

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK
İkinci Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Gülnur ÖZTÜRK

**DENEYSEL AĞRI MODELLERİNDE
ATORVASTATİNİN ANTİNOSESİPTİF ETKİSİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Umay Meriç OCAK

Referans no: 10055269

EDİRNE – 2014

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK
İkinci Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Gülnur ÖZTÜRK

**DENEYSEL AĞRI MODELLERİNDE
ATORVASTATİNİN ANTİNOSESİPTİF ETKİSİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Umay Meriç OCAK

Destekleyen Kurum: TÜBAP - 2012/169

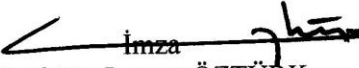
Tez No:

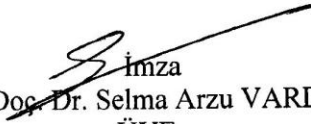
EDİRNE – 2014


T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

ONAY

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde ve Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK danışmanlığında Yüksek Lisans öğrencisi Umay Meriç OCAK tarafından tez başlığı “Deneysel Ağrı Modellerinde Atorvastatinin Antinosiseptif Etkisi” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 13/10/2014 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “**Yüksek Lisans Tezi**” olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK
JÜRİ BAŞKANI


Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR
ÜYE


Yrd. Doç. Dr. Özgür GÜNDÜZ
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Tammam SİPAHİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Çalışma sırasında bilimsel katkılarıyla bana yardımcı olan eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen, Tez Danıőmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım. Araştırma süresince büyük yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalımız Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU, Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR, Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK'a çalışmamda yardımlarıyla yanımda olan Yrd. Doç. Dr. Özgür GÜNDÜZ, Yrd. Doç. Dr. Gülnur ÖZTÜRK, Doç. Dr. Necdet SÜT, Veteriner Hekim Ziya ÇUKUR'a, TÜBAP'a diğer tüm anabilim dalımız Lisanüstü öğrenci ve çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
AĞRI TANIMI VE TARİHÇESİ	3
AĞRININ SINIFLANDIRILMASI	4
AĞRININ NÖROANATOMİSİ VE NÖROKİMYASI	5
AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ	10
AĞRI TEORİLERİ	14
AĞRININ ALGILANMASI	16
STATİNLER	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
BULGULAR	29
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR	41
ÖZET	42
SUMMARY	43
KAYNAKLAR	44
RESİMLEMELER LİSTESİ	48
ÖZGEÇMİŞ	50
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AMPA	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CGRP	: Calcitonin gene related peptide (Kalsitonin Gen İlişkili Peptit)
CCL2/MCP-1	: Makrofaj kemotaktik protein 1
FDA	: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi)
GABA	: Gama aminobütirikasit
GDNF	: Glial hücre kökenli nörotrofik faktör
HMG-CoA	: 3-hidroksi 3-metilglutaril-CoA
IASP	: International Association for the Study of Pain
IL	: İnterlökin
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)
L-NAME	: NL'-nitro-L-arginin metil ester
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NGF	: Nerve Growth Factor (Sinir büyüme faktörü)
NMDA	: N-metil D-aspartik Asid
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NSAİ	: Non-steroid anti-enflamatuar
PG	: Prostaglandin
SG	: Substansia Gelatinosa
SP	: Substans P

GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı klinikte en fazla karşılaşılan ve en çok reçete yazılmasına neden olan semptomlardan biridir. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği (IASP)'ne göre ağrı, “var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyim” şeklinde tanımlanmaktadır (1). Bu tanıma göre ağrı her zaman öznel; çok boyutlu bir deneyimdir. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel yönleri olan bir olgudur (2,3).

Yaşanılan ağrıyı kontrol altına alma yöntemlerinin başında analjezik (ağrı kesici) ilaçların kullanımı gelir. Analjezikler akut ve kronik ağrı sendromlarında ağrının kontrolünü sağlamak amacıyla kullanılan ilaçlardır. Ağrı kesici ilaçlar opioid grubu ve non-opioid olmak üzere başlıca iki gruba ayrılmaktadır. Opioid grubunda opium ve benzerleri 5000 yıldan beri bilinen ve kullanılan maddelerdir. Non-opioid grupta ise en yaygın kullanılanlar arasında steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar bulunmaktadır. Bunların prototipi ve en önemlisi salisilik asit ise 100 yıldan beri ağrıyı azaltmak veya dindirmek için kullanılmaktadır. Son 50 yıl içinde her iki gruptan da çok ilaç geliştirilmiş ve kullanım alanları bulmuştur (4). Ancak, günümüzde kullanılan gerek opioid gerekse de non-opioid ağrı kesici ilaçların yan etki profilleri ve maliyetleri gözönüne alındığında yeni analjezik ilaç arayışı da sürmektedir. Son dönemde statin grubu olarak adlandırılan ve aslında kolesterol düşürücü etkileri nedeniyle kullanılan ilaçların ağrı kesici ve antiinflatuar bazı etkilerinin olduğu, hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.

1980'li yıllardan itibaren kullanıma girerek kardiyovasküler morbidite ve mortalitede ciddi azalma sağladığı iddia edilen statinler günümüzde kalp hastalarının tedavisinde yaygın

biçimde reçete edilen ilaçlar haline gelmiştir. Klinik çalışmaların düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolestrolü için “ne kadar düşük, o kadar iyi” yönünde sonuçlar vermesi ve buna paralel olarak tedavi kılavuzlarında LDL hedeflerinin giderek aşağı çekilmesi, bu hedeflere ulaşmada kuvvetli statinlerin önemini arttırmıştır (4-5). Atorvastatin, statin grubu bir ilaçtır ve yeni kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3 metil- glutaril – koenzim A redüktaz (HMGCoA)’ı inhibe ederek plazma kolesterol sentezini azaltır ve kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azalmasına yardımcı olur. Birkaç önemli klinik çalışmada kardiyovasküler hastalıklarda birincil ve ikincil koruma için statin tedavisinin yararlı etkisi gösterilmiştir. Statinlerin en önemli yararlı etkisi kolesterol seviyesini azaltmaktır; ancak, son dönemlerde bu etkileri haricinde antiinflamatuvar etkiler gibi başka etkileri de gösterilmeye başlanmıştır (6-8). Statin grubu ilaçların ağrı kesici etkilerinden söz edilmekle birlikte bu alanda mevcut çalışma sayısı oldukça sınırlıdır ve birkaç taneyi geçmemektedir. Bu çalışmada, statin grubu ilaçlar içinden atorvastatinin ağrı kesici etkilerinin fare modelinde ortaya konulması amaçlanmıştır.

Bu amaçla periferik ağrı yollarını değerlendirmek için “hot-plate” ve santral ağrı yollarını değerlendirmek için “writhing” testleri kullanılmıştır. Atorvastatinin üç farklı dozunun çalışılması planlanarak ağrı kesici etkisi var ise, doz-yanıt eğrisi oluşturup oluşturmadığı da araştırılmak istenmiştir. Buna ek olarak, olası bir ağrı kesici etkinin mekanizmasına yönelik olarak nitrik oksit yolunun değerlendirilmesi için N^L-nitro-L-arginin metil ester (L-NAME) kullanılmıştır. Çalışmada atorvastatinin ağrı kesici etkisinin hayvan modelinde gösterilmesi, bu etkinin doz yanıt eğrisinin oluşturulması ve mekanizmasının araştırılması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

AĞRI TANIMI VE TARİHÇESİ

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. Türk Dil Kurumu Güncel Sözlüğü'nde isim grubunda belirtilmekte ve "Vücudun herhangi bir yerinde duyulan şiddetli acı" şeklinde tanımlanmaktadır. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği ağrının tanımını şöyle yapmaktadır: "Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyimdir." Bu tanıma göre ağrı kişiye özel bir deneyimdir. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel yönleri olan çok faktörlü bir durumdur (1). Yaşanılan çevre ve koşullar da ağrının algılanmasını ve ağrıya karşı yanıtı değiştirmektedir.

Tarihsel gelişim süreci incelendiğinde pek çok evreden geçtiği görülür. Çinliler, M.Ö. 2600'lü yıllarda akupunkturun ağrı giderici özelliğini tanımladılar. M.Ö. 2000'li yıllarda Asurlular ve Bâbilliler, *Papavera somniferum* (Haşhaş) bitkisindeki afyon alkaloidlerinin ağrıyı giderdiğini biliyorlardı. 1806 yılında Serturmer, opium alkaloidlerinden morfini izole etti. 1844'de Horace Wells adlı bir diş hekimi, azot protoksit koklayarak bir dişini ağrı duymadan çektirdi. 1884'de Cari Koller, kokaini göze damlatarak ilk lokal anestezi yöntemini gerçekleştirdi. 1948'de Kele, ilk ağrı çizelgesini önerdi. 1965'de Melzack ve Wall, günümüzde de önemini sürdüren ve ağrı mekanizmasını açıklayan kapı-kontrol teorisini yayınladılar. 1973'de Pert ve Snyder tarafından ilk kez opioid reseptörleri gösterildi. 1975'de ilk Dünya Ağrı Kongresi, Floransa'da toplandı. 1979'da Behar ve arkadaşları, epidural morfin

kullanımını başlattılar. Görüldüğü gibi geçmişten günümüze gelene kadar ağrı tedavi yöntemleri birçok evreden geçmiştir (4, 9).

AĞRININ SINIFLANDIRILMASI

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, ağrılı bir uyarandan 0,1 saniye sonra hissedilirken yavaş ağrının hissedilmesi 1 saniyeyi bulmaktadır. Akut ağrı, ani olarak doku hasarı ile başlayan, neden olduğu lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişki bulunan, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan bir ağrı tablosudur. Akut ağrı, bir sendrom veya hastalık değil, sadece bir semptomdur. Diğer yandan kronik ağrı 3 ile 6 aydan daha uzun süren ve uzun süreli tedavi gerektiren, öznel ve çok boyutlu yaşantısı olan, duysal, duygusal, davranışsal ve bilişsel bileşenleri içeren ağrıdır (10). Hızlı ve yavaş ağrı ayırımı haricinde mekanizmasına göre ve kaynaklandığı bölgeye göre yapılan sınıflandırmalar da vardır.

Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflaması

Nosiseptif ağrı: Fizyopatolojik bazı süreçler sırasında nosiseptör adı verilen ağrı reseptörlerinin uarması sonucu ortaya çıkar. Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı duyusu, ağrı iletilici lifler ile omuriliğe taşınır, oradan talamusa iletilir. Somatik ve viseral ağrıyı kapsar. Talamustan duysal serebral korteks gönderilen sinyaller ağrı olarak algılanır. Nosiseptörler sinir sistemi dışında tüm doku ve organlarda bulunmaktadır (11).

Nöropatik (Nosiseptif olmayan) ağrı: Nörolojik bir yapı ya da işlevin değişmesi ile ortaya çıkar. Nöropatik ağrıda nosiseptif uyaran sürekli. Sorunu başlatan fonksiyon bozukluğudur ve sinir mekanik olarak duyarlı hale geldikten sonra ektopik bir uyarı yayar. Büyük ve küçük lifler arasında çapraz iletişim oluşur ve merkezi işlevlerde bir hasar oluşur. Nöropatik ağrı, santral ve periferik olmak üzere 2'ye ayrılır.

Deafferentasyon ağrısı: Periferik ve santral sinir sistemi yaralanmaları sonucunda somatosensoryal uyaran iletiminin merkezi sinir sistemine gidişinin kesilmesi ile ortaya çıkar.

Reaktif ağrı: Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu ile nosiseptörlerin uyarılması sonucu çıkan ağrıdır.

Psikosomatik (psikojenik) ağrı: Anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sorunlarda doku hasarı varmış gibi ağrı algılama olmaktadır.

Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflaması

Yaygın kullanılan bir başka sınıflandırmada ağrının kaynaklandığı bölge esas alınmıştır. Bu sınıflandırmaya göre somatik, viseral, sempatik veya periferik ağrılardan söz edilebilir. Somatik ağrı, somatik sinirlerden kaynaklanan ani başlayan, keskin iyi lokalize edilen ağrıdır. Viseral ağrı, yaygın, lokalizasyonu güç, yansıyan tipte olabilir. Genelde içorganlardan kaynaklanan ağrı olarak da bilinmektedir. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkan vasküler tipte ağrılara sempatik ağrı adı verilmektedir. Periferik ağrılar kas, tendon, veya periferik sinirlerden kaynaklanabilir.

Başka bir sınıflandırma ise normal fonksiyon gösteren sinirler ile patoloji sonrası fonksiyonları değişen sinirler arasındaki fark dikkate alınmıştır. Buna göre derin ağrı, yüzeysel ağrı ve yansıyan ağrı tanımlamaları yapılmıştır. Derin ağrı, eklem, tendon, kas ve fasyadan kalkan uyarılar, cilttekine benzer olarak ince liflerle taşınır ve aynı yollarla iletilir. Genellikle künt zonklayıcı tiptedir. İyi lokalize edilemez ve yayılma eğilimindedirler. Derin ağrı, kas liflerinin sonlarının kimyasal maddelerle uyarılması, kas liflerinin gerilmesi gibi mekanik etkiler sonrası görülür. Yüzeysel ağrı, deri ve mukozadan köken alan ağrıdır. Yansıyan ağrı da bazı organ ve derin duylardan kaynaklanan ağrıların uyarı yerinden farklı bir yerde duyulmasıdır (12).

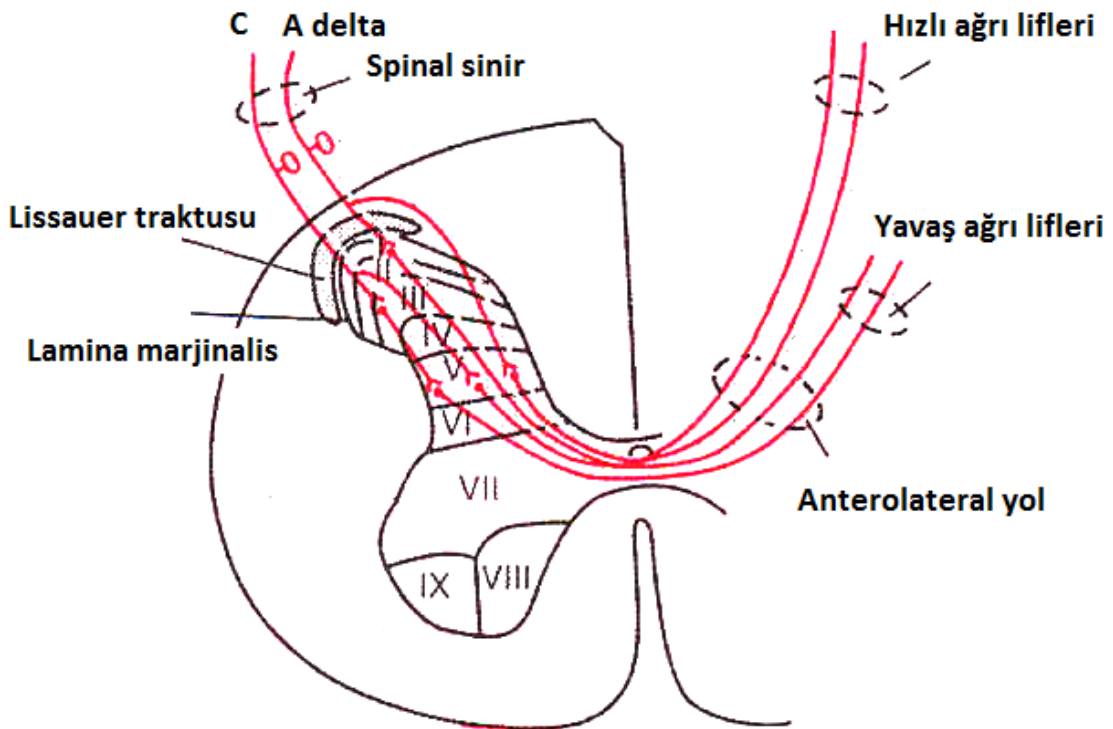
AĞRININ NÖRANATOMİSİ VE NÖROKİMYASI

Ağrı reseptörlerinin uyarılması ile ortaya çıkan sinyaller medulla spinaliste belli anatomik yolları izleyerek beyindeki ağrı merkezlerine doğru ulaşırlar. Bu anatomik yollara nosiseptif çıkıcı yollar da denilmektedir. Medulla spinalisin arka boynuz bölgesine birinci sıra duysal sinir ile gelen ağrı bilgisi, burada ikinci sıra duysal sinir ile sinaps yaparak yukarı iletilir. İletimde görev alan yollar arasında spinotalamik, spinoretiküler, spinomezensefalik, servikotalamik ve spinohipotalamik yollar sayılabilir.

