

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi  
Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK

**REM UYKU YOKSUNLUĞUNA BAĞLI  
HİPERALJEZİDE MELATONİNİN ANTİNOZİSEPTİK  
ETKİLERİ**

**(Yüksek Lisans Tezi)**

**Gülşen UZUNLAR ALTIN**

Referans no: 10109331

EDİRNE – 2016

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi  
Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK

**REM UYKU YOKSUNLUĞUNA BAĞLI  
HİPERALJEZİDE MELATONİNİN ANTİNOSESİPTİK  
ETKİLERİ**

**(Yüksek Lisans Tezi)**

**Gülşen UZUNLAR ALTIN**

**Destekleyen Kurum : TÜBAP Proje No: 2013-122**

**Tez No :**

EDİRNE – 2016

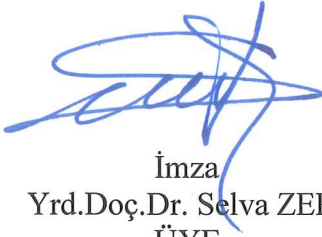
T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

O N A Y

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Gülşen UZUNLAR ALTIN tarafından tez başlığı "REM uyku yoksunluğuna bağlı hiperaljezide melatoninin antinosiseptif etkileri" olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 29/04/2016 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından "Yüksek Lisans Tezi" olarak kabul edilmiştir.



İmza  
Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU  
JÜRİ BAŞKANI



İmza  
Yrd. Doç. Dr. Selva ZEREN  
ÜYE



İmza  
Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK  
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Tammam SİPAHİ  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme, eğitimim ve çalışmalarım süresince engin bilgileriyle bana katkı sağlayan, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK'a, tezimin 'Uyku' ile ilgili olmasını isteme sebebim olan, çalışmalarım ve eğitimimde katkıları ile yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK'e, çalışmamın istatistiksel analizinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Necdet SÜT'e, lisans ve lisansüstü eğitimimde bilgileriyle bana yol gösteren Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU'ya, değerli hocam Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR'a, Fizyoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm arkadaşlarıma ve desteklerinden dolayı TÜBAP birimine teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>UYKU FİZYOLOJİSİNİN TARİHÇESİ</b> .....	3
<b>UYKUNUN EVRELERİ</b> .....	5
<b>UYKUNUN KONTROLÜ</b> .....	7
<b>AĞRI</b> .....	10
<b>MELATONİN</b> .....	17
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	20
<b>BULGULAR</b> .....	25
<b>TARTIŞMA</b> .....	32
<b>SONUÇLAR</b> .....	36
<b>ÖZET</b> .....	37
<b>SUMMARY</b> .....	38
<b>KAYNAKLAR</b> .....	40
<b>RESİMLEMELER LİSTESİ</b> .....	46
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	47
<b>EKLER</b>	

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>ANOVA</b>	: Analysis of Variance
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat
<b>cGMP</b>	: Siklik Guanozin Monofosfat
<b>CGRP</b>	: Kalsitonin Gen İlişkili Peptit
<b>COX-2</b>	: Siklooksijenaz-2
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>EMG</b>	: Elektromiyografi
<b>EOG</b>	: Elektrokülografi
<b>GABA</b>	: Gama amino bütirik asit
<b>GDNF</b>	: Glial hücre hattı türevli nörotrofik faktör
<b>HIOMT</b>	: Hidroksi-indol-O-metiltransferaz
<b>HP</b>	: Hot Plate
<b>5-HT</b>	: Serotonin
<b>IASP</b>	: International Assiciation for the Study of Pain
<b>İ.P.</b>	: İntraperitoneal
<b>K</b>	: Potasyum
<b>Mg</b>	: Magnezyum
<b>MEL</b>	: Melatonin (N-asetil 5-metoksitriptamin)
<b>MRR</b>	: Melatonin related receptor

<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>MT1</b>	: Melatonerjik reseptör 1
<b>MT2</b>	: Melatonerjik reseptör 2
<b>MT3</b>	: Melatonerjik reseptör 3
<b>M.Ö.</b>	: Milattan Önce
<b>NAT</b>	: N- asetiltransferaz
<b>NGF</b>	: Nerve Growth Factors
<b>NMDA</b>	: N-metil D-aspartik Asid
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NREM</b>	: Non-Rapid Eye Movement
<b>NSAID</b>	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
<b>PGD<sub>2</sub></b>	: Prostaglandin D <sub>2</sub>
<b>PGE<sub>2</sub></b>	: Prostaglandin E <sub>2</sub>
<b>PGI<sub>2</sub></b>	: Prostaglandin I <sub>2</sub>
<b>PPT-LDT</b>	: Pedunkulopontin ve laterodorsal tegmentum
<b>PVC</b>	: Polivinil Klorür
<b>RAS</b>	: Reticular Activating system
<b>REM</b>	: Rapid Eye Movement
<b>SP</b>	: Substans P
<b>TF</b>	: Tail flick
<b>TRPV1</b>	: Transient Receptor Potential Vanilloid 1
<b>VPM</b>	: Ventral posterior medial
<b>VPL</b>	: Ventral posterior lateral
<b>vs</b>	: Versus

## GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı, gerçek ya da potansiyel bir doku hasarıyla ilgili ya da böyle durum ile ilişkilendirilen, hoş olmayan, duyuasal ve emosyonel bir deneyimdir. Fizyolojik ağrı vücut için koruyucu bir mekanizmadır (1).

Uyku da beslenme, solunum, boşaltım kadar önemli, yaşam kalitesi ve iyilik durumunu etkileyen fizyolojik bir süreçtir (2). Pasif bir durum değil, içgüdüsel, geri dönüşümlü bir olaydır. Sirkayen bir ritmi vardır (3).

Nahoş ve bazen dayanılmaz bir deneyim olan ağrı ile mücadelede birinci sırayı nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAID) alır. Onların başarısız kaldığı durumlarda narkotik analjezikler ve başka yöntemler devreye girer. Bazen ağrı her türlü tekniğe karşın yok edilmeyebilir. Uyku problemleri ağrıya neden olabilmekte ya da ağrıyı artırabilmekte, ağrı ve tedavisi için kullanılan ajanlar uyku süre ve kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. (4,5).

Pineal bezden salınan bir nörohormon olan melatonin (N-asetil 5-metoksi triptamin) uyku-uyanıklık dahil çeşitli biyolojik ritmlerle ilgilidir.. Salınımı karanlıkta artar ve gündüz baskılanır. Melatoninin hipnotik etkisi tartışmasızdır. Antinosiseptif, antiinflamatuvar, anksiyolitik ve antioksidan etkileri olduğu bildirilmiştir. (6).

Ağrı algısının şiddeti de sirkayen bir ritm gösterir. Melatonin düzeyinin yüksek olduğu karanlık gece saatlerinde, ağrı algısının şiddeti düşüktür (7). Çalışmalarda akut, inflamatuvar ve nöropatik ağrı hayvan modellerinde melatoninin antinosiseptif rolü incelenmiştir. Antinosiseptif etkisinin spinal ve supraspinal düzeylerde gerçekleştiği ileri srlmştir.



Endojen opiatlar, iyon kanalları ya da periferde prostoglandin sentezini etkileyerek analjezik etki gösterdiği düşünülmektedir (8).

Uyku kaybının ağrı eşiğini düşürdüğü ve hiperaljeziye yol açtığı konusunda çok sayıda yayın mevcuttur (9).

Sunulan çalışmada modifiye çoklu platform metodu kullanarak sıçanlarda REM (Rapid Eye Movement) uyku yoksunluğu ve hiperaljezi oluşturulması ve 50, 100 ve 200 mg dozlarda eksojen melatoninin oluşan hiperaljeziye etkileri sıcak zemin ve kuyruk çekme testleriyle araştırılması planlanmıştır.

Çalışma ile REM uyku yoksunluğuna bağlı hiperaljezide melatonin hormonunun rolünün ortaya konulması amaçlanmaktadır. Bulguların ağrı ile mücadelede yararlı olabileceği düşünülmektedir.

## GENEL BİLGİLER

İnsan ömrünün yaklaşık  $\frac{1}{3}$ 'ü uykuda geçer. Uyku, pasif ya da inaktif bir durum değil, içgüdüsel, geri dönüşümlü, fizyolojik bir süreçtir. Genellikle sırt üstü yatar pozisyon, kapalı gözler, azalmış hareketleriyle iç ve dış uyaranlara yanıt vermede azalma ile karakterizedir. Uyku, patolojik bir tablo olan komaya benzer bir durumdur. Ancak uyku istemli, geri dönüşümlü ve fizyolojik bir süreçtir (3).

Tüm canlılar gibi insan da çeşitli gereksinimleri olan bir varlıktır. Sağlıklı bir birey olarak yaşamına devam edebilmesi için bedensel ve ruhsal gereksinimlerinin karşılanması gerekir. İnsanın en temel gereksinimlerinden biri de uykudur. Yeterli süre ve kalitede uyku uyuyamamak pek çok hastalık için bir risk kaynağıdır. Yeterli ve kaliteli uyku sağlığın önemli koşullarındandır (2). Uyku aynı zamanda evrimsel boyutları olan bir fizyolojik olaydır (10).

### UYKU FİZYOLOJİSİNİN TARİHÇESİ

Uyku fizyolojisi ile ilgili bilgilerin geçmişi Hipokrat'a kadar uzanmaktadır. İbn-i Sina ünlü kitabında uyku hijyeni, uykusuzluk ve yiyeceklerin uykuya etkileri üzerinde durmuştur. Uykunun da sirkadiyen yani yaklaşık 24 saatlik bir ritmin olduğu uzun zamandır bilinen bir durumdur. Sirkadiyen bir ritme sahip olan fizyolojik fonksiyonlar gece – gündüz döngüsü ile ilişkili süreçlerdir. Kediotu adlı bitkinin sahip olduğu sirkadiyen çiçek açma ritmi yaklaşık iki yüz yıldır bilinmektedir. İzole koşullarda yapılan deneylerle de desteklenen bu gözlem çevre koşulları ve dış uyaranlardan bağımsız bir iç ritmin varlığını göstermiştir (11,12).

On dokuzuncu yüzyılın son çeyreğinde beyin kaynaklı elektriksel aktivitelerin tavşanda kaydedilmesi uyku araştırmaları konusundaki en önemli kilometre taşlarından biridir (13). Beyin elektriksel aktivitesinin insanlarda kaydedilebilmesi için Hans Berger'in (14) çalışmalarını ve 1929 tarihli makalesini beklemek gerekmiştir. Elektroensefalografi (EEG)

olarak adlandırılan Hans Berger'in tekniği uyku-uyanıklık çalışmalarında günümüzde de yoğun olarak kullanılan bir yöntem olmuştur.

Sadece elektrofizyolojik bulular değil patolojik gözlem ve bulguların da uyku fizyolojisinin anlaşılmasına katkısı olmuştur. Narkolepsi ve katalepsi tablolarının tanımlanması da uyku tıbbı açısından önemli adımlardır (15,16).

Uyku bilimi açısından ilginç aşamalardan biri de gün boyu biriken bazı kimyasal maddelerin yani endojen uyku verici maddelerin uykuya yol açtığını iddia eden görüşlerdir. Bu görüşlere temelinde uyku yoksunluğu oluşturulmuş köpeklerden alınan kandan elde edilen serumların uykusu olmayan köpeklere verildiğinde uykuya yol açtığını bildiren gözlemler neden olmuştur (17). Hipnotoksin olarak da anılan İçsel uyku oluşturucu maddeler teorileri uyku fizyolojisi tarihindeki önemli aşamalardan biridir.

Loomis, Harvey ve Hobart (18), 1937'de uykunun değişik dalga özelliklerine sahip farklı evrelerden oluşan bir süreç olduğunu göstermişlerdir.

Uyku derinliği ile göz hareketleri konusuna yoğunlaşan Aserinsky ve Kleitman (19) periyodik olarak ortaya çıkan bu hareketler sırasında, solunum sayısı ve derinliği ile kalp hızının değiştiğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar daha sonra uykuda göz kaslarının elektriksel potansiyellerini kaydetmiş ve elektrooklografiyi (EOG) geliştirmiş ve uyku içinde zaman zaman ortaya çıkan göz hareketlerini belirlemiş ve 1953 yılında uykuda hızlı göz hareketleri potansiyelini tanımlanmışlardır (19). Bu bulgulardan sonra uyku iki temel evrede değerlendirilmeye başlamıştır: 1. Rapid Eye Movement (REM) uykusu: Hızlı göz hareketleri ile karakterizedir. 2. Non-Rapid Eye Movement (NREM) uyku. Bu evrede söz konusu göz hareketleri görülmez. NREM uykusu da önceleri dört evrede incelenmiştir: Evre 1, Evre 2, Evre 3 ve Evre 4 (19). 1956 yılında rüyaların % 80'inin REM uykusunda görüldüğünü ileri srlmştir (20). Hızlı göz hareketlerinin ve sonrasında uykunun evrelerinin keşfi modern uyku fizyolojisinin başlangıç noktası olarak kabul edilir.

Karacan 1963 yılında erkeklerde uyku sırasında ereksiyon dönemleri olduğunu gözlemiş ve erkek cinsel işlev bozukluklarını incelemeye kullanılan Nocturnal Penile Tumescence (NPT) adlı yöntemi geliştirmiştir (21).

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi 2007 yılında uykunun evrelerini yeniden belirlemiştir. Yeni düzenlemede NREM uykusundan 4. Evre ıkarılmıştır (3).

## UYKUNUN EVRELERİ

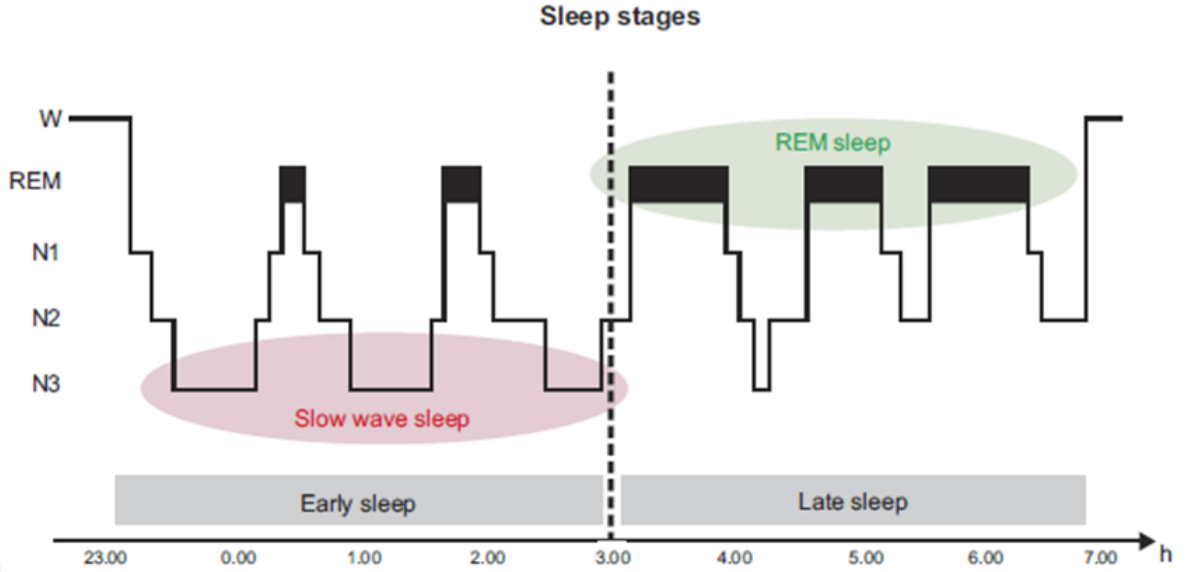
Uykunun tekdüze bir deneyim olmadığı, çeşitli evreleri olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Uyku evrelerini belirleme ve değerlendirmede beynin elektriksel aktivitesi, kassal aktiviteler ve göz hareketlerinin kaydedilmesi çok önemlidir. Uyku; hızlı göz küresi hareketleri ile karakterize REM uykusu ve bu hareketlerin olmadığı NREM uykusu olmak üzere iki temel evreden oluşur. NREM uykusu da Evre N1, Evre N2 ve Evre N3 olmak üzere üç evreden oluşur. Her evrenin kendine özgü belirti ve bulguları vardır. Evre N1 ve N2 hafif uyku, Evre N3 ise derin uyku olarak adlandırılır. Uykunun evresi ile uykudan uyanma eşiği arasında sıkı ilişki vardır. Eşik Evre N3'te en yüksek iken, Evre N1'de en düşüktür (20,22).

