

**MILNASİPRANIN ANTİNOSESİPTİF  
AKTİVİTESİ**

**Gözde ÖZMAN**

Yüksek Lisans Tezi

**MİLNASİPRANIN ANTİNOSİSEPTİF AKTİVİTESİ**

**Gözde ÖZMAN**

Yüksek Lisans Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Anabilim Dalı

Eskişehir, Nisan 2007

**Tez Danışmanı : Yard. Doç. Dr. Rana ARSLAN**

## **JÜRİ ve ENSTİTÜ ONAYI**

Gözde ÖZMAN'ın Milnasipranın Antinosiseptif Aktivitesi başlıklı, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans tezi, 26/04/2007 tarihinde Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	<b>Adı-Soyadı</b>	<b>İmza</b>
<b>Üye (Tez Danışmanı)</b>	Yard. Doç. Dr. Rana ARSLAN Anadolu Üniversitesi	.....
<b>Üye</b>	Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK Anadolu Üniversitesi	.....
<b>Üye</b>	Prof. Dr. Kevser EROL Osmangazi Üniversitesi	.....

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

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü**

## ÖZGEÇMİŞ

### **Bireysel Bilgiler**

Adı ve soyadı : Gözde ÖZMAN  
Doğum tarihi ve yeri : 16/08/1982 Kütahya  
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti  
Medeni durumu : Bekar  
İletişim adresleri : Ev:  
Kızılcıklı Mahmut Pehlivan Cad.  
İlgaz Apt. No:21 Daire:19 Kat:5 Eskişehir  
İş:  
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Araştırma ve Uygulama Hastanesi  
Eczane (zemin kat) Eskişehir  
0 505 737 89 03  
gozman@mynet.com

**Eğitim Durumu** : Tunçbilek 60. yıl Işık İlköğretim Okulu (1988–1993)  
Tavşanlı Anadolu Lisesi (Ortaokul) (1993–1997)  
Kütahya Anadolu Öğretmen Lisesi (1997–2000)  
Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2000–2004)

Yabancı dil : İngilizce

**Mesleki Deneyim** : Eylül 2004'ten bu yana Osmangazi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Eğitim, Uygulama ve Araştırma  
Hastanesi Eczacısı

## ÖNSÖZ

Öncelikle yüksek lisansa başladığım ilk andan itibaren gerek ders aşamasında gerekse tez aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, geniş hoşgörü ve yardımlarıyla destek ve ilgilerini benden hiçbir zaman esirgemedi beni yönlendiren değerli danışman hocam Yard. Doç. Dr. Sayın Rana ARSLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans döneminde bana yardımcı olan Anadolu Üniversitesi Farmakoloji A.B.D. Başkanı Prof. Dr. Sayın Yusuf ÖZTÜRK'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında benden yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Sayın Kevser EROL'a teşekkür ederim.

Milnasipranın saf olarak elde edilmesi konusunda bana yardımcı olan Yard. Doç. Dr. Sayın Asiye MERİÇ'e teşekkür ederim.

Bu tezi hazırlama sürecinde beni daima destekleyen, benden yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme ve tüm yakınlarıma teşekkür ederim.

## MİLNASİPRANIN ANTİNOSİSEPTİF AKTİVİTESİ

### ÖZET

Ağrı, hastaların tıbbi yardım aramasına neden olan başlıca yakınmalardan biridir. Ağrılı hastalarda depresif semptomlara ve depresyonlu hastalarda da ağrıya çok sık rastlandığı epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca kronik ağrılı durumlarda çeşitli antidepresan ilaçlar narkotik analjezik ilaçların alternatifi olarak kullanılmaktadır.

Bu klinik gözlemler depresyon ile ağrı algısı arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Depresyon ve ağrı, ortak nörokimyasal mekanizmalar nedeniyle ilişkilendirilmektedir, çünkü her ikisinin de patojenezinde serotonerjik ve noradrenerjik nörotransmisyon bozukluğunun önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Antidepresanların ağrılı durumlardaki etkinliği kanıtlanmıştır. Bu yüzden klinikte antidepresanlar ağrının kontrolünde opiyatlar ve diğer analjezikler kadar yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Bu tez kapsamında Ixel® ismiyle bilinen ve major depresyon tedavisinde kullanılan milnasipranın antinosiseptif etkinliğinin olup olmadığı çeşitli deneysel çalışmalarla araştırılmıştır.

Intraperitoneal (i.p.) olarak uygulanan 10, 25, 50, 75 mg/kg dozlarındaki milnasipranın santral analjezik aktivitesini değerlendirmek amacıyla tail-clip, tail-immersion ve hot-plate testleri, periferik analjezik aktivitesini değerlendirmek amacıyla ise kıvrınma testi uygulanmıştır.

Farelerde yapılan bu deneylerin sonuçları antinosiseptif özelliği bilinen dipiron (100 mg/kg) ve morfin (5 mg/kg) ile karşılaştırılmıştır.

Bulgularımıza göre milnasipranın kontrol grubuyla karşılaştırıldığında doza bağımlı antinosiseptif aktivitesi görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** ağrı, antidepresan, milnasipran, depresyon

## **ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY of MILNACIPRAN**

### **ABSTRACT**

Pain is one of the most common complaints that leads patients to seek medical care. Epidemiological studies have shown that the depressive symptoms have been appeared at the patients having pain and also the depressive patients frequently complain about the pain syndrome. In addition, various antidepressant drugs have been used as an alternative to narcotic analgesic drugs in chronic painful conditions.

These clinical observations suggest a close linkage between depression and pain perception, since an important role in both pathogenesis has been attributed to disturbances of serotonergic and noradrenergic neurotransmission. Efficacies of antidepressants have been demonstrated. Therefore, they have been widely used in the clinical management of pain as well as opioids and other analgesics.

In the present thesis, it was investigated by using several analgesia tests whether milnacipran, which is known with the trade name Ixel<sup>®</sup> and used for the treatment of major depression, has antinociceptive efficacy on mice.

Tail-clip, tail-immersion and hot-plate tests were applied to evaluate the central analgesic activity and writhing response test was applied to evaluate peripheral analgesic activity using 10, 25, 50, 75 mg/kg intraperitoneal (i.p.) doses of milnacipran.

The analgesic effect of milnacipran was compared to that induced by dipyrone (100 mg/kg) and morphine (5 mg/kg) in these models on mice.

According to our findings, when compared to controls, milnacipran has a dose-dependent antinociceptive activity.

**Key Words:** pain, antidepressant, milnacipran, depression

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>SAYFA</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>i</b>
<b>ÖNSÖZ</b>	<b>ii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>v</b>
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>viii</b>
<b>SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>ix</b>
<b>GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>KAYNAK BİLGİSİ</b>	<b>3</b>
<b>ANTİDEPRESAN İLAÇLAR</b>	<b>3</b>
<b>Antidepresan İlaçların Klinik Kullanımları</b>	<b>4</b>
<b>Antidepresan İlaçların Sınıflandırılması</b>	<b>4</b>
<i>Birinci kuşak antidepresanlar</i>	<b>6</b>
<i>Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)</i>	<b>6</b>
<i>Trisiklik antidepresanlar (TSA)</i>	<b>7</b>
<i>İkinci kuşak antidepresanlar</i>	<b>8</b>
<i>Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI)</i>	<b>8</b>
<i>Üçüncü Kuşak Antidepresanlar</i>	<b>10</b>
<i>Serotonin noradrenalin geri-alım inhibitörleri (SNRI)</i>	<b>10</b>
<b>AĞRI</b>	<b>11</b>
<b>Ağrının Sınıflandırılması</b>	<b>11</b>
<b>ANTİDEPRESAN İLAÇLARIN ANALJEZİDE KULLANIMLARI</b>	<b>13</b>
<b>MİLNASİPRAN</b>	<b>17</b>
<b>Farmakolojik Özellikleri</b>	<b>17</b>
<i>Farmakodinamik özellikler</i>	<b>17</b>
<i>Farmakokinetik özellikler</i>	<b>17</b>
<b>Endikasyonları</b>	<b>18</b>



<b>Yan Etkileri</b>	<b>19</b>
<b>Kullanım Şekli ve Dozu</b>	<b>20</b>
<b>MİLNASİPRANIN ANTİNOSİSEPTİF AKTİVİTESİ</b>	<b>21</b>
<b>GEREÇLER</b>	<b>22</b>
<b>Hayvanlar</b>	<b>22</b>
<b>Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar</b>	<b>22</b>
<b>Kullanılan Cihazlar</b>	<b>22</b>
<b>YÖNTEMLER</b>	<b>23</b>
<b>Milnasipranın Saflaştırılması</b>	<b>23</b>
<b>Kullanılan Diğer Maddelerin Hazırlanması</b>	<b>23</b>
<b>Antinosiseptif Aktivitenin Deneysel Modellerde Ölçümü</b>	<b>23</b>
<i>Tail-clip testi</i>	<b>23</b>
<i>Tail-immersion testi</i>	<b>23</b>
<i>Hot-plate testi</i>	<b>24</b>
<i>Kıvrınma testi</i>	<b>24</b>
<b>Verilerin İstatistiksel Analizi</b>	<b>24</b>
<b>BULGULAR ve TARTIŞMA</b>	<b>25</b>
<b>SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>31</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>34</b>

## **ÇİZELGELER DİZİNİ**

<b>ÇİZELGE NO ve ADI</b>	<b>SAYFA</b>
<b>Çizelge 1</b> Antidepresanların Etki Mekanizmaları Dikkate Alınarak Gelişimsel Sıraya Göre Sınıflandırılması	5

## ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA
Şekil 1 Tail-Clip Deneyi Sonuçları	27
Şekil 2 Tail-Immersion Deneyi Sonuçları	28
Şekil 3 Hot-Plate Deneyi Sonuçları	29
Şekil 4 Kıvrınma Testi Sonuçları	30

## SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	: Serotonin
cm.	: Santimetre
dk.	: Dakika
IBS	: İrritabl barsak sendromu
i.c.v.	: İntraserebroventriküler
i.p.	: İntraperitoneal
i.t.	: İntratekal
i.v.	: İntravenöz
LTP	: Long-Term Potentiation=Uzun Süreli Güçlendirme
MAO	: Monoamin oksidaz
MAOI	: Monoamin oksidaz inhibitörü
NARI	: Noradrenalin geri-alım inhibitörü
NDRİ	: Noradrenalin ve dopamin geri-alım inhibitörü
NMDA	: N-metil D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NSAI	: Non-steroidal antiinflamatuar
NSSA	: Noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antagonist
sa.	: Saat
SARI	: Serotonin (5-HT <sub>2A</sub> ) antagonistleri ve serotonin geri-alım inhibitörü
SF	: Serum fizyolojik
sn.	: Saniye
SNRI	: Serotonin-noradrenalin geri-alım inhibitörü
SSRI	: Selektif serotonin geri-alım inhibitörü
TSA	: Trisiklik antidepresan

## **GİRİŞ ve AMAC**

Ağrı; vücudu tehdit eden, fizyolojik ve organizmayı çoğunlukla korumaya yönelik, nahış bir duygu ve çok boyutlu karmaşık bir fenomendir. Ayrıca ağrı, kişinin hayatını önemli derecede etkileyen tıbbi bir sorundur.

Günümüzde birçok antidepresan, ağrı (özellikle kronik ağrı) sendromlarında ya tek başlarına ya da opiyatlarla veya antiinflamatuvar ajanlarla beraber kullanılmaktadır (Ormazabal ve ark., 2001; Ripoll ve ark., 2006; Bannwarth, 2005). Plasebo kontrollü çalışmalarda antidepresanlar kronik ağrı olgularında plaseboya göre %80 daha anlamlı sonuç vermişlerdir (http-3).

Epidemiyolojik çalışmalar depresif hastalardaki ağrı semptomlarının ve ağrılı hastalardaki depresif semptomların sıkça rastlanan durumlar olduğunu göstermiştir (Jaracz ve Rybakowski, 2005). Bu gözlemler ruhsal durum ile ağrı kavramı arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Depresyon ve ağrının ortak nörokimyasal mekanizmalar nedeniyle ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Depresyon ve ağrı semptomlarının her ikisinin de patojenezinde serotonerjik ve noradrenerjik nörotransmisyon bozukluğunun oldukça önemli bir rolü vardır. Ayrıca, antidepresan ilaçların, hem depresyon hem de kronik ağrı tedavisinde etkili oluşu bu görüşü desteklemektedir (Kutsal, 2005; Jaracz ve Rybakowski, 2005; Stahl ve ark., 2005).

En eski antidepresan sınıflarından olan trisiklik antidepresanlar (TSA), bugün bilinen en iyi nöropatik ağrı tedavi seçeneklerindedir. Ayrıca migren ve gerilim tipi baş ağrılarında, fibromiyaljide, kanser ağrılarında diğer analjeziklerle ve başta romatoid artrit olmak üzere bazı romatizmal hastalıklarda antiromatizmal ilaçlarla kombine olarak kullanılmakta ve etkin sonuçlar alınmaktadır (Dalgıç ve Papak, 2003; İrdesel, 2005).

Klinik çalışmalara göre selektif serotonin re-uptake (geri-alım) inhibitörlerinin (SSRI) kronik ağrı sendromlarındaki etkinliği ise değişken ve tutarsızdır. Örneğin paroksetin diyabetik nöropatili hastalarda görülen ağrıya tamamen etkisiz bulunmasına rağmen fluoksetin romatoid artritli hastalarda görülen ağrıyı belirgin bir şekilde azaltmaktadır. Son zamanlarda SSRI'lar baş ağrısında (özellikle migrende) ve ağrı-depresyon birlikteliğinde kullanılmaya başlanmıştır (http-3; Lynch, 2001; Elbi-Mete ve ark., 2006).

Araştırmalar, analjezi konusunda hem noradrenalin hem de serotonin geri-alımını inhibe ederek hem serotonerjik hem de noradrenerjik sistemi etkileyen çift-etkili antidepresanların, tek serotonin ya da noradrenalin üzerinden etki eden antidepresanlardan daha etkili olduğunu göstermiştir (Elbi-Mete ve ark., 2006). Bu ajanların ağrının kontrolündeki etkinliklerinin serotonerjik ve noradrenerjik nöronlar arasındaki fonksiyonel etkileşime bağlı olabileceği bildirilmektedir (Yokogawa ve ark., 2002). Çift-etkili antidepresan grubundan serotonin-noradrenalin re-uptake (geri-alım) inhibitörü (SNRI) ajanları olan milnasipran, venlafaksin ve duloksetin depresyondan bağımsız olarak gelişen ya da depresyonla beraber gelen kronik ağrının giderilmesinde etkili görünmektedir (Briley, 2003; Stahl ve ark., 2005). Bu grup ajanların diyabetik nöropati ve fibromiyalji gibi somatik hastalıklardaki ağrı semptomlarının tedavisindeki

kullanımlarının da giderek arttığı belirtilmektedir (Jaracz ve Rybakowski, 2005; Stahl ve ark., 2005 ).

SNRI grubu bir antidepresan olan milnasipran; post-sinaptik reseptör aktivitesini etkilemeden, pre-sinaptik bölümde noradrenalin ve serotonin (5-HT) geri alımını inhibe eden, siklopropan türevi bir bileşiktir.

Bu tez kapsamında 'IXEL®' ismiyle piyasada bulunan ve major depresyon tedavisinde kullanılan milnasipranın antinosiseptif etkinliğinin olup olmadığı çeşitli deneysel çalışmalarla araştırılmıştır.

## KAYNAK BİLGİSİ

### ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

Depresyon sözcüğü; çökkün ve hüznü ruh hali, kendini kederli hissetme, işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Kelimenin kökeni olan “depress” sözcüğü latince “*depressus*”tan gelmektedir. Yazılı kaynaklarda 17. yüzyıldan beri bu sözcüğün kullanıldığına rastlanmaktaysa da, ruhsal bir rahatsızlığın tanımlanması için kullanımı geçen yüzyılın sonunda Kraepelin tarafından yapılmıştır. Depresif duygular (depresif duygu durumu, “mood”) sağlıklı insanlarda istenmeyen ya da hayal kırıklığına neden olan yaşamsal olaylar karşısında ortaya çıkan, sıkıntı, üzüntü ve keder içeren duygusal tepkiler olup, yaşamın normal bir parçası olarak kabul edilebilir. Ancak klinikte ruhsal bir rahatsızlık olarak kabul edilen “depresif bozukluk” duygusal bir tepkiden çok daha şiddetli ve kişinin yaşamını olumsuz olarak etkileyen, hatta onun tüm yaşamsal işlevlerini bozan, belirli belirti kümelerinden oluşan bir sendromdur. Temel özellikleri arasında kederli ve karamsar duygu durumu (disfori), kötümser düşünme, gelecek hakkında umutsuzluk, hayattan zevk alamama, enerji azlığı, psikomotor yavaşlama, iştah ve uyku düzensizlikleri gibi vejetatif belirtiler yer alır (Işık, 2003).

Monoamin hipotezine göre depresyon, beyindeki monoaminerjik sistemlerin (serotonin, noradrenalin ve/veya dopamin) hipofonksiyonuna bağlı olarak gelişen nörokimyasal bir hastalıktır. Bu hipotezi destekler şekilde bilinen tüm antidepresan ilaçlar monoaminerjik fonksiyonu güçlendirerek yani serotoninergik, noradrenergik ve/veya dopaminerjik nörotransmisyonu artırarak etkili olmaktadır. Deprese hastalarda serebrospinal sıvıda noradrenalin ve serotonin metabolitlerinin düşük düzeyde olması ve bu hastalarda monoaminlere alınan nöroendokrin yanıtın zayıflaması özellikle noradrenalin ve serotoninin antidepresan ilaçların etki mekanizmasında çok önemli rol oynadıklarını düşündürmüştür (Savcı, 2006; Uzbay, 2004).

