sup> dozlardaki antinositif etkinliğini araştırmak üzere 8'er fareden oluşan üç ayrı grup oluşturulmuştur. Nositif testler, agomelatin'in farelere oral yolla uygulanmasından 60'ar dakika sonra gerçekleştirilmiştir. 8 fareden oluşan bir başka gruba da referans ilaç olan morfin sülfat (10 mg/kg, *i.p*) uygulanmıştır (Kaplancikli ve ark., 2009; Demir Özkay ve Can, 2013).

### **Antagonizma alışmaları**

Mekanik alışmalar, agomelatin'in 40 mg.kg<sup>-1</sup> dozu ile gerçekleştirilmiştir.

Agomelatin'in bu çalışmada ortaya koyulmuş olan akut anti-nositif etkisine opioid reseptörlerinin olası katılımları antagonist çalışmaları ile değerlendirilmiştir.

Bu amaçla, farelere SF, morfin ve agomelatin uygulamalardan 15'er dakika önce non-selektif opioid reseptör antagonisti bir ajan olan nalokson (NAL, 5.48mg.kg<sup>-1</sup>, *i.p*) uygulanmıştır. SF, morfin ve agomelatin uygulamalardan 60'ar dakika sonra ise tüm nositif testler tekrar edilmiştir (de los Santos-Arteaga ve ark., 2003; de Freitas Pires ve ark., 2013; Demir Özkay ve Can, 2013).

Gözlenen aktiviteye opioid reseptör alt-tiplerinin olası katılımı da benzer biçimde araştırılmıştır. Farelere SF, morfin ve agomelatin uygulamalarından 15'er dakika önce selektif  $\mu$  opioid reseptör antagonisti naloksonazin (NLZN, 7 mg/kg, *s.c.*), selektif  $\delta$  opioid reseptör antagonisti naltrindol (NALT, 0.99 mg/kg, *i.p*) ve selektif  $\kappa$  opioid reseptör antagonisti nor-binaltorfimin (Nor-BNI, 1.03 mg/kg, *i.p*) ön-uygulamaları yapılmış ve SF, morfin ve agomelatin uygulamalardan 60'ar dakika sonra tüm nositif testler tekrar edilmiştir (de los Santos-Arteaga ve ark., 2003; de Freitas Pires ve ark., 2013; Demir Özkay ve Can, 2013).

Bu çalışmada kullanılan opioid reseptör antagonistlerinin dozları literatürlerdeki benzer çalışmalar ve laboratuvarımızda daha önce gerçekleştirilen araştırmalar esas alınarak belirlenmiştir.

### **Motor Koordinasyon Testi**

#### ***Rota-rod testi***

Farelerin motor koordinasyon parametrelerini ölçmek amaçıyla Rota-Rod cihazı kullanılmıştır (Dunham ve Miya, 1957). Farelere, test periyodundan önceki üç gün 24 saat ara ile üç kez alıştırma (training) yaptırılmış ve dönen milin üzerine yürümeyi öğrenmeleri sağlanmıştır. Deneyler alıştırma periyodunun sonunda, dönen milin üzerinde 180 s'den daha uzun süre kalmayı başaran hayvanlar ile yapılmıştır.

Farelerin dönen milin üzerinde kalma süreleri, motor koordinasyon için parametre olarak kabul edilmiştir (Adzu ve ark., 2000; Pollak ve ark., 2005).

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirmeler için Graphpad Prism ver. 4.03 paket programı kullanılmıştır. Analjezi testlerinden elde edilen %MPE verileri ile Rota-rod testinde ölçülen "farelerin milin üzerinde kalma süreleri", tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD oklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir.



Antagonist alışmaları sonucu elde edilen veriler ise çift-yönlü ANOVA ve ardından da Bonferroni oklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir.

Grafiklerin izimleri için, Graphpad Prism ver. 4.03 programından yararlanılmıştır. Sonuçlar, ortalama  $\pm$  ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir.  $P < 0,05$  değeri anlamlı kabul edilmiştir.

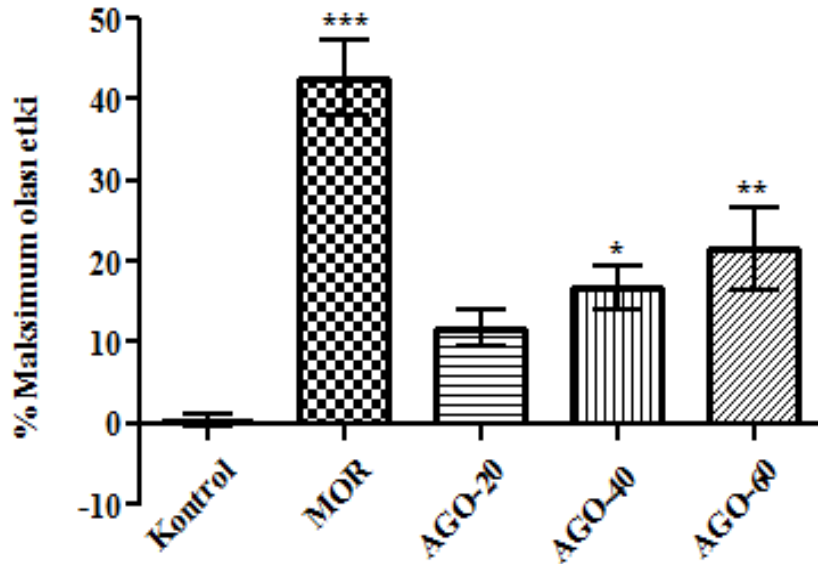
## BULGULAR ve TARTIŞMA

### Ağrı Deneylerine İlişkin Bulgular

#### *Sıcak plaka testleri*

Akut agomelatin (20, 40 ve 60 mg.kg<sup>-1</sup>) uygulamasının, sıcak plaka testinde ölçülen yanıtlar üzerine etkileri **Şekil 3**'de gösterilmiştir [F(4,35)=20.36, p<0.001].

Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri, agomelatin'in 20 mg.kg<sup>-1</sup>'lık dozunun etkisiz olduğunu, ancak bu ilacın 40 ve 60 mg.kg<sup>-1</sup> dozlarında sıcak plaka testi için hesaplanan %MPE değerlerini, kontrol grubunun %MPE değerlerine göre anlamlı biçimde arttırdığını ortaya koymuştur. Diğer yandan, ilacın dozunun 40 mg.kg<sup>-1</sup>'dan 60 mg.kg<sup>-1</sup>'a artırılmış olması, etkide ek bir artışa neden olmamıştır. Referans ilaç olarak kullanılan morfin'in akut uygulaması da %MPE değerlerinde beklenen artışı göstermiştir (**Şekil 3**).



**Şekil 3.** Sıcak Plaka Testinde Akut Agomelatin (20, 40 ve 60 mg.kg<sup>-1</sup>) ve Morfin (10 mg.kg<sup>-1</sup>) Uygulamaları ile İndüklenen Maksimum Olası Etki (%) Değerleri. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık \*p<0.05, \*\*p<0.001, \*\*\*p<0.001. Tek Yönlü Varyans Analizi, Takiben Tukey HSD Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

Sıcak plaka testi, antinösetif etki taramalarında sıklıkla kullanılan ve evrensel kabul gören bir nösetif testtir (Le Bars ve ark., 2001; Demir Özkay ve Can, 2013; López-Canul ve ark., 2015 ). Metodun esası, sabit bir sıcaklığa kadar ısıtılmış bir plaka üzerine konulan kemirgenin reaksiyon süresinin belirlenmesidir. Bu testte süresi ölçülen davranış ya “pençe yalama” ya da “atlama” davranışlarıdır ki; her ikisi de supraspinal yollarda entegre edilen yanıtlardır (Le Bars ve ark., 2001).

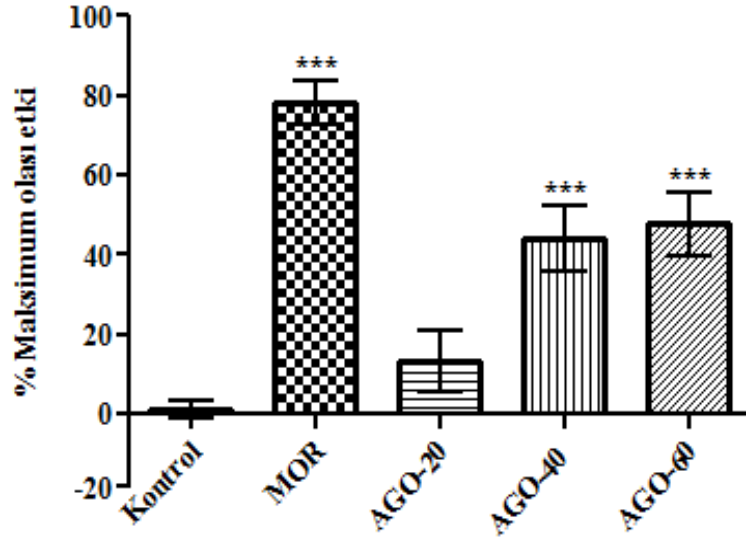
Bu çalışmada, sıcak plaka testinden elde edilen bu bulgular agomelatin'in 40 mg.kg<sup>-1</sup> ve 60 mg.kg<sup>-1</sup> dozlarında akut antinösetif etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Termal nösetif uyarının uygulandığı bir test olan sıcak plaka testinde gözlenen bu etki, bu ilacın termal ağrılı uyarının taşındığı nöronal yolları etkilediğine işaret etmektedir. Diğer yandan, sıcak plaka testlerinin daha ziyade supraspinal düzeydeki nösetif iletim ile ilişkili olduğu (Wong ve ark.,

1994; Le Bars ve ark., 2001; Gabra ve Sirois, 2003) göz önünde bulundurulduğunda, bu testte elde edilen sonuçların agomelatin'in supraspinal düzeydeki antinosiseptif etkinliğine işaret ettiği söylenebilir.

#### ***Kuyruk sıkıştırma testleri***

Akut agomelatin (20, 40 ve 60 mg.kg<sup>-1</sup>) uygulamasının, kuyruk sıkıştırma testinde ölçülen yanıtlar üzerine etkileri ise **Şekil 4**'de gösterilmiştir [F(4,35)=20.40, p<0.001].

Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri, agomelatin'in 20 mg.kg<sup>-1</sup>'lik dozunun etkisiz olduğunu, ancak bu ilacın 40 ve 60 mg.kg<sup>-1</sup> dozlarında kuyruk sıkıştırma testi için hesaplanan %MPE değerlerini, kontrol grubunun %MPE değerlerine göre anlamlı biçimde arttırdığını ortaya koymuştur. Diğer yandan, ilacın dozunun 40 mg.kg<sup>-1</sup>'dan 60 mg.kg<sup>-1</sup>'a artırılmış olması, etkide ek bir artışa neden olmamıştır. Referans ilaç olarak kullanılan morfin'in akut uygulaması da %MPE değerlerinde beklenen artışı göstermiştir (**Şekil 4**).



