

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

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Dikmen DÖKMECİ

**FARELERDE ASETİL-L-KARNİTİN  
UYGULAMASININ DENEYSEL AĞRI MODELLERİ  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hilal AKIN**

EDİRNE – 2005

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

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Dikmen DÖKMECİ

**FARELERDE ASETİL-L-KARNİTİN  
UYGULAMASININ DENEYSEL AĞRI MODELLERİ  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hilal AKIN**

**Destekleyen Kurum:**

**Tez No:**

EDİRNE – 2005

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

**YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınav Tarihi: 13/09/2005

Prof. Dr. Aydın **BARLAS**

JÜRİ BAŞKANI

Prof. Dr. Beyhan **KARAMANLIOĞLU**

ÜYE

Doç. Dr. Dikmen **DÖKMECİ**

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Prof. Dr. İsmet **DÖKMECİ**

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Yüksek Lisans eğitimimde emeği geçen değerli hocam Prof. Dr. İsmet DÖKMECİ'ye, çalışmamda desteğini ve sabrını hiç eksik etmeyen tez danışmanım Doç. Dr. Dikmen DÖKMECİ'ye, öğretim üyeleri Prof. Dr. Ahmet ULUGÖL'e, Prof. Dr. Hakan KARADAĞ'a, Yard. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN'a, asistan arkadaşlarım Melek TAMER'e, Filiz ÖZYİĞİT'e ve tüm Farmakoloji Anabilim Dalı personel kadrosuna teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|   |    |
|---|----|
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                 | 1  |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                | 3  |
| 2.1. AĞRI.....  | 3  |
| 2.2. AĞRI MODELLERİ.....                              | 14 |
| 2.3. KARNİTİN.....                                    | 16 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....                            | 23 |
| 3.1. DENEY HAYVANI.....                               | 23 |
| 3.2. ANALJEZİ VE MOTOR AKTİVİTENİN TEST EDİLMESİ..... | 24 |
| 3.3. DENEY PROTOKOLÜ.....                             | 25 |
| 3.4. KULLANILAN ETKEN MADDE.....                      | 25 |
| 3.5. VERİ ANALİZİ.....                                | 25 |
| 4. BULGULAR.....                                      | 26 |
| 4.1. WRITHING TESTE AİT BULGULAR.....                 | 26 |
| 4.2. FORMALİN TESTİNE AİT BULGULAR.....               | 28 |
| 4.3. TAIL FLICK TESTİNE AİT BULGULAR.....             | 31 |
| 4.4. HOT PLATE TESTİNE AİT BULGULAR.....              | 36 |
| 4.5. ROTA ROD TESTİNE AİT BULGULAR.....               | 42 |
| 5. TARTIŞMA.....                                      | 44 |
| 6. SONUÇLAR.....                                      | 51 |
| 7. ÖZET.....  | 52 |
| 8. SUMMARY.....                                       | 54 |
| 9. KAYNAKLAR.....                                     | 56 |
| 10. RESİMLEMELER LİSTESİ .....                        | 64 |
| 11. ÖZGEÇMİŞ.....                                     | 67 |
| 12. EKLER.....  | 68 |

## SİMGE VE KISALTMALAR

|              |                                       |
|--------------|---------------------------------------|
| <b>KoA</b>   | : Koenzim A                           |
| <b>ALCAR</b> | : Asetil-L-karnitin                   |
| <b>ATP</b>   | : Adenozin trifosfat                  |
| <b>CGRP</b>  | : Kalsitonin geni ile ilişkili peptid |
| <b>ChAT</b>  | : Kolin aciltransferaz                |
| <b>FAD</b>   | : Flavin adenin dinükleotit           |
| <b>GABA</b>  | : Gama amino bütirik asit             |
| <b>HPA</b>   | : Hipotalamo pituiter adrenokortikal  |
| <b>HC</b>    | : Hemikolinium                        |
| <b>HIV</b>   | : Human immunodefficiency virus       |
| <b>IP3</b>   | : İnozitoltrifosfat                   |
| <b>i.m.</b>  | : İntramüsküler                       |
| <b>i.p.</b>  | : İnteraperitoneal                    |
| <b>i.v.</b>  | : İntervenöz                          |
| <b>MDA</b>   | : Malondialdehit                      |
| <b>mGlu</b>  | : Metabotropik glutamat               |
| <b>NAD</b>   | : Nikotinamid adenin dinükleotit      |
| <b>NMDA</b>  | : N-Metil-D-Aspartat                  |
| <b>NO</b>    | : Nitrik oksit                        |
| <b>PKC</b>   | : Protein kinaz C                     |
| <b>PLC</b>   | : Fosfolipaz C                        |

|                                |                                 |
|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>pL-C</b>                    | : Propionil-L-karnitin          |
| <b>SSS</b>                     | : Santral sinir sistemi         |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : Tümör nekrozis faktör-alfa    |
| <b>s.k.</b>                    | : Subkutan                      |
| <b>VLP</b>                     | : Ventralis posterior lateralis |
| <b>VPM</b>                     | : Ventralis posterior medialis  |
| <b>WDR</b>                     | : Wide dynamic range            |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karnitin yapı olarak amino asitlere benzeyen, ancak hiçbir proteinin yapısına girmedığı için gerçek bir amino asit olarak kabul edilemeyen vitamin-benzeri kuaterner bir amindir (1). Açık biyokimyasal formülü 3-hidroksi-4-N-trimetilamino-butirat şeklindedir.

Karnitin sistemi; L-karnitin, asetil-L-karnitin (ALCAR) ve propionil-L-karnitin (pL-C) gibi karnitin esterleri, çeşitli spesifik intraselüler enzimler ve membran transportörleri gibi sistemlerden oluşmaktadır. Karnitinler küçük, suda eriyebilen ve memelilerde yağ metabolizmasında görev alan moleküllerdir. Karnitinler, mitokondri tarafından yağ asidlerinin normal oksidasyonu için gereklidirler ve açıl koenzim A (KoA)'nın transesterifikasyonu ve atılımı, dallı zincirli  $\alpha$ -ketoasidlerin oksidasyonu, toksik açıl karnitin esterlerinin mitokondride yıkımı olaylarına da katılırlar (2).

Karnitinlerin serbest radikaller aracılı hastalıkların, depresyon, hemodialize bağlı anemilerin, Alzheimer, Parkinson gibi nörodejenaratif hastalıkların tedavisi gibi klinik yararlılıklarının yanısıra, doku ve hücreleri iskemi ve reperfüzyon hasarından koruması ve kardiyoprotektif özellikleri de vardır (2).

ALCAR, karnitinin asetil esteri olup, santral sinir sistemi (SSS)'nde de doğal olarak bulunabildiği gibi, vücutta serbest plazma karnitini ile çeşitli zincir uzunluklarına sahip diğer esterlerle birlikte bulunur (3). ALCAR'ın analjezik etkisi üzerine bazı çalışmalar yapılmıştır ve ayrıca travmatik ağrı, diyabet, Human Immunodeficiency Virus (HIV) gibi viral enfeksiyonlara bağlı olarak gelişebilen spontan ağrı ve allodini-hiperaljezi ile ortaya çıkan nöropatik ağrı üzerinde yapılan çalışmalar da bulunmaktadır (4-6).



ALCAR'ın antinosiseptif etki mekanizması henüz tam olarak ortaya çıkarılmamıştır. ALCAR nöroprotektif etkiye de sahiptir ve bu etkisini glutasyonu arttırarak, malondialdehit (MDA) konsantrasyonunu azaltarak (7); sinir büyüme faktör reseptör sentezini uyararak ve özellikle hipokampusta seviyelerini attırarak yaptığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır (8).

Biz de çalışmamızda akut ve uzun süreli (7 gün) ALCAR tedavisinin deney hayvanlarında oluşturulan ağrı modellerindeki etkilerini incelemeyi planladık. ALCAR'ın analjezik ve/veya antinosiseptif etkiye sahip olup olmadığının belirlenmesi ve bunun uygun doz aralığının saptanması akut ve kronik ağrılarda yeni kullanım endikasyonu yaratacaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. AĞRI**

Ağrı, vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kendisini oluşturan stimülustan kaçmak için motivasyon ve uyanıklığa yol açan hoş olmayan bir duyu olarak kabul edilir (9). Ağrı duyumu şiddeti, kişinin zihinsel ve ruhsal durumuna göre değişkenlik gösterir. İki komponenti vardır: İlki fizyolojik veya periferik komponenttir ve santral sistemlere giden pür anatomik yolları içerir. Bu duyusal inputtur ve sinirlerin özellikleri ile birlikte yüksek merkezlerdeki gerçek enformasyonu oluşturur. İkincisi psikolojik veya santral komponenttir ki; duyusal diskriminatif boyut, motivasyonel-afektif boyut, kognitif-değerlendirme boyutu olmak üzere üç majör psikolojik boyut içerir.

Ağrı genellikle doku zedelenmesine bağlı, yani nosiseptif nitelikte bir duygudur (10). Nosisepsiyon potansiyel olarak doku hasarı oluşturabilecek stimuluslar tarafından, özellikle ağrılı uyarılara veya uzaması halinde ağrı oluşturacak uyarılara karşı duyarlı, sinir sistemi üzerinde oluşturulan bir aktivitedir. Ağrı, nosisepsiyonun algılanmasıdır ve diğer algılar gibi nörosensoryal aktivite, organik ve psikolojik faktörler arasındaki etkileşim tarafından belirlenir (9).

#### **2.1.1. Ağrı Sınıflandırması**

Ağrı, genel olarak üç sınıfa ayrılır;

Başlama süresine göre ağrı: (11)

a) Akut ağrı: Yaralanmadan, cerrahi girişimlerden ve infeksiyondan kaynaklanan lezyon sonucunda ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte olan, doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşme sürecinde giderek azalan ağrı tablosudur.

b) Kronik ağrı: Çoğu kez nosiseptif nitelikte olup, 3-6 aydan uzun süren ve yararlı biyolojik amacı olmayan ağrıdır. Otonomik cevaplar akut ağrıdaki kadar yoktur, fakat sempatik tonus artışı ve nöroendokrin fonksiyonda artış belirgindir.

Kaynaklandığı bölgeye göre ağrı: (11)

a) Somatik ağrı: Somatik ağrı, daha çok somatik sinir lifleriyle taşınan ağrıdır. Ani olarak başlar, keskindir, iyi lokalize edilir ve batma, sızlama, zonklama tarzındadır.

b) Viseral ağrı: İç organlardan kaynaklanan ağrılardır. Genellikle künttür, yavaş yavaş artar, kolay lokalize olmaz, başka bölgelere doğru yayılır.

c) Sempatik ağrı: Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkan, tipik olarak yanma tarzında olan ağrılardır .

Mekanizmalarına göre ağrı: (9,11)

a) Nosiseptif ağrı: Fizyolojik birtakım olayların ve süreçlerin nosiseptör adı verilen ağrı algılayıcılarını uyarmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Nosiseptörlerin çeşitli somatik kökenli ağrılarda, visseral ağrılarda olduğu gibi uyarılmasıyla genellikle ağrı olarak bildiğimiz ve sızlama şeklinde, bıçak batar gibi ve zonklama olarak tanımladığımız tarzda ağrı ortaya çıkar.

b) Nöropatik ağrı: Somatosensoryal sistemin anormal uyarılmasına bağlı uyarılar için kullanılır. Periferik sinirlerde, travma veya metabolik hastalık sonucunda nosiseptörlerin doğrudan etki altında kalmasıyla ortaya çıkan ağrıdır. Hoş olmayan uyuşukluk hissi, yanma, elektrik çarpması, karıncalanma ve keçeleşme gibi hisler mevcuttur.

c) Deaferentasyon ağrısı: Periferik veya santral sinir sistemindeki lezyonlara bağlı olarak somatosensoryal uyarıların santral sinir sistemindeki iletiminin kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Bir anlamda sinirin elektriksel deşarjında kısa devreler meydana gelmekte ve bu kısa devreler bir odak olarak ağrıya yol açmaktadır ve yanıcı özelliktedir.

d) Reaktif ağrı: Vücudun çeşitli olaylara karşı bir reaksiyonu olarak, motor ve sempatik aferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasıyla ortaya çıkar. Miyofasiyal ağrılar bu gruptandır.

e) Psikosomatik ağrı: Hastanın psikişik ya da psikososyal sorunlarını ağrı biçiminde ifade etmesidir.

### 2.1.2. Ağrı Fizyolojisi ve Anatomisi

Nosisepsiyon, bedenin bir bölgesinde oluşan doku hasarının, sinir uçları (nosiseptör) ile alınıp santral sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarla entegrasyonu sonucu bu zararlı durumun (noksiyus uyarım) algılanması; buna karşı gereken fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır (12).

Uyarının algılanmasında *nosiseptör* (ağrılı uyarıyı algılayan sensitif reseptör) gibi identifiye edilmiş histolojik bir yapı gösterilmiş değildir. Nosiseptörlerin ağrıyı iletmedeki sürekliliği A- $\delta$  (miyelinli) ve miyelinsiz C lifleriyle sağlanmaktadır. Böylece uyarılar spinal korda kadar taşınırlar ve beyine ulaşmadan önemli ölçüde modifiye olurlar. Cilt, kas ve bazı viseral dokuları inerve eden A- $\delta$  ve C lifleri, çapları ve ileti hızlarıyla birbirlerinden farklıdır. A- $\delta$  liflerinin çapı 2-5  $\mu\text{m}$ , ileti hızı 12-30 m/sn iken, C liflerinin çapı 0,4-1,2  $\mu\text{m}$ , ileti hızı 0,5-2,3 m/sn'dir. Yapı olarak A- $\delta$  lifleri az miyelinize, C lifleri ise miyelinsizdir. Eşik aktivasyonlarını düşüren nosiseptif bir uyarının ilk dalgalarıyla bu sinirlerin uçları duyarlı hale gelir. Bu durum agrege ya da lezyonlu doku çevresinde serbestlenen bazı endojen mediyatörler (kininler, prostaglandinler, serotonin, histamin, H<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> iyonları) tarafından kolaylaştırılan hiperaljezi fenomenidir. Prostaglandinler, bu endojen mediyatörlerin aljezik etkilerine karşı serbest sinir uçlarını duyarlı hale getirmektedirler (13). Aljezik ve hiperaljezik etkenlerin etkileşmesinin ağrı ile ilişkisi, bu maddelerin belirli konsantrasyonlardaki solüsyonlarını insan cildinde üstü açılmış veziküllerin tabanına sürmek suretiyle etraflı olarak incelenmiştir. Dolayısıyla hiperaljezi tek başına ağrılı bir durum değildir; bunun en somut örneği güneş yanıklarındır. Güneş yanığına uğramış cilt bölgesinde genellikle ağrı yoktur, fakat ağrı yapıcı etkenlere duyarlılık çok artmıştır. Aljezik bir etken olan bradikininin dokuda prostaglandin sentezini stimüle edip indirekt olarak hiperaljezi de yaptığı tespit edilmiştir (14).

Uyarıya spesifik nosiseptörler dışında, nosiseptörler büyük oranda birden fazla ağrılı uyarana cevap verirler. En sık bulunan nosiseptör mekanik ve termal stimüslara cevap veren kutaneal mekano-termal nosiseptörlerdir. Bu nosiseptörler hem A- $\delta$  hem de C-lifleri aktive

ederler. Bunlar içinde insanda en sık görülen mekano-termal nosiseptörler C-grubu liflerin ucunda yer alır. Bu nosiseptörler kimyasal stimuluslara da cevap verirler ve bu nedenle C-grubu lifler polimodal nosiseptörler olarak adlandırılırlar (15,16).

A- $\delta$  liflerindeki mekano-termal nosiseptörler, eşik cevabına göre tip I ve tip II olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir. Tip I nosiseptörler aktivasyon için yüksek (49°C), tip II ise düşük (42°C) eşik değerine sahiptir. Diğer bir grup A- $\delta$  lifi nosiseptör vardır ki, bunlar yalnızca şiddetli mekanik stimülasyona cevap veren, yüksek eşik değerli mekanoreseptörlerdir. A- $\delta$  lifleri boyunca ileti hızı 12-30 m/sn'dir. A- $\delta$  liflerindeki mekano-termal nosiseptörlerin aktivasyonu ile keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı meydana gelir. Ağrıya ek olarak titreşim, dokunma ve basınç duyuları ise Paccini ve Meissner korpuskülleri ve Merkel hücrelerinde sonlanan A- $\beta$  lifleri ile taşınmaktadır (15,16).

Nosiseptörlerin fonksiyonu; mekanik, termal ve kimyasal enerjiyi transduser olarak elektriksel sinyaller haline dönüştürmek, sonra bu uyarının aferent lifler yoluyla omuriliğe iletilmesini sağlamaktır (12).

Nosiseptörler ile bunların çevresindeki düz kaslar, kapillerler ve aferent sempatik sinir uçları nosiseptörlerin mikroçevresini oluştururlar. Nosiseptörler, mekanik tipte uyarımlarla uyarıldıkları gibi, "endojen algojenik maddeler" adı verilen biyokimyasal maddelerle de eksite edilebilirler ya da duyarlılıkları artabilir (Tablo 1).

Omurilikten üst merkezlere doğru ağrı uyarılarının yayılması segmenter mekanizmalarla modüle ya da inhibe edildiği teorisi Melzack ve Wall tarafından 1966'da öne sürülmüştür (*Kapı kontrol teorisi*). Bu segmentler kontrol teorisine göre büyük çaplı liflerin (örneğin A- $\beta$ ) uyarılması nosiseptik uyarılara omuriliğin bağlantı nöronlarının yanıtlarını inhibe edebilmektedir. Bu teknikten tedavide de yararlanılabilmektedir (13).

**Tablo 1. Periferal duyarlılıkta oluşan nöroaktif substantlar (Doğal algojenik maddeler).**

| <b>Madde</b>  | <b>Kaynak</b>                        | <b>Sinir sonundaki etkileri</b> |
|---|--------------------------------------|---------------------------------|
| Substant P  | Sinir teminalleri                    | Sensitizasyon                   |
| Bradikinin  | Plazma kininojen                     | Aktivasyon                      |
| Histamin  | Trombositler, Mast hücresi           | Aktivasyon                      |
| Protonlar   | İskemi                               | Aktivasyon                      |
| (Düşük pH)<br>Prostaglandinler                      | Zedelenmiş hücreler, Araşidonik asit | Sensitizasyon                   |
| Lökotrienler  | Zedelenmiş hücreler, Araşidonik asit | Sensitizasyon                   |
| İnterlökinler                                       | Zedelenmiş hücreler, Mast hücreleri  | Aktivasyon, Sensitizasyon       |
| Tümör nekrozis faktör- $\alpha$<br>(TNF- $\alpha$ ) | Mast hücreleri                       | Aktivasyon, Sensitizasyon       |
| Kalsitonin geni ile ilişkili<br>peptid (CGRP)       | Primer aferent lif                   | Sensitizasyon                   |

### **2.1.3 Primer Aferent Lif Transmitterleri**

Küçük liflerin çoğu eksitator amino asitleri, aspartat, glutamat ve nöropeptitleri (substant P, CGRP, kolesistokinin, galanin, somastatin vb.) içerir. Bu maddeler sıklıkla aynı aferent terminalde toplanmışlardır. Eksitator amino asitler hem geniş hem de küçük çaplı primer aferent liflerde bulunurlar ve eklem inflamasyonunda akut veya kronik nosiseptif uyarı sonucu A- $\beta$  liflerince aktive edilen düşük akımlı elektrik aktivitesi sonucu salındıkları gösterilmiştir.

Periferde salınan ve zararlı uyarı özelliği taşıyan nörotransmitterler;

Bradikinin: Zararlı mekanik uyarı ile hücre zarı permeabilitesi bütünlüğü bozulur ve lokal hücre yıkımı sonrası hücre dışına öncül maddeler çıkar. Bradikinin, nosiseptörü direkt

olarak aktive eder ve çevre damarlarda vazodilatasyon yaratır. Ayrıca hücre zarları üzerine etki yaparak prostaglandin oluşumuna da katkıda bulunur (17).

Histamin: Spesifik nöronal sistemler tarafından yüksek hızla sentezlenen santral nörotransmitterdir. Histamin nosiseptörleri uyarabilmektedir. Primer aferent nöronlarda histamin reseptörleri tanımlanmıştır, ancak histaminin nosiseptif etkileri bilinmeyen histaminerjik mekanizmalarla ilişkili olabilir (18).

Serotonin: Trombositlerden salınır. Direkt olarak nosiseptörü aktive eder. Hücre zarlarına etki ederek prostaglandinlerin salınmasına yol açar (17).

Direkt doku travması ile serotonin ve bradikininin hücre membranlarında fosfolipidler üzerine etki yapması ile prostaglandinler ve lökotrienler serbest hale gelir. Burada anahtar durumdaki molekül araziidonik asittir. Siklooksijenaz enzimi ile siklik endoperoksitler ve buradan da prostaglandinler oluşur. Prostaglandinler, hem nosiseptif duyarlılığı artırırılar hem de lokal dolaşımda vazodilatasyonu artırarak daha fazla algenik madde birikmesine yol açarlar. Refleks mekanizma ile duyarlı hale gelen nosiseptör uçlardan nöropeptidler çevre dokuya salgılanır. Özellikle P maddesi, nörokinin A ve CGRP gibi taşıkininler bölgede ödem ve yangının başlamasına yol açarlar. P maddesi mast hücrelerinden histamin salınmasına da neden olur (18).

Primer aferent lifler;

Spinal gri madde üç fonksiyonel bölgeye ve anatomik olarak da 10 laminaya ayrılır:

- 1- Arka boynuz (lamina I-VI)
- 2- Ara bölge (lamina VII)
- 3- Ön boynuz (lamina VIII-IX)

X lamina, santral kanalı çevreleyen gri maddeden oluşur.

Laminalardan en önemlileri şunlardır (19):

### **Lamina-I**

En dış (marjinal) tabakadır. Esas fonksiyonu küçük çaplı aferent liflerden gelen ağırlı impulsları almaktır. Cilt yanığı veya ezilmeyle oluşan, A-δ ve C lifleri ile iletilen uyarıyı alırlar. Eşikleri oldukça yüksek olup, anterolateral traktus ile talamusa yansırırlar.