Çıkıcı Nosiseptif Yollar

Spinotalamik yolak, ağrının yer, şiddet ve zaman gibi diskriminatif (ayırma) boyutları ile algılanmasını sağlar. Spinoretiküler sistem, korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutar ve zararlı uyarana karşı genel bir alarm hali

yaratır. Spinomezensefalik yolun peri akuaduktal bölgeye bağlantı yapması nosisepsiyon bakımından çok önemli görülmektedir. Çünkü burada analjezik etki sağlayan enkefalinerjik nöronlar vardır. Servikotalamik yolak lateral servikal çekirdeğin nöronlarından oluşur. Servikal çekirdek katman III ve IV'deki nosiseptif nöronlardan girdi alır. Çoğu medial lemniskusun içerisinde talamusa ulaşır. Bir kısmı omuriliğin dorsal kordonundan (geniş çaplı, miyelinli liflerle birlikte) medullanın kuneat ve grasilis çekirdeklerinde sonlanırlar. Spinohipotalamik yolak, katman I, V ve VII'deki nöronların aksonlarından oluşur. Direkt olarak supraspinal otonom kontrol merkezlerine projekte olur ve karmaşık nöroendokrin ve kardiyovasküler yanıtları aktive eder. Periakuaduktal gri cevher, antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biri gibi görünmektedir. 4. yolaktan başlayarak sonrakiler ağırlı sinyalleri götürebilme yeteneğine sahiptirler. Ancak birincil derecede önem taşımazlar (Şekil 1).



Şekil 1. Hızlı ve yavaş ağrı yolları (13 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır). Ağrı bilgisini taşıyan hızlı ve yavaş ağrı yollarının, medulla spinalisin arka boynuzundan giriş yaptığı görülmektedir.

Spinotalamik yolun lateral kısmı, ağrının diskriminatif yönünü oluşturur ve **neospinotalamik sistem** olarak adlandırılır. Hızlı ağrı için neospinotalamik yol kullanılır; hızlı tip ağrı lifleri başlıca mekanik ve akut termal ağrıyı iletirler. Dorsal boynuzdaki lamina I' de sonlanırlar. Burada neospinotalamik yolun ikinci sıra nöronlarını uyarırlar. Bu nöronlar anterior komissürden medulla spinalisin karşı tarafına geçerek çapraz yapan uzun lifler verir ve anterolateral kolon içinde beyine iletilirler. Neospinotalamik yolun birkaç lifi beyin sapının retiküler bölgelerinde sonlanır, ancak çoğu talamusa giderek dokunma duyularını taşıyan dorsal kolon-mediyal lemniskal yol ile birlikte ventrobazal komplekste sonlanır. Diğer birkaçı da talamusun posteriyör nükleer gruplarında sonlanır. Bu bölgelerden çıkan sinyaller somatik duysal kortekse iletilir.

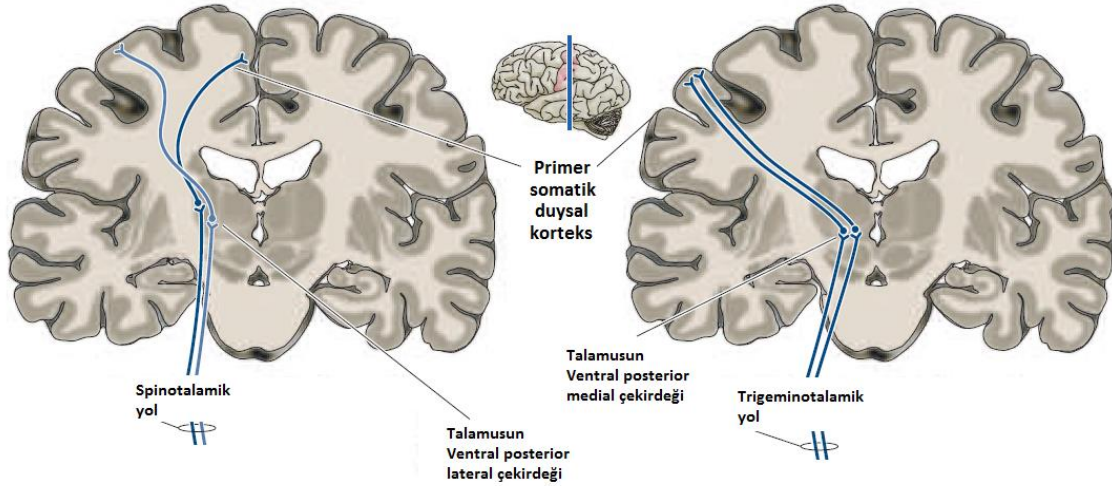
Spinotalamik yolun medial bölümü ile spinoretiküler ve spinomezensefalik yollar ise ağrının motivasyon (duygulanımsal) yönünü oluşturur ve **paleospinotalamik sistem** olarak adlandırılır. Yavaş-kronik ağrı iletimi için paleospinotalamik yol kullanılır, periferik yavaş-kronik tip ağrı C lifleri ile iletilir. Bazı sinyaller yine de Aδ lifleri ile taşınabilir. Bu yolda periferik liflerin hemen hemen tamamı dorsal boynuzdaki lamina II ve III' de sonlanır. Sinyallerin çoğu daha sonra dorsal boynuzlarda lamina V'e girmeden önce bir veya daha çok ilave kısa lifli nöronlardan geçerler. Serinin son nöronu önce anteriyör komissür ile omuriliğin karşı tarafına geçer ve aynı anterolateral yol içinde beyne giden hızlı yolun lifleri ile birleşecek uzun aksonlar verirler.

Ağrı Merkezleri

Primer somatoduysal korteks parietal lob, postsentral girusun 1, 2 ve 3. alanlarındadır. Serebrum'da ise I. ve II. Duysal alanlar, frontal lob, özellikle 9. ve 12. alanlar posterior parietal bölgeler, bu bölümleri birbirine bağlayan assosiyasyon lifler oluşturur. Birinci duysal alanın (postsentral girus) ağrının duysal (diskriminatif) boyutu ile ilgili olduğu söylenebilir. Posterior parietal ve frontal bölgeler ise ağrının sembolizasyonu ile ilgili görünmektedir. Frontal lobun 9.ve 12'nci alanları; ağrı ile birlikte motivasyon reaksiyon etkileşimini sağlar (Şekil 2).

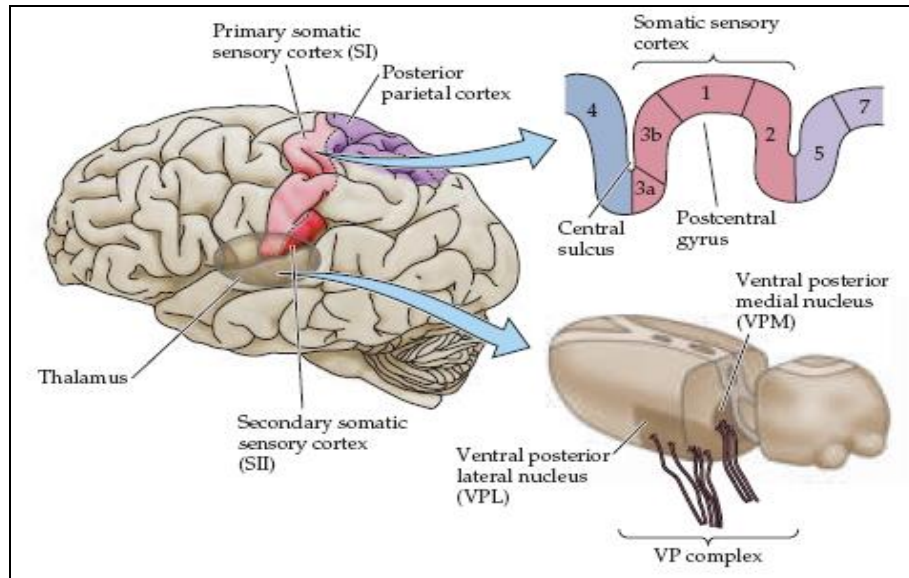
Nosiseptif sinir hücrelerinin merkez aksonları medulla spinalise dorsal köklerin lateral bölümünden girer. Dorsal boynuzda ulaştığında iki dala ayrılarak **Lissauer'in dorsolateral tractus**'unu oluşturur (Şekil 1). Talamusta, çıkıcı ağrı aksonlarının başlıca hedef çekirdekleri **ventral posterior nükleer komplekstir**. Burada iki önemli bölge **ventral posterior**

medial (VPM) ve ventral posterior lateral (VPL) çekirdeklerdir. Yüzden gelen nosiseptif bilgi VPM'ye, vücudun geri kalanından gelen ise VPL'ye gönderilir (Şekil 3).



Şekil 2. Ağrı merkezini oluşturan primer duysal korteks kesiti (14 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).

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 somatoduyusal kortekse gider. Primer somatoduyusal korteks ağrının duysal diskriminasyonunu sağlarken sekonder somatoduyusal korteksin ağrının tanınması ve geçmişteki ağrı belleği ile ilgili olduğu düşünülür (Şekil 3).



Şekil 3. Talamusun ventral posterior lateral ve medial çekirdekleri (14)

Ağrının Nörokimyası

Nörotransmitterler, presinaptik membrandan sinaps aralığına salıverilen, postsinaptik membranda bir reseptöre bağlanarak burada aksiyon potansiyeli oluşturan ve böylece uyarıyı ileten kimyasal maddelerdir. Ağrılı uyarılar nosiseptörleri aktive ederler. Nosiseptörler ağrılı uyarılara hassas tüm deri ve derialtı dokularında bulunan serbest ve çıplak sinir uçlarıdır. Nosiseptörler miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A liflerinin distal uçlarında bulunur; küçük kan damarları ve mast hücrelerinde sonlanır. Nöron tarafından üretilmelidirler, nöron içinde bulunmalıdırlar, uyarılma ile salgılanmalıdırlar, salındığında spesifik bir reseptöre etki etmeli ve biyolojik bir etkinlik oluşturmalıdırlar, uyarı iletdikten sonra kimyasal madde inaktive olmalıdır.

Nosiseptörleri termal, mekanik ve polimodal olmak üzere üç grupta ele almak mümkündür. Termal nosiseptörler $> 45^{\circ}\text{C}$ veya $< 5^{\circ}\text{C}$ sıcaklıklarda ateşleme sıklığını arttırmaları. Bu reseptörlerden gelen nöral bilgi, A δ tipi lifleri (5-30 m/sn) ile merkeze taşınır. Mekanik nosiseptörler deriye uygulanan yoğun uyarılar ile aktive olurlar. Bu reseptörlerin aktivitesi A δ tipi lifler (5-30m/sn) ile merkeze taşınır. Son olarak polimodal nosiseptörler yüksek şiddette mekanik, termal (çok soğuk veya çok sıcak) veya kimyasal uyarılarla uyarılır. C tipi lifler (< 1 m/sn) bu bilginin merkeze taşınmasını sağlar.

Nosiseptör aktivasyonu ile oluşan ağrı uyarıları nosiseptörler vasıtasıyla merkezi sinir sistemine (MSS) taşınmaktadır. A delta lifleri 30 m/sn hızla keskin, iğneleyici, iyi lokalize edilen, C lifleri 2 m/sn hızla yanıcı ve inatçı karakterde ağrı oluşturur. Periferik çıplak sinir uçlarının uyarılması nörotransmitter salınımına yol açar (15,16). Substans P (SP) ve taşıyıcılarının lokal salınımı vazodilatasyon ve plazma ekstrasvazasyonuna yeter miktarda ise ödem meydana gelmesine sebep olur (6). P maddesi mast hücrelerinden histamin salgılatır. (17) Vazodilatasyonu takiben histamin ve bradikinin, kan hücrelerinden lokal olarak salınır ve ikisi de nosiseptörleri daha hassas hale getirir. Doku yaralanması ve SP mast hücrelerini aktive eder. SP sinir terminallerinden salınır. Nosiseptörlerde hassasiyet meydana getirir. Histamin, trombosit ve mast hücrelerinden salınır. Sinir uçlarında aktivasyon meydana getirir. Prostaglandinler, araziidonik asitten ya da zedelenmiş hücreden meydana gelir. Lökotrienler, araziidonik asitten veya zedelenmiş hücrelerden meydana gelir ve nosiseptörlerde hassasiyet meydana getirir. Bradikininler, mekanik uyarı ile hücre zarı permeabilitesini bozar ve hücre yıkımı sonrası hücre dışına öncül maddeler çıkartır. Serotonin trombositlerden salınır. Direkt olarak nosiseptörleri aktive eder. Hücre zarına etki ederek prostoglandinlerin salınmasına yol açar. Direkt doku travması sonucu salınan serotonin ve bradikinin hücre membranında

bulunan fosfolipitleri etkileyerek prostoglandinlerin ve lökotrienlerin serbest hale geçmesini sağlar (18).

AĞRI NÖROFİZYOLOJİSİ

Bütün ağrı reseptörleri serbest sinir uçlarından ibaret olduğu halde, bu sonlanmalar ağrı sinyallerini merkez sinir sistemine 2 yolla iletirler. Bu iki yol temel olarak, ağrının iki tipinin iletimine karşılık gelir: hızlı keskin ağrı yolu ve yavaş-kronik ağrı yolu.

Periferik Ağrı Lifleri

Mekanik veya termal ağrı uyaranları ile hızlı-keskin ağrı sinyalleri oluşturulur. Bu sinyaller, periferik sinirler içinde, ince 6-30 m/sn hızı olan A δ tipi liflerle omuriliğe taşınır. Kimyasal uyaranlarla genellikle yavaş-kronik tip ağrı oluşturulur; fakat bazen ısrarlı mekanik ve termal uyaranlar da bu tip ağrıya yol açabilir. Bu yavaş kronik ağrı, omuriliğe C tipi liflerle ve 0,5-2 m/sn'lik bir hızla taşınır.

Ağrı inervasyonundaki bu ikili sistem nedeni ile, ani bir ağrı uyarını genelde ikili ağrı hissi oluşturur. A δ lifleri ile beyine iletilen hızlı keskin bir ağrıyı, 1 saniye kadar sonra, C lifleri ile iletilen yavaş bir ağrı izler. Keskin ağrı, hasara yol açan uyaran ile ilgili olarak kişiyi hızla uyarır ve onun bu uyarandan kendini hemen uzaklaştırmasını sağlar. Diğer taraftan yavaş ağrı zaman geçtikçe artar. Sonunda bu uzun süren ağrı, dayanılmaz bir ızdırap oluşturabilir ve kişinin ağrı nedenini ortadan kaldırmak için uğraşmasına yol açar.

Ağrı lifleri dorsal spinal kökler içinde omuriliğe girerek, arka boynuzlardaki iletim nöronlarında sonlanırlar. Ağrı sinyallerinin beyine iletilmesinde iki sistem vardır.

Neospinotalamik Yol Hızlı Ağrıdan Sorumludur

Neospinotalamik yolun periferik bölümünü A δ tipi duysal sinir lifleri oluşturur. Bu lifler medulla spinalisin arka boynuzlarında lamina I (lamina marjinalis)'de sonlanır ve başlıca mekanik ve akut termal ağrıyı iletirler. Lamina I'de sonlanan lifler burada neospinotalamik yolun ikinci sıra nöronları ile sinaps yaparak bu nöronları uyarırlar. İkinci duysal nöronlar anteriyör kommissürden omuriliğin karşı tarafına geçerek çapraz yapan uzun lifler verir ve anterolateral kolonlar içinde yukarı, beyne giderler (13). Neospinotalamik yola ait liflerin az bir kısmı beyin sapının retiküler bölgelerinde sonlanır, çoğu ise talamusa kadar giderek dokunma duyusunu taşıyan dorsal kolon-medyal lemniskal yol ile birlikte ventrobazal komplekste sonlanır. Yine bir kısım lif, talamusun posteri nükleer gruplarında sonlanır. Bu

talamus bölgelerinden çıkan sinyaller, beynin diğer bazal bölgelerine ve somatik duysal kortekse iletilir. Glutamat merkez sinir sistemimde aspartat ile birlikte en çok kullanılan ve etki süresi sadece birkaç milisaniye süren uyarıcı (eksitatör) transmitterlerden biridir. Omurilikte A δ tipi sinir sonlanmalarından salgılanan nörotransmitterin de glutamat olduğu düşünülmektedir (13).

