

**SA LİK B L MLER ENST TÜSÜ
TIBB FARMAKOLOJ ANAB L M DALI
YÜKSEK L SANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ahmet ULUGÖL
kinci Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Özgür GÜNDÜZ

**DENEYSEL OLARAK OLU TURULAN KA INTI
ÜZER NE NOS SEPT N RESEPTÖR
ANTAGON ZMASININ ETK LER**

(Yüksek Lisans Tezi)

Kübra DUVAN AYDEM R

TES
SA LİK B L MLER ENST TÜSÜ
TIBB FARMAKOLOJ ANAB L M DALI
YÜKSEK L SANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ahmet ULUGÖL
kinci Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Özgür GÜNDÜZ

DENEYSEL OLARAK OLU TURULAN KA INTI
ÜZER NE NOS SEPT N RESEPTÖR
ANTAGON ZMASININ ETK LER

(Yüksek Lisans Tezi)

Kübra DUVAN AYDEM R

Destekleyen Kurum: TÜBAP- 2013/17

Tez No:

ED RNE-2014



Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

TE EKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde ve tez çalışmamda değerli katkıları ve yardımlarını, hiçbir zaman esirgemeyen başta danışman hocalarımla Prof. Dr. Ahmet ULUGÖL ve Yrd. Doç. Dr. Özgür GÜNDÜZ olmak üzere Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ, Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ'ye ilgi ve dostlukları, her zaman yanımda hissettiğim Dr. Ruhan TOPUZ, Zeynep TODURGA, Özlem ÜREK, Gülçin AKIN, Sibel TÜRKYILMAZ'a sabır ve anlayışları, için sevgili aileme ve çok değerli aileme, desteklerinden dolayı, TÜBAP'a teşekkür ederim.

Ç NDEK LER

G R VE AMAÇ	1
GENEL B LG LER.....	3
KA INTL.....	3
KA INTIVE A RIARASINDAK L K	4
KA INTININ LET M TEOR LER	6
KA INTININ ALGILANMASI.....	7
KA INTININ B YOLOJ K MED YATÖRLER	8
SEROTON N.....	12
NOS SEPT N	16
JTC-801	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER	21
BULGULAR.....	27
TARTI MA.....	32
SONUÇLAR	37
ÖZET	38
SUMMARY	39
KAYNAKLAR	40
RES MLEMELER L STES	48
ÖZGEÇM	50
EKLER	

S MGE VE KISALTMALAR

ACC	:	Anterior cingulate cortex (Anterior singulat korteks)
BB-2	:	Bombesin reseptör-2
BOS	:	Beyin omurilik s,v,s,
CRF	:	Corticotropin releasing factor (Kortikotropin salg, faktörü)
DRG	:	Dorsal root ganglion (Arka kök ganglionu)
G-CSF	:	Granülosit koloni stimulan faktör
G S	:	Gastrointestinal sistem
GPCR	:	G proteini ile ili kili reseptör
GRPR	:	Gastrin ile ili kili peptit reseptörü
CV	:	ntraserebroventriküler
I.D.	:	ntradermal
IL-6	:	nterlökin-6
IL-31	:	nterlökin-31
.p.	:	ntraperitoneal
.pl.	:	ntraplantar
.t.	:	ntratekal
.v .	:	ntravenöz
LPA	:	Lizofosfatidik asit
LTB₄	:	Lökotrien B ₄

MDMA	:	Ekstazi (3,4-metilenedioksi-N-metilamfetamin)
MS	:	Multipl skleroz
NK-1	:	Nörokinin-1 reseptörü
N/OAQ	:	Nosiseptin
NOA	:	Nosiseptin reseptörü
ORL₁	:	Nosiseptin reseptörü
PAR-2	:	Proteaz ile aktive reseptör-2
PLC	:	FosfolipazóC
SK	:	Subkutan
SP	:	P maddesi
SSRI	:	Seçici serotonin gerial,m inhibitörleri
S1	:	Somatosensoriyel korteks
TCA	:	Trisiklik antidepresanlar
TRPV1	:	Vaniloid reseptör-1
5-HIAA	:	5-Hidroksiindolasetikasit
5-HT	:	Serotonin

G R VE AMAÇ

S,k görülen ve insanlara son derece huzursuzluk veren bir semptom olan ka ,nt,, sadece deri hastal,klar,nda de il ayn, zamanda sistemik hastal,klarda da görülür. Patofizyolojik özellikleri aç,s,ndan a r, ile ka ,nt, aras,nda birçok benzerlik bulunmaktad,r. Yak,n zamanda, a r,ya benzer ekilde ka ,nt,da da sadece periferik mekanizmalar,n de il, santral mekanizmalar,n da rol oynad, ,n,n ortaya ç,kmas, ka ,nt, tedavisi yakla ,mlar,n, de i tirmeye ba lam, t,r. Örne in, omurilikteki nörotransmitter reseptörler antipruritik tedaviler için bir hedef haline gelmektedir. Ka ,nt, mekanizmalar,n,n tam olarak ayd,nlat,lmas,, çok daha etkin ancak daha az istenmeyen etkiye sahip yeni antipruritik ilaçlar,n bulunma olas,l, ,n, art,racakt,r.

Yak,n zamanda bulunan ve reseptörü NOP (nosiseptin reseptörü) olarak isimlendirilen nosiseptin/orfanin FQ (nosiseptin), üzerinde yo un olarak ara t,rma yap,lmas,na kar ,n henüz tedaviye girmemi , ancak a r, tedavisine yenilik getirme olas,l, , yüksek görülen endojen bir opioid peptiddir. Eksojen olarak verildi inde uygulanma yerine göre nosisepsiyon üzerine olan etkisinin de i kenlik gösterdi i belirlenmi tir, ancak halen etkisinin ne yönde oldu unu net olarak söylemek mümkün olmamaktad,r. Genelde kabul edilen görü ; supraspinal olarak uyguland, ,nda hiperaljezi yapt, ,, spinal ve sistemik olarak uyguland, ,nda ise analjezik etki gösterdi i eklindedir. Ayr,ca, nöropatik a r, durumlar,nda endojen nosiseptin düzeylerinin artt, , ve NOP antagonistlerinin allodini ve hiperaljezi gibi nöropati belirtilerini azaltt, , gösterilmi tir. Benzer ekilde, uzun süre morfin uyguland, ,nda da endojen nosiseptin düzeylerinin artt, , ve bu durumun morfin ve benzeri opioidlerin nöropatik a r, tedavisindeki



Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

ia edilmektedir. A r, çal, malar, ile kar ,la t,r,ld, ,nda, ka ,nt, üzerine nosiseptin ve reseptör antagonistlerinin etkilerini gösteren çal, ma say,s, çok azd,r. Bunlar aras,nda en fazla dikkat çeken, intradermal nosiseptinin keratinositlerde lökotrien B₄ arac,l, ,yla farelerde ka ,nt, olu tu unu gösteren ara t,rmad,r.

Bu verilerden yola ç,kt, ,m,z ara t,rmam,zda öncelikle, serotonin ve nosiseptin ile ka ,nt, olu turmay,, daha sonra nosiseptin reseptör antagonisti JTC-801 ile ka ,nt,y, ortadan kald,rmay, veya azaltmay, amaçlad,k.

GENEL B LG LER

KA INTI

S,k görülen ve oldukça rahats,z edici bir semptom olan ka ,nt,y,, ho olmayan, ka ,ma iste ini artt,ran, vücudun bir çe it uyar,s, olarak tan,malayabiliriz. D, ar,dan herhangi bir uyarana kar , tepki olarak olu abilece i gibi ka ,nt,n,n temelinde ciddi kronik durumlar da olabilir. Akut ka ,nt, a r, gibi koruyucu bir refleks yan,t olmas,na kar ,n, kronik ka ,nt, oldukça rahats,z edici bir semptomdur. Kronik ka ,nt,n,n sebeplerini daha iyi anlayabilmek için 4 ba l,k alt,nda toplamak mümkündür (1-3) :

Pruriseptif Ka ,nt,

Cildin inflamasyonu, kurulu u veya di er cilt hasarlar, sonucu sal,nan pruritojenik maddelerin serbest sinir uçlar,n, uyarmas, sonucu ortaya ç,kan ka ,nt, türüdür. Miyelinsiz C sinir liflerin taraf,ndan ta ,n,r ve genellikle baz, mukozal yüzeylede ba lar. Uyuz, ürtiker ve böcek ,s,r,klar,n,n neden oldu u ka ,nt, bu türe örnek olarak gösterilebilir.

Nöropatik Ka ,nt,

Aferent yolak boyunca herhangi bir noktada meydana gelen sinir hasar, nedeniyle olu an ka ,nt, türüdür. Lokal ka ,nt,n,n görüldü ü insan ba , ,kl,k yetmezlik virüsü (H V) infeksiyonu, unilateral ka ,nt,n,n görüldü ü beyin tümörü ve paroksimal ka ,nt,n,n görüldü ü multipl skleroz (MS) gibi hastal,klar nedeniyle meydana gelen ka ,nt,lar, bu ba l,k alt,nda toplamak mümkündür.

Do rudan sinir hasar, olmaks,z,n sistemik hastal,klarda sinir duyarl,l, ,n,n artmas,na ba l, olarak olu an ka ,nt, tipidir. Kolestasisde endojen opioidlerin birikmesine ba l, olarak meydana geldi i dü ünülen ka ,nt, veböbrek yetmezli inde üremiye ba l, olarak görülen ka ,nt,lar bu tipe örnek gösterilebilir. Viseral hastal,klarla ilgili olmas,na ra men nörojenik ka ,nt,n,n mekanizmas, tam olarak anla ,lamam, t,r ve s,kl,kla pruriseptif ka ,nt, ile bir arada görülebilir. Örne in üremik hastalarda s,kl,kla sinir liflerinin aktivasyonu ile meydana gelen kserosis pruriseptif ka ,nt,ya da yol açabilir (2).

Psikojenik Ka ,nt,

Parazitofobi gibi delüzyonal durumlardan kaynaklanan ka ,nt, türüdür (3). Depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif hastal,klar, psikoz gibi baz, psikiyatrik hastal,klarla birlikte bulunabilir (4).

KA INTI VE A RI ARASINDAK L K

Ka ,nt, ve a r, ho olmayan ve kronikle ti inde ya am kalitemizi dü üren fakat zararlı, uyanarlara, parazitlere, ,s,sal de i ikliklere kar , bizi koruyan uyanarlard,r, her ikisinin iletiminde de ciltte bulunan mediyatörler ve bu iletimi omuruli in arka boynuzuna kadar ileten duyuşal lifler görev al,r. Do u tan a r,ya duyar,z ki iler ka ,nt, uyanarl,na da duyar,zd,r,lar ve bu nedenle baz, infeksiyonlar, yaralanmalar bu ki ilerde ani ölümlerle sonuçlanabilir. Henüz a r, kadar ayr,nt,l, çal ,lmam, olmas,na ra men ka ,nt, olu um mekanizmas,nda da a r, alg,s,nda aktive olan talamus, prefontal korteks, somatosensoryel korteks (S1) ve anterior singulat korteks (ACC) gibi premotor alan ve serebellumun aktive oldu u, pozitron emisyon tomografisi kullan,larak yap,lan ka ,nt, çal, malar, ile Drzezga ve ark. (5) taraf,ndan gösterilmi tir. Ayr,ca hem a r, hem de ka ,nt, iletiminde inisi yolaklar,n önemli rol oynad, , ve bu nedenle santral sinir sisteminde özellikle spinal kordu hedef alan antipruritik ajanlar,n geli tirilmesi üzerine çal, malar s,kl,kla denenmektedir (6).

Ka ,nt, cildin iritasyonu ile ba lar ve mukozal tabakalarda, cilt yüzeyinde meydana gelirken, a r, vücudun her yerinde olu abilir. Bu iki durum da periferden omuruli in arka boynuzuna uyar, ta ,yan duyuşal nöronlar taraf,ndan ba lat,l,r. A r, ve ka ,nt, farklı hissedilir ve farklı yan,tlan,r. Ka ,nt,, ka ,nt,ya duyarlı merkez bölgelerde ve yüzeyde zararlı, uyanarl, savunan nöronlar,n özel alt dallar,n,n seçici hareketi ile engellenebilir. Omurilikte a r, ve

ma bu duyular aras,nda ayr,m yapabilmemizi sa layabilir

(7). Histamin cilde uyguland, ,nda spinotalamik nöronlar,n ka ,nt,y, ba latt, , fakat hardal ya , uyguland, ,nda a r, meydana getirdi i kedilerde gözlemlenmi tir (8). Bu da ka ,nt, ve a r,n,n merkezde farklı alg,lanmas,nda uyarılar,n türünün de önemli oldu unu göstermektedir. Omurilikte gastrin ile ili kili peptid reseptörü (GRPR) ka ,nt, ve a r, alg,lanmas,nda oldukça önemlidir. Gastrin ile ili kili peptidin (GRP) hormon salg,lanmas,, kan ak, , düzenlenmesi, GRP reseptör aktivasyonu ile düz kaslar,n çal, mas, gibi pek çok fizyolojik rolleri vard,r. Bombesin reseptör-2 (BB₂) olarak da adlandır,lr (9). Pruritojen uygulanm, farelerde intratekal BB₂ antagonisti uyguland, ,nda ka ,nt,n,n bask,land, , görülmü tür (10).

Pozitron emisyon tomografi çal, malar,ndan bir di eri de preaküaduktal gri maddenin e zamanl, ka ,nt, ve a r, uyar,m, boyunca ka ,nt,y, azalt,c, yönde aktive oldu unu göstermektedir (11). Nositseptörlerin uyar,lmamas,kl, ,ndaki art, a göre ka ,nt,n,n a r,ya geçi yapabilece i dü ünülmü tür (12). Sinir büyüme faktörünün art, ,yla etkilenen epidermal sinir lifleri sadece a r,y, de il ayn, zamanda ka ,nt,y, da tetikler (13). A r, ve ka ,nt,n,n beyin aktivasyonlar,n,n benzer oldu u biliniyor olmas,na ra men, beyinde ka ,nt, duyusunun iletimine özel bir alan veya özel bir beyin aktivasyonu oldu u konusunda kesin veriler henüz bulunmamaktad,r.

A r, ve ka ,nt, aras,ndaki bu benzerlikler her iki duyunun da nöral mekanizmalar,n,n benzer oldu unu dü ündürmü tür. Özellikle segmental a r, ile birlikte görülen segmental ka ,nt,da μ -opioid reseptörlerinin her iki olayda da etkili oldu u görülmü tür (14). A r, iletiminde önemli rol oynayan μ -opioid reseptör agonistleri ka ,nt,y, artt,r,yor iken, μ -opioid antagonistlerinin antipruritik etkinlik gösterdi i görülmü tür. Kolestatik ka ,nt, olan hastalarda nalokson tedavisi yap,ld, ,nda ka ,nt,n,n önlendi i bunun yan,nda a r,n,n yeniden nüksetti i görülmü tür (15).