Antidepresan ilaçlar, akut kullanımda nörotransmitterlerin sinaptik aralıktan hücre içine geri-alımını bloke ederek bu nörotransmitterlerin sinaptik aralıkta artışlarına neden olmakta uzun süreli kullanımda ise post-sinaptik reseptörlerin sayısı ve duyarlılıklarını azaltmaktadır. Ancak antidepresan etkiler sadece bu olaylara bağlanamaz. Bu ilaçların uzun süreli kullanımının aynı zamanda hücre içi iletim kademelerini etkileyip nöronal plastisiteyi (uyumu) sağlayarak tedavi edici rol oynadıkları düşünülmektedir (Işık, 2003).

Antidepresan ilaçların uygun kullanımı, hastaların en az % 60–70’inde klinik düzelme sağlar. Etkinin tam başlangıcı birkaç haftalık süreyi gerektirir. Antidepresanlar, genellikle benzer etkinliğe sahipken, güvenlik ve yan etki profilleri bakımından farklılık gösterirler. Yan etkilerin çoğunluğu ilaçların değişik nörotransmitter sistemleri üzerindeki etkilerine bağlıdır (http–6).

Kullanılan antidepresan ilaca karşı gelişebilecek yan etki riskini en aza indirmek amacıyla başlangıç dozu düşük tutulmalıdır. İdame tedavisi, hastalığın tekrarlamasını önlemek açısından yararlıdır. En az 6–9 aylık tedavi süresi ve bu dönemde terapötik dozun uygulanması önerilmektedir. Depresyon tedavisi sırasında hastaların bu ilaçları intihar amacıyla kullanma riski vardır. İntihar riskinin yüksek olduğu ve hastanın hastaneye yatırılmasının mümkün olmadığı

durumlarda; yüksek dozda alındığında diğerlerine göre güvenilirliği daha yüksek olan TSA dışındaki gruplar (özellikle SSRI'lar) tercih edilmelidir. Antidepresan idame tedavisinin ani kesilmesi relaps, kesilme belirtileri ve hipomaniyi de içeren sonuçlara yol açabilir. Bu sonuçlardan kaçınmak amacıyla çoğu ilacın dozunun kademeli olarak azaltılarak bırakılması gerekmektedir (http-6; Doğan, 2006; Duran, 1999).

### **Antidepresan İlaçların Klinik Kullanımları**

Toplumumuzda depresyon insidansının yüksek olması, depresyon ilaçlarının tedavide uzun süre kullanılması, bu ilaçlardan başka endikasyonlar için yararlanılması antidepresan ilaçların pazar paylarını çok fazla yükseltmiş ve onları en çok satılan ilaç grupları arasına yerleştirmiştir (Süzer, 2005). Antidepresan ilaçlar yalnız depresif bozuklukların tedavisinde değil, diğer psikiyatrik bozuklukların ve psikiyatri dışı durumların tedavisinde de kullanılmaktadırlar. Bu başlık altında antidepresan ilaçların kullanıldığı durumlar kontrollü klinik çalışmalar ve bu çalışmalardan elde edilen meta analizler göz önüne alınarak irdelenmiş ve bu ajanların;

- Duygu durumu bozukluklarında (major depresyon, anksiyeteli depresyon, psikotik depresyon, bipolar depresyon, atipik depresyon, çocukluk ve gençlik çağı depresyonları, distimi ve siklotimi)
- Anksiyete bozukluklarında (obsesif-kompulsif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, panik atak, travma sonrası stres bozukluğu, fobik bozukluklar)
- Yeme bozukluklarında (bulimia nervoza, anoreksia nervoza)
- Uyku bozukluklarında (insomnia, narkolepsi, katalepsi, karabasan, uyku apnesi, enürezis nokturna)
- Çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda
- Ağrı sendromlarında (nöropatik ağrı, baş ağrısı, fibromiyalji ve migren profilaksisi)
- Premenstrual disforik bozuklukta
- Kronik yorgunluk sendromunda
- Kleptomani, trikotillomani ve patolojik kumar oynama gibi alışkanlık sendromlarında
- Ayrıca enflamatuvar hastalıklarda, inme sonrasında görülen depresyonda, kanser hastalarında, bunamanın belirtilerini kontrol etmede, alkol içme davranışının kontrolünde ve şişmanlıkta da kullanılmakta olduğu bildirilmiştir (Doğan, 2006; http-6).

### **Antidepresan İlaçların Sınıflandırılması**

Günümüzde klinik kullanıma uygun çok sayıda antidepresan ilacın kimyasal yapısının çok geniş bir dağılım gösterdiği, buna karşılık sadece birkaç tane etki mekanizmasının üzerinde durulduğu göz önüne alınacak olursa, bu ilaçları etki mekanizmalarını dikkate alarak ve gelişimsel sıraya göre sınıflandırmak mantıklı olacaktır (**Çizelge 1**);



**Çizelge 1. Antidepresanların Etki Mekanizmaları Dikkate Alınarak Gelişimsel Sıraya Göre Sınıflandırılması**

<b>Sınıfı</b>	<b>Etki mekanizması</b>
<p><b><u>Birinci kuşak</u></b>  <i>Trisiklik antidepresanlar</i>            İmipramin            Amitriptilin            Klomipramin            Opipramol            Trimipramin (Türkiye’de preparatı yoktur)  <i>Monoaminoksidaz inhibitörleri (MAOI)</i>            Non-selektif (MAO-A ve B) irreversibl inhibitörler                Fenelzin (Türkiye’de preparatı yoktur)                Tranilsipromin (Türkiye’de preparatı yoktur)            Selektif (MAO-A) ve reversible inhibitörler                Pirlindol (Türkiye’de preparatı yoktur)                Toloksaton (Türkiye’de preparatı yoktur)                Moklobemid                Brofaromin (Türkiye’de preparatı yoktur)            Selektif (MAO-B) inhibitörleri                Selegilin (Türkiye’de preparatı yoktur)</p>	<p>Noradrenalin ve serotonin geri-alım inhibisyonu</p> <p>Non-selektif MAO enzim inhibisyonu</p> <p>MAO-A enzim inhibisyonu</p> <p>MAO-B enzim inhibisyonu</p>
<p><b><u>İkinci kuşak</u></b>  <i>Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI)</i>            Fluoksetin            Sertralin            Paroksetin            Fluvoksamin            Sitalopram            Essitalopram  <i>5-HT<sub>2A</sub> antagonistleri ve serotonin geri-alım inhibitörleri (SARI)</i>            Trazodon            Nefazodon (Türkiye’de preparatı yoktur)            Tianeptin</p>	<p>Serotonin geri-alım inhibisyonu</p> <p>5-HT<sub>2A</sub> reseptör antagonizması ve zayıf serotonin geri-alım inhibisyonu</p>
<p><b><u>Üçüncü kuşak</u></b>  <i>Serotonin ve noradrenalin geri-alım inhibitörleri (SNRI)</i>            Venlafaksin            Milnasipran            Duloksetin (Türkiye’de preparatı yoktur)  <i>Noradrenalin geri-alım inhibitörleri (NARI)</i>            Reboksetin            Maprotilin  <i>Noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antagonistler (NSSA)</i>            Mirtazapin            Mianserin  <i>Noradrenalin ve dopamin geri-alım inhibitörü (NDRI)</i>            Bupropion</p>	<p>Serotonin ve noradrenalin geri-alım inhibisyonu</p> <p>Noradrenalin geri-alım inhibisyonu</p> <p>α<sub>2</sub>-adrenerjik ve 5-HT<sub>2A</sub> reseptör antagonizması</p> <p>Noradrenalin/dopamin geri-alım inhibisyonu</p>

(Savcı, 2006; Üstünes, 2007; Örsel, 2004)

### ***Birinci kuşak antidepresanlar***

Bu grupta MAOI ve TSA'lar yer alır (Savcı, 2006; Frazer, 1997).

#### ***Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)***

İlk keşfedilen klinik etkili antidepresanlardır. 1950'lerin başlarında rastlantı sonucu tüberküloz tedavisinde kullanılan iproniyazidin tüberküloz hastalarında aynı anda birlikte bulunan depresyona iyi geldiğinin gözlenmesi üzerine keşfedilmişlerdir (Ger, 2004; Örsel, 2004).

MAOI; noradrenalin, serotonin ve dopaminin yıkımını engelleyerek onların salıverilen miktarını artırır ve böylece sinaptik etkilerini güçlendirirler. İki tip MAO enzimi vardır. Monoamin oksidaz-A (MAO-A) özellikle noradrenalin, serotonin ve tiramin metabolizmasından sorumludur ve depresyonla yakından ilişkilidir. Monoamin oksidaz-B (MAO-B) ise dopamin için daha selektiftir ve dopamin salıveren nöronlarda yer alır. MAO-A, antidepresan etkiden sorumludur. MAO-B ise daha çok yan etkilerden örneğin besin etkileşmelerinden sorumludur (Savcı, 2006; Özyalçın, 2004).

#### ***Geri dönüşümlü (reversibl) MAOI***

Seçici olarak MAO-A veya MAO-B izoenzimini geri dönüşümlü biçimde inhibe ederek etki gösterirler. Bunun sonucu noradrenalin, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin metabolizmaları yavaşladığından bu nörotransmitterlerin hücre dışındaki yoğunlukları ve bunun sonucu işlevlerinde artış meydana gelir (Işık, 2003).

#### ***Türkiye'de kullanılan geri dönüşümlü (reversibl) MAOI***

*Moklobemid (RIMA=Reversibl monoamin oksidaz inhibitörü)*: Seçici olarak MAO-A enzimini geri dönüşümlü biçimde inhibe ederek etki gösterir. Depresyon ve sosyal fobi esas endikasyon alanlarıdır. Bunların dışında panik atakta, daha seyrek olarak da obsesif-kompulsif bozukluğu olanlarda kullanılabilir. Son zamanlarda sigara yoksunluk belirtilerini düzeltmek amacıyla da kullanılabilceği ileri sürülmektedir (Işık, 2003).

#### ***Geri dönüşümsüz (irreversibl) MAOI***

Geri dönüşümsüz ve non-selektif bir şekilde MAO'ya bağlanarak nörotransmitterin yıkımını engellerler ya da yavaşlatırlar. Böylece serotonin, noradrenalin ve dopaminin hücre dışındaki yoğunluklarını ve dolayısıyla işlevlerini artırırlar (Işık, 2003).

Geri dönüşümsüz MAOI olan fenelzin ve amfetamine benzer etkisi olan tranilsipromin yurt dışında sık kullanılan MAOI'lere dendir. Geri dönüşümsüz MAOI'lerin Türkiye'de kullanılan preparatı yoktur ([http-6](http://6)).

MAOI'lerinin kullanımı son yıllarda panik atak, atipik depresyon, mikst anksiyete-depresyon tedavisinde ön plana çıkmaktadır. Ancak genel olarak MAOI'ler diğer gruplara göre daha az sıklıkla kullanılan antidepresan ajanlardandır. Kardiyovasküler yan etki riski taşımaktadırlar. Özellikle tiramin içeren belirli yiyecek ve içeceklerin tüketilmesinden sonra gelişebilecek hipertansif kriz önemli bir komplikasyondur ve diyetle tiramin kısıtlamasını gerekli kılar. Benzer şekilde gıda dışında sempatomimetik ilaçlar da (antiasım

ilaçları, anestezipler, amfetamin, kokain, SSRI, klomipramin gibi) aynı etkiyi yapar (Işık, 2003; http-6; Özyalçın, 2004; Savcı, 2006; Örsel, 2004).

### *Trisiklik antidepressanlar (TSA)*

İlk zamanlarda yapılan araştırmalar TSA'ların beyinde pre-sinaptik terminallerden salınan noradrenalin ve serotonin (çok az miktarda dopamin) geri-alımını inhibe ederek sinaptaki nörotransmitter miktarını artırma yetenekleri üzerine odaklanmıştı. Ancak sonradan bu ilaçların non-kompetitif N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olarak hareket ettiği ve iyon kanallarını bloke ettiği de anlaşıldı (İrdesel, 2005; http-6; Özyalçın, 2005; Örsel, 2004). Ayrıca bu ajanlar kolinerjik, histaminerjik ve  $\alpha_1$ - $\alpha_2$  adrenerjik reseptörleri de içeren birçok reseptörü kuvvetle bloke etmektedirler. Bu yüzden çok sayıda istenmeyen yan etkileri vardır (Işık, 2003; Pacher ve ark., 2001; Süzer, 2005; Özyalçın, 2005).

Klinikte etkinliği kanıtlanmış olan TSA'lar, major depresyon ve panik atağın tedavisinde 1950'li yıllardan bu yana yaygın olarak kullanılmaktadır. Uygulanır uygulanmaz nörotransmitter geri-alınmasını bloke ederler, anksiyolitik etki gösterirler ancak antidepressan etki en az 2-4 haftada ortaya çıkar. TSA'ların ciddi derecede yan etkileri olmasına rağmen, hem serotonin hem de noradrenalin geri-alımına olan inhibitör etkilerinden dolayı özellikle şiddetli depresyonda etkili ajanlar olduğu düşünülmektedir (Van Amerongen ve ark., 2002; Möller ve Volz, 1996; Süzer, 2005).

TSA'ların muskarinik (özellikle  $M_1$ ) ve adrenerjik (özellikle  $\alpha_1$ ) reseptörler, histamin (özellikle  $H_1$ ) reseptörleri ve kardiyak  $Na^+$  ve  $Ca^{++}$  kanalları üzerinden antikolinerjik, antihistaminerjik ve kardiyotoksik yan etkileri bulunmaktadır (Pacher ve ark., 2001; Sugawara ve ark., 2006; Bannwarth, 2005).

TSA'lar muskarinik reseptör blokajıyla ağız kuruluğu, geceleri sıcak basmayla birlikte izlenen terleme, kabızlık, görme bulanıklığı, dar açılı glokomda oküler kriz gibi otonom sinir sistemi ile ilgili (antikolinerjik) yan etkilere sebep olabilirler. Histamin ( $H_1$ ) reseptörlerini etkileyerek aşırı uykuya (amitriptilin gibi sedatif etkililerde) sebep olabildikleri gibi bazılarının kullanımında ise santral sinir sistemi stimülasyonuna bağlı uykusuzluk (imipramin gibi dezinhibitör etkililerde) ya da korkulu rüyalar izlenebilir. Yine  $H_1$  reseptör blokajıyla karbonhidrat tüketiminde artış ve kilo alımı görülebilir.  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptör blokajı sonucu meydana gelen ortostatik hipotansiyon TSA'ların en önemli kesilme sebeplerindedir. Bu yan etkiye yaşlılar daha duyarlıdır. Taşikardi ise gençlerde daha belirgindir. İskemik kalp hastalığı olanlarda uzun süreli TSA kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca bu ajanların çok yüksek dozları öldürücü olabileceğinden intihar girişiminde bulunabileceği düşünülen hastalarda kullanımı güvenli değildir (Doğan, 2006; Işık, 2003; http-6; Özyalçın, 2004; Örsel, 2004; Duran, 1999).

Yaşlılarda görülen depresyonun TSA'lara yanıt oranı daha genç hastalara göre oldukça düşük bulunmuştur. Ayrıca yaşlılar antikolinerjik yan etkilere ve ortostatik hipotansiyona daha duyarlı olduklarından bu hastalarda TSA'lar kullanılacaksa bedensel hastalıkların gözden geçirilmesine, sık kontrollerle yan etkilerin gözlenmesine ve toleransın değerlendirilmesi amacıyla dozun yavaş yavaş yükseltilecek şekilde ayarlanmasına dikkat edilmelidir. Çocuk ve gençlerdeki depresyon tedavisinde ise TSA'ların plaseboya üstünlüğü gösterilemediğinden

çocuklarda görülen dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda ve enürezis nokturna dışında bu ajanların kullanılmaması önerilmektedir (Doğan, 2006; Örsel, 2004; Duran, 1999).

#### *Türkiye'de kullanılan trisiklik antidepresanlar*

*İmipramin:* İmipraminle yapılan tüm çalışmalarda plasebodan daha etkili sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Sedatif etkisi diğer trisikliklere göre daha düşük, antikolinerjik ve hipotansif etkisi fazladır. Altı yaşından büyük çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda ve enuresis nokturna (mesane sfinkterini kastediği için) tedavisinde yararlı olduğu belirtilmektedir (Duran, 1999; Doğan, 2006; Özyalçın, 2004; ).

*Amitriptilin:* Anksiyolitik ve antikolinerjik etkileri fazladır. Güçlü sedatif oluşu zor uyuyan hastalarda arzu edilen bir etkidir. Major metaboliti nortriptilindir. Antikolinerjik etkinlik en fazla bu ajanda görülmektedir (http-6; İrdesel, 2005; Özyalçın, 2005).

*Klomipramin:* Güçlü bir serotonin geri-alım inhibitörüdür. Depresyonda, obsesif-kompulsif bozukluklarda ve panik atakta en etkili ilaçlardandır. Fobik durumlarda ve narkolepsi-katalepsiye kullanılmaktadır (http-6; Özyalçın, 2004; Duran, 1999).

*Opipramol:* Hafif ve orta dereceli depresyonlarda ve uykusuzlukta kullanılmaktadır ancak antidepresan etkisi göreceli olarak düşüktür (http-6; Özyalçın, 2004).

#### ***İkinci kuşak antidepresanlar***

Bu gruptaki ilaçlar birinci kuşak klasik antidepresanlara göre daha selektif etkilidirler ve bu ajanların yan etki riskleri daha düşüktür (Savcı, 2006).

#### *Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI)*

SSRI'lar, sinaptik aralıktan serotonin geri-alımını bloke ederek, seçici olarak serotonerjik iletimi artırmakta ve post-sinaptik reseptörlerin sayı ve duyarlılığında azalmaya yol açmaktadırlar (http-6; Savcı, 2006). 1989 yılından sonra bu grup ajanlar depresyonda, panik atak ve diğer anksiyete bozukluklarında, bulimia nervozada ve daha birçok psikiyatrik hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Son zamanlarda da oldukça sık kullanılan ilaç grubudur (http-6; Duran, 1999).