## **Lamina-II**

Küçük hücreler içeren bu tabaka *substantia gelatinosa* olarak da adlandırılır. Substantia gelatinosa hücreleri ağırlı uyaranların iletilmesinde inhibitör etki yaparlar. Bu hücreler dokunma, basınç ve ağırlı uyaranlarla aktive olabilirler. Substantia gelatinosa hücreleri kendi aralarında sinaps yaptıkları gibi lamina-IV hücreleri ile de sinaps yaparlar. Bu hücrelerin aksonları kısa olduğundan çok azı antelateral traktus ile talamusa ulaşmaktadır. Nükleus rafe magnus ve nükleus retikularis paragigantoseleülardan gelen aksonlar ise omurilik dorsal kısmında lamina-II ve III seviyelerinde sinaps yaparlar.

## **Lamina-IV**

Bu hücre tabakası küçük lokalize cilt alanlarından gelen, ağrı oluşturmeyen duyuşal impulsları taşıyan, kalın kutaneal aferent lifleri alır. Bu hücreler düşük bir eşik değere sahiptir ve nazik stimüluslara cevap verirler. Nöronları çok geniş çapa sahiptir.

## **Lamina-V**

Nöronları lamina-IV nöronlarıyla aynı çapta olup fizyolojik olarak daha geniş algılayıcı alanları vardır. Çok hafif dokunma bu hücrelerin aktivasyonu için yeterlidir. Bu hücreler anterolateral traktus ile talamusa ulaşmaktadırlar.

### **2.1.4. Dorsal Boynuz Nöronal Sistemi**

$\delta$  ve C lifleri omuriliğe girince ikiye ayrılır ve birkaç segment yukarı aşağı seyrederek Lissauer Traktusu'nun bir kesimini oluştururlar. Bu liflerin akson kollateralleri de dorsal boynuz içine girer. Nörisepatif sinir uçlarının bu santral terminalleri dorsal boynuz gri cevherinin marjinal zonu (lamina-I) ile substantia gelatinosa (lamina-II)'da yer alan nöronlarla sinaps yaparlar. Bazı A- $\delta$  liflerinin uzantıları ise daha derinlerde lamina-V hücrelerine ulaşır. Dorsal boynuzda bulunan nöronlar üç gruba ayrılır;

Lokal eksitatör ara nöronlar: Genellikle A- $\delta$  ve C lifleri ile gelen sinyallerle aktive olan bu nöronlar, ağırlı sinyalleri projeksiyon nöronlarına geçirmekle görevlidirler ve projeksiyon nöronlarını eksite ederler.

Projeksiyon nöronları (santral geçiş hücreleri): Bu nöronlar eksite oldukları zaman meydana gelen impulslar, anterolateral aferent sisteme geçer ve ağrı olayı üst merkezlerde



algılanır. Bu nöronların aktivitesi bir takım daha küçük ara nöronlarla kontrol edilir. Projeksiyon nöronlarını iki grupta incelemek mümkündür;

*Nosiseptif Spesifik Nöronlar:* Bunlar çok yüksek eşikli olan, potansiyel olarak dokuya zarar verici stimulusa selektif yanıt verirler. Lamina-I de yaygın olarak bulunan ve sadece A- $\delta$  ve C lifleri ile eksite olan, ağrı iletimi için spesifik projeksiyon nöronlarıdır.

*WDR Nöronları:* Az miktarda lamina-I ile, çoğunlukla lamina-V de bulunur. Zararsız ve nosiseptif uyarıya yanıt vermeleri nedeniyle böyle isimlendirilmişlerdir. Zararlı uyarıya yanıtları maksimaldir. Bir başka deyişle, uyarıyı yoğunluğunun frekansına göre değerlendirirler. Lamina-X, WDR nöronların büyük bölümünü oluşturur ve yüksek oranda viseral uyarıları içerir.

*İnhibitör ara nöronlar:* Daha yüksek merkezlere ağırlı uyarıların akışını düzenlemede önemli rol alırlar. Genellikle geniş çaplı, miyelinli A- $\beta$  grubu aferent liflerle uyarılırlar ve bunlar nosiseptif sinyalleri iletmezler. Ancak bu ara nöronlar, geniş çaplı liflerle eksite olduklarında, projeksiyon nöronunda inhibisyon meydana getirirler (18).

### **2.1.5. Ağrıda Rol Alan Nörotransmitterler**

Ağrı sinyallerinin iletiminde üç tür kimyasal madde rol almaktadır;

- 1- Aminoasitler
- 2- Nöropeptidler
- 3- Monoaminler

İlk grupta yer alan glutamat, A- $\delta$  terminal uçlarından ve motor nöronlara sinaps yapan aferentlerden salgılanan eksitatör bir amino asittir. Dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kısa süreli veya çok uzun süreli depolarizasyon yapabilir. Çok kısa etkisini, “ligand-gated” Na/K iyonlarını açması ile, uzun süreli etkisini N-metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörünü kullanarak gerçekleştirir.

İkinci grup nörotransmitter ise nöropeptidlerdir. Özellikle C lifleri eksitasyonu ile oluşurlar ve projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona yol açarlar. Bu nöropeptidler arasında; P maddesi, nörokinin-A, kolesistokinin, galanin ve CGRP sayılabilir. C lifleri uçlarından birden fazla nöropeptid salgılanabilir.

Ağrıda rol oynayan monoaminler ise noradrenalin, serotonin, asetil kolin ve nitrik oksid (NO) gibi aminlerdir. Bu aminlerin yaptığı ağrıya belki de oluşturdukları akut inflamasyon neden olur veya farklı reseptör alt-tipleri analjezik etkiye aracılık edebilirler. NO, nitrik oksit sentetaz aktivasyonu sonucu L-arginin'den sentezlenir ve presinaptik uca geçerek buradan sinaptik aralığa glutamat salınımına neden olur (20,21).

### 2.1.6. Ağrı Yolakları

Ağrı ile ilgili yolaklar ikiye ayrılır:

- 1- Nosisseptif çıkıcı yolaklar
- 2- Antinosiseptif inisi yolaklar

Nosisseptif çıkıcı yolaklar:

*Spinotalamik yol* omurilikteki nosisseptif yolaklar arasında en önemlisidir. Lamina-I ve V-VII nöronlarından köken alır, orta hattı geçer, anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve spinal kordun karşı tarafında talamusun ventral posterolateral çekirdeğinde sonlanır. Bu yol ağrının yer, şiddet ve zaman gibi özellikleri ile algılanmasını sağlar. Uyarımı ağrı algısına, blokajı ise lezyonun karşı tarafında ağrı yitimine yol açar.

*Spinoretiküler yol* anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve çapraz yapmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Acı yolağı olarak isimlendirilir. Korteksi ve subkortikal yapıları genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel bir alarm hali yaratmakla görevlidir.

*Spinomezensefalik yol* lamina-I ve V nöronların aksonlarından oluşur, mezensefalik periakuaduktal gri cevhere dek yükselir. Spinoparabrakial yol üzerinden amigdalanın parabrakial çekirdeklerine (limbik sistemin temel parçası) projekte olur. Bu yolun periakuaduktaya bağlantı yapması nosisepsiyonda çok önemlidir, çünkü burada analjezik etki sağlayan enkefalinergic nöronlar vardır.

*Servikotalamik yol* lateral servikal çekirdeğin nöronlarından oluşur. Servikal çekirdek lamina-III ve IV'deki nosisseptif 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 yol* lamina-I, V, ve VII'deki nöronların aksonlarından oluşur. Retiküler formasyonda sinaps yapmayan yeni tanınmış bir yoldur. Direkt olarak supraspinal otonom kontrol merkezlerine projekte olur ve karmaşık nöroendokrin ve kardiovasküler yanıtları aktive eder (16,17).

Antinosiseptif inisiyasyon yolları:

Bu yollar serotonin ve noradrenalin gibi nöromodulatorlar aracılığıyla ya da substantia gelatinosa'daki kısa aksonlu enkefalinergik ara nöronların aktivasyonu ile dolaylı olarak antinosisepsiyon yaparlar. Bunlar 3 grupta incelenebilir:

1-Mezensefalik periaqueductal gri cevherde yer alan enkefalinergik nöronlardır. Bunlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantı içindedir. Mezensefalonda, Sylvius kanalının çevresine yerleşmiş nöronların bulunduğu periaqueductal gri cevherden başlayan yol, bulbusdaki retiküler formasyona giderek nükleus rafe magnus ve nükleus retikularis gigantosekülerdeki serotoninerjik nöronlarla sinaps yapar. Böylece diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalin nöronları bulbusdaki serotonin nöronlarını uyarır. Buradan kalkan uyarılar da inhibisyon oluşturur ve supraspinal inhibisyonla sorumludur.

2-Retiküler formasyonun bazı çekirdeklerden başlayıp, medulla spinalis arka boynuzunda sonlanan noradrenerjik nitelikteki lifler. Bunların temel nörotransmitteri noradrenalin'dir. Bu yolların başlangıcındaki opioid reseptörlerin aktivasyonu ile supraspinal analjezi elde edilir.

3-Antinosiseptif spinal segmental mekanizmada özellikle spinal yerleşimli enkefalinergik nöronlar rol oynar. Tüm bu monoaminergik ve enkefalinergik antinosiseptif etkiler; hücre düzeyinde, lamina-I ve lamina-II'de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde  $K^+$  iyonu membran iletkenliğini artırarak ve hiperpolarizasyon oluşturarak ortaya çıkar (16,17).

### **2.1.7. Ağrı İletiminde Yer Alan Spinal Yollar**

Ağrının spinal kordda iletimi temel olarak spinotalamik sistem ile olur. Spinotalamik sistem, neospinotalamik ve paleospinotalamik olmak üzere iki kısımdan oluşur. Neospinotalamik sistem spinal kordda lateral yerleşimlidir ve retiküler formasyona birçok

kollateral vererek talamusa ulaşır. Paleospinotalamik sistem ise lateral spinotalamik traktustan ayrılarak daha medialde yer alır ve retiküler formasyona kollateraller vererek talamusa ulaşır. Bu iki sisteme birden anterolateral kolon adı verilir. Bu sistemlerin kollateralleri lateral retiküler nükleus, nükleus jigantosellülaris, nükleus parajigantosellülaris, nükleus kuneiformis, periakuaduktal gri madde ve talamusun ventralis posterolateralis, medialis dorsalis ve multiformis çekirdeğine dağılır (18).

### **2.1.8. Ağrı İletiminde Rol Alan Talamik Çekirdekler**

Ağrının iletiminde rol alan talamik çekirdekler spesifik ve nonspesifik olarak sınıflandırılır. Spesifik çekirdekler, ventralis posterior lateralis (VLP) ve ventralis posterior medialis (VPM)'tir. VPL, spinotalamik traktustan, VPM ise trigeminal duyuşal çekirdeklerden aferentleri alırlar. Bu iki çekirdeğe birden ventro-bazal çekirdekler adı verilir. Nonspesifik çekirdekler ise hem ağrılı hem de ağrılı olmayan uyarılara cevap verme yeteneğine sahip olduğundan bu çekirdekleri oluşturan nöronlar “*Wide Dynamic Range*” (WDR) nöronlar olarak sınıflandırılırlar (19).

### **2.1.9. Ağrı İletiminde Rol Alan Kortikal Çekirdekler**

Bugüne kadar ağrı ile ilgili çalışmalar talamus üzerine yoğunlaşmıştır, oysa ağrı daha önceki deneyimlerden ve ağrılı uyarının içeriğinden etkilenen karmaşık bir algıdır. Kortekste bazı nöronlar spesifik olarak nosiseptif girdilere yanıt verirler, ve bunların bir kısmı somatosensör kortekste yer alır. Reseptif alanları küçüktür, bu nedenle klinikte sıklıkla karşılaşılan yaygın ağrıda katkıları bulunmaz.

İki ayrı bölgenin nosisepsiyona yanıt verdiği gösterilmiştir:

Cingulat girus: Ağrının emosyonel komponentidir.

İnsular korteks: Medial talamik çekirdek ve ventral ve posterior medial talamik çekirdeklerden direkt projeksiyon alır. Vücudun iç bölgesinden girdi alır ve bu nedenle tüm ağrıya yanıtta otonomik komponente katkıda bulunur. Bu bölgenin lezyonunda kişi her türlü ağrıyı hisseder (keskin veya küt) ancak uygun emosyonel yanıt vermez.

İnsular korteks normal yanıtta gerekli olan duysal, affektif ve kognitif komponentleri entegre eden bölgedir (16,17).

## **2.2. AĞRI MODELLERİ**

Hayvanlarda ilaçların analjezik etkilerini değerlendirmeye yönelik duyarlı ve güvenilir modeller oluşturulmuştur. Bu modeller genellikle termal, mekanik, kimyasal stimülasyona bağlı olarak gelişen ağrı ve/veya acı duygusunun eşliğinin ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

Analjezik etki değerlendirmesinde ideal bir test yoktur. Ağrı ile ilgili mekanizmalar medulla spinalisin farklı bölgeleri, beyin sapı, ön beyin ve periferik dokular gibi çeşitli anatomik bölgelerle ilişkili olabilir. Ayrıca farklı ağrı tiplerinde farklı mekanizmalar ve anatomik bölgelerin katkısı söz konusudur. Bu nedenle bir ilacın deney hayvanlarında ağrı üzerindeki etkisi araştırıldığında birden fazla test kullanılması daha geçerli bir sonuca ulaşmaya yardımcı olmaktadır (22).

### **2.2.1. Test Seçimi**

Ağrı testlerinin sensitive ve selektivitesinin belirlenmesinde üç faktör vardır (18).

Nosiseptif uyarı: Ağrı testleri ağırlı uyarının iki özelliğinden etkilenmektedir. Bunlar uyarının sensorial yapısı (uyarının termal mi, elektriksel mi, kimyasal mı olduğu) ve uyarının beraberinde doku hasarı yapıp yapmamasıdır.

Nosiseptif uyarana yanıt: Değişik testlere verilen yanıt, basit spinal reflekslerden santral sinir sisteminin daha yüksek düzeyleriyle ilgili kompleks öğrenme davranışına kadar oldukça geniş bir yelpazede ortaya çıkar. Genel olarak yanıtın ortaya çıkmasında düzey ne kadar yüksek ise, yanıt da güçlü analjeziklerden o kadar etkilenmektedir.

Test ortamının etkisi: Stres, ağırlı uyarana verilen cevapta kullanılan ilacın etkisini ve uyarıya cevabı değiştirir ve özellikle de ağırlı uyarana yanıtı belirgin olarak azaltır. Bundan dolayı test başlamadan önce deney hayvanlarının ortama adaptasyonları sağlanmalıdır.

### 2.2.2. Termal Uyarı İle Oluşturulan Ağrı Modelleri

Tail flick testi: Tail flick testi ilk olarak 1941 yılında D'Amour ve Smith tarafından tanımlanmıştır (23). Testin esası fare veya sıçanın bir lambadan gelen ve şiddeti ayarlanabilir odaklanmış ışığa, kuyruğunu çekmek sureti ile verdiği yanıtın değerlendirilmesidir. Deney hayvanının ışık uyarısını almaya başladığı andan, ışığın ağrılı uyarısını hissettiği ve kuyruğunu çektiği an arasındaki süre deneğin ağrı eşiği olarak kaydedilir. Analjezik etkisi olan ilaçlar kuyruk çekme süresini uzatırlar. Tail flick testlerinde önemli bir nokta da özellikle analjezik etkili ilaçlarla çalışırken uygulanan termal uyarının belli bir süre sonunda mutlaka kesilmesidir. Bu süre kuyrukta önemli bir hasar oluşturmayacak şekilde ayarlanmalıdır ve genellikle 7-15 sn bir testi kesme (cut-off) süresi uygun olabilir.

Hayvanda tail flick refleksi oluşturan sıcaklık eşiği sabit değildir, sıcaklık artış hızı arttıkça eşik de artar. Ancak yinede farklı sıcaklık artış hızlarında tail flick yanıtını oluşturmak için gerekli ek sıcaklık sabittir. Bu kritik sıcaklık yaklaşık 46 °C'dir. Bu sıcaklıkta tail flick refleksi oluşmaz, ancak ek sıcaklık artışı gerektirir.

Hot plate testi: Hot plate testinin prensibi yaklaşık 50-55 °C civarında ısıtılmış ve etrafı pleksiglas ile sınırlandırılmış metal bir levha üzerine bırakılan fare veya sıçanın sıcak zemin üzerinde durabilme süresini saptamaya yöneliktir. İlk olarak 1953 yılında Eddy ve Leimback tarafından tanımlanmış ve kullanılmıştır (24). Bu testte deney hayvanının pençesini yalama veya zemin üzerinde sıçramaya başlama süresi esas alınır (22,25).

### 2.2.3. Kimyasal Uyarı İle Oluşturulan Ağrı Modelleri

Asetik asit ile kıvrınma (writhing) testi: Genellikle farelerde uygulanan bir testtir. İntraperitoneal (i.p.) olarak %0,6'lık asetik asit solüsyonu uygulanan deneklerde enjeksiyondan 5 dakika sonra, belli bir süre ile kıvrınma davranışının sayılması veya skorlanması şeklinde gerçekleştirilir. Kıvrınma davranışı önce karın kaslarında kasılma ile başlayan daha sonra arka ayakların geriye doğru gerilmesi ile karakterize bir durum olarak tanımlanabilir (26).

Formalin testi (pençe yalama testi): İlk olarak 1977 yılında Dubuisson ve Dennis tarafından tanımlanmış ve kullanılmıştır (27). Özellikle fare ve sıçan gibi rodentlerde ilaçların

antiinflamatuvar ve analjezik etkilerini saptamaya yönelik bir testtir. Bunun için deneğin sol veya sağ ön pençesinin dorsal veya plantar dokusuna subkutan (s.k.) 20 µl %2,5 luk formalin solüsyonu enjekte edilir. Enjeksiyonu izleyen ilk 5 dakika ile 15-30 dakikalar arasında deneğin pençesini yalama ve ısırma davranışları gözlemlenir (22,25).

### 2.3. KARNİTİN

Karnitin ilk kez 1905 yılında hayvan kaslarından izole edilmiş, kimyasal yapısı 1927'de belirlenmiştir. Buna göre karnitin yapı olarak amino asitlere benzeyen, ancak hiçbir proteinin yapısına girmediği için gerçek bir amino asit olarak kabul edilemeyen vitamin-benzeri kuaterner bir amindir (1). Açık biyokimyasal formülü 3-hidroksi-4-N-trimetilamino-butirat şeklindedir (şekil 1).

Karnitinin %75'i diyetten vücuda alınmaktadır. Ayrıca %25'i vücutta iskelet kası, kalp, beyin, karaciğer ve böbrek gibi organlarda esansiyel amino asitler olan lizin ve metioninden endojen olarak sentezlenebilmektedir. Bu olay için C vitamini, niasin, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD), flavin adenin dinükleotid (FAD), piridoksin, demir ve S-adenozilmetionine gerek vardır (28).

Serbest karnitin plazma konsantrasyonu 30-70 µmol/L arasındadır. Kalp, iskelet kasları, yağ dokuları, epididimis ve seminal sıvı karnitinden zengindir. Epididimiste testosteronun etkisiyle karnitin düzeyi artmaktadır. Ancak burada karnitin sentezi yapılmaz, plazmadan sağlanır.

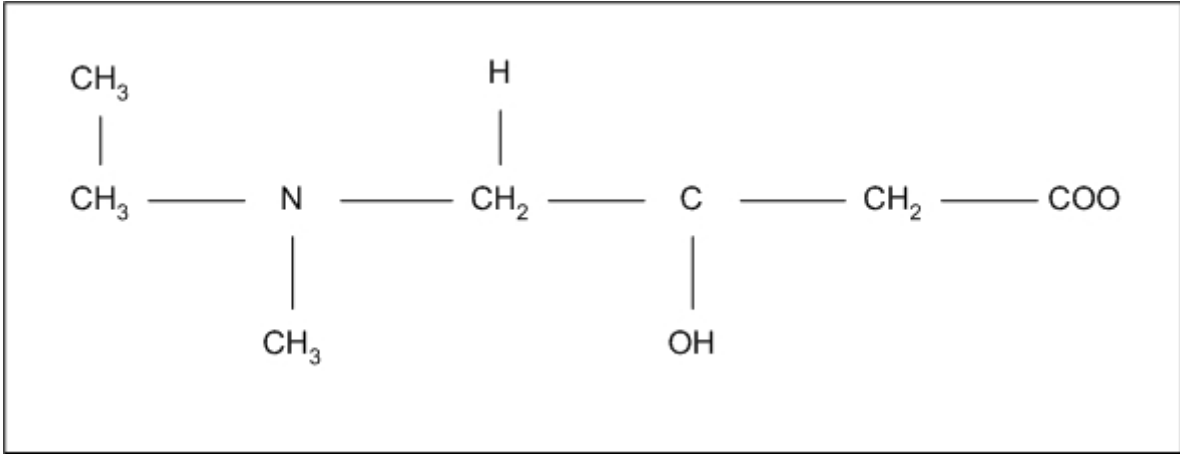
L-karnitin ise küçük, suda eriyebilen ve memelilerde yağ metabolizmasında görev alan bir moleküldür. L-karnitin, mitokondri tarafından yağ asitlerinin normal oksidasyonu için gereklidir ve açıl KoA'nın transesterifikasyonu ve atılımı, dallı zincirli α-ketoasitlerin oksidasyonu, toksik açıl karnitin esterlerinin mitokondride yıkımı olaylarına da katılır.

Karnitin idrardan serbest şekilde günde total 200-500 µmol atılır. Erkeklerdeki eliminasyon oranı kadınlardan fazladır. Hemodiyaliz hastalarında karnitin kaybı oldukça fazladır. Bu nedenle dışarıdan verilme zorunluluğu vardır (28).

Besinlerden ileri gelen karnitin eksikliğine seyrek rastlanır. Daha çok metabolizmanın bozulması sonucu endojen kaynaklı eksiklikler görülür. Özellikle biyosentezinin bozulması aşırı elimasyonu ya da harcanmasından kaynaklanır. Bazı kalıtsal metabolizma hastalıklarında kanda organik asitlerin artması, harcanmasını arttırabilmektedir.

