

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TETRASİKLİK BİR ANTİDEPRESAN OLAN
MİRİAZAPİN'İN ANALJZİK ETKİ
POTANSİYELİ VE
MEKANİZMALARI

Dr. Ali Evrim DOĞAN

Farmakoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Fatma Sultan KILIÇ

ESKİŞEHİR
2008

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ali Evrim DOĞAN'a ait "Tetrasiklik bir antidepresan olan mirtazapinin analjezik etki potansiyelinin ve mekanizmalarının araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Farmakoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:01/07/2008

Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Kevser EROL Farmakoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye:	Prof. Dr. M. İpek CİNGİ Farmakoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye:	Doç. Dr. Fatma Sultan KILIÇ Farmakoloji Anabilim Dalı	İmza:

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun/...../2008 Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Farmakoloji Anabilim dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Kevser EROL'a, Prof. Dr. M. İpek CİNGİ'ye, Doç. Dr. Fatma Sultan KILIÇ'a, Doç. Dr. Başar SIRMAGÜL'e, Yrd. Doç. Dr. Mahmut Özdemir'e, Yrd. Doç. Dr. Engin YILDIRIM'a; bölümümüzde birlikte çalıştığım arkadaşlarım Dr. Bilgin KAYGISIZ'a, Dr. Berrin KOŞAR'a, Dr. Semra ÇELEBİ'ye, ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Setenay ÖNER'e ve araştırma görevlisi Dr. İmran KURT'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Doğan A.E. Tetrasiklik bir antidepresan olan mirtazapinin analjezik etki potansiyelinin ve etki mekanizmalarının araştırılması.Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2008. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada antidepresan ilaçların antidepresan etkilerine ilave olarak analjezik etkilerinin de olduğu gösterilmiştir. Antidepresan ilaçların analjezik ilaç olarak kullanılma sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenle de antidepresan ilaçların analjezik etki potansiyellerinin ve mekanizmalarının daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda yeni bir antidepresan ilaç grubu olarak kabul edilen tetrasiklik antidepresan ilaçların prototipi kabul edilen mirtazapinin analjezik etki potansiyeline sahip olup olmadığı araştırıldı. Mirtazapin piperazin sınıfında tetrasiklik bir antidepresan ilaçtır ve “Noradarenerjik-spesifik Serotonerjik” etkili bir antidepresan ilaç olarak tanımlanır. Çalışmamızda mirtazapinin analjezik etki potansiyeli Tail Clip, Tail Flick, Hot Plate ve Writhing testleri kullanılarak araştırıldı. Analjezik mekanizmaların aydınlatılabilmesi amacıyla da nitrerjik, opiyaterjik ve serotonerjik ağrı yolları bloke edildi ve sıçan beyin dilimlerinde Nitrik Oksit Sentaz (nNOS) ölçümleri yapıldı. Mirtazapinin santral supraspinal ve periferik düzeylerde belirgin bir analjezik etkinliğinin olduğu ve bu etkinin opiyaterjik ve serotonerjik yollar üzerinden meydana geldiği gösterildi. Bu sonuçlar mirtazapinin bazı ağrı sendromlarının tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, klinik endikasyonların ve etkili dozların tam olarak saptanabilmesi için ilave çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antidepresan, antinosisepsiyon, mirtazapin, ağrı

ABSTRACT

Doğan A.E. Evaluation of Mirtazapine's antinociceptive effects and their mechanisms. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Pharmacology, Eskisehir, 2008. Recent studies show that antidepressant drugs have analgesic effects in addition to their antidepressant effects. Antidepressant drugs have been used for their analgesic effects for a long time. Thus, the analgesic effects and mechanisms of antidepressant drugs should be understood better. In this study; the analgesic activity of Mirtazapine, a new noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA) drug, was investigated. The antinociceptive effects of Mirtazapine were investigated by using Tail Clip, Tail Flick, Hot Plate and Writhing tests. Nitroergic, opioidergic and serotonergic pathways of pain were blocked and nNOS levels in brain slices of rat were measured. for lightening the mechanisms of antinociceptive effects. The results showed that Mirtazapine have antinociceptive effects in central spinal, central supraspinal and periferic levels. The opioidergic and serotonergic mechanisms contribute the antinociceptive effects of Mirtazapine. These results suggest a potential use of mirtazapine in the management of some pain syndromes. However, further research is needed in order to establish both the exact clinical indications and the effective doses of mirtazapine when prescribed for pain.

Keywords: Antidepressants , Antinociception , Mirtazapine , Pain

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. AĞRI VE AĞRI MEKANİZMALARI	2
2.1.1. NOSİSEPSİYON FİZYOLOJİSİ	2
2.1.2. NOSİSEPSİYON NÖROANATOMİSİ	3
2.1.2.1. NOSİSEPTÖR VE ÇEVRESİ	3
2.1.2.2. SPİNAL KORD DORSAL BOYNUZ NÖRONLARI	4
2.1.2.3. ÇIKAN NOSİSEPTİF YOLAKLAR	5
2.1.2.4. ANTİNOSİSEPTİF YOLAKLAR	6
2.1.3. KAPI KONTROL TEORİSİ	7
2.1.4. AĞRI EŞİĞİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	9
2.2. ANTİDEPRESAN İLAÇLAR VE AĞRI	10
2.2.1. ANTİDEPRESANLARIN ANALJEZİK ETKİ MEKANİZMALARI	11
2.2.1.1. SEROTONERJİK MEKANİZMA	11
2.2.1.2. ADRENERJİK MEKANİZMA	13
2.2.1.3. OPİYATERJİK MEKANİZMA	17
2.2.1.4. ADENOZİN	17
2.2.1.5. GABA	18
2.2.1.6. NMDA RESEPTÖRLERİ	18
2.2.1.7. İYON KANALLARI	18
2.3. MİRTAZAPİN	20

2.3.1. MİRTAZAPİN-SEROTONERJİK SİSTEM ETKİLEŞİMLERİ	20
2.3.2. MİRTAZAPİN-NORADRENERJİK SİSTEM ETKİLEŞİMLERİ	21
2.3.3. MİRTAZAPİN-DOPAMİNERJİK, KOLİNERJİK VE HİSTAMİNERJİK RESEPTÖR ETKİLEŞİMLERİ	21
2.3.4. MİRTAZAPİNİN ETKİ MEKANİZMASI	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. GRUPLAR VE DENEY AŞAMALARI	26
3.1.1. FARELERDE ANALJEZİK AKTİVİTE	26
3.1.1.1. TAIL CLIP TESTİ	27
3.1.1.2. TAIL FLICK TESTİ	27
3.1.1.3. HOT PLATE TESTİ	27
3.1.1.4. WRITHING (KARIN GERME/KIVRANMA) TESTİ	28
3.1.2. SIÇAN BEYİN DİLİMLERİNDE nNOS ÖLÇÜMÜ	28
4. BULGULAR	30
4.1. FARELERDE ANALJEZİK AKTİVİTE	30
4.2. SIÇAN BEYİN DİLİMLERİNDE nNOS ÖLÇÜMÜ	34
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

AR	Aldehid Reduktaz
ATP	Adenozin trifosfat
Ca ⁺⁺	Kalsiyum
CGRP	Kalsitonin geni ile ilişkili peptid
cNOS	Yapısal Nitrik Oksit Sentaz
DOPAC	3,4-Dihidroksifenil asetik asit
DOPGAL	3,4-dihidroksifenilglükolaldehid
eNOS	endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
GABA	Gama aminobütirik asid
HIAA	Hidroksiindol asetik asit
HT	Hidroksitriptamin
iNOS	indüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
K ⁺	Potasyum
KOMT	Katekol-O-Metil Transferaz
L-NAME	Nitro-L-Arginin Metil Ester
MAO	Monoamine Oksidaz
MAOI	Monoaminooksidaz İnhibitörleri
MOPEC	3-metoksi-4-hidroksi-feniletillenglikol
Na ⁺	Sodyum
NA/NE	Noradrenalin/Norepinefrin
NaSSA	Noradrenerjik ve Spesifik Serotonerjik Antidepresan
NMDA	N-Metil-D- Aspartat
nNOS	nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
PAG	Periakvaduktal gri cevher
PNMT	Feniletanolamin-N-Metil Transferaz
SSRI	Serotonin geri-alım inhibitörleri
TCA	Trisiklik Antidepresan
TEA	Tetraetilamonyum
VMA	Vanililmandelik Asit

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Medulla spinalisin segmental görüntüsü	4
2.2. Spinotalamik yol	5
2.3. Talamus- Spinotalamik yol ilişkisi	6
4.1. Hot Plate Testinde Kontrol ile Mirtazapin 5-10-20 mg/kg gruplarının antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması	32
4.2. Hot Plate Testinde Mirtazapin 10mg/kg ile Kontrol ve Mirtazapin 10mg/kg + L-NAME/L-arginin/ Nalokson/Sipraheptadin gruplarının antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması	32
4.3. Writhing Testinde Kontrol ile Mirtazapin 5-10-20 mg/kg gruplarının kıvranma sayılarının karşılaştırılması	33
4.4. Writhing Testinde Mirtazapin 10mg/kg ile Kontrol ve Mirtazapin 10mg/kg + L-NAME/L-arginin/Nalokson/Sipraheptadin gruplarının kıvranma sayılarının karşılaştırılması	34

TABLOLAR

	Sayfa
4.1. Tail Clip Testi %MPE Verileri	30
4.2. Tail Flick Testi %MPE Verileri	31
4.3. Hot Plate Testi %MPE Verileri	31
4.4. Writhing Testi Kıvrınma Sayıları Verileri	33
4.5. Beyin Dilimleri Perfüzetlerinde Ölçülen nNOS Değerleri Verileri	35

1. GİRİŞ

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada antidepresan ilaçların antidepresan etkilerine ilave olarak analjezik etkilerinin de olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda bazı antidepresan ilaçların analjezik etki potansiyeline sahip olduğu, bu analjezik etkinin antidepresan etkiden tamamen bağımsız olduğu ve daha düşük dozlarda meydana geldiği gösterilmiştir. Özellikle trisiklik antidepresan ilaçların analjezik etki potansiyeline sahip olduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu nedenle nöropatik ağrılar, fibromyalji, baş ağrısı ve migren gibi birçok rahatsızlığın semptomatik tedavisinde analjezik etki potansiyelleri nedeniyle kullanılmaktadırlar. Hatta trisiklik antidepresan ilaçlar nöropatik ağrı tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç grubu olarak kabul edilmektedirler. Selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin (SSRI) de analjezik etki potansiyeline sahip olduğu, ama bu analjezik etkinin trisiklik antidepresanlara nazaran daha düşük olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak günümüzde selektif serotonin reuptake inhibitörleri yan etkilerinin daha az olması nedeniyle kronik ağrı tedavisinde kullanılan trisiklik antidepresanların yerini almaya başlamışlardır.

Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda yeni bir antidepresan ilaç grubu olarak kabul edilen tetrasiklik antidepresan ilaçların prototipi kabul edilen mirtazapinin analjezik etki potansiyeline sahip olup olmadığı araştırılmıştır. Mirtazapin piperazin sınıfında tetrasiklik bir antidepresan ilaçtır ve “Noradarenerjik-spesifik Serotonerjik” etkili bir antidepresan ilaç olarak tanımlanır. Mirtazapinin analjezik etki potansiyeli santral supraspinal, santral spinal ve periferik ağrı testleri kullanılarak araştırılmıştır. Analjezik mekanizmaların aydınlatılabilmesi amacıyla da nitrerjik, opiyaterjik ve serotonerjik ağrı yolları bloke edilmiştir ve sıçan beyin dilimlerinde Nitrik Oksit Sentetaz (nNOS) ölçümleri yapılmıştır.

Antidepresan ilaçların analjezik ilaç olarak kullanılma sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenle de antidepresan ilaçların analjezik etki potansiyellerinin ve mekanizmalarının daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı ve Ağrı Mekanizmaları

Ağrı terimi kökenini Latince *poena* (ceza, işkence) kelimesinden alır. Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği Taksonomi Komitesine göre ağrının tanımı “Vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, hoş olmayan duyuşsal ve emosyonel bir deneyimdir.” Bu tanımlamadan da anlaşılacağı gibi ağrı objektif, subjektif, duyuşsal ve psikojenik komponentleri içermektedir. Bu nedenlerle ağrılı uyarana karşı yanıt kişiden kişiye değişmekte, hatta aynı kişide bile farklı olabilmektedir (1,2).

2.1.1.Nosisepsiyon Fizyolojisi

“Ağrı sistemi” esasen “nositseptif sistem” olarak adlandırılmaktadır, çünkü ağrı nosisepsiyonun subjektif bir sonucudur. Nosisepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütünüdür (3). Ağrılı uyarının periferden merkeze doğru iletilmesi dört aşamada gerçekleşmektedir: Transdüksiyon, Transmisyon, Modülasyon, Persepsiyon (1,4)

Transdüksiyon: Periferde primer afferent nöronların sensoryel sinir uçlarında noksiyöz uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

Transmisyon: Elektriksel aktivitenin (nositseptörler tarafından alınan ağrı bilgisinin) merkezi sinir sistemine iletilmesidir. Bu ileti myelinli A-delta lifleri ve myelinsiz C lifleri ile olur. Transmisyonda nöral ileti 3 bileşenden oluşmaktadır: a) spinal korda çıkan primer sensoryal afferent nöronlar, b) spinal korddan beyin sapı ve talamusa uzanan çıkan kontrol sistemi nöronları ve c) talamokortikal projeksiyon.

Modülasyon: Spinal kordda oluşur. Transmisyonun inen nöral yollar ile azaltılmasıdır. Geçmişte spinal kord sadece bir ara durak olarak kabul edilirdi. Ancak 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen kapı kontrol teorisi ile ağrılı uyarının omurilikte ciddi bir engel ile karşılaştığı ortaya çıkmıştır (5). Ağrılı uyarın spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir. Yani spinal kord arka boynuzu ağrı iletiminde yalnızca bir durak olmayıp, pek çok nörotransmitter sistemini içeren ve önemli ölçüde modülasyonun oluştuğu majör bir bölgedir.

Persepsiyon: Ağrı algılanmasındaki son aşamadır. Ağrılı uyarının üst merkezlerce algılanmasını içerir.

2.1.2. Nosisepsiyon Nöroanatomisi

Nosisepsiyonun anatomisi 4 bölümde incelenebilir: i) nosiseptör ve çevresi, ii) spinal kord dorsal boynuz nöronları, iii) çıkan nosiseptif yolaklar, iv) antinosiseptif yolaklar.

2.1.2.1. Nosiseptör ve Çevresi

Nosiseptörler A-delta ve C liflerinin sensoryal uçlarıdır, büyük çoğunluğu polimodaldır. Noksiyöz mekanik uyarılara (ağrılı dokunmalar, doku hasarı veya kesisi), noksiyöz termal uyarılara (soğuk ve sıcak) ve kimyasal uyarılara yanıt verirler ve nosiseptif uyarıyı spinal korda taşırlar. Uyarının amplitüdü yeterince yüksek olduğunda, spinal kord dorsal boynuzundaki aksonlar tarafından aksiyon potansiyelleri tetiklenir ve harekete geçirilir (3).

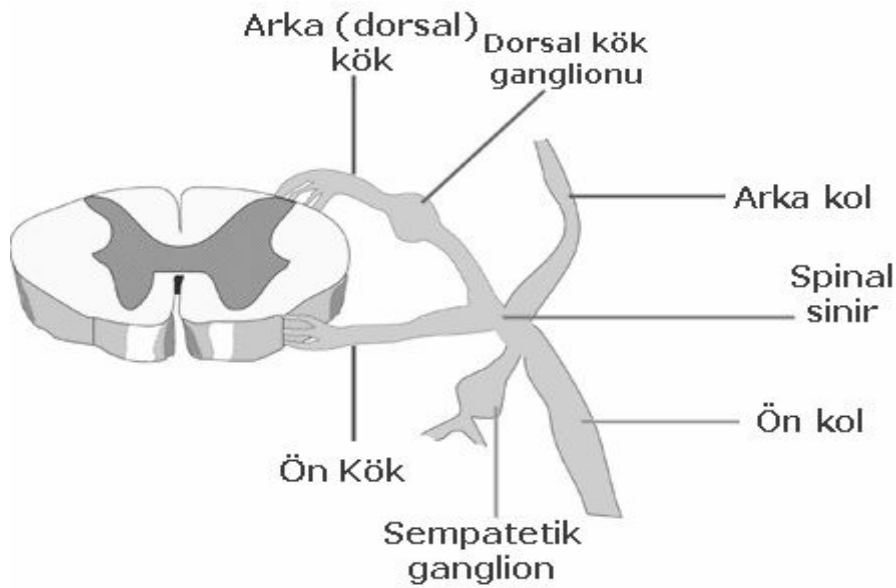
Myelinli ince A-delta liflerinin uyarılması ile genellikle keskin, iğne batır tarzda ve iyi lokalize edilen karakterde ağrı ortaya çıkar. Myelinsiz kalın C liflerinin uyarılması ise künt, yaygın bir ağrı ve hiperesteziye yol açar.