Uyku, Evre N1 ile başlar. Uyku başlayınca, kan basıncı, solunum sayısı, kalp atım sayısı vücut sıcaklığı azalır. NREM uykusu boyunca da bu parametreler düşük olarak seyreder (3,20).

Uyanıklıkta EEG'de görülen alfa ritmi NREM uykuda yerini düşük amplitüd ve yüksek voltajlı teta ritmine (4-7 Hz) bırakır. EOG'de yavaş göz hareketleri görülür. Evre N1'e tüm uykunun % 2-5'ini kapsar ve geçiş uykusu özelliği taşır. Evre N1'den sonra uyku, Evre N2 ile devam eder. Evre N2 uykusu EEG'de uyku iğciği ve K-kompleksleri ile karakterizedir. Evre N2 uykusu tüm uykunun % 45-55'ini kapsar. Derin uyku da denilen Evre N3 ise tüm uykunun % 15-20'sini oluşturur. Hızlı göz hareketleri ve genel kas atonisi ile karakterize olan REM uykusunda beyin uyanık bir insan beyni kadar aktiftir. Rüya uykunun bu evresinde görülür (20). Bazı araştırmacılar REM uykusunu tonik ve fazik olmak üzere iki alt evreye ayırmaktadırlar. İnsanda fazik REM uykusunun temel belirleyicisi hızlı göz hareketi patlamalarıdır (23).

Bir uyku, her biri NREM ve REM uykular içeren, yaklaşık 90 dakikalık 4-6 periyottan oluşur. Uykunun ilk 1/3'ünde yavaş dalga uykusu, son 1/3'ünde REM uykusu baskındır. Kişiler toplam uyku sürelerinin yaklaşık % 5'inde uyanıktırlar. Toplam uykunun yaklaşık % 75-80'i NREM uykudan, % 20-25'i REM uykusundan oluşur (3,23).

Uyku döngüsü Evre N1 ile başlar, Evre N2 ve Evre N3 ile devam eder. Evre N3'ü ise REM uykusu izler. REM uykusundan sonra yeni bir NREM uykusu başlar. İlk REM uykuları kısadır. Daha sonraki REM uykularının süreleri giderek uzar. Şekil !'de de görüldüğü gibi Gece boyunca NREM ve REM uykuları birbirini takip eder. Gecenin ilk yarısında Evre N3, ikinci yarısında REM uykusu baskındır (3).



Şekil 1. Uykunun Evreleri (24)

### REM Uykusu

REM uykusuna aktif uyku da denir. Farklı yönlerde hızlı göz küresi hareketleri ile karakterizedir. Bu uyku sırasında beyin uyanıklıktaki kadar ya da daha aktiftir. REM uykusunda EEG de uyanıklık EEG'si gibidir. İnsanlarda REM uykusu ilk kez 1953'te Aserinsky ve Kleitman tarafından tanımlanmıştır.

Bir insan uyumaya başladıktan doksan dakika kadar sonra gecenin ilk REM uykusunu uyur. Bu ilk REM uykusu yaklaşık on dakika sürer. Gece ilerledikçe REM uykusu süreleri uzar. Normal bir gecenin son REM uykusu ise yaklaşık bir saat sürer (3).

Memelilerde günlük normal uyku süresi 4-20 saat arasında değişir. Süre büyük canlılarda kısa, küçük canlılarda uzundur. Normal uyku süresi metabolik oranla doğru orantılıdır. Toplam REM uykusu süresi çocuklukta özellikle yeni doğan döneminde erişkinlere göre çok uzundur. Yenidoğanların uykularının yaklaşık yarısı REM uykusundan oluşur (25).

REM uykusu süresince beyin son derece aktiftir. Bu uykuda rüya görülür, majör kas gruplarında paralizi gözlenir. Bu yüzden REM uykusuna "paradoksal uyku" da denir. Beyin aktivitesinin nedeni retiküler aktive edici sistemden gelen sinyallerdir. Ancak REM uykusunda uyanıklıktan farklı olarak noradrenerjik, serotonerjik aktivite azalmış, kolinerjik aktivite artmıştır. REM uykusu sırasında birçok beyin bölgesinin kanlanmasında artış gözlenir. Bu bölgelerin başlıcaları talamus, hipotalamus amigdala, beyin sapı, bazal

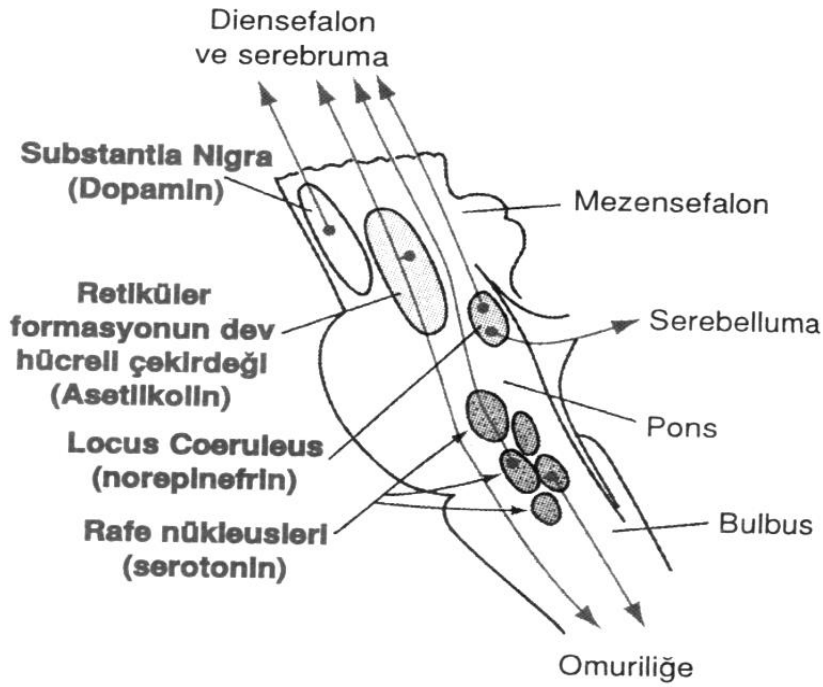
çekirdekler ve anterior singulattır. REM uykusunda uyanıklık durumuna göre limbik ve paralimbik aktivite artar, dorsolateral prefrontal aktivite azalır (3).

## UYKUNUN KONTROLÜ

### Uykunun Nöroanatomi

Retiküler aktive edici sistem (RAS), beyin sapında, rostral pons ve kaudal mezensefalonda yer alan ve uyanıklıktan sorumlu anatomik yapıdır. RAS'tan çıkan lifler iki ana yol halinde, talamus ve hipotalamusa gider. RAS'ın kolinerjik parçasına pedunkulopontin ve laterodorsal tegmental (PPT-LDT) çekirdekler adı verilmiştir. Bu çekirdeklerdeki kolinerjik nöronlar, talamusun intralaminar çekirdekleri, röle çekirdekleri ve retiküler çekirdeği ile bağlantılıdır. Retiküler çekirdek talamik aktivitenin düzenlenmesinde ve talamokortikal aktivasyonda anahtar rol oynamaktadır. PPT-LDT nöronları beyinin çeşitli uyanıklık düzeylerinde farklı aktivite ya da ateşleme düzeyleri göstermektedir. Örneğin, uyanıklıkta EEG düşük voltajlı hızlı aktivite paterni gösterdiğinde- PPT-LDT nöronlarının çoğu hızlı deşarj yapar. Birey uyumaya başladığında EEG dalgalarında yavaşlama ve voltaj büyümesi görülür. Bu dönemde PPT-LDT nöronlarının büyük bir kısmı inaktiftir. REM uykusuna girildiğinde ise PPT-LDT nöronları tonik monoamin-aracılı inhibisyondan kurtularak yeniden hızlı ateşleme yapar. PPT-LDT nöronlar ve talamokortikal sistem hem REM uykusunda hem de uyanıklıkta aktiftir. Ancak aktif nokta ve nöronlar farklıdır. Uyanıklıkta noradrenerjik locus coeruleus, serotonerjik dorsal ve median rafe çekirdeklerindeki nöronların aksonları lateral hipotalamusa giderek tuberomamiller çekirdekten lateral hipotalamusa gelen histaminerjik nöronlara katılır. Bu üç grup aksone, lateral hipotalamustan oreksinerjik nöronlar ve bazal önbeyinden kolinerjik nöronlarda katılır ve hep birlikte tüm serebral kortekse diffüz bir şekilde dağılır. Bu monoaminerjik nöron grupları içinde locus coeruleus, dorsal rafe ve tuberomamiller çekirdek nöronları uyanıklıkta en yüksek ateşleme hızına erişir. Bu nöronların aktivitesi NREM süresince azalır. REM uykusunda ise neredeyse tamamen durur. REM uykusu kolinerjik PPT-LDT nöronları ile beyinsapı aminerjik nöronları arasındaki etkileşimle düzenlenir. Kolinerjik PPT-LDT nöronları talamusta asetilkolin salgılayarak talamusu uyarır ve bu yolla kortikal desenkroni oluşturur. REM uykusu süresince inaktif olan aminerjik nöronlar uyanıklıkta ve NREM uykuda norepinefrin, serotonin ve histamin salgılayarak REM'de aktif kolinerjik PPT-LDT nöronlarını inhibe eder. Kolinerjik PPT-LDT nöronları REM uykusuna özgü kas atonisinin

oluşumunda da rol oynar. Bu nöronlar medial medullada bulunan atoni oluşturan nöronları aktive ederler. Atoni oluşturan medüller nöronlar, spinal motor nöronlar üzerine glisin salgılayarak hiperpolarizasyon ve inhibisyon oluşturur (3,25,26). Uyku ile ilgili merkezler Şekil 2’de görülmektedir.



**Şekil 2. Beyin sapındaki uyku ile ilgili merkezler, nörotransmitterleri ve efferentleri (27)**

REM uykusu süresince locus coeruleusun nöradrenarjik hücreleri ve Rafe nükleusunun serotoninerjik hücreleri pasiftir (3). Kolinerjik hücreler ile lokus coeruleusun nöradrenarjik hücreleri ve Rafe nükleusunun serotoninerjik hücreleri arasındaki bağlantı ve etkileşimler REM uykusunun oluşumu ve organizasyonu konusunda önemlidir. REM uykusunun karakteristik özelliklerinden biri olan kas atonisinin nedeni motor nöron inhibisyonudur. Motor nöron inhibisyonunun kolinerjik ve aminerjik nöron toplulukları arası etkileşimlerin bir sonucu olduğu kabul edilmektedir (3,28).

Uykunun kontrolünde önemli bir diğer nöron grubu ise dopaminerjik nöronlardır. Uyku önleyici amfetaminler ve analogları dopaminerjik hücreleri uyarır (29).

### **Sirkadiyen Ritmler**

Uyku ile gece gündüz döngüsü yakın ilişkilidir. Pek çok vücut işlevinde olduğu gibi uyku-uyanıklıkta da yaklaşık bir gün süren yani sirkadiyen bir ritm söz konusudur. Bu ritm aydınlık ve karanlık döngüsü ile ilişkilidir. Uyku-uyanıklık gibi sirkadiyen ritmler açısından biyolojik saat önemlidir. Sirkadiyen ritmlerin en önemli düzenleyicileri ortamın ışık ve ısı durumudur (30).

Vücut sıcaklığı da sirkadiyen bir ritme sahiptir. Vücut ısısı saat 21.00 sularında en yüksek iken sabahın erken saatlerinde, yaklaşık saat 05.00'te en düşüktür. Vücut ısısının sirkadiyen ritmi beslenme, ortam sıcaklığı, menstrüel siklus gibi dış faktörlerden de etkilenen bir parametredir (31,32).

### **UYKUSUZLUK VE UYKU YOKSUNLUKLARI**

Birçok organik ya da psikolojik sorun uykusuzluğa neden olabilir. Kişiler isteyerek uykusuz kalabilirler ya da zoraki olarak uykusuzluğa mahkum edilebilirler. Deneysel amaçlı uykusuzluklar da söz konusudur. Deneysel uykusuzluk, tam ya selektif uyku yoksunluğu şeklinde olabilir. Selektif yoksunluk; REM uyku yoksunluğu ya da derin uyku yoksunluğu şeklinde yapılabilir. Total uykusuzluğun olsun, REM uyku yoksunluğunun olsun çeşitli etkileri söz konusudur. Uzun süreli uykusuzluk termoregülasyon, metabolizma, bağışıklık ve diğer süreçlerde bozulmaya neden olur (33-36). Uykusuzluk ve uyku yoksunluğu belirtilerinin en tipiklerinden biri ağrı eşliğinin düşmesi ve sonuçta hiperaljezi oluşmasıdır. Hiperaleji, hem total uyku yoksunluğunda hem de REM uyku yoksunluğunda görülür. (34,37,38). Uyku yoksunluklarının cinsel fonksiyonları da olumsuz etkilediği bildirilmektedir (39). Total uyku yoksunluğu ve REM uyku yoksunluğu telafi edilir. Bu düzenleme telafi uykusu denen, yoğunluğu ile süresi değişken bir uykudur.

#### **Rem Uyku Yoksunluğu**

Bir çeşit selektif uyku yoksunluğudur. REM uyku yoksunluğu sırasında, yoksunluk süresiyle doğru orantılı olarak REM uykusuna geçiş girişimleri; yoksunluğunun bitiminden sonra da REM uyku telafileri görülür (40). REM uyku yoksunluğunda hipotalamus adrenal aksının aktivesinin ve serum kortikosteron seviyesinin değiştiğine dair yayınlar mevcuttur (41). Ayrıca ratlarda hipotalamus ve hipokampusta serotonin metabolizmasının yükseldiği rapor edilmiştir (42). Parsiyel ya da tam REM uykusu yoksunluğunun hangi immün süreçleri nasıl etkilediği konusunda farklı yayınlar mevcuttur (36). REM uyku yoksunluğu bilişsel



süreçleri de olumsuz etkiler (43). REM uyku yoksunluğunun total uyku yoksunluğu gibi hiperaljeziye yol açtığı bildirilmektedir (44-46).

## **AĞRI**

Fizyolojik bakış açısıyla ağrı bir duyudur. Dokunma, sıcak/soğuk duyuları gibi özel reseptörleri aracılığıyla algılanan, omurilik yoluyla beyine iletilen, işlenen ve yanıt verilen bir uyarandır. Ağrının koruyucu bir işlevi olduğu da söylenebilir. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği “International Association for the Study of Pain” (IASP) ağrının tanımını şöyle yapmaktadır: Mevcut ya da potansiyel bir doku hasarı ile ilişkili ya da böyle bir hasar ile ilişkilendirilebilen nahoş bir duysal deneyimdir (1). Bu tanıma göre ağrı kişiye özel bir deneyimdir. Dolayısıyla sadece fizyolojik ve kimyasal, bir süreç değil ruhsal, kültürel, eğitimsel, çevresel hatta dinsel boyutları da olan çok boyutlu bir durumdur (47). Yaşanılan çevre ve koşullar da ağrının algılanmasını ve ağrıya karşı yanıtı değiştirmektedir.

Tarihsel gelişim süreci incelendiğinde pek çok evreden geçtiği görülür. Akupunktur olarak adlandırılan tekniğin ağrı kesici etkiye sahip olduğu günümüzden yaklaşık beş bin yıl kadar önce belirlenmiştir. Bazı Mezopotamya medeniyetlerinde ise haşhaş yani Papavera somniferum bitkisinden elde edilen bazı maddelerin ağrı kesici özelliğe sahip olduğu biliniyordu. Söz konusu bitkiden on dokuzuncu yüzyılın başlangıcında morfin izole edilmiştir. Aynı yüzyılın ortalarına doğru, 1844 yılında bir diş hekimi azot protoksit kullanarak ağrı duyusunu ortadan kaldırmış ve ağrısız diş çekimi gerçekleştirmeyi başarmıştır. 1884 yılında göze kokain damlası uygulanarak ilk lokal anestezi uygulaması başarılmıştır. Ağrı fizyolojisi konusundaki en büyük adımlardan biri Melzack ve Well tarafından 1965 yılında atılmış ve kapı kontrol teorisi tanımlanmıştır. Bu teori bugün de kabul görmektedir. Opium alkaloidlerinin ağrı kesici etkileri ve diğer özellikleri yıllarca merak konusu olmuş, bu konuda yapılan çalışmalar sonrasında önce opioid reseptörlerinin varlığı daha sonra da endojen opiatların varlığı belirlenmiştir. Dünya Ağrı Kongrelerinin ilki nihayet 1975 yılında Floransa’da yapılmıştır. 1979 yılında morfin epidural anestezi için kullanılmaya başlanmıştır (48,49).