Eksiklik belirtileri çizgili kas ve kardiyak bozukluklar şeklinde ortaya çıkar. Eforlarda kas zayıflıkları, miyaljiler, kaslarda yağ infiltrasyonu gibi çizgili kas bozuklukları ve kardiyomiopati gibi kardiyak bozukluklar görülür (28).

Normal kişilerde yüksek dozlarda da olsa L-karnitin alınması hiçbir yan etkiye neden olmamaktadır. L-karnitin oral ve intravenöz (i.v.) yolla özellikle hemodializ uygulaması sonucu meydana gelen karnitin eksikliklerinin tedavisinde kullanılır. Kardiyovasküler ve çizgili kas hastalıklarında kullanılması önerilmektedir (28). Seminal sıvıda yüksek oranda karnitin bulunduğundan bazı erkek kısırlıklarının tedavisinde kullanılması önerilmektedir (29,30). Karnitin sporcularda ve yarış atlarında performans artırıcı olarak denenmektedir.



**Şekil 1. Karnitin molekülünün kimyasal yapısı.**

Karnitin sistemi; L-karnitin; ALCAR ve pL-C gibi karnitin esterleri, çeşitli spesifik intraselüler enzimler ve membran transportörleri gibi sistemlerden oluşmaktadır. Bunlar kısa, orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin hücre içi-dışı geçişlerinde rol oynamaktadırlar. Ayrıca karnitin sistemi; 1) mitokondrial düzeylerde enerji üreten substratların utilizasyonunda; 2) enerji üretimi ile ilişkili olmayan, peroksizomal düzeyde lipid peroksidasyonunda; 3) endoplazmik retikulum düzeylerinde düşük dansiteli lipoproteinler gibi proteinlerin açıl ve deaçilasyonunda; 4) membran fosfolipid *turnover*'inde; 5) hücre osmotik dengesinin sürdürülmesinde görev almaktadır. L-karnitin ve türevlerinin reaktif oksijen türevleri oluşumunu önleme, serbest radikalleri süpürme ve hücreleri peroksidatif stresten koruma etkileri olduğu da bilinmektedir. Singlet oksijen süpürücü ve peroksil, hidroksil radikallerle etkileşimi ile biyolojik membran lipidlerini oksidasyona karşı koruma ve sonuç olarak lipid



peroksidasyonu son ürünü olan MDA oluşumunu inhibe etme yeteneğindedirler (31). L-karnitinin gastrik mukoza lezyonları üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda, gastrik mukozayı koruyucu etkisinin antioksidatif, anti-peroksidatif ve serbest radikal süpürücü özelliğine bağlı olduğu düşünülmüştür (32-34).

L-karnitin plazmada veya dokularda serbest ve açıl-karnitin türevleri olarak yağ asitlerine bağlı şekillerde bulunabilir. L-karnitin ve türevleri birçok önemli intraselüler fonksiyona ve farmakolojik etkiye sahiptir. Karnitinlerin birçok serbest radikaller ve oksijen-aracılı hastalıkların tedavisinde etkili olduğu görülmüştür (2,35,36). Depresyonlu hastalarda karnitin tedavisinin, Hamilton Rating Skala ile değerlendirdikleri depresyon semptomlarını azalttığı görülmüştür (37,38).

İskemi ve reperfüzyon hasarından korumada Packer ve ark. tarafından pL-C'nin, hidroksil radikal oluşumu için gerekli olan demiri şelasyona uğratarak ve serbest radikalleri süpürerek reperfüzyon hasarından iskemik kalbi koruduğu gösterilmiştir (39).

Anemilerde ve hemodializ hastalarında oral veya i.v. karnitinlerin kullanımı hematokrit, retikülosit sayısı, hemoglobin düzeyi, eritrosit sayısı ve yaşam süresini artırmakta; ve hastaların eritropoetin ihtiyacını azaltmaktadır. Karnitin, hücrel membranları stabilize eder ve eritrosit osmotik rezistansını artırır (40,41).

Karnitinlerin kardiyoprotektif etkileri ile ilgili olarak, karnitin yetmezliğinin kardiyomiyopati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, karnitinin iskemi, miyokard infarktüsü (42) nedenli hasara karşı miyokardı koruduğu da bilinmektedir.

Kanser ve antikanser ilaçlara etkisi üzerine ve kanser ile ilişkili dismetabolik sendromda, karnitinlerin rolünü araştıran çalışmalar sürmekte ve çeşitli eksperimental ve klinik kanser modellerinde karnitinlerin etkisi araştırılmaktadır (43).

Karnitinlerin nöroprotektif ve nöromodülatör etkilileri üzerine birçok çalışma, karnitinlerin nöronal aktivitede rollerinin olduğunu göstermiştir. Bunlar arasında Alzheimer hastalığı gibi kognitif fonksiyonlardaki olumlu etkisini (44,45), antidepresan-benzeri etkisini (37,38), analjezik ve/veya antinosiseptif etkiyi (2,46-50) ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklardaki etkisini sayabiliriz (51).

### 2.3.1. Asetil-L-Karnitin

Asetil-L-karnitin, karnitin esterlerinden biridir ve serbest plazma karnitini ile çeşitli zincir uzunluklarına sahip diğer esterlerle birlikte bulunur. ALCAR oluşumu, yağ asitleri, adenozintrifosfat (ATP) ve KoA kullanarak açıl KoA sentezleyen sitoplazmik tiokinaz ile başlar. Bu bileşik, karnitin ile karnitin palmitoil transferaz-I yoluyla birleşerek, açilkarnitin oluşturur. Mitokondrial matrikse karnitin-açilkarnitin translokaz sistemiyle taşınır. İç mitokondriyal membrandan geçen her açilkarnitin molekülü için bir karnitin dışarı atılır. İç mitokondriyal membranda, karnitin palmitoil transferaz-II, açilkarnitini karnitine çevirerek açıl KoA'yı serbest bırakır. Son olarak, mitokondriyal matrikste bulunan karnitin asetil transferaz, karnitin ve asetil-KoA'dan ALCAR ve KoA üretir (52) (Şekil 3).

ALCAR'ın enzimatik oluşumu intrasellüler organelere KoA ve asetil-KoA sağlamak üzere geri dönebilir. Karnitin açiltransferaz, kolin açiltransferaz (ChAT) ile ilgisi bulunan bir enzim sistemidir. İntrasellüler asetilkolini sağlamakta ve ters reaksiyonu ile asetil-KoA oluşturmaktadır.

Kısaca karnitin ve esterleri, yağ asitleri ve açıl KoA'nın (sırasıyla sitoplazma ve mitokondrilere) toksik birikimini engellemekte, mitokondrilere enerji üretimi için asetil-KoA sağlamaktadır.

ALCAR'ın bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri:

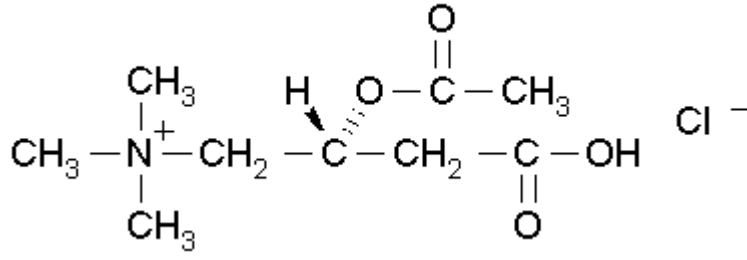
1-Kimyasal ismi: 1-Propanaminyum, 2-(asetil oksi)-3-karboksi-N,N,N-trimetil-klorid, (R)- (9CI)

2-Kimyasal yapısı:  $C_9H_{17}NO_4 \cdot HCl$

3-Erime noktası: 187 °C

4-Moleküler Ağırlığı: 239,7

5-Çözünürlük: Suda ve alkolde çözünür, eterde çözünmez.



**Şekil 2. ALCAR molekülünün kimyasal yapısı.**

Farmakokinetik:

L-karnitin ve ALCAR oral ya da i.v. olarak kullanılır ve jejunumdan basit difizyon ile absorbe edilir. Hücre içinde taşınması aktif transport yolu ile olmaktadır. Çalışmalar, ALCAR ve L-karnitinin plasma konsantrasyonlarının karnitin asetil transferaz aktivitesi ile dengeye ulaştığını gösteriyor. Hem i.v. hem oral uygulamalardaki ALCAR konsantrasyonundaki artış, ALCAR'ın kan-beyin bariyerini kolayca geçtiğini göstermektedir. L-karnitin ve esterleri çok az metabolizmaya uğrar ve renal tübüler reabsorbsiyon yolu ile idrarla atılırlar (53).

Etkileri:

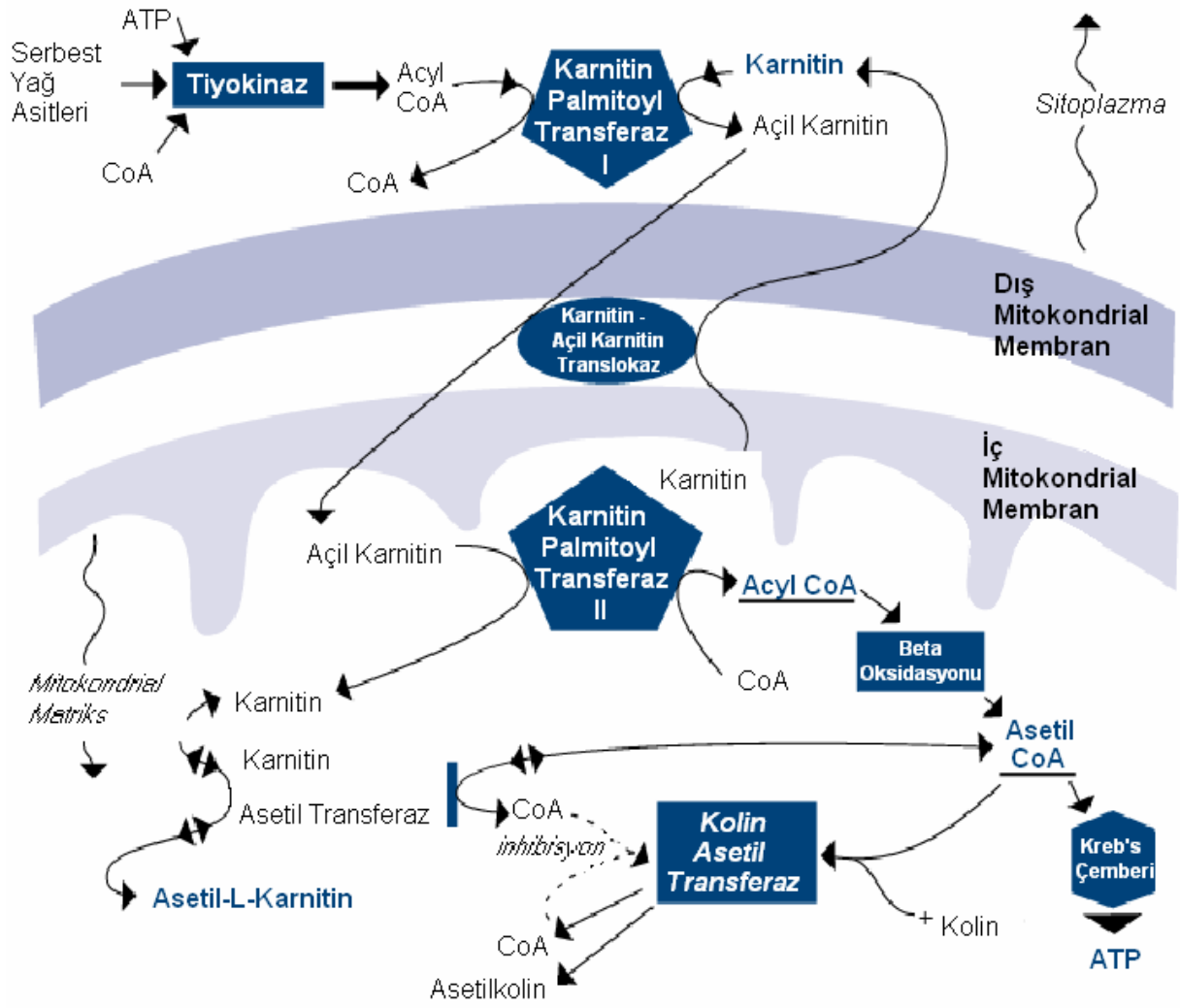
ALCAR, glutasyonu artırıp, MDA'nın konsantrasyonunu düşürerek nöroprotektif etki yapar (7). Ayrıca sinir büyüme faktör reseptör sentezini başlatır ve hipokampüte seviyesini artırır (8,54).

ALCAR'ın, nöropatik ağrıyı belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Nöropatik ağrı, spontan ağrı ve hiperaljezi ile karakterizedir. ALCAR ile intramüsküler (i.m.) kronik tedavi, nöropati veya radikulopatilerin ağrılarını iyileştirir (46). ALCAR'ın bir yararlı etkisi de semptomatik diyabetik nöropati tedavisinde kaydedilmiştir (4). Ayrıca, HIV enfeksiyonuna bağlı distal simetrik polinöropatinin ağrısının tedavisinde yararlı olmuştur (5). Buna karşın, ALCAR'ın analjezik ve/veya antinosiseptif etkisinin altında yatan mekanizma hala açık değildir.

ALCAR, L-karnitinin kas dokusu üzerinde bilinen etkilerine sahip bir bileşiktir. Mitokondrilerde ATP üretimi için uzun zincirli yağ asitlerinin taşınmasında görev alır.

ALCAR'ın iskelet ve kalp kasındaki etkileri ise, lipid peroksidasyonunu azaltarak çalışan kas dokusu üzerindeki serbest radikal hasarını önleyen antioksidan etkilerini içermektedir (55). Ek olarak, yaşlı kalpte kardiyak mitokondrilerdeki önemli membran faktörlerini koruyan kardiyolipin seviyelerini artırarak enerji üretimi için gerekli fosfat transportunu sağlamaktadır. Sıçan mitokondriyal modellerinde, ALCAR'ın yaşlı hayvanlarda kardiyolipin seviyelerini gençlerinki oranında artırdığı gösterilmiştir (56).

ALCAR, rahatlıkla tolere edilebilir olması, seyrek ve genellikle geçici yan etkileri sayesinde güvenli ve etkili bir terapötik bileşik olma potansiyeline sahiptir. 1,5 g ile 3,0 g/gün miktarındaki oral dozlar birçok durum için etkili olabilmekle birlikte, nöropatiler için i.m. enjeksiyon kullanılmaktadır. ALCAR'ın birçok etkisi L-karnitin ile örtüşmesine rağmen, bu bileşiğin iskemik kalp hastalıklarındaki kullanımına ilişkin geniş tecrübe yadsınamaz. SSS ve nöron hasarını içeren durumlar için L-asetil formu açıkça daha etkilidir. Daha çok araştırma ve klinik deney ile ALCAR'ın gelecekteki uygulamaları, tamamlayıcı tıp bakımından büyük potansiyel taşımaktadır.



Şekil 3. Asetil-L-karnitinin sentezi.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yapılmış olup, Fakülte Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (TÜTFEK-2004/079).

#### **3.1. DENEY HAYVANI**

Deneyde 20-30 g ağırlığında BALB/c türü fareler kullanıldı ve her kafeste 10 fare olacak şekilde kafeslere alındılar. Beslenmeleri serbest bırakılarak oda ısısında ve 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda tutuldular. Deneye başlamadan 24 saat önce test ortamına alınarak adaptasyonları sağlandı. Deneyler, fareler arasında analjezik etki ve termal uyarıya cevaptaki günlük ritimlerinde farklılık olmaması için 09:00-15:00 saatleri arasında yapıldı (57).

### 3.2. ANALJEZİ VE MOTOR AKTİVİTENİN TEST EDİLMESİ

Deneyde analjezi ölçümü için kimyasal uyarı ile oluşturulan ağrı modellerinden “Writhing Testi” ve “Formalin Testi”, termal uyarı ile oluşturulan ağrı modellerinden “Tail Flick Testi” ve “Hot Plate Testi” kullanıldı. Motor koordinasyon değerlendirilmesi için “Rota Road Testi” yapıldı.

Writhing testi Koster ve arkadaşlarının 1959’da tanımladığı esaslara göre yapıldı (58). Bu testte serum fizyolojik ile hazırlanmış %0,6’lık asetik asit solüsyonunun 10 ml/kg volümünde, i.p. enjeksiyonu ile farelerde “writhing sendrom” denilen kıvranma nöbetleri oluşturuldu. Hayvanlarda gerginlik, uzama ya da kıvranma sayısı asetik asit enjeksiyonundan 5 dakika sonra başlayan, 10 dakikalık periyod boyunca sayıldı.

Formalin testte serum fizyolojik ile hazırlanan 20 µl %2,5’lik formalin çözeltisi farenin sağ arka pençesi içine s.k. olarak enjekte edilerek ayak yalama süreleri kronometre yardımı ile kayıt edildi. Kayıtlar enjeksiyondan sonraki (0-5 dakikalık) erken faz ile (15-30 dakikalık) geç faz arasında yapıldı (59).

Tail flick testinde Anabilim Dalımız Laboratuvarı’nda bulunan Tail flick cihazı (MAY, TFU9604-A) kullanıldı. Deney hayvanlarının kuyruk başlangıcından 2 cm’lik mesafeye radyan ısı uygulandı ve ağrı duymaları sağlandı. Cihaz denekler kuyruklarını çektikleri zaman otomatik olarak radyan ısıyı keserek çekme sürelerini verecek şekilde hazırlanmıştır. Ölçümler ALCAR uygulamasından sonra 0., 30., 60., 90. dakikalarda yapılarak, kayıtları tutuldu.

Hot plate testinde ise Hot plate cihazı (MAY, AHP9601) kullanıldı. Hot Plate ölçümleri  $55\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ’de yapıldı ve cut-off time 60 saniye alındı. Deney hayvanları  $55^{\circ}\text{C}$ ’ye ısıtılan zemin üzerine koyularak süre tutuldu ve ayaklarını çekme süreleri kayıt edildi. Ölçümler ALCAR uygulamasından sonra 0., 30., 60., 90. 120. dakikalarda yapıldı.

Motor aktivitenin ölçümü için 972-A Rota Rod Activtiy Meter (MAY, RR9701) kullanıldı ve deney hayvanlarının 180 saniyedeki düşme sayıları değerlendirildi. Ölçümler ALCAR uygulamasından 30 dakika sonra yapıldı.

### **3.3. DENEY PROTOKOLÜ**

Deney hayvanları akut kontrol (salin), akut ilaç (ALCAR), kronik kontrol (7 gün (2x1) salin), kronik ilaç (7 gün (2x1) ALCAR) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Akut kontrol ve ilaç grubu ise kullanılan ALCAR dozuna göre 4 gruba ayrıldı. Kronik kontrol ve ilaç grubu ise, çift doz (100 mg/kg) uygulanarak sadece yapılacak test sayısına göre alt gruplara ayrıldı. Hot plate, tail flick, writhing, formalin ve rota road testleri için ayrı gruplar kullanıldı ve her bir grup 6 deney hayvanından oluşturuldu.

İlk aşamada 1, 10, 100, 200 mg/kg ALCAR dozları sırası ile her bir gruba i.p. olarak uygulandı. Her doz için ayrı kontrol grubu ile çalışıldı. Kontrol grubuna 0.1 ml/10 g serum fizyolojik i.p. olarak uygulandı. Gruplarda hot plate, tail flick, writhing, formalin, rota road test yanıtları kayıt edildi.

İkinci aşamada kronik ALCAR uygulaması gerçekleştirildi. Kontrol grubuna 0.1 ml/10 g serum fizyolojik, ilaç grubuna 100 mg/kg ALCAR i.p. olarak 7 gün boyunca günde 2 doz (sabah-akşam) olmak üzere uygulandı. Gruplarda , hot plate, tail flick, writhing, formalin, rota road test yanıtları kayıt edildi.

### **3.4. KULLANILAN ETKEN MADDE**

Çalışmamızda O-Asetil-L-karnitin HCl (Sigma-Aldrich, Ürün No: A6706) kullanıldı. İlaç dozları ALCAR miktarları hesaplanıp, tartılıp serum fizyolojikte çözülerek hazırlandı.

### **3.5. VERİ ANALİZİ**

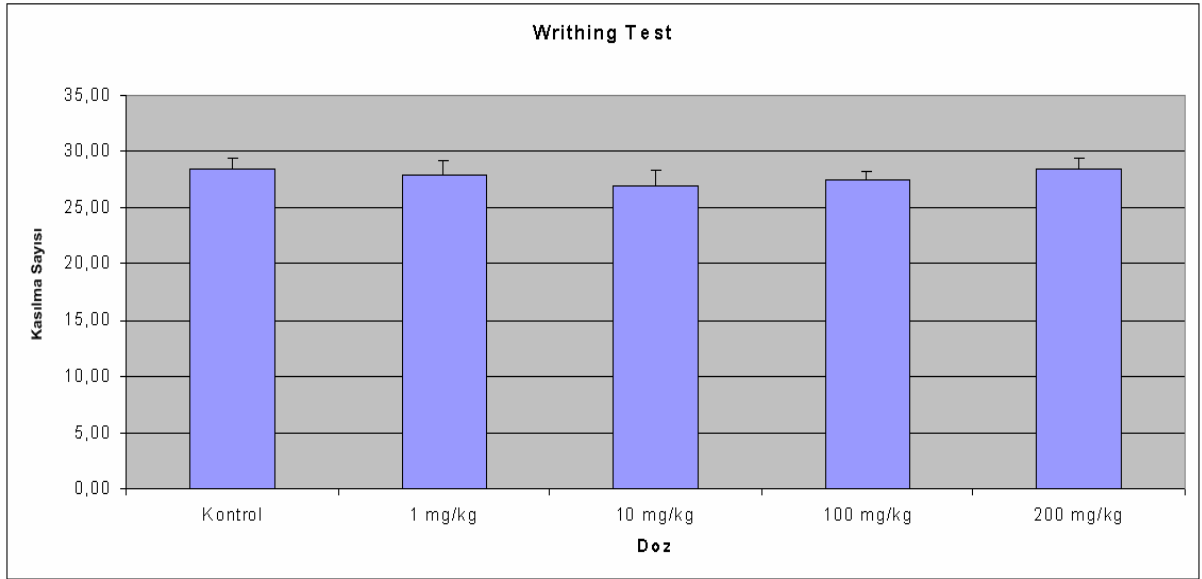
Çalışmamızın istatistiki değerlendirilmesi Trakya Üniversitesi İstatistik Bürosu'nda SPSS 10.0 istatistik programı ile yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart hata olacak şekilde tanımlandı. Gruplar arasında fark olup olmadığı Kruskal-Wallis Varyans Analizi, grupların kendi içinde karşılaştırılmasında Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi kullanıldı. Bu testlerde  $p < 0,05$  olasılık değeri anlamlı olarak kabul edildi.