Hızlı-keskin ağrı tipinin bir özelliği de yerinin çok daha net biçimde hasta tarafından tarif edilmesidir. 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 bile, sadece ağrı reseptörleri uyarılır ve aynı anda beraberinde dokunma reseptörleri uyarılmazsa lokalizasyon zayıf olur. Diğer yandan, dorsal kolon-medyal lemniskal sistemi uyaran dokunma reseptörleri de eşzamanlı olarak uyarılırsa, lokalizasyon hemen hemen tam kesinlikle gerçekleştirilmiş olur.

Paleospinotalamik Yol Yavaş-Kronik Ağrıdan Sorumludur

Adından da anlaşılacağı gibi bu sistem daha eski bir sistemdir. Ağrı duyusunun iletilmesinde esas olarak miyelinsiz C tipi duysal lifleri kullanmakla birlikte bazı nadir sinyalleri A δ lifleri ile de taşıyabilir. Paleospinotalamik yolun birinci duysal nöronları da omuriliğe arka boynuzlardan girdikten sonra hemen hemen tamamı arka boynuzlarda lamina II ve III'de sonlanır. Bu iki laminaya substansiya jelatinoza denir. Sinyallerin çoğu daha sonra dorsal boynuzlarda lamina V'e girmeden önce bir ya da daha çok ilave kısa lifli nöronlardan geçerler. Burada dizinin son nöronu, önce anteriyor kommissür ile omuriliğin karşı tarafına geçerek çaprazlaşma yapan ve anterolateral yol içinde yukarı beyne giden, hızlı yolun lifleri ile birleşecek uzun aksonlar verir.

Omuriliğe giren C tipi ağrı lifi sonlanmalarının nörotransmitter olarak hem glutamat hem de P maddesi salgıladığı düşünülmektedir. Daha önce belirttiğimiz gibi glutamatın etki süresi oldukça kısadır, anında etki eder ve etkisi sadece birkaç milisaniye sürer. Diğer taraftan, P maddesi çok daha yavaş serbestlenir ve saniyeler hatta dakikalarca konsantrasyonunu korur. Hatta bir iğne batmasından sonra hissedilen "ikili" ağrı duyusunun kısmen veya tamamen glutamatın hızlı bir ağrı duyusu oluşturmasına, buna karşılık P maddesinin daha yavaş bir ağrı duyusunu sürdürmesine bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. Hızlı ağrının merkezi sinir sistemine taşınmasından sorumlu olan nörotransmitter glutamat, buna karşılık yavaş kronik ağrı ile ilgili olan, P maddesidir (13). P maddesi, C tipi sinir sonlanmalarının olası yavaş-kronik nörotransmitteridir. Araştırmalar omuriliğe giren C tipi

ağrı lifi terminallerinin hem glutamat hem de P maddesi salgıladığı izlenimini uyandırmaktadır. Glutamat transmiteri anında etki eder ve etkisi sadece birkaç milisaniye sürer. P maddesi çok daha yavaş serbestlenir ve saniyeler hatta dakikalarca konsantrasyonunu artırır. Ayrıntılar henüz bilinmese de öyle görülüyor ki, hızlı ağrının merkezi sinir sistemine taşınmasından sorumlu olan nörotransmitter glutamat; yavaş-kronik ağrı ile ilgili olan nörotransmitter P maddesidir.

Paleospinotalamik yol medulla spinaliste yukarı doğru yoluna devam ederek beyin sapında genişçe bir alanda sonlanır. Bu sisteme ait liflerin yalnızca onda biri ila dörtte biri talamusa gider. Geri kalanlar ise başlıca üç bölgede sonlanır: Birincisi, medulla, pons ve mezensefalonun retiküler çekirdekleri; ikincisi, mezensefalonun inferior ve superior kolliküllerinin derininde bulunan tektal alanlar ve üçüncüsü de Sylvius yarığının çevresinde, periakvaduktal gri bölgedir. Beynin bu alt bölgeleri ızdırap verici tipteki ağrıların hissedilmesinde önemlidir. Çünkü ağrı sinyallerinin serebral kortekse ulaşmasını engellemek için, mezensefalonun üstünden beyni kesilmiş deney hayvanlarında, vücudun herhangi bir bölgesinin travmatize edilmesi halinde gözden kaçması mümkün olmayan ızdırap belirtileri ortaya çıkmaktadır. Beyin sapı ağrı bölgelerinden kaynaklanan çok sayıda kısa lifli nöronlar ağrı sinyallerini, yukarı, talamusun intralaminar ve santral lateral çekirdeklerine, hipotalamusun bazı bölgelerine ve beyin bazal bölgesine taşır (13).

Ağrının Oluşumu ve Değerlendirilmesi

Bilinci yerinde olan beyinde normal ağrı miyelinli A delta ve\veya miyelinsiz C nosiseptif sinir lifleri ile iletilmesi sonucu oluşur. Bu afferent liflerin duysal uçları fizyolojik koşullarda yalnızca güçlü ve zararlı uyarılarla aktive olurlar ve beyin bu yolla gelen uyarıyı ağrı olarak algılar. Fakat güçlü ve uzun süreli tekrarlayan uyarılar ağrı sistemini etkiler ve sıklıkla duyarlı hale gelmesine yol açar. Bu, patofizyolojik ağrıya neden olur. Üç temel patofizyolojik ağrı süreci vardır:

- a) **Periferik sensitizasyon:** Doku travması, enfeksiyon gibi nosiseptif uçların aşırı duyarlı hale gelmesi söz konusudur. Zayıf, önceden zararlı olmayan uyarılar bile nosiseptörleri aktive eder ve ağrı oluştururlar. Periferik sensitizasyon, oluşan hassasiyetin inflamatuvar mediyatörlerle indüklendiği bir süreçtir.
- b) **Dorsal kök gangliyonu:** Normal olan duysal nöronların aşırı uyarılabilir hale gelip yollarının üstündeki normal bölgelerdeki ektopik deşarjlarıyla gerçekleşir. Bu ektopik ateşlenmelerin en çok görüldüğü bölge hasarla ilişkili dorsal kök gangliyondur.

Akson hasarı, dorsal kök gangliyonundaki duyuşal hücre gövdesinde impuls trafiğinde değişmeyle saptanır. Bunun sonucunda duyuşal impulsların oluşumundan sorumlu çeşitli iyon kanallarıyla membran reseptörlerinin sentez ve dağılımında değişiklikler olur.

- c) **Santral sensitizasyon:** Ağrılı bir uyarı olduğunda omuriliğın amplifikasyon düzeni bozulur ve ağrıda artış olur. Merkezi sensitizasyonun zararlı inputla başlatılan bu biçimi N-metil d-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonunu içerir ve sonuçta NMDA reseptör antagonistleri ile kontrol altına alınabilirler. Merkezi sensitizasyon ağrılı inputlarla olduğundan hem inflamatuvar ağrıda hem de nöropatik ağrıda rol oynar. Bu amplifikasyon sırasında hem normal dokunma uyarısının, hem de ektopik bölgelerde oluşan A β inputunun ağrı oluşturması beklenir. Omurga travması veya inme gibi doğrudan beynin hasarlanmasıyla da merkezi sensitizasyon tetiklenebilir fakat burada amplifikasyon periferik ağrı sinyallerinden gelen devamlı nosiseptif inputa bağılı değildir. Sonuç olarak merkezi ağrı oluşur (19, 20).

Ağrının değerlendirilmesi: Deneysel çalışmalar göstermiştir ki, serebral kortekste somatik duyuşal bölgelerin tamamen çıkarılması bir hayvanın ağrıyı algılamasını bozamaz. Buna göre retiküler formasyon, talamus ve diğere alt beyin merkezlerine giren ağrı uyarıları bilinçli olarak algılanır. Bu durum, serebral korteksin normal ağrı değerlendirilmesinde rolünün olmadığı anlamına gelmez. Aksine, kortikal somatik duyuşal alanların elektrikle uyarılması, uyarılan noktaların yaklaşık %3'ünde şahsın hafif derecede ağrı duymasına yol açar. Ağrı algılaması prensip olarak alt merkezlerin bir işlevi olsa bile, korteksin ağrının niteliğini belirlemede önemli bir rolünün olduğuna inanılmaktadır (13). Beyin sapının retiküler bölgelerinde ve talamusun intralaminar çekirdeklerinde, yavaş-ızdıraplı tip ağrının sonlandığı bölgelere uygulanan elektrik uyarısı, bütün beynin sinirsel aktivitelerinde kuvvetli bir uyarıcı etki ortaya çıkarır. Bu iki bölge beyinin temel uyanıklık sisteminin bir kısmını oluşturur. Bu bilgilerle, şiddetli ağrısı olan kişilerin uykularının niçin bozulduğu ve uyumada güçlük çektikleri açıklanabilmektedir (13).

Ağrılı Uyananlar

Doğal uyananların aşırı şiddete olanları ağrı oluşturmaktadır. Bu uyananların ortak özellikleri ise dokuya zarar vermeleridir. Ağrılı uyananlar, fiziksel hasara neden olan mekanik

ya da termal uyarılar, laktik asit birikimine neden olan iskemi, ve toksin enfeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon olarak 3 grupta toplanabilir (9).

Ağrılı Uyarılara Motor Yanıtlar

- **İstemli yanıtlar:** Konuşma, sızlanma, yüzün buruşturulması, kıvrınma, uyarıdan uzaklaşma gibi kişinin ağrı duyduğunu gösteren davranış biçimlerini oluşturur.
- **Otonom yanıtlar:** Ağrı; müsküler, vasküler, visseral ve endokrin olmak üzere bir çok otonom yanıtı neden olur (9).

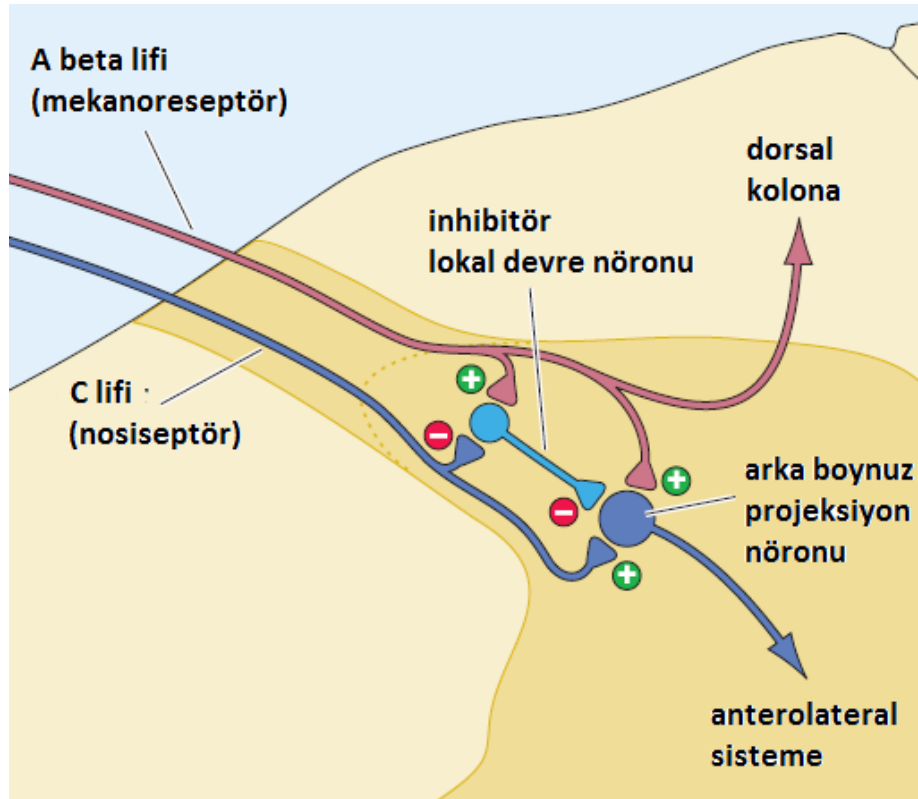
AĞRI TEORİLERİ

Ağrı konusunda ilk teorilerin ortaya çıkmaya başladığı dönem eski Yunan uygarlığı dönemidir. Democritos (İ.Ö.430-371) ilk ağrı teorisini üreten kişidir. Buna göre ağrı, vücuttaki keskin partiküllerin normal durumdaki partiküllere çarparak meydana getirdiği bir rahatsızlıktır (2). Günümüze kadar ağrı ile ilgili üç tane önemli teori ortaya konmuştur: Primitif teori, spesifisite teorisi, ve pattern teorisi. İlk ağrı ile ilgili fizyolojik mekanizmanın açıklanması spesifite teorisi, psikolojik mekanizma ile ilgili açıklama ise pattern teorisidir (18).

Primitif teoriye göre ağrı bir duyu değil duygudur. Primitif teori Aristo tarafından önerilmiştir ve “De Partibus Animalium” adlı yapıtında bahsedilmektedir. Spesifisite teorisinde beyine iletimi sağlayan uyarılmış spesifik alıcıların olduğuna dayanan bir teoridir. Descartes 1664 yılında yayımlanan “İnsan” adlı yapıtında, ağrılı uyarıların çok küçük partikülleri ateşleme görevi gördüğünü, ağrıyı başlatacak ipi çektiğini belirterek ‘spesifisite teorisi’nin temellerini atmıştır. Modern spesifisite teorisini geliştiren ise Max Von Frey’dir. Ciltte sıcak, soğuk, dokunma ve ağrı duyularını algılayan özel reseptörler olduğunu belirtmiştir. Spesifisite teorisinin 2 yanlışı vardır: Birincisi, anatomik olarak, spesifik duyular arasında ilişki olup olmadığı histolojik olarak desteklenmemiştir. İkincisi, psikolojik olarak duyu niteliğinin spesifik impulsları beyine iletildiği düşünülmüştür, psikolojik içerik dahil edilmemiştir. Pattern teorisinin temeli, ağrı duyusunun son ve kritik belirleyicisinin uyarının süresi ve uyarıların toplamı olduğu görüşüne dayanmaktadır. Ağrıyı uyarı sinir iletileri, ciltten algılanan duyuların arka boynuz hücrelerinde toplanması ile oluşur. Bu hücrelerin iletimi kritik seviyeyi aşarsa ağrı hissedilir. Teorinin en çok kabul gören şekli ise ‘Kapı Kontrol Teorisi’dir.

Kapı Kontrol Teorisi

1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülmüştür. Bu teoriye göre deriden gelen uyarılar omurilik ve beyinde modülasyona uğrarlar. Geçmişte omurilik sadece bir durak olarak görülmekteydi. Kapı kontrol teorisinin önemi omuriliğin sadece bir durak olmadığını, ağrının kontrolünde başlı başına bir basamak olduğunu göstermesidir. Deriden gelen uyarılar omurilikte üç değişik sisteme iletilirler. dorsal kolon, arka boynuz santral transmisyon hücreleri (t hücreleri) ve substantia gelatinoza hücreleri. substantia gelatinozadaki kapı hücreleri presinaptik inhibisyona yol açarlar (Şekil 4). Bu hücreler büyük ve küçük sinir uçlarını inhibe ederler. Küçük lifler uyarı olmadan iletebilirler. Kuvvetli uyarılar özellikle kalın lifler üzerine etki eder. Bunlar kapı hücrelerini uyararak t hücrelerine transmisyonu etkiler. Küçük liflerin kapı hücrelerini inhibe ettiği, kapıyı açık tuttuğu ileri sürülmüştür. Uyarın uzadığı zaman kalın lifler adapte olmakta ve küçük lifler baskın çıkmaktadır. Küçük liflerin baskın çıkması halinde omurilikteki kapı açılmakta t hücrelerinden yukarıya doğru akım artmakta ve çıkan yollar aracılığı ile ağırlı uyarın üst merkezlere taşınmaktadır (21).



Şekil 4. Kapı kontrol teorisine göre ağırlı uyarınların iletimi (14 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).

Ağrı Modülasyonu ve Ağrı Kontrolünde Seviye Teorisi

Seviye 1 (Presinaptik inhibisyon kapı kontrol teorisi): Spinal korda aynı lokalizasyonda ve zamanda birkaç uyarı ulaştığında bunlardan biri dominant hale gelir. Stimülasyon duyuşal siniri aktive edecek kadar uzatılarak ağrı kapısı kapatılmalıdır. Birikme olursa (elektriksel stimulus) kapı açılır ve ağrı geri döner.