Akut a r,y, ileten keminosiseptörler ve arka boynuzdaki ikinci derece nöronlar hiperaljzezinin artmas,ndan sorumludurlar. A r,ol, olmayan bir uyarana kar, a r, hissedilmesi allodini, miyelinli mekanoreseptörler taraf,ndan ta ,nmas,na ra men, ka ,nt, iletiminde önemli rol alan primer aferent C nosiseptörlerinin i levini de gerektirir (16). Ka ,nan cilt bölgesindeki alanda da allodinide oldu u gibi primer aferentler ve dü ük eikli mekanoreseptörler görev al,r (17,18). Cilt lezyonlar,na a r,ol, elektriksel uyarın uygulanan atopik dermatitli hastalarda a r,ol, uyarın ka ,nt, olarak alg,lan,r, nöropatik a r,ol, hastalara

... hastalar, n a r, yerine ka ,nt, hissettikleri bildirilmi tir (19,20). Pruriseptörlerin histamin ile uzun süreli aktivasyonu santral duyarlı, , artt,r,r; dermal mikrodializ lifler yoluyla histamin uygulamas,yla dü ük pHØ, uyaran a r, yerine ka ,nt, hissettirir.

Mediyatörlerin ka ,nt, yolaklar,n, harekete geçirmesinin yan,nda periferik ve santral mekanizmalar,n da ka ,nt,n,n patofizyolojisinde önemli rolleri vard,r. Normalde a r, ve ka ,nt, aras,nda antagonist bir etkile im olmas,na ra men, her iki duyunun da periferik ve santral duyarlı, , a ,rt,c, derecede benzerdir, periferik olarak yap,lan anti-inflamatuar tedavi hem a r, hem de ka ,nt, olu umunu azaltm, t,r. Bu benzerlik sonucu yap,lan ara t,rmalarda gabapentin, klonidin gibi a r,ya olumlu yan,tlar al,nan ilaçlar,n ka ,nt, tedavisine de etkili olabildi i görülmü tür (14).

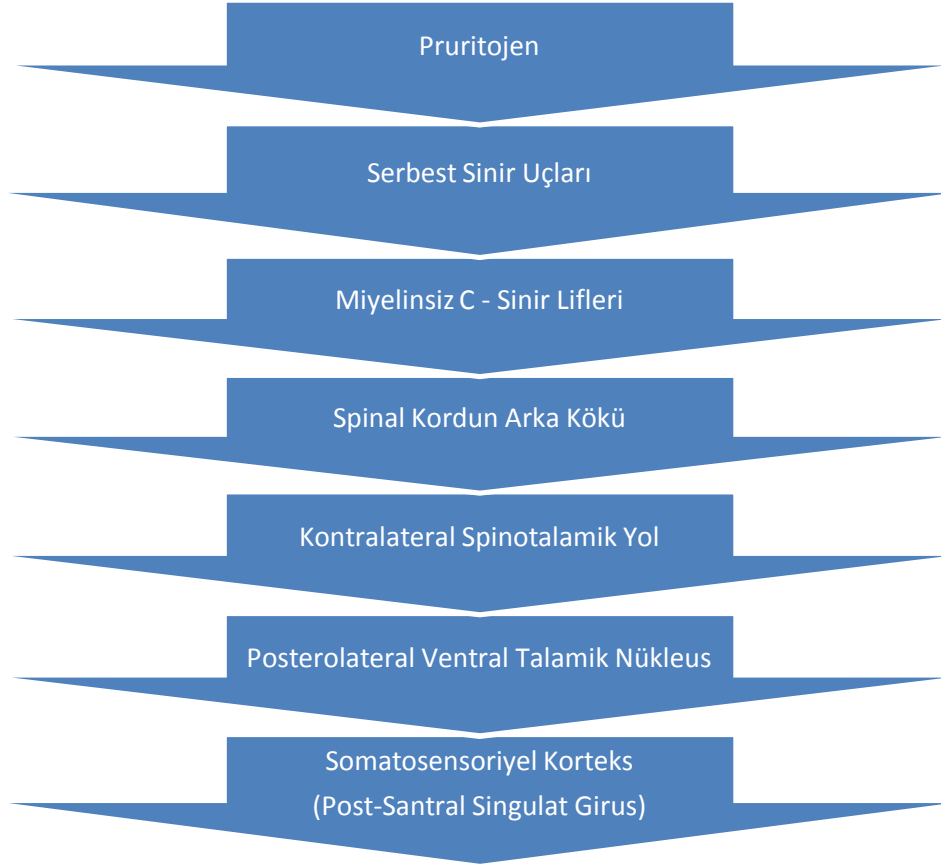
KA INTININ LET M TEOR LER

Bazen zararlı, uyaranlar bazen ise altta yatan patolojik veya sistemik hastal,klardan dolayı, meydana geldi i dü ünülen ka ,nt,n,n olu um mekanizmalar, hala tam olarak ayd,nlat,lamamakla birlikte olası, dört teori üzerinde durulmaktad,r (2,21) :

1. Sadece ka ,nt,ya özel afferent nöronlar,n varl, ,n,n oldu unu dü ünülen spesifite teorisi (specificity theory)
2. Nosiseptif nöronlar,n zayıf aktivasyonunun ka ,nt,y,, yo un aktivasyonunun a r,y, tetikledi ini öne süren iddet teorisi (intensity theory)
3. Ka ,nt,dan sorumlu santral nöronlar, aktive edebilen nosiseptif afferent alt grubunun varl, ,n, savunan seçicilik teorisi (selectivity theory)
4. Di er duyuvar, iletebilen kütanoz afferentlerde zamansal veya uzaysal bo al,m kal,pları,n,n ka ,nt, hissini belirledi i teorisi (the pattern theory)

ASİ

Cildin pruritojen etkili bir maddeye maruz kalması, takiben miyelinsiz C-sinir liflerinin serbest sinir uçları, uyarılır. Miyelinsiz C-sinir lifleri tarafından omurilikin arka köküne taşınan uyarı, burada kontralateral spinotalamik yola katılacak olan ikinci duyusal nörona aktarılır. Kontralateral spinotalamik yolak boyunca yukarıya çıkan ikinci duyusal nöronun taşınan kağıntıya ait uyarılar posterolateral ventral talamik nükleuslara aktarılır. Buradan başlayan üçüncü duyusal nöron uyarıyı, kağıntı olarak tanımlanacak somatosensoriyel kortekste taşır (ekil 1).



ekil 1. Kağıntı, algı, his, hissiyatın umum mekanizması,

MED YATÖRLER

nsanlarda, farelerde, s,çanlarda ve baz, di er deney hayvanlar,nda ka ,nt,y, tetikleyen pek çok madde ve mediyatör gösterilmi tir. Omurulikte bradikinin, P maddesi, serotonin, histamin gibi a r, iletiminde görev alan çe itli mediyatörler ka ,nt, iletiminde de rol oynarlar.

Histamin

ntradermal enjeksiyonu ile ciltteki mast hücrelerinden sal,nan histamin, a r,y, tetiklemez fakat yo un ka ,nt, hissine neden olur. Histaminin insanlarda önemli bir ka ,nt, mediyatörü olmas,na ra men farelerde çok daha az ka ,nt, yap,c, oldu u gösterilmi tir (22). Cildin alerjik uyarana maruz kalmas, ile ilgili olarak akut ka ,nt,y, tetikler ve histamine ba l, ka ,nt,n,n C lifleri ile ilgili olarak meydana geldi i dü ünülür.

G proteini ile ili kili reseptöre (GPCR) ba l, olan histaminin H₁, H₂, H₃, H₄ olmak üzere dört reseptörü vard,r. nsanlarda ka ,nt, ile ba l,ca ili kili olan reseptörü H₁ reseptörüdür (23).Yap,lan çal, malarda farelerde H₁, H₃ ve H₄ reseptörlerinin ka ,nt,ya neden oldu u, H₁ reseptör antagonistinin konjunktiva ve nazal alerjenlere kar , ka ,nt,y, bask,lad, , görülmü tür. Arka kök gangliyon (DRG) nöronlar,nda H₁ reseptörünün etkisi, fosfolipaz C yolunda kalsiyum art, n, ve G proteinini harekete geçirir. DRG depolarizasyonu ile histamin art, ,yla orant,l, olarak TRPV₁ reseptörleri aç,l,r (24). TRPV₁ reseptörleri kapsaisin, s,cak, asit gibi pek çok nosiseptif uyarana kar , duyarl,d,r (25,26).

Serotonin

5-hidroksitriptamin (5-HT), serotonin olarak bilinen bir di er önemli endojen amindir. Ciltteki C-liflerinin potansiyel hareketini tetikleyerek ka ,nt, olu turur. 1979 da Fjellner ve Hagermark insan cildine serotonin (5-HT) uygulad,klar,nda polisitemi vera ve kolestasis gibi hastal,klarda ka ,nt,y, tetikledi ini görmü lerdir (27). Lezyon olmayan insan cildinde histaminden daha zay,f ka ,nt, olu turan serotoninin lezyonlu bir ciltte daha güçlü ka ,nt, meydana getirdi i gösterilmi tir (28). Özellikle farelerde histaminden daha çok ka ,nt, yap,c,d,r ve serotoninin ka ,nt, yap,c, etkisini ara t,rnak için farelere intradermal enjeksiyon ile serotonin uygulanan bir çal, mada uygulama ile 5-HT reseptörlerinin yan,t, sonucu ka ,nt, olu tu u gözlenmi tir (29).

Morfin en iyi bilinen μ -opioid reseptör agonistidir ve uzun yıllardır analjezik etkinliği nedeniyle klinikte kullanılmaktadır. Epidural veya spinal kullanımlarında segmental kaşıntıya, sistemik kullanımda ise jeneralize kaşıntıya neden olur. İntradermal uygulaması, mast hücre degranülasyonuna neden olan morfin, intravenöz verildiğinde plazmadaki histamin seviyesini arttırmakta ve kaşıntıyı tetiklemektedir (30-32). Kolestatik kaşıntı olan hastalarda nalokson tedavisi yapıldığında kaşıntının önlenmesi bunun yanında ayrıca yeniden nüksettiği görülmüştür (15).

Asetilkolin

Asetilkolin de, serotonin gibi histaminden daha az etkili kaşıntı yapıcı bir uyarandır. Asetilkolin enjeksiyonu sağlıklı bireylerde ayrıca sebep olur fakat atopik dermatit, kolestasis gibi rahatsızlıklarda, lezyonal cilde uygulandıığında kaşıntıya neden olduğu görülmüştür (33).

P maddesi

P maddesi cilt nosiseptif sinir terminallerinde yoğun olarak bulunur. Özellikle alerjik inflamasyonla ilgilidir ve sinir sistemi dışında ciltteki mast hücrelerinde bulunur. Atopik dermatitli hastalarda olduğu gibi sağlıklı insanlarda da kaşıntıyı tetikler. P maddesi salınımı, mast hücrelerinden salınan histamin ile ilgilidir. H_1 reseptör antagonisti enjeksiyonu bu iki mediyatörün salınımını baskılar (28,34,35). Ayrıca P maddesi salınımı, nörokinin-1 (NK_1) reseptörünü ve lökotrien B_4 (LTB_4) üretimini tetikler.

Lökotrienler

Lökotrien B_4 (LTB_4) ve sistein-lökotrienlerin intradermal enjeksiyonu kaşıntıya neden olan etkiyi cilt inflamasyonuna sebep olur ve lökotrien- B_4 antagonisti ile önlenabilir (36). P maddesi ile oluşturulan kaşıntının önlenmesinde 5-lipoksijenaz inhibitörü ve LTB_4 reseptör antagonisti kullanılabilir. Ayrıca nosiseptin ile oluşturulan kaşıntıyı önlemek için LTB_4 antagonisti olan ONO-4057 olumlu sonuçlar vermiştir (37).

Bradikinin

Bradikininin intradermal enjeksiyonu ayrıca tetikler ve ayrıca giderilmesi sonrası kaşıntıya sebep olur. Fakat bradikininin lezyonal ciltte kaşıntıyı uyarıya, ayrıca dan daha fazladır (28).

Tripsin, triptamin gibi endojen serin proteazlar insanlarda ve deney hayvanlar,nda ka ,nt, olu umunu tetiklerler. Proteaz ile aktive edilmi reseptörlerin (PARs) aktivasyonunun bu durumda etkili oldu u dü ünülmektedir. Tripsinin dört proteaz reseptörünü de aktive etti i, fakat triptaz,n özellikle proteaz aktifle tirilmi reseptör-2 (PAR-2) aktive etti i çal, malarda gözlenmi tir (38). Arka kök ganglionlar,nda PAR-2nin aktivasyonu ile intraselüler s,v,da kalsiyum art, ,, nöropeptit sal,n,m, ve TRPV₁ reseptör yan,t, gözlenir (39,40).

interlökin-31

Tip 2 helper T hücreleri taraf,ndan üretilen bir sitokin olan interlökin-31in (IL-31) prurigo nodularis, atopik dermatit gibi ka ,nt,l, cilt hastal,klar, olan ki ilerin ciltlerinde yüksek yo unlukta bulundu u görülmü tür. IL-31 ciltte birçok hücre tipinde rol oynar, ara t,rmac,lar ciltteki sinir terminalleri üzerine do rudan etkisiyle ka ,nt,y, tetikledi ini dü ünmektedir (41).

Lizofosfatidik asit ve Ototaksin

Lizofosfatidik asit (LPA) ka ,nt,y, tetikleyen fosfolipit türevi mediyatördür. Ka ,nt, olu um mekanizmas, tam olarak anla ,lamamakla birlikte H₁ antagonisti ile olu turdu u ka ,nt, önlenebilmi tir (42). Ototaksin enzimi ve onun substrat, lizofosfatidik asit kolestatik sar,l,ktaki ka ,nt,da potansiyel mediyatör olarak bildirilmi tir (43).

Hücre sel ve moleküler düzeyde birçok mediyatörü içeren patofizyolojik bir olay olan ka ,nt,n,n moleküler mekanizmas,n,n anla ,labilmesi için ka ,nt, mediyatörlerinin duyu nöronlar,n, nas,l etkiledi ini anlamak gereklidir. Yap,lan son ara t,rmalar ka ,nt, iletiminde olas, dört yolak üzerinde durmaktad,r (21).

1. TRPV₁ pozitif histaminerjik yolak: Histaminin ka ,nt, yap,c, etkisinde duyu nöronlar,nda bulunan TRPV₁ (vaniloid reseptör-1) kanallar,n,n etkili oldu u görülmü tür. Fosfalipaz C (PLC) 3, zararlı, a r, duyusundan ba ,ms,z olan histamin ve serotonine ba l, C-lif nosiseptörlerinde önemli hücre içi mediyatördür (44). Kapsaisin, TRPV₁ ligand,yla P maddesi birikimini önleyerek veya azaltarak ka ,nt,y, giderir. Lokal kapsaisin uygulamas, TRPV₁ (+) nöronlardan P maddesi sal,n,m,yla sinir uçlar,nda P maddesinin azalmas,na neden

lenmesinde de etkili olan kapsaisin bu etkisi TRPV₁

(+) C lifleri ile birlikte eksprese olan H₁ reseptörleri ile ili kilendirilmi tir (45).