Doku hasarı sonucu ince A-delta liflerinin uyarılması ile öncelikle kısa süreli, lokalize ve keskin bir ağrı duyulur. Takiben bu süreci daha az lokalize, daha uzun devam eden bir ağrı ve hiperaljezi izler. Doku hasarı ile hücre zarı geçirgenliğinin bozulması nedeniyle bradikininin ve serotonin salıverilir. Aynı zamanda nosiseptörlerin sensoryal uçlarından P maddesi ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) salıverilmesi dokuda efferent fonksiyonların düzenlenmesine yardımcı olur. Buna bağlı olarak lokal doku hasarının göstergeleri olan vazodilatasyon, plazmadan ekstravazasyon, ödem ve makrofaj hücumu veya mast hücre degranülasyonu gibi etkiler ortaya çıkar. Nosiseptörler ile oluşan bu tablo “nörojenik inflamasyon” olarak adlandırılır (6).

2.1.2.2. Spinal Kord Dorsal Boynuz Nöronları

Afferent lifler medulla spinalise girdikten sonra kalın myelinli lifler mediyale, ince myelinsiz lifler ise laterale yönelir. Bu lifler ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce birkaç segment hareket ederek omurilik dış yüzünden ayrılan ince bir tabaka olan Lissauer yolunu oluştururlar.

Ağrı iletiminde ikinci durak olan spinal kord arka boynuzunun iletimde yalnızca bir durak olmadığı, anatomik ve fonksiyonel bir çok özelliğinin olduğu bilinmektedir. Spinal kord arka boynuzu hücre tiplerine, afferent bağlantılara ve histokimyasal özelliklerine göre laminalara ayrılır. Rexed, arka boynuzu 10 laminalara ayırmış ve bu laminalarda spesifik reseptör-sinir lifi ünitelerini tanımlamıştır (4). İlk altı lamina dorsal boynuzu, lamina VII, VIII ve IX ventral boynuzu oluşturur. Lamina X ise spinal kord çevresini saran hücreleri kapsamaktadır.



Şekil 2.1. Medulla spinalisin segmental görüntüsü-

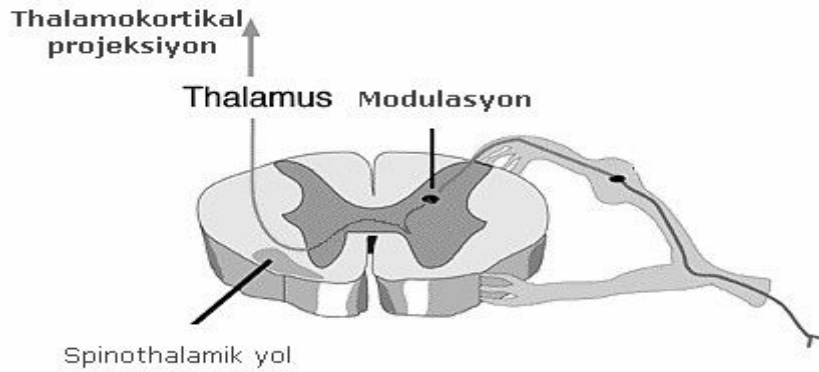
Önal ve ark. (2)'ndan alınmıştır.

Lamina I en dış tabakadır ve marjinal zon olarak adlandırılır. Esas fonksiyonu küçük çaplı A-delta ve C lifleri ile iletilen ağrılı impulsları almaktır. Lamina I'deki bazı nöronlar sadece nosiseptörler tarafından uyarılır ve bunlar "nosiseptif spesifik nöronlar" olarak adlandırılır. Lamina II ve III ise substantia gelatinosa olarak adlandırılır. Ciltten gelen bir çok afferent lif bu bölgede sonlanır. Marjinal zon ve substantia gelatinosanın ağrı iletiminde çok önemli rolü vardır. Nosiseptif sinir uçlarının santral terminalleri bu iki laminada yer alan nöronlarla sinaps yapar. Lamina IV küçük lokalize cilt alanlarından gelen, non-noksiyöz impulsları taşıyan, kalın kutaneal afferent lifleri alır. Lamina V'teki nöronlar bir çok kaynaktan gelen uyarıları alır. Bu tabakadaki nöronlar hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden uyarı alırlar ve bu nedenle "Wide Dynamic Range"(WDR) nöronları olarak isimlendirilir. Lamina VI'ya genellikle proprioseptif ileti ulaşır. Kas, tendon ve eklemlerden gelen proprioepsiyon duyusu bu liflerle taşınır. Hareket bu tabaka hücrelerini

aktive eder. Visseral duyular da bu tabakada algılanır. Lamina VII-IX' daki nöronlar ağrı iletimini sağlayan çıkan yollara katılır. Lamina X hücreleri ise lamina I ve II' deki hücrelere benzerler. Yüksek şiddetteki uyarılara cevap verirler (4,7,8).

2.1.2.3. Çıkan Nosiseptif Yolaklar

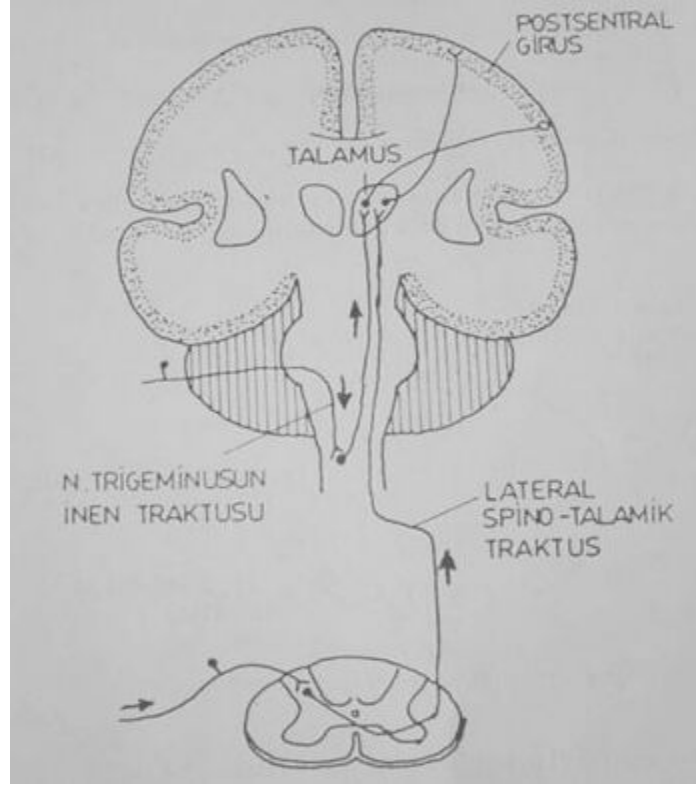
a)Spinotalamik Yolak: Spinotalamik yolak Lamina I,V,VII ve VIII nöronlarından köken alır ve klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yolak olarak kabul edilir. Spinotalamik yolak lateral ve mediyal olarak ikiye ayrılır. Lateral spinotalamik yolak aksonları çoğunlukla Lamina I ve Lamina V' ten kaynaklanır. Ağrı duyusunun yeri, süresi ve yoğunluğunun algılanması ile ilgilidir. Mediyal spinotalamik yolak aksonları ise Lamina VII ve VIII' den kaynaklanırlar. Ağrılı uyarana karşı gelişen otonomik yanıtlardan ve hoş olmayan emosyonel persepsiyonlardan sorumludur.



Şekil.2.2. Spinotalamik yolak-
Heavner ve ark. (4)'ndan alınmıştır.

b)Spinoretiküler Yolak: Bu yolak hücreleri Lamina I, V ve VII' den kaynaklanır. Spinoretiküler yolak anterolateral çıkan sistemde ilerler ve çaprazlaşmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Bu yolağın ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

c)Spinomezensefalik Yolak: Anti-nosiseptif inen yolakların aktivasyonunda rol oynar. Kaynaklandığı Lamina I ve II' deki nosiseptif projeksiyon nöronları mezensefalik bağlantılarla sinaps yapar. Periaquaduktal gri cevherde analjezik etki sağlayan nöronların varlığı spinomezensefalik yolağın bu bölgeye bağlantı yapmasını nosisepsiyon açısından önemli kılmaktadır (4,8,9).



Şekil.2.3. Talamus- Spinothalamik yolak ilişkisi-

Treede ve ark. (8)'ndan alınmıştır.

2.1.2.4. Antinosiseptif Yolaklar

Ağrılı uyarılara karşı dorsal boynuz ve beyin sapında antinosiseptif bir aktivite ortaya çıkmaktadır. Spinal kord nosiseptif süreci azaltan veya kolaylaştıran inen yolağın etkisi altındadır. İnen inhibisyon beyin sapı nukleusundan (periakuaduktal alan, nukleus rafe magnus) orijin alan yollardan ve spinal kord dorsolateral funikulustan oluşur. Bu sistem spinal kord dorsal boynuz internöronları ile oluşan nosiseptif bilgiyi baskılayabilir. Mezensefalik periakuaduktal gri cevherde (PAG) yer alan enkefalinergic hücreler, serotonin içeren medulladaki nukleus rafe magnus ve nukleus retikularisteki hücreler ile etkileşir. Bu inhibitör nörotransmitterler, inen dorsolateral funikulusun lifleri tarafından taşınır. Bu lifler substansia gelatinosada (lamina IIa) enkefalin içeren internöronlarla ilişkilidir. İnen yolakların antinosiseptif etkileri α_2 adrenerjik, serotoninergic ve opiyat reseptör mekanizmalarıyla sağlanmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması sonucu sekonder intraselüler mesajcılar aktive olarak K^+ kanalları açılır ve hücre içi Ca^{++} konsantrasyonu artışı inhibe edilir. İnhibitör adrenerjik yolaklar esas olarak PAG ve retiküler formasyondan kaynak alır. Bu yolağın temel nörotransmitteri noradrenalinidir. Bu sistemin dorsolateral funikulus yolağı ile dorsal boynuz

nosiseptif nöronları üzerine etkisi inhibisyon şeklinde olmaktadır. Bu etki oluşumunda α adrenerjik reseptörler aracı rol oynarlar.

Segmental inhibisyon diğer bir analjezi grubunu oluşturmaktadır. Bu sistemde özellikle spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar önemli rol oynamaktadır. İnhibitör nörotransmitterler olan glisin ve gama aminobütirik asid (GABA) spinal kordda ağrının inhibisyonunda önemli rol oynamaktadır. GABA' in iki subünitinden biri olan GABA_B reseptör aktivitesi, hücre membranından K⁺ iyonu geçirgenliğini artırarak hiperpolarizasyona neden olur ve antinosiseptif etki ortaya çıkar. Diğer bir GABA subüniti olan GABA_A ve glisin reseptörlerinin aktivasyonu ise hücre membranından Cl⁻ iyonu geçişini artırmaktadır (8,9).

2.1.3. Kapı Kontrol Teorisi

Wall ve Melzack 1965' te değişik ağrı fenomenlerini açıklamak üzere kapı kontrol teorisini ileri sürmüştür (5). Bu teori, ağrının ilk olarak omurilikte kontrol edildiği düşüncesini ortaya koymaktadır.

Teoriye göre : 1 - Afferent liflerle omuriliğin V. laminasındaki T (transmisyon hücreleri) hücrelerine gelen sinir impulsu output'u, arka boynuzun II ve III. laminasında bulunan substantia gelatinosa hücrelerinin aktivitesi tarafından düzenlenir, hafifletilir ve ayarlanır. Substantia gelatinosa hücreleri afferent uyarının T hücrelerine geçişini iki muhtemel yolla ; a) Presinaptik olarak ; A-delta ve C lifi aksonlarında impulsu bloke ederek veya b) postsinaptik olarak ; kimyasal transmitter salıverilmesini inhibe ederek ve gelen eksitatör impulsların algılanma seviyesini değiştirerek etkiler.

2 - Kapı mekanizması esas olarak geniş çaplı A-alfa ve A-beta liflerinin aktivitesi ile kontrol edilir. Kalın liflerin uyarılması, substantia gelatinosa hücrelerini stimüle ederek (kapı kapanır) T hücrelerine uyarı geçişini inhibe eder. İnce liflerin uyarılması ise substantia gelatinosa hücrelerini inhibe ederek (kapı açılır) T hücrelerine uyarı geçişini artırır.

3 - Arka boynuzdaki lamina V hücreleri enformasyonun iletiminde santral bir rol oynar ve transmisyon hücreleri olarak adlandırılır. Dokunma veya ısı ile kalın liflerin aktive edilmesi yalnızca bu lifleri uyarır, fonksiyonu bu sistemi inhibe etmek olan substantia gelatinosa hücrelerini de uyarır. Bu nedenle T hücrelerinin uyarılması kısa sürer. Bunun tersine ince liflerin ağırlı stimülüsle aktive edilmesi lamina V' teki T hücrelerini uyarır, ancak aynı

zamanda substantia gelatinosa (lamina II ve III) hücrelerini de inhibe eder, böylece T hücrelerinden uyarı çıkışı önlenemez, uzun sürer ve gelen uyarı ile orantılı şiddette olur.

4 - A-delta liflerinin (kalın liflerin) stimülasyonu aynı zamanda hızla santral kontrol mekanizmasını aktive eder. Bu liflerle gelen uyarı, spinal dorsal kolon ve dorsolateral yolaklardan yukarı çıkar, medial lemniskal traktustan geçerek posterior talamusun ventrobazal nükleusuna ulaşır. Bu, neospinotalamik traktus sistemidir. Bu sistemle iletim çok hızlıdır ve yavaş iletim hızına sahip yollardan gelen uyarılar (ağrı) algılanmadan çok önce kortekse uyarının cinsi, lokalizasyonu ve şiddeti hakkında bilgi verir. Bundan dolayı bu sistem, santral alıcı bölgeleri alarma geçirme ve daha önceki deneyimler, emosyonlar, algılama ve cevap gibi selektif santral mekanizmaları aktive etme işini görür. Bundan sonra, kortikal enformasyonu taşıyan efferent lifler spinal kapıyı ve daha tam aktive olmadan önce T hücrelerini etkiler.

Özetle : Kalın liflerin uyarılması ağrı oluşturmaz ancak, neospinotalamik traktus yoluyla ağrının enformasyonunda rol oynar. Korteks bu yolla, daha ağrı algılanmadan önce uyarının cinsi, lokalizasyonu ve şiddeti hakkında bilgi edinir ve hızlı bir şekilde spinal kapı (substantia gelatinosa) ve T hücrelerine emirler göndererek bu sistemi santral yolla ayarlar. Bu, santral kontrol mekanizması olarak adlandırılır (1,2).

5 - Arka boynuz lamina V' teki T hücrelerine inen yollar arasında ; a) retikülospinal sistem, b) frontal korteksten gelip algılama enformasyonunu taşıyan inen retiküler formasyon, c) görme ve işitme ile ilgili inen spinal sistemler ve direkt kortikospinal sistem yer alır. Bu inen yollar esas olarak ön boynuz motor hücrelerinde santral aktiviteyi sağlar

6 - Periferik afferent uyarı ile substantia gelatinosanın ayarlanması ve inen impulslar tarafından santral kontrolün sağlanması kombinasyonu, omurilik transmisyon hücrelerinin (T) net output'unu oluşturur. T hücrelerinin bu output'u kritik bir seviyeyi geçtiğinde ve beyin mekanizmaları bombardıman edildiğinde, aktivasyon sistemi adı verilen kompleks bir cevap elde edilir. Aktivasyon sisteminin ateşlenmesi ile refleksler, davranış, volanter aktivite ve karakteristik ağrı duyulur.

Özetle : T hücrelerinin output'u kritik bir seviyeyi geçtiği an aktivasyon sistemi ateşlenir ve ağrı duyulur. Bu sistemin pratik önemi şudur : Hastanın psikolojik durumu, kültürel seviyesi, anksiyete ve heyecan gibi emosyonel durumlar kapı kontrol mekanizmasını ya açar ya da kapatırlar (1,2,5).

2.1.4. Ağrı Eşiğini Etkileyen Faktörler

Ağrı tanımında da bahsedildiği üzere, ağrı organik olduğu kadar subjektif duygusal ve emosyonel bir duygudur. Bu bakımdan ağrı eşiği çeşitli nedenlere bağlı olarak düşmekte veya yükselbilmektedir. Ağrı eşiğini düşüren bazı durumlar arasında rahatsızlık, uykusuzluk, yorgunluk, anksiyete, korku ve hiddet, depresyon, izolasyon ve geçmişte yaşanmış ağrı deneyimi sayılabilir. Buna karşın uyku, sempati, anlayış ve ilgiyi dağıtma ağrı eşiğini yükselten başlıca faktörler arasında sayılmaktadır (10).

2.2. Antidepresan İlaçlar ve Ağrı

Antidepresan ilaçlar son yıllarda çeşitli ağrı sendromlarında ve ağrıyla beraber seyreden bir çok hastalıkta analjezik etkileri nedeniyle kullanılmaktadırlar. Onbeş Avrupa ülkesinde gerçekleştirilen geniş kapsamlı bir çalışmaya göre ; kronik ağrı tedavisinde reçete edilen ilaçların %3 ' ünü antidepresan ilaçlar oluşturmakta ve bu oran giderek artmaktadır. Aynı çalışmada nöropatik ağrı tedavisinde antidepresan ilaçların reçete edilme oranı %29 olarak bulunmuştur (11).