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

Seviye 3 (β -Endorphin modülasyon endojen opioid): Vücutta opioid benzeri maddeler üretilir (norepinefrin, serotonin) Bu opioidler ikinci sıra nosiseptif sinir liflerinin depolarizasyonunu inhibe eder (böylece ağrı olmaz). Substantia gelatinosada bulunurlar traktusta aktive olurlar. Prostaglandin dejenerasyonuna ve arka boynuz inhibisyonuna neden olur.

Burada ağrı modülasyonunun değerlendirilebilmesi için bilinmesi gereken iki kavram daha vardır:

Primer hiperaljezi: Travma sonrası potasyum, serotonin, substance P, nitrik oksit, bradikinin, prostaglandinler gibi inflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasıyla yüksek eşik değerli nosiseptörlerde sensitizasyon oluşur. Sonuçta düşük şiddetteki mekanik uyarılar normalde ağrı oluşturmazken ağrılı olarak algılanır.

Sekonder hiperaljezi: Sekonder hiperaljezi (nörojenik inflamasyon) yaralanmayı takiben meydana gelen periferik sensitizasyonda önemli rol oynar. Sekonder hiperaljezi primer afferent sinirin kollateral aksonlarından antidromik salınan substance P' ye bağlıdır. Substance P, serotonin ve histamin serbestleşmesini artırır. Bu da vazodilatasyon, dokuda ödem ve lökotrienlerin oluşumuna neden olur (22, 23).

AĞRININ ALGILANMASI

Periferde bulunan ağrıya hassas nosiseptörlerin aktivasyonu veya hasar görmüş dokudan salınan mediyatörler tarafından, medulla spinalise afferent transmisyon ve dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere ileti belli aşamalarda gerçekleşir. Ağrı dört aşamada algılanır:

Transdüksiyon

Sinirlerin sensoryal uçlarında, sitimulusun elektriksel aktiviteye dönüştüğü aşamadır.

Transmisyon

İmpulsların sensoryal sinir sistemi boyunca yayıldığı aşamadır.

- a) Primer sensoryal afferent nöronların, elektriksel aktiviteyi spinal korda iletmesi.
- b) Uyarının spinal kordda, asendan ileti sistemi ile beyin sapı ve talamusa iletilmesi.
- c) Talamokortikal projeksiyon

Modülasyon

Nosiseptif transmisyonun nöral etkenlerle modifiye olmasıdır.

Persepsiyon

Bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve sübjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen, uyarının algılandığı son noktadır (17, 24).

Periferde Ağrı İletimi

Enflamatuvar sürecin bir parçası olarak tahrip olan bölgelerde makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinden çeşitli hücre içi maddeler salgılanır. Nosiseptif uyarının kendisinde nörojenik bir enflamasyon cevabı oluşturularak P maddesi, nörokinin A, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) salgılanmasına yol açar. Bu peptidlerin salgılanması sensoriyel ve sempatik sinir liflerinde uyarılmada değişikliğe, vazodilatasyona, plazma proteinlerinin ekstravazasyonuna ve enflamatuvar hücrelerin çeşitli kimyasal mediatörler salgılamasına yol açar. Bu şekilde K^+ , serotonin, P maddesi, nitrik oksit, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki enflamatuvar medyatörlerin salgılanması yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri uyararak periferik sensitizasyon denen olayı meydana getirir. Doku hasarı neticesinde oluşan nosiseptörler hassasiyetindeki artış en az iki farklı mekanizma ile oluşur.

- Birincisinde, bradikinin, protein kinaz C'yi aktive eder ve ısı ile aktive edilmiş akım güçlenir.
- İkincisin de ise PGE_2 , bazı iyon kanallarının voltaj eşikliklerini değiştirir ve bu yolla aksiyon potansiyellerinin başlaması kolaylaştırılmış olur.

Ağrı sensitizasyonunda ve hiperaljezide PGE_2 ve PGI_2 , önemli rol oynayan başlıca enflamatuvar medyatörlerdir. Kapsaisin reseptörü olan TRPV1, PGE_2 veya PGI_2 tarafından sensitize edilmektedir. Sensitizasyondan sonra düşük şiddetteki mekanik uyarılar normalde

ağrıya yol açmazken ağrılı olarak algılanmaya başlarlar. Aynı biçimde hasar bölgesinde ısı uyarısına karşı da bir artış meydana gelir.

Periferik sinir harabiyeti: Periferik sinirde harabiyet meydana geldiğinde birçok biyokimyasal, fizyolojik ve morfolojik değişikliklerin ortaya çıkar ve bunların kendi başlarına ağrı oluştururlar. Sinir harabiyeti, sinir büyüme faktörü (NGF) ve glial hücre kökenli nörotrofik faktör (GDNF) gibi çeşitli peptidlerin üretiminde artışa neden olur. Sinir harabiyetinden sonra NGF ve GDNF sensoriyel uyarılarına karşı hassasiyetin artışında rol alabilir. Nositörlerin sensitizasyonu için cAMP ve cGMP gibi ikincil mesajcı sistemlerin aktivasyonuna ihtiyaç vardır. Sinir lifinin haraplanmış ucunda filizlenmeler meydana gelir ve spontan çalışan nöromlara yolaçar. Çeşitli uyarılar sonucunda kimyasal uyarılara karşı kendiliğinden ateşlenen nöromalar gibi değişiklikler meydana gelir. Benzer değişiklikler arka kök gangliyonda afferent nositörde de ortaya çıkar. Miyelinli liflerde kan dolaşımının azalması demiyelinizasyona ve ektojik uyarıların oluşmasına yol açmaktadır. Bu uyarılar keskin, batıcı ya da yanıcı biçimde (Örneğin diabetik noropatide olduğu gibi) ağrılara yol açabilmektedir.

Periferik Ağrı Mediyatörleri: Doku zedelenmesi sonucu zedelenen hücrelerden, kapillerlerden bölgeye gelen trombositlerden, akson refleksi sonrası duyarlı hale gelen nositör uçlarından ortama aljezik ve hiperaljezik mediyatörler salınır. Aljezik mediyatörler arasında histamin, serotonin, bradikinin, P maddesi, anjiotensin II, K⁺ iyonları sayılırken, hiperaljezik mediyatörler arasında ise PGE₂ ve PGI₂'den söz edilmektedir.

İnhibitör ara nöronlar genellikle miyelinli A-beta (A-β) grubu afferent liflerle uyarılır ve uyarının üst merkezlere iletilmesini inhibe ederler. Eksitator ara nöronlar Aδ, C lifleri ile gelen uyarılarla aktive olurlar ve uyarının projeksiyon liflerine iletilmesini güçlendirirler. Projeksiyon lifleri ise uyarının üst merkezlere taşınmasıyla görevli olan nöronlardır (19, 25-27).

Santral sensitizasyon: Periferik sinir yaralanması sonucu medulla spinalise devamlı akan input nöroplastik reorganizasyona yol açar. P maddesi, glutamat, CGRP, γ-amino butirik asit (GABA) ve nörokinin A gibi nörotransmitterlerin salgılanması santral sensitizasyon ve disinhibisyonda temel basamaktır. Bu transmitterler primer afferent liflerin dorsal boynuz sonlanmalarında pre-post sinaptik etki gösterirler. Sensitizasyon reaksiyonları primer afferent girdi sonucu presinaptik P maddesi, glutamat ve CGRP salgılanmasıyla başlar. Postsinaptik membranda glutamat AMPA reseptörlerine, P maddesi nörokinin reseptörlerine bağlanır ve intrasellüler Ca⁺² iyonları salınımı başlar. Normalde istirahat potansiyelinde Mg⁺² iyonları ile

tıkalı bulunan NMDA reseptörü iyon kanalı Mg^{+2} tıkaçının kalkışı ve NMDA reseptör aktivasyonu ile açılarak hücre içine Ca^{+2} girmeye başlar.

Ca^{+2} iyonları ikincil mesajlar yolu ile protein kinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit (NO) sentaz aktivasyonu ve erken gen indüksiyonuna yol açar. Proteinkinaz C, NMDA reseptörünü fosforilize ederek Mg^{+2} blokajını kaldırır, NO presinaptik membrana geri dönerek diğer reseptörleri sensitize eder. Aynı zamanda nosiseptif afferentlerin uzun süren aktivasyonu sonucu gelişen hücre ölümünden sorumludur. Artan fosfolipaz C, prostoglandinlerin artışına yol açar ve prostaglandinler komşu nöronlarda eksitabilite artışı, reseptif alanların genişlemesi, sekonder hiperaljezinin oluşması gibi olaylara yardım ederler. Erken onkogenlerden proto-onkogen, c-fos ve c-jun sensitizasyonunun devamından sorumludurlar (28-30).

STATİNLER

Statinler kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3 metil-glutaril-koenzim A redüktaz (HMG-CoA)'ı inhibe ederek plazma kolesterol sentezini regüle ederler ve kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azalmasına yardımcı olurlar. Statinlerin birçok çeşiti mevcuttur bunlar: Atorvastatin, simvastatin, serivastatin (olumsuz yan etkilerinden dolayı 2001'de piyasadan çekilmiştir), lovastatin, fluvastatin, mevastatin (yan etkileri nedeniyle artık hiperlipidemi tedavisinde kullanılamıyor. Pravastatin üretiminde kullanılıyor), pravastatin, pitavastatin, rosuvastatin. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerini düşürme gücü ilaçtan ilaca farkeder. Atorvastatin ve rosuvastatin bunların en etkinidir. Ardından etkinlik sırasına göre simvastatin, lovastatin, pravastatin ve fluvastatin gelir. Pitavastatinin göreceli etkinliği henüz belli değildir (5).

1970 yılında HMG-CoA redüktaz enziminin kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturduğunun anlaşılması üzerine Sankyo firmasında çalışan Akira Endo adlı Japon bilim adamı bu enzimin inhibe edilmesiyle kolesterol sentezinin önemli ölçüde bloke edilebileceği hipotezi üzerine çalışmaya başlamıştı. Ancak dönemin şartlarında sentetik olarak böyle bir molekül oluşturmak mümkün görünmüyordu. Akira Endo o günleri anlatırken “Doğada bulunan bazı mikroorganizmalar, sterol veya diğer mevalonik asit türevleriyle beslenen diğer mikroorganizmalardan korunabilmek amacıyla HMG-CoA redüktaz inhibisyonu yapan metabolitler üretiyor olmalıydılar diye düşündüm” diyecekti (31). Ona düşen sadece bu mikroorganizmaları bulabilmektir. Bu amaçla 6000 mikroorganizmayı incelemesi gerekti. Nihayet 1976 yılında *Penicilim citrinum* adlı mantar türünde aradığını

buldu. Bu mantardan izole ettiği ve mevastatin ismini verdiği madde HMG-CoA redüktazı başarıyla inhibe ediyordu.

Patent olarak tarihe geçen statin grubu ilk ilaç lovastatin oldu. Lovastatin 1979 yılında *Aspergillus terreus*'dan izole edilmişti. Ancak, kullanıma giren ilk statin simvastatindi. 1986 yılında kullanıma giren simvastatin ve lovastatinle yapılan klinik çalışmalarda beş yıl gibi çok kısa sayılabilecek bir sürede statin kullanımının koroner kalp hastalığı morbidite ve mortalitesini anlamlı derecede azalttığı gösterildi. Böylece ilaç endüstrisinde etkisini uzun yıllar sürdürecektir yeni bir pazar açılmış oldu (5). Birleşik Devletler'de FDA onayı olarak arka arkaya piyasaya sunulan statinler arasında pravastatin, fluvastatin, serivastatin yer aldı. Bir yandan yeni statin molekülleri geliştirilirken bir yandan da bu moleküllerle yapılan çalışmalar LDL değeri ne kadar düşük olursa kalp-damar sağlığı açısından o kadar iyi olacağı yönünde sonuçlar veriyordu. Bu durum, ilki 1988 yılında yayımlanan ABD Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP) önerilerinin her klinik çalışma sonuçlandıkça LDL hedefini daha da aşağı noktalara çekmesine neden olacaktı (5).

Kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri ile ilgili önerilen sağlıklı sınırlar giderek aşağı çekilirken koroner arter hastalığı veya risk eşdeğeri bulunan hastalarda hedef LDL düzeyi <100 mg/dl, opsiyonel hedef ise <70 mg/dl olarak önerilmektedir (32). LDL hedeflerinin bu kadar aşağılara çekilmesi doğal olarak daha patent statinlere ihtiyaç duyulmasına neden oldu. İlk olarak diğer moleküllerden daha fazla LDL düşüşü sağlayan atorvastatin, 2003 yılında ise mevcut statinler arasında miligram eşdeğer bazında LDL düşürme potansiyeli en yüksek (en patent) olan rosuvastatin hekimlerin kullanımına sunuldu (5). Ancak, 2010'lu yılların başlarında kolesterol düşmanlığına karşı başlatılan hareket de sonuçlarını vermeye başlamıştı. Artık, medyada LDL-kolesterolün zararlı olmadığı, diyetlerden çıkarılan yumurtanın yeniden kazanılması gerektiği vurgulanmaya başlandı. Kolesterolü düşürme ihtiyacı ortadan kalkınca eldeki statin grubu ilaçlara yeni endikasyonlar açma çabası içinde çok farklı alanlarda bu ilaçların denenmeye başlandığı görüldü. Statinlerin özellikle kanser grubu hastalıklara karşı koruyucu etkilerinin olduğu ileri sürülmeye başlandı (33, 34). Bunlar arasında karaciğer kanseri (33), kolorektal kanser (35) ve meme kanseri (36) gibi günümüzün çok önemli kanser tipleri yer almaktadır. Yine günümüzün en büyük sağlık sorunlarından biri olan tip 2 diyabet hastalığında statinlerin olumlu etkileri ortaya konuldu. Bir çalışmada rosuvastatinin diyabetik nöropatiyi düzelttiği bildirildi (37).

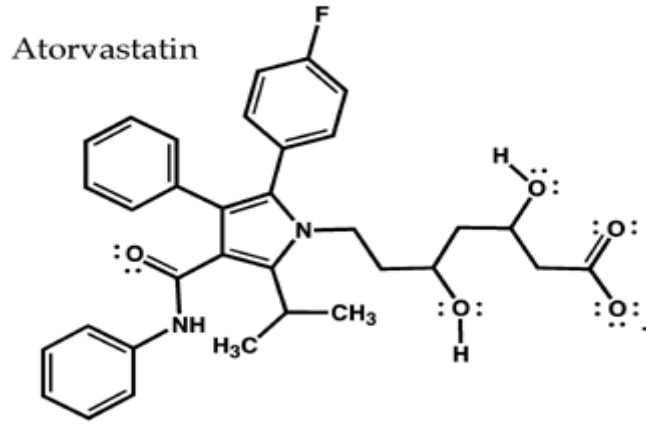
Statinlerin Etki Mekanizması

Tüm statin moleküllerinin ortak noktası sahip oldukları HMG benzeri yapıya sahip olan dihidroksi heptenoik asit zinciridir. Bu zincir HMG-CoA redüktaz enzimi için yalancı bir substrat oluşturarak enzimin aktif bölgesine bağlanır ve kompetitif bir inhibisyona neden olur. Bu inhibisyon neticesinde Asetil CoA'dan mevalonik asit sentezi gerçekleşemez ve kolesterol sentezi inhibe olur. Hücre içinde sentezlenen kolesterolün azalması karaciğer hücre yüzeyinde bulunan LDL ve VLDL reseptörlerinin sayıca artıp aktifleşmesine neden olur. Bu reseptörler dolaşımda bulunan LDL ve VLDL'yi yakalayıp karaciğer hücresine alarak plazmadaki miktarlarının azalmasına neden olur. Yani statinlerin kolesterol düşürücü etkileri bir yandan hücre içi sentezi azaltıp, diğer yandan da dolaşımdaki LDL'nin hücre içine alınmasını sağlayarak gerçekleşir.

Tüm statinlerin ortak olarak sahip oldukları dihidroksiheptenoik asit zinciri dışında kalan bölümleri önemli farklılıklar gösterir (38). Bu yapısal farklılıklar HMG-CoA redüktaz enziminin aktif parçasına olan afinite, karaciğer ve karaciğer dışı dokulara girme oranı, sistemik dolaşımda bulunma oranı ve metabolik transformasyon/eliminasyon hızı gibi özelliklerin statinler arasında farklılık göstermesine neden olur. Bu özellikler statinlerin etkinliğini belirlemede oldukça önemlidir. Bir statinin etkinliğinin yüksek olması için: (i) enzimin aktif kısmına olan afinitesinin yüksek olması, (ii) karaciğer hücreleri için selektivitesinin yüksek olması, (iii) sistemik dolaşıma geçme oranının düşük olması ve (iv) yarılanma ömrünün uzun olması gereklidir (39).