2. TRPV₁ negatif histaminerjik yolak: Mast hücrelerinin degranülasyonu ile histamin sal,n,m,, miyelinsiz C-liflerinin uyar,lmas, sonucu meydana gelen ilk olayd,r. Mast hücreleri yönünden zengin NC fareleri ve mast hücreleri yetersiz olan W/Wv farelerinde yap,lan deneyde ka ,nt, olu umunda C-liflerinin kapsaisine mi yoksa mast hücrelerine mi daha etkili oldu u ara t,r,lm, ve yeni do an NC farelerine yap,lan subkutan kapsaisin injeksiyonu sonras, mast hücre degranülasyon ajan, olan 48/80 injeksiyonu ile bile plazma s,z,nt,s, meydana gelmemi , ka ,nt, olu mam, t,r (46). Ka ,nt, duyusu C lifleri yoluyla omuruli e iletilir. Akimoto ve ark. n,n (47) yapt, , ba ka bir çal, mada yenido an s,çanlara kapsaisin injeksiyonu ile deaferantasyon yap,larak ka ,nt, iletiminin azalaca ,n, dü ünülmü tür. Kapsaisin injeksiyonu ile yap,lan deaferantasyon ba ar,l, olmu fakat ka ,nma miktarlar,nda bir de i iklik meydana gelmemi tir. Bu durum deaferantasyon ile ka ,nt, iletiminde görevli C-liflerinin y,k,lmad, ,n, veya deaferantasyonun ka ,nt,dan sorumlu ba ka yolaklar, tetikledi ini dü ündürmektedir.

Kapsaisin ön tedavisi yap,lan NC fareler ile kontrol grubu aras,ndaki ka ,nma miktarlar,nda farklı,k gözlenmemi tir. Bu sebeple ka ,nt,ya duyarlı, C-liflerinin kapsaisine duyars,z olabilece i dü ünülmü tür. Ka ,nt,da etkili olan opioidderjik yola ,n kapsaisin tedavisi ile aktive oldu u dü ünülmü , morfin antagonisti nalokson ve yenido ana kapsaisin injeksiyonu ile ka ,nt,n,n azalt,labildi i görülmü tür (48).

Neonatal kapsaisin tedavisiyle nosiseptif C liflerinin azalmas,ndan dolay, fonksiyonel olmayan a r, yollar, aktive olabilir ve opioid antagonisti tedavisi, ka ,nt, duyusunu ba laten veya artt,ran nosiseptif A a r, liflerini etkileyebilir. Yenido ana kapsaisin tedavisi ile primer aferentlerde C lifleri %70ø kadar azalm, t,r, geri kalan yakla ,k %30 kapsaisine duyars,z C lifinin mast hücrelerinden yay,lan ka ,nt,ya neden olan histaminin sal,n,m,n, tetikleme olabilece i dü ünülmü tür (49).

3. Non-Histaminerjik PAR-2 yola ,: Histaminerjik yolaktan daha az ka ,nt,ya neden olan non-histaminerjik PAR-2 (proteaz ile aktive edilmi reseptör) yola ,n,n ka ,nt, iletiminde etkisi PAR-2 agonistlerinin aljezik veya pruritik ajanlar ile birlikte intradermal injeksiyonu sonucu görülmü tür. PAR-2 ligant, olan sistein-proteaz içeren cowhage cilde

ka ,nt,da PAR-2 önemli rol oynad, , ve seviyesinin dört kat kadar artt, , Steinhoff ve ark. (50) taraf,ndan gösterilmi tir. Antihistaminik ajanlar taraf,ndan mast hücre degranülasyonunun bask,lanmas,, ka ,nt,da rol oynayan histaminden ba ka mediyatörlerin varl, ,n, dü ündürmü tür. PAR-2 aktivasyonu ile atopik dermatitli hastalarda keratinositlerden granüosit koloni stimulan faktör (G-CSF) ve IL-6 (interlökin-6) sal,n,m,nda art, görülmü tür. PAR-2 mast hücreleri, T hücreleri gibi çe itli inflamatuvar hücrelerde bulunur ve bu durum ciltte nörojenik ve nörojenik olmayan inflamasyonda dü ünülebilir (50). Histaminden ba ,ms,z olan proteaza ba ,ml, ve PAR-2 arac,l, ka ,nt, yolaklar,n,n varl, , ka ,nt, tedavisinde dü ünülebilir. Son ara t,rmalar do rultusunda PAR-2 antagonistlerinin topikal krem veya sistemik uygulamalar, ile ka ,nt, iletiminin engellenebilece i dü ünülmektedir (51).

4. Non-Histaminerjik serotonin yola ,: Serotonin cilde uyguland, ,nda polisitemi vera, kolestasis, cilt hastal,klar,nda oldu u gibi ka ,nt,ya sebep olur. Farelerde serotonin, histamin uygulamas,ndan daha çok ka ,nt,ya sebep olur (22).

Serotonininin (5-HT) ka ,nt, yap,c, etkisini ara t,rmak için farelere intradermal injeksiyon ile serotonin uygulanm, ve uygulama ile 5-HT reseptörlerinin yan,t, sonucu ka ,nt, olu umu gözlenmi tir. Ciltte bulunan 5-HT₂ reseptörlerinin de k,smen etkili oldu u dü ünülmü tür (29).

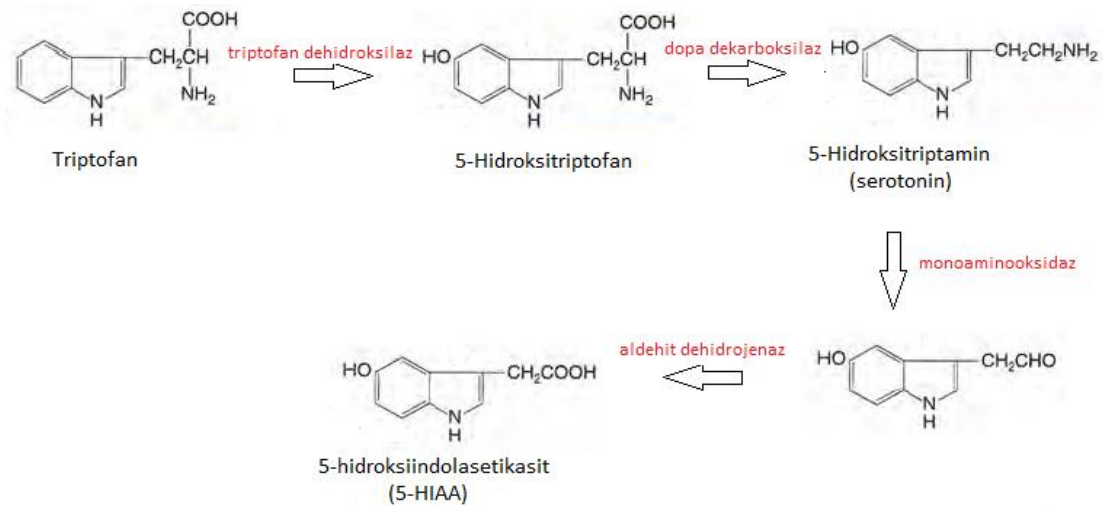
Cilt alt,nda bulunan 5-HT reseptörlerinin yüzey arka kök nöronlar,n, etkilemesi ve ka ,nt, olu umunda pruritik ajanlar,n m, yoksa aljezik ajanlar,n m, daha etkili oldu u üzerine yap,lan ara t,rmalarda a r, iletiminde de etkili olan yüzey arka kök nöronlar,n,n ka ,nt, iletiminde de etkili oldu u görülmü tür (52).

SEROTON N

Serotonin ((3-(2-aminoethyl)-1H-indol-5-ol) C₁₀H₁₂N₂O) (Ma: 76,2151 g/mol) ilk kez 1953 y,l,nda memelilerin santral sinir sisteminde elde edilmi tir (ekil 3). Serotoninin kardiyovasküler sistemde, santral sinir sisteminde ve gastrointestinal sistemde (G S) önemli rolleri vard,r. Özellikle insanlarda ve s,çanlarda santral sinir sistemi üzerinde serotoninin uyku ve uyan,kl,k döngüsü, i tah kayb,, nosisepsiyon, stres, seksüel davran, lar, kan koagülasyonu, kan bas,nc, ve hidroelektrik dengesi üzerine etkileri oldu u gözlenmi tir (53).

imler obsesif-kompulsif bozukluklar, panik, depresyon, anksiyete, yeme bozukluklar,, sosyal fobi, ilaç istismar, ve ba ,ml,l,k, migren, hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, kusma ve iritabl ba ,rsak sendromu dahil çe itli hastal,klarla ba lant,l,d,r (54,55).

Serotonin triptofan aminoasitinden sentezlenir ve serotonerjik yolda triptofan için özel bir ak, emas, vard,r (ekil 2). Üretilen serotonin sinirsel uyar,yla sinaptik aral, a sal,n,r, presinaptik ve postsinaptik arac,lar ile i levini yerine getirir. Görevi tamamlanan serotonin monoaminooksidaz (MAO) enzimi ile y,k,ma u rar, bu enzim ile etkile imi sonras, olu an 5-hidroksiindolasetaldehit, aldehit dehidrojenaz enzimi ile y,k,larak 5-hidroksiindolasetikasite (5-H AA) dönü ür, bu bile ik önce beyin omurilik s,v,s,na (BOS) daha sonra kana ve idrara geçerek at,l,r.



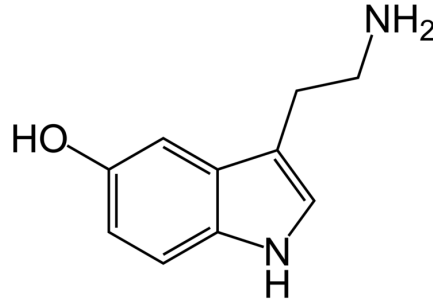
ekil 2. Serotoninin sentez ve metabolizma emas,

Serotoninin i levini yerine getirmesi serotonin reseptörleri sayesinde gerçekleşir, bu reseptörler de kendi aralarında bulundukları yerlere, santral veya periferik olarak yerleşebilirler ve yapıları, etkilerine göre sınıflandırılırlar. 7 grupta toplanabilen serotonin reseptörleri kendi içlerinde de yapıları, i levlere göre farklı özelliklere sahiptir (Tablo 1).

Beyinde serotoninin temel kaynağı, raphe nükleusun nöronlarıdır. Raphe nükleus retiküler formasyonun yakınında bulunur, beyin sapı, boyunca yayılır ve yaklaşık 9 çift olarak gruplandırılır. Nörotransmitter sistemi yoluyla raphe nükleusta bulunan nöral aksonlar spinal korda ve serebelluma kadar ulaşır. Serotonerjik sistem sinapslardan serotonin geri alınır,

azi), amfetamin, kokain, dekstrometorfan, trisiklik antidepressanlar (TCA) ve seçici serotonin reuptake inhibitörleri (SSRIs) gibi çe itli ajanlar ile bu geri al,n,m azalt,labilir (56). Fluoksatin gibi SSRIlar serotoninin ekstraselüler s,v,da artmas,na neden olur.

ntermal olarak farelere verilen 14.16141 nmol/ 50 ml (0.2862.8 mM) serotoninin ayn, dozlarda insanlarda da ka ,nt,ya neden oldu u gösterilmi tir (27). Serotonin gerial,m inhibitörü milnasipran kullan,larak yap,lan ka ,nt, çal, mas,nda serotonin (100nmol) ile olu turulan ka ,nt,n,n i.t. milnasipran (0.1-10µl) ile önemli derecede azalt,ld, , görülmü tür (57). Serotoninin ka ,nt,dan sorumlu oldu u, serotonerjik reseptörlerin keratinositlerde, melanositlerde ve dermal fibroblastlarda bulundu u baz, di er çal, malar ile desteklenmi tir. Örne in, ka ,nt, olu umunda önemi oldu undan daha önce de bahsetti imiz mast hücrelerinde, melanosit gibi hücrelerde 5-HT_{1A} reseptörlerinin bulundu u, ekzema, ve alerjik dermatitli hastalar,n lenfositlerinde, nörokinin ve langerhans hücrelerinde 5-HT_{2A} reseptörlerinin bulundu u, 5HT₃ reseptörlerinin ise serbest sinir uçlar,nda bulundu u yap,lan çal, malar ile gösterilmi tir (58-60).



ekil 3. Serotonin (5-hidroksitriptamin) (C₁₀H₁₂N₂O)

yerleri ve etkileri (61 no.lu kaynaktan uyarlanm, t.r.)

	5-HT _{2A,B,C}	5-HT ₃	5-HT ₄	5-HT _{5A,B}	5-HT ₆	5-HT ₇
Yeri	Neokorteks (özellikle motor), limbik sistem, düz kas, iskelet kası.	Limbik sistem, area postrema, duyuşal ve enterik sinirler	Santral sinir sistemi ve enterik sinir sistemindeki nöronlar, düz kas	Hipokampus, korteks, serebellum	Putamen, nükleus kaudatus, korteks	Hipokampus, talamus, hipotalamus
Sinaptik Etkiler	Yavaş postsinaptik eksitasyon	Hızlı postsinaptik eksitasyon	Nöronal eksitasyon, gastrointestinal motilite artışı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Davranışsal Etkiler	Davranışsal stereotip, mizaç, halusinasyonlar	Anksiyete Kusma	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Reseptör sonrası etkiler	IP ₃ ve DAG (G _q)	İyon kanalı (Na ⁺ -K ⁺)	cAMP ↑ (G _s)	cAMP ↓	cAMP ↑ (G _s)	cAMP ↑ (G _s)
Agonistler	LSD, DOB, α-metil-5-HT	2-metil-5 HT fenibiguanid	5-metoksi-triptamin, metoklopramid, sisaprid	Bilinmiyor	Bilinmiyor	5-CT, LSD, 8-OH-DPAT, sumatriptan
Antagonistler	Ketanserin, siproheptadin, pizotifen, metiserjit, SB204741.	Ondansetron	GR113808, SB207266	Bilinmiyor	Klozapin	Klozapin, metiyotepin, sipiperon

	Serotonin Reseptörleri					
	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1Da,b}	5-HT _{1E}	5-HT _{1F}	5-HT _{1P}
Yeri	Limbik sistem, hipotalamus, korteks, dorsal boynuz	Striatum, hipokampus, substantia nigra, globus pallidus	Korteks, striatum, dorsal boynuz	Korteks, putamen	Korteks, hipokampus	Enterik sinir sistemi
Sinaptik Etkiler	Postsinaptik inhibisyon	Presinaptik otoreseptör	Presinaptik inhibisyon			
Davranışsal Etkiler	Mizaç / emosyon, ağrı oluşumu	Lokomasyon, mizaç	Motor fonksiyon			
Reseptör sonrası etkiler	cAMP ↓ (G _i)	cAMP ↓ (G _i)	cAMP ↓ (G _i)	cAMP ↓ (G _i)	cAMP ↓ (G _i)	Yavaş EPSP (G _o)
Agonistler	Buspiron, LSD, 5-CT, 8-OH-DPAT	Bilinmiyor	Sumatriptan, 5-CT	Bilinmiyor	Bilinmiyor	5-hidroksi-indalpin
Antagonistler	Metergolin, metiyotepin, sipiperon	Metergolin, metiyotepin	Metergolin, metiyotepin	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Renzaprid

türlerinde besin al,m,n, azaltt, , bilinmektedir, tavuk ve hindilerde yap,lan bir çal, ma ile intraserebroventriküler (i.c.v.) olarak verilen 5-HT besin al,m,n, dü ürmü tür (62). Santral serotonerjik sistem ile nosiseptinin etkile imi üzerine çal, malar hala devam etmektedir. Tavuklarda yap,lan bir çal, mada lateral ventriküllerine nosiseptin injeksiyonu yap,lan tavuklar,n besin al,m,lar,nda art, olmu tur. Serotoninin santral uygulamas, sonucu serotonerjik sistemin nöropeptitler ile etkile im yapt, , dü ünülmektedir, serotoninin kortikotropin salg, faktörünü (CRF) etkiledi i ve santral glukokortikoid reseptörlerinin aktivasyonu ile nosiseptinin hiperfajik etkisinin ba lat,ld, , görülmü tür (63,64). Çal, malar besin al,m, üzerine nosiseptin ve serotonerjik sistemin ayn, yolaklarda endojen CRF ve onun reseptörleri ile etkile im yapt, ,n, göstermektedir.