Trisiklik antidepresanların antidepresan etkilerine ilave olarak analjezik etkilerinin de olduğu çok sayıda klinik ve deneysel araştırma ile gösterilmiştir.(12-16) Trisiklik antidepresanlar özellikle diyabetik nöropati ve postherpetik nöralji başta olmak üzere nöropatik ağrı sendromunda analjezik etkinliklerinden dolayı yaygın olarak kullanılmakta, hatta bazı araştırmacılar nöropatik ağrı tedavisinde trisiklik antidepresanların birinci sıra ilaçlar olduğunu kabul etmektedirler.(17,18) Ayrıca migren ve gerilim tipi baş ağrılarında (19,20), fibromiyaljide (21,22), kanser ağrılarında (23,24) diğer analjeziklerle birlikte ve başta romatoid artrit olmak üzere bazı romatizmal hastalıklarda (25) antiromatizmal ilaçlarla kombine olarak kullanılmakta ve etkin sonuçlar alınmaktadır. Trisiklik antidepresanların antidepresan etkinlikleri ile analjezik etkileri arasındaki ilişki de çok sayıda araştırmacı tarafından araştırılmıştır. Ayrıca klinik olarak depresyonlu birçok hastada çeşitli ağrı tipleri tanımlandığı gibi, bazı kronik ağrı sendromlu hastalarda da depresyon gelişebildiği bilinmektedir (26). Bu iki problem arasındaki sıkı korelasyon ortak bir patojenezin olduğu düşüncesini akla getirmektedir. Ancak yapılan bazı araştırmalarda trisiklik antidepresanların analjezik etkilerinin antidepresan etkilerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (27-29). Nitekim

bu konudaki araştırmalarda trisiklik antidepresanların depresyonlu olmayan kişilerde de analjezik etkinlik gösterdikleri ayrıca depresyon tedavisinde kullanılan dozlardan daha düşük dozların gerektiği ve analjezik etkinin akut olarak başladığı ne sürülmektedir (30,31). Trisiklik antidepresanların analjezik etkilerinin kendi aralarında da farklılık gösterdiği iddia edilmektedir. Bu farklılık muhtemelen onların serotonerjik ve adrenerjik sistem üzerindeki farklı etkilerinden kaynaklanmaktadır. Örneğin amitriptilin'in daha çok serotonin re-uptake blokleri, imipramin'in ise noradrenalin re-uptake blokleri olduğu bilinmektedir. Ayrıca analjezik etkinliğin deneyde kullanılan nosiseptif uyarana göre de değiştiği savunulmaktadır. Trisiklik antidepresanların kimyasal testlerle yapılan ağrı deneylerinde daha etkin olduğu gösterilmiştir (27).

Seçici serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI) olan antidepresanlar da, trisiklikler kadar güçlü analjezik etki göstermeseler de yan etkilerinin daha az olmasından ötürü ağrı tedavisinde alternatif olarak denenmektedirler (32,33). Yapılan klinik çalışmalarda bir SSRI grubu antidepresan ilaç olan sertralin'in diabetik nöropatide (34), kardiyak olmayan göğüs ağrılarında (35), migren proflaksisinde (36), kronik pelvik ağrı sendromunun tedavisinde olduğu gibi çeşitli kronik ağrı durumlarında (37,38) etkili olduğu gösterilmiştir. Sonuçta sertralinin sinir ucundan serotonin geri-alımını inhibe ettiği (39) , serotoninin ise spinal korddaki sinir uçlarından adenozin salıverilmesini artırdığı bilinmektedir (40).

2.2.1. Antidepresanların Analjezik/Antinosiseptif Etki Mekanizmaları

Antidepresan ilaçların ağrı kesici etkilerinde rol oynayan mekanizmalar içerisinde ; serotonerjik, adrenerjik ve opiyaterjik mekanizmalar; çeşitli nörotransmitterler (GABA, adenozin, NMDA, kolesistokinin) ve iyon kanalları (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺) sayılmaktadır.

2.2.1.1. Serotonerjik Mekanizma

Serotonin (5-Hidroksitriptamin:5-HT): Serotonin'in üretilmesi için öncül bir maddeye ihtiyaç vardır. Bu madde triptofan'dır. Triptofan diyetle alınan proteinlerden sağlanan nötral bir amino asittir ve beyine geçiş açısından fenilalanin, tirozin, lösin, izolösin ve valin gibi diğer nötral amino asitler ile yarışma içindedir. Serotonerjik nöronda triptofan aktif bir taşıma pompası ile nöron içine alınır. Nöron içine alınan triptofan, triptofan hidroksilaz enzimi ile etkileşime girerek 5-hidroksitriptofana (5-HTP) hidroksile olur. 5-hidroksitriptofan daha sonra aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzimi ile etkileşir ve 5-

hidroksitriptamin (5-HT, serotonin) oluşur. Üretilen serotonin salıverilmeye hazır durumda veziküllerde depolanır. Serotonin bir sinir uyarısı ile sinaptik aralığa salıverilir ve presinaptik ve postsinaptik membranlarda bulunan reseptörlere bağlanarak normal işlevini yerine getirir (41).

Nöron içine geri alınması gerilim pompası ile olur. Geri alındıktan sonra “monoamin oksidaz” enzimi ile yıkılır ve “aldehid dehidrogenaz” enzimiyle etkileşime girerek 5-hidroksiindolasetikasite (5HIAA) dönüşüp idrarla atılır. Geri alınan kısmın tümü bir kerede yıkıma uğramaz. Diğer nöral iletilerinde olduğu gibi serotonin de tekrar veziküllere alınır ve sonraki kullanımlar için bekletilir.

Serotonerjik nöral taşınmayı serotonin reseptörleri düzenlerler. Serotonin reseptör sistemleri, bir çok başka nöral taşıyıcılar ve nöropeptik sistemlerle karmaşık şekilde etkileşirler ve bazı nöronlarda başka nöral taşıyıcılarla birlikte bulunurlar. Çok sayıda olan serotonin reseptörleri merkezi veya periferik olarak yerleşmiş olmalarına, nöronlar veya başka hücreler (örn. lenfositler) üzerinde olmalarına, presinaptik veya postsinaptik olarak yerleşmiş olmalarına göre birbirlerinden farklılaşırlar. 5-HT reseptör alt tiplerini farklı radyoligandlara bağlanmaları temeline dayanılarak yapılırlar. Örneğin iki yaygın tipten birincisi olan 5-HT₁ radyoligandlara nanomolar seviyede bağlanma eğilimi gösterir. Oysa ikincisi olan 5-HT₂'nin bağlanma eğilimi mikromolar seviyededir. 5-HT₃ ve 5-HT₄ ise son dönemlerde tanımlanmış olup, periferik sinir sistemi üzerinde güçlü etkileri vardır. 5-HT₁ reseptörleri kendi aralarında dört alt tipe ayrılırlar. 5-HT_{1A} reseptörleri rafe çekirdekleri ve hipokampusta, 5-HT_{1B} reseptörleri substantia nigra ve globus pallidusta, 5-HT_{1C} reseptörleri koroid plexusta, 5-HT_{1D} reseptörleri ise bazal ganglionlarda yoğun olarak bulunurlar. Presinaptik membranda 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1D} yerleşimleri vardır. Bunlardan 5-HT_{1D} presinaptik alıcı olarak özellikle önemlidir. 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1D} postsinaptik olarak da bulunurlar. Postsinaptik membranda bu iki alıcının dışında 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ ve 5-HT₄ alıcıları vardır (41,42).

Presinaptik olarak yerleşmiş olan reseptörler “otoreseptör” dürler ve sinaptik aralıktaki serotoninin geri alınarak tekrar kullanım için depolanmasına hizmet ederler. 5-HT_{1A} “somatodendritik” bir otoreseptördür ve serotonin nöronu boyunca nöral uyarı akışının yavaşlamasına neden olur. 5-HT_{1D} ise “terminal” bir otoreseptördür ve sinaptik aralıktaki serotoninin varlığı ile aktive olarak 5-HT salıverilmesini bloke eder. 5-HT_{2A} genellikle 5-HT₂ olarak ifade edilir ve 5-HT reseptörlerinin pratik olarak en önemlilerinden biridir. Çünkü antidepressan ilaçların etki düzenekleri açısından en fazla vurgulanmış olanıdır. 5-HT₂

reseptörlerinin en yoğun olarak buldukları yerler beyin korteksi ve kaudat çekirdektir. Serotonerjik sistem pons ve medullada (örn. dorsal ve medial rafe hücre gövdeleri) yerleşmiş çok sayıda hücre kümelerini içine alır. Dorsal çekirdekler beyin korteksi, hipokampus, limbik alanlar ve hipotalamusu innerve ederler. Kaudat çekirdeklerin çoğunluğu medulla spinalis ve spinal kordu innerve ederler. 5-HT₂ reseptörleri presentral ve postsentral girus dışındaki tüm insan beyni korteksinde yoğun olarak bulunurlar. 5-HT₁ reseptörleri ise dorsal rafe çekirdeğinde yoğundurlar (41,42).

Çok sayıda klinik çalışmada antidepresan ilaçların ağrı kesici etkinliklerinin ağrı ile ilgili yollarda serotonin etkinliğini artırmalarına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Bu muhtemel mekanizma ile ilgili olarak, Johansson ve ark., kronik ağrılı hastalarda serotonerjik disfonksiyon olduğunu ileri sürmüşlerdir (43). Fuxe ve ark.'da depresyon ve kronik ağrı sendromunun her ikisi için yaygın patojenezden dolayı beyin serotonin düzeyindeki değişiklikleri tartışmışlar ve kronik ağrıda beyin nörotransmitter düzeylerinin değiştiğini ve özellikle dorsal rafe çekirdeğinde serotonin düzeyinin azaldığını öne sürmüşlerdir (44).

Yapılan bir çok araştırmada serotonin antagonistlerinin trisiklik antidepresanların analjezik etkinliğini büyük ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Nitekim sadece trisiklik antidepresanların değil aynı zamanda selektif serotonin re-uptake blokerlerinin de analjezik/antinosiseptif etkinliği olduğu gösterilmiştir (45-49).

2.2.1.2. Adrenerjik Mekanizma

Noradrenalin(NA): Adrenerjik nöronlar nöral iletici olarak noradrenalin (NA) veya norepinefrin (NE) olarak adlandırılan maddeyi kullanırlar. Bu madde noradrenerjik sinir terminallerinde sentez edilir. Noradrenalin sentezinde öncül madde tirozin dir. Sentez işlemi tirozinin kandan aktif bir taşıma pompası ile nöral sistem içine alınmasıyla başlar. Bilindiği gibi bu aktif taşıma pompası tirozin için özeldir. Tirozin nöron içine girdikten sonra ilk olarak tirozin hidroksilaz enzimi ile etkileşir ve bu etkileşim sonucunda DOPA oluşur. İkinci adım DOPA nın DOPA dekarboksilaz enzimiyle etkileşmesiyle dopamin in oluşmasıdır. Bu noktadan itibaren sentez süreci dopaminin sentez sürecinden ayrılır. Çünkü dopamin, dopamin beta hidroksilaz enziminin yardımı ile noradrenaline dönüşür. Dopaminerjik nöronlarda dopamin beta hidroksilaz enziminin bulunmaması, bu noktalarda dopaminin noradrenaline dönüşmesine engel olan nedendir ve bu sayede dopamin, noradrenalinin öncül maddesi olmasının dışında, kendisi de nöral bir iletici olarak işlev görebilmektedir (50).

Bu yolla ortaya çıkan noradrenalin veziküllerde depolanır ve bir sinir uyarısı ile salıverilmeye hazır hale gelir. Veziküllerde depolanan büyük miktarın dışında küçük bir miktar noradrenalin de stoplazmada serbest halde bulunur. Norepinefrinin sentez süreci bu noktada durmaz ve adrenal medulla ile beynin sınırlı bir takım bölgelerinde feniletanolamin-N-metiltransferaz (PNMT) enzimi aracılığıyla adrenaline dönüşüm olur. Noradrenalin vezikül içinde adenzin trifosfat ve bir protein olan kromogranin ile üçlü bir bileşik olarak tutulur. Bu sayede sinir terminallerine sızması engellenir ve vezikül içindeki ozmolarite düşük tutulmuş olur. Salıverilmeye yol açan bir sinir impulsu geldiğinde ise sinaptik aralığa bu üç madde birlikte salıverilir. Sinaptik aralığa salıverilen noradrenalin bu aralıkta katekol-o-metiltransferaz (KOMT) enzimi tarafından metabolize edilir ve bu yolla fonksiyonu sona erer. Ancak fonksiyonu sonlandıran bir diğer olay daha vardır ve bu serotonin de olduğu gibi noradrenalin için de bir geri alım pompasının bulunması ile ilişkilidir. Sinapsta bulunan noradrenalinin bir kısmı, noradrenaline özel olan bir geri alım pompası ile tekrar presinaptik nöron içine alınır. Bu geri alım pompası “NA taşıyıcısı” olarak da isimlendirilir. Presinaptik nöron içine alınan noradrenalinin bir kısmı burada Monoamine Oksidaz (MAO) enzimi aracılığıyla yıkılır, diğer bir kısmı ise veziküllerde tekrar depolanır ve bir sonraki sinir uyarısı ile tekrar sinaptik aralığa salıverilir (50,51).

Noradrenalinin merkezi sinir sistemindeki metabolizması, periferdeki metabolizmasından farklıdır. Çünkü hücre içinde monoamin oksidaz enziminin etkisi daha büyüktür. Noradrenalin ilk aşamada deamine olarak, 3,4-dihidroksifenilglialdehid (DOPGAL)’i oluşturur. Bu aldehid nöron içinde aldehid reduktaz (AR) tarafından benzer bir glialdehid olan 3,4-dihidroksifeniletillenglikol (DOPEG)’e dönüştürülür. DOPEG daha sonra katekol-O-metiltransferaz (COMT) ile etkileşime girerek 3-metoksi-4-hidroksifeniletillenglikol (MOPEC) haline gelir. Bu bileşik sülfat ile konjugasyonundan sonra MOPEC sülfat halinde idrarla atılır. Periferdeki yıkımın son ürünü ise vanililmandelik asittir (VMA).

Noradrenalin reseptörlerinin gruplandırılması noradrenalin agonistleri veya antagonistlerine cevap verme özelliklerine göre yapılmıştır. Noradrenalin reseptörleri bu temele dayanarak α ve β gruplarına ayrılmışlardır. Bu iki temel grubun α_1 , α_2 ve β_1 , β_2 olarak isimlendirilen alt grupları da vardır. α_2 reseptörlerinin uyarılması, otonom sinir sisteminin adrenerjik ve kolinerjik terminallerinden sırasıyla noradrenalin ve asetilkolin salınmasını inhibe eder. β_1 reseptörlerinin uyarılması, adrenerjik terminallerden noradrenalin salıverilmesini artırır. Bu reseptörler çoğunlukla kalpte bulunurlar ve uyarılmaları kalp

kasılmalarının sayısını ve kasılma gücünü artırır. α_1 reseptörlerinin uyarılması, kan damarları ve bronşlar da dahil olmak üzere bir çok organdaki düz kasların kasılmasına neden olur. β_2 reseptörleri çeşitli organlarda düz kasların gevşemesini başlatır ve bu yolla bronkodilatasyon ve vazodilatasyon sağlanabilir (51,52).

Presinaptik yerleşimli α_2 reseptörleri özellikle önemlidirler. Çünkü bunlar “otoreseptör” dürler. α_2 akson sinir terminallerinde yerleşmiş olduklarından “terminal othereseptör” olarak da isimlendirilmişlerdir. Bu reseptörler frenleyici bir mekanizma oluştururlar ve bu yolla nöronun ateşlenmesini durdurup, sinaptik aralığa gereğinden fazla noradrenalin salıverilmesini ve bu fazla salıverilmenin postsinaptik reseptörlerde başlatacağı moleküler değişim silsilesinin aşırıya kaçmasını engellerler. Sinapsa salıverilen noradrenalini algılayan ve postsinaptik nöronda bir moleküler değişim silsilesi başlatarak, nöral iletinin presinaptik nörondan postsinaptik nörona geçmesine hizmet eden reseptörler ise, postsinaptik yerleşimli β_1 reseptörleridir. İşte noradrenerjik sistem bu reseptörler sayesinde işlev görür (52).

Başlıca noradrenerjik çekirdekler locus coeruleus ta bulunur. Locus coeruleus az sayıda nöronun bir araya gelmesiyle oluşmuştur ve pons ta yerleşmiştir. Burası noradrenalinin üretildiği yerdir. Locus coeruleustan çıkan liflerin yayıldığı beyin alanları ise; beyin korteksi, striatum, talamus ve serebellum'dur. Noradrenalinin beyinde özellikle çok miktarda bulunduğu alanlar hipotalamus ve limbik sistem bölümleridir (amigdala ve hipotalamusun dentat girusu gibi).

Yapılan bir çok çalışmada antidepresan ilaçların analjezik etkinlikleri olduğu ve bu etkilerinde adrenerjik mekanizmaların rolünün bulunduğu gösterilmiştir (53-56). Bazı araştırmacılar trisiklik antidepresan analjezisinde adrenerjik reseptörlerin rolünü araştırmışlar ve amitriptilin ve doksepin analjezisinin α_2 adrenoseptör antagonisti RX821002 tarafından ortadan kaldırıldığını, fakat α_1 adrenoseptör antagonisti prazosin tarafından etkilenmediğini belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar trisiklik antidepresanların analjezik etkinliklerinde α_2 adrenoseptörlerin integral bir rolünün olabileceğini ileri sürmüşlerdir (54).