SSRI'ların tek nörotransmittere karşı seçicilik göstermesi bu ajanları TSA'lara oranla daha az etkili kılmaktadır (Lopez-Ibor ve ark., 1996; Van Amerongen ve ark., 2002). Ancak SSRI'ların adrenerjik, histaminerjik, muskarinik reseptörleri tutma eğilimi hiç olmadığından ya da çok düşük olduğundan bu reseptörlerin blokajına bağlı yan etkiler TSA'ların yan etkilerine kıyasla daha azdır ve bu ajanların tolerabiliteleri yine TSA'lara oranla daha yüksektir (Özyalçın, 2004; Bannwarth, 2005; Van Amerongen ve ark., 2002; http-6). En sık görülen yan etkilerin ise bulantı gibi gastrointestinal sorunlar, anksiyete, uykusuzluk, baş ağrısı ve gecikmiş orgazm, erektil disfonksiyon veya libidoda azalma v.b. seksüel fonksiyon bozuklukları gibi tehlikeli olmaktan çok sıkıntı verici yan etkiler olduğu belirtilmektedir (Özyalçın, 2004; http-1; Van Amerongen ve ark., 2002). Ayrıca SSRI'lar dışındaki antidepresanlar iştahı artırarak kilo almaya neden

olabilirlerken SSRI'lar (özellikle fluoksetin) iştahı sadece azaltıcı yönde etkilemektedirler (Özyalçın, 2004; Hariri ve Ceylan, 2003).

SSRI'lar oldukça güvenilir ilaçlardır. Geniş güvenlik indeksi yüzünden TSA'lardan farklıdır. Hastalar günlük dozun on katına eşit miktarların akut alımından sonra bile hayatta kalmaktadırlar. Bu sebepten önemli intihar riski olabilen hastalarda SSRI'lar tercih edilmelidir (Duran, 1999; Doğan, 2006).

SSRI'ların -özellikle yarılanma ömürleri kısa olan sertralin, paroksetin ve fluvoksaminin- ani bırakılmasında tremor, vertigo, ataksi, bulantı, kusma, uykusuzluk, ajitasyon, anksiyete gibi kesilme belirtileri görülebilir. Bu nedenle bu ilaçlar haftada 10 mg olmak üzere azaltılarak kesilmelidir (http-6; Duran, 1999).

#### *Türkiye'de kullanılan SSRI grubu ajanlar*

SSRI grubu ajanlar, antidepresan etkinlikleri açısından birbirinden çok farklı olmamakla birlikte yan etki profilleri ve farmakokinetik özellikleri bakımından bazı farklılıklar gösterirler (http-6).

*Fluoksetin:* Depresyonda olduğu kadar obsesif-kompulsif bozuklukta ve bulimia nervozada da etkili bir ajandır. Serotonin geri-alımını güçlü bir şekilde engeller. Etkisi hızlı başlamaktadır (Hariri ve Ceylan, 2003; http-6). Fluoksetin ile TSA kombinasyonu dirençli depresyonun tedavisinde yararlı bulunmuştur. Ancak fluoksetin TSA'ların kan düzeylerini artırdığı için bu kombinasyon deneneceğinde TSA zehirlenmesini engellemek amacıyla TSA dozunun düşük tutulmasına dikkat edilmelidir (Doğan, 2006; Duran, 1999).

*Sertralin:* Serotonin geri-alımının oldukça selektif ve potent bir inhibitörüdür. Sertralinin en sık yan etkisi mide ağrısı, diyare ve bulantıyı kapsayan gastrointestinal şikayetlerdir. Sertralin alan hastalarda akatizi ve distoninin vaka raporları bulunmaktadır (http-6; Duran, 1999).

*Fluvoksamin:* Obsesif-kompulsif bozuklukta etkinliği ilk olarak tanımlanmış ve en etkin olarak kabul edilmiş bir ajandır. Stimulan ya da sedatif etkilerinin olmaması, antikolinergik yan etki göstermemesi ve kardiyotoksik özelliğinin olmaması gibi avantajları vardır (Duran, 1999; Hariri ve Ceylan, 2003).

*Paroksetin:* Klinik gözleme dayalı çalışmalarda paroksetinin dirençli depresyon olgularında diğer SSRI'lara göre daha etkin olduğu ileri sürülmektedir. Sedasyon yapmadığı gibi akşam yatmadan önce alınması uyku bozukluklarına (dalma güçlüğü, erken ve sık uyanma gibi) neden olabilmektedir (Hariri ve Ceylan, 2003).

*Sitalopram:* Seçiciliği en fazla olan SSRI olarak kabul edilmektedir. Panik atakta ve ağrılı durumlarda etkili olduğu ayrıca alkol bağımlılığında uzun süreli kullanımı sonucu alkol isteğini ve tüketimini önemli düzeyde azalttığı bildirilmektedir (Hariri ve Ceylan, 2003).

*Essitalopram:* Major depresif durumlar, agorafobili veya agorafobisiz panik atak, sosyal anksiyete bozukluğu ve genelleşmiş anksiyete bozukluğu tedavilerinde endikedir (http-6).

### ***Üçüncü kuşak antidepresanlar***

Bu grupta yer alan ilaçlar, birinci ve ikinci kuşak antidepresanların terapötik etkilerinin geç dönemde ortaya çıkması, yan etki profillerinin yüksek olması gibi sakıncaları ortadan kaldırmaya yönelik olarak geliştirilmişlerdir (Savcı, 2006).

#### ***Serotonin-noradrenalin geri-alım inhibitörleri (SNRI)***

Hem serotonin hem de noradrenalinin geri-alımını engelleyip sinaptik aralıkta bu nörotransmitterlerin artmasına yol açarak etki etmektedirler. Bu grup ajanların maksimal antidepresan etkinliğinin her iki monoamin sistemine de etkili olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (Lopez-Ibor ve ark., 1996; Van Amerongen ve ark., 2002). SNRI'lar major depresif bozukluktaki semptomların düzeltilmesinde seçici olarak serotonerjik nörotransmisyonu artıran SSRI'lara oranla daha etkilidir ve onlar gibi oldukça iyi tolere edilebilmektedir (Papakostas ve Fava, 2006; Takahashi ve ark., 2005; Rudolph, 2002; Sugawara ve ark., 2006; Toyofuku, 2003). TSA grubu antidepresanlara benzer şekilde hem serotonerjik hem de noradrenerjik nörotransmisyonu artıran SNRI'ların TSA'lara göre avantajı ise adrenerjik, muskarinik, histaminerjik reseptörlerle etkileşime girmedikleri için uyku hali, kabızlık, kilo alımı ve kardiyotoksikite gibi yan etkilere yol açmamalarıdır (Van Amerongen ve ark., 2002; Örsel, 2004).

SNRI grubu ajanların birbirinden farkı; serotonin ve noradrenalin geri-alımını farklı seçicilikle bloke etmeleridir. Milnasipran her iki nörotransmitterin geri-alımını hemen hemen eşit olarak bloke ederken, duloksetinin serotonin için seçiciliği 10 kat, venlafaksin ise 30 kat daha fazladır (Stahl ve ark., 2005; Savcı, 2006; http-2).

#### ***Türkiye'de kullanılan SNRI grubu ajanlar***

***Venlafaksin:*** Esas etki yolu seçici olarak serotonin ve noradrenalin geri-alım inhibisyonudur ancak doza bağlı olarak düşük düzeyde dopamin geri-alım inhibisyonu da yapmaktadır. Bu üç etkinin bir ilaçta olması özelliği venlafaksine TSA'lara benzer bir monoaminerjik etki göstermesinin yanı sıra yan etkiler bakımından TSA'lardan daha güvenli olma avantajını sağlamıştır (Işık, 2003; Özyalçın, 2005). Fenetilamin türevi bisiklik bir antidepresan olan venlafaksin yapısal olarak hem opioid agonisti hem de monoaminerjik aktiviteli analjezik olan tramadola benzemektedir (Lynch, 2001; Köroğlu, 1996; Duran, 1999). Venlafaksin kullanımına bağlı en sık görülen yan etkiler bulantı, anoreksiya, sedasyon ve sersemlik hissidir (http-6; Köroğlu, 1996).

***Milnasipran:*** Bu grubun bir diğer üyesidir.

## AĞRI

Latince *poena* (ceza, intikam, işkence) sözcüğüyle bağlantısı olan **ağrı** (pain), “hastalık, bedensel yaralanma veya organik bozukluğa bağlı rahatsızlık verici bir duygu” olarak tanımlanır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (International Association for the Study of Pain=IASP) ise ağrıyı vücudun herhangi bir yerinde başlayan, doku harabiyetine bağlı olan yada olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle ilişkili, sensoryal, emosyonel ve hoş olmayan bir duygu olarak tarif etmiştir (Kutsal, 2005; Aydın, 2002, Melek ve ark., 2005).

Bazı dokularda ağrılı uyaranlara yanıt veren sinir uçları yani nosiseptörler vardır. Doku harabiyetine bağlı olarak ortaya çıkan ağrı, nosiseptörlerin hasara uğramış enflamasyonlu bölgede lokal olarak salınan medyatörler tarafından uyarılması ile algılanır. Zararlı uyarının bu şekilde nosiseptör ile alınıp sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarla entegrasyonu sonucu bu zararlı durumun algılanması; buna karşı gereken fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesi olayına nosisepsiyon denir. Nosisepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütünüdür. Ağrı ise nosisepsiyonun içinde bir algılama şeklidir. Tüm nosiseptör uyarılar ağrı oluşturur fakat tüm ağrılar nosisepsiyondan kaynaklanmaz (Aydın, 2002; http-4; http-5; Üstünes, 2003).

Ağrı, çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. En sık kullanılanlardan bir tanesi başlama süresi, mekanizması ve kaynaklandığı bölge dikkate alınarak yapılan sınıflandırmadır (Aydın, 2002).

### **Ağrının Sınıflandırılması**

#### ***Ağrının başlama süresine göre***

***Akut ağrı:*** Daima nosiseptif nitelikte olan, doku hasarıyla ani bir şekilde başlayıp yara iyileşmesi sürecinde azalarak kaybolan ve genellikle 6 aydan kısa süren ağrı tablosudur. Nedenleri arasında travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve enflamasyon sayılabilir. Postoperatif ağrı, miyokard infarktüsü en iyi akut ağrı örnekleridir. Akut ağrı, üzerinden yaklaşık olarak 6 ay süre geçtiğinde kronik ağrı özellikleri gösterir (Aydın, 2002).

***Kronik ağrı:*** Doku hasarından sonra oluşan, nedeni olan hastalığın ya da hasarın iyileşme sürecinin aşılmasına karşın hala devam eden ağrıdır. Hasta tarafından ağrının yeri, karakteri ve zamanı ile ilgili belirgin bir bilgi almak oldukça güçtür. Çoğu kez nosiseptif nitelikte olan kronik ağrılı hastalarda psikolojik durumun olumsuz yönde önemli ölçüde etkilendiği bilinmektedir (Aydın, 2002; Altındağ ve ark., 2006).

#### ***Mekanizmalarına göre***

***Nosiseptif ağrı:*** Fizyopatolojik olayların deri, kas, bağ dokusu ve iç organlardaki ağrı algılayıcıları olan nosiseptörleri uyarmaları sonucunda ortaya çıkan ağrıdır. Hasarlı doku ve çevre dokuda ağrı ve duyarlılık hissi ortaya çıkar. Ağrı, iyileşme süreci ile birlikte zamanla azalarak kaybolur. Nosiseptif ağrılar, opioid ilaçlara ve periferik sinirleri denerve eden girişimlere iyi yanıt verirler (Melek ve ark., 2005).

***Nöropatik ağrı:*** Non-nosiseptif ağrı tipi için en yaygın olan, kronik bir ağrı çeşitidir. Nosiseptif ağrıdan en belirgin farkı, sürekli bir nosiseptif uyarının

bulunmamasıdır. Nöropatik ağrı periferik veya santral sinir sisteminin primer lezyonu veya disfonksiyonu sonucu oluşan ağrı olarak tanımlanır. Post-herpetik nevralji, diyabetik, üremik ve AIDS ile ilişkili periferik nöropatiler nöropatik ağrı olarak tanımlanmıştır. Bu ağrıların tedavisinde opioidlerden yeterince yararlanılamamaktadır. Tedavide daima antidepresan, anksiyolitik vb. adjuvan ilaçlar kullanılmalıdır (Aydın, 2002, Melek ve ark., 2005).

*Deafferantasyon ağrısı:* Periferik ve santral sinir sistemi yaralanmaları sonucunda somatosensoryal uyaran iletiminin merkezi sinir sistemine gidişinin kesilmesi ile ortaya çıkar. Talamik ağrılar ve fantom ağrıları örnektir (Melek ve ark., 2005; Aydın, 2002).

*Reaktif ağrı:* Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu tip ağrılara miyofasyal ağrılar örnek gösterilebilir (Melek ve ark., 2005; Aydın, 2002).

*Psikojenik ağrı:* Bu tip ağrı, ya ağrıyı açıklayabilecek organik bir neden olmaksızın ortaya çıkan somatik şikayetler şeklinde (somatoform bozukluk) veya varolan organik lezyona göre şiddet ve süre bakımından orantısız derecede abartılmış bir ağrı şeklinde görülmektedir. Anksiyete ve depresyon gibi psikolojik veya psikososyal sorunların arttığı durumlarda, ağrı olarak tanımlanan somatizasyon ve hipokondriazis gibi durumlardır. (Kayaalp, 2005; Melek ve ark., 2005; Aydın, 2002).

#### ***Kaynaklandığı bölgeye göre***

*Somatik ağrı:* Somatik sinirlerden kaynaklanan, ani ve keskin başlayan, iyi lokalize edilen, tanısı kolay olan ağrılardır (Aydın, 2002).

*Viseral ağrı:* Kimyasal iritanlar, organların ani gerilmesi, aşırı kasılmalar ve kan akımının azalması visceral ağrı nedenleri arasında sayılabilir. Visceral ağrı yavaş başlar, künt ve sızlayıcıdır. Kolik veya kramp tarzındadır. Başka bölgelerde yansıyan ağrı tarzında da ortaya çıkabilir (Aydın, 2002).

*Sempatik ağrı:* Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkan ağrılardır. Damar kökenli ağrılar, kompleks rejyonel ağrı sendromu (CRPS) ve kozaljiler bu tip ağrıya örnektir (Aydın, 2002).

*Periferik ağrı:* Kaslar, tendonlar veya bizzat periferik sinirlerin kendinden köken alabilir (Aydın, 2002).

Ağrının önlenmesinde, analjezik olarak adlandırılan doğal ve sentetik pek çok ilaç kullanılmaktadır. Etki mekanizması açısından bakıldığında analjezi amaçlı kullanılan ilaçların bir kısmının periferik ağrı duyumsama mekanizmalarını baskıladığı, bir kısmının ise santral sinir sisteminde ağrı algılanmasını önlediği bilinmektedir (Önder, 1995).



## ANTİDEPRESAN İLAÇLARIN ANALJEZİDE KULLANIMLARI

Depresyon ile ağrı arasındaki iki yönlü bir ilişki bulunduğu belirtilmektedir. Kronik ağrı depresyona yol açabilmekte ve depresif hastalar ağrı yakınması ile sıkça karşımıza çıkabilmektedir (Elbi-Mete ve ark., 2006; Kutsal, 2005; Jaracz ve Rybakowski, 2005; Toyofuku, 2003; http-3). Bazı çalışmalara göre ağrı, depresyonun şiddeti ile ilişkili bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda ise ağrılı hastalarda görülebilecek depresyonu ağrının şiddeti ve süresi belirlemektedir (Altındağ ve ark., 2006; Kutsal, 2005; Özyalçın, 2004).

Hastanın gücünü ve etkinliğini yitirdiği kronik ağrı çoğu kez hastanın içe kapanmasına ve depresyona girmesine yol açmaktadır. Kronik ağrı çeken hastalarda depresyon bulgularının ortaya çıkması; ağrıya toleransı azaltmakta, kişiyi daha duyarlı hale getirmekte ve ağrıların daha da şiddetli hissedilmesine sebep olmaktadır. Depresyon ve ağrı birlikteliği kişiyi böyle bir kısır döngü içine sokmaktadır (Altındağ ve ark., 2006; Kutsal, 2005).

Depresyon ve ağrı, ortak nörokimyasal mekanizmalar nedeniyle ilişkilendirilmektedir çünkü, her ikisinin de patojenezinde serotonerjik ve noradrenerjik nörotransmisyon bozukluğunun rolü olduğu düşünülmektedir (Jaracz ve Rybakowski, 2005; Kutsal, 2005; Rojas-Corrales ve ark., 2003; Özyalçın, 2004; Stahl ve ark., 2005). Ağrı ve depresyonun noradrenerjik ve serotonerjik nöronlardan salınan nörokimyasalların miktarındaki azalma sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (Toyofuku, 2003). Ayrıca, antidepresan ilaçların kronik ağrıda da etkili oluşu depresyon ve ağrının ortak mekanizmalara sahip olduğu görüşünü desteklemektedir (Jaracz ve Rybakowski, 2005; Kutsal, 2005; Stahl ve ark., 2005; Rojas-Corrales ve ark., 2003).

Antidepresanlar, çeşitli farmakolojik etkileri olan kompleks ajanlardır. Bu çeşitlilik bu ajanların hem santral bölümde depresif semptomların tedavisini hem de santral (spinal, supraspinal) ve periferik bölümlerde analjezi oluşumunu sağlamalarından dolayıdır. İlk bulgular antidepresanların santral (spinal ve supraspinal) etkileri üzerineydi ancak sonrasında yapılan çalışmalar antidepresanların periferik analjezik etkilerini de kanıtlamıştır (Goucke, 2003; Sawynok ve ark., 2001).