NOS SEPT N

1994 y,l,nda ke fedilen, son bulunan endojen opioid peptid olan ve Orfanin FQ olarak da bilinen nosiseptin ($C_{79}H_{129}N_{27}O_{22}$) 17-aminoasitli bir nöropeptittir (Ma: 1809.04) (ekil 4). 1995 y,l,nda NOP reseptörünün ligant, oldu unun anla ,lmas, üzerine farkl, ara t,rmac,lar taraf,ndan nosiseptin ve orfanin FQ isimleri verilmi tir (65,66). Günümüzde daha çok nosiseptin/orfanin FQ (N/OFQ) ad, kullan,lmaktad,r.

Nosiseptin-pozitif nöronlar serebral korteks, hipokampus, beyin sap,, hipotalamus ve talamus gibi beynin birçok bölgesinde ve ayr,ca arka kök gangliyonlar,n,n yüzeysel bölgelerinde bulunurken ön kökte gözlenmemi tir (67). Sinir hasar, omurilikte ve DRG'da, dorsal raphe nukleus, ventoralateral periakudual gri cevher ve nukleus raphe magnausta nosiseptin reseptör sentezinde art, a sebep olur (68).

NOP (ORL_1 , OP_4) reseptörü G proteini ile ilgili bir reseptördür ve opioid reseptörlerine benzer fakat opioid reseptörlerine afinitesi çok dü üktür. Nosiseptin reseptörü hem santral hem periferik sistemde pek çok fizyolojik etkiye sahiptir ve mast hücre degranülasyonu, vazodilatasyon, nötrofil rolling, lökosit göçü, artan vasküler permeabilite (geçirgenlik), adezyon molekül düzenlemesi, anksiyetenin azalması, ö renme ve haf,za, besin al,m,n,n uyar,lmamas,, diürezis, kalpte negatif kronotropik ve iyonotropik etki, vazodilatasyon, sepsis ve gastrointestinal sistemde (G S) de motilitenin azalması, gibi pek çok hayati olayda görevleri vard,r. Beynin baz, bölgelerinde bulunan kannabinoid ve nosiseptin reseptörleri vücut s,cakl, ,n, düzenlenmesinde önemlidir, bu reseptörlerin agonistlerinin hipotermiye neden olduklar, görülmü tür (69). Özellikle a r, çal, malar,nda üzerinde durulan eksojen

antinoseptif etkileri hala tam olarak aydınlatılmamış, tır ve nosisepin mekanizması, rolü olduğu düşünülen bu rahatsızlıklarda, insanlarda klinik çalışmaların yapılması, olması nedeniyle nosisepin henüz tam olarak klinikte kullanılmamakta fakat üzerinde çalışılmaktadır.

Nosisepinin ilaç tedavisinde ödüllendirici yolların aktivitesini azaltması, mezolimbik yolda dopaminin ilaç uyarım seviyesini azaltması, görülmüş, alkol istismarı, gelişmesi üzerine yapılan hayvan deneylerinde NOP-N/OFQ sistemi incelenmiş, kısmi agonist etkisi görülmüştür. Bu çalışmalar sonrası NOP reseptör agonistinin ilaç kötüye kullanımı tedavisinde yer alabileceği belirtilmektedir (70).

Mekanizması, henüz aydınlatılmamış, olsa da nosisepin agonistleri olan RO 64-6198 ve SCH 221510 hayvan çalışmaları, anksiyolitik etki göstermiştir (71,72). NOP reseptör agonisti olan SR14150 mü-reseptörlerine göre NOP reseptörlerine 20 kat daha fazla selektif her ikisine de kısmi agonisttir, bir diğer agonist olan SR16430 NOP reseptörüne 10 kat daha selektiftir fakat mü-opioid reseptörüne etkisi yoktur. NOP reseptör antagonisti olan SR14148 NOP reseptörüne 2 kat selektiftir ve düşük bir mü-opioid reseptör afinitesi vardır, non-selektif SR16435 hem NOP reseptörüne hem de mü-opioid reseptörüne yüksek afinite ve kısmi agonist etkisi vardır. İntraperitoneal olarak verilen NOP reseptör agonisti SR14150 ile NOP reseptör antagonisti SR16430 ve SR14148 tek başlarına verildiklerinde mekanik allodini üzerine etkileri olmamıştır. Seçici olmayan NOP/mü-opioid reseptör agonisti olan SR16435 ise anti-allodinik etki oluşturmuştur (73).

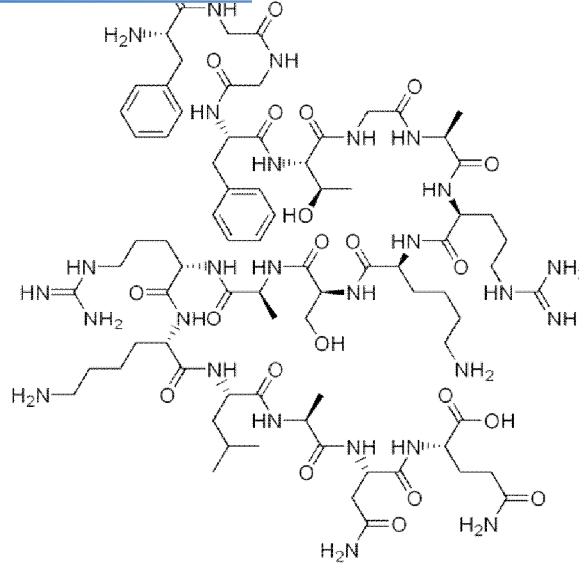
Nosisepsiyon üzerine yapılan çalışmalarda enjeksiyon yerlerinin de mesinin farklı sonuçları doğurabileceği gözlemlenmiştir. Nöropatik ağrı, çalışmaları, RO64-6198 intratekal (i.t), intraplantar (i.pl.), ve subkutan (s.k.) olarak verilmiş, dokusal ve termal allodini testleri yapılmış, ve hem RO64-6198 hemde N/OFQ i.t. ve i.pl. enjeksiyon sonrası, dokusal ve termal allodiniyi hafifletmiştir, fakat aynı dozlarda s.k. uygulama allodiniyi önleyememiştir (74).

N/OFQ ve NOP reseptörlerinin nosisepsiyon üzerine etkileri yoğun bir şekilde incelenmiştir. Nosisepin i.c.v. olarak verildiğinde hiperaljezi oluşumuna yol açar, intratekal olarak verildiğinde ise anti-allodinik ve anti hiperaljezik etkinlik gösterir, morfinin analjezik etkisini de artırır. i.c.v. N/OFQ enjeksiyonu mü, delta ve kapa agonistlerinin analjezik etkilerini antagonize eder, tail flick testlerinde morfinin analjezik etkisini engellediği de görülmüştür (75). Nosisepsiyon üzerine periferik nosisepinin etkisi tartımlıdır, intradermal

glionlar,nda uyar,c, olarak alg,land, , veya lokal periferik antinosiseptif etkiye sahip oldu u dü üncesi vard,r (76-78).

NOP reseptörü ile yap,lan nosisepsiyon çal, malar,nda, nosiseptinin spinal analjezik veya supraspinal hiperaljezik etkilerinin oldu u da görülmü tür (77). Nosiseptin dorsal kök yüzey bölgelerinde, ventral kökte oldu undan çok daha fazla gözlemlenmi tir, bu da spinal kordun yüzey bölgelerinde nosiseptinin geni yer kaplad, ,n, göstermektedir (67). Nosiseptin antagonisti olan JTC-801 nöropatik farelerde termal hiperaljeziyi azaltm, t,r. P maddesi ile artan ka ,nt,, t,rmalama gibi davran, sal yan,tlar nosiseptinin dü ük dozu ile (3 amol-3 fmol) artt,r,lm, t,r bu da P-maddesinin bu pronosiseptif etkisinde nosiseptin reseptörlerinin ilevi oldu unu dü ündürmektedir (79). Farelerde yap,lan bir ba ka nöropatik a r, çal, mas,nda nosiseptin antagonisti olan JTC-801in, kannabinoid agonisti olan WIN 55, 212-2 kombinasyonuna e anti-allodinik etki olu turdu u görülmü tür, bu sonuçla ilerleyen zamanlarda nöropatik a r,s, olan hastalarda dü ük doz kannabinoid-N/OFQ antagonisti kombinasyonlar,n,n kullan,labilece i fikri öne sürülmü tür (80). Böylelikle belki de kötüye kullan,m ve tolerans gibi etkileri nedeniyle sorunlar yaratabilen kannabinoid tedavisine yard,mc, olabilecektir.

Ba ka bir çal, mada intradermal nosiseptin uygulamas, ile (30 nmol) ICR farelerinde ka ,nt, olu turulmu tur. Ayn, uygulama ORL^{-/-} reseptörü olan farelerde ise ka ,nt, meydana getirmemi tir. Nosiseptin injeksiyonu öncesi tedavi amaçlı, opioid antagonisti olan nalokson (1 mg) sistemik olarak verildi inde nosiseptinin ka ,nt, yap,c, etkisi önlenmi , nalokson (100nmol) ve nosiseptin (30 nmol) injeksiyonlar, ayn, anda yap,ld, ,nda ise nalokson önleyici etkisini gösterememi tir. Ka ,nt, olu umunda önemli mediyatörlerden biri olan lökotrien B₄ ile olu an ka ,nt,n,n önlenmesinde oldu u gibi, nosiseptin ile olu turulan ka ,nt,y, önlemek için de LTB₄ antagonisti olan ONO-4057 olumlu sonuçlar vermi tir (37). Bu alanda yap,lan çal, malar henüz yeterli olmamakla birlikte devam eden nosiseptin ve NOP reseptörleri üzerindeki çal, malar ka ,nt, tedavisine önemli katkı,lar sa layabilir.



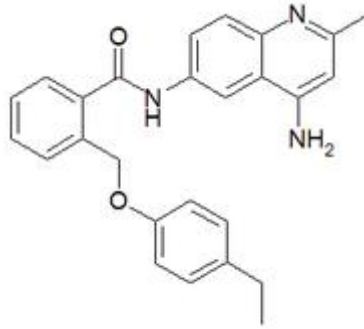
ekil 4. Nosiseptin (C₇₉H₁₂₉N₂₇O₂₂)

JTC-801

2000 yılında Shinkai ve ark. tarafından sentezlenen, kısaca JTC-801 diye adlandırılan N-(4-amino-2-metilkinolin-6-yl)-2-(4-etilfenoksimetil)benzamid (C₂₆H₂₅N₃O₂) (Ma:411.51) nosiseptin reseptör antagonistidir (ekil 5). Nosiseptin reseptör antagonistlerinin hafifçe güçlendirmede, Parkinson hastaları, anoreksi ve depresyon gibi hastalıklarda kullanılabileceği öngörülmektedir (81,82).

JTC-801'in nosiseptin reseptörleri üzerine müdahale eden, delta ve kapa reseptörlerinden sırasıyla 12.5-, 129-, ve 1055-kat daha seçici olduğu görülmüştür (82). Santral sinir sistemine etkisini kan-beyin bariyerini geçerek gösterebilen JTC-801 nosiseptinde olduğu gibi uygulama yerine ve uygulama ekline göre farklı sonuçlar ortaya çıkartabilir. Akut olarak intravenöz veya oral olarak verildiğinde anti-nosiseptif etki gösterir, dokusal alodini oluşturulan farelerde sistemik veya intratekal olarak verildiğinde doza bağlı olarak analjezik etki göstermektedir. Oral olarak verildiğinde termal hiperaljeziyi, nosiseptin ile oluşturulan termal hiperaljeziyi ise intratekal olarak verildiğinde önleyebilmektedir, ayrıca formalin ile indüklenen hiperaljezi ve kannabinoidler ile oluşturulan hipotermi üzerine de etkili olmuştur. Farelerde oral veya intravenöz verildiğinde nosiseptine bağlı artan alodiniyi engellemiştir ve nalokson ile JTC-801'in anti-nosiseptif etkisi azalmamıştır (83,84). Beynin bazı bölgelerinde bulunan kannabinoid ve nosiseptin reseptörleri vücut sıcaklığının düzenlenmesinde önemlidir, bu

niye neden olduklar, görülmü tür. Nosisseptin antagonisti JTC-801, kannabinoid reseptör agonisti olan WIN 55212-2'ın sebep oldu u hipotermiyi engellemi tir (85). Ba ka bir çal, mada L5/L6 spinal sinirine sistemik olarak (3-30 mg/kg) ve spinal olarak (22.5 ve 45 µg) uygulanan JTC-801 dokunsal allodiniyi doza ba ,ml, olarak hafifletmi tir. Sistemik JTC-801 formalin ile indüklenen inflamatuvar hiperaljeziyi bask,lam, , intratekal JTC-801 uygulamas, ise spinal sinir ba lanmas, ile artan dokunsal allodiniyi hafifletmi tir. Nosisseptin antagonisti JTC-801'ın oral ve intratekal verilmesi ile dokunsal allodininin hafiflemesi üzerine allodininin patofizyolojisinde endojen nosisseptinin rolü oldu u dü ünülmü tür (86).



ekil 5. JTC-801 (N-(4-amino-2-metilkinolin-6-yl)-2-(4-etilfenoksimetil)benzamid)

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çal, ma için Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onay, al,nm, (Ek-1) ve çal, mam,z Trakya Üniversitesi Bilimsel Ara tırma Projeleri (TÜBAP-2013/17) taraf,ndan desteklenmi tir.

DENEKLER

Çal, mam,zda Trakya Üniversitesi T,p Fakültesi Deney Hayvanlar, Biriminde üretilmi olan, ortalama 20-30g a ,rl, ,nda 80 adet Balb/c di i fare kullan,ld,. Tüm denekler standart laboratuvar ko ullar,nda (22 ± 1 °C, %55 nem ve 12 saat ayd,nl,k-karanl,k siklusunda) bar,nd,r,ld,. Beslenmeleri için standart fare yemi ve musluk suyu kullan,ld,.