Ghelardini ve arkadaşları ise, amitriptilin ve imipramin tarafından oluşturulan antinosisepsiyonda α_2 adrenoseptörlerin rolünü, abdominal kasılma ve hot-plate testlerinin kullanımı ile farelerde araştırmışlardır (55). Amitriptilin ve imipramin ile oluşturulan antinosisepsiyonun rezerpin ve yohimbin tarafından önlendiğini, ancak nalokson, atropin ve

prazosin tarafından önlenemediğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca α_{2A} adrenoseptör antagonisti BRL 44408'nin uygulanmasıyla amitriptilin ve imipraminin oluşturduğu antinosisepsiyonun önlenmesi, ancak $\alpha_{2B/2C}$ adrenoseptör antagonisti ARC 239'nin etkisiz olması ile amitriptilin ve imipramin'in antinosiseptif etkilerinde α_{2A} adrenoseptörlerin aktivasyonunun önemli rol oynadığı sonucuna varmışlardır.

Mico ve arkadaşları ise, desipramin ve nortriptilin antinosiseptif etkisi üzerinde selektif β_1 ve β_2 -adrenerjik reseptörlerinin etkisinin olup olmadığını, farelerde fiziksel ve kimyasal nosiseptif testlerin kullanımı ile araştırmışlardır (56). Bu araştırmacıların elde ettikleri sonuçlara göre fiziksel testin kullanımında, trisiklik antidepresanlar tarafından oluşturulan antinosisepsiyon hem β_1 hem de β_2 -adrenerjik reseptör blokörleri ile antagonize edilmiştir. Ancak kimyasal testlerin kullanımı ile, trisiklik antidepresanlar tarafından oluşturulan antinosisepsiyon sadece selektif β_1 -adrenerjik reseptör blokörleri ile antagonize edilebilmiştir. Sonuç olarak, nortriptilin ve desipraminin analjezik etkisinde β -adrenerjik reseptörlerin katkısı olabileceğini belirtmişlerdir.

2.2.1.3. Opiyaterjik Mekanizma

Bazı araştırmacılar endojen opioidlerin antidepresan ilaçların antinosiseptif etki mekanizmalarındaki rolünü araştırmışlar ve trisiklik antidepresanların opioid reseptörler üzerinde direkt etkileri olduğunu ve analjezik etkinliklerine kısmen opioid reseptörlerin aktivasyonunun aracılık ettiğini öne sürmüşlerdir (57).

Bir çok çalışmada da trisiklik antidepresanların morfinin etkisini önemli ölçüde potansiyalize ettiği gösterilmiştir. Bir trisiklik antidepresan ilaç olan klomipramin'in (fakat imipramin'in değil) antinosiseptif etkisinin, opiyat antagonistleri olan nalokson ve naltrekson ile antagonize edilmesi de bu teze kanıt olarak gösterilmektedir (58,59).

Ayrıca antidepresan ilaçların morfinle hem farmakodinamik etkileşmeye girdikleri hem de farmakokinetik etkileşme sonucu onun eliminasyon yarılanma ömrünü ve oral yoldan alındığında biyoyararlanımını artırdıkları farklı literatürlerde yer almaktadır (60-62).

2.2.1.4. Adenozin

Adenozin, santral sinir sisteminde yer alan endojen inhibitör bir nöromodulatördür. Antidepresan ilaçların analjezik etki mekanizmalarının araştırıldığı çok sayıda çalışmada

adenozinin rolü de araştırılmıştır. Sawynok ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda; A_1 , A_2 adenozin reseptörlerinin non-selektif blokörü olan aminofilin'in, klomipramin ve imipramin'in antinosiseptif etkisini önemli derecede antagonize ettiğini yazmışlardır (63-65). Başka bir çalışmada amitriptilin'in formalin testinde lokal bir antinosiseptif etkisinin olup olmadığı ve bu etkide adenozinin rolü araştırılmıştır (66). Araştırmanın sonucunda amitriptilin'in sistemik analjezik etkinliği yanında ayrıca bir lokal periferel antinosiseptif etkisinin olduğu ve bu etkiye kısmen endojen adenozinin aracılık ettiğini ve muhtemelen trisiklik antidepresanların duysal sinir uçlarındaki adenozin re-uptake'ini inhibe etmek suretiyle etkilerini oluşturduklarını belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar amitriptilin'in merhem ya da jel şeklinde de kullanılabilme potansiyelinin olduğunu savunmuşlardır.

2.1.2.5. GABA (Gamaaminobütirik asit)

GABA, santral sinir sisteminde inhibitör olarak aktif rol oynayan kimyasal bir maddedir. Zarrindast ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; beyindeki en önemli inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın antinosiseptif etki mekanizmasındaki rolünü araştırmışlardır. İmipramin ile GABA agonisti olan baklofen uygulamasının, imipramin'in oluşturduğu antinosisepsiyonu potansiyalize ettiği ve bu etkinin GABA_B reseptör antagonisti CGP 35348 ile ortadan kalktığını saptamışlardır (67). Sonuç olarak; GABA reseptörlerinin trisiklik antidepresanların oluşturduğu antinosisepsiyonu modüle edebileceğini belirtmişlerdir.

Yapılan pek çok diğer çalışmada da antidepresan ilaçların antinosiseptif etkinliklerinde GABA reseptörlerinin, özellikle de GABA_B reseptörlerinin etkili olabileceği saptanmıştır (68-70).

2.2.1.6. NMDA (N-Metil-D- Aspartat) reseptörleri

NMDA reseptörleri, beyindeki temel tetikleyici nörotransmitter olan glutamat'ı bağlayan alıcılardır. Yapılan bir çalışmada; desipramin'in spinal NMDA reseptörlerindeki nörotransmisyonu azalttığı gösterilmiş ve trisiklik antidepresanların primer nosiseptif sinir uçlarında nörotransmitter olan eksitator amino asitlerle etkileştiği ve antinosiseptif etkilerinde NMDA reseptörlerinin katılımı olabileceği belirtilmiştir(71). Antidepresan ilaçların antinosiseptif etki mekanizmalarını aydınlatmaya çalışan başka çalışmalarda da bu analjezik etkinlikte NMDA reseptörlerinin rolünün olabileceği belirtilmiştir (72).

2.2.1.7. İyon Kanalları (Potasyum, Sodyum ve Kalsiyum kanalları)

a) Potasyum (K^+) Kanalları: Ghelardini ve arkadaşları hot-plate testini kullanarak yaptıkları deneyde, amitriptilin ve klomipramin tarafından oluşturulan antinosisepsiyon üzerinde potasyum kanallarının rolünü araştırmışlardır(73). Potasyum kanallarının nonselektif blokörü olan tetraetilamonyum(TEA) 'un, ATP (Adenozin trifosfat) 'ye bağımlı potasyum kanal blokörü gliquidon'un ve kalsiyuma bağılı potasyum kanallarının blokörü apamin'in, amitriptilin ve klomipramin'in her ikisinin de antinosiseptif etkilerini önlediğini gözlemişlerdir. Ayrıca ATP'ye bağımlı potasyum kanal açıcıları minoksidil ve pinasidil'in de trisiklik antidepresanlarca oluşturulan analjeziyi potansiyalize ettiğini bildirerek bu görüşlerini doğrulamışlardır. Sonuç olarak bu araştırma grubu amitriptilin ve klomipramin tarafından oluşturulan santral antinosisepsiyonun, kalsiyumla aktive edilen ve ATP'ye bağımlı potasyum kanallarının açılmasıyla oluştuğunu ve bundan dolayı K^+ kanallarının, trisiklik antidepresan analjezisinin transdüksiyon mekanizmasında bir basamak teşkil ettiğini ileri sürmüşlerdir (74).

b) Sodyum (Na^+) Kanalları: Carla Nau ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, amitriptilin'in tedavi konsantrasyonlarında potent bir sodyum kanal blokörü olduğunu ve kardiyak toksisitesinin ve analjezik etkinliğinin kısmen sodyum kanallarını bloke etmesi ile ilişkili olabileceğini yazmışlardır (75).

Sudoh Y. ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da; trisiklik antidepresan ilaçların analjezik etkinliklerini Na^+ kanalları üzerinden gösterdikleri belirtilmiştir (76).

c) Kalsiyum (Ca^{++}) Kanalları: Kalsiyum kanallarının antidepresan ilaçların antinosiseptif etki mekanizmalarındaki rolünü araştıran Muthal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; kalsiyum kanal blokörlerinin, imipramin ve amitriptilin'in analjezik etkinliğini artırdığını, organik orijinli kronik ağrı tedavilerinde kombine kullanılmalarının yararlı olabileceğini iddia etmişlerdir (77).

Ayrıca Antkiewicz ve arkadaşları da kalsiyum kanallarının bazı trisiklik antidepresanların analjezik etkilerinde rolü olduğunu iddia etmişlerdir (78).

2.3. Mirtazapin

Mirtazapin, optimal antidepresan etkinlik ve kabul edilebilir tolerabilite hedeflenerek geliştirilen yeni bir antidepresan ilaçtır. Etki düzeneği trisiklik antidepresanlardan (TCA), selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSRI) ve monoaminooksidaz inhibitörlerinden (MAOI) farklıdır ve “bir noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresan” (NaSSA) olarak tanımlanabilir. Mirtazapin potent ve doğrudan etkili bir α_2 -adrenoseptör antagonistidir. Özgül olarak merkezi presinaptik α_2 -adrenerjik reseptörlerini antagonize eder ve merkezi noradrenerjik ve serotonerjik iletiyi güçlendirir. Aynı zamanda, serotonin 5-HT₂ and 5-HT₃ reseptörlerini güçlü bir şekilde bloke eder ve 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonuna neden olur (78-80).

Hayvanlarda rezepin modeli başta olmak üzere bir çok monoamin deplesyon modeli antidepresan çalışmalarında kullanılmaktadır. MAOI ekstraselüler monoamin konsantrasyonunu artırır ve rezepinin neden olduğu sedasyon ve hipokineziyi azaltır. Bu modelle yapılan hayvan çalışmaları mirtazapinin monoamin geri alımını düzenlemede yeterli olmadığını göstermiştir (81-82). Öte yandan, mirtazapin ile subkronik tedavi sırasında sıçanlarda davranışsal ve nörokimyasal defisitlerde düzelme olduğu tesbit edilmiştir (83). Bu yönüyle mirtazapin temel olarak hem tipik hem de atipik antidepresanlara benzer bir etki profiline sahiptir. Sıçanlarda yapılan uyku EEG çalışmalarında mirtazapinin selektif REM uykusunu suprese edici etkileri olduğu gösterilmiştir (84). Bu etki aynı zamanda sağlıklı gönüllülerde de gözlenmiştir (85) ve mirtazapinin antidepresan etkinliğinde bu etkisinin de rolü olabileceği belirtilmektedir. 1994 yılında Andrews ve ark. impuls kontrolünü değerlendiren bir hayvan modeli çalışmasında (DRL-72 testi) mirtazapinin imipramine eşdeğer etkinliği olduğunu ve ondan daha az sedasyona yol açtığını göstermişlerdir (86).

2.3.1. Mirtazapin-Serotonerjik Sistem Etkileşimleri

Mirtazapin serotonerjik 5-HT₂ reseptör alttiplerine yüksek oranda affinite gösterir. PK_i değerleri (% 50 reseptör bağlanmasına neden olan molar ilaç konsantrasyonunun negatif logaritması) 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} için yaklaşık olarak 8 ve pA₂ değeri (doz-cevap eğrisinde sağa kaymada iki kat şifte neden olan molar ilaç konsantrasyonunun negatif logaritması) 5-HT_{2B} için 6.7 bulunmuştur. 5-HT₃ reseptörleri için pA₂ ve pK_i değerleri yaklaşık 8 dir (87). Buna karşın, 5-HT₁ reseptör alttipleri için düşük bir affiniteye sahiptir.

Öte yandan, davranışsal etkileşim çalışmaları mirtazapinin güçlü serotonin-antagonistik etkilerinin bulunduğunu göstermiştir (88,89)

2.3.2. Mirtazapin- Noradrenerjik Sistem Etkileşimleri

Mirtazapinin noradrenerjik ileti üzerindeki etkileri gerek in vitro gerekse in vivo yapılan bir çok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda mirtazapinin noradrenerjik ileti ile etkileşiminin temelde pre ve postsinaptik α_2 -adrenoseptörlerin seçici blokajı yoluyla olduğu gösterilmiştir. Mirtazapin merkez sinir sisteminde seçici presinaptik α_2 -adrenoseptör antagonizması yapar. Aynı zamanda, periferik sinir sisteminde de presinaptik α_2 -adrenoseptör antagonisti olarak etki eder. Bunun yanında, noradrenalin geri alımını inhibe etmez ve β -adrenerjik reseptör alttıplerini yeterince bloke etmez (90).

2.3.3. Mirtazapin- Dopaminerjik, Kolinerjik ve Histaminerjik Reseptör Etkileşimleri

Mirtazapinin dopaminerjik D₁ ve D₂ reseptörlerine önde gelen bir affinitesi yoktur; pK_i değerleri 6'nın altındadır. Merkezi ve periferik muskarinik kolinerjik reseptörlerine de affinitesi düşüktür (pK_i değeri 6.2 ve pA₂ değeri 6.1). α_1 -adrenoseptörlere affinitesi presinaptik α_2 reseptörlerine göre göreceli olarak düşüktür (pK_i ve pA₂ değerleri sırayla 6.3 ve 6.5) (78,80,87).

Histamin H₁ reseptörlerine yüksek bir affinite gösterir (pK_i ve pA₂ değerleri sırayla 9.9 ve 9.3). Mirtazapin α_1 -adrenoseptörlerinin noradrenerjik aktivasyonuna ve bu yolla uyarılma artışına yol açar. Mirtazapin aynı zamanda sıçanlarda derin uykuya neden olur. Fakat bu durumun histamin reseptörleriyle etkileşim ile ne derece ilişkili olduğu çok açık değildir (84). Derin uykunun kontrolünde daha ziyade 5-HT₂ (muhtemelen 5-HT_{2A}) reseptörleriyle etkileşimin etkili olduğu düşünülmektedir (91).

2.3.4. Mirtazapinin Etki Mekanizması

Mirtazapin güçlü ve seçici bir presinaptik α_2 -adrenoseptör antagonistidir (pK_i=7.7) ve noradrenerjik hücre ateşlenmesini ve noradrenalin salıverilmesini artırarak noradrenerjik iletiyi güçlendirir.

Noradrenerjik sistem serotonerjik iletinin kontrolünde çift modülatör etkiye sahiptir (92,93). Rafe nükleusundaki serotonerjik hücrelerin aktivasyonu eksitatör α_1 -adrenoseptörlerin noradrenalin aracılığıyla stimülasyonu sonucu ortaya çıkar. Serotonin

salgılanmasının inhibisyonu ise inhibitör α_2 -adrenoseptörlerinin noradrenalin aracılığıyla aktivasyonu sonucu olur.

Son yıllarda yapılan mikrodializ çalışmalarında mirtazapinin etki düzeneğinin noradrenerjik iletinin aktivasyonu yoluyla olduğu ve bu düzeneğin serotonerjik hücre ateşlenmesinde ve serotonin salıverilmesindeki eşzamanlı ikincil bir artışla paralellik gösterdiği sonucuna varılmıştır (94,95). De Boer ve ark., on-line mikrodializ tekniği kullanarak sıçanlarda in vivo noradrenerjik ve serotonerjik iletiyi araştırmışlardır (80). Hipokampusa mikrodializ problemlerini yerleştirerek noradrenerjik aktivitenin göstergesi olarak 3,4-dihidroksifenilasetik asit (DOPAC) salıverilmesini ve serotonin göstergesi olarak 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) salıverilmesini değerlendirmişlerdir. Mirtazapini subkutan yolla 2-5 mg/kg dozunda uygulamış ve bu ilacın α_2 -adrenerjik otoreseptör antagonisti etkisi olduğunu göstermişlerdir.

Bazı nörofizyolojik çalışmalarda, mirtazapinin lokus seruleusta noradrenerjik hücre ateşlenmesini yaklaşık % 30 oranında artırdığı gösterilmiştir (96,97). Bunun yanısıra, mirtazapin bir α_2 -agonist olan klonidinin lokus seruleusta noradrenerjik hücre ateşlenmesini inhibe edici etkisini antagonize eder (97).