**Şekil 4. Kuyruk Sıkıştırma Testinde Akut Agomelatin (20, 40 ve 60 mg.kg<sup>-1</sup>) ve Morfin (10 mg.kg<sup>-1</sup>) Uygulamaları ile İndüklenen Maksimum Olası Etki (%) Değerleri. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık \*\*\*p<0.001. Tek Yönlü Varyans Analizi, Takiben Tukey HSD Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.**

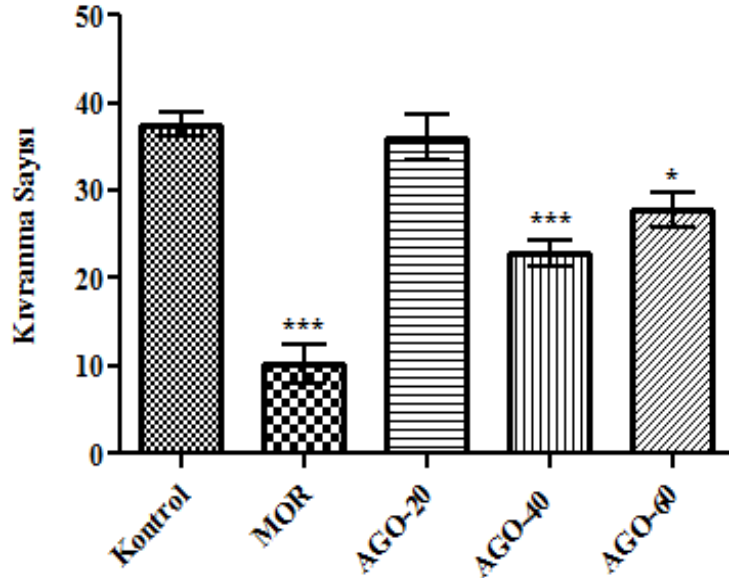
Sıcak plaka testine benzer biçimde, kuyruk sıkıştırma testi de evrensel kabul gören bir nosiseptif testtir (Le Bars ve ark., 2001; Demir Özkay ve Can, 2013; Kayser ve ark., 2015). Metodun esası, kuyruğuna belirli sabit bir basınçta mekanik uyarın uygulanan kemirgenin reaksiyon süresinin belirlenmesidir. Bu testte süresi ölçülen davranış “klampı fark ederek, dönüp ısırma” davranışdır ki; bu davranış spinal refleksler ile ilişkilidir (Le Bars ve ark., 2001).

Bu çalışmada, kuyruk sıkıştırma testlerinden elde edilen sonuçlar agomelatin'in 40 mg.kg<sup>-1</sup> ve 60 mg.kg<sup>-1</sup> dozlarında akut antinosiseptif etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Sıcak plaka testinden farklı olarak, mekanik nosiseptif uyarının uygulandığı bir test olan kuyruk sıkıştırma testinde gözlenen bu etki, agomelatin'in mekanik ağırlı uyarının taşıdığı nöronal yollar üzerine de etki

gösterdiğine işaret etmektedir. Diğer yandan, kuyruk sıkıştırma testlerinin daha ziyade spinal refleksler ve spinal düzeydeki nosiseptif iletim ile ilişkili olduğu bilgisinden (Wong ve ark., 1994; Gabra ve Sirois, 2003) hareketle, bu ilacın antinosiseptif etkisinin yalnızca supraspinal yollar ile değil; ağrı ile ilişkili spinal mekanizmalar ile de ilişkili olduğu sonucuna ulaşılabilir.

#### ***Asetik asid ile indüklenen kıvranma testleri***

Akut agomelatin (20, 40 ve 60 mg.kg<sup>-1</sup>) uygulamasının, asetik asid ile indüklenen kıvranma testinde ölçülen kıvranma sayıları üzerine etkisi **Şekil 5**'de gösterilmiştir [F(4,35)=30.70, p<0.001]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri, agomelatin'in 20 mg.kg<sup>-1</sup>lık dozunun etkisiz olduğunu, ancak bu ilacın 40 ve 60 mg.kg<sup>-1</sup> dozlarında asetik asid ile indüklenen kıvranma sayısı değerlerini, kontrol grubuna göre anlamlı biçimde azalttığını ortaya koymuştur. Diğer yandan, ilacın dozunun 40 mg.kg<sup>-1</sup>'dan 60 mg.kg<sup>-1</sup>'a artırılmış olması, etkide ek bir artışa neden olmamıştır. Referans ilaç olarak kullanılan morfin'in akut uygulaması da kıvranma sayılarında beklenen azalmayı göstermiştir.



**Şekil 5. Asetik Asid ile İndüklenen Kıvranma Testinde Akut Agomelatin (20, 40 ve 60 mg.kg<sup>-1</sup>) ve Morfin (10 mg.kg<sup>-1</sup>) Uygulamaları Sonrası Kıvranma Sayıları. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık \* p<0.05; \*\*\* p<0.001. Tek Yönlü Varyans Analizi, Takiben Tukey HSD Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.**

Asetik asid ile indüklenen kıvranma testi, yeni ajanların anti-nosiseptif özelliklerinin değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılan bir viseral ağrı modelidir (De Souza ve ark., 2009). Kimyasal nosiseptif bir ajan olan asetik asidin *i.p* enjeksiyonu, farelerde karın kaslarının kasılması, arka bacakların ekstensiyonu ve bedeninin geriye doğru uzatılması ile karakterize bir “kıvranma” yanıtına neden olmaktadır (Park ve ark., 2012). Bu yanıt, asetik asidin *i.p* uygulaması ile oluşan irritasyonun histamin, asetilkolin, P maddesi, kininler ve prostaglandinler gibi çeşitli endojen maddelerin salınmasını tetiklemesi ile ortaya çıkmaktadır. Bu endojen maddelerin vasküler permeabiliteyi artırdıkları, nosisepsiyon eşliğini

düşürdükleri ve NSAİİ ve/veya opioid ilaçlara duyarlı nosiseptif nöronları stimüle ettikleri bilinmektedir (Coelho ve ark., 2005; Pinheiro ve ark., 2010; Pinheiro ve ark., 2012).

Bu çalışmada, 40 mg.kg<sup>-1</sup> ve 60 mg.kg<sup>-1</sup> dozlarda akut olarak uygulanan agomelatin'in farelerde asetik asid ile indüklenen kıvranma sayısını azaltmış olması, bu ilacın yukarıda sözü edilen mekanizmaların en azından bazılarını etkileyerek periferik düzeyde bir antinosiseptif etkinliğe sahip olduğunu düşündürmektedir. Agomelatin'in örneğin, periferik dokulardaki inflamatuvar mediyatörlerin salıverilmesini azaltmış; bu mediyatörlerin reseptörlerini doğrudan bloke etmiş; nosiseptif eşik değeri değiştirmiş ya da sinir lifinde ağrı uyarının iletiminde kesintiye neden olmuş olması mümkündür (Demir Özkay ve Can, 2013).

Bu çalışma kapsamında, nosiseptif testlerden elde edilen sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde agomelatin'in akut nosiseptif uyarılara karşı önemli ölçüde antinosiseptif etkinlik gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Agomelatin hem termal, hem mekanik ve hem de kimyasal uyarıyı taşıyan nosiseptif yolaklar üzerine etki göstermiştir. Bu verilerden elde edilen diğer bir bulgu ise, bu ilacın antinosiseptif etkinliğini hem supraspinal, hem spinal ve hem de periferik düzeyde göstermiş olmasıdır.

Yapılan literatür taramalarında, agomelatin'in antinosiseptif etkinliğine dair herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Diğer yandan, agomelatin'in de aktive ettiği bilinen reseptörler olan melatonin-MT<sub>2</sub> reseptörlerinin parsiyel agonistlerinin hem termal hem de kimyasal nitelikli nosiseptif uyarana karşı antinosiseptif etki gösterdiği bildirilmiştir (López-Canul ve ark., 2015). Melatonin reseptörlerine yüksek afinite gösteren Neu-P11 ve Neu-P12 adlı agonistlerin viseral ağrı modeli uygulanan farelerde, güçlü antinosiseptif etkiye neden olduğu; dahası söz konusu antinosiseptif etkiye opioid reseptörlerin aracılık ettiği bildirilmiştir (Chen ve ark., 2014). Melatonin'in kronosiseptif etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışma ise, bu maddenin analjezik etkisine opioid mekanizmaların ve L-arginin/nitrik oksit yolağının aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Soyak, 2000). Bu çalışmalar, agomelatin'in antinosiseptif etkinliğinin melatonerjik agonist olması ile ilişkili olabileceğini düşündürmekle birlikte, bu hipotezin doğruluğunun yeni planlanacak çalışmalar ile kanıtlanması gerekmektedir.

Agomelatin'in ağrı ile ilişkisine dair literatürler incelendiğinde, dikkat çekici olan tek çalışmanın agomelatin'in fibromiyalji sendromunun tedavisinde etkili olabileceğini ileri süren bir klinik rapor olduğu görülmüştür (Bruno ve ark., 2013). Söz konusu klinik çalışmanın sonuçları bu tez çalışmasında elde edilen bulgular ile paralellik göstermiş olsa da; agomelatin'in klinikteki olası antinosiseptif etkinliğinin iyi dizayn edilmiş çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir.

Bu tez çalışması kapsamında, agomelatin'in akut antinosiseptif etkinliğinin ortaya konulmasından sonra, söz konusu antinosiseptif etkinin altında yatan olası mekanizmaların araştırılması planlanmıştır. Hem söz konusu antinosiseptif etkiye aracılık edebilecek çok sayıda mekanizma olabileceğinden, hem de daha önceki çalışmalarımızdan elde edilen bulgulardan (Aydın, 2015) hareketle, bu tez çalışması agomelatin'in antinosiseptif etkisine hem supraspinal, hem spinal ve

hem de periferel analjezinin oluşumunda önemli görevler üstlendiği bilinen opioid mekanizmaların ve opioid reseptör alt-tiplerinin (Simon ve Hiller, 1993; Kanjhan, 1995; Quock ve ark., 1999) katılımının araştırılması ile sınırlandırılmıştır.

### Antagonizma Çalışmalarına İlişkin Bulgular

Nosiseptif testlerden elde edilen bulgular agomelatin'in 60 mg.kg<sup>-1</sup> dozunun, 40 mg.kg<sup>-1</sup> dozundan daha etkili olmadığını ortaya koymuştur (Şekil 3, 4 ve 5). Bu bulgu, agomelatin'in antinosiseptif etkisinin bifazik olabileceğine işaret etmektedir.

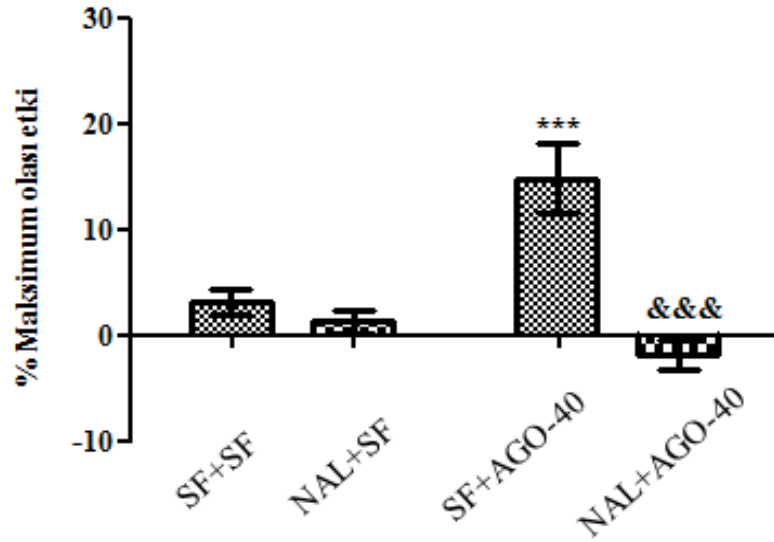
Agomelatin, bu çalışmada maksimum antinosiseptif etkiyi 40 mg.kg<sup>-1</sup> dozda gösterdiği için, antagonizma çalışmalarına bu ilacın 40 mg.kg<sup>-1</sup> dozu ile devam edilmiştir.

### Nalokson ile yapılan mekanistik çalışmalar

Agomelatin ile indüklenen antinosiseptif etkinin opioid mekanizmalar ile ilişkili olup olmadığını araştırmak üzere non selektif opioid reseptör antagonisti NAL ile antagonizma çalışmaları yapılmıştır.

Şekil 6, agomelatin'in sıcak plaka testinde 40 mg.kg<sup>-1</sup> dozda gösterdiği antinosiseptif yanıt üzerine NAL ön-uygulamasının etkilerini göstermektedir.