Bazı yayınlarda antidepresanların standart analjeziklerin ve non-steroidal antiinflamatuvar (NSAI) ilaçların yerine kullanılmaması gerektiği ancak bel ağrısı ve fibromiyalji gibi psikolojik sorunları da beraberinde getiren hastalıkların tedavisinde ve yardımcı ajan olarak da sadece osteoartrit ve kronik enflamatuvar eklem hastalığının tedavisinde kullanılmasının doğru olduğu belirtilmektedir (Bannwarth, 2005; Watson, 1994; Kito ve ark., 2005; Littlejohn ve Guymer, 2006). Ancak antidepresanların, kronik ağrılı hastalarda profilaktik ve özellikle terapötik kullanım için etkili ve güvenli ilaçlar olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (Dalgıç ve Papak, 2003; Lynch, 2001). Günümüzde de birçok antidepresan ağrı sendromlarında (migren, post-herpetik nöralji, periferik nöropati) ya tek başlarına ya da opioid veya antiinflamatuvar ajanlarla beraber onların etkinliklerini artırmak amacıyla kullanılmaktadır (Ormazabal ve ark., 2001; Bannwarth, 2005; McQuay ve ark., 1996).

Antidepresanların antinöroseptif etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu ajanların direk olarak endojen opioid sistemin

aktivasyonu ya da serotonerjik/noradrenerjik yollar üzerinden analjezik etkinin güçlendirilmesi yoluyla veya her iki sistemin etkileşimi sonucu ağrının kontrolünü sağlayabildikleri düşünülmektedir (Ripoll ve ark., 2006). Tüm antidepresan sınıflarının ağrı kontrolündeki etkilerinin santral monoaminlerle alakalı olduğu belirtilmektedir (Bannwarth, 2005). Geri-alımının inhibisyonuna bağlı olarak sinaptik aralıkta artan monoamin düzeyinin ağrı eşliğinde değişikliklere sebep olabileceği ve böylece antinosisepsiyonun indüklenebileceği belirtilmektedir. Ayrıca monoamin geri-alım inhibitörlerinin akut ağrıdan çok kronik ağrının tedavisinde etkili olduğu da bildirilmektedir (Ripoll ve ark., 2006; Duman ve ark., 2004; Lynch, 2001).

Antidepresanların analjezik etkileri antidepresan etkilerinden bağımsızdır. Bu ilaçlar ağrı kontrolünde antidepresan etkilerinden daha kısa sürede etki ederler ve antidepresif etkiyi sağlamak için gerekli kan konsantrasyonundan daha düşük miktarı analjeziyi sağlamak için yeterlidir. Ayrıca antidepresanlarla hem normal hem de psikişik sorunu olan hastalarda ağrı tedavisi sağlanabilmektedir (Özyalçın, 2004; Bannwarth, 2005; Ormazabal ve ark., 2001; [http-3](#)).

İlk kez 1960'lı yıllarda trisiklik antidepresan ilaçlardan bazılarının (klomipramin ve amitriptilin gibi) analjezik etkinlik gösterdikleri bulunmuştur (Özyalçın, 2004). Serotonin ve noradrenalin geri-alımını inhibe etme özelliğine sahip TSA'ların temel endikasyonları depresyon tedavisi olsa da bu grup ajanların ağrı algısına olan etkisi hem insanlarda hem de hayvan modellerinde yapılan deneylerle açıklanmıştır. Bu grup ajanların kemirgenlere akut uygulanmasının antinosisepsiyonu indüklediği gösterilmiştir (Öztürk ve ark., 2006; Lynch, 2001; Smith, 1998; Fine ve ark., 2004). TSA'larla ilgili meta-analizlerde bu grup ajanların özellikle nöropatik ağrı (diyabetik nöropati, post-herpetik nöralji), fibromiyalji, irritabl barsak sendromu (IBS) ve tıbbi olarak açıklanamayan ağrının tedavisinde etkili olduğu bulunmuş ve yaygın olarak kullanılmakta olduğu görülmüştür (Elbi-Mete ve ark., 2006; Dalgıç ve Papak, 2003; Korzeniewska-Rybicka ve Plaznik, 1998; Littlejohn ve Guymer, 2006; İrdesel, 2005; Stahl ve ark., 2005). Ayrıca migren ve gerilim tipi baş ağrısında, kanser ağrısında diğer analjeziklerle ve başta romatoid artrit olmak üzere bazı romatizmal hastalıklarda antiromatizmal ilaçlarla kombine olarak kullanılmakta ve etkin sonuçlar alınmaktadır (Dalgıç ve Papak, 2003; [http-3](#)). TSA'ların avantajları; ağrı üzerinde hepsinin etkinliğinin kanıtlanmış olması ve ucuz oluşlarıdır. Dezavantajları ise; ciddi boyuttaki yan etkilerinin kullanımı kısıtlamasıdır (Elbi-Mete ve ark., 2006).

Klinik çalışmalara göre; SSRI grubu ajanların kronik ağrı sendromlarındaki etkinliği ise değişken ve tutarsızdır. İlk başlarda klinisyenler, yan etkileri bakımından oldukça güvenli ajanlar olan SSRI'ların ağrı kontrolünde önemli bir seçenek olabileceği umudunu taşımaktaydılar. Ancak bu grup ilaçların ağrı kontrolünde kullanımı ile ilgili araştırmalar hayal kırıklığı yaratmış, bu konuda birbiriyle çelişen araştırma sonuçları ortaya atılmıştır (Özyalçın, 2005). Hayvan modelleriyle yapılan çalışma sonuçlarına göre SSRI'ların akut ağrıya zayıf antinosiseptif etkinlik gösterdiği bildirilmiştir ([http-3](#)). Fluvoksaminde (i.p., i.t., i.c.v.) naloksonla ortadan kalkmayan, doza bağımlı belirgin antinosiseptif etki gözlenmiştir. Paroksetin (i.p.) uygulandığında ise nalokson ile ortadan kaldırılabılır, belirgin bir antinosiseptif etki gözlenmiştir. Bu bulgu paroksetinin opioid sistemle bağlantılı olduğunu göstermektedir (Duman ve ark., 2004;

Schreiber ve Pick, 2005; Schreiber ve ark., 1996). Sertralinin tek doz (i.p.) enjeksiyonu hot-plate testi sonuçlarına göre morfinin analjezik etkisini artırmıştır. Sertralinin 14 günlük uygulaması ise yine hot-plate testi sonuçlarına göre morfinin analjezik etkisini azaltmıştır (Pakulska, 2004; Schreiber ve Pick, 2005). Sitalopramın ise i.p. enjeksiyonu etkisiz görülmüştür (Bomholt ve ark., 2005; Schreiber ve Pick, 2005). Diğer bir çalışmada fluvoksamin, fluoksetin ve sitalopramın opioid mekanizmalardan bağımsız zayıf antinosiseptif etkinliğinin olduğu, essitalopramın ise tamamen etkisiz olduğu ancak ekstrem yüksek dozlarda (fareler için letal doz) naloksonla antagonize olan zayıf bir antinosiseptif etkisinin olduğu gözlenmiştir (Schreiber ve Pick, 2005).

Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda olduğu gibi klinik çalışmalara göre de kronik ağrı sendromlarında SSRI'ların etkinliği değişken ve tutarsızdır. Örneğin diyabetik nöropati ağrısının kontrolünde fluoksetin, paroksetin ve sitalopramın etkinliğinin araştırıldığı yayınlarda paroksetin ve sitalopramın plasebodan etkin olduğu fluoksetinin ise plasebodan üstün olmadığı sonucuna varılmıştır (Özyalçın, 2005). Bazı yayınlarda ise fibromiyaljili hastalarda SSRI'ların yüksek dozu denenmiş, başlangıçta 20 mg/gün ile başlayıp sonra 45±25 mg/gün'e ulaşan fluoksetin dozu plaseboya göre daha anlamlı sonuçlar vermiştir (Bannwarth, 2005; Arnold ve ark., 2002).

TSA'larla SSRI'ların karşılaştırıldığı araştırmalarda imipraminin ve amitriptilinin diyabetik nöropatide paroksetinden daha etkili olduğu, gerilim tipi baş ağrısı kontrolünde ise amitriptilinin sitalopramdan etkili olduğu yayınlanmıştır (Özyalçın, 2005; Lynch, 2001). Son zamanlarda SSRI'lar özellikle migrende ve ağrı-depresyon birlikteliğinde daha fazla kullanılmaya başlanmıştır (Elbi-Mete ve ark., 2006). SSRI'ların yan etkilerinin TSA'lara göre daha az olmasına rağmen kronik ağrı ve nöropatik ağrıdaki etkinliklerinin çok belirgin olmadığı görülmüştür, TSA'ların ise kronik ağrıdaki etkinlikleri tam olarak bilinmektedir (Kito ve ark., 2005; Lynch, 2001; Toyofuku, 2003; Briley, 2004). Sonuç olarak; SSRI'lar için daha tutarlı ve kesin sonuçlar elde edilene kadar, etkinliği ve üstünlüğü gösterilmiş TSA'ların kontrendike olduğu durumlar dışında, bu ajanlar ağrı olgularında ilk tercih edilen antidepresan grubu olarak önerilmemektedirler (Lynch, 2001; http-3).

Yapılan çalışmalarda çift-etkili antidepresanların (TSA ve SNRI grubu ajanlar) özellikle kronik ağrı ve nöropatik ağrının tedavisinde SSRI grubu ajanlardan daha etkin olduğu belirtilmiştir (Bomholt ve ark., 2005; Sumpton ve Moulin, 2001; Briley, 2003; Jaracz ve Rybakowski, 2005; Elbi-Mete ve ark., 2006; Toyofuku, 2003; Yokogawa ve ark., 2002; Stahl ve ark., 2005; Briley, 2004). Bu ajanların ağrının kontrolündeki etkinliklerinin, serotonerjik ve noradrenerjik nöronlar arasındaki fonksiyonel etkileşime bağlı olabileceği bildirilmektedir (Yokogawa ve ark., 2002).

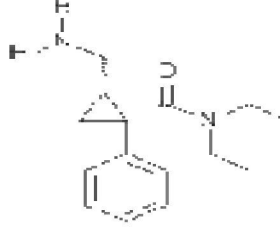
SNRI grubu ajanların depresyondan bağımsız olarak gelişen ya da depresyonla beraber görülen kronik ağrının giderilmesinde etkili olabileceği belirtilmektedir (Briley, 2004; Stahl ve ark., 2005; Briley, 2003). Bu grubun özgün ilacı olan venlafaksinın nörotransmitter etkileşimlerinin TSA'lara, kimyasal yapısının da tramadole benzemesi bu ilacın hem monoaminerjik hem de opioidderjik etkilerinin olabileceğini düşündürmüştür. Bu da venlafaksinın kronik ve akut ağrıdaki

kullanımına olan ilgiyi artırmıştır. Deneysel nöropatik ağrı modellerinde venlafaksin tek başına ve tramadolle birlikte etkili olduğu gösterilmiştir. Çift körlü ve plasebo kontrollü bir çalışmada 150–225 mg/gün dozundaki venlafaksin diyabetik nöropatide görülen ağrının tedavisinde plaseboya göre daha anlamlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca venlafaksin ağrılı nöropatiden başka baş ağrısında, fibromiyaljide, kanser ağrısında ve deneysel ağrılardaki etkinliği ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır (Özyalçın, 2005; Stahl ve ark., 2005).

Diğer SNRI ajanı olan duloksetinin hayvan modellerinde analjezik etkinliği gözlenmiştir. Ayrıca ağrısı olan major depresyonlu hastalar üzerinde yapılan çift körlü, plasebo kontrollü bir çalışmada duloksetinin 60 mg/gün dozunun plaseboya göre çok daha anlamlı bulunduğu ve duloksetinin ağrıyı belirgin bir şekilde azalttığı bildirilmiştir (Detke ve ark., 2002; Özyalçın, 2005; Stahl ve ark., 2005). Yine çift körlü ve plasebo kontrollü başka bir çalışmada, major depresyonu olan ve olmayan fibromiyaljili hastalar üzerinde duloksetinin 120 mg/gün dozu denenmiştir. Duloksetinin her iki gruptaki fibromiyaljili hastalarda (özellikle bayanlarda) ağrıyı plaseboya oranla azalttığı ayrıca iyi tolere edilebilen, güvenli bir ajan olduğu belirtilmiştir (Arnold ve ark., 2004; Stahl ve ark., 2005).

Yine bu grupta yer alan milnasipranın ise ağrı kontrolünde kullanımına ilişkin bazı çalışmalar vardır ancak bu konu da henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

## MİLNASİPRAN



$C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$  (Üstünes, 2007).

(±)-cis-2-(aminometil)-N,N-dietil-1-fenilsiklopropankarboksamit hidroklorür (Tachibana ve ark., 2004; Mochizuki ve ark., 2002).

Midalsipran olarak da bilinmektedir (Preskorn, 2004; http-1). Milnasipran, post-sinaptik reseptör aktivitesini etkilemeden pre-sinaptik bölümde serotonin ve noradrenalin geri-alımını iki yönlü inhibe eden, siklopropan türevi bir bileşiktir (Yamada ve Kanba, 2005; Işık, 2003; Vitton ve ark., 2004; Spencer ve Wilde, 1998; Üstünes, 2007). İnsanlarda yapılan çalışma sonuçlarına göre; milnasipranın terapötik dozlarda elde edilen plazma konsantrasyonları noradrenalin ve serotonin geri-alımını %50–90 oranında inhibe edecek düzeydedir (Üstünes, 2007).

Milnasipran, SNRI grubu ajanlardandır ve onlar gibi çift-etkili bir antidepresan olduğu deney hayvanlarındaki in-vivo ve in-vitro deneylerle, insanlarda ise ex-vivo deneylerle gösterilmiştir (Puozzo ve ark., 2002; Briley ve ark., 1996).

### Farmakolojik Özellikleri

#### *Farmakodinamik özellikler*

Birçok trisiklik antidepresanın aksine milnasipran post-sinaptik adrenerjik, kolinerjik (muskarinik) veya histaminerjik reseptörlere etki etmemekte ve herhangi bir nörotransmitter veya iyon kanalıyla da etkileşmemektedir (Puozzo ve ark., 2002; Mochizuki ve ark., 2002; Van Amerongen ve ark., 2002; Briley ve ark., 1996; Preskorn, 2004). Milnasipranın opioid reseptörlerine ve D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> dopaminerjik reseptörlerine de afinitesinin olmadığı belirtilmiştir (Mochizuki ve ark., 2002; Montgomery ve ark., 1996; El-Giamal ve ark., 2003; Briley ve ark., 1996; Üstünes, 2007).

#### *Farmakokinetik özellikler*

##### *Emilim*

Milnasipran oral uygulamayı takiben iyi emilmektedir. Biyoyararlanımı oldukça yüksektir (yaklaşık %85). Bu oran gıda alımı ile değişikliğe uğramaz (Üstünes, 2007; Puozzo ve ark., 2002; Puozzo ve Leonard, 1996; Işık, 2003). Hızlı absorbe olmaktadır (El-Giamal ve ark., 2003; Puozzo ve ark., 2002; Preskorn, 2004). Oral alındıktan sonra en yüksek plazma konsantrasyonuna yaklaşık 2 saatte ulaşılır. Bu konsantrasyon, 50 mg'lık tek doz uygulamasını takiben 120 ng/ml'dir. Plazma miktarları konusunda kişisel farklılıklar azdır (Üstünes, 2007; Puozzo ve ark., 2002; Preskorn, 2004).

### *Dağılım*

Milnasipranın proteinlere bağlanma oranı düşüktür (%13) ve doyurulabilir değildir. Milnasipranın dağılım hacmi yaklaşık 5 l/kg, total klirensi yaklaşık 40 l/saat'tir. Böbrek ve böbrek dışı klirensi eşittir (Puozzo ve ark., 2002; Işık, 2003; Puozzo ve Leonard, 1996; Üstünes, 2007).

### *Biyotransformasyon*

Milnasipran, çok az miktarda metabolize olmaktadır. Esas olarak N-dealkilasyon ve glukronik asit ile konjugasyon yoluyla metabolizasyona uğramakta ve çok değişmeden vücut ana dolaşımına katılmaktadır (Puozzo ve ark., 2002; Preskorn, 2004). Klinik etkinliği olmayan çok az miktarda aktif metabolit teşhis edilmiştir (El-Giamal ve ark., 2003; Van Amerongen ve ark., 2002).

### *Eliminasyon*

Milnasipranın plazma eliminasyon yarı-ömrü 8–10 saattir. Eliminasyon esas olarak böbreklerden tübüler sekresyon yolu ile gerçekleşir. Milnasipran, sitokrom P450 sistemiyle etkileşmez ve uygulanan dozun %90'ı değişmeden atılır (Üstünes, 2007; El-Giamal ve ark., 2003; Puozzo ve ark., 2002; Preskorn, 2004; Işık, 2003; Doğan, 2006).

Milnasipranın, TSA ve SSRI'lara göre metabolik avantajları vardır. TSA ve SSRI'lar sitokrom p450 üzerinden metabolize olmaktadır. Sitokrom p450 enzimini inhibe eden ilaçlar, birlikte verildikleri ilaçların düzeylerini artırabilmektedirler. Bu da ilaç-ilac etkileşiminden dolayı yan etki riskini artırabilmektedir. Milnasipran ise sitokrom P450 sistemiyle etkileşmediği için ilaç etkileşim riski düşüktür (Van Amerongen ve ark., 2002; Preskorn, 2004; Kimura ve ark., 2002; Mizukami ve ark., 2006; Ünal ve Kaya, 1999; Yamada ve Kanba, 2005). Ayrıca besinlerle de etkileşmemektedir (Işık, 2003).

Bu farmakokinetik özellikler milnasipranın güvenli bir profile sahip olmasını ve klinikte rahatlıkla kullanılabilmesini sağlamaktadır (Puozzo ve ark., 2002; Preskorn, 2004).

### **Endikasyonları**

Milnasipran, erişkinlerde major depresyon ataklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Üstünes, 2007; Fukuchi ve Kanemoto, 2002; Kasper ve ark., 1996; Lopez-Ibor ve Conesa, 2004; Van Amerongen ve ark., 2002; Sugawara ve ark., 2006). Sıçanlarda akut milnasipran uygulaması antidepresan etkinlikle birlikte anksiyolitik etkiler de göstermiştir (Tachibana ve ark., 2004; Mochizuki ve ark., 2002; Bourin ve ark., 2005).