### **Ağrının Sınıflandırılması**

Ağrı çok boyutlu bir kavram olduğu için sınıflandırılması da karmaşıktır. Fizyolojik bakış açısıyla hızlı ağrı ve yavaş ağrı olmak üzere iki büyük sınıfta ele alınır. Bu sınıflandırma aslında başlama süresine göre yapılan akut ve kronik ağrı tanımlarıyla da örtüşmektedir. Hızlı

veya akut olarak adlandırılan ağrı çeşidi, ağırlı bir uyarandan 0,1 saniye sonra hissedilirken yavaş ağrının hissedilmesi 1 saniyeyi bulmaktadır.

Doku hasarı başlar başlamaz başlayan akut ağrı iyi lokalize edilebilen bir ağrıdır. Yani doku hasarının yeri, zamanı ve şiddeti ile uyumludur. Doku hasarı iyileşirken akut ağrı da azalır ve hasarla birlikte kaybolur. Akut ağrı, bir hastalık değildir, sadece bir hastalık ya da doku hasarı konusunda uyarıcı ve önlem almaya yönlendirici bir belirtidir. Kronik ağrı ise en az 3-6 aylık bir geçmişe sahiptir. Bir belirtiden ziyade bir hastalıktır. Duyusal, davranışsal, bilişsel boyutları olan akut ağrıya göre daha kompleks bir tablodur (50-52).

**Mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması:** Hızlı ve yavaş ağrı ayırımı haricinde, mekanizmasına göre ve kaynaklandığı bölgeye göre yapılan sınıflandırmalar da vardır.

Nosiseptif ağrı: Ağrı reseptörlerinin uyarılması sonucu ortaya çıkar. Sinyaller omuriliğe, oradan talamusa, talamustan da primer duyusal alana iletilir. Nosiseptör olarak da adlandırılan ağrı reseptörlerin sinir dokusu hariç hemen tüm dokularda bulunur (48).

Nöropatik ağrı: Ağrı yollarının bir veya birkaç noktasındaki hasar ve/veya disfonksiyon sonucu oluşur. Santral ve periferik olmak üzere ikiye ayrılır (48).

Psikosomatik (psikojenik) ağrı: Başta depresyon olmak üzere çeşitli psükiyatrik problem ve hastalıklar sırasında da sanki bir doku hasarı varmış gibi ağrı duyusu oluşabilmektedir (48).

Ağrı; derin, yüzeysel ve yansıyan ağrı olarak üçe de ayrılabilir. Eklem, tendon, kas ve fasyadan kaynaklı ağrılar derin ağrı; deri ve mukozalar kaynaklı ağrı yüzeysel ağrı ve iç organlar kaynaklı olup belli vücut bölgelerinde hissedilen ağrı ise yansıyan ağrı olarak adlandırılır (53).

### **Ağrı Sinyallerinin Taşınması**

Ağrı reseptörlerinde oluşan sinyaller spinotalamik yol ile omuriliğe oradan da talamusa taşınır. Spinotalamik yolun 1. nöronu duyusal ganglionda, ikinci nöronu omurilik gri cevherinde arka boynuzdadır. İkinci nöronun aksonu çapraz yapıp beyaz cevher içinde talamusa gider. Talamustaki 3. nöronun aksonu ise primer duyusal alandaki ilgili bölgeye gider (53).

### **Ağrı Merkezleri**

Primer somatoduyusal korteks parietal lob, postsentral girus'un 1, 2 ve 3. alanlarındadır. Bu primer kortikal alandan başka parietal lobun arka bölgelerinde (posterior

parietal alan) ve frontal lobda (12. ve 9. alan) ağrı ile ilgili yerler ve bütün bu söz konusu alanları birbirine bağlayan lifler söz konusudur. Periferik uçlarında ağrı reseptörleri bulunan yalancı unipolar nöronların gövdesi spinal ganglionlardadır. Ağrı yollarının birinci nöronları olan bu sinir hücrelerinin santral uzantıları arka kökten omuriliğe girer ve gri cevher arka boynuzunda yer alan ağrı yollarının ikinci nöronları ile sinaps yaparlar. Bu nöronların çapraz yapıp omurilik beyaz cevherinde yukarı çıkan aksonları spinotalamik yolu oluştururlar. Spinotalamik yolda ağrı duyusu taşıyan lifler talamustaki ağrı yollarının üçüncü nöronlarında sonlanırlar. Ağrı yollarının üçüncü nöronları talamusta ventral posterior nükleer komplekste yer alırlar. Bu kompleksteki iki çekirdek özellikle ağrı ile ilgilidir: Ventral posterior lateral (VPL) ve ventral posterior medial (VPM) çekirdekler. Yüzden gelen nosiseptif bilgi VPM'ye, vücudun geri kalanından gelen ise VPL'ye gönderilir. Yüzün ağrı sinyalleri talamusa farklı bir yolla gelir. Birinci sıra aksonlar trigeminal ganglion hücrelerinden kaynaklanır. Trigemino talamik traktusu yapar. Ağrı yolları talamusta sinaps yaptıktan sonra, primer ve sekonder somatoduysal kortekse gider (54).

### **Ağrının Nörokimyası**

Nörotransmitterler kimyasal sinapslarda görev yapan kimyasal maddelerdir. Presinaptik oluşumdan sinaptik aralığa salınırlar. Sinaptik aralığa salınan nörotransmitterlerin bir kısmı postsinaptik membrandaki kendine özgü reseptörlere bağlanırlar ve postsinaptik nöronun membran potansiyelini veya metabolizmasını değiştirirler. Bu şekilde presinaptik nöronun mesajı postsinaptik nöron ya da yanıt organına iletilmiş ve çalışması etkilenmiş olur. Ağrılı uyarılar ağrı reseptörlerini yani nosiseptörleri etkilerler. Ağrı reseptörleri serbest sinir uçlarıdır. Ağrı reseptörlerinin bazıları A delta tipi miyelinli sinir liflerinin, bazıları ise c tipi miyelinsiz sinir liflerinin uçlarının özelleşmesiyle oluşmuş yapılardır. Sinir dokusu hariç tüm dokularda ağrı reseptörleri bulunur. Ağrı reseptörleri mekanik, polimodal ve termal ağrı reseptörleri olarak üç grupta incelenebilirler. Mekanik ağrı reseptörleri mekanik uyarılarla, polimodal ağrı reseptörleri ise hem mekanik hem kimyasal hem de termal uyarılarla uyarılırlar. Termal nosiseptörler ise 45°C'den yüksek ya da 5°C'den düşük ısılarda deşarj frekanslarını artırır. Termal ve mekanik ağrı reseptörleri kaynaklı sinyaller Aδ tipi miyelinli sinir lifleri ile 5-30 m/sn hızla santral sinir sistemine taşınır. Polimodal ağrı reseptörleri kaynaklı sinyaller ise iletim hızları 1 m/sn'den düşük C tipi miyelinsiz sinir lifleri santral sinir sistemine taşınır (51).

A delta tipi miyelinli sinir liflerinin iletim hızları yaklaşık saniyede 30 metre kadardır. Bu lifler hızlı ağrı yani akut ağrı taşıyan liflerdir. Bu iyi lokalize edilen bir ağrıdır. C tipi miyelinsiz sinir liflerinin sinyal iletim hızları ise saniyede 1 metreden azdır. Bu liflerin taşıdığı sinyaller kronik ağrı ya da yavaş ağrı olarak tanımlanır. Kronik ağrı, akut ağrı kadar iyi lokalize edilemez. Hasar gören dokunun hücrelerinden, must hücrelerinden, yörede bulunan ve kan dolaşımı ile olay bölgesine gelen lökosit ve trombositlerden ve bazı sinir uçlarından salınan prostoglandinler, substans P (P maddesi, SP), histamin, bradikinin vb. çeşitli kimyasal maddeler ağrı reseptörlerini uyarırlar ya da sensitize ederler, çeşitli uyarılara daha duyarlı hale getirirler. Bu maddeler ayrıca vazodilatasyona ve bölgenin kanlanmasının artmasına, ödem oluşmasına da neden olurlar (48,51,55).

### **Ağrı Nörofizyolojisi**

Serbest sinir uçları olan ağrı reseptörlerinde oluşan sinyaller merkez sinir sistemine iki yolla iletilir. Bu yollar ağrının iki temel tipi ile ilgilidir. Hızlı ağrı; iletim hızı 6-30 m/sn kadar olan A delta tipi sinir lifleriyle, yavaş ağrı ise iletim hızı 0,5-2 m/sn olan C tipi sinir lifleriyle taşınır. Hızlı-keskin ağrı, hasara yol açan uyarın ile ilgili olarak kişiyi hızla uyarır ve onun bu uyarandan kendini hemen uzaklaştırmasını sağlar. Yavaş ağrı zaman geçtikçe artar, dayanılmaz hale gelebilir. Bu lifler arka köklerden omuriliğe girer, arka boynuzlardaki ara nöronlarda sonlanırlar. Ağrı sinyalleri omurilikte iki yolla üst merkezlere taşınır (53).

**Neospinotalamik yol ve hızlı ağrı:** A $\delta$  tipi duysal sinir lifleri ile santral sinir sistemine taşınan sinyaller yani hızlı ağrı duyusu omurilikte Neospinotalamik yolda talamusa taşınır. Bu yolu ağrı yollarının ikinci nöronlarının çapraz yapmış aksonları oluşturur. Bu yoldaki lifler mekanik ve termal ağrı sinyallerini taşır ve talamusta Lamina I'deki nöronlarda sonlanırlar. Ağrı sinyalleri aşın ve neospinotalamik yolda yukarı çıkan sinir liflerinin büyük çoğunluğu talamusa ventrobazal çekirdekdeki ağrı yollarının üçüncü nöronlarına gider. Bu yolda seyreden aksonların küçük bir kısmı ise beyin sapındaki retiküler formasyona ve talamusun posteriyor nükleer nöron gruplarına gider. Söz konusu talamus bölgelerinden çıkan sinyaller ise primer somatik duysal alanda ve diğer ilgili kortikal alanlarda sonlanır. Santral sinir sistemimdeki sinapslarda en çok görev yapan nörotransmitterler glutamat ve aspartattır. Bu eksitator etkili kimyasal ileticilerin etki süreleri çok kısadır. A $\delta$  tipi sinir liflerinin omurilikte ağrı yollarının ikinci nöronlarıyla yaptıkları sinapslarda görev yapan nörotransmitterin glutamat olduğu sanılmaktadır (53,54).

Hızlı-keskin ağrının yeri kişi tarafından çok net biçimde tarif edilir. Kronik-yavaş ağrıda lokalizasyon iyi yapılamaz ve yaygın bir bölge işaret edilirken, akut-keskin ağrıda hasta adeta parmağının ucuyla ağrıyan bölgeyi gösterebilir. Ancak hızlı ağrıda ağrı reseptörleri ile birlikte dokunma reseptörleri de uyarılmazsa lokalizasyon zayıf olur (48).

**Paleospinotalamik yol ve yavaş-kronik ağrı:** Yavaş yani kronik ağrı duyusu taşıyan liflerin oluşturduğu bu yol adından da anlaşılacağı gibi daha eski bir sistemdir. Bu yolun birinci nöronları da gövdeleri spinal ganglionlarda bulunan duysal nöronlardır. Bu yolun birinci nöronlarının santral uzantıları da arka kökten omuriliğe girerler ve gri cevher arka boynuzunda substansiya jelatinoza denen tabakadaki nöronlarda sonlanırlar. Bu tabaka aslında Lamina I ve Lamina II olmak üzere iki tabakadan ibarettir. Kronik ağrı duyusu taşıyan yolun ikinci nöronlarının aksonları çapraz yaptıktan sonra karşı omurilik yarısı beyaz cevherinde yukarı çıkar, talamusa gider (53).

Omuriliğe giren C tipi ağrı liflerinin ucundan nörotransmitter olarak hem glutamat hem de P maddesi salgılandığı düşünülmektedir. Bu iki kimyasalın etki süreleri farklıdır. Presinaptik uçtan yavaş serbestlenen P maddesinin etki süresi glutamatın etki süresine göre çok uzundur. Glutamatın etki süresi birkaç milisaniye kadar iken P maddesinin etkisi saniyelerce hatta dakikalarca sürebilir. Presinaptik uçtan yavaş serbestlenme P maddesinin etki süresinin uzunluğunun temel nedenidir. Bir iğne batmasından hem ani ve hızlı bir ağrı hem de daha uzun süreli ikincil bir ağrı hissedilir. Bu durum ikili ağrı olarak adlandırılabilir. Bu durum kısmen ya da tamamen presinaptik uçtan hem P maddesi hem de glutamat salınması ve P maddesinin yavaş yavaş salınması ile ilgili olabilir. Glutamat ani ve keskin ağrıdan, P maddesi ise daha uzun süren ikincil ağrıdan sorumlu olabilir. Periferden, ağrı reseptörlerinden santral sinir sistemindeki ikinci nöronlara taşınma konusunda yavaş ağrının temel mediyatörünün glutamat, yavaş ağrının temel mediyatörünün P maddesi olduğu söylenebilir (54,55).

Paleospinotalamik yolda yukarı çıkan sinir liflerinin % 10-25 kadarı talamusa gider. Büyük çoğunluğu beyin sapında sonlanır. Paleotalamik yolda seyreden lifler ve beyinsapında sonlandıkları nöronlar ağrı modülasyonunda önemlidir. Bu nöronlardan bazılarının aksonları talamus hipotalamus ve bazı bazal beyin bölgelerine gider. Beyin sapındaki periakuaduktal gri bölgedeki ağrı ile ilgili nöronların aksonları ise aşağı inerler ve ağrı yollarının ikinci nöronunu inhibe eden ve ağrı iletimini olumsuz etkileyen ara nöronlarda sonlanırlar. Bu nöronlar santral analjezik sistemin önemli elemanlarıdır (51,53).

## **Ağrı ve Sensitizasyon**

Ağrı reseptörleri kaynaklı sinyallerin ilgili beyin bölgesine ulaşması sonucu ağrı duyusu algılanır. Bazı durumlarda ağrı reseptörleri ya da yollarındaki nöronlar hassaslaşabilir, daha kolay hatta uyaransız uyarılabilir hale gelebilir ki bu durum sensitizasyon olarak adlandırılır. Sinir sisteminin hangi parçasında oluştuğuna göre sensitizasyon santral ya da periferik olarak kategorize edilebilir. Sensitizasyonun nedeni ağrı yollarını oluşturan elemanların hasar ya da disfonksiyonlarıdır. Sensitizasyonlarda P maddesi, glutamat, CGRP,  $\gamma$ -amino butirik asit (GABA) , nörokinin A, prostoglandinler, serotonin, NO, bradikinin, K<sup>+</sup> iyonları gibi hasar gören hücrelerden veya inflamasyonla ilgili hücrelerden salınan ya da açığa çıkan bazı kimyasallar, sinir uçlarından salınan bazı transmitterler önemlidir. Bu kimyasallardan bazıları polimodal ağrı reseptörlerinin uyarımı ile de ilgilidir. Bu durum patolojik, nöropatik ağrıya neden olur (51).

Travma, enfeksiyon gibi olaylarda ağrı reseptörlerinin aşırı duyarlı hale gelmesi periferik sensitizasyon olarak bilinir. Bu durumda zayıf ağrılı uyarılar, hatta ağrısız uyarılar bile nosiseptörleri aktive edebilir, ağrı sinyalleri oluşturabilir. Ağrı yollarının birinci nöronu dorsal kök ganglionlarındadır. Çeşitli nedenlerle bu nöronlar da hassaslaşabilir, daha duyarlı hale gelebilir, hatta kendiliklerinden uyaransız sinyaller, ektopik deşarjlar oluşturabilirler (51).

Ağrı yollarının santral sinir sistemi içindeki elemanlarının çeşitli nedenlerle hassaslaşması, daha kolay uyarılabilir hale gelmesi ise santral sensitizasyondur. N-metil d-aspartat (NMDA) reseptörleri kaynaklı sensitizasyonlar NMDA reseptör antagonistleriyle kontrol altına alınabilir (55).

## **Ağrının Değerlendirilmesi**

Bir deney hayvanında primer somatoduysal bölgelerin tamamen çıkarılması ağrı duyusunda azalmaya yol açar. Ancak bu hayvanda ağrı duyusu tamamen yok olmaz. Bu durum talamus, beyin sapı ve diğer subkortikal alanların ağrı algısındaki rolüne işaret eder. Ancak ağrı duyusunun net algılanması ve lokalize edilmesi açısından en önemli yapı primer somatoduysal alanlardır. Ağrı duyusu ile ilgili korteks bölgelerinin çok azının (% 3) elektriksel uyarımı ilgili beden bölgesinde ağrı hissedilmesine neden olur. Ancak ağrı duyusu ile ilgili talamus ve beyin sapı bölgelerini elektriksel uyarımı sonucu bu bölgelerden beyin korteksine güçlü uyarıcı sinyaller gider. Beyin aktivitesi artar. Söz konusu talamus ve beyin

sapı bölgeleri sadece ağrı duyusu açısından değil uyku ve uyanıklık açısından da önemli bölgelerdir. Bu durum ağrı ve uykusuzluk ilişkisinin açıklanmasında önemli olabilir (48).