Dorsal rafe nükleusunda yapılan nörofizyolojik çalışmalar mirtazapinin bu nükleusdaki serotonerjik nöronların ateşlenme hızında doza bağımlı bir artışa yol açtığını göstermiştir (96,98). Serotonerjik hücre ateşlenmesindeki bu indirekt artışın noradrenerjik iletinin güçlendirilmesinin bir sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Gerçekten, 6-OH-Dopamin ile noradrenerjik sistemin tahrip edilmesinin ardından mirtazapinin 5-HT hücre ateşlenmesini artırmada yetersiz kaldığı belirlenmiştir. Böylece, mirtazapinin 5-HT iletisindeki etkisinde α_2 -adrenerjik otoreseptörlerin önemli rolü olduğu söylenebilir. Serotonerjik sinir terminalleri inhibitör α_2 -adrenerjik heteroreseptörlerle etkileşmektedir. Bu reseptörlerin noradrenalinle tonik olarak aktive olduğu gösterilmiştir (99). Serotonin salıverilmesinin noradrenalin tarafından tonik inhibisyonunun derecesinin ölçümünde elektrofizyolojik bir paradigma kullanılmıştır. Bu modelde serotonin salıverilmesi 5-HT_{1A} aracılığıyla hippokampal hücre ateşlenmesinin inhibisyonu yoluyla ölçülür. Bir çok çalışmada mirtazapinin 5-HT salıverilmesini artırdığı ve piramidal hücre ateşlenmesinin 5-HT_{1A} aracılığıyla inhibisyonunu güçlendirdiği tesbit edilmiştir (97,98,100). Hippokampusta serotonin iletisindeki artış mirtazapinin presinaptik α_2 -adrenerjik reseptörler üzerindeki iki ayrı etkisiyle ilişkili gibi gözükmektedir. α_2 -adrenerjik oto reseptörlerin antagonizması 5-HT hücre ateşlenmesinin indirekt artışına yol açar; öte yandan, 5-HT terminallerinde bulunan α_2 -adrenerjik

heteroreseptörlerin blokajı endojen noradrenalinin neden olduğu tonik inhibisyonu ortadan kaldırır. Sonuçta, her iki düzenek hippokampusta serotonerjik iletiyi kolaylaştırır ve 5-HT salgılanmasını artırır.

Bir çok 5-HT reseptör alttipi serotonerjik hücre ateşlenmesi ve salıverilmesinde rol oynar. 5-HT_{1A} reseptörlerinin serotonerjik iletiyi etkileyen antidepresan ilaçların terapötik etkinliğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (93). Buna karşın, 5-HT_{2A} ve 5-HT₃ reseptörlerinin ise bu ilaçların terapötik etkinliklerinin yanısıra yan etkilerinin ortaya çıkmasında da rolü olduğu görüşü benimsenmektedir. Piramidal hücre ateşlenmesinin 5-HT_{1A} aracılığıyla inhibisyonunu güçlendirmesi mirtazapinin terapötik etkinliği ile ilişkili bulunmuştur (93). Piramidal hücre ateşlenmesinde noradrenerjik nöronların inhibitör etkileri daha ziyade α_1 -adrenoseptörler aracılığıyla olmaktadır (97,101). Mirtazapin ile noradrenerjik iletide ortaya çıkan artış piramidal hücre ateşlenmesinde α_1 -adrenoseptörler aracılığıyla bir inhibisyona neden olmaktadır. Mirtazapinin hippokampal piramidal hücre fonksiyonu üzerinde hem 5-HT_{1A} hem de α_1 inhibisyonu yoluyla ikili bir etkisi sözkonusudur.

Öte yandan, mirtazapin 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerini bloke eder. Mirtazapinin bu etkisi anksiyolitik etkisi ve uyku üzerindeki etkisi için önemlidir (90, 102). Gerçekten, hem insanlarda hem de hayvanlarda mirtazapinin REM uykusunu azaltıcı etkileri gösterilmiştir (84,85). Bu etki 5-HT_{2A} reseptör blokajı ile açıklanmaktadır. Buna karşın, 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerinin uyarılması uyku bozuklukları, cinsel disfonksiyon ve gastrointestinal etkilerle ilişkilidir (103). Bu tür yan etkiler antidepresanlarla tedavi edilen hastaların % 15-20' sinde görülmektedir. SSRI, venlafaxine ve MAO inhibitörleri extraselüler 5-HT artışına ve 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerinin seçici olmayan uyarılmasına yol açarlar (104,105). Mirtazapin 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerinin blokajına neden olduğundan 5-HT ile ilişkili yan etkiler konusunda daha güvenlidir.

Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda; Mirtazapinin analjezik etki potansiyeline sahip olup olmadığını, sahipse bu analjezik etkinin hangi seviyelerde (santral spinal, santral supraspinal ya da periferik) meydana geldiğini ve bu analjezik etkide özellikle nitreerjik, opiyaterjik ve serotonerjik ağrı yollarının rolünü araştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tüm deney boyunca 64 adet Swiss Albino fare ve 8 adet Sprague Dawley türü sıçan kullanıldı. Deney sırasında kullanılan araç ve gereçler şunlardır:

- McILWAIN TISSUE CHOPPER (The Mickle Laboratory Engineering CO. LTD)
- May 9604- A Tail Flick Unit (Commat, Ankara, Türkiye)
- WBC 3044-PR Heating Circulator (Commat, Ankara, Türkiye)
- ULTRA- TURRAX T-25 BASIC Homojenizatör (IKA-WERKE)
- Multiskan Ex Elisa Reader, Thermo Labsystems
- Cam silindir (16cm yüksekliğinde ve 16cm çapında)
- Buldog pensu (Tail Clip testi)
- Termometre
- Kronometre
- Nitric Oxide Synthase Assay Kit, Colorimetric, CALBIOCHEM
- Diethyl Ether
- Asetik Asit (% 0,6)
- Mirtazapin (5; 10; 20mg/kg)
- L- Arginin (100 mg/kg)
- L-NAME (100 mg/kg)
- Nalokson (1 mg/kg)
- Siproheptadin (50 µg/kg)
- Krebs Solüsyonu :

NaCl	118,3 mmol/l
KCl	4,7 mmol/l
MgSO ₄ .7H ₂ O	1,2 mmol/l
KH ₂ PO ₄	1,2 mmol/l
Glukoz	11,1 mmol/l
NaHCO ₃	25 mmol/l
CaCl ₂	2,5 mmol/l

3.1. Gruplar ve Deney Aşamaları

3.1.1. Farelerde Analjezik Aktivite:

Çalışmamızın bu bölümünde; 25-35 gram ağırlığındaki Swiss Albino dişi fareler kullanıldı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulundan çalışmamız için onay alındı (02.01.2008 tarih ve 31/31 nolu karar). 21 °C oda sıcaklığında ve 12saatlik aydınlık-12 saatlik karanlık periyotları olan laboratuvar ortamında deney gerçekleştirildi. Deneyden 1 hafta önce deneyin yapılacağı ortama adaptasyonlarının sağlanması amacıyla getirilen fareler, aynı yem ve suyla beslendiler. Herbir grupta 8 fare olacak şekilde 8 grup oluşturuldu. Bu gruplar:

1. Grup (Kontrol grubu): Serum fizyolojik (SF) + SF
2. Grup (Mirtazapin 5mg/kg) + SF
3. Grup (Mirtazapin 10mg/kg) + SF
4. Grup (Mirtazapin 20mg/kg) + SF
5. Grup (Mirtazapin 10mg/kg + L-NAME 100mg/kg)
6. Grup (Mirtazapin 10mg/kg + L-arginin 100mg/kg)
7. Grup (Mirtazapin 10mg/kg + Nalokson 1mg/kg)
8. Grup (Mirtazapin 10 mg/kg + Siproheptadin 50 µg/kg)

Kontrol grubu için SF; 2,3,4. gruplar için ise sırasıyla 5-10-20 mg/kg mirtazapin farelere intraperitoneal yolla enjekte edildi. Enjeksiyondan 30 dakika sonra bu grupların hepsine yine intraperitoneal yolla SF enjekte edildi. İkinci enjeksiyonlardan 30 dakika sonra sırasıyla Tail Clip, Tail Flick, Hot Plate ve Writhing testleri gerçekleştirildi.

5,6,7,8. gruplarda ise farelere intraperitoneal yolla 10mg/kg mirtazapin enjekte edildikten 30 dakika sonra sırasıyla; 5. gruba L-arginin (100mg/kg), 6. gruba L-NAME (100mg/kg), 7. gruba nalokson (1mg/kg) ve 8. gruba siproheptadin (50µg/kg) yine intraperitoneal yolla enjekte edildi. İkinci enjeksiyonlardan 30 dakika sonra da sırasıyla Tail Clip, Tail Flick, Hot Plate ve Writhing testleri gerçekleştirildi.

Enjeksiyonlardan önce tüm gruplardaki farelere bireysel farklılıkları ortadan kaldırmak için Tail Clip, Tail Flick ve Hot plate testleri yapıldı. Sonuçlar % MPE (Olası maksimum etki) değeri olarak saptandı.

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{İlaç sonrası-İlaç öncesi}}{\text{Sonlandırma süresi-İlaç öncesi}} \times 100$$

3.1.1.1. Tail Clip Testi:

Haffner tarafından 1929'da tanımlanmıştır (106). Tail Clip testinde hayvanın kuyruğuna bir klips (Buldog pensi) tutturulur. Hayvanın klipse tepki verme süresi (örn:ısırmaya çalışması) tespit edilir. Çalışmamızda bu test spinal düzeydeki santral ağrı eşiğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır ve cut off değeri 20 saniye olarak kabul edilmiştir.

3.1.1.2. Tail Flick Testi:

Tail flick testi ilk kez D'Amour ve Smith tarafından 1941 de tanımlanmıştır (107,108). Tail flick testinde hayvanın kuyruğunda belirli bir noktaya bir lamba aracılığıyla radyant ısı uygulanmıştır. Kuyruğun konulduğu alanın altında bir fotosensör vardır. Radyant ısı kuyruğun yaklaşık 2cm proksimal bölümüne uygulanmıştır. Hayvan ağrıyı hissettiği an kuyruğunu çekmiştir, fotosensör aracılığıyla devre kapanmıştır. Uygulamanın başladığı andan kuyruğun ısı uygulanan noktadan çekilmesine kadar geçen süre tespit edilir. Çalışmamızda bu test spinal düzeydeki santral ağrı eşiğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır ve cut off değeri 20 saniye olarak kabul edilmiştir.

3.1.1.3. Hot Plate Testi:

İlk kez Woolfe ve MacDonald tarafından 1944'de tanımlanmış (109) olmasına rağmen en çok 1953'de Eddy ve Leimbach tarafından tanımlanan modifiye formu kullanılmaktadır (110,111). Hot Plate testinde temel olarak $55\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'ye ısıtılmış bir yüzey üzerine , hayvanın belli bölge sınırları içinde kalmasını sağlayan ve hareket kabiliyetini sınırlamayacak büyüklükte bir cam kap konulmuştur. Yüzeye farenin bırakılmasından hayvanın arka ayağını çekmesine kadar geçen süre tespit edilir. Davranış sadece arka ayağın çekilmesi olabileceği gibi ayak çekme ve yalama, tekmeleme, dans etme veya sıçrama şeklinde de olabilir. Çalışmamızda bu test supraspinal düzeydeki santral ağrı eşiğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır ve cut off değeri 30 saniye olarak kabul edilmiştir.

3.1.1.4. Writhing (Karın germe/Kıvrınma) Testi:

1950'lerde tanımlanmış ve sıklıkla kullanılmış bir testtir (112,113). Bu testte farelere intraperitoneal olarak %0,6 asetik asit (60mg/kg) enjekte edilmiştir. Çalışmamızda bu test periferik düzeyde ağrı eşiğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır ve asetik asit enjeksiyonundan 10 dakika sonra, 5 dakika süreyle yapılan kıvrınma hareketlerinin sayısı tespit edilmiştir.

3.1.2. Sıçan Beyin Dilimlerinde nNOS Ölçümü:

Çalışmanın bu ikinci bölümü sıçan beyninde hipokampus dilimleri kullanılarak yapılmıştır. 250±20 gr ağırlığında Sprague Dawley türü erkek sıçanlar kullanılmıştır. Eter anestezisi sonrasında hızla beyin dokusu çıkarılarak soğuk Krebs solüsyonu içerisine konulmuştur. Hipokampus izole edilerek Chooper yardımıyla 0,6mm lik dilimler oluşturulmuştur. Bu dilimler izole organ banyosunda tarafımızdan hazırlanan özel bölmelerde 1 saatlik 37 °C de 15 dakikada bir yıkanarak stabilize edilmesi sağlanmıştır. Sonra bu beyin dilimlerimiz perfüzyon sisteminde yine Krebs solüsyonu varlığında maddelerimizi aşağıdaki konsantrasyonlarda kullanarak 1 saat de bu şekilde inkübe edilmiştir. İkili madde uygulamalarımızda ilk madde verildikten 30 dakika sonra ikinci madde verilmiştir. Deney sırasında her aşamada inkübasyon sistemimiz % 95 O₂ ve % 5 CO₂ karışımı ile oksijenlendirilmiştir. Elde edilen perfüzetler Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) ölçümleri için kullanılmıştır. Beyin dilimleri ayrıca homojenize edilerek protein ölçümleri için kullanılmıştır.

nNOS Ölçümü: Nitrik oksit sentaz elisa kiti ile içindeki prosedür takip edilerek elde edilen numunelerde spektrofotometrik ölçümler yapılmıştır. Spektrofotometrik değerlendirmeler 540 nm dalga boyunda ve Multiskan Ex Elisa Reader kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar µM olarak verilmiştir.

Gruplar;

- 1- Kontrol (SF + SF)
- 2- Mirtazapin 3×10^{-3} M + SF
- 3- Mirtazapin 4×10^{-3} M + SF
- 4- Mirtazapin 5×10^{-3} M + SF
- 5- Mirtazapin 4×10^{-3} M + L-NAME 4×10^{-3} M
- 6- Mirtazapin 4×10^{-3} M + L- arginin 4×10^{-3} M
- 7- Mirtazapin 4×10^{-3} M + Nalokson 4×10^{-3} M
- 8- Mirtazapin 4×10^{-3} M + Siproheptadin 4×10^{-3} M

4. BULGULAR

4.1. Farelerde Analjezik Aktivite

Çalışmamızda tetrasiklik bir antidepresan ilaç olan mirtazapinin analjezik etki potansiyeline sahip olup olmadığı, santral spinal (Tail Clip ve Tail Flick Testi), santral supraspinal (Hot Plate Testi) ve periferik ağrı testleri (Writhing Testi) kullanılarak araştırıldı. Enjeksiyonlardan önce tüm gruplardaki farelerde bireysel farklılıkları ekarte edebilmek için Tail Clip, Tail Flick ve Hot plate testleri yapıldı. Sonuçlar % MPE değeri olarak saptandı.

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{İlaç sonrası} - \text{İlaç öncesi}}{\text{Sonlandırma süresi} - \text{İlaç öncesi}} \times 100$$

Çalışmamızda aşağıdaki gruplar kullanıldı:

1. Grup (Kontrol grubu: SF + SF)
2. Grup (Mirtazapin 5mg/kg + SF)
3. Grup (Mirtazapin 10mg/kg + SF)
4. Grup (Mirtazapin 20mg/kg + SF)
5. Grup (Mirtazapin 10mg/kg + L-NAME 100mg/kg)
6. Grup (Mirtazapin 10mg/kg + L-arginin 100mg/kg)
7. Grup (Mirtazapin 10mg/kg + Nalokson 1mg/kg)
8. Grup (Mirtazapin 10 mg/kg + Siproheptadin 50 µg/kg)

Tail Clip testinde sonuçları değerlendirirken gruplara %MPE ve Ortalama ± standart hata (SEM) değerlerine göre tek yönlü varyans analizi uygulandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 4.1. Tail Clip Testi Verileri (%MPE değerleri)

Tail Clip Testi	P>0.05	Ortalama ± SEM
1-Kontrol (SF + SF)		10,76 ± 1,181
2-Mirtazapin 5mg/kg + SF		12,78 ± 1,229
3-Mirtazapin 10mg/kg + SF		11,40 ± 0,786
4-Mirtazapin 20mg/kg + SF		11,48 ± 0,678
5-Mirtazapin 10mg/kg + L-NAME 100mg/kg		11,93 ± 0,829
6-Mirtazapin 10mg/kg + L-arginin 100mg/kg		12,56 ± 0,644
7-Mirtazapin 10mg/kg + Nalokson 1mg/kg		11,86 ± 0,953
8-Mirtazapin 10mg/kg + Siproheptadin 50 µg/kg		12,24 ± 1,252

Tail Flick testinde sonuçları değerlendirirken %MPE değerleri ile Ortalama \pm standart hata (SEM) değerleri kullanıldı. Bu değerlere göre Kruskal Wallis Testi uygulandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 4.2. Tail Flick Testi Verileri (%MPE değerleri)

TailFlick Testi	P>0.05	Ortalama \pm SEM	Hot Plate testinde sonuçlar 1 değerle ndirirke n %MPE
1-Kontrol (SF + SF)		1,98 \pm 0,350	
2-Mirtazapin 5mg/kg + SF		2,09 \pm 0,204	
3-Mirtazapin 10mg/kg + SF		2,12 \pm 0,192	
4-Mirtazapin 20mg/kg + SF		1,97 \pm 0,227	
5-Mirtazapin 10mg/kg + L-NAME 100mg/kg		2,33 \pm 0,251	
6-Mirtazapin 10mg/kg + L-arginin 100mg/kg		2,12 \pm 0,219	
7-Mirtazapin 10mg/kg + Nalokson 1mg/kg		1,99 \pm 0,318	
8-Mirtazapin 10mg/kg + Siproheptadin 50 μ g/kg		2,38 \pm 0,254	

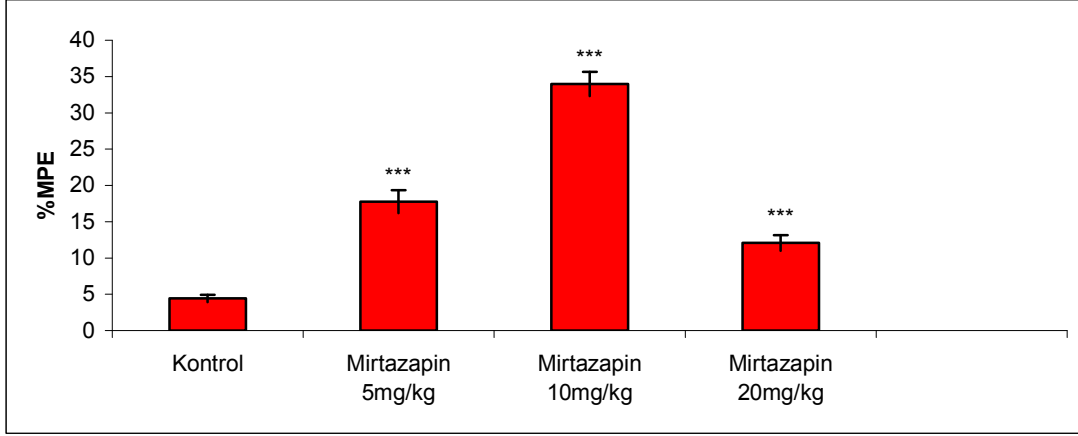
değerleri ile Ortalama \pm standart hata (SEM) değerleri kullanıldı. Bu değerlere göre Kruskal Wallis Testi uygulandı . P < 0.001 olarak saptandı.