Milnasipran ile TSA grubu ajanlardan imipramin çok merkezli, çift körlü, randomize ve paralel gruplu bir çalışma ile karşılaştırılmış ve her iki grubun depresif semptomların azalmasında benzer etkinlik gösterdiği gözlenmiştir. Sonuç olarak da milnasipranın antidepresif etki şekli ve etkinliğinin TSA'lara benzediği ancak yan etki ve tolerabilite açısından milnasipranın TSA'lardan daha üstün olduğu bildirilmiştir (Lopez-Ibor ve Conesa, 2004; Van Amerongen ve ark., 2002; Vitton ve ark., 2004; Ishigooka, 2001; Puech ve ark., 1997; Montgomery ve ark., 1996; Preskorn, 2004; Leinonen ve ark., 1997; Bisserbe, 2002).

Milnasipranın günde 2×50 mg'lık dozunun major depresyondaki etkinliği, SSRI grubu ajanlardan olan fluoksetin (20 mg/gün) ve fluvoksamin (2×100 mg/gün) ile karşılaştırılmıştır. Milnasipran alan hasta grubunda iyileşme oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (Lopez-Ibor ve ark., 1996; Sugawara ve ark., 2006; Puech ve ark., 1997; Rudolph ve ark., 1999; Kimura ve ark., 2002). Milnasipranın bu konudaki üstünlüğünün serotonerjik ve noradrenerjik nöronal sistemin her ikisini birden etkilemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Tachibana ve ark., 2004). Ayrıca milnasipran yine SSRI'lardan fluoksetin ve fluvoksaminle karşılaştırılmış ve onlar gibi oldukça iyi tolere edilebilir bir ajan olduğu gözlenmiştir (Rudolph ve ark., 1999; Clerc, 2001; Takahashi ve ark., 2005; Lopez-Ibor ve ark., 1996; Spencer ve Wilde, 1998).

Alzheimerli hastaların yaklaşık %20–25'inde major depresyona rastlanmaktadır (Mizukami ve ark., 2006; Lyketsos ve ark., 2003). Milnasipranla yapılan yakın zamanlı bir çalışmada ise, 50 yaş ve üstündeki depresif hastalarda milnasipranın tedaviye yanıt oranının %80 olduğu ve bu oranın paroksetinde %64, fluvoksaminde %52 olduğu bildirilmiştir. 50 yaş ve üstündeki depresif hastalarda, milnasipran kullanımının SSRI'lara oranla daha etkili olduğunun görülmesiyle milnasipranın alzheimerli hastalarda görülen depresyonda oldukça etkili ve güvenilir bir ajan olabileceği bildirilmiştir. Ancak bunun tam olarak ispatı için çift körlü, plasebo kontrollü bir çalışmaya gerek olduğu belirtilmiştir (Mizukami ve ark., 2006; Morishita ve Arita, 2004).

Bulimia nervozalı hastalarla yapılan kontrollü çalışmalar, hem serotonerjik hem de noradrenerjik sistemi etkileyen ilaçların etkinliğini kanıtlamıştır. 16 ayaktan bulimia nervozalı hasta, 8 hafta boyunca 100 mg milnasipran dozu verilerek gözlenmiştir. Milnasipran, bulimia nervozalı hastalarda görülen binge eating (tıknırcasına yeme nöbetleri) ve purge (çıkarma) davranışında çok belirgin bir azalma göstermiş olup, kısa dönem bulimia nervoza tedavisinde etkili bulunmuştur (El-Giamal ve ark., 2003).

Pilot çalışmalar milnasipranın klasik antidepresanların yetersiz kaldığı afektif bozuklukların tedavisinde de etkili bir ajan olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda milnasipranın, bipolar bozukluk ve refrakter (tedaviye dirençli) depresyon (özellikle yaşlılarda) ve felç sonrası depresyon tedavisi için de umut verici bir ajan olabileceği düşünülmektedir (Tajima, 2002).

Nakanishi ve arkadaşları 7 şizofreni hastasını 8 hafta süreyle milnasipran terapisine almışlardır. Terapi sonucunda depresif belirtilerin şiddetinde anlamlı bir düşme görülmüş ve hiçbir hastada psikotik belirtilerde şiddetlenmeye rastlanmamıştır. SNRI'lardan milnasipran ve venlafaksinle yapılan diğer çalışmalarda bu ilaçların şizofrenideki depresif belirtiler üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak güçlü kanıt sayılabilecek çalışma henüz az sayıdadır (Kayahan ve Veznedaroğlu, 2006).

### **Yan Etkileri**

Milnasipran tedavisi sırasında gözlenen yan etkiler, genellikle tedavinin birinci veya ikinci haftasında ortaya çıkmakta ve depresyon semptomlarındaki iyileşmeye paralel olarak giderek azalmaktadır. Bu etkiler genellikle hafiftir ve nadiren tedavinin kesilmesini gerektirmektedir. Milnasipranın TSA'ların yan etkilerine sebep olan hiçbir reseptörle etkileşmemesi ve bu yüzden TSA'ların kullanımında

görülen yan etkilerin görülmemesi milnasipran için oldukça önemli bir avantajdır (Üstünes, 2007; Tachibana ve ark., 2004; Örsel, 2004).

Milnasipranın monoterapi sırasında veya klinik çalışmalarda diğer psikotrop ilaçlarla kombine kullanımı sırasında en sık bildirilen ve plasebo alan hastalardan daha yüksek oranda görülen yan etkileri vertigo, aşırı terleme, anksiyete, sıcak basması ve disüridir. Bunlardan disüri hastaların yaklaşık %7'sinde görülen ve doza bağlı olarak gelişen bir yan etkidir (Üstünes, 2007; Spencer ve Wilde, 1998; Preskorn, 2004; Mizukami ve ark., 2006). Bunun dışında bulantı, kusma, ağız kuruması, kabızlık, tremor, çarpıntı, ajitasyon, deri kabartıları ve kaşıntı görülebilmektedir (Üstünes, 2007). Ayrıca yüksek dozda milnasipran kan basıncında yükselmeye sebep olabilmektedir (Preskorn, 2004).

Milnasipranın kognitif testleri etkilemediği (antikolinerjik özelliklerin yoksunluğundan dolayı) ve sedatif etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Üstünes, 2007; Puozzo ve ark., 2002; Montgomery ve ark., 1996; Tignol ve ark., 1998; Preskorn, 2004; Mizukami ve ark., 2006). Ancak milnasipran tedavisi gören depresif hastalardaki uyku bozukluklarının düzeldiğini, uykuya dalma süresinin kıaldığını, gece uyanma sayısının azaldığını ve paradoks uykunun ortaya çıkışına kadar geçen latent sürenin uzadığını ve böylelikle de total uyku süresinin arttığını ve uyku kalitesinde düzelmeye sağlandığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Üstünes, 2007; Vitton ve ark., 2004; Montgomery ve ark., 1996).

Milnasipran ile yapılan başka bir çalışmada ise ilacın erkeklerde cinsel işlev bozukluğu yapıcı etkilerinin doza bağımlı olarak arttığı ancak bu oranın tolere edilebilen en yüksek dozda %6,5'dan daha fazla olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışma sonucuna göre yüksek dozda en sık gözlenen yan etki ereksiyon güçlüğü olmuştur (Uzbay ve Yüksel, 2004).

Bedensel hastalıkları nedeniyle birden fazla ilaç kullanma potansiyeline sahip olan yaşlı hastalar ilaç etkileşimlerine dikkat ederek ilaç seçmek ve doz ayarlamak durumundadırlar. Milnasipranın yan etki insidansı diğer gruplara (özellikle TSA'lara) göre daha düşük olduğundan bu hastalardaki depresyon durumlarında kullanımının oldukça avantajlı olduğu bildirilmiştir (Tignol ve ark., 1998; Ünal ve Kaya, 1999).

### **Kullanım Şekli ve Dozu**

Milnasipranın terapötik doz aralığı 25–200 mg/gün'dür (Preskorn, 2004). Başlangıç dozu 25–50 mg/gün olup devamında önerilen doz sabah ve akşam tercihen yemekle birlikte alınacak 50 mg'lık iki doz halinde toplam 100 mg/gün dozudur. Azami dozun ise 400 mg/gün civarında olduğu belirtilmektedir (Spencer ve Wilde, 1998; Montgomery ve ark., 1996; Üstünes, 2007; Yamada ve Kanba, 2005; Işık, 2003).

Milnasipranın depresyon tedavisine yanıt oranı yaklaşık olarak %65'tir (Montgomery ve ark., 1996). Düzelmeler genellikle tedavinin başlangıcından iki hafta sonra görülmeye başlamakta (bazı kişilerde bu süre daha da kısa olabilir), tam etki için ise 6–8 hafta gerekmektedir. Yoksunluk tablosu görülmeyeceğinden dolayı gerektiğinde aniden kesilebileceği bildirilmiştir (Işık, 2003).



## MILNASİPRANIN ANTİNOSESİPTİF ETKİNLİĞİ

Sıçanlarla yapılan formalin testi sonucunda milnasipranın antinosisepsiyonu doza bağlı olarak indüklediği bildirilmiştir (Yokogawa ve ark., 2002; Littlejohn ve Guymer, 2006).

125 hastadan oluşan çift körlü, plasebo kontrollü ve randomize bir çalışmada, 200 mg/gün (2×100 mg) dozundaki milnasipranın fibromiyaljili hastalardaki ağrının tedavisinde etkili bulunduğu belirtilmiştir (Viton ve ark., 2004; Stahl ve ark., 2005).

İki vaka raporuna göre milnasipranın özellikle kronik ağrı tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Kito ve ark., 2005; Kamata ve ark., 2004). Bu raporlardan birinde, milnasipranın refrakter ağrıdaki etkinliği üzerine çalışılmış ve depresif semptomları olmamasına rağmen refrakter ağrısı için tek ajan olarak milnasipran kullanan bir hasta takdim edilmiştir. Sol yan femur bölgesinde batıcı tarzda, şiddetli ağrısı olan bu hastanın tüm değerlerine bakılmış ve bu ağrısına sebep olabilecek herhangi bir anormallik bulunamamıştır. NSAİ ve antikonvülzanlar ağrının tedavisinde etkisiz kalmıştır. Günde 50 mg milnasipranla tedaviye başlayan hastanın 2 hafta sonra şiddetli ağrısı hafiflemiştir. Daha sonra milnasipran dozu 100 mg'a çıkarılmıştır. Toplam yedi haftalık tedavi sürecinden sonra hastanın ağrı sorunu tamamen çözülmüş ve milnasiprana ait belirgin bir yan etkiye rastlanmamıştır (Kito ve ark., 2005).

Milnasipran ve tramadol kombinasyonunun nöropatik ağrıdaki etkinliği hayvan modellerinde araştırılmıştır. Milnasipranın 60 ve 80 mg/kg, tramadolun da 40 ve 60 mg/kg dozunun lezyonlu ve lezyonsuz yüzeylerde belirgin antinosiseptif etki oluşturduğu gözlenmiştir. Ayrıca 40 mg/kg milnasipran ile 20 ve 40 mg/kg tramadol kombinasyonu ile daha güçlü antinosiseptif etkinin gözlendiği belirtilmiştir (Parlar ve ark., 2004).

SSRI (sitalopram ve fluvoksamin), NARI (maprotilin) ve SNRI (milnasipran) grubu ajanlar kronik ağrıdaki etkinlik yönünden sıçanlarda yapılan formalin testi ile karşılaştırılmışlardır. En etkili milnasipran sonra maprotilin bulunmuş en az etki SSRI grubunda gözlenmiştir. Milnasipran tedavisine bağlı olarak görülen ağrıdaki iyileşmenin depresyon tedavisine verilen yanıtta bağımsız olduğu da belirtilmiştir (Toyofuku, 2003).

Ancak bir çalışmada milnasipranın 1–16 mg/kg dozunun four-plate testi sonuçlarına göre anksiyolitik etkiyi indüklediği ancak hot-plate testi sonuçlarına göre ağrı eşiğini değiştirmediği ve ağrı konusunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da etkisiz bulunduğu bildirilmiştir (Ripoll ve ark., 2006).

Başka bir çalışmada ise milnasipranın i.t. ve i.v. enjeksiyonunun kolorektal distansiyon veya uterin servikal distansiyon sonucu oluşan ağrıyı inhibe etmediği açıklanmıştır (Shin ve ark., 2004).

## **GEREÇLER**

### **Hayvanlar**

Deneylelerimizde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Evi'nden alınmış olan yaklaşık 25–35 g ağırlığında, her iki cinsten seçilmiş, Swiss albino fareler kullanılmıştır. Fareler deneyler öncesinde 18–25 °C'de, iyi havalandırılmış ve 12 saat gece/gündüz aydınlatmalı odalarda barındırılmıştır. Deney öncesinde hayvanların, gürültü vb. stres yaratan koşullardan olabildiğince uzak tutulmasına özen gösterilmiştir. Beslenmeleri amacıyla standart yem pelletleri verilmiş, istedikleri kadar yem ve su tüketmelerine izin verilmiştir. Ayrıca tez için ESOGÜ Deney Hayvanları Etik Kurul onayı alınmıştır.

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

Asetik asit (Sigma chemical co., USA)

Dipiron (Sigma chemical co., USA)

Metanol (Merck, Almanya)

Morfin sülfat (Plantex Ltd., İsrail)

Serum fizyolojik (SF) (%0,9'luk NaCl)

Bu çalışmada piyasada IXEL® 50 mg kapsül ismiyle bulunan müstahzar kullanılmıştır. Kapsüllerde çeşitli yardımcı maddelerle beraber bulunan milnasipran HCl kimyasal işlemlerden geçirilerek saf olarak elde edilmiştir.

### **Kullanılan Cihazlar**

Çalkalamalı su banyosu (Heto-tbus)

Damar pensi (bull clamp) (Aygün, Türkiye)

Kronometre

## YÖNTEMLER

### Milnasipranın Saflaştırılması

Bunun için önce, kapsül içeriği boşaltılıp metanolde çözülmüştür. Çözelti, por büyüklüğü 12–25 µm olan siyah bantlı süzgeç kağıdından süzölmüştür. Süzgeç kâğıdında bağlayıcı, dolgu maddesi vb. yardımcı maddeler kalırken, etken madde olan milnasipran HCl ve metanol karışımı süzöntü olarak ayrıştırılmıştır. Daha sonra bu süzöntü rotovopordan geçirilerek metanol uçurulmuştur. Çözücü tamamen uçana kadar liyofilizatörde bekletilerek madde saf olarak elde edilmiştir. Maddenin saflığı ince tabaka kromatografisi ve erime derecesi tayini ile belirlenmiştir.

Elde edilen toz gerekli miktar SF’te çözümlenerek 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg ve 75 mg/kg milnasipran HCl dozları hazırlanmıştır.

### Kullanılan Diğer Maddelerin Hazırlanması

Kıvrınma testi için gerekli olan asetik asit solüsyonu %0,6’lık hazırlanmıştır.

Analjezik etkiyi kıyaslamak amacıyla referans olarak kullanılacak olan dipiron çözeltisi 100 mg/kg dozunda, morfin çözeltisi ise 5 mg/kg dozunda hazırlanmıştır. Maddeler toz halinde alınmış ve gerekli miktar SF’te çözümlenerek hazırlanmıştır.

Kontrol grubuna SF uygulanmıştır.

Kontrol grubuna verilen SF, milnasipran HCl’in tüm dozları, asetik asit solüsyonu, dipiron ve morfin çözeltisi hayvanlara 0,1 ml i.p. olarak uygulanmıştır.

### Antinosiseptif Aktivitenin Deneysel Modellerde Ölçümü

#### *Tail-clip testi*

Analjezi çalışmalarında kullanılan mekanik uyarımı olan bir metottur. Damar pensi (bull clamp) farenin kuyruğunun başlangıcından 2 cm. öteye kısıtılarak bu bölgeye basınç uygulanmıştır. Hayvanın kuyruğuna pensin kısıtıldığı andan hayvanın pensi ısırmasına kadar geçen süre kronometre ile ölçölmüştür (Bianchi ve Franceschini, 1954; Dajani ve ark., 1999; Yeşilada ve ark., 2004).

Ölçümler, hayvanlara madde verilmeden önce ve madde uygulandıktan 30 dk. sonra yapılmıştır. Her hayvan için elde edilen değerler (doz öncesi ve sonrası olmak üzere) formülde yerine konup hesaplama yapılmıştır. Çalışma sırasında kuyruk dokusunun zedelenmemesi için deneyin bitirilme süresi 15 sn. olarak belirlenmiştir (D’Amour ve Smith, 1941; Aydın ve ark., 1998).

#### *Tail-immersion testi*

Analjezi çalışmalarında kullanılan termal bir metottur. Hayvanın kuyruğunun ucundan itibaren 3 cm.’lik kısmı bir beher içerisinde bulunan 52,5±0,2°C sıcaklığındaki suya daldırılmıştır. Daldırma anından hayvanın kuyruğunu suyun dışına doğru hızlıca çekmesine kadar geçen süre kronometre ile ölçölmüştür (Schmauss ve Yaksh, 1984; Aydın ve ark., 1998; Aydın ve ark., 2003).

Ölçümler, hayvanlara madde verilmeden önce ve madde uygulandıktan 30 dk. sonra yapılmıştır. Her hayvan için elde edilen değerler (doz öncesi ve sonrası olmak üzere) formülde yerine konup hesaplama yapılmıştır. Hayvanın

kuyruğunun sıcaktan fazla zarar görmemesi için deneyin bitirilme süresi 15 sn. olarak belirlenmiştir (Aydın ve ark., 2003).

### ***Hot-plate testi***

Analjezi çalışmalarında kullanılan termal bir metottur. Kullanılan silindir cam kap, tabanının sıcaklığı  $55\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  olacak şekilde su banyosuna yerleştirilmiştir. Hayvanın silindir kap içine konduğu andan ayaklarını yalama, bacakları üzerinde yükselme veya sıçrama hareketlerinden herhangi biri gözleendiği ana kadar geçen zaman kronometre ile ölçülmüştür (Eddy ve Leimbach, 1953; Önkol ve ark., 2004; Bastos ve ark., 2006).