### **Ağrı Teorileri**

Ağrı konusundaki teorilerin tarihi insanlık tarihi kadar eski olabilir. Bilinen ilk ağrı teorisi Abderalı Democritos'un (İ.Ö.430-371) teorisidir. Ağrı, Demokritos'a göre vücuttaki keskin ve normal parçacıkların çarpışması sonucu oluşur (52). Demokritos'tan sonra da çeşitli teoriler üretilmiştir. Aristo'nun ağrı ile ilgili primitif teorisi ve Descartes'in spesifik teorileri de belli bir dönem etkili olmuşlardır. Aristo'nun teorisine göre ağrı bir duygudur, bir duyu değildir. Descartes'e göre ağrılı uyaranlar birtakım küçük parçacıkları ateşleyerek ağrı duyusu için tetiğe basmaktadırlar. Bu teoriye göre ağrı sinyalleri spesifik lifler tarafından spesifik bir beyin bölgesine taşınır. Descartes'in teorisi Max Von Frey tarafından modernize edilmiştir. Frey'e göre ciltte ağrı duyusu ile ilgili oluşumlar "pain spots" bulunmaktadır. Pattern teorisine göre ise sinyal birikimi ve pozitif feed back mekanizmalar söz konusudur (48,51,55).

**Kapı kontrol teorisi:** Günümüzde ağrı konusunda en popüler teoridir. Melzack ve Wall tarafından elli yıl önce ortaya atılmıştır. Kapı kontrol teorisine göre ağrı sinyalleri ağrı reseptörlerinden beyin korteksine doğru giderken çeşitli işlemlere uğrarlar. Bu durum ağrı duyusunun modülasyonu ya da modifikasyonu olarak adlandırılabilir. Bu işlemlerin en önemlilerinden biri eskiden ağrı iletiminde basit bir ara durak olduğu düşünülen omurilikte gerçekleşir. Bu teoriye göre omurilik ağrı kontrolünün önemli noktalarından biridir.

Deri kaynaklı sinyaller taşıyan bazı sinir lifleri omuriliğe girdikten sonra arka kordonda yukarı çıkarlar. Bazı sinir lifleri ise gri cevherde arka boynuzda yer alan inhibitör ara nöronlarla ve transmisyon ya da projeksiyon nöronları olarak da adlandırılan ağrı yollarının ikinci nöronları ile sinaps yaparlar. İnhibitör nöronların uyarılması sonucu oluşan sinyaller ağrı yollarının ikinci nöronlarının inhibisyonuna neden olur. İnhibitör nöronların aksonları ağrı yollarının ikinci nöronlarıyla sinaps yapmazlar. O nöronlarda sonlanan duysal nöron uçlarıyla sinaps yaparlar. Bu aksoaksonal sinapslar inhibitör sinapstır, dolayısıyla presinaptik bir inhibisyon söz konusudur. Taktıl reseptörlerin uyarılmasıyla oluşan sinyalleri taşıyan kalın A beta tipi sinir lifleri omurilikteki iki tip nöron ile de sinaps yaparlar ve o nöronları uyarırlar. Ağrı duyusu taşıyan C tipi sinir lifleri ise inhibitör ara nöronları inhibe ederken ağrı yollarının ikinci nöronlarını uyarırlar. Dolayısıyla kalın sinir liflerinin dokunma, basınç, masaj gibi

tekniklerle uyarılması inhibitör ara nöronlarını devreye sokarak ağrı duyusunu azaltabilir ya da ortadan kaldırabilir (51).

**Ağrı modülasyonu ve ağrı kontrolünde seviye teorisi:** Ağrı sinyalleri reseptörlerden ilgili beyin merkezlerine taşınırken çeşitli işlemlere tabi tutulur, şiddetlendirilebilir ya da hafifletilebilir hatta ortadan kaldırılabilirler. Bu durum modifikasyon olarak adlandırılabilir. Ağrı sinyallerinin modifikasyonunda başlıca üç aşama vardır:

Seviye 1 (Presinaptik inhibisyon kapı kontrol teorisi): ağrı yollarının ikinci nöronlarını inhibe eden omurilikteki inhibitör ara nöronların devreye girmesiyle gerçekleşir. İnhibitör ara nöronun aksonu, ağrı yollarının ikinci nöronunu uyaran aksonlarla aksoaksonal sinaps yapar ve ağrı sinyalinin taşınmasını olumsuz etkiler.

Seviye 2 (Desendan inhibisyon): Ağrı modülasyonu teorisinde serebral korteks gibi yüksek merkezler ağrı algılanması ve ağrıya yanıtı etkiler. Yüksek merkezlerden gelen impulslar kapıyı kapatır ve arka boynuz sinapslarında ağrı mesajının transmisyonunu bloke eder.

Seviye 3 ( $\beta$ -Endorphin modülasyon Endojen opioid teorisi): Endojen opiatların görev yaptığı sinirsel yolların ağrı yollarının ikinci nöronlarını inhibe etmesiyle ilgilidir (51).

## MELATONİN

Melatonin hormonu ilk önce sığır epifiz bezinden (pineal bez) izole edilip tanımlanmıştır (56). Epifizden başka retina, barsaklar, kemik iliği, deri gibi başka organ ve dokularda da melatonin üretilir (57). Melatonin serotonininden sentezlenir. Bu işlem iki enzimatik aşamada gerçekleşir. Serotonin-N-asetil transferaz adlı enzimin görev yaptığı ilk aşama hız kısıtlayıcı aşamadır. İkinci aşamada ise hidroksiindol-O-metil transferaz adlı enzim görev yapar. Triptofan alımı da melatonin sentezi açısından önemlidir. Zira serotonin, triptofandan elde edilir (58).

Pineal bezde melatonin üretimi bezin uyarımı ile orantılıdır. Hormon sentezleyip depolama ve uyarılınca salınım söz konusu değildir. Serum melatonin konsantrasyonu epifiz aktivitesinin bir göstergesidir. Melatonin salınımında da sirkadiyen bir ritim söz konusudur. Salınım geceleri yüksek gündüzleri ise çok düşüktür. Salınımın temel belirleyicisi ortamın ışık düzeyidir. Melatonin salınımı ve serum düzeyi gecenin ikinci yarısında 03.00-04.00 saatleri arasında en üst düzeye ulaşır. Kan ile hedef doku ve hücrelere taşınan melatonin hem suda hem de yağda kolayca çözünür. Dolayısıyla hem hedef hücrelerinin zarlarındaki



melatonin reseptörleriyle etkileşir. Hücre içinde ikincil haberciler oluşturarak hedef hücrelerini etkiler. Hem de kolayca hücre içine girerek birtakım hücre içi olayları tetikler. Melatoninin çoğu karaciğerde metabolize edilir ve idrarla atılır (59).

Gece-gündüz döngüsü, ortam ışık düzeyi ve hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdek melatonin sentez ve salınımı konusunda önemlidir. Aydınlıkta retina kaynaklı sinyaller melatonin sentezini uyaran nöronları baskırlar. Karanlıkta bu baskılama ortadan kalkar. Söz konusu nöronların pineal bezi aktive etmesiyle melatonin sentez ve salınımı uyarılır. Melatonin salgısının pik yaptığı saatlerde ortamın güçlü bir şekilde aydınlatılması melatonin sekresyonunu tümüyle inhibe edebilir (60).

### **Melatonin Reseptörleri ve Etkileri**

Melatonin hormonu, etkilerininin çoğunu hedef hücrelerin membranlarındaki özel melatonin reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir. Memelilerde adlandırılan üç tip melatonin reseptörü tanımlanmıştır: Melatonin related receptor (MRR), melatonin receptor 1 (MT1) ve melatonin receptor 2 (MT2) Her üç reseptör de G-proteini aracılı reseptör ailesine aittir. Melatonin MT1 reseptörüne bağlandığı zaman hücre içinde adenil siklaz inhibe olur ve fosfolipaz C aktiflenir. MT2 reseptörü aktivitesinde de adenil siklaz inhibisyonu ve çözünebilir guanil siklaz inhibisyonu görülür. Melatoninin insanda da başka bazı canlılarda olduğu gibi MT3 adlı bir başka reseptörü olabileceği düşünülmektedir (61,62).

Melatonin güçlü bir serbest oksijen radikal süpürücüsü, dolayısıyla etkin bir antioksidandır. Çeşitli dokularda antioksidan enzimlerin seviyelerini yükseltir. Prooksidan enzimleri de inhibe eder. Melatoninin antikanserijen ve onkostatik olduğu da bildirilmiştir (59). Talamus, hipotalamus, omurilik, trigeminal nükleus gibi ağrı ile ilgili çeşitli santral sinir sistemi noktalarında melatonin reseptörlerinin ve bağlanma bölgelerinin bulunduğu bildirilmektedir (63). Omuriliğin tüm seviyelerinde gri cevher arka boynuz bölgelerinde yoğun şekilde melatonin bağlanma bölgeleri bulunduğu bildirilmiştir (64).

### **Ağrı Modülasyonunda Melatoninin Rolü**

Melatoninin antinosiseptif etkileri farede ve sıçanda yapılan deneysel ağrı modellerinde ortaya konulmuştur. Kuyruk çekme (tail-flick), sıcak zemin (hot plate) gibi akut ağrı modellerinde periton içine veya intraserebroventriküler uygulanan melatonin antinosiseptif etkiler göstermiştir. Farelerde 30 mg/kg dozda intraperitoneal uygulanan melatonin sıcak zemin testinde ağrı eşiğini yükseltmiştir. Melatoninin uzun süreli analjezik etkileri nalokson

ile bloke edilmiş ve melatoninin antinosiseptif etkisinde opioid reseptörlerinin rolü de ileri sürülmüştür (63). Sıcak suya daldırılan kuyruğun geri çekilmesi ile değerlendirilen ağrı ölçümü yönteminin kullanıldığı bir başka çalışmada sıçanlara 30, 60 veya 120 mg/kg dozlarda intraserebroventriküler uygulanan melatonin analjezik etkiler göstermiş ve en yüksek dozda bu etkilerin diğer dozlara göre daha erken (melatonin uygulamasından 15 dakika sonra) ortaya çıktığı görülmüştür (65). İnflammatuvar ve nöropatik ağrı modellerinde de melatonin uygulaması ile analjezik etki elde edilmiştir. Sinir hasarı anormal ağrı algısına neden olur ve bu durum nöropatik ağrı olarak adlandırılır. Farelerde siyatik sinirinin bağlanması ile nöropatik ağrı modeli oluşturulur. Bu modelde melatonin uygulanması termal hiperaljeziyi önlemiş fakat mekanik allodini üzerine etkili olmamıştır (66).

Fare ve sıçanlarda melatonin, ağrı algısını önleyici veya azaltıcı bir ajan olarak farklı ağrı modellerinde kullanılmış olmasına rağmen uykusuzluğa bağlı hiperaljezi modelinde daha önce hiçbir çalışmada kullanılmamıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma IASP Etik Komitesi ilkelerine göre dizayn edildi. Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra (Ek 1) Fizyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

### ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmamızda, 20 - 24 haftalık, her biri 200 - 220 gr olan, kırk tane dişi sıçan kullanılmıştır. Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Birimi'nden sağlanan *Sprague Dawley* cinsi sıçanlar deneyler süresince aynı birimde ve standart şartlarda (12 saat aydınlık / 12 saat karanlık ritmi, % 60 nem oranı,  $23 \pm 2$  °C oda sıcaklığı) barındırıldı.

Biri plasebo + kontrol grubu, üçü ilaç grubu olmak üzere 4 grup oluşturuldu. Grupların her biri 10 hayvandan oluşuyordu.

**1. Grup: REM uykusuzluğu + Plasebo Kontrol.** Modifiye çoklu platform yöntemiyle 72 saat REM uykusundan yoksun bırakılan sıçanlara 72 saatin sonunda tail-flick ve hot-plate testleri ile ağrı eşiği ölçümü yapıp 0.5 ml / kg serum fizyolojik (i.p.) verildi. 60 dk. sonra ağrı eşiği ölçümleri tekrarlandı.

**2. Grup: REM yoksunluğu + Melatonin 50 mg / kg.** Modifiye çoklu platform yöntemiyle 72 saat REM uykusundan yoksun bırakılan sıçanlara 72 saatin sonunda tail-flick ve hot-plate testleri ile ağrı eşiği ölçümü yapıp 50 mg / kg melatonin intraperitoneal (i.p.) verildi. 60 dk. sonra ağrı eşiği ölçümleri tekrarlandı.

**3. Grup: REM uykusuzluğu + Melatonin 100 mg / kg.** Modifiye çoklu platform yöntemiyle 72 saat REM uykusundan yoksun bırakılan sıçanlara 72 saatin sonunda tail-flick ve hot-plate testleri ile ağrı eşiği ölçümü yapıp 100 mg / kg melatonin (i.p.) verildi. 60 dk. sonra ağrı eşiği ölçümleri tekrarlandı.

**4. Grup: REM uykusuzluğu + Melatonin 200 mg / kg.** Modifiye çoklu platform yöntemiyle 72 saat REM uykusundan yoksun bırakılan sıçanlara 72 saatin sonunda tail-flick ve hot-plate testleri ile ağrı eşiği ölçümü yapıp 200 mg / kg melatonin (i.p.) verildi. 60 dk. sonra ağrı eşiği ölçümleri tekrarlandı.

Sıçanların ağırlıkları belirlendikten sonra tüm gruplarda iki değişik yöntemle (“hot-plate” ve “tail-flick” ağrı eşiği ölçüm cihazları ile) ağrı eşiği ölçümü yapıldı. Daha sonra modifiye çoklu platform modeli ile tüm gruplarda 72 saatlik REM uyku yoksunluğu oluşturuldu.

REM uyku yoksunluğu sonrasında 72. saatte tüm gruplarda “hot-plate” ve “tail-flick” testleri ile ikinci kez ağrı eşiği ölçüldükten sonra 1. gruba serum fizyolojik; 2., 3. ve 4. gruplara belirlenen dozlarda melatonin enjekte edildi ve tüm gruplarda 73. saatte “hot-plate” ve “tail-flick” testleri ile üçüncü kez ağrı eşiği ölçümü yapıldı.

Etik kuralları; deney sürecinde % 15’ten fazla ağırlık yitiren deney hayvanının çalışmadan çıkarılması gerekmektedir. Bu nedenle günde bir kez bütün hayvanların ağırlık ölçümleri yapıldı.

Çalışmada sıçanların beslenme ve barınmaları için şeffaf, Polivinil Klorür (PVC) yapısında kafesler kullanıldı. Kafeslerin derinlik ve enleri 36, boyları 60 cm. idi.

Kafeslerin üzerlerinde içindeki hayvanı beslemek için gerekli yemlikler mevcuttu. Hem su, hem besin sağlayan yemliklerin içeriği her gün kontrol edildi. Gerekli musluk suyu ve standart yem *ad libitum* ilave edildi. Her kafeste 5 sıçan barındırıldı.

Grupların karışmaması için kafesler numaralandı. Deney iki aşamada gerçekleştirildi. Her aşamada 20 deney hayvanı ile ölçümler yapıldı.

## **DENEY DÜZENİ**

Tüm gruplara ağrı eşiği ölçümlerinden sonra 72 saat REM uyku yoksunluğu uygulaması gerçekleştirildi. Gruplara REM uyku yoksunluğu bitimine kadar herhangi bir ilaç verilmedi. REM uykusuzluğu evresini takiben sıçanların iki farklı teknikle ağrı eşiği ölçümleri yapıldı. 1. Grup’taki sıçanlara plasebo yani 0.5 ml/kg serum fizyolojik, diğer gruptaki hayvanlara

sırasıyla 50, 100, 200 mg / kg dozunda, i.p. olarak melatonin injekte edildi. İnjesiyondan bir saat sonra tekrar iki farklı yöntemle ağrı eşiği ölçümü yapıldı.

Ağrı eşiği ölçümleri her defasında iki kez yapıldı. İstatistiksel analizlerde iki ölçüm ortalamaları kullanıldı. Çalışma süresince hayvan kaybı olmadı. Aşırı kilo kaybı nedeniyle çalışma dışı bırakılan hayvan da olmadı.