Atorvastatin

Atorvastatin vücutta kolesterol (bir tür yağ) üretimini engelleyen, kolesterol düşürücü bir ilaçtır (Şekil 5). Atorvastatin kandaki düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolü ve total kolesterolü azaltarak çalışır. Kolesterolün düşürülmesi kalp krizi, felç (inme) ve damar hastalıklarına yol açan kalp hastalıkları ve atardamar sertleşmesi gibi durumların engellenmesine yardımcı olur. Atorvastatin ayrıca tip 2 diyabet veya kronik arter hastalığı olan kişilerde kalp krizi, felç veya diğer kalp rahatsızlıkları riskini azaltmak için de kullanılır (39). Son zamanlarda atorvastatinin antiinflamatuvar etkileri de araştırılmaya başlanmıştır.



Şekil 5. Atorvastatinin yapısı (40).

Atorvastatinin Antinosiseptif Etkisi

Atorvastatinin antinosiseptif etkisi üzerine son zamanlarda bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda atorvastatin artırılarak oksidatif stres, antioksidan seviyesi ve prostagladin sentezinde azalma görülmüş; atorvastatinin antinosiseptif etkisinde artış görülmüştür (6). Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada atorvastatinin değişik ağrı modellerinde nosiseptörler üzerinde antinosiseptif eylem gösterdiği saptanmıştır (7).

Atorvastatinin antinosiseptif etkisi sitokin ve prostanoid serbest inhibisyonu içerir. NOS tarafından NO üretiminin uyarılmasının atorvastatin ile olduğu belirtilmiştir. Atorvastatinin geniş klinik etkileri vardır; bu çalışmada da statinlerin analjezik özellik gösterebileceği vurgulanmıştır (8).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, “International Association for the Study of Pain” (IASP) Etik Komitesi kurallarına uygun olarak düzenlendi ve yerel etik kurul onayı (Ek 1) alındıktan sonra Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı’nda gerçekleştirildi. Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

ÇALIŞMA GRUPLARI

Çalışmamızda, Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı’ndan temin edilen yaklaşık 20-30 g ağırlığında, 70 adet balb/c türü fare kullanıldı. Tüm deney süresince standart laboratuvar koşulları ($22 \pm 1^\circ\text{C}$ oda sıcaklığı, %60 nem oranı, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ritim) sağlandı. Hayvanların refahı ve bakım koşulları optimum düzeyde sağlandı. Her grupta 10 hayvan olmak üzere toplam 7 grup oluşturuldu. Aşağıda detaylı tanımları verilen çalışma grupları özetle plasebo kontrol, atorvastatin 10 mg/kg, atorvastatin 30 mg/kg, atorvastatin 100 mg/kg, atorvastatin 10 mg/kg + L-name, atorvastatin 30 mg/kg + L-name ve L-name 3 mg/kg olmak üzere planlandı.

Ağrı eşiği ölçümleri deneye alınan gruba plasebo veya ilaç injeksiyonu öncesinde ve injeksiyondan 30 dakika sonrasında sıcak zemin (hot-plate) ve kıvrınma (writhing) testleri ile yapıldı. Sıcak zemin testi özellikle santral etkili ağrı kesicilere duyarlıdır ve bu grup ilaçların etkilerini göstermek amacıyla kullanılır. Opioid grubu bir madde verildiğinde sıcak zemin testinde davranışsal yanıtların görülme süresi hemen uzamaktadır. Diğer yandan kıvrınma testinde periton içine uygulanan asetik asit periton boşluğunda PGE_2 ve $\text{PGF}_{2\alpha}$ düzeylerini reseptör seviyesinde arttırarak ağrıya neden olmaktadır (Ghaisas 2010). Testlerden önce bazal koşullarda gruptaki her hayvanın ağırlık ölçümleri yapıp kaydedildi. Hayvanlar deneyin

yapılacağı laboratuvara 30 dakika önce getirilip ortama alışmaları beklendi. Deney süresince hayvanlar özel kafeslerde tutularak, beslenmeleri için standart yem ve musluk suyu ad libitum olarak verildi. Deney gruplarının detaylı tanımı aşağıda verilmiştir.

Plasebo Kontrol Grubu (n=10)

Plasebo kontrol grubunda ağrı eşiği ölçümleri diğer gruplardaki gibi yapıldı. Ancak, ilaç uygulaması yerine plasebo olarak fizyolojik serum verildi. Atrovastatin uygulamaları intraperitoneal yapıldığı için ve çözücü olarak fizyolojik serum kullanıldığı için plasebo grubunda fizyolojik serum uygulandı. Burada tüm gruplarda injeksiyon hacimlerinin birbiri ile aynı olmasına özen gösterildi. Hem sıcak zemin, hem de kıvranma testi için bazal ölçümler gerçekleştirildikten sonra plasebo uygulaması (0,3 mL injeksiyon hacmi) yapıldı ve 30 dakika beklendikten sonra testler yinelendi. Deney sonunda sağ kalan tüm hayvanlar Deney Hayvanları Birimi'ne eğitim amaçlı kullanılmak üzere iade edildi.

Atrovastatin 1. Doz Grubu (10mg/kg, n=10)

Bu gruptaki hayvanlara antinosiseptif ilaç olarak atrovastatin verildi. Hayvanlar test ortamına alındıktan sonra 30 dakika alışma için beklendi. Daha sonra bazal ağrı ölçümleri yapıldı. Atrovastatin çözeltisi test öncesinde taze hazırlandı. Hassas terazide tartım yapıldıktan sonra 0,3 mL injeksiyon hacmi içinde 10 mg/kg dozda ilaç olacak şekilde çözelti hazırlandı. Atrovastatin uygulaması periton içi injeksiyon ile yapıldı. İnjesiyondan 30 dakika sonra önce sıcak zemin ve sonra kıvranma testi olmak üzere testler tekrarlandı.

Atrovastatin 2. Doz Grubu (30mg/kg, n=10)

Bu gruptaki hayvanlara antinosiseptif ilaç olarak atrovastatin verildi. Hayvanlar test ortamına alındıktan sonra 30 dakika alışma için beklendi. Daha sonra bazal ağrı ölçümleri yapıldı. Atrovastatin çözeltisi test öncesinde taze hazırlandı. Hassas terazide tartım yapıldıktan sonra 0,3 mL injeksiyon hacmi içinde 30 mg/kg dozda ilaç olacak şekilde çözelti hazırlandı. Atrovastatin uygulaması periton içi injeksiyon ile yapıldı. İnjesiyondan 30 dakika sonra önce sıcak zemin ve sonra kıvranma testi olmak üzere testler tekrarlandı.

Atrovastatin 3. Doz Grubu (100mg/kg, n=10)

Bu gruptaki hayvanlara antinosiseptif ilaç olarak atrovastatin verildi. Hayvanlar test ortamına alındıktan sonra 30 dakika alışma için beklendi. Daha sonra bazal ağrı ölçümleri

yapıldı. Atorvastatin çözeltisi test öncesinde taze hazırlandı. Hassas terazide tartım yapıldıktan sonra 0,3 mL injeksiyon hacmi içinde 100 mg/kg dozda ilaç olacak şekilde çözelti hazırlandı. Atorvastatin uygulaması periton içi injeksiyon ile yapıldı. İnjesiyondan 30 dakika sonra önce sıcak zemin ve sonra kıvranma testi olmak üzere testler tekrarlandı.

Atorvastatin (10mg/kg) + L-name (3mg/kg) Grubu (n=10)

Bu grup ve sonraki 2 grup, atrovastatinin antinosiseptif etkilerinin mekanizmasını araştırmak üzere planlandı. Bu nedenle atorvastatin ile birlikte L-name verildi. Böylece ağrı kesici etkinin nitrik oksid yolu aracılığıyla olup olmadığı test edilmiş oldu. Bazal ağrı ölçümleri sıcak zemin ve kıvranma testleri ile gerçekleştirildikten sonra ağrı kesici ilaç olarak atorvastatin (10 mg/kg) verilirken bu ağrı kesici etkiyi ortadan kaldırması düşünülen L-name çözeltisi de birlikte uygulandı. Her iki maddenin uygulanmasından 30 dakika sonra ağrı testleri tekrarlandı. Başlangıçta atorvastatinin antinosiseptif etkisinin hangi dozda başlayacağı bilinmediği için benzer amaçla atorvastatin dozunun yükseltildiği bir grup daha oluşturuldu. Bu grupla ilgili detaylar aşağıda verildi.

Atorvastatin (30mg/kg)+ L-name (3mg/kg) Grubu (n=10)

Bu gruptaki hayvanlar 30 dakika önce hayvan deneyleri laboratuvarından alındı deneyin yapılacağı fizyoloji laboratuvarına getirilerek ortama alışmaları için beklenildi. 30 dakikanın sonunda ilk önce hot-plate testi yapıldı sonuçlar kaydedildi. Daha sonra i.p. yoldan 0,5 ml/kg asetik asit enjekte edildi ve writhing testi uygulandı. İlk 5 dk beklenildi sonraki 5 dk'da kıvranma sayıları video kameraya kaydedilip sayıldı. Ardından 10ml saf su içine hassas terazide ölçülmüş 180 mg atorvastatin ve yine hassas terazide ölçülmüş 30 mg L-NAME konularak çözelti hazırlandı. Her hayvana 0.3 ml/kg olmak üzere i.p. yoldan enjekte edildi. İlaç sonrası ağrı testleri tekrarlandı.

L-name (3mg/kg, n=10)

Atorvastatin ile birlikte L-name uygulaması yapılan iki grupta gözlenen yanıtın L-name uygulamasından kaynaklanma olasılığına karşı sadece L-name uygulanan bir grubun eklenmesi de gerekli oldu. Bu grupta bu nedenle sadece L-name uygulaması ile testler tekrar edildi. 10ml saf su içine hassas terazide tartılmış 3 mg L-NAME konularak çözelti hazırlandı. Her hayvana 0.3 ml/kg olmak üzere i.p. yoldan enjekte edildi. Yarım saati dolan her hayvana önce sıcak zemin testi uygulandı, sonra kıvranma testi için 0,5 ml/kg asetik asit i.p. yoldan

enjekte edilerek ilk 5 dk bekledikten sonra, takibeden 5 dakika içinde kıvranma sayıları video görüntü kaydı altında sayıldı.

İlaç Uygulaması

İlaç uygulamasında dört farklı uygulama yapıldı. Plasebo kontrol grubu için serum fizyolojik injeksiyonu yapılırken, atorvastatin grupları için üç farklı dozda ve injeksiyon hacimleri eşit olacak şekilde çözeltiler hazırlandı. Bu çözeltilerin birincisi 0,3 mL hacim içinde 10 mg/kg atorvastatin içerirken, ikinci ve üçüncüsü sırasıyla 30 mg/kg ve 100 mg/kg dozda atorvastatini yine 0,3 mL hacim içinde vermekteydi. Üçüncü uygulama atorvastatin ile L-name'in birlikte verilmesi idi. Bu gruplar için de her iki ilacı birlikte içeren 0,3 mL hacimde ilgili dozları kapsayacak şekilde çözeltiler hazırlandı ve gruplara uygulandı. Son olarak sadece L-name içeren çözelti hazırlanarak son çalışma grubunda kullanıldı. İlaç ve plasebo uygulamalarının tümünde injeksiyon hacmi 0,3 mL'de sabit tutuldu. Böylece periton içinde injeksiyon hacminden kaynaklanacak farklılıklar ortadan kaldırılmış oldu.

Ağrı Yanıtlarının Ölçülmesi

Çalışmamızda ağrı eşiği ölçümlerinde atorvastatinin etkilerinin merkez sinir sisteminde veya periferik sinir sisteminde ortaya çıkabileceği düşüncesiyle iki farklı ağrı testi tercih edildi. Santral ağrı yollarını değerlendirmek için sıcak zemin (hot-plate) ve periferik ağrı yollarını değerlendirmek için ise kıvranma (writhing) testleri kullanılmıştır. Sıcak zemin testinin özellikle merkez sinir sistemi üzerine etkili ağrı kesicilere duyarlı olduğunu biliyoruz. Kıvranma testi ise, periferde ağrıya neden olacak bazı medyatörlerin salınımı ile ağrı oluşturmaktadır. Bu durumda atorvastatinin ağrı azaltıcı veya kesici etkisi özellikle merkez sinir sistemi üzerine etkiyle ortaya çıkıyorsa bunun daha ziyade sıcak zemin testinde gözlenmesi, eğer periferde ortaya çıkıyorsa bunun kıvranma testinde belirgin olması beklenmiştir. Testlerin sıralamasında önce sıcak zemin testleri yapıldı. Hayvanlar 10 dakika dinlendirildikten sonra kıvranma testleri gerçekleştirildi.

Sıcak zemin testi: Bu test, metal bir zemin üzerine yerleştirilmiş açık uçlu silindir şeklinde bir boşluğa fare ya da sıçanın yerleştirilmesi ile yapılmaktadır. Metal zemin 50°'ye kadar ısıtılır. Sabit sıcaklık sağlandıktan sonra boşluğa konulan farenin reaksiyon zamanı anlamında iki davranışı değerlendirilir. Bunlardan birincisi hayvanın ön ve arka ayak yüzeylerini yalaması, diğeri 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 davranışıdır. Hayvanın temas ettiği zeminden uzaklaşma eğilimi nedeniyle sıçradığı anda test sonlandırılır ve süre kayıt edilir. Çalışmamızda sıcak zemin testini uygularken her iki davranış da dikkate alarak ölçümler bu şekilde gerçekleştirildi (Şekil 6A). Test sonlandırılmasında üst sınır 20 saniyeye ayarlandı. Sıcak zemine konulan hayvanda 25 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 ve ilaç uygulamasından 30 dakika sonra iki kez olmak üzere yapılmış oldu. Bu test, öğrenmeye oldukça açıktır ve 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 kısalır. Aslında bu durum, çalışmamız amacı doğrultusunda avantaj oluşturabilir. Çünkü, atorvastatinin antinosiseptif etkileri var ise, bu durumda ilaç uygulaması ile sıcak zeminde kalma süresinin uzaması beklenmektedir. İlk ölçümlere göre öğrenme gerçekleştiğinde sürenin de kısalması bekleneceği için, ölçümlerde meydana gelen süre uzamasının gerçekten de ilaç uygulaması nedeniyle olduğu daha kuvvetle düşünülebilir.

Kıvrınma testi: Seröz membranları irrite eden ajanların periton içine uygulanması farelerde abdominal kasılmalar, gövde hareketleri ve dorsoabdominal kasların kasılması ve motor aktivitede azalma ile birlikte motor koordinasyon bozukluğu şeklinde stereotipik bir davranışa yol açmaktadır. İrrite edici maddenin injeksiyonundan sonra birim zaman içinde kasılma sayısı sayılarak yanıt değerlendirilmiş olur. Hayvan, peritonit durumuna benzer bir ağrı deneyimler. Bu testte irrite edici olarak kullanılan ajanlar arasında asetilkolin, seyreltilmiş hidroklorik asid, seyreltilmiş asetik asit, bradikinin, potasyum klorid ve triptamin sayılabilir. Biz çalışmamızda seyreltilmiş asetik asit uygulamasını tercih ettik. Asetik asitin %0,6'lık çözeltisi taze hazırlandı ve 10 ml/kg intraperitoneal injeksiyon dozu olacak şekilde eş injeksiyon hacimleri ile uygulandı. Kıvrınma testi, video kamera kaydı altında gerçekleştirildi (Şekil 6B). Test sırasında hayvanda gözlenen kasılma yanıtları sayıldı. Sayım, ilk 5 dakikadan iki ayrı araştırmacı tarafından izlenerek yeniden skorlandı.



A



B

Şekil 6. Sıcak zemin (A) ve kıvranma (B) testine alınan farelerin görünümü

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler tanımlayıcı istatistik ile ortalama ve standart sapma olarak belirtildi. Gruplara ait ortalamaların hesaplanmasında öncelikle her bir denek için sıcak zemin testinde 2 ölçüm yapıldığı için, bu iki ölçümün ortalaması alındı ve o zaman noktasındaki ölçüm olarak kabul edildi. İlaç uygulamasının her bir grubun kendi içinde anlamlı değişime yolaçıp açmadığını test etmek amacıyla Wilcoxon testi yapıldı ve ilaç öncesi ile ilaç sonrası ölçümler karşılaştırıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Çalışma gruplarının sıcak zemin ve kıvranma testlerinde elde edilen ham sonuçları arasında başlangıç değerlerinde farklar olduğu için, karşılaştırmaların standardize edilmesi amacıyla ilaç öncesi ölçümler ile ilaç sonrası ölçümlerin farkları alınarak, her bir grup için farkların ortalamaları da yine Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Verilerin sunulmasında tablo ve grafik çizimlerinden yararlanıldı. Karşılaştırma testlerinde istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ 'e ayarlandı.