KULANILAN LAÇLAR

Nosiseptin, TOCRIS, 30 nmol/50 µl

Serotonin, S GMA, 250µg / 50 µl

JTC-801, S GMA, 50 mg/kg-100 mg/kg- 200mg/kg- 100 nmol/ 50 µl

Çözücüler; Serotonin serum fizyolojik (%0,9 NaCl) ile nosiseptin distile su ile JTC-801 ise %20 DMSO, %5 etanol, %5 Tween 80, %70 serum fizyolojiktan olu an solüsyonda çözüldü.

DENEY DÜZEN

Çal, mam,zda toplam 80 adet di i Balb/c fare kullan,ld,. Her grupta 8 adet fare olmak üzere 10 grup olu turuldu. Tüm farelerin boyun arka bölgelerindeki tüyler deneylere

ekil 6). Ka ,nt, ilk 5 grupta serotonin (5-HT), ikinci 5 grupta nosiseptin ile olu turulmu tur.

Grup 1 kontrol grubu olup, bu gruptaki farelerin ense bölgesine ka ,nt, olu turan %0,5dik serotonin (250 µg/50 µl/fare) hamilton enjektörle s.k. yolla verilmi ve hemen ard,ndan 30 dakika boyunca farelerin arka ayaklar, ile ense bölgelerini ka ,malar, kameraya al,nm, ve sonras,nda da say,lm, t,r.

Grup 2-4ø farklı dozlarda nosiseptin reseptör antagonisti JTC-801 (1, 3, 10 mg/kg, i.p.) (ekil 7) verilmi ve enjeksiyonu takiben 30. dakikada serotonin (250 µg/50 µl/fare) Grup 1øde tarif edildi i ekilde uygulanm, (ekil 8), sonraki 30 dakika boyunca farelerin arka ayaklar, ile ense bölgesini ka ,malar, kameraya al,nm, ve sonras,nda da say,lm, t,r (ekil 9-10).

Grup 5ø intradermal olarak JTC-801 (100 nmol/50 µl/fare) uygulanarak ilac,n topikal etkisi de de erlendirilmi tir; JTC-801øden sonra 30. dakikada serotonin (250 µg/50 µl/fare) s.c. olarak 1. grupta tarif edildi i üzere verilmi ve 30 dakika boyunca ka ,nt, say,lar, saptanm, t,r.

Grup 6-10øa ilk 5 gruptan farklı olarak serotonin yerine nosiseptin (30 nmol/50 µl/fare) verilerek ka ,nt, olu turulmu tur. Gruplarda yap,lacak di er i lemler tamamen ilk 5 grubun ayn,s,d,r. Böylelikle iki farklı mekanizma ile olu turulmu ka ,nt, üzerine nosiseptin reseptör antagonisti ilac,m,z olan JTC-801ønin etkinli i belirlenmi tir.

Bu deney metodu ka ,nt, çal, malar,nda dünyada yayg,n olarak kullan,lmakta olup, hayvanlar için herhangi rahats,zl,k te kil etmemektedir. Çal, mam,zda standart d, , bir uygulama ya da muamele yap,lmam, t,r. Ayn, metot anabilim dal,m,zda daha önce yap,lm, ve yay,nlanmak üzere kabul edilmi di er baz, ara t,r,malarda da kullan,lm, t,r (87,88). Teknikteki farklılıklar, minimize etmek için, davran, deneyleri ayn, ara t,r,c, taraf,ndan gerçekleştirilmi tir.

Gruplar daha kolay anla ,lmas, için a a ,daki Tablo 2. de de gösterilmi tir.

Deney ve kontrol gruplar,	Hayvan adedi	Tekrar say,s,
1. 5-HT kontrol grubu	8	1
2. JTC-801 (1 mg/kg, i.p.) + 5-HT	8	1
3. JTC-801 (3 mg/kg, i.p.) + 5-HT	8	1
4. JTC-801 (10 mg/kg, i.p.) + 5-HT	8	1
5. JTC-801 (100 nmol, intradermal) + 5-HT	8	1
6. Nosisseptin kontrol grubu	8	1
7. JTC-801 (1 mg/kg, i.p.) + nosisseptin	8	1
8. JTC-801 (3 mg/kg, i.p.) + nosisseptin	8	1
9. JTC-801 (10 mg/kg, i.p.) + nosisseptin	8	1
10. JTC-801 (100 nmol, intradermal) + nosisseptin	8	1

statistiksel analiz

Benzer tasar,mda yap,lm, al, malardan elde edilen verilerden tahmin edilerek;

Nosisseptin gruplar,n,n ANOVA ile kar ,la t,rmalar, için;

Ortalamalar aras,nda saptanmas, planlanan en dk fark.....	30,00
Standart sapma.....	15,00
Grup say,s,.....	5
stenen Power.....	0,80
Alfa.....	0,05

De erlerine göre örnek büyüklü  8'dir.

A ile kar ,la t,r malar, için;

Ortalamalar aras,nda saptanmas, planlanan en dü ük fark.....	30,00
Standart sapma.....	15,000
Grup say,s,.....	5
stenen Power.....	0,80
Alfa.....	0,05

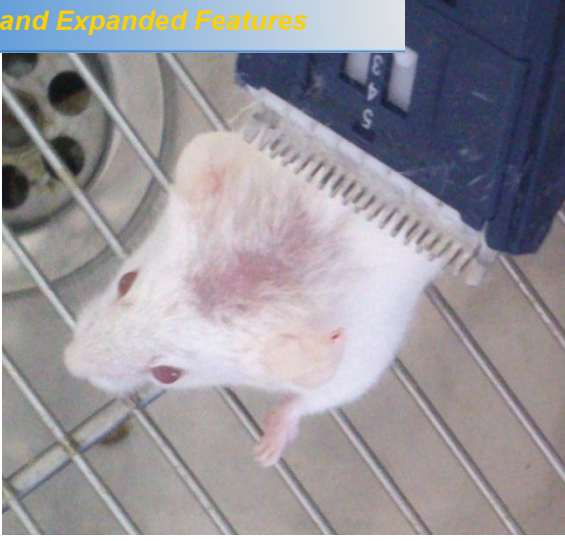
De erlerine göre örnek büyüklü ü 8dir.

Toplam 10 grupta toplam 80 hayvan kullan,lm, t,r.

(Kestirim SigmaStat for Windows Version 3.5 kullan,larak yap,lm, t,r)

Bu hesaplamaya dayanarak her grup 8 fare içerecek ekilde düzenlenmi tir.

Elde edilen yan,tlar bilgisayara aktar,larak, olu turulan ka ,nt, say,lar, üzerine ilaçlar,n etkinliklerinin belirlenmesi için varyans analizi (ANOVA) ve takiben Bonferroni testi ile istatistiksel de erlendirme yap,lm, t,r. $P < 0.05$ olan de erler istatistiksel olarak anlaml, olarak kabul edilmis tir.



ekil 6. Farelerin ense bölgesinin tra edilmesi



ekil 7. .p. injeksiyon



ekil 8. S.k. injeksiyon



ekil 9. Farelerin arka ayaklar, ile ense bölgelerini ka ,mas,



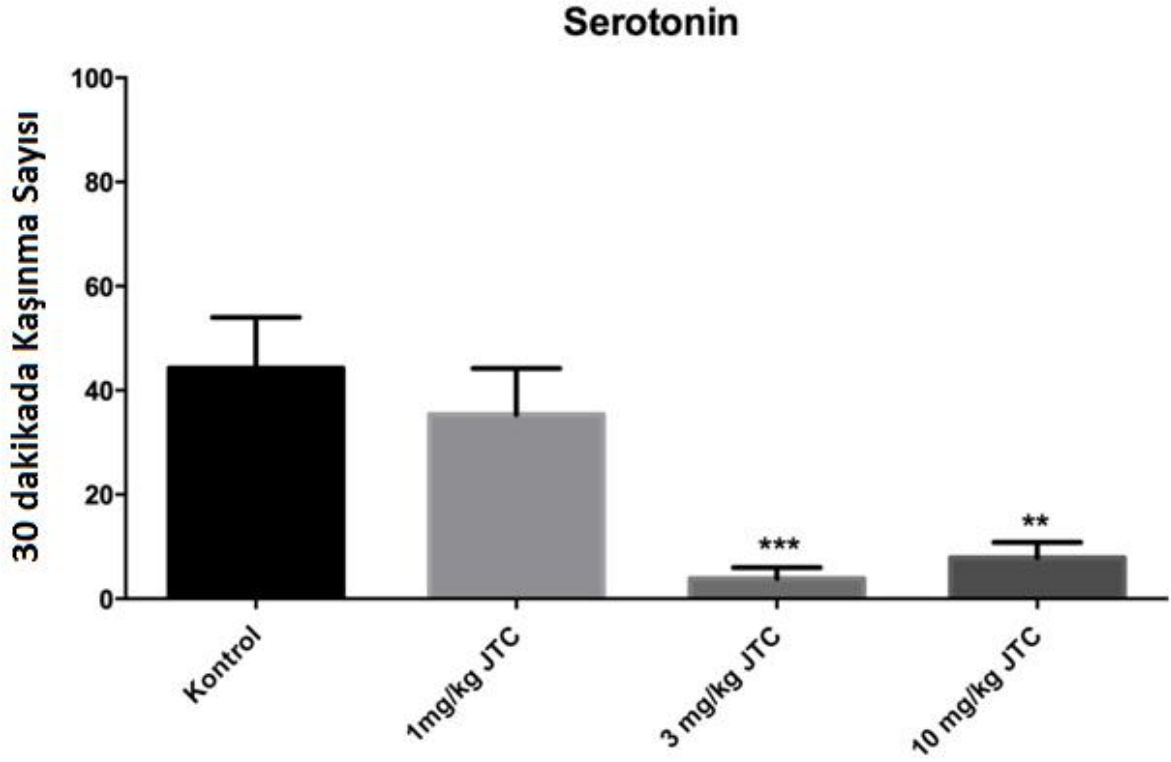
ekil 10. Kayıt düzene i

BULGULAR

Kontrol gruplarına çözücü, di er 8 gruptaki her fareye JTC-801'in farklı dozları uygulanmasından 30 dakika sonra pruritojen uygulaması yapıldı ve pruritojenin vurulmasından takip eden 30 dakika boyunca arka pençeleri ile enselerini kaşıdı, sayıldı, (Tablo 2). Deneyimizde kullanılan her farede yalnızca 1 defa kaşıntı oluşturuldu ve gözlemlendi. Elde edilen sonuçlara göre grup ortalamaları ve standart sapmalar hesaplandı. 5 di gruplar halinde 2 farklı pruritojen (serotonin, nosiseptin) uygulanan grupların kaşıntı sayıları, ortalamaları ve standart sapmaları, kullanılarak sütun grafikleri hazırlandı, (ekil 11-14).

11. JTC-801'in farklı dozları ile önlenmesi

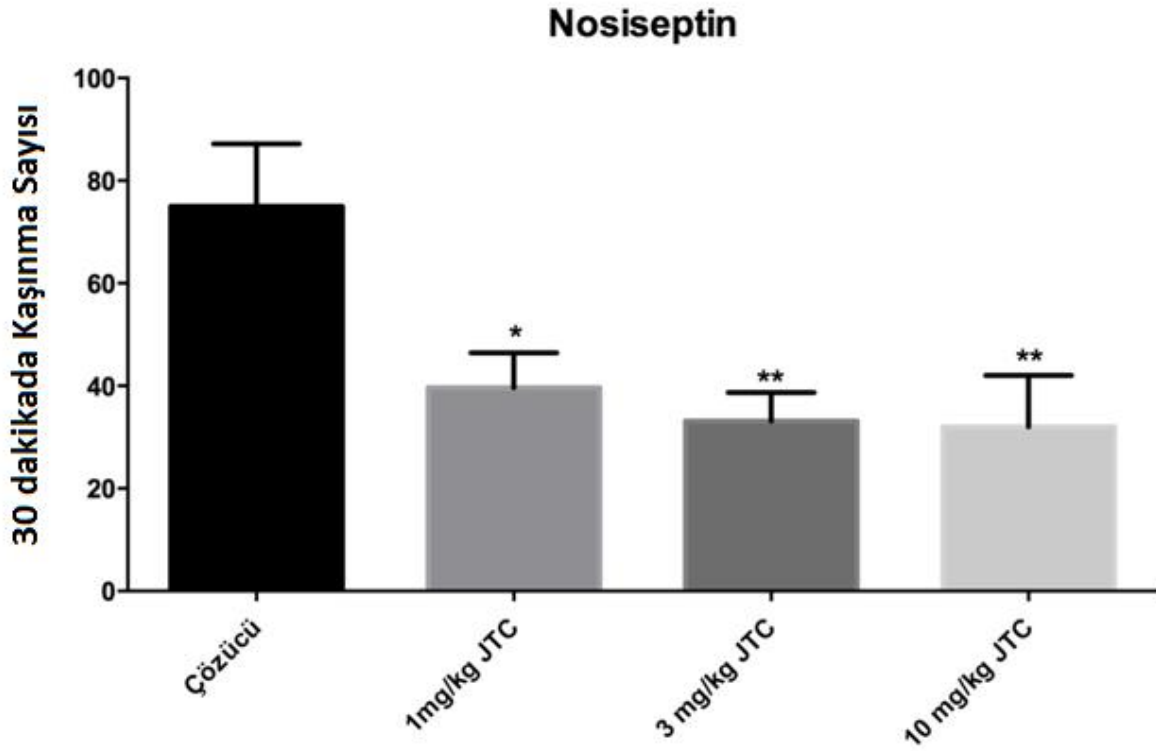
Farelerin ense bölgelerine s.k. %0.5'lik serotonin (250 µg/50 µl/fare) uygulaması, farelerin 30 dakika içinde 40'dan fazla kaşınma sayısına neden olmuştur (ekil 11). Nosisepin reseptör antagonisti JTC-801 yüksek dozlarında (3 mg/kg ve 10 mg/kg) bu kaşınmalar, istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltmıştır (sırasıyla, $p < 0.01$ ve $p < 0.005$) (ekil 11).



ekil 11. Nosisepin reseptör antagonisti JTC-801'in farelerde intraperitoneal verildiğinde serotonin ile oluşturulan kaşınma sayılarının üzerine etkisi (** $p < 0.01$, *** $p < 0.005$; her grup için $n=8$). (Dikey çubuklar ortalama ve standart hata göstermektedir.)

fa, t, n, n JTC-801'ın farklı dozlar, ile önlenmesi

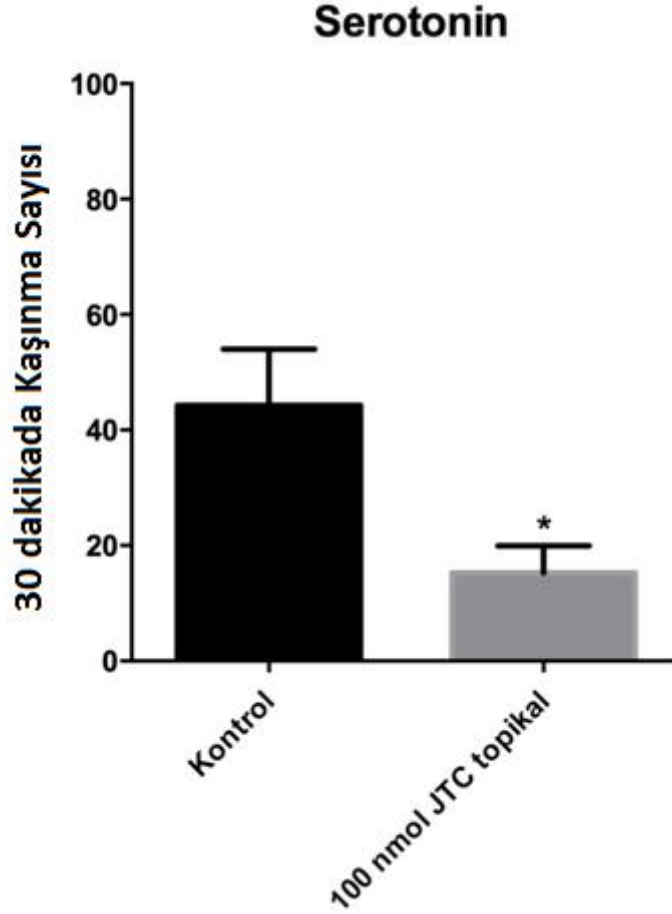
Farelerin ense bölgelerine s.k. %0.5'lik nosiseptin (30nmol/50µl/fare) uygulaması, farelerin 30 dakika içinde 80'e yakın sayı, da ka, nmas, na neden olmu tur. Nosiseptin reseptör antagonisti JTC-801'ın tüm dozlar, nda (1mg/kg, 3mg/kg ve 10mg/kg) bu ka, nt, lar, istatistiksel olarak anlamlı, ekilde azaltmı, t, r (s, ras, yla, $p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.01$) (ekil 12).



ekil 12. Nosiseptin reseptör antagonisti JTC-801'ın farelerde intraperitoneal verildi inde nosiseptin ile olu turulan ka, nt, say, lar, üzerine etkisi ($*p < 0.05$, $**p < 0.01$; her grup için $n=8$). (Dikey çubuklar ortalama, n standart hatas, n, göstermektedir.)