### **REM Uyku Yoksunluğu Yöntemi**

Deney hayvanlarında REM uyku yoksunluğu oluşturmak için Mendelson ve Guthrie (67) tarafından geliştirilen çoklu platform modeli kullanıldı. Bu modelde, uyku yoksunluğu oluşturulacak sıçanlar kafeslere yerleştirilen 6.5 cm çaplı platformlar üzerinde 72 saat tutuldu. Uykusuzluk oluşturma sürecinde kafeslerin dibine 2 cm yükseklikte su konuldu. Deneyde dört kafes kullanıldı. Beş sıçan bulunan her kafese 7 adet platform konuldu. REM dönemine giren sıçanda kas atonisi geliştiğinden platformdan suya düştü. Islak kalmak istemeyen sıçan tekrar platforma çıktı. Bu şekilde 72 saat REM uykusu yoksunluğu oluşturuldu. Sıçanlar böylelikle REM evresi hariç uykunun diğer evrelerini uyuyabildiler.

Çalışma süresince kafesler ve sıçanların bulunduğu ortamda standart koşullar oluşturuldu. Ortam sıcaklığı  $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de tutuldu. Ortamda 12 saat aydınlık - 12 saat karanlık ritmi uygulandı. Yemlikler ve suluklarda yeterli ve taze materyal bulunması sağlandı. Herhangi bir besin ya da su kısıtlaması uygulanmadı. Su ve besin açısından sıçanların strese girmeleri önlendi.

### **İlaç Yönetimi**

1. Grup'taki sıçanlara 72 saat sonunda 0.5ml / kg serum fizyolojik ip uygulandı. Diğer gruplara melatonin (Sigma) verildi. Melatonin serum fizyolojik içinde çözdürüldü. 2. Grup'taki sıçanlara 50 mg / kg, 3. Grup'taki sıçanlara 100 mg / kg ve 4. Grup'taki sıçanlara 200 mg / kg melatonin ip injekte edildi.

### **Ağrı Eşiğinin Ölçülmesi**

Çalışmamızda ağrı eşiği iki farklı yöntemle; sıcak zemin (hot-plate) ve kuyruk çekme (tail-flick) testleriyle ölçüldü (68,69). Bu testlerin özellikle merkezi sinir sistemi üzerine etkili ağrı kesicilere duyarlı olduğu bildirilmiştir. Ölçümlerde önce sıcak zemin testleri yapıldı. Hayvanlar 10 dakika dinlendirildikten sonra kuyruk çekme testleri gerçekleştirildi.

### **Hot-Plate Testi**

Metal bir zemin üzerine yerleştirilmiş açık uçlu silindir şeklinde bir boşluğa deney hayvanı yerleştirilir. Metal zemin 55°C'ye kadar ısıtılır. Sabit sıcaklık sağlandıktan sonra boşluğa konulan sıçanın reaksiyon zamanı anlamında iki davranışı değerlendirilir. Birinci davranış, hayvanın ön ve arka ayak yüzeylerini yalaması, ikincisi ise sıçramasıdır. Yalama davranışı gözlenirken ön ayakların yalanması normal zamanda da olabileceği için özellikle arka ayakların yalanması değerlendirmeye alınır. Hayvan arka ayaklarını yaladığı anda test sonlandırılır ve geçen süre kayıt edilir. İkinci davranış, sıçrama davranışdır. Hayvanın temas ettiği zeminden uzaklaşma eğilimi nedeniyle sıçradığı anda test sonlandırılır ve süre kayıt edilir. Çalışmamızda sıcak zemin testini (MAY 9601, Türkiye) uygularken her iki davranış da dikkate alarak ölçümler bu şekilde gerçekleştirildi. Bu durumda melatonin uygulanan her sıçan için normal tepki süresindeki saniyelik gecikmeyi anlamlı ve sınır değer olarak kabul ettik.

Test sonlandırılmasında üst sınır (cut-off) 15 saniyeye ayarlandı. Sıcak zemine konulan hayvanda 15 saniye içinde herhangi bir davranışsal yanıt ortaya çıkmadığı durumda test sonlandırıldı ve hayvan zeminden uzaklaştırıldı. Bunun nedeni, sıcak zemin teması ile meydana gelebilecek doku hasarının önlenmesiydi. Sıcak zeminde reaksiyon ölçümleri ikişer kez yapıldı ve ortalama değerler alınarak istatistik veriler elde edildi. Böylece sıcak zemin ölçümleri bazal koşullarda iki kez, REM uykusuzluğu sonrasında iki kez ve ilaç uygulamasından 60 dakika sonra iki kez olmak üzere yapılmış oldu. Bu test, öğrenmeye oldukça açıktır ve sıçanlar bundan etkilenebilir. İlk testlerde önce ayak tabanlarını yalayan ve sonrasında sıçrama davranışı gösteren hayvan, sonraki denemelerde ayaklarını yalamadan doğrudan sıçrama davranışı gösterebilir. Öğrenme sonucunda reaksiyonun süresi kısalmır. Bu durum çalışmamız amacı doğrultusunda avantaj oluşturabilir. Çünkü, melatoninin antinosiseptif etkileri var ise, bu durumda ilaç uygulaması ile sıcak zeminde kalma süresinin uzaması beklenmektedir. İlk ölçümlere göre öğrenme gerçekleştiğinde sürenin de kısalması bekleneneği için, ölçümlerde meydana gelen süre uzamasının gerçekten de ilaç uygulaması nedeniyle olduğu daha kuvvetle düşünülebilir.

### **Tail-Flick Testi**

Plasebo kontrol grubundaki ve diğer gruptaki deney hayvanları; deneyin başlangıcında, REM uykusuzluğu sonrasında ve ilaç uygulamasından 60 dk. sonra 3 aşama olmak üzere tail-flick test düzeneğine (MAY 9604-A, Türkiye) yerleştirilerek kuyrukları

50±1°C termal uyarana maruz bırakıldı. Deneklerden normal süre olarak kabul edilen zaman dilimi (2-3 sn.) içerisinde kuyruklarını çekerek tepki göstermeleri beklendi. Belirttiğimiz zaman diliminden daha fazla sürede meydana gelen yanıt bize analjezik etkiyi gösterdi.

### **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Tüm veriler ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edildi. Davranış deneylerinde gruplar arası farklar iki yönlü varyans analiziyle incelenerek, ortalamaların post-hoc karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Öncesi-sonrası karşılaştırmalar için tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Gruplar arasında ağrı eşiği ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı ANOVA testi ile değerlendirildi. Anlamlı değişkenlerin post-hoc analizinde Tukey testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi bakımından  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma 4 deney hayvanı grubunda gerçekleştirildi. Çalışma süresince hayvan kaybı olmadı.

### Deney Hayvanlarının Ağırlıkları

REM uyku yoksunluğu öncesinde ve sonrasında deney hayvanlarının ağırlıkları ölçüldü. Uykusuzluk öncesi ve sonrası yapılan vücut ağırlığı ölçümlerinde herhangi bir hayvanı çalışma dışı bırakacak düzeyde kilo kaybı olmadığı belirlendi (Tablo 1). Sonuçta, her grupta toplam 10 hayvan olmak üzere yapılan ölçümler istatistik analize alındı.

**Tablo 1. Uykusuzluk süresince deney hayvanlarının ağırlık değişimleri**

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
<b>Uykusuzluk öncesi</b>	227,6±27,4	227,1±15,8	211,1±14,4	222,0±26,1
<b>Uykusuzluk sonrası</b>	212,3±23,7	215,3±15,4	200,4±11,9	206,7±23,7
<b>Wilcoxon testi p değeri</b>	0,007	0,005	0,005	0,007

Değerler ortalama ± standard sapma olarak verilmiştir. Kruskal-Wallis testinde uykusuzluk öncesi değerlerin karşılaştırılmasında p=0,274, uykusuzluk sonrası karşılaştırılmasında p=0,294.

Çalışmaya alınan dört grubun uykusuzluk öncesi ve sonrası vücut ağırlığı ortalamalarının gruplar arasında karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ile yapılmış ve her iki karşılaştırma da gruplar arasında uykusuzluk öncesi ve sonrası anlamlı ağırlık farkının olmadığını göstermiştir. Uykusuzluk öncesi karşılaştırma için p değeri 0,274 olarak hesaplanırken uykusuzluk sonrası karşılaştırma için p değeri 0,294 olarak hesaplanmıştır.



Vücut ağırlıkları ile ilgili yapılan bir diğer analiz de uykusuzluk öncesi ağırlığın uykusuzluk sonrasında anlamlı değişip değişmediğini belirlemek için yapılmıştır. Bu amaçla Wilcoxon testi kullanılmıştır. Tablo 1’de görüldüğü gibi her bir grupta uykusuzluk öncesi vücut ağırlıkları, uykusuzluk sonucunda anlamlı derecede azalma göstermiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu azalma klinik veya deneysel açıdan anlamlı olmadığı için deneyin bundan sonraki aşamasının yürütülmesinde etkili olmamıştır. Diğer bir deyişle deney gruplarına alınan hayvanlardan hiçbiri ağırlık azalması nedeniyle deney dışında bırakılmamıştır. Uykusuzluk çalışmalarında bu tür ağırlık azalmaları beklenen bir durumdur. Başlangıçta belirlenen kural gereği herhangi bir hayvanın deney dışı bırakılması için en az % 15 ağırlık kaybı yaşaması gereklidir. Burada görülen ağırlık kayıpları genelde % 5 - 10 arasında sınırlı kalmıştır. Bu bulgu, uykusuzluk modelinin tam anlamıyla başarılı olduğunun ve uykusuzluk süresince hayvanların yeme içme erişiminde bir aksaklık yaşanmadığının bir göstergesi olarak da değerlendirilmiştir.

### **Ağrı Eşiği Ölçümleri**

Ağrı eşiği ölçümleri iki değişik teknikle ve 0., 72. ve 73. saatlerde olmak üzere üç defa yapılmıştır. Her defasında her teknikle iki defa ölçüm yapılmış ve ortalama alınmıştır. 1.Grup’un ağrı eşiği ölçüm sonuçları Tablo 2’de, 2., 3. ve 4. Grup’ların ağrı eşiği ölçüm sonuçları sırasıyla tablo 3, Tablo 4 ve Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 2-5 tanımlayıcı çarşaf listeler olduğu için bu tablolarda herhangi bir p değeri bulunmamaktadır. Öncelikle her bir grubun kendi içinde farklı zaman noktalarında yapılan ağrı ölçümleri arasındaki fark araştırılmıştır. Böylece ilgili grupta uygulanan ilaç veya plasebonun etkisi ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Her bir grupta her bir test için ardışık 3 zaman noktasında elde edilen ölçümlerin istatistiksel olarak birbirinden farklı olup olmadığı Friedman testi ile sınıanmıştır (Tablo 6 ve 7). Friedman testinde anlamlı fark bulunan durumlarda farkın nereden kaynaklandığına yönelik ikili karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanılmıştır. Her bir tabloya ilişkin detaylı açıklamalar ilgili tablonun hemen altında veya üzerinde verilmeye çalışılmıştır.

**Tablo 2. 1. Grup'un 0., 72. ve 73. saat ağrı eşiği ölçümü sonuçları**

	<b>TF_0</b>	<b>TF_72</b>	<b>TF_73</b>	<b>HP_0</b>	<b>HP_72</b>	<b>HP_73</b>
<b>K1</b>	9,4	7,1	4,8	3,8	1,8	2,05
<b>K2</b>	3,9	3,1	11	4,3	1,7	1,55
<b>K3</b>	6,3	3,1	4,3	5,8	1,2	1,6
<b>K4</b>	6,8	5,4	2,5	4,3	1,7	1,15
<b>K5</b>	4,4	4,7	4	3,8	1,6	1,95
<b>K6</b>	5,7	7,2	8,6	2,95	1,95	1,3
<b>K7</b>	5,9	4,9	4,4	2,6	2,05	1,6
<b>K8</b>	15	8,2	6,7	2,45	1,75	1,25
<b>K9</b>	10,1	5,1	13,7	2,05	1,4	1,6
<b>K10</b>	4,9	7,7	12,1	2,45	1,5	1,4
<b>Ortalama±SD</b>	<b>7,2±3,3</b>	<b>5,6±1,8</b>	<b>7,2±3,9</b>	<b>3,4±1,1</b>	<b>1,6±0,2</b>	<b>1,5±0,2</b>

HP: Sıcak zemin testi; TF: Kuyruk çekme testi.

**Tablo 3. 2. Grup'un 0., 72. ve 73. saat ağrı eşiği ölçümü sonuçları**

	<b>TF_0</b>	<b>TF_72</b>	<b>TF_73</b>	<b>HP_0</b>	<b>HP_72</b>	<b>HP_73</b>
<b>MEL50_1</b>	10,3	2,5	2,8	8,6	1,4	2,4
<b>MEL50_2</b>	4,7	5,8	2,4	4,8	1,3	1,7
<b>MEL50_3</b>	10,7	1,6	2,3	6,9	1,6	1,85
<b>MEL50_4</b>	2,6	2,5	2,9	4	1,4	2,5
<b>MEL50_5</b>	2,5	2,7	4,8	2,7	1,3	2,8
<b>MEL50_6</b>	14,7	3,6	5,4	1,95	1,65	1,45
<b>MEL50_7</b>	15	2,9	6,1	2,25	1,4	1,15
<b>MEL50_8</b>	9	3,9	4,5	2,5	1,7	1,2
<b>MEL50_9</b>	15	4,6	5,1	2,4	1,7	1,5
<b>MEL50_10</b>	4,3	5,3	11	2,55	2,45	1,7
<b>Ortalama±SD</b>	<b>8,8±5,0</b>	<b>3,5±1,3</b>	<b>4,7±2,5</b>	<b>3,8±2,2</b>	<b>1,5±0,3</b>	<b>1,8±0,5</b>

HP: Sıcak zemin testi; TF: Kuyruk çekme testi.

**Tablo 4. 3. Grup'un 0., 72. ve 73. saat ağrı eşiği ölçümü sonuçları**

	<b>TF_0</b>	<b>TF_72</b>	<b>TF_73</b>	<b>HP_0</b>	<b>HP_72</b>	<b>HP_73</b>
<b>MEL100_1</b>	7,9	2,1	6,4	3,8	1,7	2,75
<b>MEL100_2</b>	11,4	2,3	7,3	2,8	1,7	3
<b>MEL100_3</b>	3,7	8,1	8,5	2,7	1,5	2,75
<b>MEL100_4</b>	6,8	2,2	3,6	4,2	1,4	2,65
<b>MEL100_5</b>	2,6	4,2	8,1	3,1	1,4	2,55
<b>MEL100_6</b>	10	4,8	5,9	3,9	1,4	1,35
<b>MEL100_7</b>	14,8	5	5,4	3,8	1,5	2,25
<b>MEL100_8</b>	6,8	4,9	8,4	3,75	1,5	1,85
<b>MEL100_9</b>	4,5	4,5	8,6	2,6	1,3	1,45
<b>MEL100_10</b>	3,5	3,6	5,9	3,1	1,3	2
<b>Ortalama±SD</b>	<b>7,2±3,9</b>	<b>4,1±1,8</b>	<b>6,8±1,6</b>	<b>3,3±0,5</b>	<b>1,4±0,1</b>	<b>2,2±0,5</b>

HP: Sıcak zemin testi; TF: Kuyruk çekme testi.

**Tablo 5. 4. Grup'un 0., 72. ve 73. saat ağrı eşiği ölçümü sonuçları**

	<b>TF_0</b>	<b>TF_72</b>	<b>TF_73</b>	<b>HP_0</b>	<b>HP_72</b>	<b>HP_73</b>
<b>MEL200_1</b>	11,3	4,7	7,6	2,7	1,4	2,2
<b>MEL200_2</b>	3,5	7,2	5,9	9,7	1,6	3,25
<b>MEL200_3</b>	6,5	4,3	6,9	4	1,5	2
<b>MEL200_4</b>	11	2,5	5,8	2,4	1,4	2,15
<b>MEL200_5</b>	6,2	6	4,6	5	1,6	2,35
<b>MEL200_6</b>	6,1	3,5	11,6	3,1	1,45	1,65
<b>MEL200_7</b>	3,4	2,5	2,3	3,5	1,65	1,55
<b>MEL200_8</b>	10,5	5,6	6,3	4,55	1,45	2,05
<b>MEL200_9</b>	5,5	2,3	5,4	3,3	1,3	2,55
<b>MEL200_10</b>	8,8	5,7	5,3	2,75	1,35	1,8
<b>Ortalama±SD</b>	<b>7,2±2,9</b>	<b>4,4±1,7</b>	<b>6,1±2,3</b>	<b>4,1±2,1</b>	<b>1,4±0,1</b>	<b>2,1±0,4</b>

**HP:** Sıcak zemin testi; **TF:** Kuyruk çekme testi.

Grup içi kuyruk çekme testiyle ağrı ölçümü sonuçları Friedman testiyle karşılaştırılmış istatistiksel analiz sonuçları Tablo 6'da verilmiştir. Plasebo ve 50 mg / kg melatonin verilen 1. ve 2. Gruplarda ağrı eşiği ölçümlerinde anlamlı fark saptanmazken 100 ve 200 mg / kg melatonin verilen 3. ve 4. Grup'larda anlamlı fark elde edilmiştir.