BULGULAR

Tüm deneyler toplam 7 çalışma grubunda gerçekleştirildi. Deney grupları içinde plasebo kontrol grubunda 1 hayvan ve atorvastatin 100 mg/kg grubunda 1 hayvan olmak üzere toplam 2 hayvan kaybedildi. Bu kayıpların intraperitoneal injeksiyonlardan kaynaklandığı düşünüldü. Sonuçta, bu hayvanlara ilişkin ölçümler istatistik analize alınmadı. Böylece istatistiksel analizde birinci ve dördüncü gruplarda 9, diğer gruplarda 10 hayvana ait veriler yer aldı. Yedi deney grubunun tüm hayvanlarına ait ölçümlerin tamamı, döküm tablolar halinde verildi (Tablo 1-7).

Tablo 1. Plasebo kontrol grubunda sıcak zemin ve kıvranma testleri ölçümleri

	HP_İÖ	HP_İS	W_İÖ	W_İS
K1	21,0	16,0	1	1
K2	24,5	19,0	6	13
K3	19,3	13,2	1	0
K4	15,4	19,5	4	13
K5	23,6	15,1	3	0
K6	19,8	16,9	12	9
K7	19,0	17,9	9	2
K8	19,0	13,8	2	0
K9	18,8	22,3	1	2
K10	25,0	16,0	0	
Grup Ortalaması	20,5±3,0	17,1±2,9[#]	3,9±3,9	4,4±5,5[#]

HP: Sıcak zemin testi; W: Kıvranma testi; İÖ: İlaç öncesi; İS: İlaç sonrası. [#]p>0,05

Sıcak zemin ölçümleri saniye cinsinden ve kıvranma testi ölçümleri 5 dakika içindeki kıvranma sayısı cinsinden verildi. Plasebo grubunda sıcak zemine karşı verilen yanıtın ortalama 3 saniye civarında kısaldığı görüldü. Kıvranma testinde ise anlamlı bir fark gözlenmedi. Atorvastatinin 10 mg/kg dozda uygulandığı grupta ilaç öncesi ve ilaç sonrası sıcak zemin ölçümlerinde benzer sonuçlar elde edildi. Bu grupta ilaç uygulaması öncesinde kıvranma testinde yüksek bir ortalama görülmekle birlikte ilaç uygulaması sonrasında kıvranma sayılarının dramatik biçimde azaldığı dikkati çekti (Tablo 2).

Tablo 2. Atorvastatin 10 mg/kg grubunda sıcak zemin ve kıvranma testleri ölçümleri

	HP_İÖ	HP_İS	W_İÖ	W_İS
AT10_1	11,4	13,2	12	0
AT10_2	14,7	18,2	17	5
AT10_3	18,3	20,7	10	0
AT10_4	18,4	11,9	15	5
AT10_5	16,4	15,5	14	0
AT10_6	22,2	25,0	11	1
AT10_7	15,9	7,9	15	4
AT10_8	18,6	20,0	12	6
AT10_9	21,0	21,7	14	10
AT10_10	21,7	21,1	15	0
Grup Ortalaması	17,8±3,3	17,5±5,2[#]	13,5±2,1	3,1±3,4*

HP: Sıcak zemin testi; W: Kıvranma testi; İÖ: İlaç öncesi; İS: İlaç sonrası. *p=0,005; #p>0,05

Çalışmanın üçüncü grubuna ait veriler Tablo 3'te sunulmuştur. Bu grupta atorvastatin dozu 30 mg/kg'a yükseltildi. Bu dozda antinosiseptif etkiler incelendi. Bir önceki doz grubuna paralel ölçümler bu grupta da dikkati çekti. Sıcak zemin testinde 30 mg/kg atorvastatinin ağrı eşiğini değiştirmediği ve ortalama 15 saniye civarında davranışsal olarak hayvanların ağrı hissettiğini gösterdikleri gözlemlendi. Ancak, kıvranma testinde ilaç uygulaması öncesinde ortalama 10 civarında kıvranma sayılmışken ilaç uygulaması sonrasında kıvranma sayısının anlamlı biçimde azalarak ortalama 1,7'ye gerilediği görüldü. Bu gruptaki ölçümler de atorvastatinin antinosiseptif etkilerinin ön planda periferik olduğunu düşündürdü. Santral etkisinin olmadığı veya bu iki dozda yeterli düzeyde ortaya çıkmadiğı sonucuna varıldı.

Tablo 3. Atorvastatin 30 mg/kg grubunda sıcak zemin ve kıvranma testleri ölçümleri

	HP_İÖ	HP_İS	W_İÖ	W_İS
AT30_1	16,8	16,5	20	0
AT30_2	13,5	9,4	19	3
AT30_3	13,6	16,1	10	0
AT30_4	16,5	14,2	19	0
AT30_5	17,6	14,6	0	1
AT30_6	14,6	12,0	16	10
AT30_7	17,7	15,9	1	0
AT30_8	12,8	16,6	1	3
AT30_9	11,7	16,9	1	0
AT30_10	14,25	15,5	13	0
Grup Ortalaması	14,9±2,1	14,7±2,3[#]	10,0±8,4	1,7±3,1*

HP: Sıcak zemin testi; **W:** Kıvranma testi; **İÖ:** İlaç öncesi; **İS:** İlaç sonrası. *p=0,028; #p>0,05

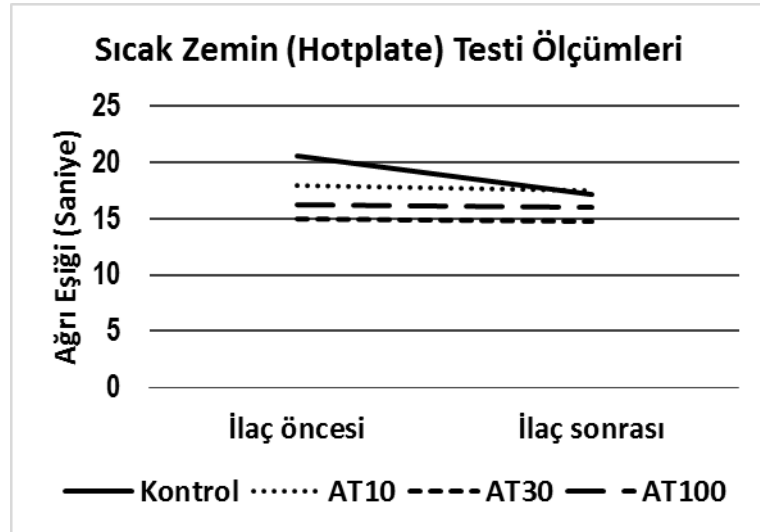
Tablo 4. Atorvastatin 100 mg/kg grubunda sıcak zemin ve kıvranma testleri ölçümleri

	HP_İÖ	HP_İS	W_İÖ	W_İS
AT100_1	21,6		1	
AT100_2	15,1	14,9	0	3
AT100_3	14,5	19,0	5	0
AT100_4	16,9	25,0	1	0
AT100_5	16,2	10,5	19	0
AT100_6	14,1	11,7	9	2
AT100_7	17,1	15,9	17	0
AT100_8	15,0	14,7	10	0
AT100_9	16,5	14,8	13	2
AT100_10	15,5	17,0	13	0
Grup Ortalaması	16,2±2,1	15,9±4,2[#]	8,8±6,8	0,7±1,2*

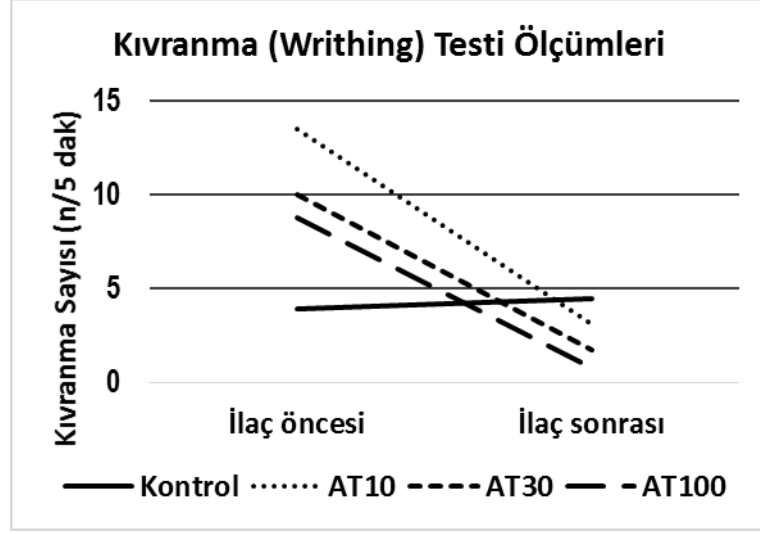
HP: Sıcak zemin testi; **W:** Kıvranma testi; **İÖ:** İlaç öncesi; **İS:** İlaç sonrası. *p=0,015; #p>0,05

Sadece atorvastatin uygulanan gruplardan sonucunda atorvastatin dozu 100 mg/kg'a çıkarıldı. Burada üç farklı doz uygulanmasının nedeni, etki görüldüğünde bir doz-yanıt eğrisi de oluşturabilmek amacını taşıyordu. Dozların logaritmik artışla birbirini takip

etmesine özen gösterildi. En yüksek atorvastatin doz grubunun sonuçları Tablo 4’te verildi. Bu grupta da sıcak zemin ölçümlerinin ilaç uygulaması ile değişmediği gözlemlendi. Bazal koşullarda yapılan sıcak zemin ölçüm ortalamaları, diğer grupların bazal sıcak zemin ölçümlerine benzer sonuçlar verdi. Kıvrınma testinde ise ilaç öncesi ortalama 8 ila 9 kez kıvrınma yaşayan hayvanlar, 100 mg/kg atorvastatin uygulamasından sonra yapılan testte ortalama 0 ila 1 kez kıvrınma yanıtı gösterdi. Atorvastatinin her üç dozda da kıvrınma testinde etkili olduğu görüldü. Atorvastatin doz grupları ile plasebo grubunun ilaç uygulaması ile sıcak zemin ve kıvrınma testlerinde gözlenen ağrı yanıtı davranışları grafik haline getirildi. Şekil 7, atorvastatin uygulanan gruplar ve plasebo grubunda eş zamanlı olarak ilaç öncesi ve ilaç sonrası değişimi göstermektedir. Bu grafikte plasebo kontrol grubunun ağrı eşiğinin süre olarak kısaldığı, atorvastatin gruplarında ise anlamlı değişiklik olmadığı görülmektedir. Atorvastatin, 10, 30 ve 100 mg/kg dozlarda sıcak zemin testinde antinosiseptif etki göstermemiştir. Bu bulgular, önceki çalışmalarda atorvastatin için gösterilen antinosiseptif etkinliğin santral yollarla gerçekleşmediğini, diğer bir deyişle atorvastatinin bu etkisinin daha ziyade periferde ortaya çıktığını düşündürmektedir. Bu deneylerde ilaçların periton içi injeksiyon şeklinde uygulandığı ve plasebo olarak fizyolojik serum verildiği akılda tutulmalıdır.



Şekil 7. Farelerde üç farklı dozda atorvastatin (AT, 10, 30, 100 mg/kg) uygulanması öncesinde ve sonrasında sıcak zemin (hot plate) testinde ağrı eşiği ölçümlerindeki değişimin plasebo kontrol ile karşılaştırılması ($p>0,05$).



Şekil 8. Farelerde üç farklı dozda atorvastatin (AT, 10, 30, 100 mg/kg) uygulanması öncesinde ve sonrasında kıvrınma (writhing) testinde ağrı eşiği ölçümlerindeki değişimin plasebo kontrol ile karşılaştırılması ($p < 0,013$).

Şekil 8’de atorvastatin uygulanan gruplar ve plasebo grubunda kıvrınma testinde eş zamanlı olarak ilaç öncesi ve ilaç sonrası değişimi göstermektedir. Bu grafik, atorvastatinin etkisini plasebo ile karşılaştırmalı biçimde vurgulamaktadır. Uygulanan her üç dozda da kıvrınma testindeki kıvrınma sayılarını azaltmıştır. Bu etki plasebo uygulaması ile gözlenmemiştir. Periton içine seyreltilmiş asetik asit injeksiyonu yerel olarak prostaglandinlerin düzeyini arttırmakta ve ağrı algısı oluşturmaktadır. Atorvastatinin ağrı reseptörleri düzeyinde bir etkisinin olabileceği düşünülebilir. Doz gruplarının birbirine göre kıyaslanmasında bir doz yanıt eğrisinin oluşmadığı görülmektedir. Diğer bir deyişle Şekil 8’de verilen grafikte 10 mg/kg, 30 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarına ait değişim çizgilerinin eğimleri birbirine benzerdir. Doz artışı, antinosiseptif etkinin artmasına yolaçmamıştır. En düşük dozda görülen etkinin benzeri, diğer iki dozda da görülmüştür. Buradan, 10 mg/kg dozun bu modelde yeterli derecede ağrı kesici etki sağladığı ve sonraki çalışmalarda doz artışının gerekmediği sonucuna varılabilir. Mekanizmaya dönük olarak çalışmamıza eklediğimiz L-name gruplarında sadece 10 mg/kg ve 30 mg/kg atorvastatin dozlarının kullanılması ve 100 mg/kg dozunun kullanılmamasının da doğru ve yerinde bir öngörü olduğu böylece ortaya çıkmıştır. Nitrik oksid yolunun değerlendirilmesinde L-name ile birlikte 2 doz grubunun yeterli olduğu da buradan anlaşılmaktadır.

Tablo 5. Atorvastatin 10 mg/kg + L-name grubunda sıcak zemin ve kıvranma testleri ölçümleri

	HP_İÖ	HP_İS	W_İÖ	W_İS
AT10_LN_1	12,3	15,1	23	1
AT10_LN_2	14,1	13,4	4	4
AT10_LN_3	13,9	11,6	16	0
AT10_LN_4	15,2	11,3	14	0
AT10_LN_5	14,8	9,2	15	0
AT10_LN_6	13,8	13,5	15	0
AT10_LN_7	23,2	13,2	29	1
AT10_LN_8	14,8	9,9	0	7
AT10_LN_9	15,2	14,3	19	1
AT10_LN_10	19,5	12,2	5	0
Grup Ortalaması	15,7±3,2	12,4±1,8*	14,0±8,9	1,4±2,3**

HP: Sıcak zemin testi; **W:** Kıvranma testi; **İÖ:** İlaç öncesi; **İS:** İlaç sonrası. *p=0,022; **p=0,015

Atorvastatin ile birlikte L-name uygulanan ilk grubun sonuçları Tablo 5’te verilmiştir. Bu grupta yaptığımız ölçüm ve gözlemler sıcak zemin ölçümlerinde ortalama değerlerde hafif bir düşme ile birlikte, kıvranma testinde dramatik azalmanın L-name uygulamasından etkilenmediğini göstermektedir. Atorvastatinin tek başına verildiği gruplarda kıvranma testinde meydana getirdiği olumlu etkiler, L-name uygulamasından etkilenmemiştir. Bu sonuçlar, atorvastatinin antinosiseptif etkilerinin nitrik oksid yolunu kullanmadığını veya bu yol üzerinden gerçekleşmediğini düşündürmektedir. Mekanizmaya dönük olarak yaptığımız bu incelemeyi 30 mg/kg atorvastatin dozunda da tekrarladık. L-name ile birlikte 30 mg/kg dozda atorvastatin verilen gruba ait ağrı ölçüm sonuçları Tablo 6’da verilmiştir. Bu grupta, diğer gruplardan biraz farklı olarak sıcak zemin testinde ilaç uygulaması öncesi ve sonrasında anlamlı derecede düşüş görülmüştür. Bu düşüş atorvastatinden ziyade L-name uygulaması ile ilgili olabilir. Ancak, atorvastatin etkisi bakımından odaklandığımız kıvranma testi değerlerine baktığımızda ilaç öncesi ölçümlerde de oldukça düşük rakamlar elde edilmiştir. Yine de ilaç uygulaması sonrasında bu rakamların daha da aşağı indiği görülmektedir. Bu grubun sonuçları da atorvastatinin etki mekanizması yönüyle düşünüldüğünde nitrik oksit yolunu dışlamaktadır.