Ölçümler, hayvanlara madde verilmeden önce ve madde uygulandıktan 30 dk. sonra yapılmıştır. Her hayvan için elde edilen değerler (doz öncesi ve sonrası olmak üzere) formülde yerine konup hesaplama yapılmıştır. Hayvanın ayaklarının sıcaktan zarar görmemesi için deneyin bitirilme süresi 30 sn. olarak belirlenmiştir (Bastos ve ark., 2006; Kılıç ve ark., 2006).

### ***Kıvrınma testi***

Analjezi çalışmalarında kullanılan kimyasal bir metottur. Bu deneyde hayvanlarda güçlü viseral ağrı oluşturmak amacıyla asetik asit solüsyonu kullanılmaktadır. Asetik asit solüsyonunun hayvana i.p. olarak enjeksiyonu, karın kaslarının kontraksiyonu sonucu arka bacakların gerilip vücudun uzaması ve karnın yere sürülmesiyle karakterize bir kıvrınma hareketi oluşturmaktadır (Koster ve ark., 1959; Korzeniewska-Rybicka ve Plaznik, 1998; Ormazabal ve ark., 2001; Önkol ve ark., 2004; Bastos ve ark., 2006). Asetik asit solüsyonu, maddenin enjeksiyonundan 30 dk. sonra verilmiş ve verildikten sonra hayvanlar 5 dk. bekletilmiştir. Bu süre sonunda her hayvanda gözlenen bacakları gerip karınlarını yere sürme sayısı 10 dk. boyunca sayılmıştır.

Dikkat edilmesi gereken bir husus da bu deneyin 16 sa. öncesinden itibaren hayvanların aç bırakılması gerektiğidir (Raji ve ark., 2002).

### **Verilerin İstatistiksel Analizi**

Hayvanlardan elde edilen tüm değerler, tek tek deneysel verilerin aritmetik ortalamasıdır. Her bir deneyde kullanılan hayvan sayısı 'n' olarak ifade edilmiştir. Kontroller ile milnasipran HCl uygulanan hayvanlar arasında görülen farklılıklar One-way ANOVA testi uygulanarak istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir. Deney sonuçları olarak elde edilen tüm verilerin istatistik analizleri için SPSS istatistik programı kullanılmıştır. Tezde kullanılan grafikler Microsoft Excel kullanılarak çizilmiştir.

Tail-clip, tail-immersion ve hot-plate testlerinde elde edilen değerler aşağıdaki formülde yerine koyularak %'ye çevrilmiştir.

$$\% \text{ maksimum olası etki} = \frac{\text{ölçüm}_n - \text{ölçüm}_0}{\text{bitiş süresi} - \text{ölçüm}_0} \times 100$$

## BULGULAR ve TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda depresif bozuklukların %50'sinde ağrı yakınması görüldüğü ve kronik ağrı hastalarında en çok rastlanan psikiyatrik bozukluğun da depresyon olduğu bildirilmiştir (Kutsal, 2005).

Depresyon ile ağrı yakınmaları arasında yakın bir ilişki olduğu ve migren, gerilim tipi baş ağrısı, IBS, fibromiyalji, nöropatik ağrı bulguları ile seyreden sendromların antidepresan ilaçlarla kontrol altına alındığı birçok bilimsel araştırmada gösterilmiştir (Özyalçın, 2004).

Hem serotonerjik hem de noradrenerjik sistemi etkileyen çift-etkili antidepresan grubu olan SNRI grubu ajanların depresyondan bağımsız olarak gelişen ya da depresyona eşlik eden kronik ağrının giderilmesinde etkili olabileceğini belirten çok sayıda yayın bulunmaktadır (Briley, 2003; Stahl ve ark., 2005; Littlejohn ve Guymer, 2006).

Sıçanlarla yapılan formalin testi sonucu SNRI grubundan bir antidepresan olan milnasipranın antinosisepsiyonu doza bağlı olarak indüklediğini gösterilmiştir (Yokogawa ve ark., 2002; Littlejohn ve Guymer, 2006). Ayrıca 125 hastadan oluşan çift körlü, plasebo kontrollü ve randomize bir çalışmada, 200 mg/gün (2×100 mg) dozundaki milnasipranın fibromiyaljili hastalardaki ağrının tedavisinde etkili bulunduğu belirtilmiştir (Vitton ve ark., 2004; Stahl ve ark., 2005).

Milnasipranın antinosiseptif etkinliğinin olup olmadığı antinosisepsiyonu belirleyen farklı testlerle bu çalışma kapsamında incelenmiştir. 10, 25, 50 ve 75 mg/kg dozlarındaki milnasipranın tail-clip, tail-immersion, hot-plate ve kıvrınma testi deneyleriyle antinosiseptif etkisi değerlendirilmiştir.

Milnasipranla yapılan tail-clip testinin sonuçları **Şekil 1**'de verilmiştir. Bu test sonuçlarına göre milnasipran kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 50 ve 75 mg/kg dozlarında doza bağımlı bir antinosiseptif aktivite göstermektedir. 10 ve 25 mg/kg dozlarında gösterdiği etki ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemsiz düzeydedir. Tail-clip sonuçları açısından bakılacak olursa, milnasipranın doza bağımlı bir antinosiseptif etki gösterdiği ancak 50 ve 75 mg/kg dozlarında görülen etkinin dipiron ve morfinden daha düşük düzeyde olduğu görülmektedir.

Termal bir metod olan tail-immersion testine göre bulunan antinosiseptif etki sonuçları **Şekil 2**'de verilmiştir. Bu testte milnasipran kontrol grubuyla kıyaslandığında 50 ve 75 mg/kg dozunda görülen antinosiseptif aktivite anlamlı ( $p<0.05$  ve  $p<0.001$ ) bulunmuştur. Milnasipranın 75 mg/kg dozunda gösterdiği antinosiseptif etki dipirona benzerlik göstermektedir. Ancak bu testte santral bir analjezik olan morfinle bir karşılaştırma yapıldığında ise 75 mg/kg dozda bile morfine yakın bir etki gözlenmemektedir.

Uygulanmış olan bir diğer analjezi testi olan hot-plate testi sonuçları **Şekil 3**'te verilmiştir. Bu testte milnasipran, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında milnasipranın 25, 50 ve 75 mg/kg dozlarının antinosiseptif aktivite açısından anlamlı olduğu bulunmuştur. Dipiron ile karşılaştırıldığında ise milnasipranın 75 mg/kg dozunda hemen hemen dipiron ile eşit derecede etkili olduğu söylenebilir.

Morfin ile 75 mg/kg milnasipran karşılaştırıldığında ise milnasipranın morfinin meydana getirdiği antinosisseptif etkiye yakın bir etki göstermediği görülmektedir.

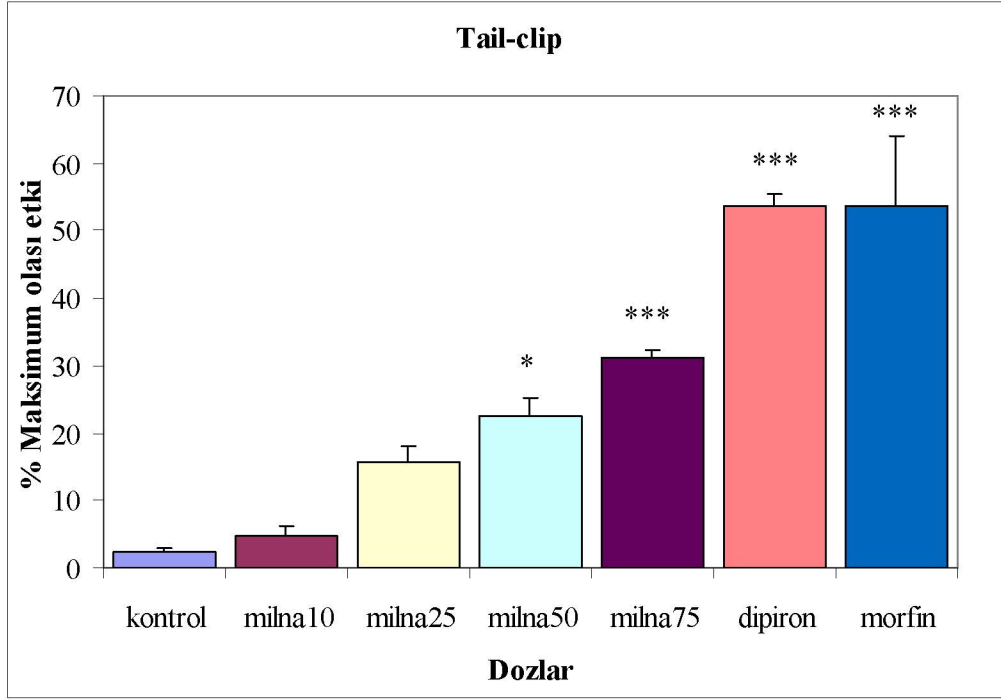
Bu çalışma kapsamında uygulanan antinosisepsiyonu belirleyen tail-clip, tail-immersion ve hot-plate testleri santral antinosisseptif aktiviteyi değerlendirmek için kullanılmaktadır. Milnasipran tail-clip, tail-immersion ve hot-plate testi sonuçları kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında tail-clip ve tail-immersion testlerinde 50 ve 75 mg/kg dozlarda etki görülürken, hot-plate testinde 25, 50 ve 75 mg/kg dozlarında anlamlı bir etkiden söz edilebilmektedir. Kontrole göre anlamlı bulunan dozlar dipiron ile karşılaştırıldığında milnasipranın 75 mg/kg dozunda dipirona yakın bir antinosisseptif etki gösterdiği görülmektedir. Morfin ile bir karşılaştırma yapılacak olursa milnasipranın hiçbir dozunun morfinin meydana getirdiği antinosisseptif etkiye yakın bir etki göstermediği görülmektedir.

Antinosisseptif aktivitenin belirlenmesinde seçtiğimiz bu testler spinal ve supraspinal ağrı yollarının incelenmesini sağlamaktadır. Tail-clip ve tail-immersion testlerinin sonuçları bize spinal antinosisepsiyonu gösterirken, hot plate sonuçları ise supraspinal antinosisepsiyonu göstermektedir (Kılıç ve ark., 2006). Bu açıdan bakılacak olursa tail-clip ve tail-immersion sonuçları paralellik göstermektedir. Bu paralellik milnasipranın spinal antinosisepsiyonda etkili olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Hot-plate testinin ise supraspinal antinosisepsiyondan sorumlu olduğu bildirilmektedir (Kılıç ve ark., 2006). Hot-plate testi sonuçları bize milnasipranın düşük dozlarda bile supraspinal antinosisepsiyonda rol oynadığını göstermektedir.

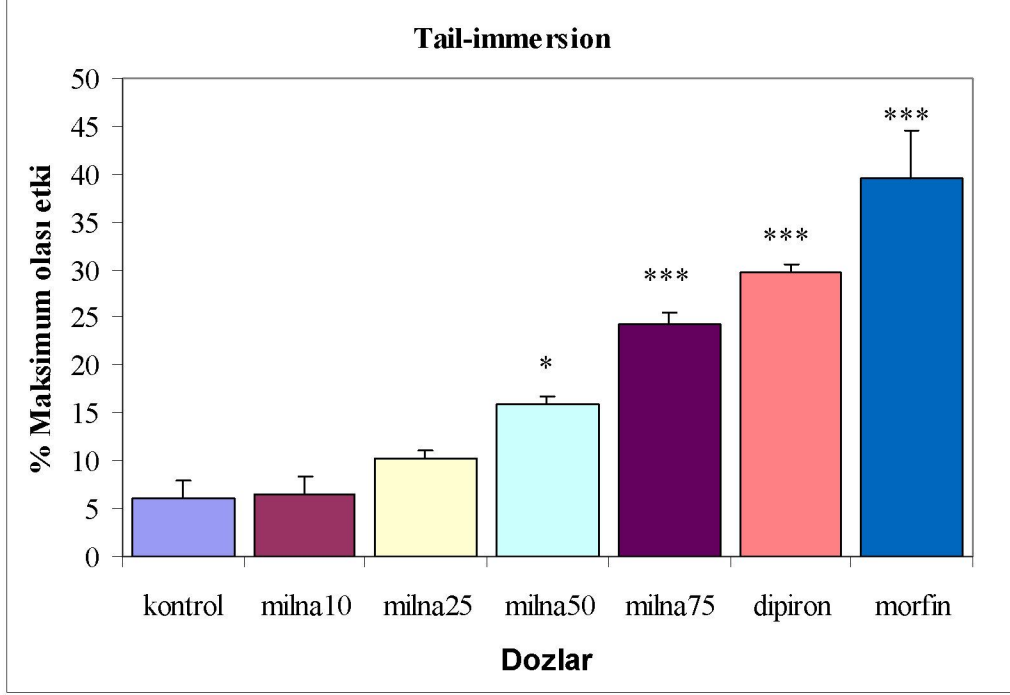
Periferik antinosisepsiyonu belirleyen kıvrınma testi sonuçları ise **Şekil 4**'te verilmiştir. Bu deneyde asetik asitin oluşturduğu kıvrınmanın sayısını en fazla azaltan doz önem taşımaktadır. Bu açıdan bakılacak olursa milnasipranın 10, 25, 50 ve 75 mg/kg dozlarında gösterdiği antinosisseptif aktivite kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Milnasipran, kontrol grubuna göre doza bağımlı bir etki göstermektedir. Dipiron ile karşılaştırılacak olursa milnasipranın 75 mg/kg dozu dipironla aynı oranda bir etki göstermiştir. Ancak milnasipran hiçbir dozda morfine yakın bir sonuç vermemiştir.

Elde edilen bulgulara göre, milnasipranın antinosisseptif aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar, milnasipranın hem periferik hem de santral antinosisseptif olarak etki gösterdiğini ortaya koymaktadır.



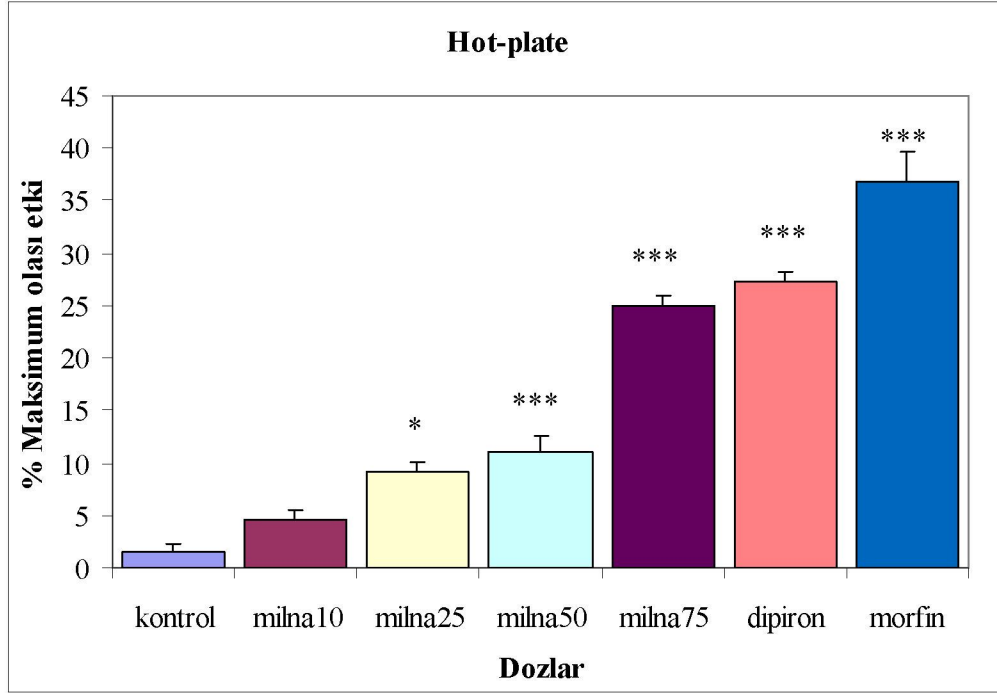
**Şekil 1. Milnasipranın Farklı Dozlarda Tail-Clip Testi Sonuçları (n=7)**

**Kontrol grubuyla karşılaştırma: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001**



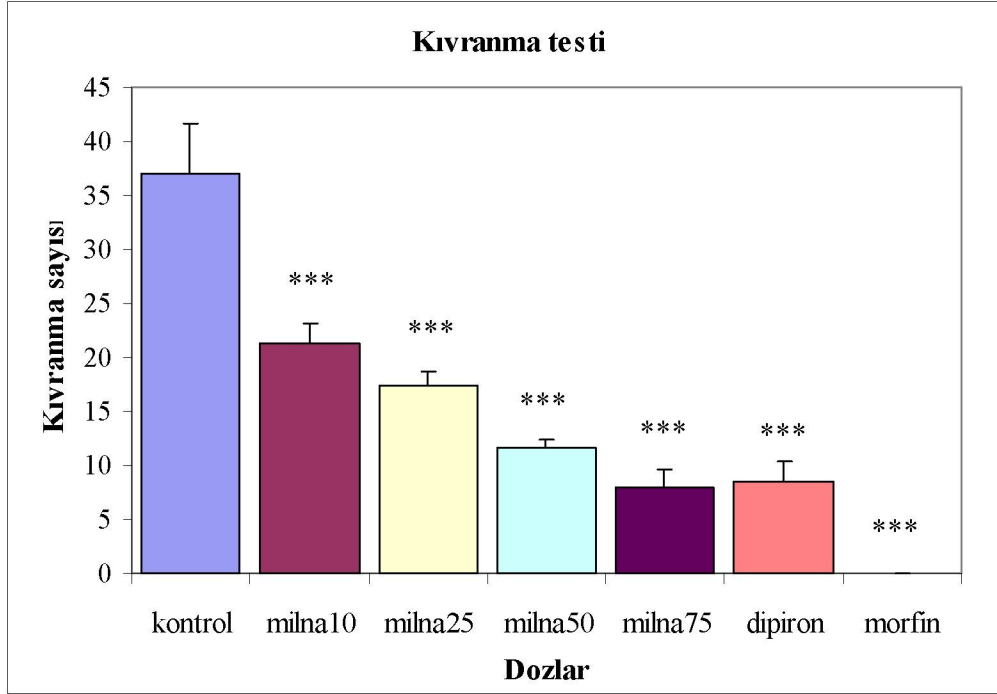
**Şekil 2. Milnasipranın Farklı Dozlarda Tail-Immersion Testi Sonuçları (n=7)**  
**Kontrol grubuyla karşılaştırma: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001**





**Şekil 3. Milnasipranın Farklı Dozlarda Hot-Plate Testi Sonuçları (n=7)**

**Kontrol grubuyla karşılaştırma: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001**



**Şekil 4. Milnasipranın Farklı Dozlarda Kıvrınma Testi Sonuçları (n=8)**

**Kontrol grubuyla karşılaştırma: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001**

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Antidepresanlar, hem santral bölümde depresif semptomların tedavisini hem de santral (spinal-supraspinal) ve periferik bölümlerde analjezi oluşumunu sağlayabilmelerinden dolayı çoklu farmakolojik etkileri olan kompleks ajanlardır. İlk bulgular antidepresanların santral (spinal ve supraspinal) etkileri üzerineydi. Ancak sonrasında yapılan çalışmalar antidepresanların periferik analjezik etkilerini de kanıtlamıştır (Goucke, 2003; Sawynok ve ark., 2001).