Serotonin ile olu turulan ka ,nt,ya intradermal JTC-801'ın etkisi

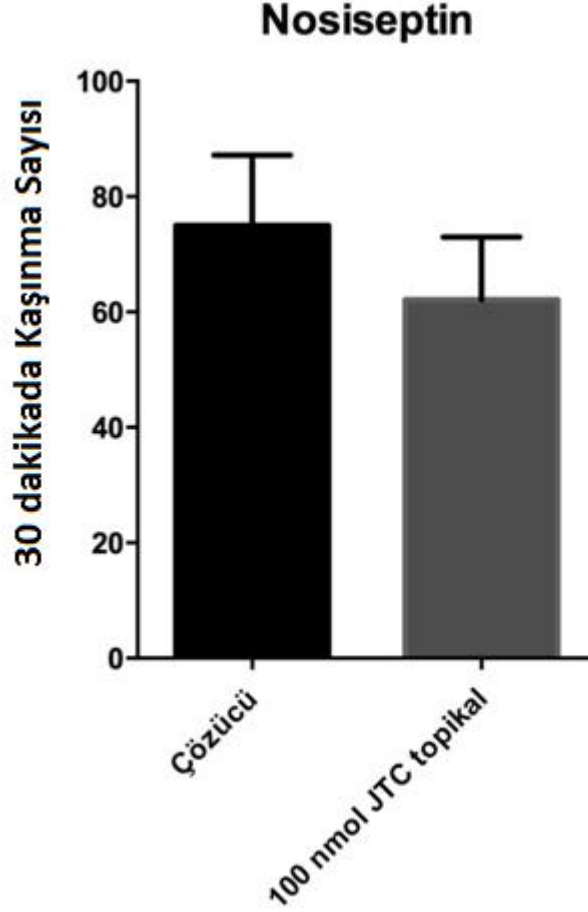
Serotonin ile olu turulan ka ,nt, intradermal JTC-801 (100nmol/50µl/fare) ile istatistiksel olarak anlamlı, azaltılmı, t,r (ekil 13).



ekil 13. Nosisseptin reseptör antagonisti JTC-801'ın farelerde intradermal verildi inde serotonin ile olu turulan ka ,nt, say,lar, üzerine etkisi (* $p < 0.05$; her grup için $n=8$). (Dikey çubuklar ortalama, standart hatası, göstermektedir.)

ka ,nt,ya intradermal JTC-801'ın etkisi

Nosiseptin ile olu turulan ka ,nt, intradermal JTC-801 (100nmol/50µl/fare) ile önlenememi tir (ekil 14).



ekil 14. Nosiseptin reseptör antagonisti JTC-801'ın farelerde intradermal verildi inde nosiseptin ile olu turulan ka ,nt, say,lar, üzerine etkisi (her grup için n=8). (Dikey çubuklar ortalamam, standart hatas,m, göstermektedir.)

TARTI MA

Ka ,nt,; bir pruritojene yan,t olarak, alerjik bir reaksiyon sonucu, mantar enfeksiyonlar,, ürtiker, egzema, atopik dermatit gibi bir cilt rahats,zl, , veya sistemik bir hastal,k nedeniyle mukozal yap,larda veya cilt yüzeyinde meydana gelebilir. Ba ta kronik ka ,nt, olmak üzere ka ,nt, rahats,zl,klar,; hastalarda, huzursuzluk, uykusuzluk ve anksiyeteye sebep olan a r, gibi ki iler in ya am kalitesini dü üren yan etkilere sahiptir.

Ka ,nt, olu um mekanizmas, henüz tam olarak ayd,nlat,lamam, t,r, fakat a r, ile oldukça benzer ekilde ciltten omurili e kadar uzanan duyuşal sinir lifleri ka ,nt, iletiminde oldukça önemlidir. Ka ,nt, sinyalleri periferden beyne do ru omurilik arka boynuz yoluyla primer duyuşal nöronlar ve spinotalamik yolak nöronlar, taraf,ndan ta ,n,r. Yap,lan çal, malarda ka ,nt, olu um mekanizmas,nda da a r, alg,s,nda aktive olan talamus, prefontal korteks, somatosensoriyel korteks (S1) ve anterior singulat korteks (ACC) gibi premotor alan ve serebellumun aktive oldu u görülmü tür (5). Ayr,ca, a r, iletiminde oldu u gibi inici yolaklar,n rol ald, , bu nedenle santral sinir sistemini hedef alan antipruritik ajan denemeleri üzerinde önemle durulmaktad,r (6). Ka ,nt,n,n periferik mekanizmas,nda çok say,da mediyatörün etkili olmas, da son çal, malar,n daha çok santral sinir sistemi üzerinde yo unla mas,n,n sebeplerinden biridir. Bu verilerden yola ç,karak yapm, oldu umuz ara t,r,mam,zda farelerde deneysel olarak serotonin ve nosiseptin ile olu turulan ka ,nt,y, NOP reseptör antagonisti olan JTC-801'ın sistemik etkisi ile önlemeyi amaçlad,k.

mediyatörlerden biri olan serotonin, deneysel ka ,nt, çal, malar,nda ka ,nt, olu turmak için oldukça yayg,n ekilde kullan,l,r. Hatta baz, fare çal, malar,nda serotoninin histaminden daha çok ka ,nt, meydana getirdi i gözlemlenmi tir. Bu çal, malarda ayr,ca, bizim de kullanm, oldu umuz Balb/c farelerde histaminin yeterli derecede ka ,nt, olu turmad, , belirtilmektedir (22,29,89,90). ntradermal olarak farelere verilen 14.16141 nmol/50 ml (0.2862.8 mM) serotoninin ayn, dozlarda insanlarda da ka ,nt,ya neden oldu u gösterilmi tir (27). Serotonin-reuptake inhibitörü milnasipran kullan,larak yap,lan ka ,nt, çal, mas,nda serotonin (100nmol) ile olu turulan ka ,nt,n,n i.t. milnasipran (0.1-10µl) ile önemli derecede azalt,ld, , görülmü tür (57). Serotoninin ka ,nt,dan sorumlu oldu u, serotonerjik reseptörlerin keratinositlerde, melanositlerde ve dermal fibroblastlarda bulundu u baz, di er çal, malar ile desteklenmi tir. Örne in, ka ,nt, olu umunda önemi oldu undan daha öncede bahsetti imiz mast hücrelerinde, melanosit gibi hücrelerde 5-HT_{1A} reseptörlerinin bulundu u, ekzema, ve alerjik dermatitli hastalar,n lenfositlerinde, NK hücrelerinde ve langerhans hücrelerinde 5-HT_{2A} reseptörlerinin bulundu u, 5HT₃ reseptörlerinin serbest sinir uçlar,nda bulundu u yap,lan çal, malar ile görülmü tür (58-60). Anabilim dal,m,zda daha önce yap,lan di er çal, malarda da oldu u gibi biz de çal, mam,zda ka ,nt, olu turmak için serotonin kulland,k ve benzer sonuçlar elde ettik (87,88).

NOP reseptör mekanizmas, üzerine çok say,da çal, ma olmas,na ra men nosisepsiyon üzerine olan etkileri son derece karma ,kt,r ve uygulama yeri dahil birçok farklı etkene ba l, olarak da etkisi de i ebilir. Örne in; NOP reseptör agonisti olan Ro64-6198 ve N/OFQ i.t ve i.pl. enjeksiyonlar, ile dokusal ve termal allodiniyi hafifletirken ayn, dozlarda s.k. uygulaman,n etkisiz kald, ,, i.c.v. olarak verilen nosiseptin hiperaljezi olu umuna yol açarken intratekal olarak verildi inde ise anti-allodinik ve anti hiperaljezik etkinlik gösterdi i görülmü tür (74,75). Yak,n zamanda yap,lm, bir çal, mada nosiseptinin parasetamolün antinosiseptif etkisini önledi i gösterilmi tir (91). Anabilim dal,m,zda yap,lan, ancak bu çal, maya z,t bulgular elde etti imiz bir çal, mada ise s,k kullan,lan ba ka bir a r,kesici olan dipironun antinosiseptif etkisinin nosiseptin reseptör antagonisti olan JTC-801 ile ortadan kalkt, ,n, gösterdik (yay,nlanmam, gözlem). Görüldü ü gibi bir çal, mada nosiseptin bir a r, kesicinin etkisini ortadan kald,r,rken di er bir çal, mada nosiseptin reseptör antagonisti benzer etki olu turabilmektedir. Bu bulgular nosiseptinin etkilerinin tamamen z,t yönde ortaya ç,kabilece inin göstergesidir. N/OFQ'nun nosisepsiyon üzerine etkilerinin de i ken olmas,

l, a r, kesicilerin antinosiseptif etkileri üzerine farklı, ekilde arac,l,k etmesi de beklenen bir sonuçtur. Yak,n zamanda, N/OFQ ve NOP reseptörlerine ili kin bu karma ,k bulgulara uygun olarak, NOP reseptörlerinin hem agonistlerinin hemde antagonistlerinin kronik a r, tedavisinde etkili olabilece i sonucuna var,lm, t,r (92). Genel olarak kabul edilen görü nosiseptinin supraspinal olarak uyguland, ,nda hiperaljezi yapt, , spinal, sistemik ve hatta topikal olarak uyguland, ,nda ise analjezik etki gösterdi i eklindedir (77,86,93).

N/OFQ ve NOP sisteminin a r, iletimi üzerine etkileri do rultusunda, a r, iletimi ile olu umlar,nda rol oynayan mediyatörler, bilgiyi santral sinir sistemine ta ,yan duyuşal sinirler, spinal ve supraspinal düzeydeki aktivite, inici inhibitör yollar, n rolü gibi pek çok benzerlikleri oldu u görülen ka ,nt, iletiminde de etkili olabilece i dü ünülmü tür. Ka ,nt, üzerine N/OFQ-NOP sisteminin etkileri ile ilgili çal, malar, n oldukça yetersiz olmas, nedeniyle henüz yeterli bir bilgi bulunmamaktad, r. NOP reseptörleri sadece santral sinir sisteminde de il, ba ta duyuşal sinir uçlar, olmak üzere, periferde de bulunmaktad, r (94-95). Nosisepsiyon üzerine periferik nosiseptinin etkisi tart, mal, d, r, intradermal nosiseptin uygulamas, arka kök ganglionlar, nda uyar, c, olarak alg, land, , veya lokal periferik antinosiseptif etkiye sahip oldu u dü ününcesi vard, r (76-78). N/OFQ ve NOP reseptör antagonistlerinin supraspinal, spinal ve sistemik uygulamalarda elde edilen z, t bulgular, benzer olarak periferik (lokal) uygulamalar, nda da görülebilmektedir. Örne in, periferik N/OFQ uygulamas, genel olarak NOP reseptörleri arac, l, ,yla antinosiseptif bir etkinlik ortaya ç, karmaktad, r (78,96-98). Z, t olarak, NOP reseptör antagonizmas, n, n inflamasyonun neden oldu u nosiseptif etkinli i azaltt, , gösterilmi tir (99). Bu ara t, r, malar, n tamam, nosisepsiyon üzerinedir, ancak ka ,nt, ile aralar, nda görülen daha önce detayl, olarak anlatm, oldu umuz benzerlikler nedeniyle periferik uygulama ile ayn, karma ,k etkilerin ka ,nt, da da ortaya ç, kabilece i dü ününcesindeyiz. P maddesi ile artan ka ,nt, , t, r, malama gibi davran, sal yan, tlar nosiseptinin dü ük dozu ile (3 amol-3 fmol) artt, r, lm, t, r, buna kar, n yüksek dozlarda ise tam tersine antinosiseptif etkinlik ortaya ç, kmaktad, r. Bu sonuçlar nosiseptinin nosisepsiyon üzerine etkisinin doza ba l, olarak de i ebilece ini göstermektedir (79). Bu konuda yap, lan çal, malardan belkide en önemlisi intradermal nosiseptin ile farelerde lökotrien B₄ arac, l, , ile ka ,nt, meydana getiren ara t, r, mad, r (37). Andoh ve ark. n, n çal, mas, nda oldu u gibi biz de çal, mam, zda nosiseptin (30 nmol) uygulamas, ile serotoninenden daha iddetli ka ,nt, meydana getirdik. Nosiseptin ile kontrol grubumuzda

75, serotonin ile uygulama yap,lan kontrol grubumuzda ortalama 40 ka ,nma oldu unu gözledik.

NOP reseptör antagonisti olan JTC-801 santral sinir sistemine etkisini kan beyin bariyerini geçerek gösterir ve t,pk, nosiseptinde oldu u gibi etkileri uygulama yerine ve ekline göre de i ebilir. Akut ve kronik a r,da sistemik uygulama sonras, genellikle antinosiseptif etkinlik ortaya ç,kartt, , yap,lan çal, malarda gösterilmi tir. JTC-801'ın i.v. olarak 0.01mg/kg ve üzerinde verildi inde veya oral olarak 1mg/kg ve üzerinde verildi inde farelerde nosiseptin ile artan allodiniyi engelleyebildi i Yamada ve ark. (84) taraf,ndan gösterilmi tir. Böylece JTC-801 in nöropatik a r,da periferik düzeyde nosiseptif sinyalleri önleyebildi ini söyleyebiliriz (80,84,86). Ayr,ca JTC-801'ın insan ORL1 reseptörlerine s,çanlardan neredeyse 5 kat daha fazla seçici oldu u ve bu nedenle tedavide faydal, olabilece i Yamamoto ve ark. (100) taraf,ndan gösterilmi tir. Biz çal, mam,zda sistemik JTC-801 uygulamas, ile serotonin ve nosiseptin ile olu turdu umuz ka ,nt,y, önledi ini gösterdik. Bununla birlikte, N/OFQ6NOP reseptör sisteminin nosisepsiyon üzerine etkinli inin çok de i ken olmas, nedeniyle, NOP reseptörlerinin ka ,nt,y, önleyici bu etkilerinin yap,lacak yeni ara t,rmalarla desteklenmesi gereklidir.