**Tablo 6. Kuyruk çekme testinde ardışık üç zaman noktasında ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması**

	<b>TF_0</b>	<b>TF_72</b>	<b>TF_73</b>	<b>P değeri*</b>
<b>1Grup</b>	7,2±3,3	5,6±1,8	7,2±3,9	0,497
<b>2. Grup</b>	8,8±5,0	3,5±1,3	4,7±2,5	0,110
<b>3. Grup</b>	7,2±3,9	4,1±1,8	6,8±1,6	0,027
<b>4. Grup</b>	7,2±2,9	4,4±1,7	6,1±2,3	0,038

\*Friedman testi

3. ve 4. Grup'lar için Wilcoxon testi yapılmış ve şu sonuçlar elde edilmiştir:

3. Grup'ta TF0 vs TF72 için p=0,050; TF0 vs TF73 için p=0,959 ve TF72 vs TF73 için p=0,008. Bu sonuçlar 72 saat uykusuzluk ile kuyruk çekme testinde anlamlı derecede hiperaljezi ortaya çıktığını ve melatonin 100 mg/kg dozda uygulanmasının bu hiperaljeziyi ortadan kaldırdığını göstermektedir.

4. Grup'ta ise TF0 vs TF72 için p=0,28; TF0 vs TF73 için p=0,241 ve TF72 vs TF73 için p=0,093 bulunmuştur.

Grup içi sıcak zemin testiyle ağrı ölçümü sonuçları Friedman testiyle karşılaştırılmış istatistiksel analiz sonuçları Tablo 7’de verilmiştir. Burada dört grupta da anlamlı sonuç elde edilmiştir. Ancak bu anlamlılığın nereden kaynaklandığına yönelik yapılan ikili karşılaştırmalarda plasebo grubunda uykusuzluk ile ortaya çıkan hiperaljezinin plasebo uygulaması sonrasında daha da belirginleştiği görülmektedir. Melatonin 50 mg/kg dozda uygulandığında hiperaljeziyi ortadan kaldırmaya yönelik olumlu yönde etki gözlenirse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine melatonin 100 ve 200 mg/kg dozlarda uygulanması ile uykusuzluğun ortaya çıkardığı hiperaljezi anlamlı derecede azaltılabilmektedir. Tablo 7 ile ilişkili ikili karşılaştırmaların sonuçları şöyledir:

1. Grup’ta HP0 vs HP72 için  $p=0,011$ ; HP0 vs HP73 için  $p=0,007$  ve HP72 vs HP73 için  $p=0,473$ .
2. Grup’ta HP0 vs HP72 için  $p=0,018$ ; HP0 vs HP73 için  $p=0,010$  ve HP72 vs HP73 için  $p=0,307$ .
3. Grup’ta HP0 vs HP72 için  $p=0,005$ ; HP0 vs HP73 için  $p=0,012$  ve HP72 vs HP73 için  $p=0,027$ .
4. Grup’ta HP0 vs HP72 için  $p=0,005$ ; HP0 vs HP73 için  $p=0,008$  ve HP72 vs HP73 için  $p=0,007$ .

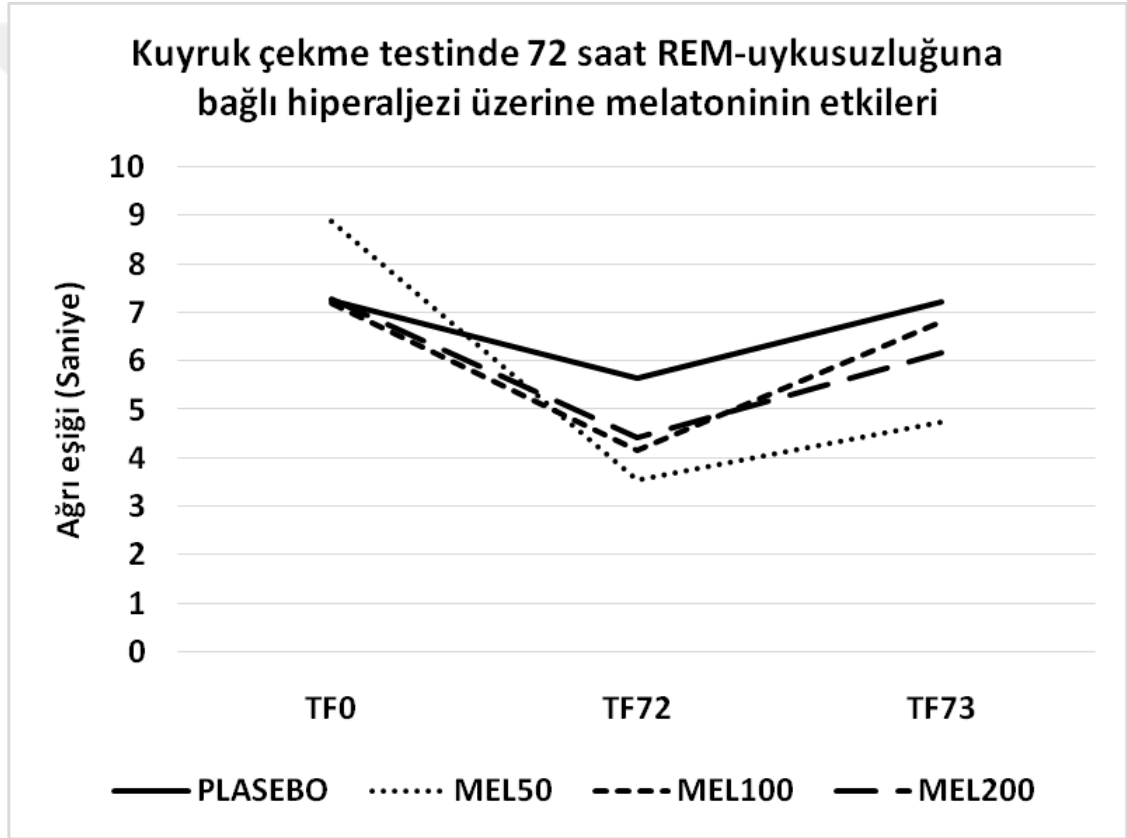
**Tablo 7. Sıcak zemin testinde ardışık üç zaman noktasında ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması**

	HP_0	HP_72	HP_73	P değeri*
<b>1. Grup</b>	3,4±1,1	1,6±0,2	1,5±0,2	0,002
<b>2. Grup</b>	3,8±2,2	1,5±0,3	1,8±0,5	0,008
<b>3. Grup</b>	3,3±0,5	1,4±0,1	2,2±0,5	0,001
<b>4. Grup</b>	4,1±2,1	1,4±0,1	2,1±0,4	0,000

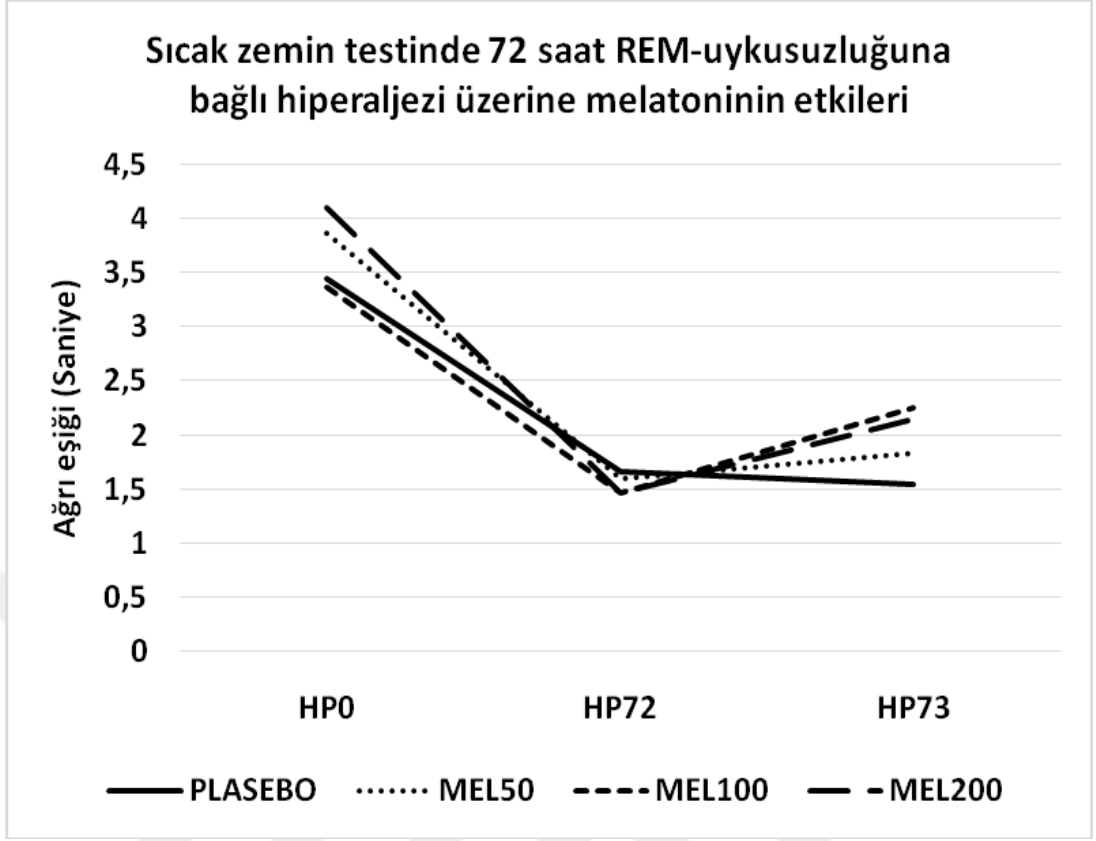
**HP:** Sıcak zemin testi; \*Friedman testi

Tablo 6 ve 7’de özetlenen bulgular 72 saat uykusuzluk sonucunda tüm gruplarda anlamlı derecede ağrı eşliğinin düştüğünü ve bir çeşit hiperaljezi meydana geldiğini göstermektedir. Ayrıca melatoninin 100 ve 200 mg/kg dozlarda intraperitoneal uygulandığı zaman bu hiperaljeziyi ortadan kaldırdığı görülmektedir. Melatonin 50 mg/kg dozda ise bazı ölçümlerde klinik açıdan olumlu etki sağlasa da bu etki istatistiksel açıdan anlamlılık sınırına ulaşmamıştır. Sonuçların görsel açıdan daha iyi anlaşılması için tüm grupların ölçümlerini bir

arada gösteren iki adet şekil hazırlanmıştır (Şekil 1 ve 2). Her iki şekilde de uykusuzluk sonucunda oluşan ağrı eşiği azalmasının hem sıcak zemin testi ile hem de kuyruk çekme testi ile ölçülebildiği görülmektedir. Uykusuzluğun başlangıcına göre (0. saat) uykusuzluğun en zirve noktasında (72. saat) ağrı eşiği azalmış ve ağrılı uyarana karşı tüm hayvanlar daha kısa sürede yanıt vermişlerdir. Plasebo uygulaması, kuyruk çekme testinde anlamlı olmayan bir iyileşme sağlamakla birlikte sıcak zemin testinde kötüleşmeye neden olmuştur. Üç farklı dozda melatonin uygulaması ile uykusuzlukla oluşan hiperaljezinin düzelleme eğilimi gösterdiği, ancak 50 mg/kg dozun istatistiksel anlamlılığı yakalamadığı, 100 ve 200 mg/kg dozlarda bu anlamlılığın yakalandığı görülmektedir.



Şekil 3. Sıçanlarda üç farklı dozda melatonin (MEL 50, 100, 200 mg/kg) uygulanması öncesinde ve sonrasında kuyruk çekme (tail-flick) testinde ağrı eşiği ölçümlerindeki değişimin plasebo kontrol ile karşılaştırılması.



Şekil 4. Sıçanlarda üç farklı dozda melatonin (MEL 50, 100, 200 mg/kg) uygulanması öncesinde ve sonrasında sıcak zemin (hot plate) testinde ağrı eğiği ölçümlerindeki değişimin plasebo kontrol ile karşılaştırılması.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada REM uyku yoksunluğu yöntemiyle sıçanlarda hiperaljezi oluşturulmuş ve pineal bezin ürünü bir hormon olan melatoninin ağrı duyusunu azaltıcı etkilerinin olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışma ile literatürde ilk kez uykusuzluğa bağlı ağrı modelinde melatoninin ağrı azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiştir. Klinikte en yaygın kullanılan ağrı kesiciler nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlardır. Bunların etkisiz kaldığı kanser ağrısı ve benzeri durumlarda morfin ve analogları gibi opiat grubu analjezikler kullanılır. Bu ilaçların önemli yan etkileri bulunmaktadır. Örneğin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar mide ülseri ve mide kanamasına yol açabilmektedir. Nonsteroid nefropatisi de korkulan yan etkiler arasındadır. Morfin ve analogları ise kabızlık, sedasyon, solunum depresyonu ve uyku bozukluklarına neden olabilmektedir (55,70). Hem opioid analjeziklerin hem de non-steroid analjeziklerin yan etkileri nedeniyle daha güvenli ağrı kesicilerin arayışı sürmektedir. Melatonin bu yönüyle son birkaç yıl içinde gündeme gelmiş ve hem hayvan hem de insan çalışmalarında ağrı kesici etkileri araştırılmaya başlanmıştır.

Deneysel hayvan çalışmaları genellikle sıçan ve fareler üzerinde yapılmıştır. Ağrı modeli olarak da elektriksel olarak uyarılmış ağrı (71,72), termal olarak uyarılmış ağrı (66,73-75), mekanik olarak uyarılmış ağrı (72,76) ve kimyasal olarak uyarılmış ağrı (77-78) kullanılmıştır. Uykusuzluğa bağlı ağrı modellerinde daha önce melatonin kullanılmamıştır ve ilk defa bu çalışmada değerlendirilmiştir. Aslında bu durum şaşırtıcıdır çünkü melatonin denildiği zaman akla ilk önce uyku gelmektedir. Uyku bozukluklarının bazılarında özellikle jet-lag denilen ve transmeridyen uçuşlarda ortaya çıkan uyku düzensizliğinde ilaç olarak melatonin uygulanmaktadır. Bizim çalışmamızla birlikte literatürdeki bu boşluk doldurulmaya

çalışılmış ve uykusuzluğa bağlı ağrı modelinde de melatoninin ağrı kesici etkileri gösterilmiştir.

Hayvan çalışmaları yanısıra insanlarda da melatoninin ağrı kesici etkileri değerlendirilmiştir. Bunlar arasında fibromiyalji, irritabl kolon sendromu ve migren sayılabilir. Fibromiyalji sendromunda melatonin adjuvan olarak yarar sağlamış ve ağrı skorlarının anlamlı derecede azalmasına katkıda bulunmuştur (79). İrritabl kolon sendromu da ağrılı bir klinik durumdur ve erişkin popülasyonun yaklaşık %15'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Gastrointestinal kanalda bulunan melatonin miktarları epifiz bezinde bulunan miktarların hemen hemen 400 katı civarında olduğu için melatoninin gastrointestinal fizyolojide önemli olduğu düşünülmüş ve irritabl kolon sendromunda denenmiş ve plaseboya karşı yarar sağladığı gösterilmiştir (80). Melatoninin ağrı kesici olarak insanlarda kullanıldığı son klinik durum ise migrendir. Üç çalışmada gece melatonin salgılanması ile migren arasındaki ilişki araştırılmıştır (81-83). Bunların en büyüğünde 146 migren hastası ve 74 kontrol incelenmiş, migren şikayeti olan hastaların idrarında melatonin metaboliti 6-sulfatoksimelatonin düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Akşam yatmadan 30 dakika önce alınan 3 mg melatonin ile 32 migren hastasının tamamında baş ağrısı sıklığı, baş ağrısı şiddeti ve süresi azalmıştır (84). Melatonin, migren baş ağrısında terapötik yarar sağlamıştır. Tüm bu çalışmalar, melatoninin hem hayvan modellerinde hem de insanlarda ağrılı sendromların bir bölümünde ağrıyı azaltıcı olarak fayda sağladığını göstermektedir.