Tablo 4.3. Hot Plate Testi Verileri (%MPE değerleri)

Hot Plate Testi	P<0,001	Ortalama \pm SEM
1-Kontrol (SF + SF)		4,42 \pm 0,525
2-Mirtazapin 5mg/kg + SF		17,75 \pm 1,585 ****+++
3-Mirtazapin 10mg/kg + SF		33,98 \pm 1,675 ***
4-Mirtazapin 20mg/kg + SF		12,07 \pm 1,087 ****+++
5-Mirtazapin 10mg/kg + L-NAME 100mg/kg		29,40 \pm 0,688 ***
6-Mirtazapin 10mg/kg + L-arginin 100mg/kg		28,32 \pm 1,993 ***
7-Mirtazapin 10mg/kg + Nalokson 1mg/kg		11,43 \pm 0,808 +++
8-Mirtazapin 10mg/kg + Siproheptadin 50 μ g/kg		13,81 \pm 1,088 +++

***Kontrol grubuna göre

+++Mirtazapin 10mg/kg' a göre

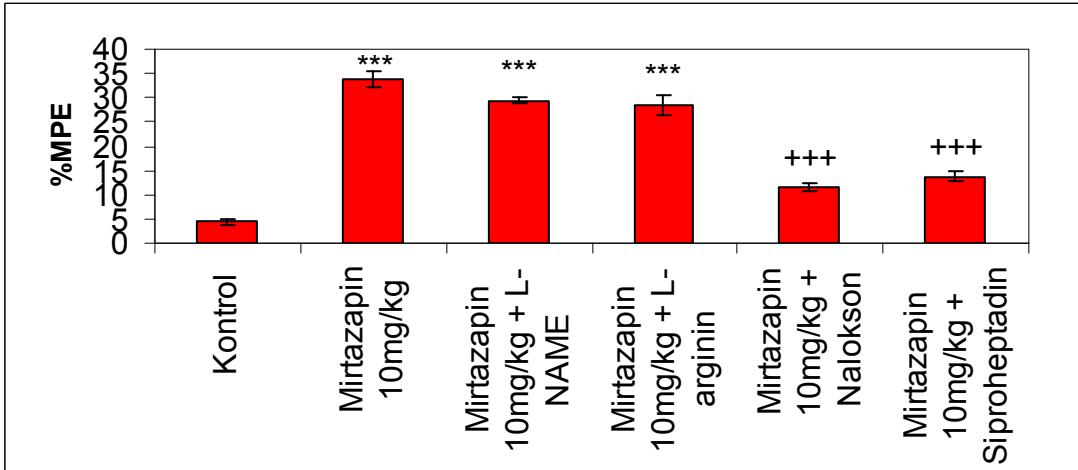


Şekil

4.1. Hot Plate testinde Kontrol ile Mirtazapin 5-10-20 mg/kg gruplarının antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması

*** P<0,001 Kontrol grubuna göre

Hot plate testinde Kontrol grubu ile kıyaslandığında Mirtazapin 5mg/kg ve Mirtazapin 10mg/kg gruplarında (10 mg/kg 'lık grupta daha fazla olmak üzere) istatikselsel olarak anlamlı bir artış saptandı. Mirtazapin 20 mg/kg grubunda ise kontrol grubuna göre istatikselsel olarak anlamlı bir artış saptanmakla birlikte, bu artış Mirtazapin 10 mg/kg grubuna göre belirgin derecede düşük bulundu. (Şekil 4.1)



Şekil

4.2. Hot plate testinde Mirtazapin 10mg / kg ile Kontrol ve Mirtazapin 10mg/kg+L-NAME/L-arginin/Nalokson/Sipraheptadin gruplarının antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması

*** P<0,001 Kontrol grubuna göre

+++ P<0,001 Mirtazapin 10 mg/kg'a göre

Hot plate testinde Mirtazapin 10mg/kg grubuyla kıyaslandığında Mirtazapin 10mg/kg+L-NAME grubunda ve Mirtazapin 10mg/kg+L-arginin grubunda bir miktar azalma görüldü, ama bu azalma istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı. Yine Mirtazapin 10mg/kg grubuyla karşılaştırıldığında, Mirtazapin 10mg/kg+Nalokson grubunda ve Mirtazapin 10mg/kg+Siproheptadin grubunda istatikselsel olarak anlamlı bir azalma saptandı (Şekil 4.2).

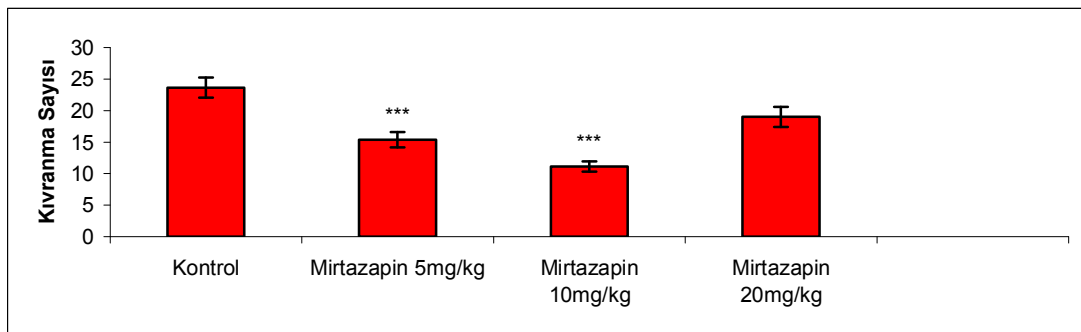
Writhing (Kıvrınma) testinde sonuçları değerlendirirken; asetik asit enjeksiyonundan 10 dakika sonra, 5 dakika süreyle yapılan kıvrınma hareketlerinin sayısı ve standart hata (SEM) değerleri kullanıldı. Bu değerlere göre Tek Yönlü Varyans Analizi uygulandı.

Tablo 4.4. Writhing Testi Kıvrınma Sayıları Verileri

Writhing Testi	P<0,001	Ortalama \pm SEM
1-Kontrol (SF + SF)		23,63 \pm 1,591
2-Mirtazapin 5mg/kg + SF		15,38 \pm 1,209 ***
3-Mirtazapin 10mg/kg + SF		11,13 \pm 0,789 ***
4-Mirtazapin 20mg/kg + SF		19,00 \pm 1,614 +++
5-Mirtazapin 10mg/kg + L-NAME 100mg/kg		12,75 \pm 0,796 ***
6-Mirtazapin 10mg/kg + L-arginin 100mg/kg		11,38 \pm 0,595 ***
7-Mirtazapin 10mg/kg + Nalokson 1mg/kg		21,13 \pm 1,469 +++
8-Mirtazapin 10mg/kg +Siproheptadin 50 μ g/kg		18,25 \pm 0,773 ****+++

*** Kontrol grubuna göre

+++ Mirtazapin 10mg/kg'a göre

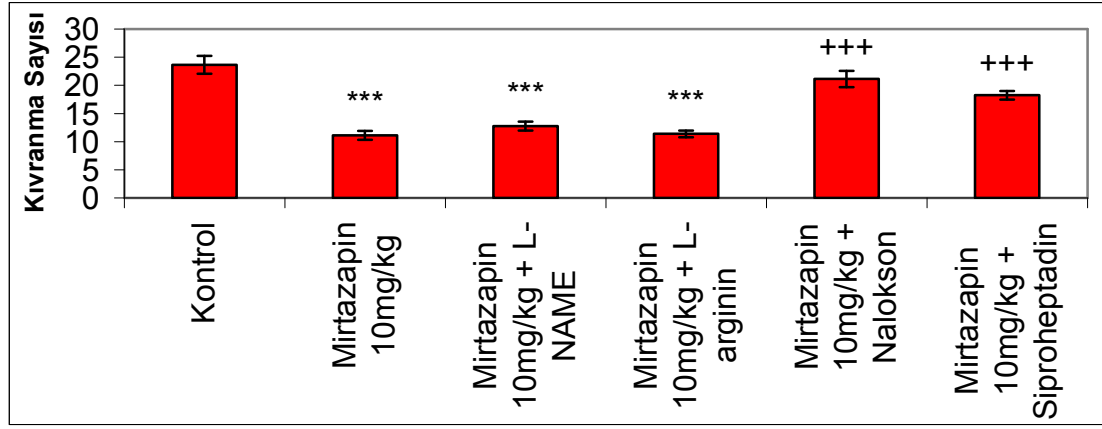


Şekil 4.3. Writhing testinde Kontrol ile Mirtazapin 5-10-20 mg/kg gruplarının kıvrınma sayılarının karşılaştırılması

*** P < 0,001 Kontrol grubuna göre

Writhing testinde Kontrol grubu ile kıyaslandığında Mirtazapin 5mg/kg ve Mirtazapin 10mg/kg gruplarında (10 mg/kg 'lık grupta daha fazla olmak üzere) istatikselsel olarak anlamlı

bir azalma saptandı. Mirtazapin 20 mg/kg grubunda ise kontrol grubuna göre bir azalma saptanmakla birlikte, bu azalma istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 4.3.)



Şekil 4.4. Writhing testinde Mirtazapin 10 mg / kg ile Kontrol ve Mirtazapin 10mg/kg+L-NAME/L-arginin/Nalokson/Siproheptadin gruplarının kıvrınma sayılarının karşılaştırılması

* ** P< 0,001 Kontrol grubuna göre
+++ P< 0,001 Mirtazapin 10mg/kg'a göre

Mirtazapin 10mg/kg grubuyla kıyaslandığında Mirtazapin 10mg/kg+L-NAME 100mg/kg grubunda ve Mirtazapin 10mg/kg+L-arginin grubunda bir miktar artma görüldü, ama bu artma istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı. Yine Mirtazapin 10mg/kg grubuyla karşılaştırıldığında, Mirtazapin 10mg/kg+Nalokson grubunda ve Mirtazapin 10mg/kg+Siproheptadin grubunda istatikselsel olarak anlamlı bir artma saptandı (Şekil 4.4.)

4.2. Sıçan Beyin Dilimlerinde nNOS Ölçümü

Nitrik oksit sentaz elisa kiti ile içindeki prosedür takip edilerek elde edilen numunelerde kolorimetrik ölçüm yapılmıştır. Bu değerler homojenatlardaki protein ölçümleri ile oranlandıktan sonra elde edilen değerler 540 nm dalga boyunda Elisa Reader kullanılarak okunmuştur. μM olarak bulunan sonuçlar Kruskal- Wallis Testi ve tek yönlü varyans analiziyle değerlendirilmiştir. Ortalama \pm standart hata (SEM) değerleri karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Beyin Dilimleri Perfüzyatlarında Ölçülen nNOS Değerleri

nNOS (μM)	Ortalama \pm SEM
1- Kontrol (SF + SF)	18,94 \pm 0,976
2- Mirtazapin 3×10^{-3} + SF	23,77 \pm 1,408
3- Mirtazapin 4×10^{-3} + SF	23,37 \pm 1,674

4- Mirtazapin 5×10^{-3} + SF	$19,50 \pm 3,385$
5- Mirtazapin 4×10^{-3} + L-NAME 4×10^{-3}	$22,28 \pm 2,080$
6- Mirtazapin 4×10^{-3} + L- arginin 4×10^{-3}	$17,16 \pm 3,069$
7- Mirtazapin 4×10^{-3} + Nalokson 4×10^{-3}	$24,90 \pm 3,138$
8- Mirtazapin 4×10^{-3} + Siproheptadin 4×10^{-3}	$20,96 \pm 1,891$

P > 0,05

5. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada antidepresan ilaçların antidepresan etkilerine ilave olarak analjezik etkilerinin de olduğu gösterildi (13-16). Yine bu çalışmalarda bazı antidepresan ilaçların analjezik etki potansiyeline sahip olduğu, bu analjezik etkinin antidepresan etkiden tamamen bağımsız olduğu ve daha düşük dozlarda meydana geldiği gösterildi. Özellikle trisiklik antidepresan ilaçların analjezik etki potansiyeline sahip olduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır (19,29). Bu nedenle nöropatik ağrılar (23-25), fibromyalji (21,22), baş ağrısı ve migren (20) gibi birçok rahatsızlığın semptomatik tedavisinde analjezik etki potansiyelleri nedeniyle kullanılmaktadırlar. Hatta trisiklik antidepresan ilaçlar nöropatik ağrı tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç grubu olarak kabul edilmektedirler. Spesifik serotonin reuptake inhibitörlerinin (SSRI) de analjezik etki potansiyeline sahip olduğu, ama bu analjezik etkinin trisiklik antidepresanlara nazaran daha düşük olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (32-35). Ancak günümüzde spesifik serotonin reuptake inhibitörleri yan etkilerinin daha az olması nedeniyle kronik ağrı tedavisinde kullanılan trisiklik antidepresanların yerini almaya başlamışlardır.

Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda yeni bir antidepresan ilaç grubu olarak kabul edilen tetrasiklik antidepresan ilaçların prototipi kabul edilen mirtazapinin analjezik etki potansiyeline sahip olup olmadığı araştırıldı. Mirtazapin piperazin sınıfında tetrasiklik bir antidepresan ilaçtır ve “Noradarenerjik-spesifik Serotonerjik” etkili bir antidepresan ilaç olarak tanımlanır. Mirtazapinin analjezik etki potansiyeli santral supraspinal, santral spinal ve periferik ağrı testleri kullanılarak araştırıldı. Analjezik mekanizmaların aydınlatılabilmesi amacıyla da çeşitli ağrı yollarını bloke edildi ve sıçan beyin dilimlerinde Nitrik Oksit Sentaz (nNOS) ölçümleri yapıldı.

Çalışmamız sırasında gerçekleştirilen Tail Clip ve Tail Flick ağrı testlerinde kontrol grubuyla kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bilindiği gibi Tail Clip ve Tail Flick testleri spinal düzeyde santral ağrı eşliğini yansıtan testlerdir (106). Başka bir deyişle çalışmamızda elde edilen verilere göre; tetrasiklik bir antidepresan ilaç olan mirtazapinin spinal düzeyde santral herhangi bir analjezik etkinliğinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Hot Plate testi verilerine göre kontrol grubu ile kıyaslandığında Mirtazapin 5mg/kg ve Mirtazapin 10mg/kg gruplarında (10 mg/kg ‘lık grupta daha fazla olmak üzere) istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Mirtazapin 20 mg/kg grubunda ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmakla birlikte, bu artış Mirtazapin 10mg/kg grubuna

göre belirgin derecede düşüktü. Bilindiği gibi Hot Plate testi santral supraspinal düzeyde ağrı eşliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (109,110). Sonuçta Mirtazapinin supraspinal düzeyde belirgin bir analjezik aktivitesinin olduğu ve bu analjezik aktivitenin doz arttırıldığında azaldığı yani etkinin bifazik olduğu gözlemlenmiştir. Serotoninin santral düzeyde analjezik, periferik düzeyde ise aljezik etkinlik gösterdiği bilinmektedir (114). Mirtazapin dozu arttırıldığında serotonin miktarı artmakta olup, muhtemelen artan serotonin miktarının meydana getirdiği periferik aljezik etkinliğin santral analjezik aktiviteyi azalttığı düşünülmektedir.