Tablo 6. Atorvastatin 30 mg/kg + L-name grubunda sıcak zemin ve kıvranma testleri ölçümleri

	HP_İÖ	HP_İS	W_İÖ	W_İS
AT30_LN_1	8,0	9,9	6	0
AT30_LN_2	19,6	11,0	1	1
AT30_LN_3	16,3	9,9	2	0
AT30_LN_4	10,8	11,1	3	0
AT30_LN_5	14,7	16,0	1	0
AT30_LN_6	20,3	12,3	2	4
AT30_LN_7	17,8	14,4	0	0
AT30_LN_8	12,8	15,9	2	0
AT30_LN_9	15,5	9,7	1	0
AT30_LN_10	18,6	9,4	0	0
Grup Ortalaması	15,4±3,9	11,9±2,5[#]	1,8±1,7	0,5±1,2[#]

HP: Sıcak zemin testi; W: Kıvranma testi; İÖ: İlaç öncesi; İS: İlaç sonrası. [#]p>0,05

Tablo 7. L-NAME grubunda sıcak zemin ve kıvranma testleri ölçümleri

	HP_İÖ	HP_İS	W_İÖ	W_İS
LN_1	22,3	20,6	0	0
LN_2	23,7	19,6	19	13
LN_3	14,7	13,6	0	0
LN_4	12,4	8,2	0	0
LN_5	24,6	20,3	3	0
LN_6	15,0	20,7	5	18
LN_7	14,3	9,9	3	4
LN_8	14,5	8,7	0	0
LN_9	12,5	18,9	10	0
LN_10	19,6	9,35	17	0
Grup Ortalaması	17,3±4,7	15,0±5,5[#]	5,7±7,2	3,5±6,5[#]

HP: Sıcak zemin testi; W: Kıvranma testi; İÖ: İlaç öncesi; İS: İlaç sonrası. [#]p>0,05

Çalışmamızda L-name uygulaması, atorvastatinin antinosiseptif etkinliğinin mekanizmasını araştırma bakımından ilk defa nitrik asit yolunu test etmiş ve bu yolun etkide rolü olmadığına dair kanıt oluşturmuştur. Ağrı ölçümlerini gerçekleştirdiğimiz son deney grubunda sadece L-name uygulaması sonrasında sıcak zemin ve kıvranma testlerinin ölçümleri yapılmıştır. Atorvastatin ile birlikte L-name uygulanan gruplarda elde edilen sonuçların tek başına L-name uygulanmasından kaynaklanmış olabileceği düşüncesiyle böyle bir grubun eklenmesi de çalışma başında düşünülmüştü. Bu grupta yaptığımız ölçümler, L-name uygulamasının bir miktar ağrı azaltıcı etkisi olduğunu düşündürmekle birlikte atorvastatin gruplarında kıvranma testinde elde edilen sonuçların atorvastatine ait olduğunu kuvvetlendirmektedir. Atorvastatinle birlikte L-name uygulamalarında atorvastatinin ağrı azaltıcı etkisi belirgin olarak ortadan kaldırılabilmiş olsaydı, bu grubu ilave etmenin önemi çok daha büyük olacaktı. Ancak, böyle bir sonuç elde edilmediği için bu grubun önemi bir bakıma azalmıştır. Yine de tek başına L-name uygulamasının bu hayvan modellerinde test edilmiş olması, ileride yapılacak çalışmalara ışık tutması bakımından önemlidir. Çalışmamızda kullandığımız L-name dozlarından farklı dozların seçilmesine yardımcı olacaktır. Bulgularımız, atorvastatinin kıvranma testinde çalışma için tercih edilen her üç dozda da etkili olduğunu ancak, sıcak zemin testinde etkisinin olmadığını göstermiştir. Kıvranma testinde elde edilen bu etkilerin ağrı fiziolojisinde önemli rol oynayan nitrik oksit yolu üzerinden gerçekleşmediği yönünde de kanıt oluşturmuştur.

TARTIŞMA

Bu çalışmada klinikte kolesterol düşürücü amaçla kullanılan statin grubu atorvastatin isimli ilacın hayvan modelinde ağrı kesici etkinliği değerlendirilmiştir. Atorvastatinin antinosiseptif etkisi daha önce çeşitli ağrı modellerinde değerlendirilmiştir (6,41). Ancak, bildirilen bu etkilerin mekanizmasına yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Biz bu çalışmada farelerde atorvastatinin üç farklı dozunu kullanarak ayrıca olası ağrı kesici etki mekanizmasını açıklayabilmek amacıyla nitrik oksid yolunu inhibe etmek için L-NAME grupları oluşturarak mekanizmayı açıklamaya çalıştık.

Atorvastatin kolesterol sentezinde hız-sınırlayıcı basamak olan ve 3-hidroksi metil glutaril koenzim A'nın mevalonat'a dönüşümünü sağlayan 3-hidroksi metil glutaril koenzim A redüktaz enzimini inhibe ederek etkisini gösterir. 2009 yılında yapılan bir çalışmada statinlerin lipid düşürücü etkilerinin anti-inflamatuvar aktiviteleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (42). Statinlerin anti-inflamatuvar etkilerini inceleyen ilk çalışmalarda sitokin salgılanması, lökosit işlevi ve lökosit migrasyonunu etkiledikleri gösterilmiştir. Özellikle, makrofajlardan IL-6 ve IL-8 salgılanmasını azaltmakta ve kemokin CCL2/MCP-1 (makrofaj kemotaktik protein 1) salınımını baskıladıkları gösterilmiştir (43, 44). Anti-inflamatuvar aktiviteleri çeşitli hayvan modellerinde denenmiştir. Statinler travmaya bağlı nöropatik ağrı modelinde farelerde doza bağımlı ağrı kesici özellikler göstermiştir (45). Sıçanlarda yapılan bir adjuvan artrit modelinde atorvastatin uygulanan sıçanlarda interlökin 1 β , interlökin-6 ve tümör nekroz faktör- α sitokinleri ile CCL5 ve CCL2 kemokinleri anlamlı düzeyde azalmıştır (41). Aynı çalışmada atorvastatinin inflamasyonlu eklemlerde aşırı ağrı algısını da azalttığı bildirilmiştir (41). Artritte eklem inflamasyonuna katkıda bulunan araçlar içinde serbest oksijen radikalleri de bulunduğu için takibeden bir başka çalışmada, atorvastatinin anti-

inflatuvar etkileri serbest oksijen radikalleri ekseninde çalışılmıştır (46). Kumar ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, atorvastatin eklem inflamasyonunda doza bağımlı bir azalma ortaya koymuştur. İnflamasyondaki bu azalma, oksidatif stres belirteçlerinin düzeylerindeki normalleşme ile ilişkili bulunmuştur ve bu etkilerin diklofenak ile elde edilen etkilere benzer düzeylerde olduğu iddia edilmiştir (46). Anti-inflatuvar ve anti-oksidan etkileri gösterilen atorvastatin ve diğer bazı statin grubu ilaçlar daha sonraki dönemde ağrı modellerinde de denenmeye başlanmıştır. Atorvastatinin ağrı kesici etkilerini araştıran ilk çalışmalardan birinde farelerde hotplate, asetik asitle kıvrınma (writhing) ve formalinle indüklenen nosisepsiyon ağrı modelleri kullanılmıştır (7). Ghaisas ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada atorvastatin 1, 3 ve 10 mg/kg dozlarında *per os* kullanılmış, ancak hotplate testinde bu dozlarla ağrıya karşı reaksiyon süresinin uzadığı görülmemiştir. Diğer bir deyişle atorvastatin farelerde hotplate testinde 1, 3 ve 10 mg/kg dozlarda etkili olmamıştır. Bizim çalışmamızda kullandığımız dozlar 10, 30 ve 100 mg/kg ve intraperitoneal uygulanan dozlardır. Doz aralığını 10 kat kadar yükseltmemize rağmen ve uygulama yolunu parenteral yola çevirmemize rağmen bizim çalışma gruplarımızda da hotplate testinde ağrıya karşı reaksiyon sürelerinde herhangi bir uzama saptayamadık. Bu bulgular atorvastatinin ya ağrı kesici etkileri olmadığını ya da olası ağrı kesici etkisinin periferik yollarla gerçekleşebileceğini düşündürmektedir. Ghaisas ve arkadaşlarının çalışmasında uyguladıkları bir diğer test de asetik asitle kıvrınma testidir. Bu test periferik ağrı yollarını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Farelere oral yoldan verdikleri 1, 3 ve 10 mg/kg atorvastatinin kıvrınma testinde kıvrınma sayısını anlamlı derecede azalttığını bildirmişlerdir. Bu sonuç da bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçla paraleldir. Biz de 10, 30 ve 100 mg/kg intraperitoneal yoldan uygulanan atorvastatinin kıvrınma testinde kıvrınma sayılarını anlamlı derecede azalttığını saptadık. Asetik asid PGE₂ ve PGF₂ α düzeylerini arttırarak ağrıyı indükler (47). Prostaglandin artışları periton boşluğu reseptörleri düzeyinde gerçekleşir (48, 49). Bu da asetik asidin endojen mediyatörlerin salınımını arttırmak suretiyle dolaylı yoldan etkisini göstererek ağrı algılayan nöronları uyardığını ve ağrının periferik yollarını etkilediğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar, atorvastatinin periferik etkiyle ağrı kesici etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Ghaisas ve arkadaşlarının (7) çalışması ile bizim çalışmamız arasındaki en önemli farklardan biri kullanılan hayvan gruplarının aynı olmasıdır. Bizim çalışmamızda hotplate ve kıvrınma testleri zaman aralığı ile aynı hayvanlara uygulandı. Önceki çalışmada ise her test için farklı hayvan grupları kullanılmıştır. Bu bakımdan bu iki çalışmanın sonuçları birbirini tamamlamaktadır.

Klinikte en çok reçete edilen statinlerin başında gelen atorvastatinin ağrı kesici özelliklerinin klinik uygulamaya aktarılması çabaları içinde nöropatik ağrı modelindeki etkinliği de değerlendirilmiştir. Garcia ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada atorvastatin 3, 10, 30 ve 100 mg/kg dozlarında oral yoldan verilerek kullanılmıştır. Bu çalışmadaki yapılan hotplate testinde sadece 100 mg/kg dozun antinosiseptif etki gösterdiği saptanmış ve atorvastatinin yüksek dozlar dışında hotplate testinde etkili olmadığı belirtilmiştir (6). Ayrıca, asetik asitle kıvranma testinde doza bağlı antinosiseptif etki gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Bu bulgular bizim çalışmamızla kısmen uyumludur. Kıvranma testinde benzer sonuçlar bulmakla birlikte, hotplate testinde 100 mg/kg atorvastatin dozunda bir etki saptayamadık. Bu farklılık ilacın uygulama yolunda kaynaklanıyor olabilir. Atorvastatin Garcia ve arkadaşlarının çalışmasında oral yoldan gastrik gavajla verilmiş fakat bizim çalışmamızda intraperitoneal injeksiyon yoluyla uygulanmıştır. Hotplate testinde ölçümlerin kaç tekrar halinde yapıldığı da önemlidir. Biz çalışmamızda ardışık olarak 2 ölçüm yaptık ve bunların ortalamasını alarak istatistiksel analize dahil ettik. Garcia ve arkadaşlarının çalışmasında her hayvan için 3 dakika ara ile birkaç kez ölçüm yapıldığı söylenmekle birlikte tam olarak kaç ölçüm yapıldığı belirtilmemiştir. Ayrıca bu ölçümlerin ortalaması mı alındı yoksa en uzun değer mi alındığı da belirtilmemiştir. Bu bakımdan iki çalışmadaki hotplate sonuçlarının karşılaştırılabilir nitelikte olduğunu düşünmemekteyiz.

Statinlerin ağrı kesici ve antiinflamatuvar etkilerinin, kolesterol düşürücü etkileri ile ilişkili olup olmadığı yakın zamanda yapılan bir çalışma ile araştırılmış ve anti-inflamatuvar etkilerinin ve analjezik etkilerinin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olduğu ortaya konulmuştur (50). Daha ileri çalışmalar statinlerin antiinflamatuvar etkilerinin siklooksijenaz-2 ifadesini inhibe etmek üzerinden gerçekleştiğini bildirmektedir (51). Statinler nitrikoksid sentaz aktivitesini ve ifadesini de arttırabilir bu da atorvastatinin antinosiseptif etkisini açıklayabilir. Ağrının nitrikoksid yolunu incelemek amacıyla çalışmamıza L-NAME verilen grupları da ekledik. Böylece atorvastatin ile gözlenen antinosiseptif etkinin nitrikoksid yolu üzerinden gerçekleşip gerçekleşmediğini ilk kez test etmiş olduk. L-NAME ile birlikte atorvastatin verilen gruplarda atorvastatinin ağrı kesici etkilerinin ortadan kalkmadığını gözlemledik. Bu sonuçlar atorvastatinin periferik ağrı kesici özelliklerinin nitrik oksid sentaz aktivitesinin artışı üzerinden olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bu çalışmada ağrı modeli olarak periferik ağrı yollarını değerlendirdiğimiz kıvranma testi ile santral ağrı yollarını değerlendirdiğimiz hotplate testleri uyguladık. Ancak, anti-inflamatuvar özellikleri inceleme açısından herhangi

bir test yapmadık. Bu tip testlerin eklenmesi, çalışmanın sonuçlarını kuvvetlendirebilirdi. Çalışmanın hayvan deneyi olarak planlanmış olması, atorvastatinin insanlarda göstereceği etkiler açısından bir kriter oluşturmayabilir. İleriki dönemde insanlarda yapılacak çalışmalarla bu etkiler insanda da ortaya konulmalıdır. Atorvastatinin intraperitoneal yoldan uygulanmış olması daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırılabilirliğini azaltmaktadır. Çünkü, önceki çalışmaların çoğunluğunda atorvastatin oral yoldan kullanılmıştır. Diğer yandan, bu çalışma atorvastatinin parenteral yoldan da etkili olabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Çalışmada özellikle kıvrınma testinin video film kaydına alınarak ölçümlerin tekrar yapılması kuvvetli bir yönünü oluşturmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada atorvastatinin farelerde periferik ve santral ağrı modellerinde antinosiseptif etkinliği araştırılmış ve ilk kez mekanizmaya yönelik olarak nitrik oksid yolunun, bu etkilerde rolünün olmadığına yönelik veriler elde edilmiştir. Üç farklı dozda kullanılan atorvastatin santral ağrı algısında etkili olmamış, periferik ağrı algısında kullanılan tüm dozlarda etkili olarak asetik aside bağlı kıvrınma sayısını azaltmıştır. Bu etki nitrik oksid sentaz aktivitesinin artışına bağlı değildir.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tez çalışması olarak gerçekleştirilen bu çalışmada deneysel ağrı modelinde statin grubundan bir ilaç olan atorvastatinin antinosiseptif etkileri araştırılmış ve elde edilen bulgular ışığında aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- 1) Atorvastatin farelerde kıvranma testinde ortalama kıvranma sayısını azaltarak antinosiseptif ve ağrı azaltıcı etkiler göstermiştir.
- 2) Çalışmamızda kullanılan 10, 30 ve 100 mg/kg atorvastatin dozlarının tümünde ağrı azaltıcı etki görülmeyle birlikte bir doz-yanıt eğrisi elde edilememiştir. Bunun nedeninin kullandığımız doz aralıklarının geniş olması olabileceğini düşünmekteyiz.
- 3) Atorvastatin sıcak zemin testinde etkisiz kalmıştır. Bu sonuç atorvastatinin ağrı kesici etkilerinin santral mekanizmalarla gerçekleşmediğini düşündürmektedir.
- 4) Çalışmamızın L-name verilen gruplarında elde edilen bulgular atorvastatinin kıvranma testinde gösterdiği ağrı kesici etkilerinin nitrik oksit yolu üzerinden olmadığını göstermektedir.
- 5) Sadece L-name verilen grupta sıcak zemin testinde kıvranma testine göre daha büyük bir etki gözlenmiştir.
- 6) Bu çalışma sonucunda atorvastatinin antinosiseptif etkilerinin mekanizmasına yönelik olarak ilk kez nitrik oksit yolu incelenmiş ve bu yolun sorumlu olmadığına dair veri elde edilmiştir.