Uykusuzluk en yaygın görülen uyku bozukluklarından biridir. Uykuya dalmada veya uykunun sürdürülmesinde güçlüklerle birlikte kaliteli uyku uyumamasına bağlı gün içi semptomlardan oluşur. Toplum tabanlı çalışmalarda uykusuzluk yakınmasının % 35 civarında olduğu ve insanların % 10 kadarının kalıcı uykusuzluktan şikayet ettiği bulunmuştur (85). Ağrı da bir uykusuzluk nedenidir. Üstelik uykusuzluk da ağrıyı arttırdığı için bu ikisi bir fasit daire oluşturmakta ve birbirini kötüleştirmektedir. Bu bakımdan uyku-ağrı ikilisinin oluşturduğu dairenin bir şekilde kırılması, her ikisi için de olumlu katkı sağlayacaktır. Çalışmamızda kullanılan melatonin bu yönüyle ilk defa uykusuzluk ve ağrı ikilisinin oluşturduğu döngüyü kırma potansiyeli taşıyan bir ilaç olarak yarar sağlamıştır.

Melatonin etkisini bazı mekanizmalar üzerinden gösterebilir. Bunlardan birisi de opioidlerle olan etkileşimidir. Nalokson, melatoninin antinosisseptif etkilerini azalttığı için endojen opioidler ile melatonin arasında bir geri beslenme mekanizması daha 1980'li yılların ortalarında ileri sürülmüştür (86). Bazı hayvan türlerinin epifiz bezinde opioidlerjik sinir lifleri, opioid reseptörleri ve peptitleri bulunmuştur (8). Opioid reseptör agonistlerinin



injeksiyonu ile sıçan epifiz bezinde melatonin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (87). Bu çalışmalar opioid sistemi ile melatonin arasında ilişki olduğunu ve melatoninin ağrı kesici etkilerinin kısmen endojen opioid sistemi üzerinden olabileceğini düşündürmektedir. Bir diğer mekanizma da melatoninin iyon kanalları üzerine olan etkileridir. Formalin testinde melatoninin antinosiseptif etkisinin potasyum kanalları aktivasyonu üzerinden olabileceği gösterilmiştir (88). Formalin testinde melatonin tarafından gösterilen ağrı kesici etki, glibenclamid (ATP-duyarlı K<sup>+</sup> kanal inhibitörü), charybdotoxin (büyük iletimli Ca<sup>+2</sup> ile aktive olan K<sup>+</sup> kanal blokeri), veya apamin (küçük iletimli Ca<sup>+2</sup> ile aktive olan K<sup>+</sup> kanalı blokeri) uygulaması ile azaltılmıştır. İnflamatuvar ve nöropatik ağrıda nöronal duyarlılaşma gelişiminde kalsiyum kanallarının önemi bilinmektedir. Ayar ve ark (89), melatonin ile voltaj-bağımlı Ca<sup>+2</sup> akımlarının dorsal kök ganglion nöronlarında inhibe edildiğini göstermiştir. Üçüncü olarak, melatoninin araşidonik asid ürünleri ile etkileşime girerek ağrı üzerine etkili olabileceği yönünde de kanıtlar bulunmaktadır. Melatonin kültürdeki epifiz bezinde araşidonik asid salınımını baskılamıştır (90). Melatoninin anti inflamatuvar etkileri prostaglandin üretimini azaltması ile gerçekleşebilir çünkü melatonin carrageenan verilmiş sıçanlarda COX-2 ifadesini engellemektedir (91). Yukarıda sunulan üç farklı yol yeniden özetlenecek olursa, melatonin endojen opioidler üzerinden veya iyon kanalları ile etkileşime girerek ya da araşidonik asit ürünlerini etkileyerek ağrı kesici ve antiinflamatuvar etkiler gösterebilir. Bu mekanizmaların haricinde melatoninin immün sistem ile olan etkileşimi, GABAerjik sisteme etkileri ve serbest radikal süpürücü ve antioksidan etkilerinin de antinosiseptif özelliğine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda melatoninin GABA reseptörleri ile etkileşime girerek reseptör afinitesini etkilediği gösterilmiştir. Sıcak zemin testinde melatoninin antinosiseptif etkileri spesifik bir benzodiazepin reseptör antagonisti olan flumaznil ile inhibe edilebilir (92). Melatoninin bazı etkilerinin melatonin reseptörlerinden bağımsız olarak GABA<sub>A</sub> reseptörleri aracılığı ile ortaya çıkabileceği ileri sürülmüştür (8).

Çalışmamızda daha önce kullanılmayan bir model olan uykusuzluğa bağlı hiperaljezide melatonin ağrı algısını azaltmıştır. Melatonin ilk kez bu modelde kullanıldı ve üç farklı dozda da intraperitoneal yolla uygulandığında REM uykusuzluğuna bağlı hiperaljeziyi azalttı. Tail-flick testinde 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarda melatonin sırasıyla %33, %63 ve %39 ağrı eşiği yükselmesi sağlarken hot-plate testinde bu oranlar sırasıyla %14, %53 ve %46 düzeyindeydi. Plasebo uygulanması tail-flick testinde %27'lik bir düzelme sağlarken hot-plate testinde %7'lik kötüleşmeye yol açtı. Melatonin'in, REM uyku

yoksunluğuna bağlı olarak merkez sinir sisteminde meydana gelen nöronal yıpranmaya karşı düzeltici etkisinin olabileceği ve uykusuzluk ile seyreden ağrılı sendromlarda tedavi edici potansiyelinin olabileceği düşünöldü.



## SONUÇLAR

Bu çalışmada deneysel fare modelinde epifiz bezinden salgılanan bir hormon olan melatoninin antinosiseptif etkileri araştırılmış ve elde edilen bulgular ışığında aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- 1) Modifiye çoklu platform modeli ile 72 saat süreli REM uykusuzluğu deneyine alınan tüm sıçanlarda hiperaljezi oluşturmuş ve ağrı eşiğini düşürmüştür.
- 2) Melatonin sıçanlarda kuyruk çekme testinde 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında ağrı eşiğini yükseltmiş ve ağrılı uyaran nedeniyle kuyruk çekme süresini uzatmıştır.
- 3) Melatonin sıçanlarda sıcak zemin testinde 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında ağrı eşiğini yükseltmiş ve ağrılı uyaran nedeniyle davranışsal sakınma süresini uzatmıştır.
- 4) Çalışmamızda kullanılan 50, 100 ve 200 mg/kg melatonin dozlarının tümünde ağrı azaltıcı etki görülmeyle birlikte bir doz-yanıt eğrisi elde edilememiştir. Bunun nedeninin kullandığımız doz aralıklarının geniş olması olabileceğini düşünmekteyiz.
- 5) Melatonin uykusuzluk ile seyreden ağrılı sendromlarda terapötik potansiyel taşımaktadır ve mevcut kanıtlar ışığında randomize kontrollü klinik çalışmaların yapılması ihtiyacı bulunmaktadır.

## ÖZET

Uykusuzluğun ağrı algısını arttırdığı ve hiperaljeziye yol açtığı bilinmektedir. Diğer yandan ağrılı sendromlar da uyku kalitesini bozmakta ve uykusuzluğa neden olarak bir kısır döngü oluşturmaktadır. Bu çalışmada sıçanlarda REM uyku yoksunluğuna bağlı hiperaljezi modelinde melatoninin antinosiseptif etkileri araştırılmıştır. Toplam 40 adet sıçan modifiye platform yöntemi ile 72 saat uykusuz bırakılarak 4 gruba ayrıldı. Birinci gruba plasebo, 2, 3 ve 4. gruplara sırasıyla 50, 100 ve 200 mg/kg melatonin intraperitoneal yolla uygulandı. Ağrı eşiği ölçümleri hot-plate ve tail-flick yöntemleri ile uykusuzluk öncesi (0.saat), uykusuzluk sonrası (72.saat) ve ilaç uygulamasından 1 saat sonra (73.saat) olmak üzere toplam 3 kez yapıldı. REM uykusuzluğu tüm sıçanlarda ağrı eşiğinde anlamlı azalmaya neden oldu (hotplate  $3,69 \pm 1,64$ 'e karşı  $1,54 \pm 0,23$  ve tail-flick  $7,65 \pm 3,83$ 'ye karşı  $4,44 \pm 1,79$  her ikisi için  $p < 0,01$ ). Melatonin 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarda REM uykusuzluğunun oluşturduğu hiperaljeziyi anlamlı düzeyde azalttı. 72 saat REM uykusuzluğu ağrı eşiğini anlamlı düzeyde azalttı. Melatonin ilk kez bu modelde kullanıldı ve üç farklı dozda da intraperitoneal yolla uygulandığında REM uykusuzluğuna bağlı hiperaljeziyi azalttı. Tail-flick testinde 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarda melatonin sırasıyla %33, %63 ve %39 ağrı eşiği yükselmesi sağlarken hot-plate testinde bu oranlar sırasıyla %14, %53 ve %46 düzeyindeydi. Plasebo uygulanması tail-flick testinde %27'lik bir düzelme sağlarken hot-plate testinde %7'lik kötüleşmeye yol açtı. Melatonin'in, REM uyku yoksunluğuna bağlı olarak merkez sinir sisteminde meydana gelen nöronal yıpranmaya karşı düzeltici etkisinin olabileceği ve uykusuzluk ile seyreden ağrılı sendromlarda tedavi edici potansiyelinin olabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Uyku kaybı, melatonin, antinosiseptif, ağrı eşiği, REM deprivasyonu

## **ANTINOCICEPTIVE EFFECTS OF MELATONIN IN REM SLEEP DEPRIVATION INDUCED HYPERALGESIA**

### **SUMMARY**

It has been known that sleep deprivation increases pain perception and leads to hyperalgesia. On the other hand, painful syndromes impair sleep quality which in turn leads to insomnia and forms a vicious cycle. In this study, antinociceptive effects of melatonin was investigated in a rat model of REM sleep deprivation induced hyperalgesia. In total, 40 rats were subjected to 72 h sleep loss by using modified platform technique and divided into 4 groups. Group 1 received placebo, while Groups 2, 3 and 4 received 50, 100 and 200 mg/kg intraperitoneal melatonin, respectively. Pain threshold measurements were performed 3 times, i.e. before sleep loss (0.hour), after sleep loss (72.hour), and 1 hour after drug administration (73.hour) by hot-plate and tail-flick methods. REM sleep deprivation resulted in significant pain threshold reduction in all rats (hotplate  $3.69 \pm 1.64$  vs  $1.54 \pm 0.23$  and tail-flick  $7.65 \pm 3.83$  vs  $4.44 \pm 1.79$ ,  $p < 0.01$  for both). Melatonin, at 50, 100 and 200 mg/kg doses, significantly reduced REM sleep deprivation induced hyperalgesia. 72-hour REM sleep deprivation significantly reduced pain threshold. Melatonin was used in this model for the first time and three different doses reduced REM sleep deprivation induced hyperalgesia when administered intraperitoneally. In tail-flick test, melatonin at doses of 50, 100 and 200 mg/kg, resulted in 33%, 63% and 39% pain threshold increase whereas those rates were 14%, 53% and 46% in hotplate test, respectively. Placebo administration led to 27% improvement in tail-flick test, and 7% worsening in hot-plate test results. It has been suggested that melatonin may have

healing effects against neuronal wear and tear in central nervous system induced by REM sleep deprivation, and it may have a therapeutic potential for pain syndromes accompanying to insomnia.

**Key words:** Sleep loss, melatonin, antinociceptive, pain threshold, REM deprivation



## KAYNAKLAR

1. Merskey H, Bogduk N. (Eds.). Classification of chronic pain, 2nd ed. Part III: Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. IASP task force on taxonomy. Seattle, WA: IASP Press. 1994:207–15.
2. Maslow AH. A Theory of Human Motivation. *Psychological Review*, 1943;50(4):370-96.
3. Öztürk L. Uyku ve uyanıklığın güncel fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008;1(1):5–10.
4. Tang NKY, Goodchild CE, Webster LR. Sleep and Chronic Pain. In *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Behavioral Approaches: The American Academy of Pain Medicine Textbook on Patient Management*. Deer TR, Leong MS, Buvanendran A, Gordin V, Kim PS, Panchal SJ, Ray AL (Eds.). Springer. 2013:947–962.
5. Dikeos D, Georgantopoulos G. Medical comorbidity of sleep disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2011 Jul;24(4):346–54.
6. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Aversa S, Arrigo T, Reiter RJ, et al. Analgesic, Anxiolytic and Anaesthetic Effects of Melatonin: New Potential Uses in Pediatrics. *Int J Mol Sci*. 2015;16(1):1209–20.
7. Labrecque G, Vanier MC. Biological rhythms in pain and in the effects of opioid analgesics. *Pharmacol Ther* 1995;68:129–47.
8. Ambriz-Tututi M, Rocha-González HI, Cruz SL, Granados-Soto V. Melatonin: a hormone that modulates pain. *Life Sci*. 2009 Apr 10;84(15-16):489–98.
9. Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res*. 2001 Mar;10(1):35–42.
10. Nicolau MC, Akaarir M, Gamundõa A, Gonzalez JRV, Riala RV. Why we sleep: the evolutionary pathway to the mammalian sleep. *Progress in Neurobiology*. 2000;62:379–406.
11. Wittern R. Sleep theories in the antiquity and in the renaissance In: Horne J (ed) *Sleep* 88, New York: Gustav Fischer Verlag, 1989:11–22.

12. Thorpy MJ. Historical Perspective on Sleep and Man. In Culebras A (ed) Sleep Disorders and Neurological Disease. CRC Press. 1999:1–36.
13. Finger, S. Origins of neuroscience: a history of explorations into brain function, New York: Oxford University Press. 1994:41–42.
14. Berger H. Über das elektroencephalogramm des Menschen. Arch F Psychiatr 1929;87:527–70.
15. Gelineau J. De la narcolepsie. Gazette des hôpitaux. 1880;53:626–8.
16. Henneberg R, Uber genuine Narkolepsie. Neurol Zbl 1916;30:282.
17. Legendre R, Pieron H. Le probleme des facteurs du sommeil. Resultats d'injections vasculaires et intracerebrales de liquides insomniques. C R Soc Biol 1910;68:1077–79.
18. Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. Cerebral states during sleep, as studies by human brain potentials. J Exp Psychol 1937;21:127–44.
19. Aserinsky E, Kleitman N: Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science 1953;118:285–93.
20. Dement WC, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1957;9:673–90.
21. Karacan I. The developmental aspect and the effect of certain clinical conditions upon penile erection during sleep. Excerpta Medica ICS 1966;150:2356–59.
22. Simon NR, Manshanden I, Lopes da Silva FH. A MEG study of sleep. Brain Res 2000;860:64–76.
23. Spiegel JM. REM sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds.). Principles and practices of sleep medicine Vol.4, Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:120–35.
24. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. Physiol Rev 2013;93:681–766.
25. Stenberg D. Neuroanatomy and neurochemistry of sleep. Cell Mol Life Sci 2007 May;64(10):1187–204.
26. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature 2005 Oct 27;437(7063):1257–63.
27. <http://thalamus.wustl.edu/course/> erişim tarihi: 27.12.2014.
28. Chase MH, Morales FR. Control of motoneurons during sleep. In: Kryger, MH, Roth, T, Dement WC (Eds.). Principles and practices of sleep medicine Vol.4, Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:13–23.
29. Dzirasa K1, Ribeiro S, Costa R, Santos LM, Lin SC, Grosmark A et al. Dopaminergic control of sleep-wake states. J Neurosci 2006 Oct 11;26(41):10577–89.
30. LeGates TA, Fernandez DC, Hattar S. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. Nature Reviews Neuroscience 2014;15:443–454.
31. Mendoza J. Circadian clocks: setting time by food. J Neuroendocrinol 2007 Feb;19(2):127–37.
32. Van Someren EJW. More than a marker: interaction between the circadian regulation of temperature and sleep, age-related changes, and treatment possibilities. Chronobiol Int 2000;17:313–54.