## **4. BULGULAR**

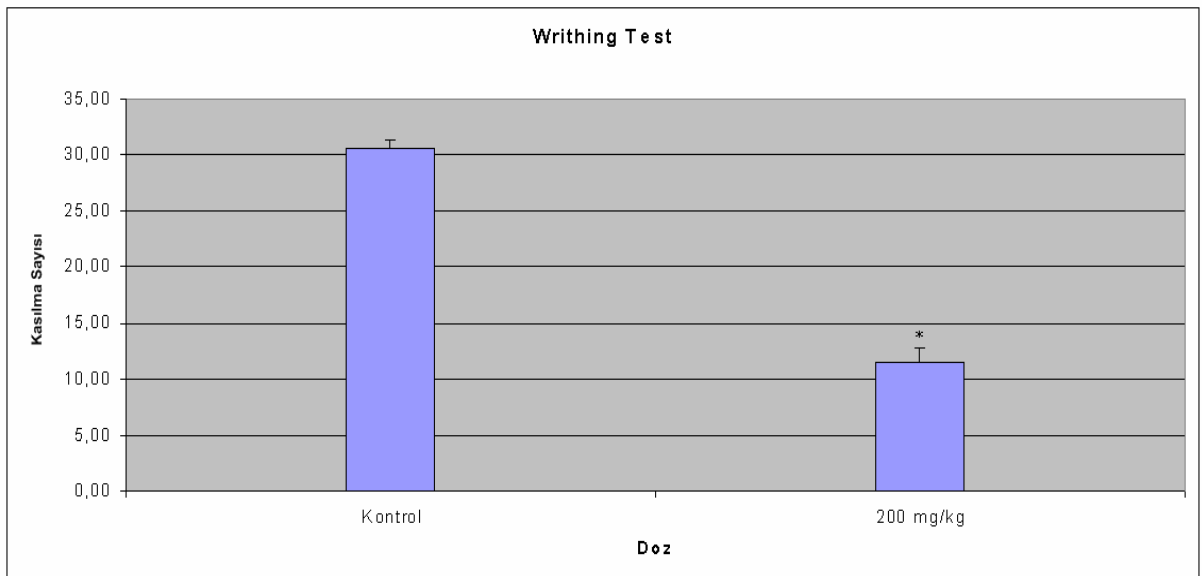
### **4.1. WRITHING TESTE AİT BULGULAR**

Şekil 4’de çeşitli dozlarda i.p. olarak uygulanan ALCAR’ın writhing test ile alınan ölçüm sonuçları görülmektedir. Writhing testte, %0,6’lık asetik asit solüsyonunun 10 ml/kg volümünde, i.p. enjeksiyonu ile farelerde “writhing sendrom” denilen kıvranma nöbetleri oluşturuldu. Hayvanlarda gerginlik, uzama ya da kıvranma sayısı asetik asit enjeksiyonundan 5 dakika sonra başlayan, 10 dakikalık periyod boyunca sayıldı. ALCAR 1, 10, 100, 200 mg/kg dozlarda kontrole göre anlamlı bir analjezi oluşturmadı ( $p>0,05$ ).



**Şekil 4: Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının writhing test ölçüm sonuçları ( $p>0,05$  olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmemiştir).**

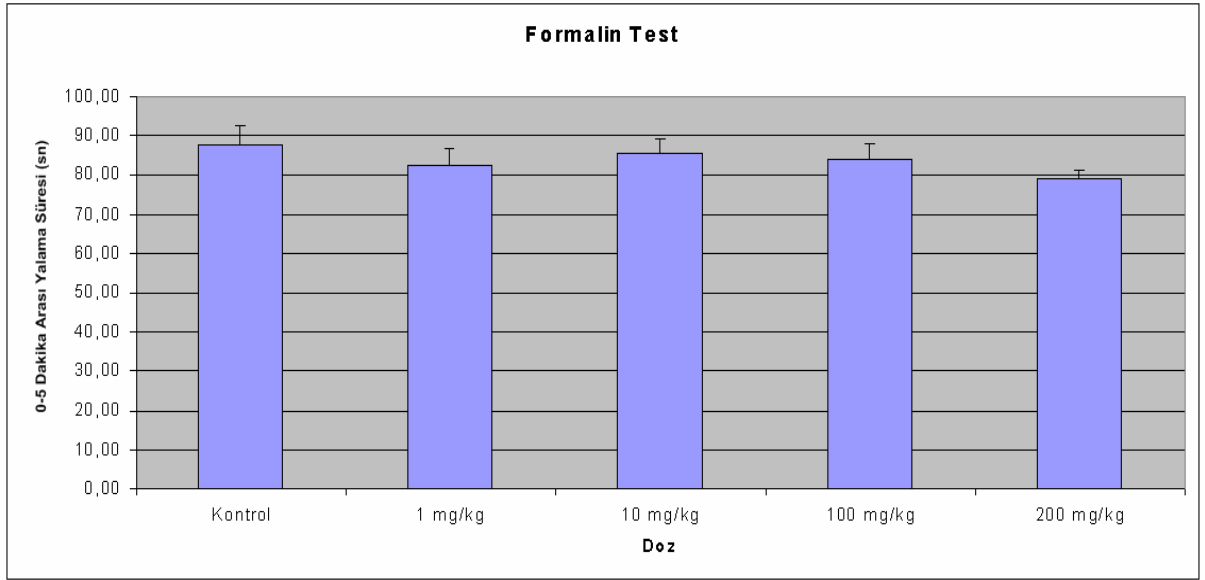
Şekil 5’de ALCAR’ın 7 gün boyunca günde 2 doz 100 mg/kg olarak kronik uygulanması sonucunda writhing test sonuçları görülmektedir. ALCAR uygulanan grupta kontrole göre anlamlı bir antinoseptif etki oluşmuştur ( $p<0.05$ ).



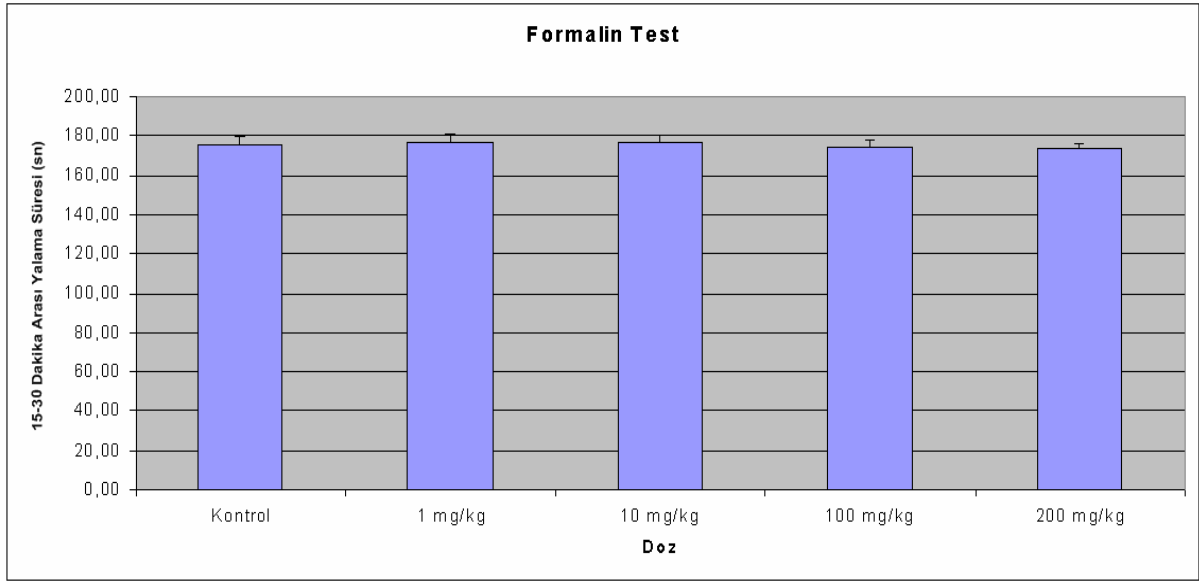
**Şekil 5: Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının writhing test ölçüm sonuçları (\* $p<0,05$  olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmiştir).**

## 4.2. FORMALİN TESTİNE AİT BULGULAR

Formalin testinde 20 µl %2,5 luk formalin solüsyonu hayvanların sağ patisi içine s.k. olarak enjekte edildi. Enjeksiyonu izleyen ilk 5 dakika ve 15-30 dakika farelerin pençesini yalama, ısırma davranışları gözlemlendi. 0-5 ve 15-30. dakika pati yalama süreleri ayrı ayrı grafiklerde değerlendirildi. Grafiklerde de görüldüğü üzere her iki zaman diliminde de kontrol grubu ve diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p>0,05$ ).

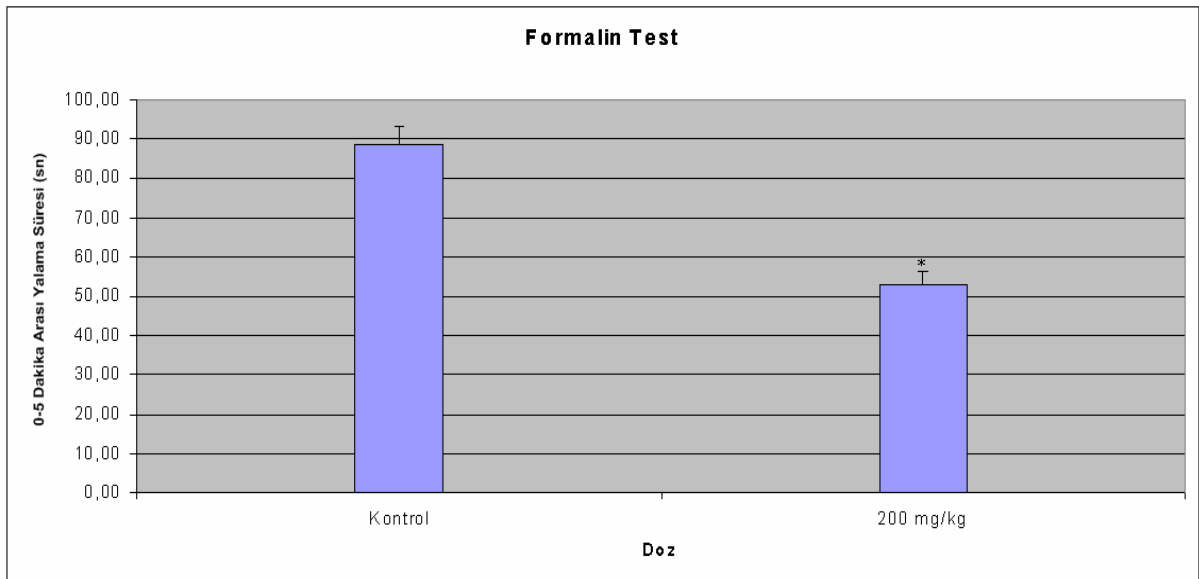


**Şekil 6 : Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 0-5. dakika formalin test ölçüm sonuçları ( $p>0,05$  olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmemiştir).**

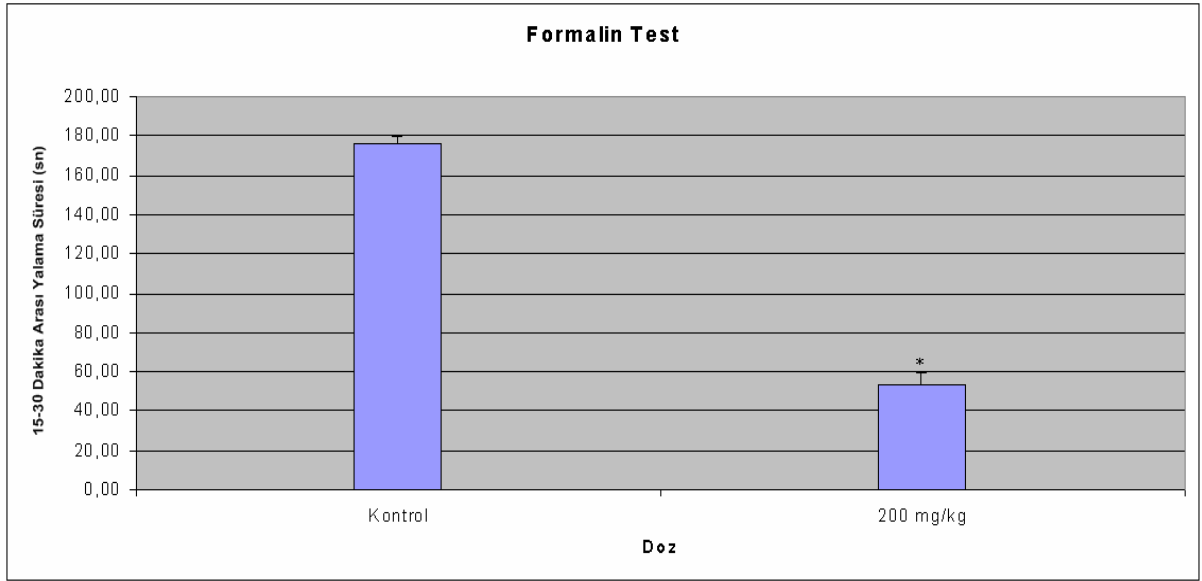


**Şekil 7: Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 15-30. dakika formalin test ölçüm sonuçları ( $p>0,05$  olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmemiştir).**

Aşağıdaki grafiklerde de görüldüğü üzere her iki zaman diliminde de kontrol grubu ve ALCAR'ın 7 gün boyunca günde 2 doz 100 mg/kg olarak kronik uygulanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmektedir.



**Şekil 8: Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 0-5. dakika formalin test ölçüm sonuçları (\* $p<0,05$  olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmiştir).**

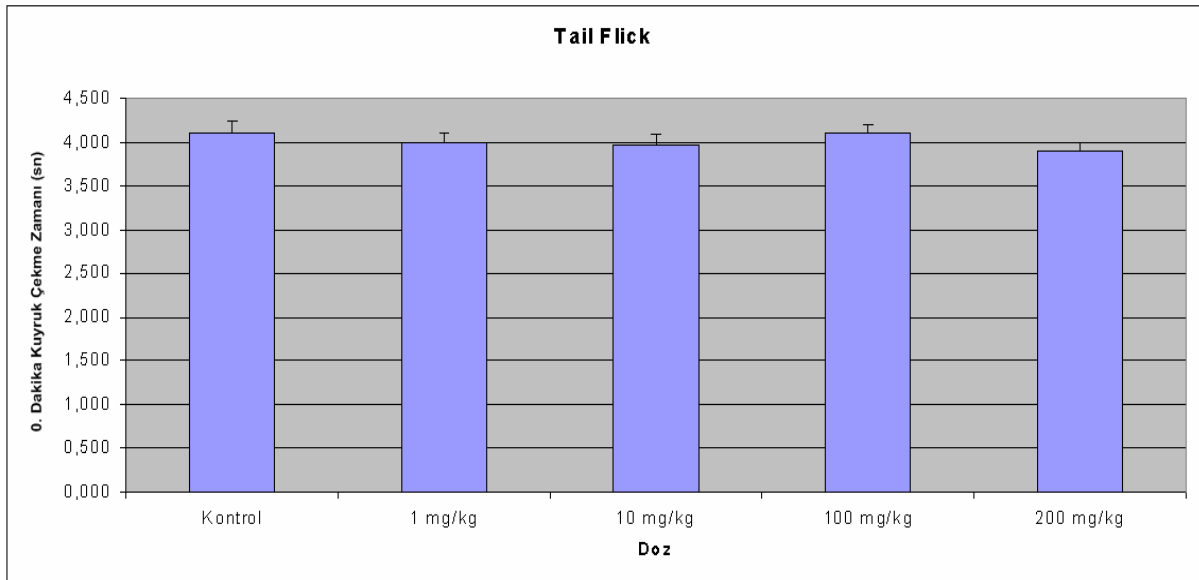


**Şekil 9: Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 15-30. dakika formalin test ölçüm sonuçları (\*p<0,05 olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmiştir).**

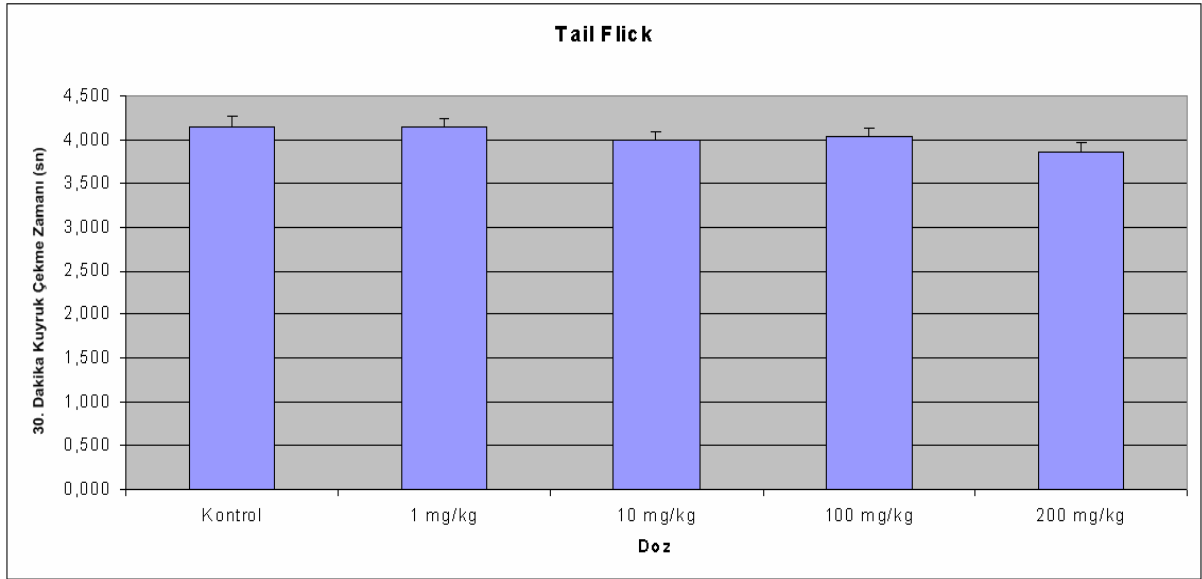
### 4.3. TAIL FLICK TESTİNE AİT BULGULAR

Tail flick testinde deney hayvanlarının kuyruk başlangıcından 2 cm'lik mesafeye radyan ısı uygulanarak ağrı duymaları sağlandı ve kuyruk çekme süreleri 0., 30., 60., 90. dakikalarda ölçülerek kayıt edildi. Aşağıdaki grafiklerde 0., 30., 60., 90. dakika ölçüm değerleri ayrı ayrı grafiklerde kontrol ve değişik dozlarda akut ALCAR uygulaması bakımından değerlendirilmiştir. Grafiklerde de görüldüğü üzere kontrol grubu ile farklı dozlarda ALCAR uygulaması arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ( $p>0,05$ ).

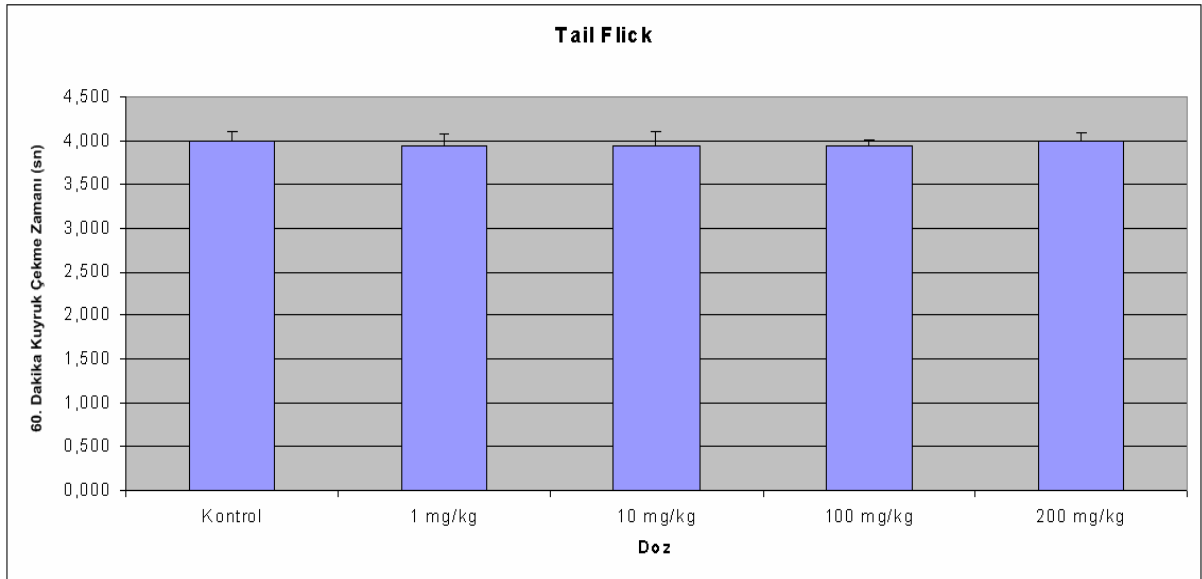
0., 30., 60., 90. dakika ölçüm sonuçları kendi aralarında değerlendirildiğinde de  $p>0,05$  olduğundan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.