ÖZET

Ağrı kontrolünde analjezik kullanımı en yaygın yöntemlerden biridir. Yan etki profilleri nedeniyle analjezik arayışı sürmektedir. Kolesterol düşürücü statin grubu ilaçların anti-inflamatuvar ve analjezik etkinliği, yeni çalışılmaya başlanan bir konudur. Bu çalışmada farelerde deneysel ağrı modellerinde atorvastatinin antinosiseptif etkileri araştırılmıştır. Etik onay alındıktan sonra her grupta 10 hayvan (20-30 g ağırlığında balb/c türü fareler) olmak üzere toplam 7 grupta çalışıldı. Birinci gruba plasebo, 2, 3 ve 4.gruplara sırasıyla 10, 30 ve 100 mg/kg atorvastatin intraperitoneal yolla uygulandı. Atorvastatinin etki mekanizmasına yönelik olarak 5, 6 ve 7.gruplarda sırasıyla atorvastatin 10 mg/kg + L-NAME, atorvastatin 30 mg/kg + L-NAME ve sadece L-NAME grupları oluşturuldu. Ağrı eşiği ölçümleri sıcak zemin (hot-plate) ve kıvranma (writhing) yöntemleri ile 0.saat ve ilaç uygulamasından 30 dakika sonra olmak üzere 2 kez video görüntü kaydı altında yapıldı. Deney sırasında plasebo grubunda bir ve 4. Grupta bir olmak üzere toplam 2 hayvan kaybedildi. Plaseboya kıyasla atorvastatin 10, 30 ve 100 mg/kg dozlarda kıvranma testinde etkili olurken (ilaç öncesi ve sonrası farkların ortalamaları gruplara göre sırasıyla 1,0; 10,5; 8,0 ve 10,0 idi, $p<0,013$) sıcak zemin testinde etkili olmadı (grup ortalamaları sırasıyla 2,4; 4,6; 6,4 ve 5,1 idi, $p>0,05$). Bu bulgular atorvastatinin antinosiseptif etkilerinin olduğunu ve bu etkinin santral ağrı yolları (sıcak zemin) ile değil, periferik ağrı yolları (kıvranma testi) üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca ağrı kesici etkilerinin nitrik oksid yolu üzerinden gerçekleşmediği yönünde kanıt elde edilmiştir. Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (Proje No: TÜBAP 2012/169).

Anahtar kelimeler: Atorvastatin, antinosiseptif, ağrı kesici, hayvan modeli, statin

ANTINOCICEPTIVE EFFECT OF ATORVASTATIN IN EXPERIMENTAL PAIN MODELS

SUMMARY

Analgesic use is one of the most methods in pain control. Analgesic search has been continuing due to side effect profiles. Anti-inflammatory and analgesic efficacy of cholesterol-lowering statins is a new research topic. In this study, antinociceptive effects of atorvastatin was studied in experimental pain models of mice. Following ethical approval, balb/c mice (20-30 g) were divided into 7 groups (n=10 for each). Group 1 received placebo, whereas Groups 2, 3 and 4 received intraperitoneal 10, 30 and 100 mg/kg atorvastatin, respectively. In order to study the mechanism of action, Groups 5, 6 and 7 received atorvastatin 10 mg/kg + L-NAME, atorvastatin 30 mg/kg + L-NAME and L-NAME, respectively. Hot-plate and writhing tests were used as pain models. All tests were performed at baseline and 30 minutes after drug injection under video recording. Two animals (1 in Group 1 and 1 in Group 4) were lost during the procedure. Atorvastatin at 10, 30 and 100 mg/kg doses showed significant antinociceptive efficacy compared to placebo (pre- and post-injection differences in Groups 1 to 4 were 1,0; 10,5; 8,0 and 10,0; $p < 0,013$). Atorvastatin showed no effect on hot-plate (group differences 2,4; 4,6; 6,4 and 5,1; $p > 0,05$). These results suggest that atorvastatin had antinociceptive efficacy which appears through peripheral rather than central pathways. In addition, observed antinociceptive effects were not related with nitric oxide pathway. This study was supported by Trakya University Scientific Research Projects (Project No: TÜBAP 2012/169).

Key words: Atorvastatin, antinociceptive, pain killer, animal model, statin

KAYNAKLAR

1. 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. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011;1-7.
2. Micaela M, Buckley T, Brogden NR, Drugs, Focus on ketorolac. London,1990;39:86-109.
3. Keskin A. Operatif stratejide ağrının rolü. Ağrı Dergisi, 2004;16(2):42-43.
4. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları: Ağrı Sendromları ve Tedavisi 2. baskı. İstanbul: Gizben Matbaacılık, 2003:33-42.261.
5. Güleç S. Statinlerin Etkinliği. Türk Kardiyol Dern Arfl - Arch Turk Soc Cardiol 2007;35: 8-14
6. Garcia GG, Miranda HF, Noriega V, Sierrelta F, Olavarria L, Zepeda RJ at all. Antinociception induced by atorvastatin in different models. Pharmacol Biochem Behav 2011;100: 125–129.
7. Ghaisas MM, Dandawate PR, Zawar SA, Ahire YS, Gandhi SP. Antioxidant, antinociceptive and anti-inflammatory activities of atorvastatin and rosuvastatin in various experimental models. Inflammopharmacology 2010;18:169–177.
8. Santodomingo-Garzon T, Cunha TM, Verri WA, Valerio DA, Parada CA, Poole S, et al. Atorvastatin inhibits inflammatory hypernociception. Br J Pharmacol 2006;149: 14–22.
9. Paksoy M. Kapalı Minör Ürolojik Girişimlerde Ağrı Tedavisi İçin Lornoksikam ve Tramadol Uygulamalarının Karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 2. Anestezi Ve Reanimasyon Kliniği; 2006.
10. Gonzales V, Martelli MF, Baker JM. Psychological assessment of persons with chronic pain. Neuro Rehabilitation 2000;14(2): 69-83.

11. Gürel ÖK. Değişik Muskuloskeletal Sistem Hastalıklarının Basınç Ağrı Eşiği Üzerine Etkisi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Kliniği; 2009.
12. Morgan GE, Mikhail MG. Pain Management. In: Clinical Anesthesiology, 2 ed. New Jersey: Prentice-Hall International, Inc., 1996: 274-316.
13. Guyton AC, Hall JE. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. (Çeviri editörü: Yeğen BÇ), 12. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2013, s.583-593.
14. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, La Mantia AS, McNamara JO, et al. Neuroscience 3rd Ed. Sinauer Associates Inc., Massachusetts 2004, s.226
15. Kavlak AS. Transvezikal prostatektomilerde hasta kontrollü analjezi (HKA) ile tramadol, lornoksikam ve metamizolun postoperatif analjezik etkinliğinin karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği; 2009.
16. Sorkin LS, Wallace MS. Acute pain mechanisms. Surg Clin North America 1999; 79: 213-229.
17. Aydın NO. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. ADÜ Tıp Fak Derg 2002;37-48.
18. Dikmen T. Orofasial ağrılar ve güncel tedavi yöntemleri (Bitirme Tezi). İzmir: Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş Ve Çene Hastalıkları Cerrahisi Anabilim Dalı; 2008.
19. Erdine S. Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. Erdine S (Ed). Ağrı'da 3.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007, s.37-49.
20. Heavner J. Ağrı Mekanizması: Klinik pratik için bilimsel temeller. Erdine S (Ed). Rejyonel anestezi'de. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2005, s.13-23.
21. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. Science 1965;150:971-979.
22. Yegül İ. Sempatik sinir blokları. Erdine S (Ed). Ağrı'da 3.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007, s.667-686.
23. Turner JA, Romano JM. Psychological and psychosocial evaluation. Ed: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC, Bonica's Management of Pain. 3th Edition Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA; 2001. p.310-341.
24. Yaksh TL, Aimone LD. The central pharmacology of pain transmission. In: Wall PD, Melzack R (Eds.). Textbook of Pain, 2^{ed}. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989; p.181-205.
25. Özyalçın SN, Koltka K, Uyar M. Akut ağrıda genel bilgiler. Özyalçın SN (Editör). Akut ağrı 'da 1. baskı. Ankara: Güneş Kitap Evi; 2005, s.1-24.
26. Kayaalp SO. Opioid analjezikler. Kayaalp SO (Editör) Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji'de, 12. Basım. Ankara: Feryal Matbaacılık; 2009. s.796-815.

27. Arçay A. Ağrı fiziyojisi, ağrı mekanizmaları ve ağrılı hastanın değerlendirilmesi. *İlaç ve Tedavi Derg* 1993;6:99-104.
28. Baron R. Peripheral neuropathic pain: From mechanisms to symptoms. *Clin J Pain* 2000;16:12-20.
29. Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 1999; (suppl) 173:7-11.
30. Attal N, Bauhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1999;73(1):12-24.
31. Endo A. The origin of the statins. *Atheroscler Suppl* 2004;5:125-130.
32. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-732.
33. Shi M, Zheng H, Nie B, Gong W, Cui X. Statin use and risk of liver cancer: An update meta-analysis. *BMJ Open* 2014;4(9):e005399.
34. Kubatka P, Kruzliak P, Rotreki V, Jelinkova S, Mladoslaviceva B. Statins in oncological research: From experimental studies to clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;S1040-8428(14):00134-6.
35. Sehdev A, Shih YC, Huo D, Vekhter B, Lyttle C, Polite B. The role of statins for primary prevention in non-elderly colorectal cancer patients. *Anticancer Res* 2014;34(9):5043-5050.
36. Ahern TP, Lash TL, Damkier P, Christiansen PM, Cronin-Fenton DP. Statins and breast cancer prognosis: evidence and opportunities. *Lancet Oncol* 2014;15(10):e461-468.
37. Hernandez-Ojeda J, Roma-Pintos LM, Rodriguez-Carrizalez AD, Troyo-Sanroman R, Cardona-Munoz EG, Alatorre Carranza Mdel P, et al. Effect of rosuvastatin on diabetic polyneuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase IIa study. *Diabetes Obes Metab* 2014;7:401-407.
38. Istvan E. Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3-dimensional view. *Atheroscler Suppl* 2003;4:3-8.
39. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atheroscler Suppl* 2003;4:9-14.
40. Black AE, Sinz MW, Hayes RN, Wolff TF. Metabolism and excretion studies in mouse after single and multiple oral doses of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coA reductase inhibitor atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 1998;8;55-763.
41. Barsante MM, Roffe E, Yokoro CM, Tafuri WL, Souza DG, Pinho V, et al. Anti-inflammatory and analgesic effects of atorvastatin in a rat model of adjuvant-induced arthritis. *Eur J Pharmacol* 2005;516:282-289.

42. Van der Most PJ, Dolga AM, Nijholt IM, Luiten PG, Eisel UL. Statins: mechanisms of neuroprotection. *Prog Neurobiol* 2009;88:64-75.
43. Chen H, Ikeda U, Shimpo M, Shimada K. Direct effects of statins on cell primarily involved in atherosclerosis. *Hypertens Res* 2000;23:187-192.
44. Zelvyte I, Domiaitiene R, Crisby M, Janciauskiene S. Modulation of inflammatory mediators and ppar α and NF- κ b expression by pravastatin in response to lipoprotein in human monocyte in vitro. *Pharmacol Res* 2002;45:147-154.
45. Shi XQ, Lim TKY, Lee S, Zhao YQ, Zhang J. Statins alleviate experimental nerve-injury induced neuropathic pain. *Pain* 2011;152:1033-1043.
46. Kumar VL, Guruprasad B, Wahane VD. Atorvastatin exhibits anti-inflammatory and anti-oxidant properties in adjuvant-induced monoarthritis. *Inflammopharmacology* 2010;18:303-308.
47. Deraedt R, Jougney S, Delevalcee F, Falhout M. Release of prostaglandin E and F in an algogenic reaction and its inhibition. *Eur J Pharmacol* 1980;61:17-24.
48. Bentley GA, Newton SH, Starr J. Studies on the antinociceptive action of alpha-agonist drugs and their interactions with opioid mechanisms. *Br J Pharmacol* 1983;79:125-134.
49. Lee K, Choi E. Analgesic and antiinflammatory effects of *Ligularia fischeri* leaves in experimental animals. *J Ethnopharmacol* 2008;120:103-107.
50. Dinarello CA. Anti-inflammatory agents: present and future. *Cell* 2010;140:935-950.
51. Hernandez-Presa MA, Martin-Ventura JL, Ortego M, Gomez-Hernandez A, Tunon J, Hernandez-Vargas P. Atorvastatin reduces the expression of cyclooxygenase-2 in a rabbit model of atherosclerosis and in cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2002;160:49-58.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hızlı ve yavaş ağrı yolları (Guyton 2013'ten değiştirilerek alınmıştır). Ağrı bilgisini taşıyan hızlı ve yavaş ağrı yollarının, medulla spinalisin arka boynuzundan giriş yaptığı görülmektedir.	6
Şekil 2. Ağrı merkezini oluşturan primer duysal korteks kesiti (Purves 2011'den uyarlanmıştır).	8
Şekil 3. Talamusun ventral posterior lateral ve medial çekirdekleri.....	8
Şekil 4. Kapı kontrol teorisine göre ağırlı uyaranların iletimi (Purves 2004'ten değiştirilerek alınmıştır).	15
Şekil 5. Atorvastatinin yapısı.	22
Şekil 6. Sıcak zemin (A) ve kıvranma (B) testine alınan farelerin görünümü	28
Şekil 7. Farelerde üç farklı dozda atorvastatin (AT, 10, 30, 100 mg/kg) uygulanması öncesinde ve sonrasında sıcak zemin (hot plate) testinde ağrı eşiği ölçümlerindeki değişimin plasebo kontrol ile karşılaştırılması.....	32
Şekil 8. Farelerde üç farklı dozda atorvastatin (AT, 10, 30, 100 mg/kg) uygulanması öncesinde ve sonrasında kıvranma (writhing) testinde ağrı eşiği ölçümlerindeki değişimin plasebo kontrol ile karşılaştırılması.....	33

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Plasebo kontrol grubunda sıcak zemin ve kıvranma testleri ölçümleri.....	29
Tablo 2. Atorvastatin 10 mg/kg grubunda sıcak zemin ve kıvranma testleri ölçümleri.....	30
Tablo 3. Atorvastatin 30 mg/kg grubunda sıcak zemin ve kıvranma testleri ölçümleri.....	31
Tablo 4. Atorvastatin 100 mg/kg grubunda sıcak zemin ve kıvranma testleri ölçümleri.....	32
Tablo 5. Atorvastatin 10 mg/kg + L-name grubunda sıcak zemin ve kıvranma testleri ölçümleri.....	34

Tablo 6. Atorvastatin 30 mg/kg + L-name grubunda sıcak zemin ve kıvranma testleri ölçümleri.....	35
Tablo 7. L-NAME grubunda sıcak zemin ve kıvranma testleri ölçümleri	35

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Trabzon'da doğdum. Sekiz yıllık eğitimimi Kars'ın Sarıkamış ilçesinde, Kars Merkez ve Trabzon'da, lise eğitimimi Trabzon Lisesi'nde tamamladım. Lisans eğitimimi Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Hemşirelik Bölümü'nde 2010 yılında tamamladım. Aynı yıl içinde Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans programına başladım. T.C. Anadolu Üniversitesi İşletme Bölümü'ne devam etmekteyim.

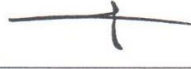

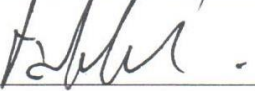

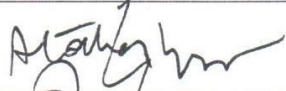
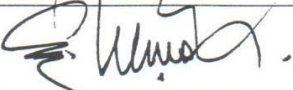
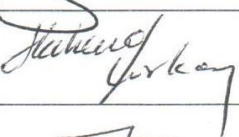
EKLER

EK-1

T.C.

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI****EDİRNE****Oturum Sayısı: 03
KARAR NO: 2012.03.10****Karar Tarihi: 27.04.2012**

Yürütücülüğünü Tıp Fakültesi öğretim üyesi Gülşur Öztürk'ün yaptığı TÜHDYK-2012/39 protokol nolu "Deneysel Ağrı Modellerinde Atorvastatinin Antinosiseptif Etkisi" başlıklı çalışma görüşme başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler 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
Yrd.Doç.Dr. Burhan AKSU 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. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytuliah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.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 checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	