Çift yönlü varyans analizi sonuçları farelerin sıcak plaka testinde ölçülen % MPE değerleri üzerinde hem tedavi faktörünün [F (1,28)= 4.86, *p*<0.05] hem de antagonist faktörünün [F (1,28)= 22.81, *p*<0.001] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi faktörü ile antagonist faktörü arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (1,28)= 14.55, *p*<0.001].



Şekil 6. Nalokson (5.48 mg.kg<sup>-1</sup>) Ön-uygulamasının, Sıcak Plaka Testinde 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi. SF Ön-uygulaması Yapılan Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık \*\*\* *p*<0.001; SF Ön-uygulaması Yapılan 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &&& *p*<0.001. Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

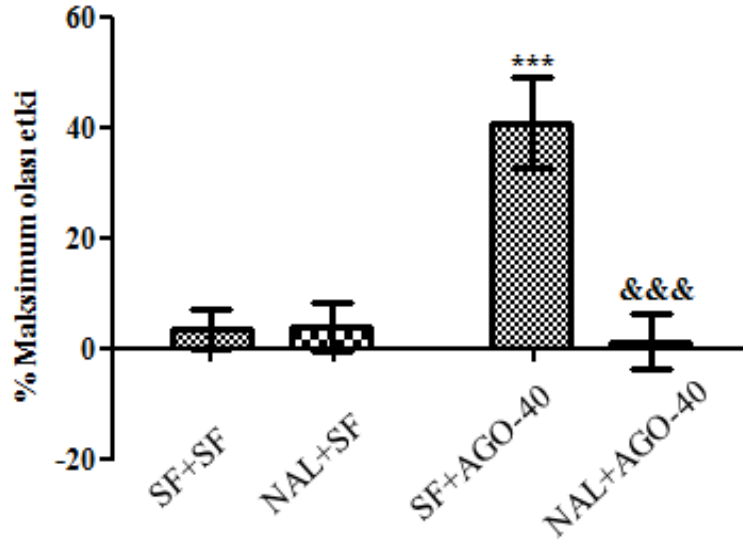
Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, sıcak plaka testinde farelere agomelatin'den önce yapılan NAL uygulamasının, % MPE

değerlerinde agomelatin ile indüklenen artışı ( $p<0.001$ ) geri döndürdüğünü ( $p<0.001$ ) ortaya koymuştur (Şekil 6).

Şekil 7, agomelatin'in kuyruk sıkıştırma testinde  $40 \text{ mg.kg}^{-1}$  dozda gösterdiği antinosiseptif yanıt üzerine nalokson ön-uygulamasının etkilerini göstermektedir.

Çift yönlü varyans analizi sonuçları farelerin kuyruk sıkıştırma testinde ölçülen %MPE değerleri üzerinde hem tedavi faktörünün [ $F(1,28)=9.64, p<0.01$ ] hem de antagonist faktörünün [ $F(1,28)=12.04, p<0.01$ ] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi faktörü ile antagonist faktörü arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [ $F(1,28)=12.93, p<0.01$ ].

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, farelere kuyruk sıkıştırma testinde agomelatin'den önce yapılan NAL uygulamasının, % MPE değerlerinde agomelatin ile indüklenen artışı ( $p<0.001$ ) geri döndürdüğünü ( $p<0.001$ ) ortaya koymuştur (Şekil 7).

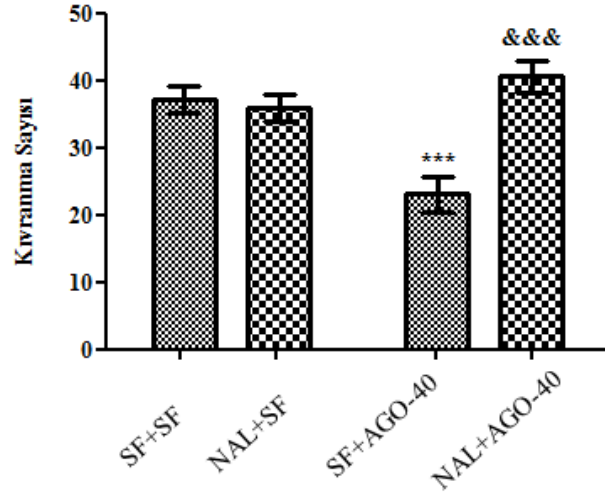


Şekil 7. Nalokson ( $5.48 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) Ön Uygulamasının, Kuyruk Sıkıştırma Testinde  $40 \text{ mg.kg}^{-1}$  Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi. SF Ön-uygulaması Yapılan Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık \*\*\*  $p<0.001$ ; SF Ön-uygulaması Yapılan  $40 \text{ mg.kg}^{-1}$  Agomelatin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &&&  $p<0.001$ . Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi,  $n=8$ .

Şekil 8, agomelatin'in asetik asid ile indüklenen kıvranma testinde  $40 \text{ mg.kg}^{-1}$  dozda gösterdiği antinosiseptif yanıt üzerine NAL ön-uygulamasının etkilerini göstermektedir.

Çift yönlü varyans analizi sonuçları farelerin asetik asid ile indüklenen kıvranma testinde ölçülen kıvranma sayıları üzerinde hem tedavi faktörünün [ $F(1,28)=4.22, p<0.05$ ] hem de antagonist faktörünün [ $F(1,28)=12.48, p<0.01$ ] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi faktörü ile antagonist faktörü arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [ $F(1,28)=17.09, p<0.001$ ].

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, asetik asid ile indüklenen kıvranma testinde, agomelatin'den önce yapılan NAL uygulamasının, kıvranma sayılarında agomelatin ile indüklenen azalmayı ( $p<0.001$ ) tekrar kontrol seviyesine yükselttiğini ortaya koymuştur ( $p<0.001$ ) (Şekil 8).



**Şekil 8.** Nalokson ( $5.48 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) Ön Uygulamasının Asetik Asid ile İndüklenen Kıvrama Testinde  $40 \text{ mg.kg}^{-1}$  Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi. SF Ön-uygulaması Yapılan Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık \*\*\* $p<0.001$ ; SF Ön-uygulaması Yapılan  $40 \text{ mg.kg}^{-1}$  Agomelatin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &&& $p<0.001$ . Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi,  $n=8$ .

Her üç testten de elde edilen bulgular, NAL ön uygulamasının hem sıcak plaka (Şekil 6), hem kuyruk sıkıştırma (Şekil 7) ve hem de asetik asid ile indüklenen kıvrama (Şekil 8) testlerinde agomelatin'in ( $40 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) antinosiseptif etkisini ortadan kaldırdığına işaret etmiştir. Nalokson'un agomelatin'in antinosiseptif etkisini antagonize etmiş olması, agomelatin'in akut antinosiseptif etkisinde opioid mekanizmaların rol oynadığına işaret etmektedir. Bu bulgular, çalışma grubumuz tarafından yapılan bir başka çalışmada elde edilen ve agomelatin'in sıçanlarda opioid aracılıklı antinosiseptif, antihiperaljezik ve antiallodinik etkiler gösterdiğine ilişkin sonuçları destekler niteliktedir (Aydın, 2015).

NAL ile yapılan antagonizma çalışmalarından elde edilen bu bulgulardan hareketle, bu tez çalışmasında, agomelatin'in opioid sistem aracılı güçlü antinosiseptif etkisinin mekanizmasının daha ileri düzeyde aydınlatılması için, spesifik opioid reseptör alt-tip antagonistleri kullanılarak etki mekanizmasının çözümüne yönelik bir adım daha atılmıştır.

Bu amaçla, opioidlerin antinosiseptif etkilerine aracılık eden opioid reseptör alt-tiplerinden  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörlerin spesifik antagonistleri ile çalışılmıştır. Agomelatin'in antinosiseptif etkisine  $\mu$  reseptörlerinin olası katılımı "NLZN";  $\delta$  reseptörlerinin katılımı "NALT" ve  $\kappa$  reseptörlerinin katılımı ise "Nor-BNI" adlı antagonistler kullanılarak araştırılmıştır (Matsumoto ve ark., 2006; Demir Özkay ve Can, 2013).

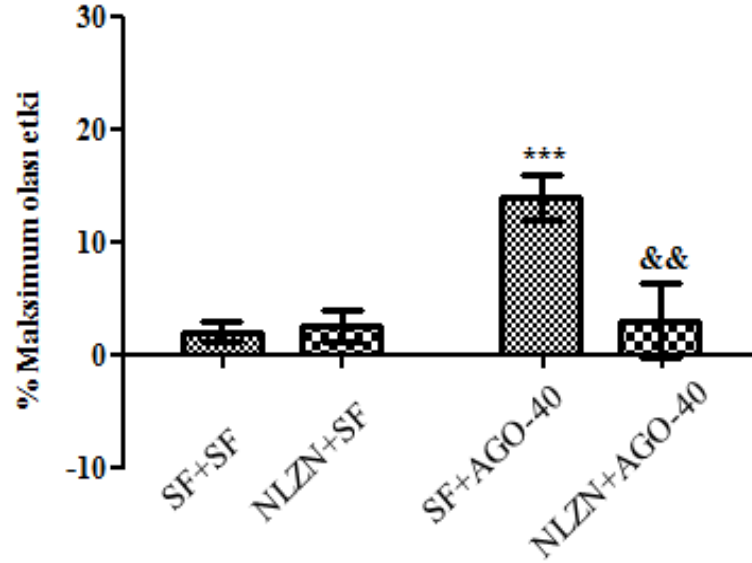
#### ***Naloksonazın ile yapılan mekanistik çalışmalar***

**Şekil 9,** NLZN ön-uygulamasının, agomelatin'in sıcak plaka testinde  $40 \text{ mg.kg}^{-1}$  dozda gösterdiği antinosiseptif yanıt üzerine etkilerini göstermektedir.



Çift yönlü varyans analizi sonuçları farelerin sıcak plaka testinde ölçülen % MPE değerleri üzerinde hem tedavi faktörünün [ $F(1,28) = 8.83, p < 0.01$ ] hem de antagonist faktörünün [ $F(1,28) = 6.13, p < 0.05$ ] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi faktörü ile antagonist faktörü arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [ $F(1,28) = 7.59, p < 0.05$ ].

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, sıcak plaka testinde farelere agomelatin'den önce yapılan NLZN uygulamasının, % MPE değerlerinde agomelatin ile indüklenen artışı ( $p < 0.001$ ) geri döndürdüğünü ( $p < 0.01$ ) ortaya koymuştur (Şekil 9).



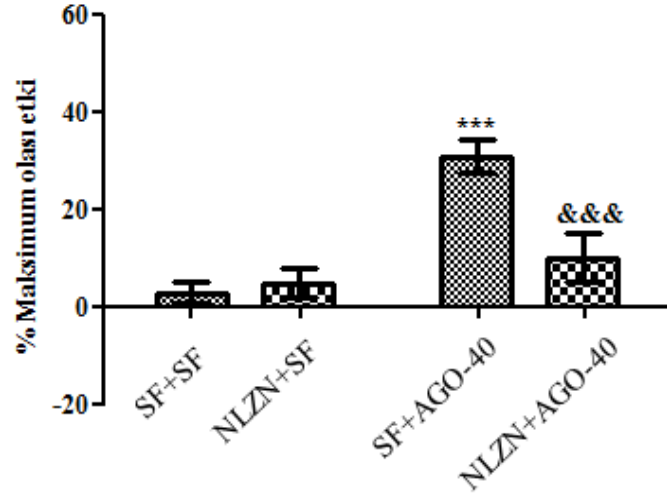
Şekil 9. Naloksonazin (NLZN, 7 mg.kg<sup>-1</sup>) Ön Uygulamasının, Sıcak Plaka Testinde 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi. SF Ön-uygulaması Yapılan Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık \*\*\*  $p < 0.001$ ; SF Ön-uygulaması Yapılan 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &&  $p < 0.01$ . Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

Agomelatin'in kuyruk sıkıştırma testinde 40 mg.kg<sup>-1</sup> dozda gösterdiği antinosiseptif yanıt üzerine NLZN ön-uygulamasının etkileri Şekil 10'da gösterilmektedir.