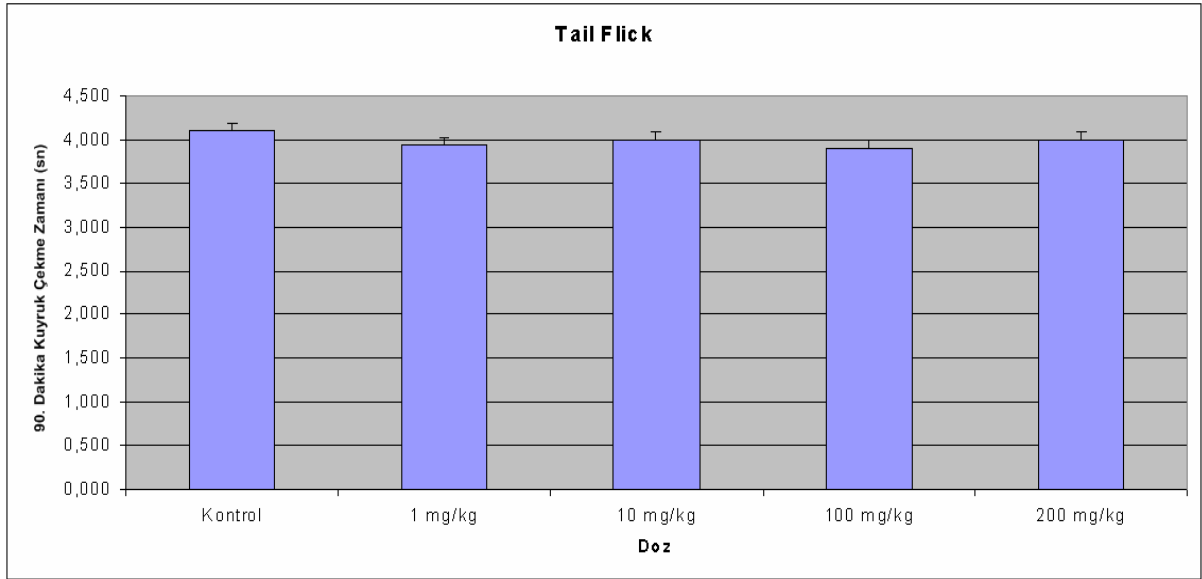
**Şekil 10: Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 0. dakika tail flick test ölçüm sonuçları ( $p>0,05$  olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmemiştir).**



**Şekil 11: Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 30. dakika tail flick test ölçüm sonuçları ( $p>0,05$  olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmemiştir).**



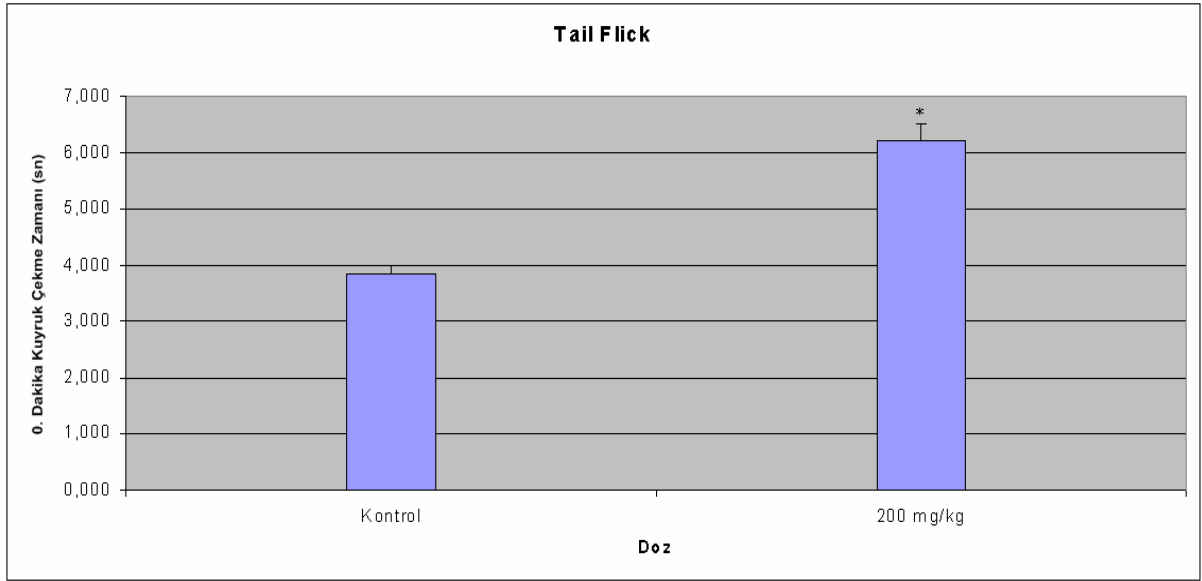
**Şekil 12: Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 60. dakika tail flick test ölçüm sonuçları ( $p>0,05$  olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmemiştir).**



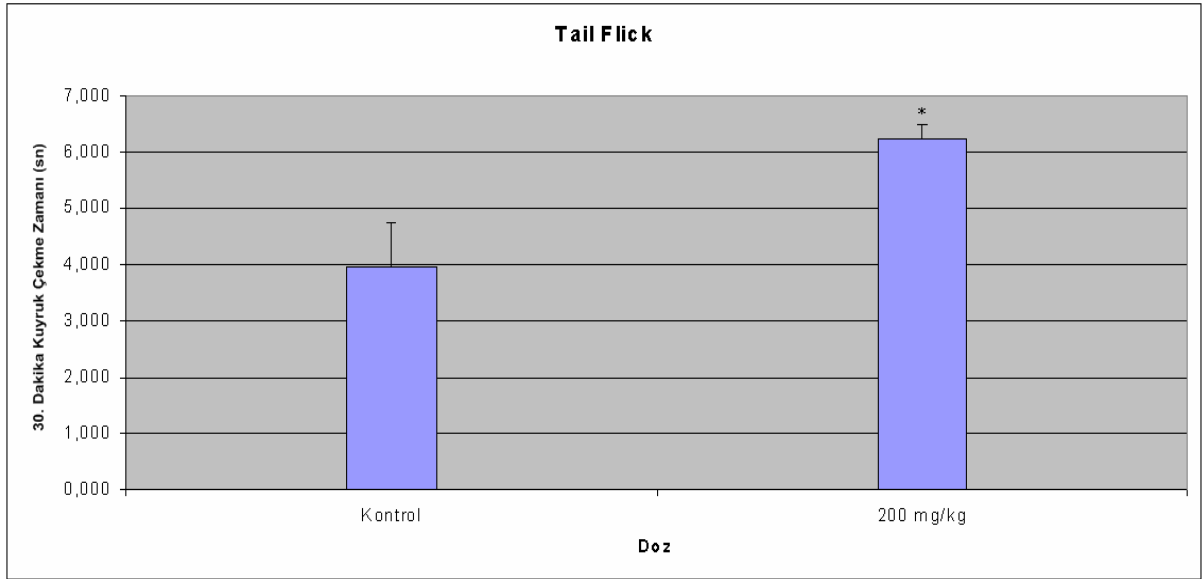
**Şekil 13 : Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 90. dakika tail flick test ölçüm sonuçları ( $p>0,05$  olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmemiştir).**

14, 15, 16 ve 17. grafiklerde ALCAR'ın kronik olarak 7 gün boyunca günde 2 doz 100 mg/kg olarak kronik uygulanan grup ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı tail flick kuyruk çekme zamanı sonuçları 0., 30., 60., 90. dakika zaman dilimleri için ayrı ayrı görülmektedir. Grafikler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde  $p<0,05$  olduğundan kontrol ile ilaç uygulanan gruplar arasında fark olduğu gözlemlenmiştir.

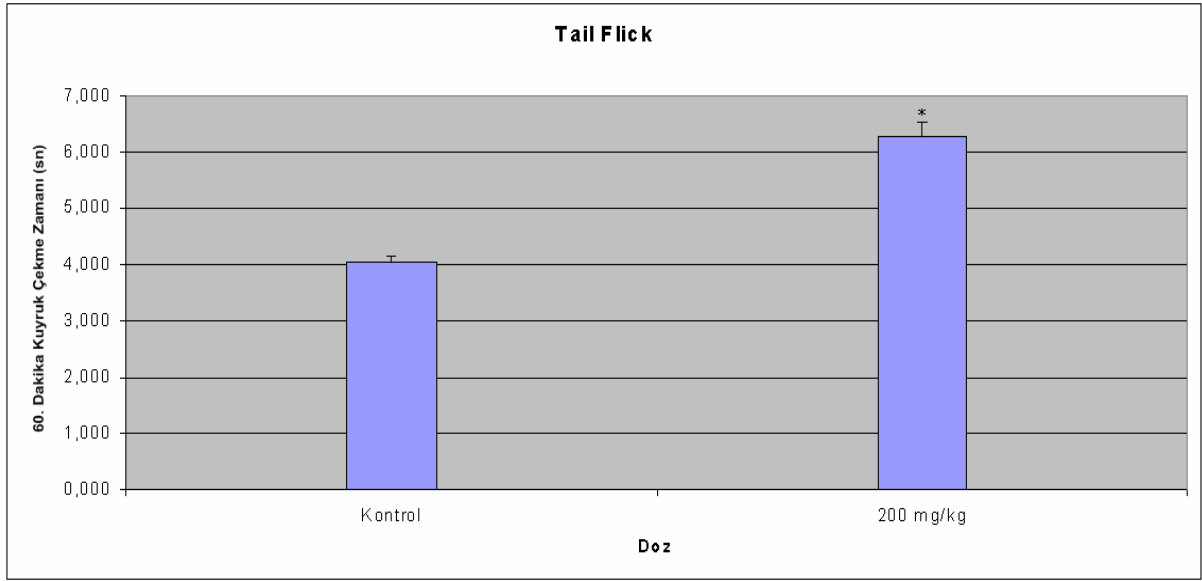




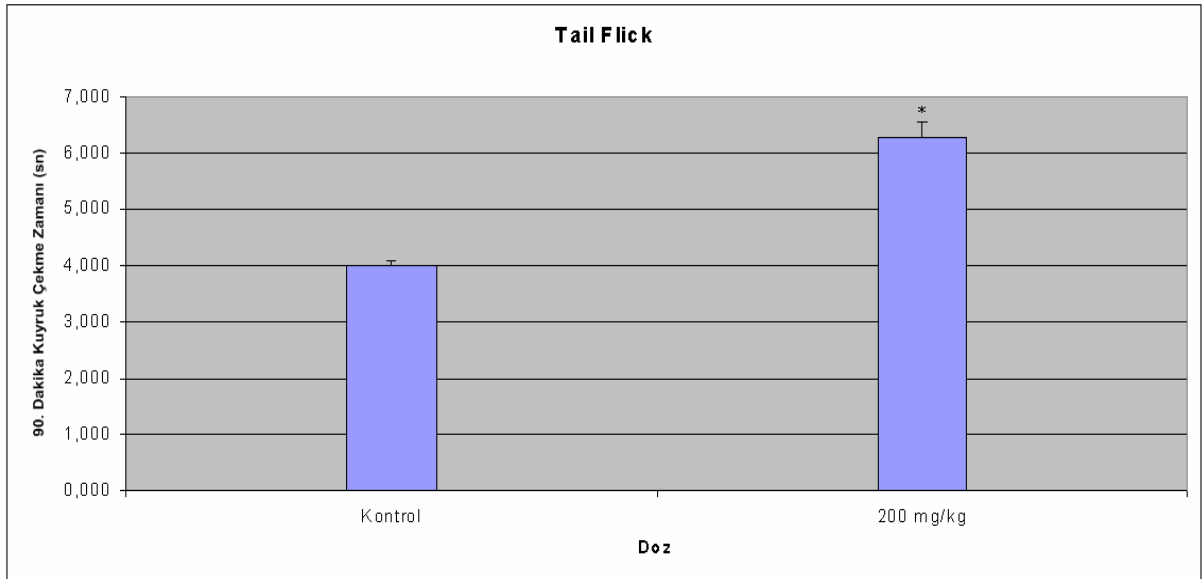
**Şekil 14: Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 0. dakika tail flick test ölçüm sonuçları (\*p<0,05 olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmiştir).**



**Şekil 15: Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 30. dakika tail flick test ölçüm sonuçları (\*p<0,05 olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmiştir).**



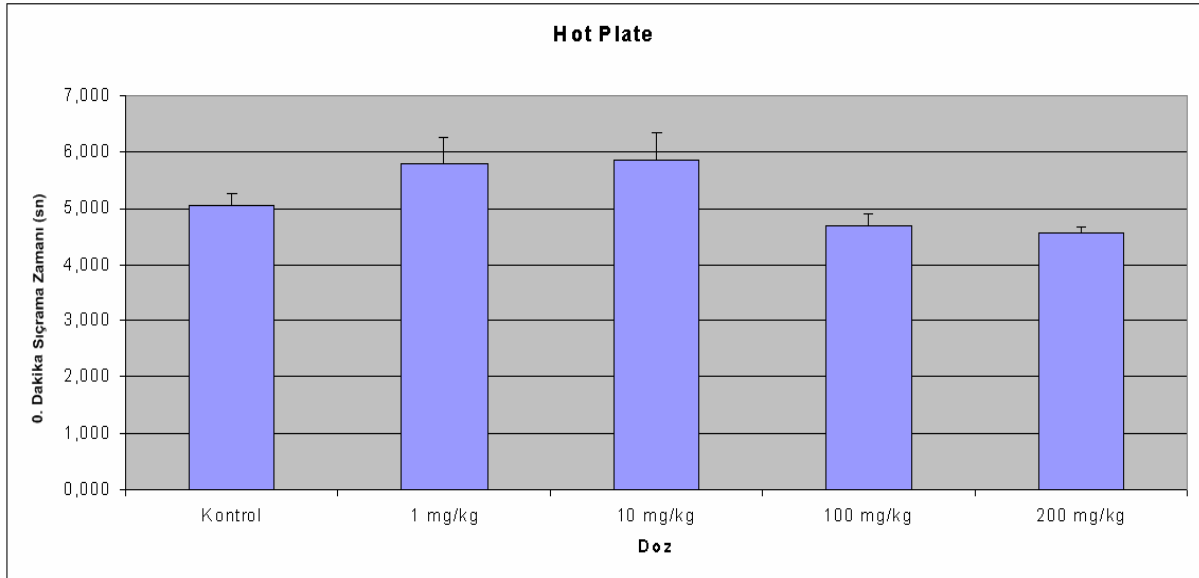
**Şekil 16: Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 60. dakika tail flick test ölçüm sonuçları (\*p<0,05 olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmiştir).**



**Şekil 17: Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 90. dakika tail flick test ölçüm sonuçları (\*p<0,05 olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmiştir).**

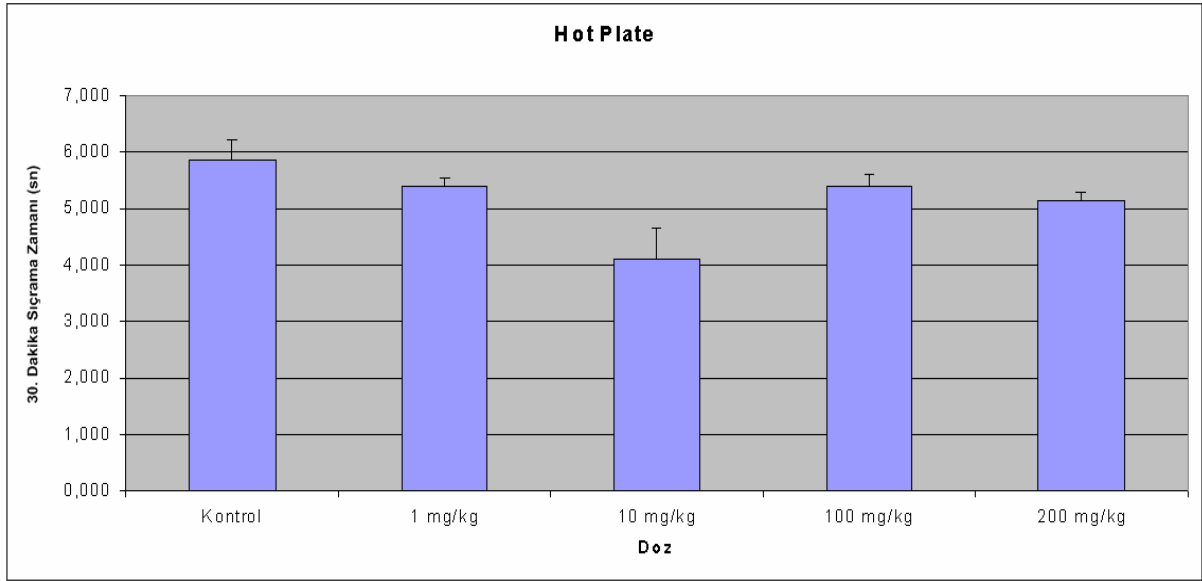
#### 4.4. HOT PLATE TESTİNE AİT BULGULAR

Hot plate ölçümleri  $55\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ 'de yapıldı ve cut off time 60 saniye alındı. Deney hayvanları  $55^{\circ}\text{C}$ 'ye ısıtılan zemin üzerine koyularak süre tutuldu ve ayaklarını çekme süreleri kayıt edildi. Ölçümler ALCAR uygulamasından sonra 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda yapıldı. Aşağıdaki grafiklerde kontrol ve değişik dozlarda akut ALCAR uygulaması test sonuçları değerlendirilmiştir. Grafiklerde de görüldüğü üzere kontrol grubu ile farklı dozlarda ALCAR uygulaması arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ( $p>0,05$ ).

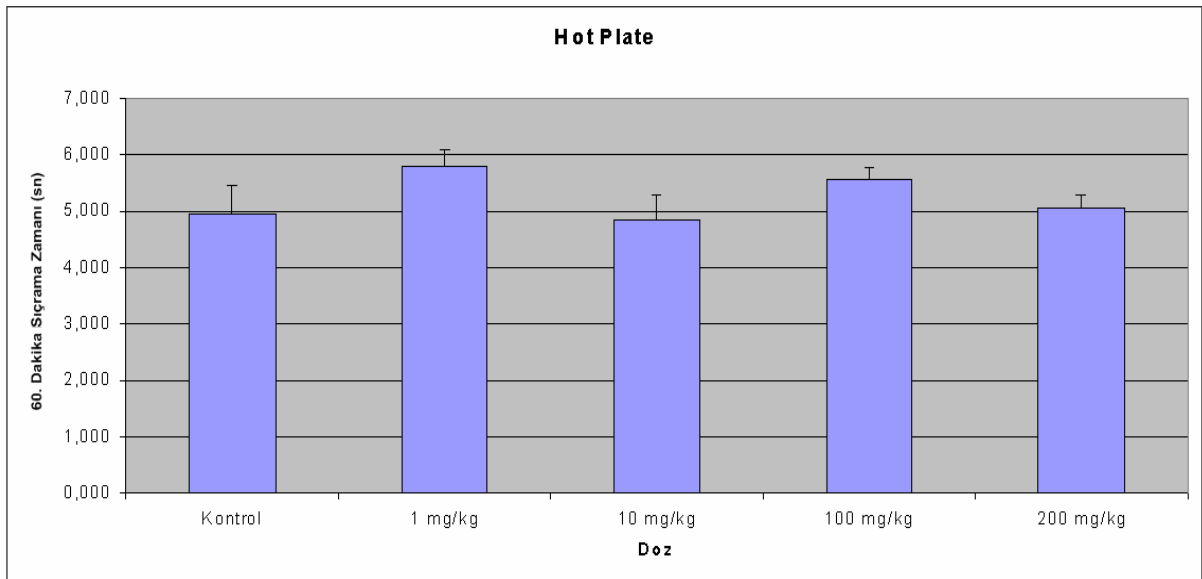


**Şekil 18: Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 0. dakika hot plate test ölçüm sonuçları ( $p>0,05$  olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmemiştir).**

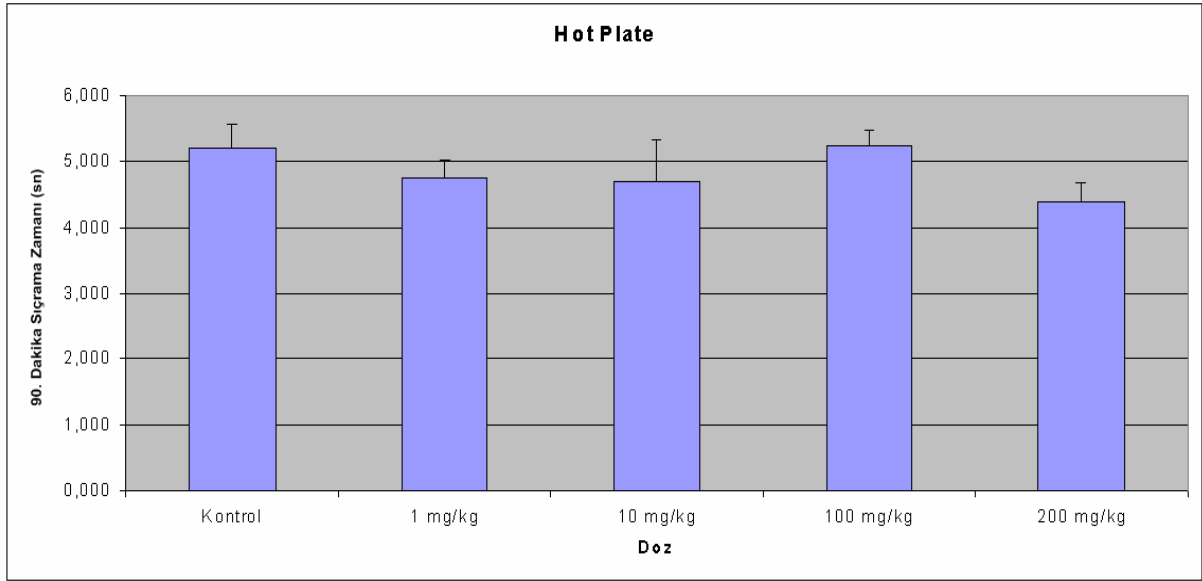
1 mg/kg ve 10 mg/kg dozu uygulanan gruplarda 0. dakikada yani ALCAR uygulandıktan hemen sonra yapılan ölçümde sıçrama (ayak çekme) süresinin arttığı görülmektedir. Fakat istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sonuçlar anlamlı bulunmamıştır.