Çal, mam,z,n mekanizmalar,n arac,l,k etti i ka ,nt, üzerine de etkinlik gösterdi. JTC-801 ile intraperitoneal olarak NOP reseptörlerinin bloke edilmesi hem serotonin ile hem de nosiseptin ile olu turulan ka ,nt,lar, önledi. Serotonin ile olu turulan ka ,nt,lar, daha çok yüksek dozlar,yla azalt,rken, bu önleyici etki nosiseptin ile olu turulan ka ,nt,lar üzerine tüm dozlar,nda vard,, ancak serotoninde oldu u kadar güçlü de ildi. Bu durum NOP reseptörlerinin farklı derecelerde de olsa hem serotonin hem de nosiseptin ile olu turulan ka ,nt,lara arac,l,k etti ini göstermektedir. ntradermal uygulamada ise farklı bulgulara ula t,k; JTC-801 nosiseptin ile olu turulan ka ,nt, üzerine etkinlik göstermezken, serotonin ile olu turulanlar, belirgin derecede azaltt,. Nosiseptin ile olan ka ,nt,lar, etkilememesinin JTC-801 ile nosiseptin aras,nda farmasötik bir etkile ime ba l, olabilece i dü üncesindeyiz. Sonuçlar,m,z, NOP reseptörlerini sistemik ve topikal olarak bloke etmenin, a r,ya benzer ekilde ka ,nt, üzerine de etkili olabilece ini göstermektedir.

Özellikle a r, çal, malar,nda üzerinde durulan eksojen nosiseptinlerin pronosiseptif veya antinosiseptif etkileri hala net olmamakla birlikte nosiseptin mekanizmas,n,n rolü oldu u dü ünülen birçok rahats,zl,kta, insanlarda klinik çal, malar,n,n yap,lmam, olmas,



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

ileri henüz klinikte kullanılmamakta fakat üzerinde çalınmaktadır. Araştırmamız bildiğimiz kadarıyla, NOP reseptör antagonistlerinin kaınıtı, azaltılabileceğini gösteren, alanında yapılmış ilk çalınmadır. Bu alanda yapılan çalınmalar henüz yeterli olmamakla birlikte nosiseptin ve NOP reseptörleri üzerine çalınmalar ile aınıtı, gibi kaınıtı, tedavisine de önemli katkıları sağlayabilir. NOP reseptör antagonistlerinin gelecekte hem akut hem de kronik pruritus tedavisinde kullanılabilecek, ümit veren ilaçlar arasında olduğunu düşünmüştüzdür.

SONUÇLAR

NOP reseptör mekanizması, etkilerinin birçok etkene bağlı olarak de i t i i bilinmesine rağmen, ortak kan, nosiseptinin supraspinal olarak uygulandı, ,nda hiperaljezi yaptı, , spinal, sistemik veya topikal olarak uygulandı, ,nda ise analjezik etki gösterdi i eklindedir. intradermal olarak verilen nosiseptinin lökotrien-B₄ aracılı, , ile ka ,nt, meydana getirdi i ve NOP antagonisti oldu u bilinen JTC-801'ın sistemik uygulaması, antinosiseptif etki yaptı, , bilinmektedir. Bu nedenle çal, mam, zda nosiseptin ve serotonin ile olu turdu umuz ka ,nt, y, JTC-801'ın sistemik uygulaması, ile önlemeyi amaçladık.

Pruritojen olarak ilk 5 grubunda 5-HT, son 5 grubunda N/OFG kullandı, ,m, z toplamda 10 gruptan olu an çal, mam, zda nosiseptin ve serotonin enjeksiyonundan 30 dakika önce JTC-801 verilerek her iki pruritojenin de ka ,nt, meydana getirmesi önledi.

Elde edilen sonuçlara göre, intraperitoneal olarak verilen JTC-801 nosisepsiyon üzerine oldu u gibi, ka ,nt, üzerine antagonist etki olu turdu ve her iki pruritojen ile olu turulan ka ,nt, y, da önledi. Nosiseptin ile olu turulan ka ,nt, da JTC-801 tüm dozlar, ile önleyici etki gösterirken, serotonin ile olu turulan ka ,nt, y, önledi i kadar etkili olamadı. intradermal JTC-801 uygulaması, ise nosiseptin ile olu turulan ka ,nt, üzerine etki gösterememi fakat serotonin ile olu turulan ka ,nt, y, önemli derecede azalttı, t.r. Bu sonucun N/OFG'ın antagonisti ile farmasötik bir etkileşime girmesinden kaynaklandı, , dü üncesindeyiz. Sonuçlar, m, z, NOP reseptörlerini sistemik ve topikal olarak bloke etmenin, a r, ya benzer şekilde ka ,nt, üzerine de etkili olabileceğini göstermektedir.

ÖZET

A r, ve ka ,nt, birçok benzerlikleri olan, huzursuzluk veren iki ayr, duyudur. Antipruritik ilaçlar,n geli tirilmesinde terapötik bir hedef olarak periferik sisteme ek olarak santral sinir sistemi amaçlan,r. En son ke fedilen opioid peptid olan nosiseptin/orfanin FQ, ve onun reseptörlerinin a r, iletimindeki rolü tart, mal,d,r. Nosiseptin supraspinal olarak verildi inde pronosiseptif etki fakat spinal olarak verildi inde antinosiseptif etki ba lat,r. Çal, mam,zda deneysel olarak olu turulan ka ,nt,da nosiseptin/orfanin FQ'nun rolünü inceledik. Balb/c farelerde intradermal serotonin (50 µg/50 µl/fare) ve nosiseptin (30 nmol/50 µl/fare) enjeksiyonu ile ka ,nt, meydana getirildi. Hem serotonin hem de nosiseptin ile olu turulan ka ,nt, nosiseptin reseptör antagonisti olan JTC-801 (1, 3, 10 mg/kg, i.p.) ile önlendi. JTC-801 (100 nmol) intradermal olarak verildi inde ise serotonin ile olu turulan ka ,nt,lar, azaltt,, fakat nosiseptin ile olu turulan ka ,nt,lar üzerine etkili olmad,. Çal, mam,z,n sonuçlar, hem sistemik hem de lokal olarak nosiseptin reseptörlerinin antagonize edilmesinin antipruritik ilaçlar,n geli mesi için yeni bir hedef olabilece ini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Nosiseptin; NOP reseptörleri; JTC-801; Ka ,nt,

EFFECTS OF NOCICEPTIN RECEPTOR ANTAGONISM ON EXPERIMENTALLY-INDUCED SCRATCHING BEHAVIOR IN MICE

SUMMARY

Itch and pain are two distressing sensations sharing a lot in common. In addition to periphery, central nervous system is proposed as a therapeutic target for the development of antipruritic drugs. The contribution of the most recently discovered opioid peptide, nociceptin/orphanin FQ, and its receptor in pain transmission is controversial. It seems to be pronociceptive when given supraspinally, but elicit antinociceptive action when injected spinally. Here, we examined whether nociceptin/orphanin FQ system plays role in experimentally-induced pruritus. Scratching behavior was produced by intradermal administration of serotonin (50 μ g/50 μ l/mouse) or nociceptin (30 nmol/50 μ l/mouse) to Balb/c mice. JTC-801 (1, 3, 10 mg/kg, i.p.), a nociceptin receptor antagonist, attenuated both serotonin- and nociceptin-induced scratches. When given intradermally, JTC-801 (100 nmol) reduced serotonin-induced but not nociceptin-induced scratches. We propose that antagonizing nociceptin receptors either systemically or locally may be a novel target for the development of antipruritic agents.

Keywords: Nociceptin; NOP receptors; JTC-801; Pruritus

KAYNAKLAR

1. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJ Med* 2003;96:7-26.
2. Potenziari C., Undem B.J. Basic mechanisms of itch. *Clin & Exp Allergy* 2012;42:8-19.
3. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet* 2003;361:690-4.
4. Altunay K, Kö lü A. Psikojenik pruritus. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2008;2:116-20.
5. Drzezga A, Darsow U, Treede RD. Central activation by histamine-induced itch: Analogies to pain processing: a correlational analysis of O-15 H₂O positron emission tomography studies. *Pain* 2001;92(1-2):295-305.
6. Gotoh Y, Omori Y, Andoh T, Kuraishi Y. Tonic inhibition of allergic itch signaling by the descending noradrenergic system in mice. *J Pharmacol Sci* 2011;115:417-20.
7. Ross ES. Pain and itch: insights into the neural circuits of aversive somatosensation in health and disease. *Curr opin in neurobiol* 2011;21:880-7.
8. Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci* 2001;4:72-7.
9. Ikoma A, Cevikbas F, Kempkes C, Steinhoff M. Anatomy and Neurophysiology of Pruritus. *Nih Public Access* 2011;30(2):64-70.
10. Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature* 2007;448:700-3.
11. Mochizuki H, Tashiro M, Kano M. Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography. *Pain* 2003;105:339-46.

er Juckempfindung. Arch Neerl Physiol 1922;7:142-5.

13. Urashima R, Mihara M. Cutaneous nerves in topic dermatitis - a histological, immunohistochemical and electron microscopic study. *Virchows Arch* 1998;432:3636-70.
14. Shmelz M. Itch and pain. *Dermatol Ther* 2005;18:304-7
15. McRae CA, Prince MI, Hudson M, Day CP, James OF, Jones DE. Pain as a complication of use of opiate antagonists for symptom control in cholestasis. *Gastroenterology* 2003;125:59166.
16. Torebjörk HE, Schmelz M, Handwerker HO. Functional properties of human cutaneous nociceptors and their role in pain and hyperalgesia. In: Cervero F, Belmonte C (Eds.) *Neurobiology of nociceptors*. London UK: Oxford University Press 1996;349-69.
17. Heyer G, Ulmer FJ, Schmitz J, Handwerker HO. Histamine-induced itch and allodynia (itchy skin) in atopic eczema patients and controls. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995;75:348652.
18. Simone DA, Alreja M, LaMotte RH. Psychophysical studies of the itch sensation and itchy skin (öallodynia) produced by intracutaneous injection of histamine. *Somatosens Mot Res* 1991;8:27169.
19. Birklein F, Claus D, Riedl B, Neundorfer B, Handwerker HO. Effects of cutaneous histamine application in patients with sympathetic reflex dystrophy. *Muscle Nerve* 1997;20:1389695.
20. Baron R, Schwarz K, Kleinert A, Schattschneider J, Wasner G. Histamine-induced itch converts into pain in neuropathic hyperalgesia. *Neuroreport* 2001;12:347568.
21. Nakagawa H, H,ura A. Four possible itching pathways related to the TRPV1 channel, histamine, PAR-2 and serotonin. *Malays J Med Sci* 2013;20(4):5-12.
22. Kuraishi Y, Nagasawa T, Hayashi K, Satoh M, Scratching behavior induced by pruritogenic but not algesciogenic agents in mice. *Eur J Pharmacol* 1995;275(3):229-33.
23. Davies MG, Graves MW. Sensory responses of human skin to synthetic histamine analogues and histamine. *Br J Clin Pharmacol* 1980;9(5):461-5.
24. Shim WS, Tak MH, Lee MH, Kim M, Kim M, Koo JY, et al. TRPV1 mediates histamine-induced itching via the activation of phospholipase A₂ and 12-lipoxygenase. *J Neurosci* 2007;27(9):2331-7.
25. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997;389:816-24.
26. Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 1998;21:531-43.

- pruritus in polycythemia vera: treatment with aspirin and possibility of platelet involvement. *Acta Derm Venereol* 1979;59(6):505-612.
28. Hosogi M, Schmelz M, Miyachi Y, Ikoma A. Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis: a switch from pain to itch. *Pain* 2006;126:16-23.
 29. Yamaguchi T, Nagasawa T, Satoh M, Kuraishi Y. Itch-associated response induced by intradermal serotonin through 5HT₂ receptors in mice. *Neurosci Res* 1999;35:77-83.
 30. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain* 1988;33:149-60.
 31. Mikuni I, Hirai H, Toyama Y, Takahata O, Iwasaki H. Efficacy of intrathecal morphine with epidural ropivacaine infusion for postcesarean analgesia. *J Clin Anesth* 2010;22:268-73.
 32. Rosow CE, Moss J, Philbin DM, Savarese JJ. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1982;56:93-6.
 33. Vogelsang M, Heyer G, Hornstein OP. Acetylcholine induces different cutaneous sensations in atopic and nonatopic subjects. *Acta Derm Venereol*. 1995;75:434-6.
 34. Hagermark O, Hokfelt T, Pernow B. Flare and itch induced by substance P in human skin. *J Invest Dermatol* 1978;71:233-5.
 35. Lawrence ID, Warner JA, Cohan VL, Hubbard Wc, Kagey-Sobotka A, Linchtenstein LM. Purification and characterization of human skin mast cells. Evidence for human mast cell heterogeneity. *J Immunol* 1987;139:3062-9.
 36. Camp RD, Coutts AA, Greaves MW, Kay AB, Walport MJ. Responses of human skin to intradermal injection of leukotriens C4, D4 and B4. *Br J Pharmacol* 1983;80:497-502.
 37. Andoh T, Yageta Y, Takeshima H, Kuraishi Y. Intradermal nociceptin elicits itch-associated responses through leukotriene B4 in mice. *J Invest Dermatol* 2004;123:196-201.
 38. Barry GD, Le GT, Fairlie DP. Agonists and antagonists of protease activated receptors (PARs). *Curr Med Chem* 2006;13:243-65.
 39. Ossovskaya VS, Bunnett NW. Proteaseactivated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev* 2004;84:579-621.
 40. Dale C, Vergnolle N. Protease signaling to G protein-coupled receptors: implications for inflammation and pain. *J Recept Signal Transduct Res*. 2008;28(1-2):29-37.
 41. Kasutani K, Fujii E, Ohyama S, Adachi H, Hasegawa M, Kitamura H, et al. Anti IL-31 receptor antibody is shown in a murine model to be a potential therapeutic option for treating itch and dermatitis. *Br J of Pharmacol* DOI: 10.1111/bph.12823.
 42. Hashimoto T, Ohata H, Momose K. Itch-scratch responses induced by lysophosphatidic acid in mice. *Pharmacology* 2004;72(1):51-6.