Çift yönlü varyans analizi sonuçları farelerin kuyruk sıkıştırma testinde ölçülen % MPE değerleri üzerinde hem tedavi faktörünün [ $F(1,28) = 22.40, p < 0.001$ ] hem de antagonist faktörünün [ $F(1,28) = 7.05, p < 0.05$ ] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi faktörü ile antagonist faktörü arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [ $F(1,28) = 10.38, p < 0.01$ ].

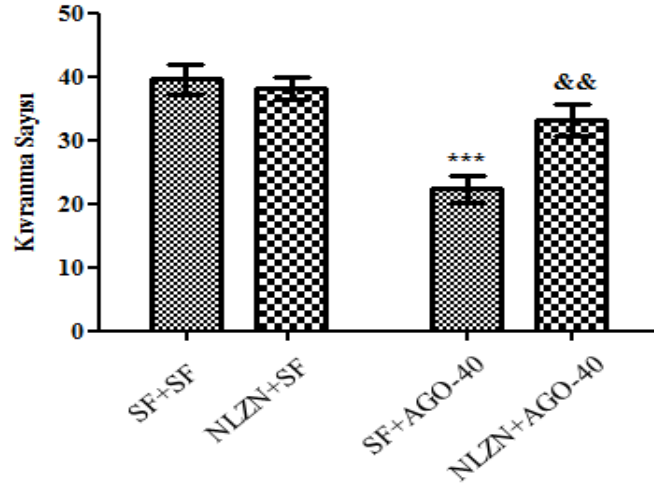
Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, kuyruk sıkıştırma testinde farelere agomelatin'den önce yapılan NLZN uygulamasının, % MPE değerlerinde agomelatin ile indüklenen artışı ( $p < 0.001$ ) geri döndürdüğünü ( $p < 0.001$ ) ortaya koymuştur (Şekil 10).

Şekil 11, NLZN ön-uygulamasının agomelatin'in 40 mg.kg<sup>-1</sup> dozda, asetik asid ile indüklenen kıvrınma testinde gösterdiği antinosiseptif yanıt üzerine etkilerini göstermektedir.



Şekil 10. Naloksonazin (NLZN, 7 mg.kg<sup>-1</sup>) Ön Uygulamasının, Kuyruk Sıkıştırma Testinde 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi. SF Ön-uygulaması Yapılan Kontrol Grubuna Göre Anlamli Farklılık \*\*\*p<0.001; SF Ön-uygulaması Yapılan 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin Grubuna Göre Anlamli Farklılık &&&p<0.001. Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

Çift yönlü varyans analizi sonuçları farelerin asetik asid ile indüklenen kıvranma testinde ölçülen kıvranma sayıları üzerinde hem tedavi faktörünün [F (1,28)= 26.24, p<0.001] hem de antagonist faktörünün [F (1,28)= 4.57, p<0.05] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi faktörü ile antagonist faktörü arasında anlamli bir etkileşim bulunmaktadır [F (1,28)= 7.99, p<0.01].



Şekil 11. Naloksonazin (NLZN, 7 mg.kg<sup>-1</sup>) Ön Uygulamasının Asetik Asid ile İndüklenen Kıvranma Testinde 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi. SF Ön-uygulaması Yapılan Kontrol Grubuna Göre Anlamli Farklılık \*\*\*p<0.001; SF Ön-uygulaması Yapılan 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin Grubuna Göre Anlamli Farklılık &&p<0.01. Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

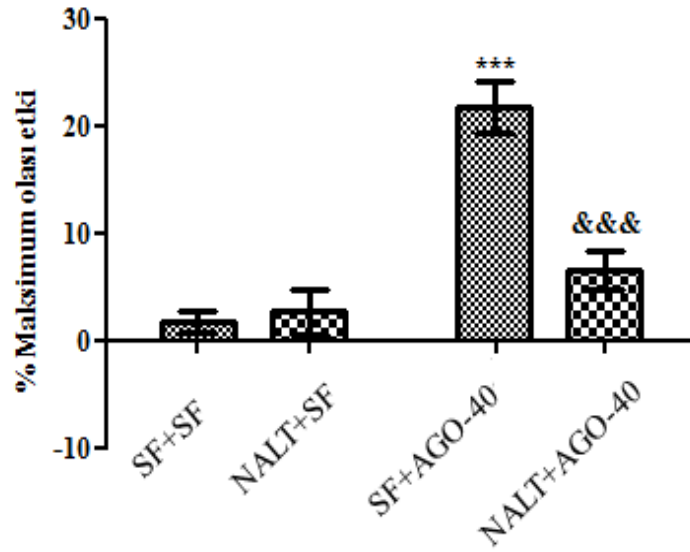
Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, farelere asetik asid ile indüklenen kıvranma testinde agomelatin'den önce yapılan NLZN

uygulamasının, kıvrınma değerlerinde agomelatin ile indüklenen azalmayı ( $p<0.001$ ) geri döndürdüğünü ( $p<0.01$ ) ortaya koymuştur (Şekil 11).

Nosiseptif testlerden elde edilen bulgular potent ve irreversible bir  $\mu$ -opioid reseptör antagonisti olan NLZN'nin s.c. yolla,  $7 \text{ mg.kg}^{-1}$  dozunda uygulanmasının, agomelatin ile indüklenen antinosiseptif etkiyi antagonize ettiğini ortaya koymuştur. Bu veriler, agomelatin'in supraspinal, spinal ve periferel düzeylerdeki antinosiseptif etkilerine  $\mu$ -opioid reseptörlerin katıldığına işaret etmektedir.

#### *Naltrindol ile yapılan mekanistik çalışmalar*

Şekil 12, NALT ön-uygulamasının agomelatin'in sıcak plaka testinde  $40 \text{ mg.kg}^{-1}$  dozda gösterdiği antinosiseptif yanıt üzerine etkilerini göstermektedir.



Şekil 12. Naltrindol (NALT,  $0.99 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) Ön Uygulamasının, Sıcak Plaka Testinde  $40 \text{ mg.kg}^{-1}$  Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi. SF Ön-uygulaması Yapılan Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık \*\*\* $p<0.001$ ; SF Ön-uygulaması Yapılan  $40 \text{ mg.kg}^{-1}$  Agomelatin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &&& $p<0.001$ . Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi,  $n=8$ .

Çift yönlü varyans analizi sonuçları farelerin sıcak plaka testinde ölçülen % MPE değerleri üzerinde hem tedavi faktörünün [ $F(1,28)=41.85$ ,  $p<0.001$ ] hem de antagonist faktörünün [ $F(1,28)=14.99$ ,  $p<0.001$ ] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi faktörü ile antagonist faktörü arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [ $F(1,28)=18.86$ ,  $p<0.001$ ].

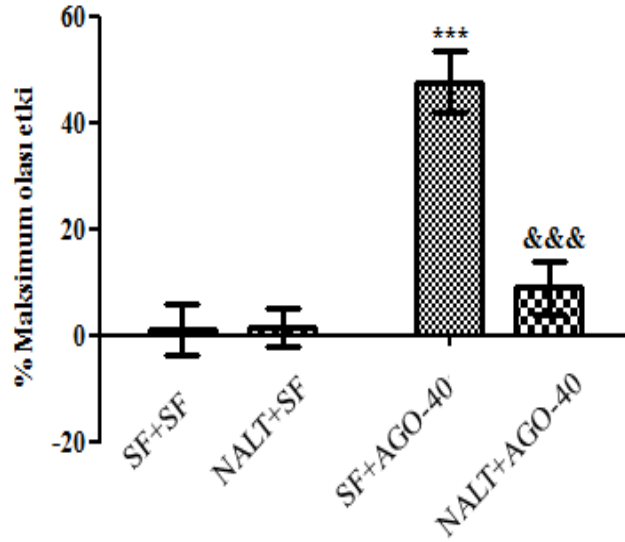
Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, sıcak plaka testinde farelere agomelatin'den önce yapılan NALT uygulamasının, % MPE değerlerinde agomelatin ile indüklenen artışı ( $p<0.001$ ) geri döndürdüğünü ( $p<0.001$ ) ortaya koymuştur (Şekil 13).

Agomelatin'in kuyruk sıkıştırma testinde  $40 \text{ mg.kg}^{-1}$  dozda gösterdiği antinosiseptif yanıt üzerine NALT ön-uygulamasının etkileri Şekil 13'da gösterilmektedir.

Çift yönlü varyans analizi sonuçları farelerin kuyruk sıkıştırma testinde ölçülen % MPE değerleri üzerinde hem tedavi faktörünün [ $F(1,28)=30.24$ ,  $p<0.001$ ] hem

de antagonist faktörünün [F (1,28)= 15.25,  $p<0.001$ ] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi faktörü ile antagonist faktörü arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (1,28)= 15.92,  $p<0.001$ ].

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, kuyruk sıkıştırma testinde farelere agomelatin'den önce yapılan NALT uygulamasının, % MPE değerlerinde agomelatin ile indüklenen artışı ( $p<0.001$ ) geri döndürdüğünü ( $p<0.001$ ) ortaya koymuştur (Şekil 13).



Şekil 13. Naltrindol (NALT, 0.99 mg.kg<sup>-1</sup>) Ön Uygulamasının, Kuyruk Sıkıştırma Testinde 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi. SF Ön-uygulaması Yapılan Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık \*\*\* $p<0.001$ ; SF Ön-uygulaması Yapılan 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &&& $p<0.001$ . Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

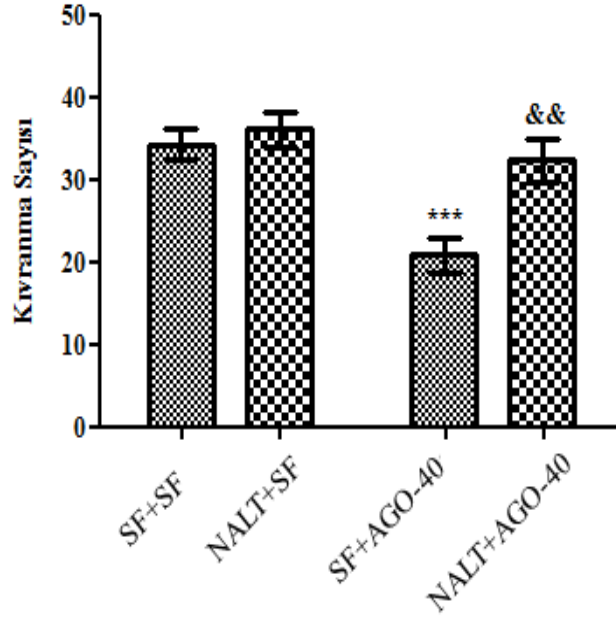
Şekil 14, NALT ön-uygulamasının agomelatin'in 40 mg.kg<sup>-1</sup> dozda, asetik asid ile indüklenen kıvranma testinde gösterdiği antinosiseptif yanıt üzerine etkilerini göstermektedir.

Çift yönlü varyans analizi sonuçları farelerin asetik asid ile indüklenen kıvranma testinde ölçülen kıvranma sayıları üzerinde hem tedavi faktörünün [F (1,28)= 15.30,  $p<0.001$ ] hem de antagonist faktörünün [F (1,28)= 9.33,  $p<0.01$ ] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi faktörü ile antagonist faktörü arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (1,28)= 4.83,  $p<0.05$ ].

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, farelere asetik asid ile indüklenen kıvranma testinde agomelatin'den önce yapılan NALT uygulamasının, kıvranma değerlerinde agomelatin ile indüklenen azalmayı ( $p<0.001$ ) geri döndürdüğünü ( $p<0.01$ ) ortaya koymuştur (Şekil 14).

Nosiseptif testlerden elde edilen bulgular oldukça potent ve yüksek ölçüde selektif bir  $\delta$  -opioid reseptör antagonisti olan NALT'ın *i.p.* yolla, 0.99 mg.kg<sup>-1</sup> dozunda uygulanmasının, agomelatin ile indüklenen antinosiseptif etkiyi antagonize ettiğini ortaya koymuştur. Bu veriler, agomelatin'in supraspinal, spinal ve

periferal düzeylerdeki antinosiseptif etkilerine  $\delta$ -opioid reseptörlerin de katıldığına işaret etmektedir.