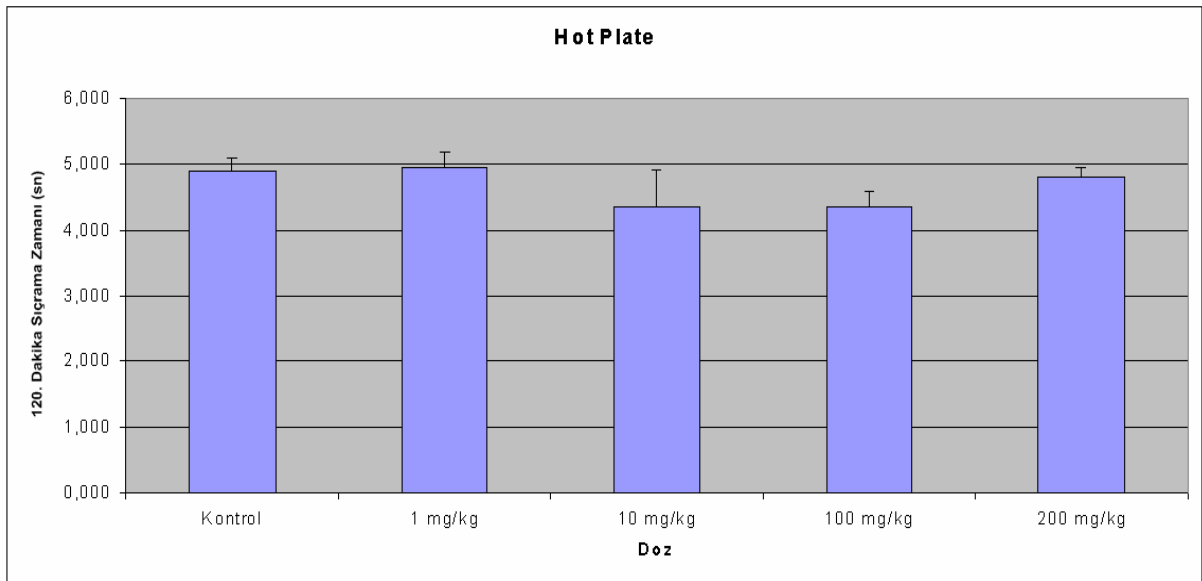
**Şekil 19 : Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 30. dakika hot plate test ölçüm sonuçları ( $p>0,05$  olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmemiştir).**



**Şekil 20 : Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 60. dakika tail flick test ölçüm sonuçları ( $p>0,05$  olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmemiştir).**

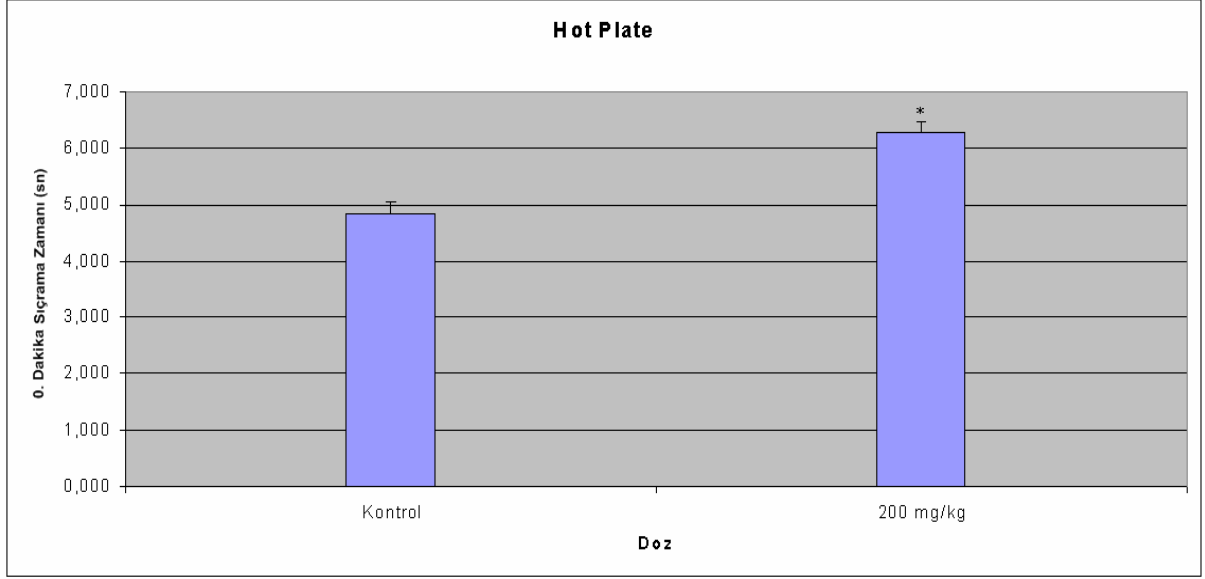


**Şekil 21 : Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 90. dakika hot plate test ölçüm sonuçları ( $p>0,05$  olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmemiştir).**

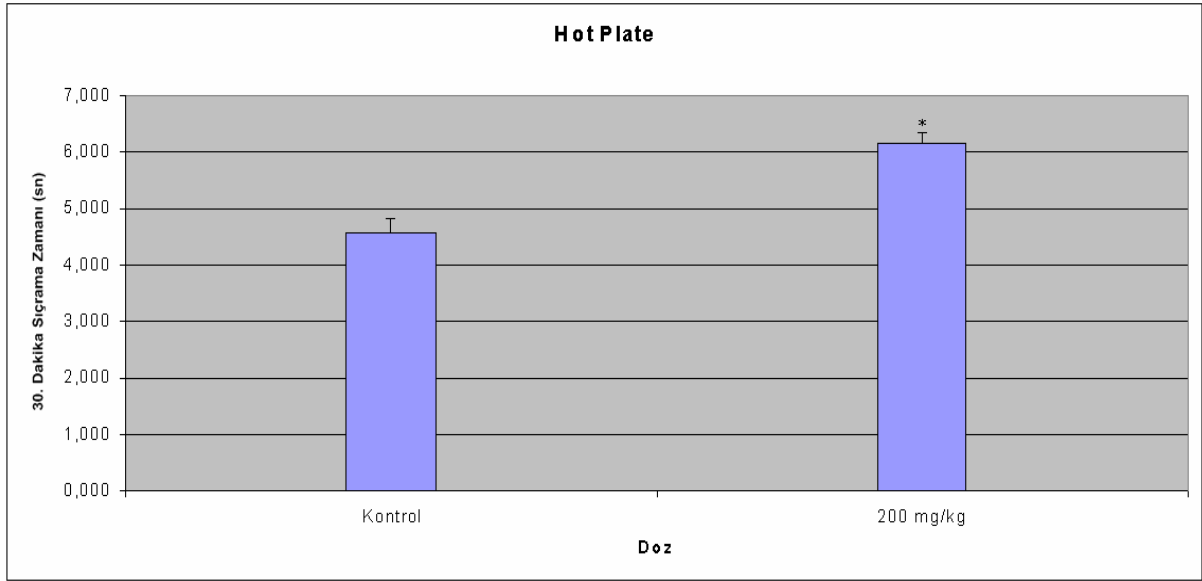


**Şekil 22 : Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 120. dakika hot plate test ölçüm sonuçları ( $p>0,05$  olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmemiştir).**

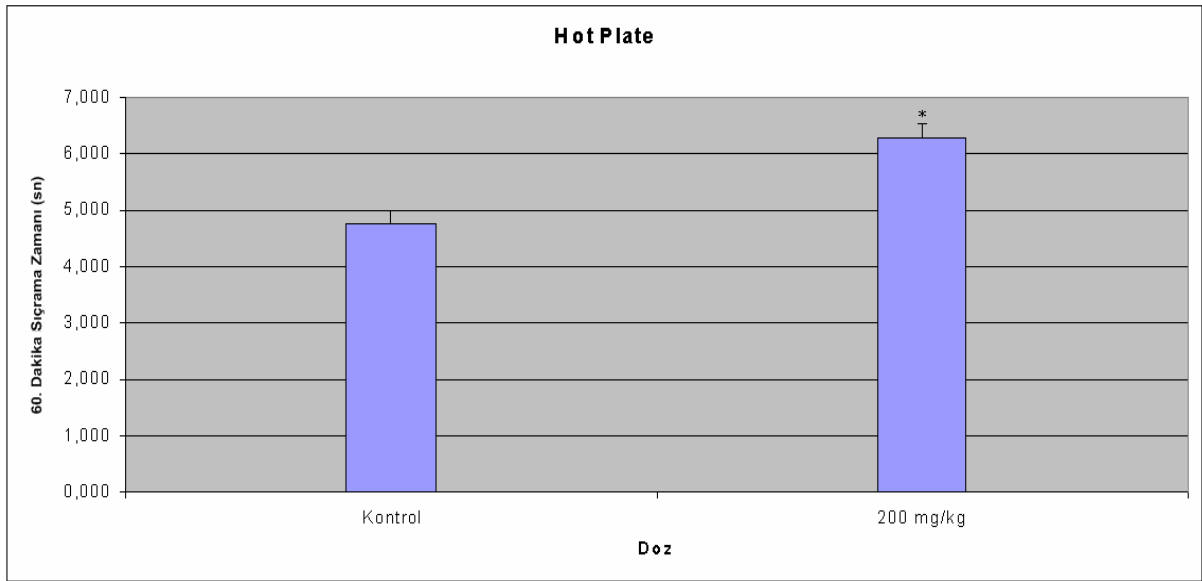
Aşağıdaki grafiklerde ALCAR'ın 7 gün boyunca günde 2 doz 100 mg/kg olarak kronik uygulanan grup ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı Hot plate sıçrama (ayak çekme) zamanı sonuçları 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda ölçüm zaman dilimleri için ayrı ayrı görülmektedir. Grafikler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde,  $p < 0,05$  olduğundan kontrol ile ilaç uygulanan gruplar arasında fark vardır diyebiliriz.



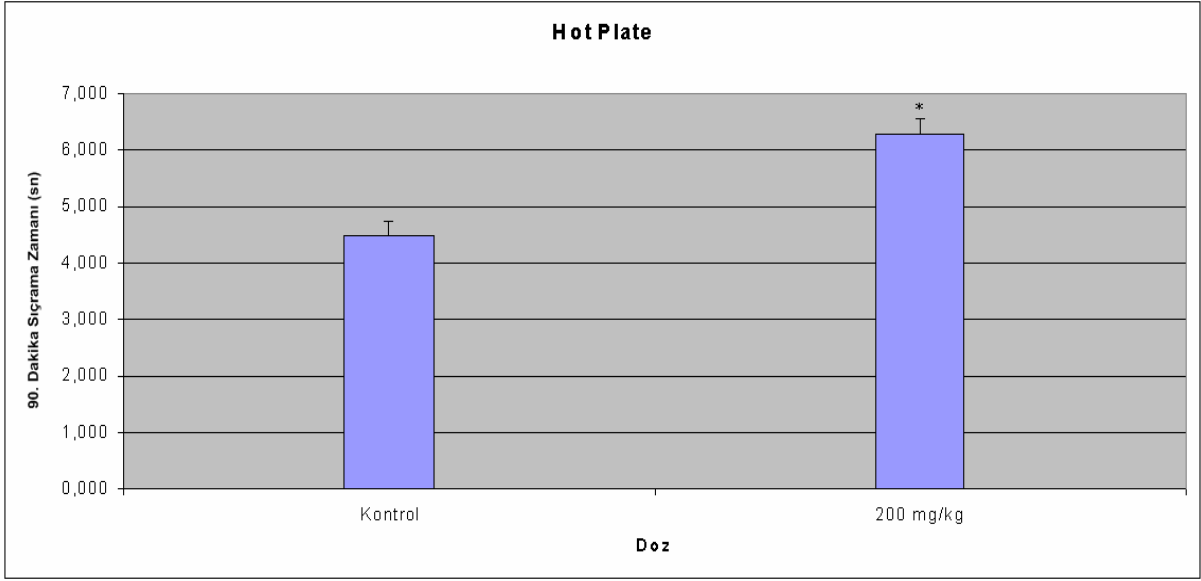
**Şekil 23: Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 0. dakika hot plate test ölçüm sonuçları (\* $p < 0,05$  olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmiştir).**



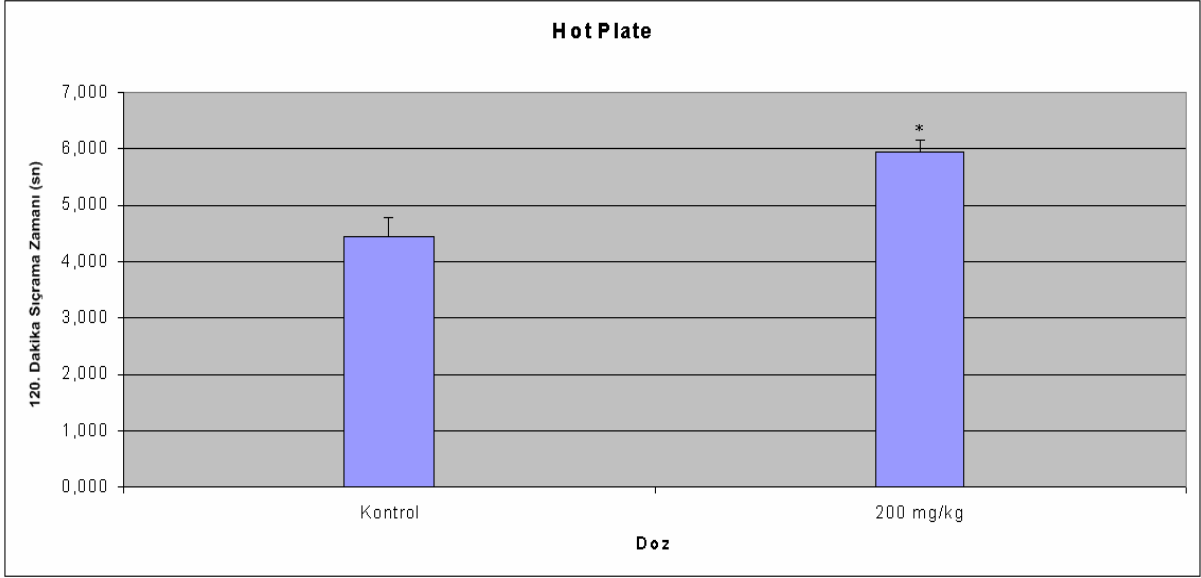
**Şekil 24: Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 30. dakika hot plate test ölçüm sonuçları (\*p<0,05 olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmiştir).**



**Şekil 25: Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 60. dakika hot plate test ölçüm sonuçları (\*p<0,05 olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmiştir).**



**Şekil 26: Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 90. dakika hot plate test ölçüm sonuçları (\*p<0,05 olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmiştir).**

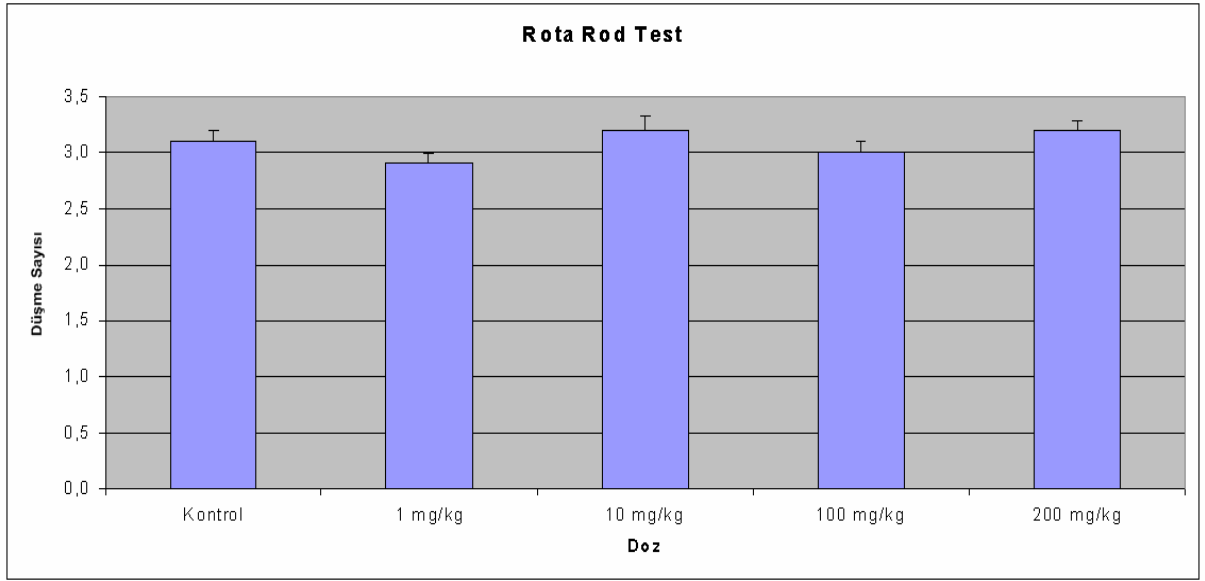


**Şekil 27: Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 120. dakika hot plate test ölçüm sonuçları (\*p<0,05 olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmiştir).**



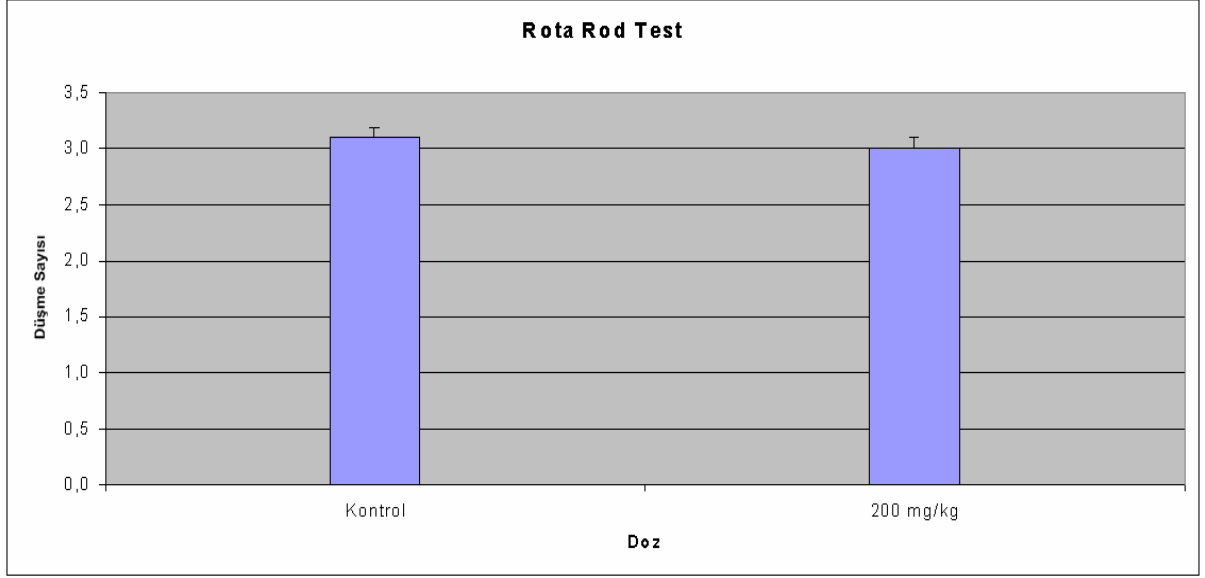
#### 4.5. ROTA ROD TESTİNE AİT BULGULAR

Motor aktivitenin ölçümü için rota rod testi yapıldı ve 180 saniyedeki düşme sayıları ölçüldü. Aşağıdaki grafikte kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulanan grupların motor aktivitelerini gösteren veriler görülmüyor. Bu veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde  $p>0,05$  olduğundan anlamlı bir fark yoktur diyoruz.



**Şekil 28: Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının rota rod testi ölçüm sonuçları ( $p>0,05$  olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmemiştir).**

Aşağıdaki grafikte ALCAR'ın 7 gün boyunca günde 2 doz 100 mg/kg olarak kronik uygulanan grup ile kontrol grubu motor aktivitelerini gösteren veriler görülüyor. Bu veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde  $p>0,05$  olduğundan anlamlı bir fark yoktur diyoruz.



**Şekil 29: Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının rota rod testi ölçüm sonuçları ( $p>0,05$  olduğundan kontrole göre anlamlı kabul edilmemiştir).**

## 5. TARTIŞMA

Karnitinin asetil esteri olan ALCAR küçük, suda çözünebilen vitamin benzeri bir moleküldür. SSS'de doğal olarak bulunabildiği gibi, fizyolojik pekçok fonksiyona da sahiptir.

Son yıllarda ALCAR'ın ağrı algılanmasının düzenlenmesi üzerindeki rolü incelenmeye başlanmıştır. ALCAR'ın nöronal aktivite üzerine etkisini araştıran çalışmalarda, serebral elektriksel aktiviteyi düzenlediği (60) ve antidepresan benzeri etki gösterdiği (37,38,61) belirtilmiştir. Üstelik, ALCAR dopamin (62), eksitator amino asitler, taurin (63), asetil kolin (64) ve GABA (65) gibi nörotransmitterlerin salınımını da düzenlemektedir.

ALCAR glutasyonu artırıp, MDA konsantrasyonunu azaltarak nöroprotektif etki yapar (7) Ayrıca sinir büyüme faktörü sentezini uyarır ve hipokampüste sentezini artırır (8,54).

ALCAR'ın i.m. kronik tedavisi ağrılı nöropati ya da redikülopatileri iyileştirebilmektedir (46). ALCAR'ın, travmatik hasar, diabet ve viral enfeksiyonlara bağlı olarak gelişebilen, spontan ağrı, allodini ve hiperaljezi ile karakterize nöropatik ağrının azaltılmasındaki rolü birçok çalışma ile gösterilmiştir. Semptomatik diabetik nöropatinin tedavisindeki (4,6,66,67), HIV enfeksiyonu ile ilişkili distal simetrik polinöropati ağrısı (5) ve enfekte kişilerin antiretroviral tedavilerine bağlı gelişen nöropatilerin tedavisinde (68) olumlu etkileri yayınlanmıştır. Bununla birlikte, ALCAR'ın analjezik ve/veya antinosiseptif etkisinin mekanizması hala açık değildir. ALCAR'ın analjezik ve/veya antinosiseptif etkiyi oluşturduğu uygulama şekilleri ve bu etkinin mekanizmasının tespiti için çalışmalar sürmektedir.