Yine Hot Plate testi verilerine göre Mirtazapin 10 mg/kg grubu ile kıyaslandığında Mirtazapin 10 mg/kg + L-NAME grubunda ve Mirtazapin 10 mg/kg + L-arginin grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. L-NAME (Nitro-L-Arginin Metil Ester) nonselektif Nitrik Oksit Sentaz (NOS) inhibitörüdür. Makrofajlar, endotelial hücreler, bazı nöronlar, damar düz kas hücreleri ve kuppfer hücreleri Nitrik Oksit (NO) sentezleme yeteneğine sahiptirler. NO sentezinden sorumlu NOS'ların çeşitli formları vardır. Bunlardan biri nöronal ve endotelial dokularda mevcut olan constutive NOS (cNOS), diğeri ise damar düz kas ve immün sistem hücrelerinde bulunan indüklenebilir NOS (iNOS)' tur. cNOS' un birbirine benzeyen iki alt tipi vardır. Bunlardan biri endotelial hücrelerde bulunan endotelial NOS (eNOS), diğeri ise santral ve periferik nöronlarda bulunan nöronal NOS (nNOS)' tur (115). L-NAME nitrik oksit sentaz enzimini inhibe eder ve sonuçta NO düzeyini azaltır. Bu özelliğinden dolayı da deney hayvanlarında hipertansiyon modeli oluşturmak için kullanılmaktadır (116). L-arginin ise NO prekürsörüdür. L-arginin NOS enzimi aracılığıyla L-sitrülin'e dönüşürken NO ara ürün olarak sentezlenmektedir. NO sentezi beyinde nitrejik nöronlarda kalsiyuma bağımlı bir mekanizmayla nNOS enziminin etkisiyle gerçekleşmektedir. 1988 yılından itibaren gerçekleştirilen çalışmalar santral NO ve NOS' un varlığını göstermiştir. NO' nun santral sinir sisteminde nöronlar arası iletimden sorumlu bir molekül olabileceğine işaret eden birçok veri elde edildi ve NO' nun yeni bir tip nörotransmitter olabileceği ileri sürüldü. Gerçekten de NO bir nörondan başka bir nörona difüze olur ve moleküler hedefleri guanilat siklaz ve ikincil haberci cGMP aracılığıyla etkiler (117,118). Santral sinir sisteminde L-arginin-NO yolağı bulunduğu düşünülmektedir. NO sinir uçlarında veziküllerde depolanmaz ve salıverildikten sonra sinir uçlarına geri alındığına dair bir kanıt yoktur. Klasik nörotransmitterlerin aksine ekzositoz ile salıverilmez, salıverildikten sonra hedef organ ve dokularda kendine özgü reseptörlere bağlanmaz. Bu nedenlerle de NO'nun alışılmışın dışında yeni bir nörotransmitter olabileceği düşünülmüştür. Beyinde NOS aktivitesi bölgelere göre eşit olmayan bir dağılım gösterir. En yüksekten düşüğe

doğru sırasıyla hipokampus, striatum, korteks, hipotalamus, orta beyin ve medullada bulunur. Kısa yarılanma ömrü nedeniyle NO'nun rolünü araştırmaya yönelik tüm çalışmalar ya prekürsörü (örn:L-arginin) ya da NOS inhibitörleri (örn:L-NAME) kullanılarak yapılmaktadır (119-121). Mirtazapin 10mg/kg grubunda kontrol grubuna göre belirgin bir supraspinal analjezik aktivitenin olması, fakat Mirtazapin 10mg/kg + L-NAME ve Mirtazapin 10 mg/kg + L-arginin grupları ile arasında istatikselsel olarak anlamlı bir farkın olmaması nedeniyle Mirtazapinin supraspinal analjezik etki mekanizmalarında nitreerjik yolağın bir rolünün olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu sonuç çalışmamızın ikinci bölümünde yapılan sıçan hipokampus dilimlerinde nNOS ölçümlerinin kontrol grubuna kıyasla ve kendi aralarında herhangi bir istatikselsel farklılık olmaması ile de desteklenmiştir.

Hot Plate testi verilerine göre Mirtazapin 10 mg/kg + Nalokson grubu kontrol grubuna göre analjezik aktivite göstermiş gibi görünse de bu sonuç istatikselsel olarak anlamsızdır. Ayrıca bu grupta; Mirtazapin 10 mg /kg grubunda meydana gelen supraspinal analjezik aktivitenin belirgin derecede azaldığı saptanmıştır. Yani mirtazapin 10 mg/kg dozunda supraspinal seviyede belirgin bir analjezik etkinlik göstermiş olup, bu etkinlik birlikte nalokson uygulamasıyla büyük ölçüde ortadan kalkmıştır. Nalokson, mü, delta ve kappa reseptörler üzerinde tam antagonist etki yapan saf antagonist bir ajandır. Opioidlerin etkilerini ortadan kaldırır. Yapılmış olan bir çok çalışmada TCA ilaçların analjezik etkinliğinde opiyaterjik mekanizmaların önemli rol oynadığı gösterilmiştir (122-125). Yine SSRI grubu antidepresan ilaçların ve bazı atipik antidepresan ilaçların analjezik etki mekanizmaları içerisinde opiyaterjik sistemin ve opiyat reseptörlerinin önemli rol oynadığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (126-128). Bu noktadan hareketle mirtazapinin supraspinal seviyedeki analjezik etkinliğinde opiyaterjik mekanizmaların önemli bir rolünün olduğu ve bu analjezik etkinliğin birlikte uygulanan saf antagonist nalokson ile ortadan kalktığı söylenebilir.

Hot Plate testi verilerine göre Mirtazapin 10 mg/kg + Siproheptadin grubu kontrol grubuna göre supraspinal analjezik aktivite göstermiş gibi görünse de bu sonuç istatikselsel olarak anlamsızdır. Ayrıca Mirtazapin 10 mg/kg + Siproheptadin grubunda; Mirtazapin 10 mg/kg grubunda meydana gelen supraspinal analjezik aktivitenin belirgin derecede azaldığı saptanmıştır. Siproheptadin serotonin reseptör blokörüdür ve bu çalışmada mirtazapinin analjezik etkinliğinde serotonerjik mekanizmaların rolünün saptanabilmesi amacıyla kullanılmıştır. Antidepresan ilaçların analjezik etki mekanizmaları içerisinde serotonerjik mekanizmaların rolü birçok çalışmada gösterilmiştir (129-131). Çalışmamızda mirtazapin 10 mg/kg dozunda supraspinal seviyede belirgin bir analjezik etkinlik göstermiş olup, bu etkinlik birlikte siproheptadin uygulamasıyla ,nalokson uygulamasında olduğu gibi, büyük ölçüde

ortadan kalkmıştır. Elde edilen bu veriler ; mirtazapinin supraspinal seviyedeki analjezik etkinliğine büyük ölçüde serotonerjik ve opiyaterjik mekanizmaların aracılık ettiğini düşündürmektedir.

Writhing testi (Kıvrınma testi) verilerine göre kontrol grubu ile kıyaslandığında Mirtazapin 5mg/kg ve Mirtazapin 10mg/kg gruplarında (10 mg/kg 'lık grupta daha fazla olmak üzere) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı. Mirtazapin 20 mg/kg grubunda ise kontrol grubuna göre bir azalma saptanmakla birlikte, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yani Mirtazapin 5 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarında periferik analjezik etkinlik göstermiş olup, bu analjezik etkinlik doz 20 mg/kg'a çıktığında ortadan kalkmıştır. Bilindiği gibi Writhing testi periferik düzeyde ağrı eşiğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (112,113). Sonuçta Mirtazapinin periferik düzeyde belirgin bir analjezik aktivitesinin olduğu ve bu analjezik aktivitenin doz arttırıldığında azaldığı gözlemlenmiştir. Bu etkinin doz arttırıldığında serotoninin periferik aljezik etkisinin ortaya çıkmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Writhing testi verilerine göre Mirtazapin 10 mg/kg grubu ile kıyaslandığında Mirtazapin 10 mg/kg + L-NAME grubunda ve Mirtazapin 10 mg/kg + L-arginin grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Mirtazapin 10mg/kg grubunda kontrol grubuna göre belirgin bir periferik analjezik aktivitenin olması, fakat Mirtazapin 10mg/kg + L-NAME ve Mirtazapin 10 mg/kg + L-arginin grupları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmaması nedeniyle Mirtazapinin periferik analjezik etki mekanizmalarında nitreerjik yolağın bir rolünün olmadığı sonucuna varılmıştır.

Writhing testi verilerine göre Mirtazapin 10 mg/kg + Nalokson grubu kontrol grubuna göre analjezik aktivite göstermiş gibi görünse de bu sonuç istatistiksel olarak anlamsızdır. Mirtazapin 10 mg/kg + Nalokson grubundaki periferik analjezik aktivitenin; Mirtazapin 10 mg /kg grubunda meydana gelen periferik analjezik aktiviteye göre belirgin derecede azaldığı saptanmıştır. Yani mirtazapin 10 mg/kg dozunda periferik seviyede belirgin bir analjezik etkinlik göstermiş olup, bu etkinlik birlikte nalokson uygulamasıyla büyük ölçüde ortadan kalkmıştır. Bu noktadan hareketle mirtazapinin periferik seviyedeki analjezik etkinliğinde opiyaterjik mekanizmaların önemli bir rolünün olduğu ve bu analjezik etkinliğin birlikte uygulanan saf antagonist nalokson ile ortadan kalktığı söylenebilir.

Writhing testi verilerine göre Mirtazapin 10 mg/kg + Siproheptadin grubu kontrol grubuna göre periferik analjezik aktivite göstermiş gibi görünse de bu sonuç istatistiksel olarak anlamsızdır. Ayrıca Mirtazapin 10 mg/kg + Siproheptadin grubunda; Mirtazapin 10 mg/kg grubunda meydana gelen periferik analjezik aktivitenin belirgin derecede azaldığı

saptanmıştır. Çalışmamızda mirtazapin 10 mg/kg dozunda periferik seviyede belirgin bir analjezik etkinlik göstermiş olup, bu etkinlik birlikte siproheptadin uygulamasıyla büyük ölçüde ortadan kalkmıştır. Başka bir ifadeyle mirtazapinin periferik seviyedeki analjezik etkinliğine opiyaterjik mekanizmaların yanısıra serotonerjik mekanizmalar da aracılık etmektedir.

Çalışmamızın ikinci bölümünü oluşturan sıçan beyin dilimlerindeki nNOS ölçümleri verilerine göre kontrol grubuyla diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Makrofajlar, endotelial hücreler, bazı nöronlar, damar düz kas hücreleri ve kupffer hücreleri Nitrik Oksit (NO) sentezleme yeteneğine sahiptirler. NO sentezinden sorumlu NOS'ların çeşitli formları vardır. Bunlardan biri nöronal ve endotelial dokularda mevcut olan yapısal NOS (cNOS), diğeri ise damar düz kas ve immün sistem hücrelerinde bulunan indüklenebilir NOS (iNOS)' tur. cNOS' un birbirine benzeyen iki alt tipi vardır. Bunlardan biri endotelial hücrelerde bulunan endotelial NOS (eNOS), diğeri ise santral ve periferik nöronlarda bulunan nöronal NOS (nNOS)' tur (114,115). L-arginin NOS enzimi aracılığıyla L-sitrülin'e dönüşürken NO ara ürün olarak sentezlenmektedir. NO sentezi beyinde nitreerjik nöronlarda kalsiyuma bağımlı bir mekanizmayla nNOS enziminin etkisiyle gerçekleşmektedir. Beyinde NOS aktivitesi bölgelere göre eşit olmayan bir dağılım gösterir. En yüksekten düşüğe doğru sırasıyla hipokampus, striatum, korteks, hipotalamus, orta beyin ve medullada bulunur. Kısa yarılanma ömrü nedeniyle NO'nun rolünü araştırmaya yönelik tüm çalışmalar ya prekürsörü (örn:L-arginin) ya da NOS inhibitörleri (örn:L-NAME) kullanılarak yapılmaktadır (119-121). Sıçan hipokampus dilimlerinden elde edilen perfüzlardaki nNOS düzeyleri ölçülüp, aynı doku örneklerindeki homojenatların protein içeriğine göre oranlandığında grupların kendi aralarında ve kontrol grubuna göre herhangi bir farklılık olmadığı gözlemlendi. Yani çalışmamızda elde edilen verilere göre; mirtazapinin santral nNOS düzeylerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığı ve Mirtazapinin santral analjezik etkinliğinde NO ve nitreerjik yolların bir rolünün olmadığı sonucuna varıldı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre; tetrasiklik bir antidepresan ilaç olan mirtazapinin santral spinal seviyede analjezik etkinliğe sahip olmadığı, santral supraspinal ve periferik seviyelerde ise doz bağımlı belirgin bir analjezik etkinlik gösterdiği ve bu etkinlikte opiyaterjik ve serotonerjik mekanizmaların önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Tetrasiklik bir antidepresan ilaç olan mirtazapinin santral spinal düzeyde analjezik bir etkinliğinin olup olmadığı yapılan Tail Clip ve Tail Flick testleri ile araştırıldı. Test sonuçlarına göre Mirtazapinin santral spinal analjezik aktivitesinin olmadığı belirlendi.

2- Mirtazapinin santral supraspinal düzeyde analjezik bir etkinliğinin olup olmadığı yapılan Hot Plate testleri ile araştırıldı. Test sonuçlarına göre Mirtazapinin santral supraspinal düzeyde belirgin bir analjezik etkinliğinin olduğu ve bu etkinin doz bağımlı olarak meydana geldiği belirlendi.

3- Mirtazapinin supraspinal düzeydeki analjezik etkinliğinde hangi ağrı yollarının etkili olabileceği araştırıldı. Test sonuçlarına göre Mirtazapin 10 mg/kg + L-NAME ve Mirtazapin 10 mg/kg + L-arginin gruplarındaki analjezik aktivite ile Mirtazapin 10 mg/kg grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Beyin dilimlerinde de nNOS düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Tüm bu sonuçlar Mirtazapinin santral supraspinal analjezik aktivitesinde nitreerjik yolağın herhangi bir fonksiyonunun bulunmadığını gösterdi.

4- Mirtazapinin supraspinal düzeydeki analjezik etkinliğinde opiyaterjik ve serotonerjik yolların rolü araştırıldı. Test sonuçlarına göre Mirtazapin 10 mg/kg grubunda gözlenen belirgin supraspinal analjezik aktivitenin, Mirtazapin 10 mg/kg + Nalokson ve Mirtazapin 10 mg/kg + Siproheptadin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde azaldığı gözlemlendi. Bu sonuçlar bize Mirtazapinin santral supraspinal analjezik aktivitesinde opiyaterjik ve serotonerjik yolların önemli rolü olabileceğini gösterdi.

5- Mirtazapinin periferik düzeyde analjezik etkinliğinin olup olmadığı Writhing (Kıvrınma) testi kullanılarak araştırıldı. Test sonuçlarına göre Mirtazapinin periferik analjezik etkinliğinin olduğu , bu etkinin doz bağımlı olarak meydana geldiği ve mirtazapinin periferik analjezik aktivitesinde özellikle opiyaterjik ve serotonerjik mekanizmaların rolü olduğu düşünüldü.

6- Sıçan hipokampus dilimlerinden elde edilen perfüzlardaki nNOS düzeyleri ölçülüp, aynı doku örneklerindeki homojenatların protein içeriğine göre oranlandığında grupların kendi aralarında ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlemlendi. Bu verilere göre; mirtazapinin santral nNOS düzeylerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığı ve Mirtazapinin santral analjezik etkinliğinde NO ve nitreerjik yolların bir rolünün olmadığı sonucuna varıldı.