Antidepresan ilaçlar, kronik ağrı tedavisinde ya tek başlarına ya da yardımcı ajan olarak sıkça kullanılmaktadırlar (Duman ve ark., 2004). Antidepresanların analjezik etkileri antidepresan etkilerinden bağımsızdır. Depresyon tedavisine başlandıktan 3–4 hafta sonra antidepresif etki görülürken, antinosiseptif etkiler akut uygulama ile görülmektedir (Korzeniewska-Rybicka ve Plaznik, 1998).

Depresyon ile ağrı yakınmaları arasında yakın ilişki birçok bilimsel araştırmada gösterilmiştir (Özyalçın, 2004). Ağrının azalmasını modüle eden mekanizmaların beyin sapının lokus seruleus bölgesindeki ve rafe çekirdeğindeki noradrenalin ve serotonin geri-alımını inhibe eden yolaklar olduğu düşünülmektedir (Kito ve ark., 2005; Stamford, 1995). Bu bölgelerden kaynaklanan serotonerjik ve noradrenerjik yolaklardaki işlev bozukluğu ağrıyı ve kronik ağrıyı indükleyerek ağrı hissinin artmasına neden olmaktadır. Yine aynı yolaklardaki işlev bozukluğu depresyon semptomlarını da tetiklemektedir (Toyofuku, 2003).

Yapılan çalışmalarda, hem noradrenalin hem de serotonin geri-alımını inhibe ederek hem serotonerjik hem de noradrenerjik sistemi etkileyen çift-etkili antidepresanların (TSA ve SNRI grubu ajanlar) özellikle kronik ağrı ve nöropatik ağrının tedavisinde SSRI grubu ajanlardan daha etkin olduğu belirtilmiştir (Bomholt ve ark., 2005; Sumpton ve Moulin, 2001; Briley, 2003; Jaracz ve Rybakowski, 2005; Elbi-Mete ve ark., 2006; Toyofuku, 2003; Yokogawa ve ark., 2002).

TSA grubu ajanlar ağrı kontrolünde en sık kullanılan antidepresan ilaçlardır ve bu ajanların kronik ağrıdaki yararları pek çok çalışmada gösterilmiştir. Ancak bu ilaçların ciddi yan etkileri kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Yan etki profili TSA'lara oranla çok daha az olan SNRI grubu ajanların da depresyondan bağımsız olarak gelişen ya da depresyona eşlik eden kronik ağrıda yararlı olması beklenmektedir (Özyalçın, 2005; Briley, 2003; Stahl ve ark., 2005).

Bu tez kapsamında analjezik etkisini incelediğimiz SNRI grubundan bir ajan olan milnasipran bulgularımıza göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında genel olarak uyguladığımız tüm analjezi testlerinde doza bağımlı bir analjezik etki göstermiştir.

Milnasipran, antidepresan olarak hem serotonerjik hem de noradrenerjik yolakları etkilemektedir. Bir çalışmada, yine her iki sistemi etkileyen TSA grubunun üyelerinden biri olan imipraminin antinosiseptif etkisine  $\alpha$ -adrenoseptör agonist ve antagonistlerinin etkisi incelenmiştir (Zarrindast ve Sahebgharani, 2002). Benzer şekilde milnasipranın oluşturduğu antinosisepsiyona adrenerjik reseptör agonist ve antagonistlerinin etkisinin araştırılabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla; milnasipranın analjezik etkinliği  $\alpha_1$ -adrenoseptör agonisti fenilefrin,  $\alpha_1$ -adrenoseptör antagonisti prazosin ve  $\alpha_2$ -adrenoseptör agonisti klonidin veya  $\alpha_2$ -adrenoseptör antagonisti yohimbin varlığında test edilebilir. Böylelikle bu

ajanların milnasipranın yanıtına etkisinin araştırılabileceği ve milnasipranın oluşturduğu antinosisepsiyonun  $\alpha$ -adrenoseptörlerle alakalı olup olmadığının incelenebileceği düşünülmektedir.

Ağrı, karmaşık bir fizyopatoloji içermektedir. Santral ve periferik yollarda farklı medyatörler rol oynamaktadır. Ağrı esnasında santral sensitizasyonun uyarılması ve devamında NMDA reseptörlerinin önemli rolü olduğunu gösteren çok fazla kanıt vardır (Petrenko ve ark., 2003). Bazı yayınlarda ise NMDA reseptörleri aktivasyonunun sinir hasarı veya enflamasyonda görülen hiperaljeziye eşlik ettiği belirtilmektedir (Riedel ve Neeck, 2001). NMDA reseptörlerini inhibe eden ajanların, klinikte ağrı yakınması bulunan bireylerde terapötik açıdan kullanışlı olabileceği bildirilmiştir (Kelle, 2006).

İyonotropik NMDA reseptörlerinin stimülasyonu, hücre içi  $Ca^{+2}$  miktarının yükselmesine sebep olmaktadır. Hücre içinde artan  $Ca^{+2}$  miktarı nitrik oksit sentazı (NOS) aktive ederek NO üretimini sağlamaktadır (http-7; Riedel ve Neeck, 2001; Aydın, 2002; Üstünes, 2003). Anksiyete ve depresyon esnasında gözlenen nörotransmitter disfonksiyonunda rol alan ajanlardan biri olan NO'nin enflamasyonda olduğu gibi ağrıda da etkili olduğu ileri sürülmektedir (Aydın, 2002; http-7; Uzbay, 2004).

Milnasipranın analjezik etkinliğini hangi mekanizma üzerinden gerçekleştirdiği tam olarak bilinmemektedir ancak milnasipranın non-kompetitif NMDA reseptör antagonisti olduğu belirtilmiştir (Ueta ve ark., 2004). Milnasipranın da NMDA reseptörlerini antagonize etmesi sonucu NO sentezini inhibe edebileceği ve bu yolla NO'nin oluşumunu engelleyerek analjezik etkinlik gösterebileceği düşünülmektedir. Bu amaçla milnasipranın NOS inhibitörü olduğu bilinen NG-nitro-L-arginin-metil-esteri (L-NAME) veya NG-monometil-L-arginin (L-NMMA) gibi ajanlarla birlikte uygulanarak bu ajanların milnasipranın oluşturduğu antinosisepsiyona etkisinin araştırılabileceği düşünülmektedir. Böylece milnasipranın bu mekanizma üzerinden antinosiseptif etkinliğinin olup olmadığı belirlenmiş olacaktır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar nosisepsiyon ve antinosisepsiyonun modülasyonunda 2 önemli sistemin varlığından bahsetmektedir. Bunlar NMDA ve opioid reseptör sistemleridir. NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun farklı opioid reseptör tiplerinin ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) oluşturduğu fonksiyonları modüle ettiği belirtilmiştir (Riedel ve Neeck, 2001; Mao, 1999). Opioid reseptörlerden  $\mu$  ( $\mu$ ) ve  $\delta$  ( $\delta$ ) reseptörleri NMDA reseptörleri üzerinden olan olayları düzenlemektedir.  $\kappa$  ( $\kappa$ ) reseptörleri ise NMDA reseptörleri üzerinden olan olayları antagonize etmektedir (Riedel ve Neeck, 2001). Milnasipranın da NMDA reseptör antagonisti olmasından yola çıkarak milnasipranın  $\kappa$  reseptörleri ile alakasının olup olmadığının araştırılabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca elde ettiğimiz sonuçlara göre; milnasipran hem spinal hem de supraspinal düzeyde bir analjezi göstermektedir. Opioid reseptör antagonistlerinden nalokson düşük dozda sadece  $\mu$  reseptörlerini daha yüksek dozlarda ise diğer reseptör alt tiplerini, naltrindol ise spesifik  $\delta$  reseptörlerini antagonize etmektedir (Öztürk ve ark., 2006). Milnasipranın opioid reseptörlerle olan etkileşiminin incelenbilmesi için bu reseptör antagonistlerinden yararlanılabileceği düşünülmektedir. Bu antagonistler milnasipran varlığında denenerek milnasipranın antinosiseptif

etkinliğini bu ajanların ne yönde değiştirdiği incelenebilir. Böylece milnasipranın morfin benzeri analjezik etkisinin (eğer varsa) bu reseptörlerle antagonize edilerek gözlenmesi sağlanabilir.

Spinal ve supraspinal analjezinin birlikteliğinde opioid reseptörlerden  $\mu$  veya  $\kappa$  reseptörlerinin etkinliği bildirilmektedir (Kayaalp, 2005). Milnasipranın bu etkinliği hangi reseptörler üzerinden gösterebileceği henüz bilinmemektedir. Ancak deney esnasında sedasyon gözlenmemiş olması etkinin  $\kappa$  reseptörlerindense  $\mu$  reseptörleri üzerinden geręekleřimiş olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca  $\mu$  reseptörlerinin öğrenme ve bellek üzerine de etkili olduğu belirtilmektedir (Kayaalp, 2005).

NO'nun öğrenme ve bellekte önemli rol oynayan hipokampusta uzun süreli güçlendirmeye (Long-Term Potentiation-LTP) ve serebellumda uzun süreli depresyona (Long-Term Depression-LTD) sebep olduğu gösterilmiştir. Eksitator bir amino asit olan glutamat NMDA reseptörlerini aktive ederek öğrenme ve belleğin temeli olan LTP'yi NO üreterek oluşturmaktadır (Büyükaşar, 2005; http-7). NMDA reseptörleri etkilerini sinir hücreesine  $Ca^{+2}$  girişini etkileyerek gösterdiklerinden ve  $Ca^{+2}$ 'un hücre içine girişi uzun vadeli sinaptik ve hücrenel değişiklikleri başlattığından NMDA reseptörlerinin sinaptik plastisitenin kontrolünde de önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Üstünes, 2003; Sevinçok, 2002).

Yapılan bir çalışmada milnasipranın sinaptik plastisite modülasyonundaki rolü araştırılmıştır ve milnasipranın anestezi altındaki sıçanlara 30 mg/kg i.p. olarak verildiğinde hipokampal CA1 bölgesindeki LTP'yi baskıladığı ve LTP üzerindeki bu inhibitör etkisini 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri ve  $\alpha_1$ -adrenoseptörleri üzerinden yaptığı bildirilmiştir. Milnasipranın da dahil olduğu SNRI grubu ajanların depresyonda terapötik açıdan etkili ve diğerlerine göre daha üstün olması serotonerjik ve noradrenerjik nöronal sistem arasındaki fonksiyonel etkileşimin 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri ve  $\alpha_1$ -adrenoseptörleri üzerinden hipokampal sinaptik plastisitede değişikliğe neden olmasından kaynaklanabileceği belirtilmektedir (Tachibana ve ark., 2004). Ayrıca milnasipranın LTP'ye olan bu etkisini NMDA reseptör antagonisti olabileceğinden dolayı, NO üzerinden geręekleřtirip geręekleřtirmedięinin araştırılabileceği düşünölmektedir.

Sonuç olarak milnasipranın, ağrıdaki etkinliğinin klinik çalışmalarla da destekleneceği, analjezik etki mekanizmasının tam olarak aydınlatılacağı ve depresyon tedavisinde olduğu gibi ağrı semptomlarının tedavisinde de güvenle kullanılabileceği umulmaktadır.

## KAYNAKLAR

Altındağ, Ö., Altındağ, A., Soran N., Kronik ağrılı hastalarda depresyon düzeyinin ağrı şiddeti ve süresi ile ilişkisinin araştırılması, Yeni Symp. Derg., 44(4), 178–181 (2006).

Arnold, L.M., Hess, E.V., Hudson, J.I., Welge, J.A., Berno, S.E., Keck, P.E., A randomized, placebo-controlled, double-blind flexible dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia, Am. J. Med., 112(3), 191–197 (2002).

Arnold L.M., Lu Y., Crofford L.J., Wohlreich, M., Detke, M., Iyengar, S., Goldstein, D.J., A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder, Arthritis Rheum., 50, 2974–2984 (2004).

Aydın, O.N., Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış, A.D.Ü. Tıp Fakültesi Derg., 3(2), 37–48 (2002).

Aydın, S., Beis, R., Can, Ö.D., Analgesic and antispasmodic activities of 2-(2-nitro-phenyl)-1H-benzimidazole 5-carboxylic acid: evidence for the importance of the 2-(o-substitutedphenyl) group, Pharmazie, 58, 405–408 (2003).

Aydın, S., Beis, R., Öztürk, Y., Hüsni, K., Baser, C., Nepetalactone: a new opioid analgesic from *Nepeta caesarea* Boiss, J. Pharm. Pharmacol., 50, 813–817 (1998).

Bannwarth, B., Antidepressants in rheumatic disorders: do they act as analgesics or antidepressants?, Joint Bone Spine, 72(5), 351–353 (2005).

Bastos, G.N.T., Santos, A.R.S., Ferreira, V.M.M., Costa, A.M.R., Bispo, C.I., Silveira, A.J.A., Do Nascimento, J.L.M., Antinociceptive effect of aqueous extract obtained from roots of *Physalis angulata* L. On mice, J. Ethnopharmacol., 103, 241–245 (2006).

Bianchi, C., Franceschini J., Experimental observations on Haffner's method for testing analgesic drugs, Br. J. Pharmacol., 9, 280–284 (1954).

Bisserbe, J.C., Clinical utility of milnacipran in comparison with other antidepressants, Int. Clin. Psychopharmacol., 17(1), 43–50 (2002).

Bomholt, S.F., Mikkelsen, J.D., Blackburn-Munro, G., Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain, *Neuropharmacol.*, 48(2), 252–263 (2005).

Bourin, M., Masse, F., Dailly, E., Hascoet, M., Anxiolytic-like effect of milnacipran in the four-plate test in mice: Mechanism of action, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 81(3), 645–656 (2005).

Briley, M., Clinical experience with dual action antidepressants in different chronic pain syndromes, *Hum. Psychopharmacol.*, 19(1), 21–25 (2004).

Briley, M., New hope in the treatment of painful symptoms in depression, *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 4(1), 42–45 (2003).

Briley, M., Prost, J.F., Moret, C., Preclinical pharmacology of milnacipran, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 11(4), 9–14 (1996).

Büyükafşar, K., Nitrik oksidin fizyolojik ve fizyopatolojik olaylardaki rolü, Nitrik Oksidin Farmakolojisi, Türk Farmakoloji Derneği, Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Programı, 27 Mayıs, Mersin, 2–20 (2005).

Clerc, G., the Milnacipran/Fluvoxamine Study Group., Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipran, a dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: a comparison with fluvoxamine, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 16(3), 145–151 (2001).

Dajani, E.Z., Larsen, K.R., Taylor, J., Dajani, N.E., Shahwan, T.G., Neeleman, S.D., Taylor, M.S., Dayton, M.T., Mir, G.N.; 1,1-Dimethylheptyl-delta-8-tetrahydrocannabinol-11-oic acid: a novel, orally effective cannabinoid with analgesic and anti-inflammatory properties, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 291(1), 31–38 (1999)

Dalgıç, H., Papak, Ö., Trisiklik antidepresanların analjezik/antinosiseptif etki mekanizmaları, *Erciyes Tıp Derg.*, 25(2), 98–103 (2003).

D'Amour, F.E., Smith, D.L., A method for determining loss of pain sensation, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 72, 74–79 (1941).

Detke M.J., Lu Y., Goldstein D.J., Hayes J.R., Demitrack M.A., Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial, *J. Clin. Psychiatry*, 63, 308–315 (2002).

Doğan, O., Antidepresan ilaçların klinik kullanımları, *Türkiye Klinikleri*, 2(2), 32–40 (2006).

Duman, E. N., Kesim, M., Kadioğlu, M., Yaris, E., Kalyoncu, N.İ., Erciyes, N., Possible involvement of opioidergic and serotonergic mechanisms in antinociceptive effect of paroxetine in acute pain, *J. Pharmacol. Sci.*, 94(2), 161–165 (2004).

Duran, A., Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu, Depresyon tedavisinde hastaya yaklaşım, farmakoterapi prensipleri, trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar, SSRI ve SNRI'lar, 2-3 Aralık, İstanbul, 93–106 (1999).

Eddy, N.B., Leimbach, D., Synthetic analgesic (II). Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 107, 385–393 (1953).

Elbi-Mete, H., Noyan, A., Önen-Sertöz, Ö., Ağrının psikososyal yönü, *Ağrı*, 18(1), 20–25 (2006).

El-Giamal, N., de Zwaan, M., Bailer, U., Strnad, A., Schüssler, P., Kasper, S., Milnacipran in the treatment of bulimia nervosa: a report of 16 cases, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 13, 73–79 (2003).

Fine, P.G., Miaskowski, C., Paice, J.A., Meeting the challenges in cancer pain management, *J. Support Oncol.*, 2(6), 5–22 (2004).

Frazer, A., Antidepressants, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 17(1), 2–18 (1997).