**Şekil 14.** Naltrindol (NALT, 0.99 mg.kg<sup>-1</sup>) Ön Uygulamasının Asetik Asid ile İndüklenen Kıvrınma Testinde 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi. SF Ön-uygulaması Yapılan Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık \*\*\* $p<0.001$ ; SF Ön-uygulaması Yapılan 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık && $p<0.01$ . Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

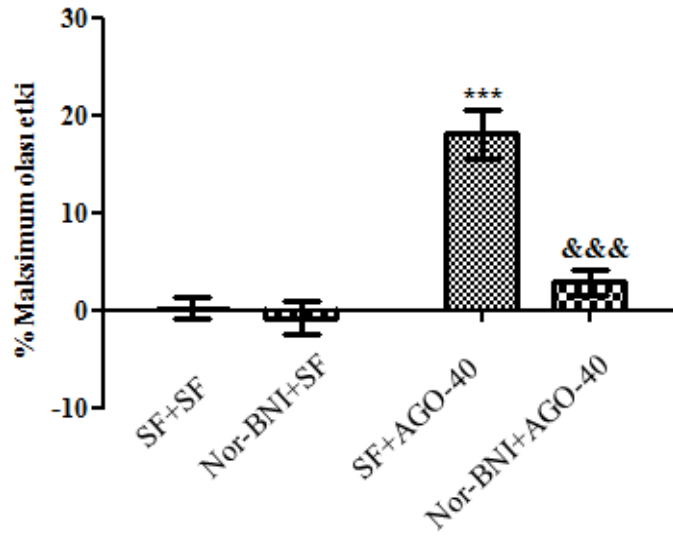
#### *Nor-binaltorphimin ile yapılan mekanistik çalışmalar*

**Şekil 15,** Nor-BNI ön-uygulamasının agomelatin'in sıcak plaka testinde 40 mg.kg<sup>-1</sup> dozda gösterdiği antinosiseptif yanıt üzerine etkilerini göstermektedir.

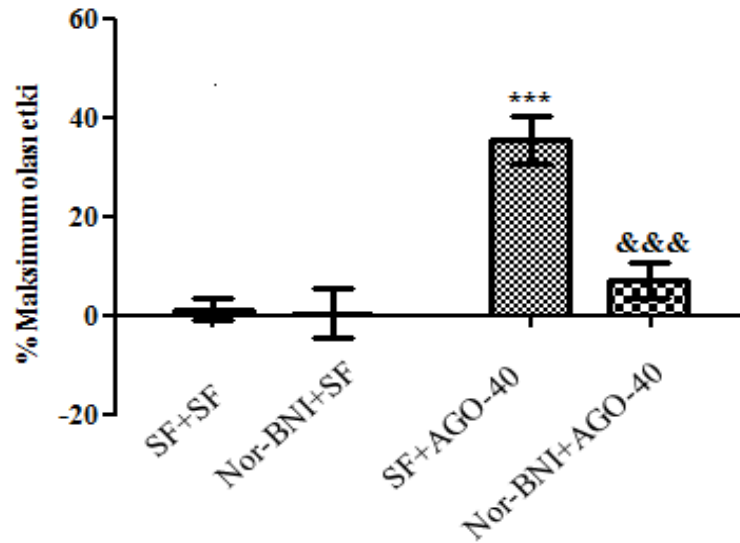
Çift yönlü varyans analizi sonuçları farelerin sıcak plaka testinde ölçülen % MPE değerleri üzerinde hem tedavi faktörünün [F (1,28)= 38.34,  $p<0.001$ ] hem de antagonist faktörünün [F (1,28)= 21.81,  $p<0.001$ ] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi faktörü ile antagonist faktörü arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (1,28)= 16.55,  $p<0.001$ ].

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, sıcak plaka testinde farelere agomelatin'den önce yapılan Nor-BNI uygulamasının, % MPE değerlerinde agomelatin ile indüklenen artışı ( $p<0.001$ ) geri döndürdüğünü ( $p<0.001$ ) ortaya koymuştur (**Şekil 15**).

Agomelatin'in kuyruk sıkıştırma testinde 40 mg.kg<sup>-1</sup> dozda gösterdiği antinosiseptif yanıt üzerine Nor-BNI ön-uygulamasının etkileri **Şekil 16**'de gösterilmektedir.



Şekil 15. Nor-binaltorphimin (Nor-BNI, 1.03 mg.kg<sup>-1</sup>) Ön-uygulamasının, Sıcak Plaka Testinde 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosisseptif Aktivite Üzerine Etkisi. SF Ön-uygulaması Yapılan Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık \*\*\* p<0.001; SF Ön-uygulaması Yapılan 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &&& p<0.001. Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.



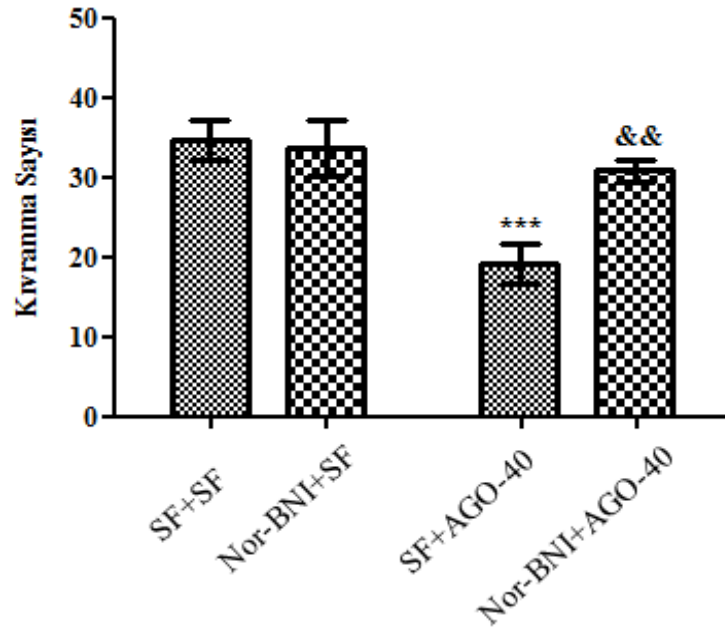
Şekil 16. Nor-binaltorphimin (Nor-BNI, 1.03 mg.kg<sup>-1</sup>) Ön Uygulamasının, Kuyruk Sıkıştırma Testinde 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosisseptif Aktivite Üzerine Etkisi. SF Ön-uygulaması Yapılan Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık \*\*\* p<0.001; SF Ön-uygulaması Yapılan 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &&& p<0.001. Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

Çift yönlü varyans analizi sonuçları farelerin kuyruk sıkıştırma testinde ölçülen % MPE değerleri üzerinde hem tedavi faktörünün [F (1,28)= 25.94, p<0.001] hem de antagonist faktörünün [F (1,28)= 13.04, p<0.01] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi faktörü ile antagonist faktörü arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (1,28)= 11.65, p<0.01].

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, kuyruk sıkıştırma testinde farelere agomelatin'den önce yapılan Nor-BNI uygulamasının, % MPE değerlerinde agomelatin ile indüklenen artışı ( $p<0.001$ ) geri döndürdüğünü ( $p<0.001$ ) ortaya koymuştur (Şekil 16).

Şekil 17, Nor-BNI ön-uygulamasının agomelatin'in 40 mg.kg<sup>-1</sup> dozda, asetik asid ile indüklenen kıvranma testinde gösterdiği antinosiseptif yanıt üzerine etkilerini göstermektedir.

Çift yönlü varyans analizi sonuçları farelerin asetik asid ile indüklenen kıvranma testinde ölçülen kıvranma sayıları üzerinde hem tedavi faktörünün [F (1,28)= 12.31,  $p<0.01$ ] hem de antagonist faktörünün [F (1,28)= 4.27,  $p<0.05$ ] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi faktörü ile antagonist faktörü arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (1,28)= 5.77,  $p<0.05$ ].



Şekil 17. Nor-binaltorphimin (Nor-BNI, 1.03 mg.kg<sup>-1</sup>) Ön Uygulamasının Asetik Asid ile İndüklenen Kıvranma Testinde 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin ile İndüklenen Antinosiseptif Aktivite Üzerine Etkisi. SF Ön-uygulaması Yapılan Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık \*\*\* $p<0.001$ ; SF Ön-uygulaması Yapılan 40 mg.kg<sup>-1</sup> Agomelatin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık && $p<0.01$ . Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, farelere asetik asid ile indüklenen kıvranma testinde testinde agomelatin'den önce yapılan Nor-BNI uygulamasının, kıvranma değerlerinde agomelatin ile indüklenen azalmayı ( $p<0.001$ ) geri döndürdüğünü ( $p<0.01$ ) ortaya koymuştur (Şekil 17).

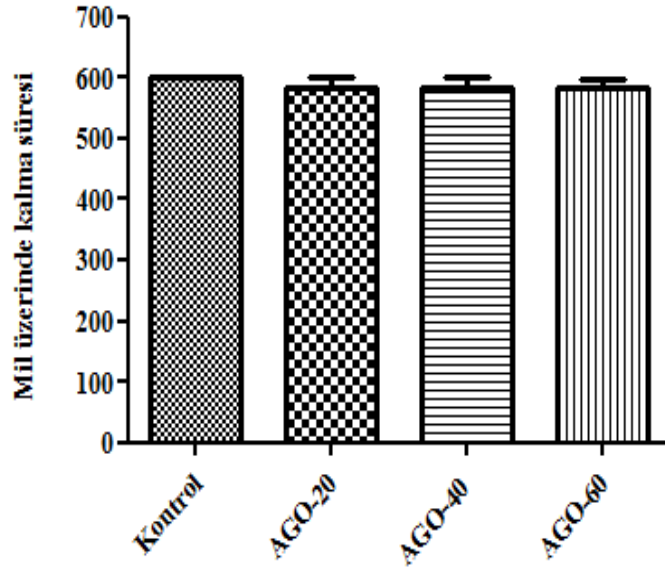
Nosiseptif testlerden elde edilen bulgular yüksek ölçüde selektif bir  $\kappa$ -opioid reseptör antagonisti olan Nor-BNI'nın *i.p.* yolla, 1.03 mg.kg<sup>-1</sup> dozunda uygulanmasının, agomelatin ile indüklenen antinosiseptif etkiyi antagonize ettiğini ortaya koymuştur. Bu veriler, agomelatin'in supraspinal, spinal ve periferel düzeylerdeki antinosiseptif etkilerine  $\kappa$ -opioid reseptörlerin de katıldığına işaret etmektedir.

## Motor Koordinasyon Deneylerine İlişkin Bulgular

### *Rota-Rod testleri*

Akut agomelatin (20, 40 ve 60 mg.kg<sup>-1</sup>) uygulamasının, Rota-Rod testinde ölçülen düşme süreleri üzerine etkileri **Şekil 18**'de gösterilmiştir [F(3,28)=0.39, p>0.05].

Rota-rod testinden elde edilen veriler, bu ilacın uygulandığı hiçbir dozda farelerin motor aktivitelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığına işaret etmiştir. Bu bulgu, bu çalışmada ortaya konulan antinosiseptif etkinliğin, hayvanların motor fonksiyonlarındaki olası bir azalma ile ilişkili olmadığına işaret etmesi açısından önemlidir.



**Şekil 18.** Akut Agomelatin (20, 40 ve 60 mg.kg<sup>-1</sup>) Uygulamasının Rota-Rod Testinde Ölçülen “Mil Üzerine Kalma Süresi” Üzerine Etkileri. Tek Yönlü Varyans Analizi, Takiben Tukey HSD Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.



## SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, özel bir etki mekanizmasına sahip ve görece yeni bir antidepresan olan agomelatin'in olası antinosiseptif etkinliği deneysel akut ağrı modelleri ile araştırılmıştır. Elde edilen bulgular bu ilacın 40 mg.kg<sup>-1</sup> ve 60 mg.kg<sup>-1</sup> dozlarında hem supraspinal, hem spinal ve hem de periferik düzeyde dikkate değer bir antinosiseptif etkinlik gösterdiğine işaret etmiştir.

Agomelatin'in antinosiseptif etkinliğinin ortaya konulmasından sonraki aşama, bu etkinin altında yatan olası mekanizmaların aydınlatılmasıdır. Ancak, söz konusu antinosiseptif etkiye aracılık edebilecek çok sayıda mekanizma olabileceğinden, bu tez çalışması, agomelatin'in antinosiseptif etkisine, hem supraspinal, hem spinal ve hem de periferik analjezinin oluşumunda önemli görevler üstlendiği bilinen opioid mekanizmaların olası katılımının araştırılması ile sınırlandırılmıştır.

Agomelatin'in antinosiseptif etkinliğinde opioid reseptörlerin rol oynayıp oynamadığı non-selektif opioid reseptör antagonisti bir ajan olan NAL kullanılarak araştırılmıştır. NAL ön uygulaması hem sıcak plaka, hem kuyruk sıkıştırma hem de kıvrınma testlerine, agomelatin'in 40 mg.kg<sup>-1</sup> dozda indüklediği antinosiseptif etkiyi ortadan kaldırmıştır. Bu bulgu, agomelatin'in antinosiseptif etkinliğine opioid reseptörlerin katkıda bulunduğuna işaret etmiştir.

Agomelatin'in antinosiseptif etkinliğine opioid reseptörlerin katılımının gösterilmesinden sonra etki mekanizmasının çözümüne yönelik bir adım daha atılmış ve söz konusu etkiye hangi opioid reseptör alt-tipinin ya da tiplerinin katıldığı aydınlatılması amacıyla spesifik opioid reseptör alt-tip blokörleri ile antagonizma çalışmaları yapılmıştır. Bu amaçla, antinosiseptif etkiye  $\mu$  reseptörlerinin olası katılımı "NLZN";  $\delta$  reseptörlerinin katılımı "NALT" ve  $\kappa$  reseptörlerinin katılımı ise "Nor-BNI" adlı antagonistler kullanılarak araştırılmıştır.

Sıcak plaka, kuyruk sıkıştırma ve kıvrınma testlerinden elde edilen veriler, agomelatin'in 40 mg.kg<sup>-1</sup> dozda indüklediği antinosiseptif etkinin her üç antagonist tarafından da ortadan kaldırıldığını göstermiştir. Bu bulgular, agomelatin ile indüklenen antinosiseptif etkiye  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  opioid reseptör alt-tiplerinin üçünün de katıldığına işaret etmiştir. Çalışma grubumuz tarafından yürütülen daha önceki bir araştırma agomelatin'in opioid reseptör aracılıklı antinosiseptif etkinliğine işaret etmiş olmakla birlikte; agomelatin ile indüklenen antinosiseptif etkiye  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  opioid reseptör alt-tiplerinin katılımı ilk kez bu çalışma ile aydınlatılmıştır. Agomelatin'in etkisine opioid reseptör alt-tiplerinin katılımının aydınlatılmaya çalışıldığı bu araştırmanın bir sonraki basamağı, antinosiseptif etkinliğinin görece yeni bir opioid reseptör alt-tipi olan nosiseptin/orfanin reseptörleri ile ilişkisinin araştırması olacaktır.

Bu çalışmada elde edilen ve agomelatin'in  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  opioid reseptör ile ilişkisini ortaya koyan bulgular, bu ilacın opioid reseptör alt-tipleri ile indüklenen diğer etkiler açısından da değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Örneğin, agomelatin'in  $\mu$  opioid reseptörler üzerine etkinliğinin gösterilmiş olması, bu ilacın "bağımlılık ilişkisi" konusuna gündeme getirmektedir. Agomelatin'in bu çalışmada gösterilen  $\mu$  reseptörler aracılıklı etkinliği; bu ilacın kendi başına bağımlılık yapıcı özelliği olmadığına (Wiley ve ark., 1998) ancak bazı bağımlılık tiplerinde, bağımlı olunan maddeye özlemi (craving) azalttığına (Müller ve ark.,

2012) ilişkin daha önceki bilgiler ile birlikte değerlendirildiğinde, bu konuda planlanacak yeni çalışmalara temel olabilecek niteliktedir.

Benzer bir mantıkla, bu çalışma, agomelatin'in solunum depresyonu, konstipasyon, prokonvülzan etki gibi opioid aracılıklı pek çok aktivite açısından değerlendirilmesi için bir başlangıç noktası olarak kabul edilebilir.

Diğer yandan “ağrı prosesinin” ve “analjezi oluşumunun”, çok sayıda düzenleyici yolağın ve nöronal sinyalizasyon mekanizmasının dâhil olduğu karmaşık bir süreç olduğu (Millan, 2002; Argoff 2011) göz önünde bulundurulduğunda, agomelatin'in bu çalışmada ortaya konulan antinosiseptif etkisine başka sistemlerin de katılmış olması olasıdır. Bu düşünceden hareketle, söz konusu etkiye melatoninerjik, kannabinoiderjik, nitreerjik ya da kolinerjik sistemler gibi diğer sistemlerin olası katılımının araştırılmasının da yararlı olacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmanın en önemli sonucu, agomelatin'in ağrı ile ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılabilme potansiyeli olduğunun ortaya konulmuş olmasıdır. Çalışma grubumuz tarafından yapılan bir başka çalışmada da bu ilacın diyabetik nöropatik ağrı üzerinde de anlamlı bir terapötik etkinliği olduğu ortaya koyulmuştur (Aydın, 2015). Agomelatin'in fibromiyaljiye karşı etkili olabildiğine işaret eden klinik bulgular da (Bruno ve ark., 2013) bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Bununla birlikte, agomelatin'in analjezik ya da adjuvan bir ilaç olarak değerlendirilebilmesi için, bu çalışmada elde edilen prelinik bulguların klinik çalışmalar ile doğrulanması gerektiği açıktır.

## KAYNAKLAR

- Adzu, B., Amos, S., Dzarma, S., Wambebe, C., Gamaniel, K., Effect of *Zizypus spina-christi* wild aqueous extract on the central nervous system in mice, *J. Ethnopharmacol.*, 79 (1), 13-16 (2000).
- Aguiar, C.C., Almeida, A.B., Araújo, P.V., Vasconcelos, G.S., Chaves, E.M., do Vale, O.C., Macêdo, D.S., de Sousa, F.C., Viana, G.S., Vasconcelos, S.M., Anticonvulsant effects of agomelatine in mice, *Epilepsy Behav.*, 24 (3), 324-8 (2012).
- Ardoin, S.P., Sundy, J.S., Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Curr Opin Rheumatol.*, 18 (3), 221-6 (2006).
- Argoff, C., Mechanisms of pain transmission and pharmacologic management, *Curr Med Res Opin.*, 27 (10), 2019-31 (2011).
- Audinot, V., Mailliet, F., Lahaye-Brasseur, C., Bonnaud, A., Le Gall, A., Amossé, C., Dromaint, S., Rodriguez, M., Nagel, N., Galizzi, J.P., Malpoux, B., Guillaumet, G., Lesieur, D., Lefoulon, F., Renard, P., Delagrangé, P., Boutin, J.A., New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors, *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, 367 (6), 553-61 (2003).
- Ay, S., Evcik, D., Nöropatik ağrı ve tedavisi, *Yeni Tıp Dergisi*, 24 (2), 70-4 (2007).
- Aydın, H., Agomelatinin Antihiperalezik ve Antiallodinik Etkilerinin Deneysel Diyabetik Nöropati Modeli İle Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, T.C Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye (2015).
- Aydın, O.N., Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış, *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 3 (2), 37-48 (2002).
- Backonja, M.M., Serra, J., Pharmacologic management part 1: Better studied neuropathic pain diseases, *Pain Med.*, 5 (1), 28-47 (2004).
- Barden, N., Shink, E., Labbe, M., Vacher, R., Rochford, J., Mocaer, E., Antidepressant action of agomelatine (S 20098) in a transgenic mouse model, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 29 (6), 908-16 (2005).
- Berrocso, E., Mico, J.A., In vivo effect of venlafaxine on locus coeruleus neurons: role of opioid, 2-adrenergic and 5-HT1A receptors, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 322 (1), 101-7 (2007).
- Bertaina-Anglade, V., Drieu-La-Rochelle, C., Boyer, P.A., Mocaer, E., Antidepressant-like effects of agomelatine (S 20098) in the learned helplessness model, *Behav. Pharmacol.*, 17 (8), 703-13 (2006).
- Bourin, M., Mocaer, E., Porsolt, R., Antidepressant-like activity of S-20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors, *J. Psychiatry Neurosci.*, 29 (2), 126-33 (2004).

- Boya, H., Ağrı Yolakları ve Analjezikler, Modül 6: Temel Farmakoloji, TOTBİD-TOTEK Ortopedi ve Travmatoloji XI. Temel Bilimler ve Araştırma Okulu, 01-03 Mart, Malatya, 1-8 (2013).
- Bruno, A., Micò, U., Lorusso, S., Cogliandro, N., Pandolfo, G., Caminiti, M., Zoccali, R.A., Muscatello, M.R., Agomelatine in the treatment of fibromyalgia: a 12-week, open-label, uncontrolled preliminary study, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 33 (4), 507-11 (2013).
- Calabrese, F., Molteni, R., Gabriel, C., Mocaer, E., Racagni, G., Riva, M.A., Modulation of neuroplastic molecules in selected brain regions after chronic administration of the novel antidepressant agomelatine, *Psychopharmacology (Berl.)*, 215 (2), 267-75 (2011).
- Calvino, B., Grilo, R.M., Central pain control, *Joint Bone Spine.*, 73(1), 10-6 (2006).
- Cervero, F., Pain Theories, In: *Science of Pain*, A.I. Basbaum, M.C. Bushnell (Eds), Elsevier Inc, Amsterdam, 5-10 (2009).
- Chen, C., Fichna, J., Laudon, M., Storr, M., Antinociceptive effects of novel melatonin receptor agonists in mouse models of abdominal pain, *World J Gastroenterol.*, 20 (5), 1298-304 (2014).
- Coelho, L.P., Reis, P.A., de Castro, F.L., Gayer, C.R., da Silva Lopes, C., da Costa e Silva, M.C., de Carvalho Sabino, K.C., Todeschini, A.R., Coelho, M.G., Antinociceptive properties of ethanolic extract and fractions of *Pterodon pubescens* Benth. Seeds, *J Ethnopharmacol.*, 98 (1-2), 109–16 (2005).
- Conboy, L., Tanrikut, C., Zoladz, P.R., Campbell, A.M., Park, C.R., Gabriel, C., Mocaer, E., Sandi, C., Diamond, D.M., The antidepressant agomelatine blocks the adverse effects of stress on memory and enables spatial learning to rapidly increase neuronal cell adhesion molecule (NCAM) expression in the hippocampus of rats, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 12 (3), 329-41 (2009).
- Crippa, J.A., Hallak, J.E., Zuardi, A.W., Chagas, M.H., Quevedo, J., Nardi, A.E., Agomelatine in the treatment of social anxiety disorder, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, 34 (7), 1357-8 (2010).
- Cunha, C., Brambilla, R., Thomas, K.L., A simple role for BDNF in learning and memory?, *Front Mol Neurosci.*, 3, 1-14 (2010).
- D'Amour, F.E., Smith, D.L., A method for determining loss of pain sensation, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 72 (1), 74-9 (1941).
- Dagyte, G., Trentani, A., Postema, F., Luiten, P.G., Den Boer, J.A., Gabriel, C., Mocaer, E., Meerlo, P., Van der Zee, E.A., The novel antidepressant agomelatine normalizes hippocampal neuronal activity and promotes neurogenesis in chronically stressed rats, *CNS Neurosci Ther.*, 16(4):195-207 (2010).
- Dastgheib, M., Moezi, L., Acute and chronic effects of agomelatine on intravenous penthylenetetrazol-induced seizure in mice and the probable role of nitric oxide, *Eur J Pharmacol.*, 736, 10-5 (2014).
- de Freitas Pires, A., Assreuy, A.M., Lopes, É.A., Celedônio, N.R., Soares, C.E., Rodrigues, N.V., Sousa, P.L., Benevides, R.G., Nagano, C.S., Cavada, B.S., Leal-

Cardoso, J.H., Coelho-de-Souza, A.N., Santos, C.F., Opioid-like antinociceptive effects of oral administration of a lectin purified from the seeds of *Canavalia brasiliensis*, *Fundam Clin Pharmacol.*, 27 (2), 201-9 (2013).

de los Santos-Arteaga, M., Sierra-Domínguez, S.A., Fontanella, G.H., Delgado-García, J.M., Carrión, A.M., Analgesia induced by dietary restriction is mediated by the kappa-opioid system, *J Neurosci.*, 23 (35), 11120–6 (2003).