33. Ocampo-Garces A, Llanos C, Molina E, Rodrigues A, Vivaldi E. REM sleep homeostasis during an intermittent REM sleep deprivation protocol in the rat. *Sleep Res Online* 2, Suppl. 1999;1:546.
34. Öztürk L. Uyku yoksunluğunun sağlıklı insanlarda periferal immün sistem profili üzerine etkileri (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı; 1997.
35. Webb WB, Agnew HWJ. The effect of chronic limitation of sleep length. *Psychophysiology* 1974;11:265–74.
36. Zager A, Andersen ML, Ruiz FS, Antunes IB, Tufik S. Effects of acute and chronic sleep loss on immune modulation of rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007 Jul;293(1):504–9.
37. Sutton BC, Opp MR. Sleep fragmentation exacerbates mechanical hypersensitivity and alters subsequent sleep-wake behavior in a mouse model of musculoskeletal sensitization *Sleep* 2014 Mar 1;37(3):515–24.
38. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain* 2013 Dec;14(12):1539–52.
39. Gonzalez-Castañeda RE, Galvez-Contreras AY, Martínez-Quezada CJ, Jauregui-Huerta F, Garcia-Estrada J, Ramos-Zuñiga R et al. Sex-related effects of sleep deprivation on depressive- and anxiety-like behaviors in mice. *Exp Anim* 2015 Nov 6.
40. Morden B, Mitchell G, Dement W. Selective REM sleep deprivation and compensation phenomena in the rat. *Brain Res* 1967 Jul;5(3):339–49.
41. Born J, Schenk U, Späth-Schwalbe E, Fehm HL. Influences of partial REM sleep deprivation and awakenings on nocturnal cortisol release. *Biol Psychiatry* 1988 Nov;24(7):801–11.
42. Senthivelan M, Ravindran R, Samson J, Devi RS. Serotonin turnover in discrete regions of young rat brain after 24 h REM sleep deprivation. *Neurochem Res* 2006 Jan;31(1):81–4.
43. McCoy JG, Strecker RE. The cognitive cost of sleep lost. *Neurobiol Learn Mem* 2011 Nov;96(4):564–82.
44. Onen HS, Alloui A, Jourdan D, Eschalier A, Dubray C. Effects of rapid eye movement (REM) sleep deprivation on pain sensitivity in the rat. *Brain Res* 2001 May 11;900(2):261–7.
45. Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg JC. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev* 2006 Oct;10(5):357–69.
46. Roehrs T, Hyde M, Blaisdell B, Greenwald M, Roth T. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. *Sleep* 2006;29(2):145–51.
47. Raja SN, Hoot RM, Dougherty PM. Anatomy and physiology of somatosensory and pain processing. In: Benzon HT, Raja SN, Liu SS, Fishman SM, Cohen SP (Eds.). *Essentials of Pain Medicine*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p.1–7.
48. Erdine S. Ağrı sendromları ve tedavisi. İstanbul: 2003. s.33–47.
49. Paksoy M. Kapalı minör ürolojik girişimlerde ağrı tedavisi için lornoksikam ve tramadol uygulamalarının karşılaştırılması (tez). İstanbul: Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 2. Anestezi Ve Reanimasyon Kliniği; 2006.

50. Gonzales V, Martelli MF, Baker JM. Psychological assessment of persons with chronic pain. *NeuroRehabilitation* 2000;14(2):69–83.
51. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965;150:971–79.
52. Özyalçın SN, Koltka K, Uyar M. Akut ağrıda genel bilgiler. Özyalçın SN (Editör). *Akut Ağrı*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi;2005. s.1–24.
53. Guyton AC, Hall JE (Çeviri: B.Ç. Yeğen). *Tıbbi fizyoloji*. 12. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2007. s.583–93.
54. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL (Çeviri: H. Gökbel). *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*. 23. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2011. s.149–57.
55. Kayaalp SO. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 12. Basım. Ankara: Feryal Matbaacılık; 2009. s.796–815.
56. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958;80:2587–92.
57. Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: Exceeding expectations. *Physiology (Bethesda)* 2014 Sep;29(5):325–33.
58. Lewy AJ, Tetsuo M, Markey SP, Goodwin FK, Kopin IJ. Pinealectomy abolishes plasma melatonin in the rat. See comment in PubMed Commons below *J Clin Endocrinol Metab* 1980 Jan;50(1):204–5.
59. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991;12:151–80.
60. Claustrat, A., Brun, J. and Chazot, G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews* 2005;9:11–24.
61. Reppert SM. Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein-coupled receptors. *J Biol Rhythms* 1997;12:528–31.
62. Barrett P1, Conway S, Morgan PJ. Digging deep-structure-function relationships in the melatonin receptor family. *J Pineal Res* 2003 Nov;35(4):221–30.
63. Srinivasan, R. Zakaria, Harbinder JS, Singh J, Acuna-Castroviejo D. Melatonin, its agonists in pain modulation: clinical application. *Archives Italiennes de Biologie* 2012;150:274–89.
64. Zahn PK, Lansmann T, Berger E, Speckmann EJ, Mushoff U. Gene expression and functional characterization of melatonin receptors in the spinal cord of the rat: implications for pain modulation. *J Pineal Res* 2003;35:24–31.
65. Yu CX, Wu GC, Xu SF, Chen CH. Melatonin influences the release of endogenous opioid peptides in rat periaqueductal gray. *Sheng Li Xue Bao* 2000 Jun;52(3):207–10.
66. Ulugol A, Dökmeci D, Güray G, Şapolyo N, Özyiğit F, Tamer M. Antihyperalgesic, but not antiallodynic, effect of melatonin in nerve-injured neuropathic mice: Possible involvements of the L-arginine-NO pathway and opioid system. *Life Sci* 2006;78:1592–97.
67. MendelsonWB, Guthrie RD, Frederick G, Wyatt RJ. The flower pot technique of Rapid Eye Movement (REM) sleep deprivation. *Pharmacol Biochem Behav* 1974 Jul-Aug;2(4):553–6.

68. Woolfe G, MacDonald AND. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (DEMEROL). *J Pharmacol Exp Ther* 1944;80:300–7.
69. D'Amour, FE; Smith, DL A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther* 1941;72(1):74–8.
70. Pasternak GW. When it comes to opiates, just say NO. *J Clin Invest* 2007;117:3185–87.
71. Nosedá R, Hernández A, Valladares L, Mondaca M, Laurido C, Soto-Moyano R. Melatonin-induced inhibition of spinal cord synaptic potentiation in rats is MT2 receptor-dependent. *Neurosci Lett* 2004;360:41–4.
72. Naguib M, Hammond DL, Schmid PG, Baker MT, Cutkomp J, Queral L et al. Pharmacological effects of intravenous melatonin: comparative studies with thiopental and propofol. *Br J Anaesth* 2003;90:504–507.
73. Wang T, Li SR, Dai X, Peng YL, Chen Q, Wang R. Effects of melatonin on orphanin FQ/nociceptin-induced hyperalgesia in mice. *Brain Res* 2006; 1085:43–8.
74. Raghavendra V, Agrewala JN, Kulkarni SK. Melatonin reversal of lipopolysaccharides-induced thermal and behavioral hyperalgesia in mice. *Eur J Pharmacol* 2000;395:15–21.
75. Yu CX, Zhu B, Xu SF, Cao XD, Wu GC. The analgesic effects of peripheral and central administration of melatonin in rats. *Eur J Pharmacol* 2000;403:49–53.
76. Naguib M, Baker MT, Spadoni G, Gregerson M. The hypnotic and analgesic effects of 2-bromomelatonin. *Anesth Analg* 2003;97:763–68.
77. Ray M, Mediratta PK, Mahajan P, Sharma KK. Evaluation of the role of melatonin in formalin-induced pain response in mice. *Indian J Med Sci* 2004;58:122–30.
78. Pang CS, Tsang SF, Yang JC. Effects of melatonin, morphine and diazepam on formalin-induced nociception in mice. *Life Sci* 2001;68:943–51.
79. Hussain SA, Al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res* 2011;50:267–71.
80. Saha L, Malhotra S, Rana S, Bhasin D, Pandhi P. A preliminary study of melatonin in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:29–32.
81. Masruha MR, de Sousa Vieira DS, Minett TS, Cipolla-Neto J, Zukerman E, Vilanova LC et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin concentrations in acute migraine. *J Headache Pain* 2008;9:221–24.
82. Brun J, Claustrat B, Saddier P, Chazot G. Nocturnal melatonin excretion is decreased in patients with migraine without aura attacks associated with menses. *Cephalalgia* 1995;15:136–9.
83. Claustrat B, Brun J, Geoffriau M, Zaidan R, Mallo C, Chazot G. Nocturnal plasma melatonin profile and melatonin kinetics during infusion in status migrainosus. *Cephalalgia* 1997;17:511–7.
84. Peres MF, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, Moreira FR, Cipolla-Neto J. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology* 2004;63:757.
85. Punjabi NM, Welch D, Strohl K. Sleep disorders in regional sleep centers: a national cooperative study. Coleman II Study Investigators. *Sleep* 2000;23:471-80.

86. Lissoni P, Esposti D, Mauri R, Resentini M, Moravito F, Fumagali P et al. A clinical study on the relationship between the pineal gland and the opioid system. *J Neural Transm.* 1986;65(1):63-73.
87. Chuchuen U, Ebadi M, Govitrapong P. The stimulatory effect of mu- and delta-opioid receptors on bovine pinealocyte melatonin synthesis. *J Pineal Res* 2004;37:223–9.
88. Hernández-Pacheco A, Araiza-Saldaña CI, Granados-Soto V, Mixcoatl-Zecuatl T. Possible participation of the nitric oxide-cyclic GMP-protein kinase G-K<sup>+</sup> channels pathway in the peripheral antinociception of melatonin. *Eur J Pharmacol* 2008;596:70–6.
89. Ayar A, Duncan JM, Ozcan M, Kelestimur H. Melatonin inhibits high voltage activated calcium currents in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Neurosci Lett.* 2001 Nov 2;313(1-2):73-7.
90. Li B, Zhang H, Akbar M, Kim HY. Negative regulation of cytosolic phospholipase A(2) by melatonin in the rat pineal gland. *Biochem J* 2000;351:709–16.
91. Cuzzocrea S, Costantino G, Mazzon E, Caputi AP. Regulation of prostaglandin production in carrageenan-induced pleurisy by melatonin. *J Pineal Res* 1999;27:9–14.
92. Golombek DA, Escolar E, Burin LJ, De-Brito-Sanchez MG, Cardinali DP. Time-dependent melatonin analgesia in mice: inhibition by opiate or benzodiazepine antagonism. *Eur J Pharmacol* 1991;194:25–30.

## RESİMLEMELER LİSTESİ

<b>TABLolar</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1.</b> Uykusuzluk süresince deney hayvanlarının ağırlık değişimleri .....	25
<b>Tablo 2.</b> 1. Grup'un 0., 72. ve 73. saat ağrı eşiği ölçümü sonuçları .....	27
<b>Tablo 3.</b> 2. Grup'un 0., 72. ve 73. saat ağrı eşiği ölçümü sonuçları .....	27
<b>Tablo 4.</b> 3. Grup'un 0., 72. ve 73. saat ağrı eşiği ölçümü sonuçları .....	27
<b>Tablo 5.</b> 4. Grup'un 0., 72. ve 73. saat ağrı eşiği ölçümü sonuçları .....	28
<b>Tablo 6.</b> Kuyruk çekme testinde ardışık üç zaman noktasında ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması.....	28
<b>Tablo 7.</b> Sıcak zemin testinde ardışık üç zaman noktasında ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması.....	29
<b>ŞEKİLLER</b>	
<b>Şekil 1.</b> Uykunun evreleri.....	6
<b>Şekil 2.</b> Uyku ile ilgili beyin sapındaki yapılar .....	8
<b>Şekil 3.</b> Sıçanlarda üç farklı dozda melatonin (MEL 50, 100, 200 mg/kg) uygulanması öncesinde ve sonrasında kuyruk çekme (tail-flick) testinde ağrı eşiği ölçümlerindeki değişimin plasebo kontrol ile karşılaştırılması .....	30
<b>Şekil 4.</b> Sıçanlarda üç farklı dozda melatonin (MEL 50, 100, 200 mg/kg) uygulanması öncesinde ve sonrasında sıcak zemin (hot plate) testinde ağrı eşiği ölçümlerindeki değişimin plasebo kontrol ile karşılaştırılması .....	31

## ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Tekirdağ'ın Çorlu ilçesinde doğdum. İlkokul ve ortaokul eğitimlerimi Çorlu Unilever-İş İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi Çorlu Mehmet Akif Ersoy Anadolu Lisesi'nde, lisans eğitimimi Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü'nde tamamladım. 2012 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans programına başladım. 2014 yılında T. C. Anadolu Üniversitesi İşletme Fakültesi İşletme Bölümü'nden mezun oldum.

Çalışma hayatına, ilk atama yerim olan Uzunköprü Toplum Sağlığı Merkezi Yağmurca Sağlık Evi'nde Eylül 2011'de başladım. Kasım 2013'e kadar görevime devam ettikten sonra istemiş olduğum eş durumu mazeret atamasıyla İstanbul Çekmeköy Toplum Sağlığı Merkezi'nde çalışmaya başladım. Ocak 2014'te Sancaktepe Toplum Sağlığı Merkezi Biruni Aile Sağlığı Merkezi'nde aile hekimi birimiyle çalışmaya başladım ve halen Biruni Aile Sağlığı Merkezi'nde görev yapmaktayım.

## **EKLER**



Ek 1

T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI


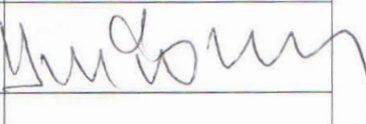
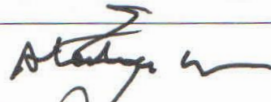
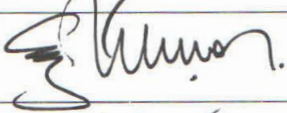
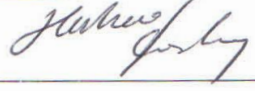
EDİRNE

Oturum Sayısı: 02

Karar Tarihi: 22.02.2013

**KARAR NO: 2013.02.03**


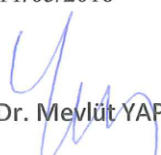
Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Doç. Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK'ın yaptığı Yüksek Lisans Öğr. Gülşen UZUNLAR'ın Yüksek Lisans tezi olarak planlanan TÜHDYEK-2013/24 protokol nolu "REM uykusu yoksunluğuna bağlı hiperaljezide melatoninin antinosiseptif etkileri" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç.Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Enis ULUÇAM Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr.Hakan GÜRKAN Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Osman GÜLTEKİN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	



Ek 2

T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI  
ORJİNALLİK RAPORU

Öğrencinin Adı Soyadı: Gülşen UZUNLAR ALTIN										
Numarası: 1118308151										
Anabilim Dalı: Fizyoloji										
Programı: <input checked="" type="radio"/> Yüksek Lisans <input type="radio"/> Doktora										
Tez başlığı/Konusu: REM uyku yoksunluğuna bağlı hiperaljezide melatoninin antinosiseptif etkileri										
<p style="text-align: center;"><b>Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne</b></p> <p>Yukarıda açık adı bulunan tezimin “Kapak Sayfası, Giriş ve Amaç, Genel Bilgiler, Bulgular, Tartışma, Sonuçlar, Özet ve Summary” bölümlerinden oluşan toplam ....39..... sayfalık kısmına ilişkin ....11/05/2016..... Tarihinde tez danışmanım tarafından <i>turnitin</i> adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanmış olan orijinallik raporuna göre tezimin benzerlik oranı % ...9..... olarak belirlenmiştir.</p> <p><u>Uygulanan filtrelemeler:</u></p> <table><tr><td>1-Kabul ve Onay Sayfası hariç</td><td>6-Kaynaklar hariç</td></tr><tr><td>2-Teşekkür hariç</td><td>7-Şekiller Listesi hariç</td></tr><tr><td>3-İçindekiler hariç</td><td>8-Özgeçmiş hariç</td></tr><tr><td>4-Simge ve Kısaltmalar hariç</td><td>9-Ekler hariç</td></tr><tr><td>5-Gereç ve Yöntemler Hariç</td><td></td></tr></table> <p>Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen maksimum benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini, aksinin ispat edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğruluğunu beyan ederim. 11/05/2016</p> <p style="text-align: right;">Gülşen UZUNLAR ALTIN </p>	1-Kabul ve Onay Sayfası hariç	6-Kaynaklar hariç	2-Teşekkür hariç	7-Şekiller Listesi hariç	3-İçindekiler hariç	8-Özgeçmiş hariç	4-Simge ve Kısaltmalar hariç	9-Ekler hariç	5-Gereç ve Yöntemler Hariç	
1-Kabul ve Onay Sayfası hariç	6-Kaynaklar hariç									
2-Teşekkür hariç	7-Şekiller Listesi hariç									
3-İçindekiler hariç	8-Özgeçmiş hariç									
4-Simge ve Kısaltmalar hariç	9-Ekler hariç									
5-Gereç ve Yöntemler Hariç										
Ek:Orijinallik Raporu (.1..Sayfa)										
<p style="text-align: center;"><b>UYGUNDUR</b> 11/05/2016</p> <p style="text-align: center;"> Yrd.Doç.Dr. Mevlüt YAPRAK</p>										