- Machleidt C, Hübel E, Kuhlmann U. Uremic pruritus in patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) The role of plasma histamine and skin mast cells. *Clin Nephrol* 1990;34(3):136-41.
44. Imamachi N, Park GO, Lee H, Anderson DJ, Simon MI, Basbaum AI, et al. TRPV1-expressing primary afferents generate behavioral responses to pruritogens via multiple mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(27):1133065.
 45. Türsen Ü, Türsen B. Dermatolojide yerel kapsaisin. *Dermatoz*. 2012;3(4):153-9.
 46. Hiura A, Ishizuka H, Ohta M. Different participations of capsaicin-sensitive nociceptive C fibers and mast cells in plasma extravasation and itching. *J Med Sci Toho Japan* 1995;42(4):307620.
 47. Akimoto Y, Oikawa D, Tsuyama S, Furuse M. Itch-specific C fibers were not destroyed by neonatal capsaicin treatment in rats. *J Anim Vet Adv* 2008;7(7):78063.
 48. Thomas DA, Dubner R, Ruda MA. Neonatal capsaicin treatment in rats results in scratching behavior with skin damage: Potential model of non-painful dysesthesia. *Neurosci Lett*. 1994;171(162):10164.
 49. Hiura A. Neuroanatomical effects of capsaicin on the primary afferent neurons. *Arch Histol Cytol* 2000;63(3):1996215.
 50. Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS, et al. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway pruritus in human skin. *J Neurosci* 2003;23(15):6176680.
 51. Papoiu AD, Tey HL, Coghill RC, Wang H, Yosipovitch G. Cowhage-induced itch as an experimental model for pruritus. A comparative study with histamine- induced itch. *PLoS ONE* 2013;6(3):e17786.
 52. Jinks SL, Carstens E. Responses of superficial dorsal horn neurons to intradermal serotonin and other irritants: Comparison with scratching behavior. *J Neurophysiol* 2001;87(3):128069.
 53. Peroutka SJ. 5-Hydroxytryptamine receptors in vertebrates and invertebrates: Why are there so many? *Neurochem Int* 1994;25:53366.
 54. Hoyer D, Hannon J. P, Martin G. R. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;71:533654.
 55. Saxena P. R. Serotonin receptors: Subtypes, functional response and therapeutic relevance. *Pharmacol Ther* 1995;66:339668.
 56. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301(5631):38669.
 57. Andoh T, Gotoh Y, Kuraishi Y. Milnacipran inhibits itch-related responses in mice through the enhancement of noradrenergic transmission in the spinal cord. *J Pharmacol Sci*.2013;123:199-202.

- Tobin DJ. The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun. *FASEB J* 2005;19:176-94.
59. El-Nour H, Lundeberg L, Abdel-Magid N, Lonne-Rahm SB, Azmitia EC, Nordlind K. Serotonergic mechanisms in human allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:390-6.
 60. Weisshaar E, Ziethen B, Gollnick H. Can a serotonin type 3 (5-HT₃) receptor antagonist reduce experimentally-induced itch? *Inflamm Res* 1997;46:412-6.
 61. www.ctf.edu.tr/farma/deniz_serotonin_reseptorleri.pdf Erişim tarihi: 17/09/2014
 62. Denbow DM. Body temperature and food intake of turkeys following ICV injections of serotonin. *Nutr Behav* 1984;1:301-64.
 63. Nicholson JR, Akil H, Watson SJ. Orphanin FQ-induced hyperphagia is mediated by corticosterone and central glucocorticoid receptors. *Neuroscience* 2002;115(2):637-43.
 64. Calogero AE, Bernardini R, Margioris AN, Bagdy G, Gallucci WT, Munson PJ, et al. Effects of serotonergic agonists and antagonists on corticotropin-releasing hormone secretion by explanted rat hypothalamus. *Peptides* 1989;10(1):189-200.
 65. Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvinerie P, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature* 1995;377:532-65.
 66. Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, Ardati A, Henningsen RA, Bunzow JR, et al. Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioid-like G protein-coupled receptor. *Science* 1995;270:792-64.
 67. Darland T, Heinricher MM, Grandy DK. Orphanin FQ/nociceptin: a role in pain and analgesia, but so much more. *Trends Neurosci* 1998;21:215-21.
 68. Ma F, Xie H, Dong ZQ, Wang YQ, Wu GC. Expression of ORL1 mRNA in some brain nuclei in neuropathic pain rats. *Brain Res* 2005;1043:214-7.
 69. Sestili I, Borioni A, Mustazza C, Rodomonte A, Turchetto L, Sbraccia M, et al. A new synthetic approach of N-(4-amino-2-methylquinolin-6-yl)-2-(4-ethylphenoxy)methyl benzamide (JTC-801) and its analogues and their pharmacological evaluation as nociceptin receptor (NOP) antagonists. *Eur J of Med Chem* 2004;39:1047-57.
 70. Zaveri NT. The Nociceptin/Orphanin FQ Receptor (NOP) as a target for drug abuse medications. *Curr Top Med Chem* 2011;11(9):1151-66.
 71. Varty GB, Hyde LA, Hodgson RA, Lu SX, McCool MF, Kazdoba TM, et al. Characterization of the nociceptin receptor (ORL-1) agonist, Ro64-6198, in tests of anxiety across multiple species. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;182:132-43.
 72. Varty GB, Lu SX, Morgan CA, Cohen-Williams ME, Hodgson RA, Smith-Torhan A, et al. The anxiolytic-like effects of the novel, orally active nociceptin opioid receptor

- yl)methyl]-3-phenyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (SCH 221510). *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;326:672-682.
73. Khroyan TV, Polgar WE, Orduna J, Jiang F, Olsen C, Toll L, et al. Activity of new NOP receptor ligands in a rat peripheral mononeuropathy model: potentiation of morphine anti-allodynic activity by NOP receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 2009;610:49-54.
 74. Obara I, Przewlocki R, Przewlocki B. Spinal and local peripheral antiallodynic activity of Ro64-6198 in neuropathic pain in the rat. *Pain* 2005;116:17-25.
 75. Mogil JS, Grisel JE, Reinscheid RK, Civelli O, Belknap JK, Grandy DK. Orphanin FQ is a functional anti-opioid peptide. *Neuroscience* 1996;75:333-7.
 76. Carpenter KJ, Vithlani M, Dickenson AH. Unaltered peripheral excitatory actions of nociceptin contrast with enhanced spinal inhibitory effects after carrageenan inflammation: an electrophysiological study in the rat. *Pain* 2000;85:433-41.
 77. Heinricher MM. Nociceptin/orphanin FQ: pain, stress and neural circuits. *Life Sci* 2005;77:3127-32.
 78. Kolesnikov YA, Pasternak GW. Peripheral orphanin FQ/nociceptin analgesia in the mouse. *Life Sci* 1999;64:2021-28.
 79. Inoue M, Shimohira I, Yoshida A, Zimmer A, Takeshima H, Sakurada T. Dose-related opposite modulation by nociceptin/orphanin FQ of substance P nociception in the nociceptors and spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;291:308-613.
 80. Gunduz O, Karadag HC, Ulugol A. Synergistic anti-allodynic effects of nociceptin/orphanin FQ and cannabinoid systems in neuropathic mice. *Pharmacol Biochem and Behav* 2011;99:540-4.
 81. DG. Lambert. The nociceptin/orphanin FQ receptor: a target with broad therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:694-710.
 82. Shinkai H, Ito T, Iida T, Kitao Y, Yamada H, Uchida I. 4-Aminoquinolines: novel nociceptin antagonists with analgesic activity. *J Med Chem* 2000;43: 4667-677.
 83. Delaney G, Dawe KL, Hogan R, Hunjan T, Roper J, et al. Role of nociceptin/orphanin FQ and NOP receptors in the response to acute and repeated restraint stress in rats. *J Neuroendocrinol* 2012;24:1527-641.
 84. Yamada H, Nakamoto H, Suzuki Y, Ito T, Aisaka K. Pharmacological profiles of a novel opioid receptor-like1 (ORL₁) receptor antagonist, JTC-801. *Br J Pharmacol* 2002;135:323-632.
 85. Rawls S, Schroeder J.A, Ding Z, Rodriguez T, Zaveri N. NOP receptor antagonist, JTC-801, blocks cannabinoid-evoked hypothermia in rats. *Neuropeptides* 2007;41:239-47.

- keda K, Orii R, Hanaoka K. Anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects of nociceptin receptor antagonist, JTC-801, in rats after spinal nerve injury and inflammation. *Eur J Pharmacol* 2005;510:223-68.
87. Tosun NC, Gunduz O, Ulugol A. Attenuation of serotonin-induced itch responses by inhibition of endocannabinoid degradative enzymes, fatty acid amide hydrolase and monoacylglycerol lipase. *J Neural Transm* DOI 10.1007/s00702-014-1251-x.
 88. Saglam G, Gunduz O, Ulugol A. The role of endocannabinoid system in the antipruritic effect of systemic paracetamol. *Acta Neurol Belg* DOI 10.1007/s13760-013-0272-9.
 89. Inagaki N, Nagao M, Nakamura N, Kawasaki H, Igeta K, Musoh K, et al. Evaluation of anti-scratch properties of oxatamide and epinastine in mice. *Eur J Pharmacol* 2000a;400:73-9.
 90. Inagaki N, Nagao M, Igeta K, Kawasaki H, Kim J.F, Nagai H. Scratching behavior in various strains of mice. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001;14:87-96.
 91. Sandrini M, Vitale G, Pini LA, Lopetuso G, Romualdi P, Candeletti S. Nociceptin/orphanin FQ prevents the antinociceptive action of paracetamol on the rat hot plate test. *Eur J Pharmacol* 2005;507:43-8.
 92. Khroyan TV, Polgar WE, Orduna J, Montenegro J, Jiang F, Zaveri NT. Differential effects of nociceptin/orphanin FQ (NOP) receptor agonists in acute versus chronic pain: Studies with bifunctional NOP/mu receptor agonists in the sciatic nerve ligation chronic pain model in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;339:687-93.
 93. Mika J, Schafer MKH, Obara I, Weihe E, Przewlocka B. Morphine and endomorphine-1 differently influence pronociceptin/orphanin FQ system in neuropathic rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;78:171-8.
 94. Bigoni R, Giuliani S, Calo G, Rizzi A, Guerrini R, Salvadori S, et al. Characterization of nociceptin receptors in the periphery: in vitro and in vivo studies. *N-S Arch Pharmacol* 1999;359:160-7.
 95. Mollereau C, Mouldous L. Tissue distribution of the opioid receptor-like (ORL1) receptor. *Peptides* 2000;21:907-17.
 96. Inoue M, Kobayashi M, Kozaki S, Zimmer A, Ueda H. Nociceptin/orphanin FQ-induced nociceptive responses through substance P release from peripheral nerve endings in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:10949-53.
 97. Ko MCH, Naughton NN, Traynor JR, Song MS, Woods JH, Rice KC. Orphanin FQ inhibits capsaicin-induced thermal nociception in monkeys by activation of peripheral ORL1 receptors. *Brit J Pharmacol* 2002;135:943-50.
 98. Sakurada T, Komatsu T, Moriyama T, Sasaki M, Sanai K, Orito T, et al. Effects of intraplantar injections of nociceptin and its N-terminal fragments on nociceptive and desensitized responses induced by capsaicin in mice. *Peptides* 2005;26:2505-12.



PDF Complete

Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

valle S, Parenti C. Effects of intraplantar Nocistatin and (+)-J 11557 injections on nociceptive behavior in a rat model of inflammation. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;100:639-44.

100. Yamamoto T, Ohtori S, Chiba T. Effects of pre-emptively administered nociceptin on the development of thermal hyperalgesia induced by two models of experimental mononeuropathy in the rat. *Brain Res* 2000;871:192-200.

EK LLER L STES

ekiller	Sayfa no.
ekil 1. Ka ,nt, alg,s,n,n olu um mekanizmas,.....	7
ekil 2. Serotoninin sentez ve metabolizma emas,.....	13
ekil 3. Serotonin (5-hidroksitriptamin) (C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O).....	14
ekil 4. Nosisseptin (C ₇₉ H ₁₂₉ N ₂₇ O ₂₂).....	19
ekil 5. JTC-801 (N-(4-amino-2-metilkinolin-6-yl)-2-(4-etilfenoksimetil)benzamid).....	20
ekil 6. Farelerin ense bölgesinin tra edilmesi.....	25
ekil 7. .p. injeksiyon.....	25
ekil 8. S.k. injeksiyon.....	25
ekil 9. Farelerin arka ayaklar, ile ense bölgelerini ka ,mas,.....	26
ekil 10. Kay,t düzene i.....	26
ekil 11. Nosisseptin reseptör antagonisti JTC-801'ın farelerde intraperitoneal verildi inde serotonin ile olu turulan ka ,nt, say,lar, üzerine etkisi.....	28

isti JTC-801ın farelerde intraperitoneal olarak

verildi inde nosiseptin ile olu turulan ka ,nt, say,lar, üzerine etkisi.....29

ekil 13. Nosiseptin reseptör antagonisti JTC-801ın farelerde intradermal verildi inde serotonin ile olu turulan ka ,nt, say,lar, üzerine etkisi.....30

ekil 14. Nosiseptin reseptör antagonisti JTC-801ın farelerde intradermal verildi inde nosiseptin ile olu turulan ka ,nt, say,lar, üzerine etkisi.....31



Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

ÖZGEÇM

1989 y,l, Edirne'de do dum. İlk ve orta e itimimi Edirne'de tamamlad,m. 2007 y,l,nda girdi im Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünden 2011 y,l,nda mezun oldum. 2012 y,l,nda Trakya Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Ana Bilim Dal,nda yüksek lisans e itimime ba lad,m. 2012 y,l,ndan bu yana yüksek lisans e itimime devam etmekteyim. Yüksek lisans e itimim içerisinde 15/11/2012-15/11/2014 tarihleri aras,nda 112S143 nolu "Akut ve kronik kannabinoid uygulamas,n,n s,çan beyin bölgelerinde nosiseptin/orfanin FQ düzeyleri üzerine etkisi ve antinosiseptif etkisine tolerans geli imi ile ili kisiøadlı, tübitak projesinde bursiyer olarak, 13-18 temmuz 2014 tarihinde 17. Dünya temel ve klinik farmakoloji kongresinde Güney Afrikada sunulan "Effect of GLT-1 transporter activation by the beta-lactam antibiotic on serotonin-,nduced scratching behaviour in miceø isimli çal, mada ara t,rmac, olarak görev ald,m.



*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

EKLER

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


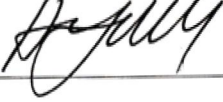


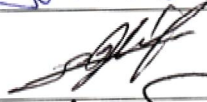
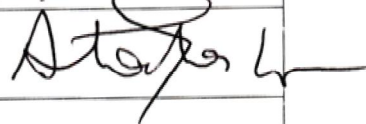
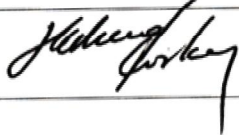
EDİRNE

Oturum Sayısı: 01

Karar Tarihi: 25.01.20113

KARAR NO: 2013.01.20

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet ULUGÖL'ün yaptığı Kim. Kübra DUVAN'ın Yüksek Lisans tezi olarak planlanan TÜHDYEK-2013/20 protokol nolu "Deneysel olarak oluşturulan kaşıntı üzerine nosiseptin reseptör antagonizmasının etkileri (*Effects of nociceptin receptor antagonism on experimentally-induced scratching behavior in mice*).” başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

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