Fukuchi, T., Kanemoto, K., Differential effects of milnacipran and fluvoxamine, especially in patients with severe depression and agitated depression: a case-control study, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 17(2), 53–58 (2002).

Ger, M.C., Depresyon ve tedavi yöntemleri, *Doktor*, 24, 60–70 (2004).



Goucke, C.R., The management of persistent pain, Med. J. Aust., (Clinical Update), 178, 444–447 (2003).

Hariri, A.G., Ceylan, M.E., Depresyonda ilaç tedavisi: Özgül serotonin gerialım engelleyicileri, Duygudurum Dizisi, 7, 339–345 (2003).

**http–1** Milnacipran; The latest norepinephrine serotonin reuptake inhibitor, <http://www.antiaging-systems.com/a2z/milnacipran.htm> (2006).

**http–2** Milnacipran relieves chronic pain and depression, <http://www.antiaging-systems.com/a2z/milnacipran.htm> (2006).

**http–3** Chronic pain, depression and antidepressants issues and relationships, Clark, M., <http://www.hopkins-arthritis.som.jhmi.edu/mngmnt/depression.html> (2006).

**http–4** Ağrı ve tedavisi (ders notu), Güzeldemir, M.E., G.A.T.A. Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D., [www.gata.edu.tr/cerrahibilimler/anestezi/Metin/Ağrı%20Tanımı%20ve%20tedavisinde%20Genel%20Prensipiler.doc](http://www.gata.edu.tr/cerrahibilimler/anestezi/Metin/Agrı%20Tanımı%20ve%20tedavisinde%20Genel%20Prensipiler.doc) (1999).

**http–5** Ağrı, nitrik oksit ve ağmatin ilişkisi (ders notu), Önal, A., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji A.B.D., [http://www.ctf.edu.tr/farma/tfd/tfd2005\\_099\\_onal.pdf](http://www.ctf.edu.tr/farma/tfd/tfd2005_099_onal.pdf) (2006).

**http–6** Antidepresan ilaçlar (ders notu), Aslan, S., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.B.D., [www.med.gazi.edu.tr/akademik/psikiyatri/antidepresanyenisaslan.htm](http://www.med.gazi.edu.tr/akademik/psikiyatri/antidepresanyenisaslan.htm) (2006).

**http–7** Nitrik oksidin anksiyete ve depresyon ile ilişkisi, Erden, F., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji A.B.D., [http://www.ctf.edu.tr/farma/tfd/tfd2005\\_097\\_erden.pdf](http://www.ctf.edu.tr/farma/tfd/tfd2005_097_erden.pdf) (2006).

Ishigooka, J., Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), Nippon Rinsho., 59(8), 1523–1529 (2001).

Işık, E., Duygu Durumu Bozuklukları–Depresyon ve bipolar bozukluklar, Görsel sanatlar, Ankara, 5–230, 2003.

İrdesel, J., Nöropatik ağrı tedavisi, *Türk. Fiz. Tıp. Rehab.*, 51(Özel ek A), 6–15 (2005).

Jaracz, J., Rybakowski, J., Depression and pain: novel clinical, neurobiological and psychopharmacological data, *Psychiatr. Pol.*, 39(5), 937–950 (2005).

Kamata, M., Takahashi, H., Naito, S., Higuchi, H., Effectiveness of milnacipran for the treatment of chronic pain: a case series, *Clin. Neuropharmacol.*, 27(5), 208–210 (2004).

Kasper, S., Pletan, Y., Solles, A., Tournoux, A., Comparative studies with milnacipran and tricyclic antidepressants in the treatment of patients with major depression: a summary of clinical trial results, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 11(4), 35–39 (1996).

Kayaalp, O., *Tıbbi Farmakoloji, Taş kitabevi, Ankara*, 796–800, 2005.

Kayahan, B., Veznedaroğlu, B., Şizofrenide depresif belirtilerin önemi ve psikofarmakolojik sağaltımı, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 16(1), 52–62 (2006).

Kelle, İ., Ağrı tedavisinde alternatif ilaçlar, *Dicle Tıp Derg.*, 33(3), 192–200 (2006).

Kılıç, F.S., Sırmagül, B., Öner, S., Erol, K., Putative antinociceptive effect of alpha-tocopherol in mice, *The Pain Clinic*, 18(1), 57–62 (2006).

Kimura, M., Kanetani, K., Imai, R., Suzuki, H., Isayama, K., Endo, S., Therapeutic effects of milnacipran, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, on post-stroke depression, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 17, 121–125 (2002).

Kito, S., Nakajima, T., Koga, Y., Milnacipran for the drastic improvement of refractory pain in a patient without depressive symptoms: a case report, Editöre mektup, *Eur. Psychiatry*, 20(4), 354–357 (2005).

Korzeniewska-Rybicka, I. and Plaznik, A., Analgesic effect of antidepressant drugs, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 59(2), 331–338 (1998).

Koster, R., Anderson, M., Beer, E.J., Acetic acid for analgesic screening, *Fed. Proc.*, 18, 412 (1959).

Köroğlu, E., Yeni bir antidepresan: Venlafaksin, *Depresyon*, 1(1), 33–37 (1996).

Kutsal, Y.G., Ağrıya multidisipliner yaklaşım, *Hacettepe Tıp Derg.*, 36, 111–128 (2005).

Leinonen, E., Lepola, U., Koponen, H., Mehtonen, O.P., Rimon, R., Long-term efficacy and safety of milnacipran compared to clomipramine in patients with major depression, *Acta Psychiatr. Scand.*, 96(6), 497–504 (1997).

Littlejohn, G.O., Guymer, E.K., Fibromyalgia Syndrome: Which antidepressant drug should we choose?, *Curr. Pharm. Des.*, 12, 3–9 (2006).

Lopez-Ibor, J., Conesa, A., A comparative study of milnacipran and imipramine in the treatment of major depressive disorder, *Curr. Med. Res. Opin.*, 20(6), 855–860 (2004).

Lopez-Ibor, J., Guelfi, J.D., Pletan, Y., Tournoux, A., Prost, J.F., Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 11(4), 41–46 (1996).

Lyketsos, C.G., DelCampo, L., Steinberg, M., Miles, Q., Steele C.D., Munro, C., Baker, A.S., Sheppard, J.M., Franqakis, C., Brandt, J., Rabins, P.V., Treating depression in Alzheimer's disease: efficacy and safety of sertraline therapy and the benefits of depression reduction: the DIADS, *Arch. Gen. Psychiatry*, 60(7), 737–746 (2003).

Lynch, M.E., Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials, *J. Psychiatry Neurosci.*, 26(1), 30–36 (2001).

Mao, J., NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 30(3), 289–304 (1999).

McQuay, H.J., Tramer, M., Nye, B.A., Carroll, D., Wiffen, P.J., Moore, R.A., A systematic review of antidepressants in neuropathic pain, *Pain*, 68, 217–227 (1996).

Melek, İ.M., Serarslan, Y., Duman, T., Nöropatik ağrı mekanizmaları, Osmangazi Tıp Derg., 27(2), 97–105 (2005).

Mizukami, K., Tanaka, Y., Asada, T., Efficacy of milnacipran on the depressive state in patients with Alzheimer's disease, Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 30(7), 1342–1346 (2006).

Mochizuki, D., Tsujita, R., Yamada, S., Kawasaki, K., Otsuka, Y., Hashimoto, S., Hattori, T., Kitamura, Y., Miki, N., Neurochemical and behavioural characterization of milnacipran, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor in rats, Psychopharmacol. (Berl), 162(3), 323–332 (2002).

Montgomery, S., Prost, J., Solles, A., Briley, M., Efficacy and tolerability of milnacipran: an overview. Int. Clin. Psychopharmacol., 11(4), 47–51 (1996).

Morishita, S., Arita, S., Differential effects of fluvoxamine, paroxetine and milnacipran for depression, especially with regard to age, Hum. Psychopharmacol., 19(6), 405–408 (2004).

Möller, H.J., Volz, H.P., Drug treatment of depression in the 1990s: an overview of achievements and future possibilities, Drugs, 52(5), 625–638 (1996).

Ormazabal, M.J., Goicoechea, C., Sanchez, E., Martin, M.I., Salmon calcitonin potentiates the analgesia induced by antidepressants, Pharmacol. Biochem. Behav., 68(1), 125–133 (2001).

Önder, S., Hypericum Perforatum L. Bitkisinin Analjezik Etkisinin Mekanizması, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (1995).

Önkol, T., Sahin, M.F., Yıldırım, E., Erol, K., Ito, S., Synthesis and antinociceptive activity of (5-chloro-2(3H)-Benzoxazolone-3-yl) Propanamide derivatives, Arch. Pharm. Res., 27(11), 1086–1092 (2004).

Örsel, S., Depresyonda tedavi: Genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar, Klinik Psik., Ek-4, 17–24 (2004).

Öztürk, Y., Aydın, S., Beis, R., Demir-Herekman, T., The involvement of endogenous opioid mechanisms in the antinociceptive effects induced by

antidepressant drugs, desipramine and trimipramine, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 83(4), 592–597 (2006).

Özyalçın, S., Antidepresan ilaçlar ve ağrı kontrolünde kullanımı (1), *Doktor*, 24, 78–81 (2004).

Özyalçın, S., Antidepresan ilaçlar ve ağrı kontrolünde kullanımı (2), *Doktor*, 25, 56–59 (2005).

Pacher, P., Kohegyi, E., Kecskemeti, V., Furst, S., Current trends in the development of new antidepressants, *Curr. Med. Chem.*, 8, 89–100 (2001).

Pakulska, W., Influence of sertraline on the antinociceptive effect of morphine, metamizol and indomethacin in mice, *Acta Pol. Pharm.*, 61(2), 157–163 (2004).

Papakostas, G.I., Fava, M., A meta-analysis of clinical trials comparing milnacipran, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 17(1), 32–36 (2006).

Parlar, A., Önal, A., Koşay, S., The effect of milnacipran and tramadol-milnacipran combination on nociception in a rat model of neuropathic pain, *P1 Basic Neurosci.*, P.1.014, 368–369 (2004).

Petrenko, A.B., Yamakura, T., Baba, H., Shimoji, K., The role of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptors in pain: A review, *Anesth. Analg.*, 97, 1108–1116 (2003).

Preskorn, S.H., Milnacipran: A dual norepinephrine and serotonin reuptake pump inhibitor, *J. Psychiatric Practice*, 10(2), 119–126 (2004).

Puech, A., Montgomery, S.A., Prost, J.F., Solles, A., Briley, M., Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 12(2), 99–108 (1997).

Puozzo, C., Leonard, B.E., Pharmacokinetics of milnacipran in comparison with other antidepressants, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 11(4), 15–27 (1996).

Puozzo, C., Panconi, E., Deprez, D., Pharmacology and pharmacokinetics of milnacipran, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 17(1), 25–35 (2002).

Raji, Y., Udoh, U.S., Oluwadara, O.O., Akinsomisoye, O.S., Awobajo, O., Adeshoga, K., Anti-inflammatory and analgesic properties of the rhizome extract of *Zingiber Officinal.*, *Afr. J. Biomed. Res.*, 5, 121–124 (2002).

Riedel, W., Neeck, G., Nociception, pain and antinociception: current concepts, *Z. Rheumatol.*, 60(6), 404–415 (2001).

Ripoll, N., Hascoet, M., Bourin, M., The four-plate test: Anxiolytic or analgesic paradigm?, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 30, 873–880 (2006).

Rojas-Corrales, M.O., Casas, J., Moreno-Brea, M.R., Gibert-Rahola, J., Mico, J.A., Antinociceptive effects of tricyclic antidepressants and their noradrenergic metabolites, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 13, 355–363 (2003).

Rudolph, R.L., Achieving remission from depression with venlafaxine extended release: a literature review of comparative studies with selective serotonin reuptake inhibitors, *Acta Psychiatr. Scand.*, 415, 24–30 (2002).

Rudolph, R.L., Feiger, A.D., A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression, *J. Affect. Disord.*, 56(2-3), 171–181 (1999).

Savcı, V., Antidepresan ilaçların farmakolojik özellikleri, *Türkiye Klinikleri*, 2(1), 22–31 (2006).

Sawynok, J., Esser, M.J., Reid, A.R., Antidepressants as analgesics; an overview of central and peripheral mechanisms of action, *J. Psychiatry Neurosci.*, 26(1), 21–29 (2001).

Schmauss, C., Yaksh, T.L., In vivo studies on spinal receptor systems mediating antinociception. II. Pharmacological profiles suggesting a differential association of mu, delta and kappa receptors with visceral chemical and cutaneous thermal stimuli in the rat, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 228, 1–12 (1984).

Schreiber, S., Backer, M.M., Yanai, J., Pick, C.G., The antinociceptive effect of fluvoxamine, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 6(4), 281–284 (1996).

Schreiber, S., Pick, C.G., From selective to highly selective SSRIs: A comparison of the antinociceptive properties of fluoxetine, fluvoxamine, citalopram and escitalopram, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 16(6), 464–468 (2005).

Sevinçok, L., Depresyonda hücre içi bozukluklar, *Klinik Psik.*, Ek-4, 57–67 (2002).

Shin, S.W., Eisenach, J.C., Rao, S.G., Tong, C., The monoamine reuptake inhibitor milnacipran does not affect nociception to acute visceral distension in rats, *Anesth. Analg.*, 98, 1365–1369 (2004).

Smith, A.J., The analgesic effects of selective serotonin reuptake inhibitors, *J. Psychopharmacol.*, 12(4), 407–413 (1998).

Spencer, C.M., Wilde, M.I., Milnacipran. A review of its use in depression, *Drugs*, 56(3), 405–427 (1998).

Stahl, S.M., Grady, M.M., Moret, C., Briley, M., SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy and tolerability in comparison with other classes of antidepressants, *C.N.S Spectr.*, 10(9), 732–747 (2005).

Stamford, J.A., Descending control pain, *Br. J. Anesth.*, 75(2), 217–227 (1995).

Sugawara, Y., Higuchi, H., Yoshida, K., Takahashi, H., Kamata, M., Naito, S., Sato, K., Shimizu, T., Response rate obtained using milnacipran depending on severity of depression in the treatment of major depressive patients, *Clin. Neuropharmacol.*, 29(1), 6–9 (2006).

Sumpton, J.E., Moulin, D.E., Treatment of neuropathic pain with venlafaxine, *Ann. Pharmacother.*, 35(5), 557–559 (2001).

Süzer, Ö., Süzer Farmakoloji, *Klinisyen Tıp Kitabevleri*, İstanbul, 190–196, 2005.

Tachibana, K., Matsumoto, M., Togashi, H., Kojima, T., Morimoto Y., Kemmotsu, O., Yoshioka, M., Milnacipran, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, suppresses long-term potentiation in the rat hippocampal CA1 field via 5-HT<sub>1A</sub> receptors and  $\alpha_1$ -adrenoceptors, *Neurosci. Lett.*, 357, 91–94 (2004).

Tajima, O., Japanese experience with dual-action antidepressants, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 17(1), 37–42 (2002).

Takahashi, H., Kamata, M., Yoshida, K., Higuchi, H., Shimizu, T., Remarkable effect of milnacipran, a serotonin- noradrenalin reuptake inhibitor (SNRI), on depressive symptoms in patients with Parkinson's disease who have insufficient response to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): two case reports, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 29(2), 351–353 (2005).

Tignol, J., Pujol-Domenech L., Chartres, J.P., Leger, J.M., Pletan, Y., Tonelli, I., Tournoux, A., Pezous, N., Double-blind study of the efficacy and safety of milnacipran and imipramine in elderly patients with major depressive episode, *Acta Psychiatr. Scand.*, 97(2), 157–165 (1998).

Toyofuku, A., Efficacy of milnacipran for glossodynia patients, *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.*, 7(1), 23–24 (2003).

Ueta, K., Suzuki, T., Uchida, I., Mashimo, T., In vitro inhibition of recombinant ligand-gated ion channels by high concentrations of milnacipran, *Psychopharmacol.*, 175, 241–246 (2004).

Uzbay, T., Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi, *Klinik Psik.*, Ek-4, 3–11 (2004).

Uzbay, T., Yüksel, N., Antidepresanlar ve cinsel işlev bozuklukları, *Klinik Psik.*, Ek:3, 14–24 (2004).

Ünal, S., Kaya, B., Yaşlılık ve depresyon-2/Tedavi yaklaşımları, *Geriatrici*, 2(2), 83–89 (1999).

Üstünes, L., Rx. Mediapharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, Milnasipran prospektüsü (2007).

Üstünes, L., Santral Sinir Sistemi İlaçları, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İzmir, 31–67, 2003.

Van Amerongen, A.P., Ferrey, G., Tournoux, A., A randomised, double-blind comparison of milnacipran and imipramine in the treatment of depression, *J. Affect. Disord.*, 72(1), 21–31 (2002).



Vitton, O., Gendreau, M., Gendreau, J., Kranzler, J., Rao, S.G., A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia, *Hum. Psychopharmacol.*, 19(1), 27–35 (2004).

Watson, C.P., Antidepressant drugs as adjuvant analgesics, *J. Pain Symptom Manage*, 9(6), 392–405 (1994).

Yamada, K., Kanba, S., Effectiveness of Milnacipran for SSRI-Intolerant patients with premenstrual dysphoric disorder, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 25(4), 398–399 (2005).

Yeşilada, A., Asal Altıparmak, M.B., Yıldırım, E., Erol, K., Synthesis and investigation of antinociceptive and antidepressant effects of stereoisomers of a new dipeptoid analog of cholecystokinin, *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 24(2), 57–64 (2004).

Yokogawa, F., Kiuchi, Y., Ishikawa, Y., Otsuka, N., Masuda, Y., Oguchi, K., Hosoyamada, A., An investigation of monoamine receptors involved in antinociceptive effects of antidepressants, *Anesth. Analg.*, 95(1), 163–168 (2002).

Zarrindast, M.R., Sahebgharani, M., Effect of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists on imipramine-induced antinociception in the rat formalin test, *Pharmacology*, 64, 201–207 (2002).