De Souza, M.M., Pereira, M.A., Ardenghi, J.V., Mora, T.C., Bresciani, L.F., Yunes, R.A., Delle Monache, F., Cechinel-Filho, V., Filicene obtained from *Adiantum cuneatum* interacts with the cholinergic, dopaminergic, glutamatergic, GABAergic, and tachykinergic systems to exert antinociceptive effect in mice, *Pharmacol Biochem Behav.*, 93 (1), 40–6 (2009).

Demir Özkay, Ü., Can, O.D., Anti-nociceptive effect of vitexin mediated by the opioid system in mice, *Pharmacol Biochem Behav.*, 109, 23-30 (2013).

Demir Özkay, Ü., Söztutar, E., Can, Ö.D., Üçel, U.İ., Öztürk, Y., Ulupinar, E., Effects of long-term agomelatine treatment on the cognitive performance and hippocampal plasticity of adult rats, *Behav Pharmacol.*, 26 (5), 469-80 (2015).

Demyttenaere, K., Agomelatine: A narrative review, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 21 (4), 703-9 (2011).

Dewey, W.L., Haris, L.S., Howes, J.F., Nuite, J.A., The effect of various neurohumoral modulators on the activity of the morphine and the narcotic antagonists in tail-flick and phenylquinone test, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 175 (2), 435-42 (1970).

Dunham, N.W., Miya, T.S., A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. XLVI*, 46 (3), 208-9 (1957).

Erdine S., Ağrının Kitabı, Yıkılmazlar Basım Yay. Prom. ve Kağıt San. Tic. Ltd. Şti., İstanbul, 11-68, 2013.

Erdine, S., Ağrı mekanizmaları, *Klinik Gelişim*, 20 (3), 7-17 (2007).

Erdine, S., Yücel, A., Postoperatif ağrı kontrolünde yeni gelişmeler, *Anestezi Dergisi*, 1 (2), 39-42 (1993).

Ertekin, C., Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi, In: Ağrı ve Tedavisi, I.Yegül (Eds.), Yapım Matbaacılık, İzmir, 1-18 (1993).

Ettaoussi, M., Sabaouni, A., Rami, M., Boutin, J.A., Delagrance, P., Renard, P., Spedding, M., Caignard, D.H., Berthelot, P., Yous, S., Design, synthesis and pharmacological evaluation of new series of naphthalenic analogues as melatonergic (MT1/MT2) and serotonergic 5-HT<sub>2C</sub> dual ligands (I), *Eur. J. Med. Chem.*, 49, 310-23 (2012).

Farquhar-Smith, W.P., Anatomy, physiology and pharmacology of pain, *Anaesthesia and Intensive Care Med.*, 9 (1), 3–7 (2008).

Gabra, B.H., Sirois, P., Beneficial effect of chronic treatment with the selective bradykinin B1 receptor antagonists, R-715 and R-954, in attenuating

streptozotocin-diabetic thermal hyperalgesia in mice, *Peptides*, 24 (8), 1131-9 (2003).

Germain, A., Kupfer, D.J., Circadian rhythm disturbances in depression, *Hum. Psychopharmacol.*, 23 (7), 571-85 (2008).

Goodwin, G.M., Emsley, R., Rembry, S., Rouillon, F., Agomelatine Study Group, Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebocontrolled trial, *J. Clin. Psychiatry*, 70 (8), 1128-37 (2009).

Gumuslu, E., Mutlu, O., Sunnetci, D., Ulak, G., Celikyurt, I.K., Cine, N., Akar, F., Savlı, H., Erden, F., The Antidepressant Agomelatine Improves Memory Deterioration and Upregulates CREB and BDNF Gene Expression Levels in Unpredictable Chronic Mild Stress (UCMS)-Exposed Mice, *Drug Target Insights.*, 8, 11-21 (2014).

Guyton, A.C., Hall, J.E., Tıbbi Fizyoloji, B. Çağlayan Yeğen, İ. Alican, Z. Solakoğlu (Eds.), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 543-593 (2013).

Hale, A., Corral, R.M., Mencacci, C., Ruiz, J.S., Severo, C.A., Gentil, V., Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 25 (6), 305-14 (2010).

Hickie, I.B., Rogers, N.L., Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression, *Lancet*, 378 (9791), 621-31 (2011).

Jakovljević, M., Agomelatine as chronopsychopharmaceutics restoring circadian rhythms and enhancing resilience to stress: a wishfull thinking or an innovative strategy for superior management of depression?, *Psychiatr. Danub.*, 23 (1), 2-9 (2011).

Kanjhan, R., Opioids and pain, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 22 (6-7), 397-403 (1995).

Kaplancikli, Z.A., Turan-Zitouni, G., Ozdemir, A., Can, O., Chevallet, P., Synthesis and antinociceptive activities of some pyrazoline derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 44 (6), 2606-10 (2009).

Karamustafalıoğlu, O., Baran, E., Agomelatin ve Etki Mekanizması, *Journal of Mood Disorders*, 2 (1), 6-13 (2012).

Kasper, S., Corruble, E., Hale, A., Lemoine, P., Montgomery, S.A., Quera-Salva, M.A., Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control, *Int Clin Psychopharmacol.*, 28 (1), 12-9, (2013).

Kawai, S., Kojima, F., Kusunoki, N., Recent Advances in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, *Allergology International*, 54 (2), 209-15 (2005).

Kayaalp, S.O., Opioid Analjezikler, In: Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2.cilt 13.baskı, S. O. Kayaalp (Eds.), Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Tic. Ltd.Şti., Ankara, 826-845 (2012).

- Kayaalp, S.O., Uzbay, T., Santral Sinir Sistemi Farmakolojisinin Temelleri, In: Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2.cilt 13.baskı, S. O. Kayaalp (Eds.), Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Tic. Ltd.Şti, Ankara, 680-685 (2012).
- Kayser, V., Viguier, F., Melfort, M., Bourgoin, S., Hamon, M., Masson, J., Altered nociception in mice with genetically induced hypoglutamatergic tone, *Neuroscience.*, 293, 80-91 (2015).
- Kelle, İ., Ağrı tedavisinde alternatif ilaçlar, *Dicle Tıp Dergisi*, 33 (3), 192-200 (2006).
- Ko, S.M., Zhou, M., Central plasticity and persistent pain; Drug discovery today: disease models, *Pain and Anaesthesia.*, 1 (2), 101-6 (2004).
- Kopp, C., Vogel, E., Rettori, M.C., Delagrange, P., Misslin, R., The effects of melatonin on the behavioral disturbances induced by chronic mild stress in C3H/He mice, *Behav. Pharmacol.*, 10 (1), 73-83 (1999).
- Koster, R., Anderson, M., Beer, E.J., Acetic acid for analgesic screening, *Fed Proc.*, 18, 412-8 (1959).
- Le Bars, D., Gozariu, M., Cadden, S.W., Animal models of nociception, *Pharmacol Rev.*, 53 (4), 597-652 (2001).
- Lemoine, P., Guilleminault, C., Alvarez, E., Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double blind comparison with venlafaxine, *J. Clin. Psychiatry*, 68 (11), 1723-32 (2007).
- López-Canul, M., Comai, S., Domínguez-López, S., Granados-Soto, V., Gobbi, G., Antinociceptive properties of selective MT2 melatonin receptor partial agonists, *Eur J Pharmacol.*, 764, 424-32 (2015).
- Macci, M.M., Bruce, J.N., Human pineal physiology and functional significance of melatonin, *Front. Neuroendocrinol.*, 25 (3-4), 177-95 (2004).
- Manikandan, S., Agomelatine: a novel melatonergic antidepressant, *J. Pharmacol. Pharmacother.*, 1 (2), 122-3 (2010).
- Marangoz, C., Ağrı ve analjezinin fizyolojik temelleri, *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, 10 (3-4), 93-109 (1993).
- Matsumoto, K., Hatori, Y., Murayama, T., Tashima, K., Wongseripipatana, S., Misawa, K., Kitajima, M., Takayama, H., Horie, S., Involvement of mu-opioid receptors in antinociception and inhibition of gastrointestinal transit induced by 7-hydroxymitragynine, isolated from Thai herbal medicine *Mitragyna speciosa*, *Eur J Pharmacol.*, 549 (1-3), 63-70 (2006).
- Mattia, C., Paoletti, F., Coluzzi, F., Boanelli, A., New antidepressants in the treatment of neuropathic pain, *Minerva Anestesiol.*, 68 (3), 105-14 (2002).
- Melli, M., Kayaalp, S.O., Non-steroidal Antiinflamatuar İlaçlar, In: Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2.cilt 13.baskı, S. O. Kayaalp (Eds.), Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Tic. Ltd.Şti., Ankara, 869-902 (2012).
- Merskey, H., Bogduk, N., Classification of chronic pain : descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms second edition / prepared by the

- Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain, H. Merskey, N. Bogduk (Eds.), IASP Press, Seattle, 211-8 (1994).
- Merskey, R., Pain Terms: A list with definitions and notes on usage, *Pain*, 6 (3), 249-252 (1979).
- Mico, J.A., Ardid, D., Berrocoso, E., Eschaliér, A., Antidepressants and pain, *Trends. Pharmacol. Sci.*, 27 (7), 348-54 (2006).
- Millan, M.J., Brocco, M., Gobert, A., Dekeyne, A., Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT<sub>2C</sub> receptor blockade, *Psychopharmacology (Berl)*, 177 (4), 448-58 (2005).
- Millan, M.J., Descending control of pain, *Prog Neurobiol.*, 66 (6), 355-474 (2002).
- Millan, M.J., Gobert, A., Lejeune, F., Dekeyne, A., Newman-Tancredi, A., Pasteau, V., Rivet, J.M., Cussac, D., The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 306 (3), 954-64 (2003).
- Millan, M.J., Marin, P., Kamal, M., Jockers, R., Chanrion, B., Labasque, M., Bockaert, J., Mannoury la Cour, C., The melatonergic agonist and clinically active antidepressant, agomelatine, is a neutral antagonist at 5-HT<sub>2C</sub> receptors, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 14 (6), 768-83 (2011).
- Mirchandani, A., Saleeb, M., Sinatra, R., Acute and chronic mechanisms of pain, In: *Essentials of Pain Management*, N. Vadivelu, R.D. Urman, R.L. Hines (Eds), Springer Science + Business Media, LLC, Newyork, 45-54 (2011).
- Montgomery, S.A., Kasper, S., Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 22 (5), 283-91 (2007).
- Morley-Fletcher S., Mairesse J., Soumier A., Banasr M., Fagioli F., Gabriel C., Mocaer E., Daszuta A., McEwen B., Nicoletti F., Maccari S., Chronic agomelatine treatment corrects behavioral, cellular, and biochemical abnormalities induced by prenatal stress in rats, *Psychopharmacology (Berl)*, 217 (3), 301-13 (2011).
- Moulin, D.E., Clark, A.J., Gilron, I., Ware, M.A., Watson, C.P., Sessle, B.J., Coderre, T., Morley-Forster, P.K., Stinson, J., Boulanger, A., Peng, P., Finley, G.A., Taenzer, P., Squire, P., Dion, D., Cholkan, A., Gilani, A., Gordon, A., Henry, J., Jovey, R., Lynch, M., Mailis-Gagnon, A., Panju, A., Rollman, G.B., Velly, A., Canadian Pain Society, Pharmacological management of chronic neuropathic pain consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, *Pain Res. Manag.*, 12 (1), 13-21 (2007).
- Müller, H., Seifert, F., Maler, J.M., Kornhuber, J., Sperling, W., Agomelatine reduces craving in benzodiazepine addicts: a follow-up examination of three patients, *Singapore Med J.*, 53 (11), 228-30 (2012).