De Grandis ve ark. (69) 2002 yılda 333 diabetik nöropatili hasta üzerinde yaptıkları çok merkezli, uzun süreli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, ALCAR'ın 1 yıl süre ile kullanımının duyuşal (ulnar, sural, median) ve motor (median, ulnar, peroneal)

sinirlerdeki sinir ileti hızı ve amplitüdü gibi elektrofizyolojik parametreler ve visüel analog skala ile değerlendirdikleri ağrı semptomları üzerine olumlu etkileri olduğunu gözlemlediler. ALCAR'ın uzun süreli kullanımında efektif, iyi tolere edilebilir ve ağrıyı azaltıp, nörofizyolojik parametrelerde iyileştirici etkilere sahip, diabetik nöropatili hastalar için ümit veren bir tedavi olabileceği fikrine vardılar.

Lo Giudice ve ark. (70) streptozosin verilerek diabet ve kardiyak otonomik nöropati modeli oluşturdukları sıçanlarda, hem sempatik hem de parasempatik kardiyak tonusun azaldığını, ALCAR tedavisinin ise streptozosin nedenli diabetik sıçanlarda kardiyak nöropatiyi önlediğini gösterdiler. Kalp hızı hızı diabetik sıçanlarda azalırken, ALCAR tedavisi bu bradikardiyi istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde önledi.

Scarpini ve ark. (66) diabetik nöropatili veya iskemik diabetik olmayan nöropatili hastalardan aldıkları sinir dokusunu, sağlıklı kontrol hastalarındaki ile karşılaştırdıklarında, her iki hasta grubundan alınan sinirlerin L-karnitin ve ALCAR seviyelerinin düşük olduğunu buldular. Tamamoğulları ve ark.'nın (71) yaptığı diğer bir çalışmada da retinopati, hiperlipidemi ve nöropati gibi diabet komplikasyonlarının olduğu hastaların serum total, serbest ve ester karnitin düzeyleri ölçüldüğünde, diabet komplikasyonunun olmadığı hastalara göre düşük seviyede olduğu saptandı ve vücutta doğal olarak bulunan karnitinlerin nöropati gibi diabetes mellitus komplikasyonlarında önemli bir rol oynadığı sonucuna varıldı. Daha sonraki yapılan çalışmalar da, diabetik nöropatik ağırlı hastaların vücutlarında karnitin düzeylerinin azaldığı yönündeki bu bulguyu destekledi (72).

HIV enfeksiyonlu kişilerde de karnitin metabolizması bozulmaktadır. Ayrıca enfeksiyonun tedavisinde kullanılan nükleosid analogu ters transkriptaz inhibitörü antiviral ilaçlar, nöronal mitokondriyal DNA sentezini ve enerji metabolizmasını bozarak, antiretroviral toksik nöropati diye tanımlanan, distal simetrik polinöropatiye neden olurlar. Bu da HIV ile ilişkili hastalıklarda önemli bir morbidite nedenidir. Ayrıca ters transkriptaz inhibitörü ilaç tedavisi gören nöropatik ağırlı kişilerde de serum ALCAR düzeyleri azalmıştır (73). Hart ve ark.'nın (68) 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada ise bu hastalara ALCAR verilmesinin duyuşal nöronlara nöropatik destek sağladığı, sinir rejenerasyonunu artırarak enerji metabolizmasını uyardığı ve ağrı semptomlarını azalttığı gösterilmiştir. İlaç nedenli nöropati ve ALCAR'ın ilişkisinin incelendiği bir diğer çalışmada ise, antiviral ilaç kullanan hastalarda nöropati geliştiği ve bu hastaların kanlarındaki ALCAR seviyesinin düşük olduğu gözlemlendi. ALCAR'ın vücuttaki sinir fonksiyonunda ve sinirlerin hasardan korunmasında önemli bir endojen madde olduğu kanısına varıldı (74).

ALCAR'ın nöropatik ağrı gibi kronik ağrının tedavisindeki rolünün mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir, fakat daha çok çalışmalar kronik ağrı üzerine yoğunlaşmıştır. Akut ağrı modelleri üzerine ise yapılmış çok az sayıda (47-50) çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda akut ağrı modellerinde ALCAR'ın tek doz kullanımı pek yüz güldürücü sonuçlar vermemiştir ve bizim çalışmamız da bu çalışmalarla uyumludur. Oysa ALCAR'ın tekrarlanan uygulamalarıyla kronik kullanımının, akut ve nöropatik ağrı gibi kronik ağrılarda etkili olduğu yönünde çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır.

Kano ve ark. (75) 1999 yılında diabetik sıçanların dorsal kök ganglionları kültürlerinde hızlı aksoplasmik transport üzerine ALCAR'ın etkisini incelediklerinde, ALCAR'ın retrograd aksoplasmik transport üzerine olumlu etkisiyle, diabetik nöropati ağrısının iyileşebileceğini göstermişlerdir. ALCAR'ın akut ağrı üzerindeki etkisi de bu mekanizmayla oluyor olabilir.

Nakamura ve ark. (76) streptozosin nedenli diabetik sıçanlarda nöral fonksiyonlar, biyokimya ve hemodinamik faktörlere ALCAR'ın etkisini incelediler. Diabetik sıçanlarda motor sinir ileti hızının geciktiğini, siyatik sinir kan akışının ve eritrosit 2,3-difosfogliserat konsantrasyonlarının azaldığını saptadılar. 4 hafta süreyle 300 mg/kg/gün gavaj yoluyla ALCAR uygulamasının ise bu parametrelerde düzelmenin yanı sıra, myoinositol ve serbest karnitin düzeylerini artırdığı gösterildi. Sonuç olarak diabetik nöropati ağrısı gibi komplikasyonların oluşumunda karnitinlerin eksikliğinin önemine ve nöropati tedavisinde potansiyel terapötik rolünün olabileceğine dikkat çekildi.

Yıldız ve ark. (77) somatosensoryel uyarılmış potansiyel latensi ve nöral MDA düzeyleri üzerine L-karnitinin etkisini incelediklerinde, L-karnitinin diabetik nöropati ağrısı üzerine sinir dokusunda lipid peroksidasyonunu önlemesi ile ilişkili olabileceğini belirttiler.

Sima ve ark. (78) diabetik sıçanlarda ALCAR kullanımının periferik sinir myoinositol,  $Na^+/K^+$  ATPase, vasoaktif prostaglandinler, sinir ileti hızı ve patolojik değişiklikler üzerindeki etkisini incelediler. ALCAR tedavisinin, sinir lifleri rejenerasyonunu uyardığını ve bunun tedavisiz diabetik sıçanlara göre 2 kat arttığını gösterdiler. Ayrıca ALCAR, akut  $Na^+/K^+$  ATPase defektini önledi, sinir prostaglandin  $E_1$  seviyelerini normale döndürdü ve sinir ileti hızı ve patolojik değişikliklerde iyileşmeye neden oldu. ALCAR akut ağrı modellerinde de bu mekanizmalar üzerinden antinosiseptif etkisini gösteriyor olabilir.

Di Giulio ve ark. (79) allokstanla oluşturulan diabetik sıçanlarda, substans P-benzeri immünoreaktivitenin siyatik sinirde aksonal transportunu incelemişlerdir. ALCAR, diabetik siyatik sinirde oluşan substans P-benzeri immünoreaktivite ve myoinositol kaybını; ve sorbitol artışını önlemiştir. Bu etkiyi ALCAR'ın myoinositol sentezi gibi metabolik yolları

düzenleyerek ve substans P sentezi ve aksonal transportunun azalmasını önleyerek, diabet nedenli duyuşal nöropatik ağrı gelişmesini engelleyebileceği sonucuna varmışlardır. Bir diğer çalışmada da ALCAR'ın diabetik hayvanlardaki siyatik sinir ve lumbar spinal korddaki substans P kaybını önlediği gösterilmiştir (80). Akut ağrıda da aynı mekanizmaların devreye girebileceği düşünülebilir.

Ames ve ark. (81) 2004 yılında yaptıkları deneysel çalışmada, yaşlı sıçanların yiyeceklerine katılan ALCAR'ın, mitokondriyal fonksiyonu restore ettiği, yaşlanma ile artan lipid peroksidasyonu son ürünü olan MDA ve diğer oksidanları, nöron RNA oksidasyonunu ve mutajenik aldehitleri düşürdüğü, kognitif ve ambulatuvar aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalardan da anladığımız kadarıyla, ALCAR'ın özellikle kronik ağrı olan nöropatik ağrı üzerindeki analjezik etkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Fakat zıt olarak akut ağrı üzerine potansiyel gücünün varlığını belirten sınırlı sayıda (47-50) çalışma bulunmaktadır. Ghelardini ve ark.'nın (48) 2002 yılında yaptıkları çalışmada, ALCAR'ın antinosiseptif etkisini farede hot plate ve writhing testi ile ve sıçanlarda pençe basınç testi ile incelemişlerdir. ALCAR'ın günde 2 kez 100 mg/kg s.k. enjeksiyonunun fare ve sıçanlarda ağrı eşiğini yükselttiğini gözlemlemişlerdir. ALCAR ayrıca fare hot plate testinde kainik asit ve NMDA uygulaması ile oluşturulan hiperaljeziyi önlemiş ve antihiperaljezik aktivite göstermiştir. ALCAR ile oluşturulan antinosisepsiyon; selktif olmayan muskarinik antagonist atropin, M<sub>1</sub> selektif antagonist pirenzepin ve S-(-)-1-ET 126; ve kolin uptake inhibitörü hemikolinium (HC) 3 tarafından önlenmiştir. Zıt olarak, ALCAR'ın antinosiseptif etkisi; opioid antagonisti nalokson, GABA<sub>B</sub> antagonisti CGP 35348, monamin sentez inhibitörü ( $\alpha$ )-metil-p-tirozin ve Gi-protein inaktivatörü olan pertussis toksin tarafından önlenememiştir. Bu bulgulara göre Ghelardini ve ark. ALCAR'ın antinosiseptif etkisini, santral indirekt kolinerjik mekanizmalar aracılığıyla gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca s.k. uygulanan günlük 200 mg/kg ALCAR rota rod ve hole board testinde farelerin performansını bozmamıştır. Sonuçta da, kullanılan noksiyuz stimulus hangisi olursa olsun (termal, kimyasal, mekanik) ALCAR ağrı eşiğini artırarak antinosisepsiyon oluşturabilir demişlerdir. Bizim çalışmamızda da aynı dozlarda, fakat i.p. olarak verdiğimiz ALCAR, farelerde motor koordinasyonu bozmadı. Bulgularımız Ghelardini ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumludur. Ayrıca 100 mg/kg günde 2 doz, 7 gün süresince uygulanan kronik tedavide, uyguladığımız tüm ağrı modellerinde (tail flick, hot plate, writhing, formalin) ALCAR antinosiseptif etki ortaya çıkarmıştır. Bu sonuçlar da Ghelardi ve ark.'nın aynı dozda 7 günlük uyguladığı tedavi sonucu hot plate ve writhing testlerinde ALCAR'ın antinosiseptif etki sonuçları ile uyumludur.

ALCAR'ın uzun süreli kullanımı sonucu ortaya çıkan antinosiseptif etki sonuçları, ALCAR'ın nöropatik ağrı tedavisinde kullanıldığı klinik çalışmalarla da uyumludur (6,69). Klinik çalışmalarda ALCAR'ın uzun süreli kullanımı ile hiçbir önemli yan etkisinin olmaması ve uzun süreli analjezik etkinin devam edebilmesi, ALCAR için avantajlı bir farmakolojik profil oluşturmaktadır. Ayrıca ALCAR tarafından ekstraselüler asetil kolin düzeylerinin artışı, ALCAR'ın asetil kolinin bir prekürsörü olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Yapılan çalışmalarda [<sup>14</sup>C] ALCAR'dan [<sup>14</sup>C] asetil kolin sentezi sıçan beyni kaudat nükleusunda ve sıçan beyninden elde edilen sinaptozomal membran kesitlerinde gösterilmiştir (82).

Ghelardini ve ark.'nın (48) 2002 yılında akut ağrı modelleri üzerine, tekrarlanan dozlarda ALCAR uygulamasının antinosiseptif etki ortaya çıkarabileceği ve bunun da endojen kolinerjik aktivitenin potansiyalizasyonu ile olabileceğinin anlaşılmasından sonra, Galeotti ve ark. 2003 yılında kolinerjik antinosisepsiyonun oluşabilmesi için fosfolipaz C (PLC)–inozitol trifosfat (IP3) yolağının aktivasyonun gerekli olduğunu ve 2004 yılında da ALCAR'a bağlı antinosisepsiyonun da PLC-IP3 yolağının aktivasyonu ile oluştuğunu gösteren çalışmalarını yaptılar. 100 mg/kg dozunda, günde 2 doz, 7 gün kullandıkları ALCAR'ın farelerde hot plate testinde oluşturduğu antinosisepsiyonun intraserebroventriküler verdikleri PLC inhibitörleri U-73122 ve neomisin ve IP3 reseptör antagonisti heparin ile etkileşimini incelediler. Bu maddelerin ALCAR'ın oluşturduğu ağrı eşiği artışını antagonize ettiğini buldular. Daha sonra selektif PKC inhibitörleri olan kalpostin C ve seleritrin uyguladıklarında, bunların ALCAR antinosisepsiyonunda doz bağımlı potansiyalizasyona neden olduklarını; PKC inhibitörleri olan forbol-12-miristat-13-asetat ve forbol-12,13-dibütirat verdiklerinde ise ALCAR'ın oluşturduğu ağrı eşiği artışını önlediğini gösterdiler. Sonuçta farelerde akut termal nosisepsiyon durumunda ALCAR analjezisinin uyarılması için PLC-IP3 yolağının rolünü buldular.

Ghirardi ve ark. ise (47) genç, erişkin ve yaşlı 3 grup sıçanda soğuk su yüzme analjezisinin, yaşa bağlı artışından yola çıkarak yaptıkları çalışmada, yaşlı sıçanlara 8 ay boyunca içme suları içinde günde 75 mg/kg kronik ALCAR uygulaması yaptıklarında, yaşlı sıçanlarda strese bağlı yanıtların, erişkin sıçanlarla aynı seviyede olduğunu görmüşlerdir. Bu etkinin hipokampüste yaşa bağlı oluşan glukokortikoid reseptör kaybının, ALCAR tarafından geciktirilmesi ile açıklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bunun da sıçanlarda soğuk su yüzme analjezisine aracılık eden hipotalamo pituiter adrenokortikal (HPA) aksis aktivitesi üstünde, ALCAR'ın negatif feedback kontrol mekanizmasıyla olabileceğini bildirmişlerdir.

Chiechio ve ark. (49) 2002 yılında, 100 mg/kg dozunda s.k. uyguladıkları ALCAR'ın; siyatik sinirde oluşturdukları monolateral kronik konstrüksiyon hasarında mekanik allodiniyi ve sağlıklı sıçanlarda da akut termal ağrıyı azalttığını gösterdiler. Her iki durumda da analjezi oluşumu için ALCAR'ın tekrarlayan uygulamasına gereksinim vardı. Hem kronik konstrüksiyon hasarında hem de sham opere sıçanlarda, 24 günlük tedavi spinal kordun lumbar segmentinde metabotropik glutamat (mGlu) reseptör 2 ve 3 ekspresyonunu artırdı. Fakat mGlu1a ya da 5 reseptörler ekspresyonunda herhangi bir değişiklik gözlenmedi. 5-7 günlük ALCAR tedavisi gören sağlam sıçanların dorsal boynuz ve dorsal kök ganglionlarında da, benzer şekilde mGlu2/3 reseptör up-regülasyonu gözlemlendi ve bu süre termal analjezinin oluşması için yeterli bulundu. Daha ileri bir yöntem olan, immünohistokimyasal analiz ise ALCAR tedavisinin, spinal kordun lamina II'nin iç kısmı ve lamina III ve IV'te mGlu2/3 immünoaktivite artışına neden olduğunu kanıtladı. ALCAR tedavisi gören sıçanlarda artmış mGlu2/3 reseptör aktivasyonu serebral kortekste de gözlemlendi, fakat hipokampus veya serebellumda artış yoktu. Araştırmacılar, ALCAR'ın sadece periferel sinir hasarına bağlı kronik ağrı tedavisinde değil, akut ağrıya maruz bırakılan sağlıklı sıçanlarda da analjezik etki oluşturabileceği; ve ALCAR'ın analjezik etkisinin mGlu2/3 metabotropik reseptörleri selektif olarak up-regüle ederek olduğu sonucuna vardılar. ALCAR şimdiye kadar selektif olarak mGlu2 reseptör alt tipini selektif olarak up-regüle ettiği bilinen tek maddedir.

Biz de çalışmamızda akut ve uzun süreli (7 gün) ALCAR tedavisinin etkisini deney hayvanlarında oluşturulan akut ağrı modellerinde araştırdık. Çalışmamız ALCAR'ın etki mekanizmasını araştırmaya yönelik değildi. Akut ve kronik uygulamada ağırlı uyaranlara karşı antinosiseptif etki oluşup oluşmadığı, oluşuyor ise hangi dozlarda oluştuğu yönünde idi. Akut olarak 1, 10, 100, 200 mg/kg ALCAR ve kronik olarak 7 gün boyunca günde iki kez 100mg/kg ALCAR uygulaması, termal analjezi ölçümlerinden tail flick ve hot plate testi ile, kimyasal uyarı ile oluşturulan ağrı modellerinden writhing test ve formalin test uygulaması ile test edildi. Sonuçlarımız ALCAR'ın akut ağrıyı azaltıcı etkisini açıklayan çalışmalarla uyum göstermektedir.

Sonuç olarak, tüm yapılan çalışmalar doğrultusunda, ALCAR'ın etki mekanizmasının kompleks bir olay olduğu, bizim için henüz soru işaretleri ile dolu olan "ağrı" olayında nasıl analjezi oluşturduğunun halen tartışılır olması beklenmeyen bir olay değildir. Fakat yaptığımız deneyler ile, akut ALCAR tedavisi sonunda antinosiseptif etkinin gözlenmediğini, antinosisepsiyonun kronik yani tekrarlanan doz uygulaması sonucunda oluştuğunu tespit ettik.



Klinikte nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ALCAR'ın ileri çalışmalarla incelenmesi, diğer ağrılı durumların tedavisinde kullanım endikasyonu için yol gösterebilir. Bu sonuçların, ALCAR'ın antinosiseptif etkisini araştırmaya yönelik yapılan sınırlı sayıda çalışmaya destek sağlayacağı inancındayız.

## 6. SONUÇLAR

Akut olarak 1, 10, 100, 200 mg/kg ALCAR ve kronik olarak 7 gün boyunca günde iki kez 100 mg/kg ALCAR uygulaması termal uyarı ile oluşturulan ağrı modellerinden tail flick ve hot plate testi ile ve kimyasal uyarı ile oluşturulan ağrı modellerinden writhing test ve formalin testi uygulaması ile değerlendirilmesi sonucunda, ALCAR'ın uzun süreli uygulanmasının antinosiseptif etki oluşturabildiğini gördük.

Sonuçlar göstermektedir ki, çeşitli klinik yararlılıkları pek çok çalışmada gösterilen ALCAR'ın, uzun süreli kullanımı sonucu oluşan antinosiseptif etkisi de bu klinik yararlılıklar arasında yerini alacak ve kendisine klinikte yeni kullanım alanları açacaktır.

## 7. ÖZET

Çalışmamızda akut ve uzun süreli (7 gün) asetil-L-karnitin (ALCAR) tedavisinin deney hayvanlarında oluşturulan ağrı modellerindeki etkilerini inceledik. ALCAR'ın analjezik ve/veya antinosiseptif etkiye sahip olup olmadığı, akut ve kronik tedavi uygulaması arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

Akut ALCAR uygulamasının analjezik ve/veya antinosiseptif etkiye sahip olup olmadığını araştırmak için ilaç uygulanan deney gruplarına 1, 10, 100, 200 mg/kg ALCAR intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Kontrol grubuna ise 0,1 ml/10 g i.p. salin uygulaması yapıldı. Gruplarda analjezi ölçümü için tail flick, hot plate, writhing ve formalin testleri yapıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ALCAR'ın, akut uygulanması sonucunda analjezik ve/veya antinosiseptif etki oluşturmadığı belirlendi.

Kronik ALCAR uygulamasının analjezik ve/veya antinosiseptif etkiye sahip olup olmadığını araştırmak için ilaç uygulanan deney grubuna 7 gün süre ile günde 2 kez 100 mg/kg ALCAR uygulanırken, kontrol grubuna da aynı şekilde salin uygulandı. Gruplarda analjezi ölçümü için tail flick, hot plate, writhing ve formalin testleri yapıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ALCAR'ın, kronik uygulaması sonucunda analjezik ve/veya antinosiseptif etki oluşturduğu belirlendi.

Akut ve uzun süreli (kronik) ALCAR tedavisinde deneklerin motor aktivitelerinin bozulup bozulmadığı rota rod testi ile değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde deneklerin motor aktivitelerinde bozukluk tespit edilmedi.

**Anahtar kelimeler:** Asetil-L-karnitin, analjezi, antinosiseptif etki, tail flick, hot plate, writhing, formalin

## **THE EFFECT OF ACETYL-L-CARNITINE ON EXPERIMENTAL ANALGESIA MODELS IN MICE**

### **8. SUMMARY**

In our study, we analyzed the effects on the pain patterns that acute and long term (7 days) acetyl-L-carnitine (ALCAR) treatment causes on test animals. We studied if ALCAR has an analgesic and/or antinociceptive effect, and if there is a difference between acute and chronic treatment.

To study if acute ALCAR application has an analgesic and/or antinociceptive effect; we applied 1, 10, 100, 200 mg/kg ALCAR i.p. on the test groups and i.p. saline on the control group. For the analgesia evaluation, tail flick, hot plate, writhing and formalin test were carried out. Acute application of ALCAR did not exert any analgesic and/or antinociceptive effect.

To study if chronic ALCAR application has an analgesic and/or antinociceptive effect; 100 mg/kg ALCAR was applied on the test group twice a day for seven days and saline was applied on the control group in the same way. Analgesic efficacy was evaluated, using tail flick, hot plate, writhing and formalin tests. It was observed that ALCAR created a statistically significant analgesic and/or antinociceptive effect as a result of its chronic application.