- Niederhofer, H., Treating ADHD with agomelatine, *J. Atten. Disord.*, 16 (4), 346-8 (2012).
- Norman, T.R., Cranston, I., Irons, J.A., Gabriel, C., Dekeyne, A., Millan, M.J., Mocaër, E., Agomelatine suppresses locomotor hyperactivity in olfactory bulbectomised rats: a comparison to melatonin and to the 5-HT(2c) antagonist, S32006, *Eur. J. Pharmacol.*, 674 (1), 27-32 (2012).
- Païzanis, E., Renoir, T., Lelievre, V., Saurini, F., Melfort, M., Gabriel, C., Barden, N., Mocaër, E., Hamon, M., Lanfumey, L., Behavioral and neuroplastic effects of the new -generation antidepressant agomelatine compared to fluoxetine in glucocorticoid receptor impaired mice, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 13 (6), 759-74 (2010).
- Papp, M., Gruca, P., Boyer, P.A., Mocaer, E., Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat, *Neuropsychopharmacol.*, 28 (4), 694-703 (2003).
- Papp, M., Litwa, E., Gruca, P., Mocaer, E., Anxiolytic-like activity of agomelatine and melatonin in three animal models of anxiety, *Behav. Pharmacol.*, 17 (1), 9-18 (2006).
- Park, S.H., Sim, Y.B., Kang, Y.J., Kim, S.S., Kim, C.H., Kim, S.J., Seo, J.Y., Lim, S.M., Suh, H.W., Hop extract produces antinociception by acting on opioid system in mice, *Korean J Physiol Pharmacol.*, 16 (3), 187-92 (2012).
- Patel, N.B., Physiology of pain, In: *Guide to pain management in low-resource settings*, A. Kopf, N. B. Patel (Eds), IASP, Seattle, 13-17 (2011).
- Pinheiro, M.M., Bessa, S.O., Fingolo, C.E., Kuster, R.M., Matheus, M.E., Menezes, F.S., Fernandes, P.D., Antinociceptive activity of fractions from *Couroupita guianensis* Aubl. Leaves, *J Ethnopharmacol.*, 127 (2), 407-13 (2010).
- Pinheiro, M.M., Boylan, F., Fernandes, P.D., Antinociceptive effect of the *Orbignya speciosa* Mart. (Babassu) leaves: Evidence for the involvement of apigenin, *Life Sci.*, 91 (9-10), 293-300 (2012).
- Pjrek E., Winkler D., Konstantinidis A., Willeit M., Praschak-Rieder N., Kasper S., Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder, *Psychopharmacology (Berl.)*, 190 (4), 575-9 (2007).
- Pollak, D., Weitzdoerfer, R., Yang, Y.W., Prast, H., Hoeger, H., Lubec, G., Cerebellar protein expression in three different mouse strains and their relevance for motor performance, *Neurochem. Int.*, 46 (1), 19-29 (2005).
- Pompili, M., Serafini, G., Innamorati, M., Venturini, P., Fusar-Poli, P., Sher, L., Amore, M., Girardi, P., Agomelatine, a novel intriguing antidepressant option enhancing neuroplasticity: a critical review, *World J Biol Psychiatry.*, 14 (6), 412-31 (2013).
- Pringle, A., Bogdanovskaya, M., Waskett, P., Zacharia, S., Cowen, P.J., Harmer, C.J., Does melatonin treatment change emotional processing? Implications for understanding the antidepressant mechanism of agomelatine, *J Psychopharmacol.*, 2015 (baskıda)

Quock, R.M., Burkey, T.H., Varga, E., Hosohata, Y., Hosohata, K., Cowell, S.M., Slate, C.A., Ehler, F.J., Roeske, W.R., Yamamura, H.I., The delta-opioid receptor: molecular pharmacology, signal transduction, and the determination of drug efficacy, *Pharmacol Rev.*, 51 (3), 503–32 (1999).

Raghavendra, R., Kaur, G., Kulkarni, S.K., Anti-depressant action of melatonin in chronic forced swimming-induced behavioral despair in mice, role of peripheral benzodiazepine receptor modulation, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 10 (6), 473-81 (2000).

Rainer, Q., Xia, L., Guilloux, J.P., Gabriel, C., Mocaër, E., Hen, R., Enhamre, E., Gardier, A.M., David, D.J., Beneficial behavioural and neurogenic effects of agomelatine in a model of depression/anxiety, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 15 (3), 321-35 (2012).

Raj, P.P., Taxonomy and classification of pain, In: *The handbook of chronic pain*, S. Kreidler, D. Beltrutti, A. Lamberto, D. Niv (Eds), Nova Science Publishers, Inc., Newyork, 41-56 (2007).

RxMediaPharma<sup>®</sup>, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2015

Sansone, R.A., Sansone, L.A., Agomelatine: A novel antidepressant, *Innov. Clin. Neurosci.*, 8 (11), 10-4 (2011).

Simon, E.J., Hiller, J.M., Opioid peptides and opioid receptors, In: *Basic Neurochemistry*, G.J. Siegel, B.W. Agranoff, R.W. Albers, P.B. Molinoff (Eds.), Raven Press Ltd, New York, 321–339 (1994).

Smeraldi, E., Delmonte, D., Agomelatine in depression, *Expert Opin Drug Saf.*, 12 (6), 873-80 (2013).

Soumier, A., Banasr, M., Lortet, S., Masméjean, F., Bernard, N., Kerkerian-Le-Goff, L., Gabriel, C., Millan, M.J., Mocaer, E., Daszuta, A., Mechanisms contributing to the phase-dependent regulation of neurogenesis by the novel antidepressant, agomelatine, in the adult rat hippocampus, *Neuropsychopharmacology.*, 34 (11), 2390-403 (2009).

Soyak, G., Melatoninin Krononosisesiyondaki Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, T.C. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye (2000).

Srinivasan, V., Cardinali, D.P., Srinivasan, U.S., Kaur, C., Brown, G.M., Spence, D.W., Hardeland, R., Pandi-Perumal, S.R., Therapeutic potential of melatonin and its analogs in Parkinson's disease: focus on sleep and neuroprotection, *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 4 (5), 297-317 (2011).


Stahl, S.M., Novel mechanism of antidepressant action: norepinephrine and dopamine disinhibition (NDDI) plus melatonergic agonism, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 10 (5), 575-8 (2007).

Stein, D.J., Ahokas, A., Albarran, C., Olivier, V., Allgulander, C., Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study, *J. Clin. Psychiatry*, 73 (7), 1002-8 (2012).

- Şahin, Ş., Kronik ağrı tedavisinde adjuvan ilaçlar, *Klinik Gelişim*, 20 (3), 159-169 (2007).
- Traue, H.C., Jerg-Bretzke, L., Pflingsten, M., Hrabal, V., Psychological factors in chronic pain, In: *Guide to pain management in low-resource settings*, A. Kopf, N. B. Patel (Eds.), IASP, Seattle, 19 (2011).
- Tuma, J., Strubbe, J.H., Mocaër, E., Koolhaas, J.M., Anxiolytic-like action of the antidepressant agomelatine (S20098) after a social defeat requires the integrity of the SCN, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 15 (5), 545-55 (2005).
- Uzbay, İ.T., Agomelatin: Genel Bilgiler, *Farmakolojisi ve Kullanım Güvenliği*, *Klinik Psikiyatri*, 15 (Ek 1), 9-19 (2012).
- Vimala, P.V., Bhutada, P.S., Patel, F.R., Therapeutic potential of agomelatine in epilepsy and epileptic complications, *Med Hypotheses.*, 82 (1), 105-10 (2014).
- Wiley, J.L., Dance, M.E., Balster, R.L., Preclinical evaluation of the reinforcing and discriminative stimulus effects of agomelatine (S-20098), a melatonin agonist, *Psychopharmacology (Berl.)*, 140 (4), 503-9 (1998).
- Wong, C.iH, Day, P., Yarmush, J., Wu, W., Zbuzek, U.K., Nifedipine induced analgesic after epidural injections in rats, *Anesth. Anal.*, 79 (2), 303-6 (1994).
- Woolfe, G., McDonald, A.D., The evaluation of analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 80, 300-7 (1944).
- Yılmaz, A., Ergin, S., Ağrı: Periferik ve santral sensitizasyon, *Romatizma*, 21, 105-10, (2006).
- Ying, S.W., Rusak, B., Delagrange, P., Mocaer, E., Renard, P., Guardiola-Lemaitre, B., Melatonin analogues as agonists and antagonists in the circadian system and other brain areas, *Eur. J. Pharmacol.*, 296 (1), 33-42 (1996).
- Yous, S., Andrieux, J., Howell, H.E., Morgan, P.J., Renard, P., Pfeiffer, B., Lesieur, D., Guardiola-Lemaitre, B., Novel naphthalenic ligands with high affinity for the melatonin receptor, *J. Med. Chem.*, 35 (8), 1484-6 (1992).
- Yücel, A., Akut ağrı nörofizyolojisi. Hasta kontrollü analjezi (PCA), *MER Matbaacılık& Yayıncılık*, İstanbul, 5-19 (1997).
- Yüzbaşıoğlu Bektaş, Y., Total Abdominal Histerektomi Olgularında Preemptif Lornoksikam Ve Rofekoksib'in Çift Kör Yolla Postoperatif Morfin Tüketimine Etkisinin Karşılaştırılması, *Uzmanlık Tezi*, T.C Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye (2005).

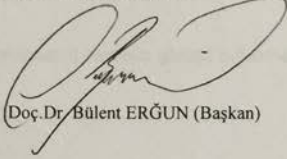
## EKLER

### EK 1. T.C. Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı

 T.C.  
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

**TOPLANTI TARİHİ** : 11.04.2014  
**TOPLANTI SAYISI** : 40  
**DOSYA KAYIT NUMARASI** : 14-02  
**KARAR NUMARASI** : 2014-02  
**ARAŞTIRMACILAR** : Doç.Dr. Özgür Devrim CAN Merve KASAP  
**HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI** : Swiss Albino 321

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim görevlilerinden Doç.Dr. Özgür Devrim CAN'ın araştırma yürütücüsü olduğu 14-02 kayıt numaralı ve 'Agomelatoninin antinosiseptif etkinliğinin deneysel akut ağrı modelleri ile araştırılması' konulu çalışma; Deneysel Hayvanları Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.

  
Doç.Dr. Bülent ERGÜN (Başkan)

Doç.Dr. Özgür Devrim CAN (Üye)  
(KATILMADI)

Prof.Dr. Hülya SIVAS (Üye)

Yard.Doç.Dr. Sinem ILGIN (Üye)

Vet.Hek.Erdem ERKUŞ (Üye)

Zuhal ERYILMAZ (Üye)  
(KATILMADI)

Adem MUSLUK (Üye)

Anadolu Üniversitesi, Yunus Emre Kampüsü, 26470 ESKİŞEHİR Tel:0.222.3350580/ 3788  
e-posta: hayvanevi@anadolu.edu.tr

**Ek 2. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu  
Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası**