In acute and long term (chronic) ALCAR treatment, motor activities of the rats were evaluated using “rota rod” test. No deterioration in motor activities of the subjects was determined.

**Key words:** Acetyl-L-carnitine, analgesia, antinociceptive effect, tail flick, hot plate, writhing, formalin

## 9. KAYNAKLAR

- 1 . Bieber LL. Carnitine. *Annu Rev Biochem* 1988; 57:261-83.
- 2 . Dökmeci D, Akpolat M. Karnitinin antioksidan etkisi. *Demet Sağ Bil Tıp Derg* 2(8): 28-36, 2004.
- 3 . Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1033:30-41.
- 4 . Quatraro A, Roca P, Donzella C, Acampora R, Marfella R, Giugliano D. Acetyl-L-carnitine for symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1995; 38(1):123.
- 5 . Scarpini E, Sacilotto G, Baron P, Cusini M, Scarlato G. Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of painful peripheral neuropathies in HIV+ patients. *J Peripher Nerv Syst* 1997; 2(3):250-2.
- 6 . Sima AA, Calvani M, Mehra M, Amato A; Acetyl-L-Carnitine Study Group. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Care* 2005; 28(1):89-94.
- 7 . Fariello RG, Ghirardi O, Peschechera A, Ramacci MT, Angelucci L. Transient nigral ubiquinone depletion after single MPTP administration in mice. *Neuropharmacology* 1987; 26(12):1799-802.
- 8 . Tagliatalata G, Angelucci L, Ramacci MT, Werrbach-Perez K, Jackson GR, Perez-Polo JR. Acetyl-L-carnitine enhances the response of PC12 cells to nerve growth factor.

- Brain Res Dev Brain Res. 1991; 24;59(2):221-30.
- 9 . Türkoğlu M. Ağrı ve tedavisi.Yegül İ (Editör). Ağrının tanımlanması ve ölçümü. 1993: p.19-27.
  - 10 . Kayaalp SO: Opioid analjezikler. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.. 10. Basım. Ankara: Hacettepe-Taş, 2002: p.916-937.
  - 11 Erdine S. Ağrı ve akılcı analjezik kullanımı. Basım TEB ve Sanovel İlaç 2. Basım 1-8.
  - 12 . Durmaz B. Ağrı mekanizmaları. Türkiye FTR Derg.1998; 1:14-20.
  - 13 . Dökmeci I: Eikozonoidler ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar; Farmakoloji-Temel Kavramlar. Nobel Tıp Kitabevi, 2000:380-420.
  - 14 . Kayaalp SO. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.. 10. Basım. Ankara: Hacettepe-Taş, 2002: p.960-94.
  - 15 . Işık G. Ağrı Fizyolojisi. <http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/anestezi-not/agri.htm>
  - 16 . Aydın ON. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış; ADÜ Tıp Fak Derg 2002; 2:37-48.
  - 17 . Ertekin C. Ağrının nöroanatomi, Editör, Yegül İ. Ağrı ve tedavisi, 1993; 1-17.
  - 18 . Dost T. Farelerde Morfinin Oluşturduğu Analjezik Etkide Santral Hisaminerjik Sistemin Rolü (tez). Edirne: TÜ Tıp Fak; 2000.
  - 19 . Arçay A. Ağrı fizyolojisi, ağrı mekanizmaları ve ağrılı hastanın değerlendirilmesi. İlaç ve Ted Derg 1993; 6:99-104.
  - 20 . Yaksh TL. CNS mechanisms of pain and analgesia. Cancer Surv 1988; 7(1):5-28.
  - 21 . Ulugol A, Dokmeci D, Guray G, Sapolyo N, Ozyigit F, Tamer M. Antihyperalgesic, but not antiallodynic, effect of melatonin in nerve-injured neuropathic mice: Possible involvements of the l-arginine-NO pathway and opioid system. Life Sci 2005 Aug 15 (in press).
  - 22 . Uzbay T. Psikofarmakolojinin temelleri ve deneysel araştırma teknikleri. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi; 2004: p.139-45.
  - 23 . D'Amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. J Pharmacol Exp Ther 1941; 72:74-9.
  - 24 . Eddy NB, Leimback D. Synthetic analgesics. II. Dithinylbutenyl and Dithinylbuteny-



- lamines. *J Pharmacol Exp Ther* 1953; 107:385-93.
- 25 . Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev* 2001; 53(4):597-652.
  - 26 . Hayashi G, Takemori AE. The type of analgesic-receptor interaction involved in certain analgesic assays. *Eur J Pharmacol* 1971; 16(1):63-6.
  - 27 . Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* 1977;4(2):161-74.
  - 28 . Dökmeci I: Vitaminler; Farmakoloji-Temel Kavramlar. Nobel Tıp Kitabevi, 2000:789-820.
  - 29 . Aitken RJ, Baker MA, Sawyer D. Oxidative stress in the male germ line and its role in the aetiology of male infertility and genetic disease. *Reprod Biomed Online* 2003; 7(1):65-70.
  - 30 . Dokmeci D. Oxidative stress, male infertility and the role of carnitines. *Folia Med* 2005; 47(1):26-31.
  - 31 . Luo X, Reichetzer B, Trines J, Benson LN, Lehotay DC. L-carnitine attenuates doxorubicin-induced lipid peroxidation in rats. *Free Radic Biol Med* 1999; 26(9-10):1158-65.
  - 32 . Dokmeci D, Akpolat M, Aydoğdu N, Doğanay L, Turan FN. L-carnitine inhibits ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Pharmacol Rep* 2005; 57:481-8
  - 33 . Izgut-Uysal VN, Agac A, Derin N. Effect of carnitine on stress-induced lipid peroxidation in rat gastric mucosa. *J Gastroenterol* 2001; 36:231-6.
  - 34 . Arafa HM, Sayed-Ahmed MM. Protective role of carnitine esters against alcohol-induced gastric lesions in rats. *Pharmacol Res* 2003; 48:285-90.
  - 35 . Bertelli A, Conte A, Ronca G. L-propionyl carnitine protects erythrocytes and low density lipoproteins against peroxidation. *Drugs Exp Clin Res* 1994; 20:191-7.
  - 36 . Pola P, Flore R, Serricchio M, Tondi P. New carnitine derivatives for the therapy of cutaneous ulcers in vasculopathics. *Drugs Exp Clin Res.* 1991; 17(5):277-82.
  - 37 . Cavallini G, Caracciolo S, Vitali G, Modenini F, Biagiotti G. Carnitine versus androgen administration in the treatment of sexual dysfunction, depressed mood, and fatigue

- associated with male aging. *Urology* 2004; 63(4):641-6.
- 38 . Garzya G, Corallo D, Fiore A, Lecciso G, Petrelli G, Zotti C. Evaluation of the effects of L-acetylcarnitine on senile patients suffering from depression. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16(2):101-6.
  - 39 . Packer L, Valenza M, Serbinova E, Starke-Reed P, Frost K, Kagan V. Free radical scavenging is involved in the protective effect of L-propionyl-carnitine against ischemia-reperfusion injury of the heart. *Arch Biochem Biophys* 1991; 288(2):533-7.
  - 40 . Nikolaos S, George A, Telemachos T, Maria S, Yannis M, Konstantinos M. Effect of L-carnitine supplementation on red blood cells deformability in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2000; 22(1):73-80.
  - 41 . Matsumoto Y, Amano I, Hirose S, Tsuruta Y, Hara S, Murata M., et al. Effects of L-carnitine supplementation on renal anemia in poor responders to erythropoietin. *Blood Purif* 2001; 19(1):24-32.
  - 42 . Singh RB, Niaz MA, Agarwal P, Beegum R, Rastogi SS, Sachan DS. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of L-carnitine in suspected acute myocardial infarction. *Postgrad Med J* 1996; 72:45-50.
  - 43 . Peluso G, Nicolai R, Reda E, Benatti P, Barbarisi A, Calvani M. Cancer and anticancer therapy-induced modifications on metabolism mediated by carnitine system. *J Cell Physiol* 2000; 182(3):339-50.
  - 44 . Pettegrew JW, Levine J, McClure RJ. Acetyl-L-carnitine physical-chemical, metabolic, and therapeutic properties: relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5(6):616-32.
  - 45 . Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. Effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease patients unresponsive to acetylcholinesterase inhibitors. *Curr Med Res Opin* 2003;19(4):350-3.
  - 46 . Onofrj M, Fulgente T, Melchionda D, Marchionni A, Tomasello F, Salpietro FM, et al. L-acetylcarnitine as a new therapeutic approach for peripheral neuropathies with pain. *Int J Clin Pharmacol Res* 1995; 15(1):9-15.
  - 47 . Ghirardi O, Caprioli A, Ramacci MT, Angellucci L. Effect of long-term acetyl-L-carnitine on stress-induced analgesia in the aging rat. *Exp Gerontol.* 1994; 5:569-74.
  - 48 . Ghelardini C, Galeotti N, Calvani M, Mosconi L, Nicolai R, Bartolini A. Acetyl-L-

- carnitine induces muscarinic antinociception in mice and rats. *Neuropharmacology*. 2002; 43(7):1180-7.
- 49 . Chiechio S, Caricasole A, Barletta E, Storto M, Catania MV, Copani A, et al. L-Acetylcarnitine induces analgesia by selectively up-regulating mGlu2 metabotropic glutamate receptors. *Mol Pharmacol* 2002; 61(5):989-96.
  - 50 . Galeotti N, Bartolini A, Calvani M, Nicolai R, Ghelardini C. Acetyl-L-carnitine requires phospholipase C-IP3 pathway activation to induce antinociception. *Neuropharmacology* 2004; 47(2):286-94.
  - 51 . Bodis-Wollner I, Chung E, Ghilardi MF, Glover A, Onofrj M, Pasik P, et al. Acetyl-levo-carnitine protects against MPTP-induced parkinsonism in primates. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1991; 3(1):63-72.
  - 52 . Acetyl-L-Carnitine: Metabolism and applications in clinical practice JH. Furlong ND *Altern Med Rev* 1996; 1(2):85-93
  - 53 . Acetyl-L-carnitine [Editorial]. *Altern Med Rev* 1999; 4(6):438-41.
  - 54 . Tagliatalata G, Navarra D, Cruciani R, Ramacci MT, Alema GS, Angelucci L. Acetyl-L-carnitine treatment increases nerve growth factor levels and choline acetyltransferase activity in the central nervous system of aged rats. *Exp Gerontol*. 1994; 29(1):55-66.
  - 55 . Di Giacomo C, Latteri F, Fichera C, Sorrenti V, Campisi A, Castorina C, et al. Effect of acetyl-L-carnitine on lipid peroxidation and xanthine oxidase activity in rat skeletal muscle. *Neurochem Res* 1993;18(11):1157-62.
  - 56 . Paradies G, Petrosillo G, Gadaleta MN, Ruggiero FM. The effect of aging and acetyl-L-carnitine on the pyruvate transport and oxidation in rat heart mitochondria. *FEBS Lett* 1999; 454(3):207-9.
  - 57 . Kavaliers M, Hirst M. Daily rhythms of analgesia in mice: effects of age and photoperiod. *Brain Res* 1983; 279(1-2):387-93.
  - 58 . Koster R, Anderson M, De Bee E.J. Acetic Acid For Analgesic Screening. *Fed. Proc* 1959; 18:412.
  - 59 . Hunskaar S, Fasmer OB, Hole K. Formalin test in mice, a useful technique for evaluating mild analgesics. *J Neurosci Methods* 1985; 14(1):69-76.
  - 60 . Mancina M, Imeri L, Giglio R. Modifications of the cerebral electric activity induced by

- the intracerebroventricular injection of acetyl-L-carnitine in cats. *Int J Clin Pharmacol Res* 1990; 10(1-2):115-21.
- 61 . Pulvirenti G, Valerio C, Spadaro F, D'Agata V, Freni V, Nardo L, et al. Acetylcarnitine reduces the immobility of rats in a despair test (constrained swim). *Behav Neural Biol* 1990; 54(2):110-4.
- 62 . Harsing LG Jr, Sershen H, Toth E, Hashim A, Ramacci MT, Lajtha A. Acetyl-L-carnitine releases dopamine in rat corpus striatum: an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 1992; 218(1):117-21.
- 63 . Toth E, Harsing LG Jr, Sershen H, Ramacci MT, Lajtha A. Effect of acetyl-L-carnitine on extracellular amino acid levels in vivo in rat brain regions. *Neurochem Res* 1993; 18(5):573-8.
- 64 . Imperato A, Ramacci MT, Angelucci L. Acetyl-L-carnitine enhances acetylcholine release in the striatum and hippocampus of awake freely moving rats. *Neurosci Lett* 1989; 107(1-3):251-5.
- 65 . Fariello RG, Ferraro TN, Golden GT, DeMattei M. Systemic acetyl-L-carnitine elevates nigral levels of glutathione and GABA. *Life Sci.* 1988;43(3):289-92.
- 66 . Scarpini E, Doneda P, Pizzul S, Chiodi P, Ramacci MT, Baron P, Conti G, Sacilotto G, Arduini A, Scarlato G. L-carnitine and acetyl-L-carnitine in human nerves from normal and diabetic subjects. *J Peripher Nerv Syst.* 1996;1(2):157-63.
- 67 . Hart AM, Wilson AD, Montovani C, Smith C, Johnson M, Terenghi G, Youle M. Acetyl-L-carnitine: a pathogenesis based treatment for HIV-associated antiretroviral toxic neuropathy. *AIDS.* 2004; 23;18(11):1549-60.
- 68 . De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D* 2002; 3(4):223-31.
- 69 . De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D* 2002; 3(4):223-31.
- 70 . Lo Giudice P, Careddu A, Magni G, Quagliata T, Pacifici L, Carminati P. Autonomic neuropathy in streptozotocin diabetic rats: effect of acetyl-L-carnitine. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 56(3):173-80.

- 71 . Tamamogullari N, Silig Y, Icagasioglu S, Atalay A. Carnitine deficiency in diabetes mellitus complications. *J Diabetes Complications* 1999; 13(5-6):251-3.
- 72 . Mamoulakis D, Galanakis E, Dionyssopoulou E, Evangeliou A, Sbyrakis S. Carnitine deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004; 18(5):271-4.
- 73 . Vilaseca MA, Artuch R, Sierra C, Pineda J, Lopez-Vilches MA, Munoz-Almagro C, et al. Low serum carnitine in HIV-infected children on antiretroviral treatment. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(10):1317-22.
- 74 . James JS. Drug-related neuropathy: low acetylcarnitine levels found. *AIDS Treat News* 1997; (265):6-7.
- 75 . Kano M, Kawakami T, Hori H, Hashimoto Y, Tao Y, Ishikawa Y, Takenaka T. Effects of ALCAR on the fast axoplasmic transport in cultured sensory neurons of streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci Res* 1999;33(3):207-13.
- 76 . Nakamura J, Koh N, Sakakibara F, Hamada Y, Hara T, Sasaki H, et al. Polyol pathway hyperactivity is closely related to carnitine deficiency in the pathogenesis of diabetic neuropathy of streptozotocin-diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287(3):897-902.
- 77 . Yildiz O, Ozata M, Ozkardes A, Deniz G, Yildirimkaya M, Corakci A, et al. Comparison of the effects of aminoguanidine and L-carnitine treatments on somatosensorial evoked potentials in alloxan-diabetic rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1996; 354(4):526-31.
- 78 . Sima AA, Ristic H, Merry A, Kamijo M, Lattimer SA, Stevens MJ, Greene DA. Primary preventive and secondary interventional effects of acetyl-L-carnitine on diabetic neuropathy in the bio-breeding Worcester rat. *J Clin Invest* 1996; 97(8):1900-7.
- 79 . Di Giulio AM, Lesma E, Gorio A. Diabetic neuropathy in the rat: 1. Alcar augments the reduced levels and axoplasmic transport of substance P. *J Neurosci Res* 1995; 40(3):414-9.
- 80 . Di Giulio AM, Gorio A, Bertelli A, Mantegazza P, Ferraris L, Ramacci MT. Acetyl-L-carnitine prevents substance P loss in the sciatic nerve and lumbar spinal cord of diabetic animals. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1992;12(5-6):243-6.
- 81 . Ames BN, Liu J. Delaying the mitochondrial decay of aging with acetylcarnitine. *Ann*

N Y Acad Sci 2004; 1033:108-16.

- 82 . Dolezal V, Tucek S. Utilization of citrate, acetylcarnitine, acetate, pyruvate and glucose for the synthesis of acetylcholine in rat brain slices. J Neurochem 1981; 36(4):1323-30.

## 10. RESİMLEMELER LİSTESİ

### TABLolar

|   |   |
|---|---|
| <b>Tablo 1</b> . Periferal duyarlılıkta oluşan nöroaktif substantlar (Doğal algojenik maddeler) | 7 |
|---|---|

### ŞEKİLLER

|  |    |
|--|----|
| <b>Şekil 1</b> . Karnitin molekülünün kimyasal yapısı  | 17 |
| <b>Şekil 2</b> . ALCAR molekülünün kimyasal yapısı.  | 20 |
| <b>Şekil 3</b> . Asetil-L-karnitinin sentezi   | 22 |
| <b>Şekil 4</b> . Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının writhing test ölçüm sonuçları               | 27 |
| <b>Şekil 5</b> . Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının writhing test ölçüm sonuçları                         | 27 |
| <b>Şekil 6</b> . Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 0-5. dakika formalin test ölçüm sonuçları   | 28 |
| <b>Şekil 7</b> . Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 15-30. dakika formalin test ölçüm sonuçları | 29 |
| <b>Şekil 8</b> . Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 0-5. dakika formalin test ölçüm sonuçları             | 29 |
| <b>Şekil 9</b> . Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 15-30. dakika formalin test ölçüm sonuçları           | 30 |

|                 |  |    |
|-----------------|--|----|
| <b>Şekil 10</b> | . Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 0. dakika tail flick test ölçüm sonuçları  | 31 |
| <b>Şekil 11</b> | . Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 30. dakika tail flick test ölçüm sonuçları | 32 |
| <b>Şekil 12</b> | . Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 60. dakika tail flick test ölçüm sonuçları | 32 |
| <b>Şekil 13</b> | . Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 90. dakika tail flick test ölçüm sonuçları | 33 |
| <b>Şekil 14</b> | . Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 0. dakika tail flick test ölçüm sonuçları            | 34 |
| <b>Şekil 15</b> | . Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 30. dakika tail flick test ölçüm sonuçları           | 34 |
| <b>Şekil 16</b> | . Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 60. dakika tail flick test ölçüm sonuçları           | 35 |
| <b>Şekil 17</b> | . Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 90. dakika tail flick test ölçüm sonuçları           | 35 |
| <b>Şekil 18</b> | . : Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 0. dakika hot plate test ölçüm sonuçları | 36 |
| <b>Şekil 19</b> | . Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 30. dakika hot plate test ölçüm sonuçları  | 37 |
| <b>Şekil 20</b> | . Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 60. dakika tail flick test ölçüm sonuçları | 37 |
| <b>Şekil 21</b> | . Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 90. dakika hot plate test ölçüm sonuçları  | 38 |
| <b>Şekil 22</b> | . Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının 120. dakika hot plate test ölçüm sonuçları | 38 |
| <b>Şekil 23</b> | . Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 0. dakika hot plate test ölçüm sonuçları             | 39 |
| <b>Şekil 24</b> | . Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 30. dakika hot plate test ölçüm sonuçları            | 40 |
| <b>Şekil 25</b> | . Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 60. dakika hot plate test ölçüm sonuçları            | 40 |



|  |    |
|--|----|
| <b>Şekil 26</b> . Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 90. dakika hot plate test ölçüm sonuçları  | 41 |
| <b>Şekil 27</b> . Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının 120. dakika hot plate test ölçüm sonuçları | 41 |
| <b>Şekil 28</b> . Kontrol ve çeşitli dozlarda ALCAR uygulamasının rota rod test ölçüm sonuçları    | 42 |
| <b>Şekil 29</b> . Kontrol ve kronik ALCAR uygulamasının rota rod test ölçüm sonuçları              | 43 |

## 11. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Edirne’de doğdum. İlkokulu Edirne İstiklal İlkokulun’da, ortaokul ve liseyi Edirne Anadolu Lisesi’nde tamamladım. 1998 yılında girmiş olduğum Marmara Eczacılık Fakültesi’nden 2002 yılında mezun oldum. 2002 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Programına başladım. Deva İlaç Fabrikası Ar-Ge Laboratuvarı’nda 1,5 yıl çalıştım. Halen Darülaceze Kurumu eczacısı olarak çalışmaktayım.



T.C  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı : 10

Karar Tarihi : 01.07.2004

2-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 01.07.2004 tarihinde “**Farelerde asetil- L-karnitin uygulamasının deneysel ağrı modelleri üzerine etkileri**” adlı TÜTFEK-2004/079 protokol no.lu Yüksek Lisans öğrencisi Hilal AKIN’ın deneysel tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya Yrd.Doç.Dr.Şemsi ALTANER izniyle katılmadı ve -diğer üyelerin katılımıyla çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın Fakültemiz Farmakoloji, Biyoistatistik Anabilim Dallarında yapılacağı ve sorumlusunun Doç.Dr. Dikmen DÖKMECİ olduğu; araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Prof.Dr.Ahmet ULUGÖL  
BAŞKAN  
(Farmakoloji)

Prof.Dr.Ahmet TEZEL  
Klinisyen Üye  
İç Hastalıkları Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Ümit N. BAŞARAN  
Klinisyen Üye  
Çocuk Cerrahisi Uzmanı

Yrd. Doç. Dr. Cengiz TUĞLU  
Klinisyen Üye  
Psikiyatri Uzmanı

Yrd. Doç. Dr. Şemsi ALTANER  
Üye  
Patalog  
katılmadı

Yrd.Doç.Dr.Sevgi-ESKİOCAK  
Biyokimya Uzmanı

Ecz.Imran OGUZ  
Üye  
Eczacı

Posta Adresi :  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Güllapoğlu Yerleşkesi  
22030 EDİRNE

Tel ( 0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: ( 0-284)2357652