Antidepresan ilaçların analjezik ilaç olarak kullanılma sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenle de antidepresan ilaçların analjezik etki potansiyellerinin ve

mekanizmalarının daha iyi anlaşılması için daha fazla sayıda çalışmalar yapılması gerekmektedir. Daha fazla bilgi birikimi antidepresan ilaçların özellikle ağrı tedavisinde doğru şekilde kullanılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Erdine S. Ağrı sendromları ve tedavisi, Nobel Tıp Kitapevleri, 2003, 2. baskı: 33-42
2. Önal A. Ağrı, Algoloji, Nobel Tıp Kitapevleri, 2004, 1. baskı: 1-20
3. Schaible HG, Schmidt RF. Pathophysiology of pain, Langenbecks Arch Surg, 2004, 389: 237-243
4. Heavner JE, Willis WD. Practical management of pain, Pain pathways. Mosby-Year book, St. Louis, 2000: 253-261
5. Wall P.D. The effect of peripheral injury on cells in the spinal cord., Textbook of Pain, Edts. P.D. Wall and R. Melzack, Churchill Livingstone, London, 1989: 1-14
6. Lynn B. Neurogenic inflammation caused by cutaneous polymodal receptors, Prog Brain Res, 1996, 113: 361-368
7. Chudler EH, Bonica JJ. Supraspinal mechanisms of pain and nociception, Edts. Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC, Lea&Febiger, Philadelphia 2001: 153-179
8. Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH. The cortical representation of pain, Pain ,1999, 79: 105-111
9. Basbaum AI, Jessel TM. The perception of pain, Edts. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, Principles of neural science, New York, 1999: 472-491
10. Bökesoy TA., Çakıcı İ, Melli M. Türk Farmakoloji Derneği, Farmakoloji Ders Kitabı,Bölüm.8.1 Abacıoğlu N.”Aljezi, İnflamasyon, Pirezis ve NSAI İlaçlar”: 476
11. Breivik H et al.. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life and treatment, Eur. J. Pain, 2006, 10: 287-333
12. McDermott AM et al. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey, Eur J Pain, 2006, 10: 127-135
13. Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials, J Psychiatric Neurosci, 2001, 26: 30-36
14. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action, Pain, 1999, 83: 389-400
15. Davies J. A strategy for chronic pain, Practitioner, 1997, 241: 452-458

16. Spiegel K., Lalb R., Pasternak GW. Analgesic activity of tricyclic antidepressants, *Ann Neurol*, 1983, 13: 462-465
17. Galer BS. Neuropathic pain of peripheral origin: advances in pharmacologic treatment, *Neurology*, 1995, 45: 17-25
18. Bonezzi C, Demartini L. Treatment options in postherpetic neuralgia, *Acta Neurol Scand Suppl*, 1999, 173: 25-35
19. Milligan K. Prescribing antidepressants in general practice, Tricyclic antidepressants are also used for relief of chronic pain, *BMJ*, 1997, 314: 827-828
20. Tomkins GE, Jackson JL. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis, *Am J Med*, 2001, 111: 54-63
21. Krell H.V. et al., Evaluation of reboxetine, a noradrenergic antidepressant, for the treatment of fibromyalgia and chronic low back pain, *Psychosomatics*, 2005, 46: 379-384
22. Arnold LM, Keck PE. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta analysis and review, *Psychosomatics*, 2000, 41: 104-113
23. Sindrup S.H. et al. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*, 2005, 96: 399-409
24. Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment breast cancer, *Pain*, 1996, 64: 293-302
25. Weber WE. Pharmacotherapy for neuropathic pain caused by injury to the afferent nerve fibers, *Ned Tijdschr Geneesk*, 2001, 145: 813-617
26. Ruoff. GE. Depression in the patient with chronic pain, *J Fam Pract*, 1996, 43: 25-34
27. Korzeniewska-Rybicka I, Plaznik A. Analgesic effect of antidepressant drugs, *Pharmacol Biochem Behav*, 1998, 59: 331-338
28. Hannonen P, Malminiemi K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder, *Br J Rheumatol*, 1998, 37: 1279-1286
29. Bowsher D. Neurogenic pain syndromes and their management, *Br Med Bull*, 1991, 47: 644-666

30. Rigal F, Eschalier A. Activities of five antidepressants in a behavioral pain test in rats, *Life Sci*, 1993, 32: 296-297
31. Clifford DB. Treatment of pain with antidepressants, *Am Fam Physician*, 1985, 31: 181-185
32. Kosmidou M, Sarmas I. Patient compliance with SSRIs and gabapentin in painful diabetic neuropathy, *Clin J Pain*, 2007, 23: 267-269
33. Schreiber S, Pick CG. From selective to highly selective SSRIs: A comparison of the antinociceptive properties of fluoxetine, citalopram and escitalopram, *Eur Neuropharmacol*, 2006, 16: 454-468
34. Goodnick PJ, Jimenez I, Kumar A. Sertraline treatment of diabetic neuropathy, *Biol Psychiatry*, 1997, 42: 238
35. Varia I, Logue E. Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin, *American Heart Journal*, 2000, 140: 367-372
36. Siva A. Nörolojide akılcı ilaç kullanımı, Akılcı ilaç kullanımı sempozyumu bildiri kitabı, İstanbul 14 Ocak 1999: 117-141
37. Lee RA, West RM, Wilson JD. The response to sertraline in men with chronic pelvic pain syndrome, *Sex Transm Infect*, 2005, 81: 147-149
38. Doksat MK. Ağrı ve psikiyatri, *Psikiyatri Dünyası*, 1999, 1: 23-31
39. Mattia C, Coluzzi F, Boanelli A. New antidepressants in the treatment of neuropathic pain, *Minerva Anestesiol*, 2002, 68: 105-114
40. Sawynok J. Adenosine receptor activation and nociception, *Eur J Pharmacol*, 1998, 317: 1-11
41. Kırılı S. Depresyonun biyolojik oluşumu ve farmakolojik tedavisi, 2000, 1. baskı: 48-62.
42. Kayaalp S.O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 2000, 9. baskı, 2. cilt: 1490-1499
43. Johansson F, Von Knorring L, Sedvall G. Changes in endorphins and 5-hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid as a result of treatment with an serotonin reuptake inhibitor (zimelidin) in chronic pain patients, *Psychiatr Res*, 1980, 2: 167-172

44. Fuxe K, Ogren SO, Agnati LF. Chronic antidepressant treatment and central 5-HT synapses, *Neuropharmacology*, 1983, 22: 389-400
45. Schreiber S, Backer MM, Pick CG. The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms, *Neurosci Lett*, 1999, 273: 85-88
46. Anjaneyulu M, Chopra K. Fluoxetine attenuates thermal hyperalgesia through 5-HT_{1/2} receptors in streptozocin-induced diabetic mice, *Eur J Pharmacol*, 2004, 497: 285-292
47. Bonnefont J. et al. Spinal 5-HT_{1A} receptors differentially influence nociceptive processing according to the nature of the noxious stimulus in rats: effect of WAY-100635 on the antinociceptive activities of paracetamol, venlafaxine and 5-HT, *Pain*, 2005, 114: 482-490
48. Zhang R. et al. Intracerebroventricular injection of trazodone produces 5-HT receptor subtype mediated anti-nociception at the supraspinal and spinal levels, *Eur Neuropsychopharmacol*, 2004, 14: 419-427
49. Yokogawa F. et al. An investigation of monoamine receptors involved in antinociceptive effects of antidepressants, *Anesth Analg*, 2002, 95: 163-168
50. Kırılı S. Depresyonun biyolojik oluşumu ve farmakolojik tedavisi, 2000, 1. baskı: 38-48.
51. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 2000, dokuzuncu baskı, 2. cilt: 1125-1136
52. Mycek H, Champe L. Farmakoloji, Lippincott's Illustrated Reviews, Nobel tıp kitabevleri, 1997, 2. baskı: 55-59
53. Schreiber S. et al. The antinociceptive effect of moclobemide in mice is mediated by noradrenergic pathways, *Neurosci. Lett*, 1998, 253: 183-186
54. Gray A.M. et al. Do α_2 -adrenoceptors play an integral role in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds?, *Eur. J. Pharmacol*, 1999, 378: 161-168
55. Ghelardi C. et al. Antinociception induced by amitriptyline and imipramine is mediated by α_{2A} -adrenoceptors, *Jpn. J. Pharmacol*, 2000, 82: 130-137

56. Mico J.A. et al. Implication of β_1 - and β_2 - adrenergic receptors in the antinociceptive effect of tricyclic antidepressants, *Eur. Neuropsychopharmacol*, 1997, 7: 139-145
57. Sierralta F, Pinardi G, Mendez M. Interaction of opioids with antidepressant-induced antinociception, *Psychopharmacology*, 1995, 122: 374-378
58. Godefroy F, Weil-Fugazza J, Besson JM. Do acute or chronic tricyclic antidepressants modify morphine antinociception in arthritic rats?, *Pain*, 1986, 25: 233-244
59. Botney M, Fields HI. Amitriptyline potentiates morphine analgesia by direct action on central nervous system, *Ann Neurol*, 1983, 13: 160-164
60. Montastruc JL, Tran MA. Effects of morphine-clomipramine combination on a test of experimental analgesia, *Rev Neurol*, 1985, 141: 669-671
61. Fialip J, Marty H, Makambila MC. Pharmacokinetic patterns of repeated administration of antidepressant in animals. Their relevance in a study of the influence of clomipramine on morphine analgesia in mice, *J Pharmacol Exp Ther*, 1989, 248: 747-751
62. Ventafridda V. Antidepressants increase bioavailability of morphine in cancer patients, *Lancet*, 1987, 23:1204
63. Sawynok J, Reid AR, Esser MJ. Peripheral antinociceptive action of amitriptyline in the rat formalin test: involvement of adenosine, *Pain Mar*, 1999, 80: 44-55
64. Esser MJ, Sawynok J. Caffeine blockade of the thermal antihyperalgesic effect of acute amitriptyline in a rat model of neuropathic pain, *Eur J Pharmacol*, 2000, 399: 131-139
65. Sawynok J et al. Amitriptyline enhances extracellular tissue levels of adenosine in the rat hindpaw and inhibits adenosine uptake, *Eur J Pharmacol*, 2005, 518: 116-122
66. Scott MA, Letrent KJ. Use of transdermal amitriptyline gel in a patient with chronic pain, *Pharmacotherapy*, 1999, 19: 236-239
67. Zarrindast M, Valizadeh S. GABA_B receptor mechanism and imipramine-induced antinociception in ligated and non-ligated mice, *Eur J Pharmacol*, 2000, 407: 65-72

68. Sands SA. et al. Relationship between the antinociceptive response to desipramine and changes in GABA_B receptor function and subunit expression in the dorsal horn of the rat spinal cord, *Biochem. Pharmacol*, 2004, 67: 743-749
69. McCarson KE. et al. Amitriptyline prevents thermal hyperalgesia and modifications in rat spinal cord GABA_B receptor expression and function in an animal model of neuropathic pain, *Biochem. Pharmacol*, 2005, 71: 196-202
70. McCarson KE. et al. GABA_B receptor function and subunit expression in the rat spinal cord as indicators of stress and the antinociceptive response to antidepressants, *Brain Res*, 2006, 168: 109-117
71. Mjellem N, Lund A, Hole K. Reduction of NMDA-induced behaviour after acute and chronic administration of desipramine in mice, *Neuropharmacology*, 1993, 32: 591-595
72. Eisenach JC, Gebhart GF. Intrathecal amitriptyline acts as an N-methyl-d-aspartate receptor antagonist in the presence of inflammatory hyperalgesia in rats, *Anesthesiology*, 1995, 83: 1046-1054
73. Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A. Involvement of potassium channels in amitriptyline and clomipramine analgesia, *Neuropharmacology*, 2001, 40: 75-84
74. Gaelotti N, Ghelardini C. Blockade of clomipramine and amitriptyline analgesia by an antisense oligonucleotide to mKv1.1, a mouse Shaker-like K⁺ channel, *Eur J. Pharmacol*, 1997, 330: 15-25
75. Nau C, Seaver M. Block of human heart hH1 sodium channels by amitriptyline, *J. Pharmacol Exp Ther*, 2000, 292: 115-123
76. Sudoh Y. et al. Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics, *Pain*, 2003, 103: 49-55
77. Muthal AV, Chopde CT. Modification of tricyclic antidepressant analgesia by calcium channel blockers, *Indian Phys Pharmacol*, 1993, 37: 238-240
78. Maura G, Raiteri M. Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-analogue of mianserin. Org 3770 and its enantiomers, *Neuropharmacology*, 1988, 7: 399-408

79. Pinder RM, Wieringa JH. Third-generation antidepressants, *Med Res Rev*, 1993, 13: 259-325.
80. Nefkens F, Van Heivoirt A. The α_2 -adrenoceptor antagonist Org 3770 enhances serotonin transmission in vivo, *Eur J Pharmacol*, 1994, 253: 55-56.
81. Sitsen JM., Zivkov M.: Mirtazapine: clinical profile, *CNS Drugs*, 1995; 4: 39-48.
82. Ruight GSF, Berensen HG. The α_2 -selective adrenoceptor antagonist Org 3770 enhances noradrenergic and serotonergic transmission, *Hum Psychopharmacol*, 1995, 10: 107-118.
83. O'Connor WT, Leonard BE. Effect on chronic administration of the 6-aza-analogue of mianserin and its enantiomers on behaviour and changes in norepinephrine metabolism of olfactory-bulbectomized rats in the 'open field' apparatus, *Neuropharmacology*, 1985, 25: 267-270.
84. Ruight GSF, Engelen S, Gerrits A. Computer based prediction of psychotropic drug classes based on a discriminant analysis of drug effects on rat sleep, *Neuropsychobiology*, 1993, 28: 138-153.
85. Ruight GSF, Kemp B, Groenhout CM. Effect of the antidepressant Org 3770 on human sleep, *Eur J Clin Pharmacol*, 1990, 38: 551-554.
86. Andrews JS, Jansen JHM, Linders S. Effect of imipramine and mirtazapine on operant performance in rats, *Drug Development and Research*, 1994; 32: 58-66.
87. Kooyman AR, Zwart R, Vanderheyden PML. Interaction between enantiomers of mianserin and Org 3770 at 5-HT₃ receptors in cultured mouse neuroblastoma cells, *Neuropharmacology*, 1994, 33: 501-510.
88. Berendsen HHG, Jenck F, Broekkamp CLE. Selective activation of 5-HT_{1A} receptors induces lower lip retraction in rat, *Pharmacol Biochem Behav*, 1989, 33: 821-827.
89. Berendsen HHG, Broekkamp CLE, Van Delft AML. Downregulation of 5-HT_{2A} receptors after chronic treatment with Remeron, *Eur Neuropsychopharmacol*, 1995, 5: 306.
90. De Boer TH. The pharmacologic profile of mirtazapine, *J Clin Psychiatry*, 1996, 57: 19-25.

91. Dugovic C, Wauquier A, Leysen JE. Functional role of 5-HT₂ receptors in the regulation of sleep and wakefulness in the rat, *Psychopharmacology*, 1989, 97: 436-442.
92. Svensson T, Bunney BS, Aghajanian GK. Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by the α ₂-adrenergic agonist clodine, *Brain Res*, 1975, 92: 291-306.
93. Blier P, Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression, *Trends Pharmacol Sci*, 1994, 15: 220-226.
94. Rouquier L, Claustre Y, Benavides J. Alpha₁-adrenoceptor antagonists differentially control release in the hippocampus and striatum: a microdialysis study, *Eur J Pharmacol*, 1994, 261: 59-64.
95. Clement HH, Gemsa D, Wesemann W. The effect of adrenergic drugs on serotonin metabolism in the nucleus dorsalis of the rat, *Eur J Pharmacol*, 1992, 217: 43-48.
96. Haddjeri N, Blier P, Montigny C. Effect of the α ₂-adrenoceptor antagonist Org 3770 on rat 5-HT neurotransmission, *Society for Neuroscience Abstracts*, 1994, 20:1553.
97. Haddjeri N, Blier P, Montigny C. Effect of the α ₂-adrenoceptor antagonist mirtazapine on the 5-hydroxytryptamine system in the rat, *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 24: 64-66
98. Montigny C, Haddjeri N, Mongeau R. The effects of mirtazapine on the interactions between central noradrenergic and serotonergic systems, *CNS Drugs*, 1995, 4:13-17.
99. Frankhuyzen AL, Mulder AH. Pharmacologic characterization of presynaptic α ₂-adrenoceptors modulating 5-hydroxytryptamine release from rat hippocampus, *Eur J Pharmacol*, 1982, 81: 97-106
100. Chaput Y, Blier P, Montigny C. In vivo electrophysiological evidence for regulatory role of the autoreceptors on serotonergic terminals, *J Neurosci*, 1986, 6: 279-289.
101. Baraban JM, Aghajanian GK. Suppression of firing activity of 5-HT neurons in the dorsal raphe nucleus by alpha-adrenoceptor antagonists, *Neuropharmacology*, 1998, 19: 366-363.

102. Costall B. The breadth action of the 5-HT₃ receptor antagonists, *Clin Psychopharmacol*, 1993, 8: 3-9.
103. Rudorfer MV, Manji HK, Potter WZ. Comparative tolerability profiles of the newer versus older antidepressants, *Drug Saf*, 1994, 10: 18-46.
104. Dubovsky SL. Beyond the serotonin reuptakeinhibitors: rationales for the development of new serotonergic agents, *J Clin Psychiatry*, 1994, 55: 34-44.
105. Leonard BE. Serotonin receptors: where are they going?, *Clin Psychopharmacol*, 1994, 9: 7-17.
106. Haffner F. Experimentelle prufung schmerzstellender mittel, *Deutsch Me Worchen-schr*, 1929, 55: 731-733
107. D'Amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation, *J Pharmacol Exp*, 1991; 72: 74-79.
108. Tjolsen A, Lund A, Hole K. An improved method for tail flick testing with adjustment for tail skin temperature, *J Neurosci Meth*, 1989, 33: 259-264.
109. Woolfe G, MacDonald AD. The evaluation of analgesic action of pethidine hydrochloride, *J Pharmacol Exp Ther* 1994, 80: 300-307.
110. Eddy NB, Leimbach D. Synthetic analgesics. II. Diethienylbutenyl- and dithienylbuthylamines, *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 107: 385-393.
111. Hunskaar S, Berge OG, Hole K Antinociceptive effects of orpenadrine citrate in mice, *Eur J Pharmacol*, 1985, 111: 221-226.
112. Koster R, Anderson M. Acetic acid for analgesic screening, *Fed.Proc*, 1989, 18: 412.
113. Siegmund E, Cadmus R., Lu G. A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*, 1987; 95: 729-731.
114. Kayaalp S.O. Serotonin ,Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Kitabı , 1. Cilt, 8. Baskı, 1998, 745-752
115. Lowenstein C. J. , Dinerman J.L. , Snyder S.H. Nitric oxide a physiologic messenger, *Ann intern Med*, 1994, 120: 227-237
116. Balkan E., Balkan S., Özben T., Serteser M.,Gümüşlü S, Oğuz N.: The effects of nitric oxide synthase inhibitor, L-Name on no production during focal cerebral

ischemia in rats: could L-name be the future treatment of sudden deafness?, Intern. J. Neuroscience, 1997, 89: 61-77.

117. Carvajal JA, Germain AM, Weiner CP. Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation, J Cell Physiol, 2000, 184: 409-420.
118. Ignarro LJ, Kadowitz PJ. The pharmacological and physiological role of cyclic GMP in vascular smooth muscle relaxation, Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1985, 25: 171-191.
119. Moncada S, Higgs A. The L-arginin-nitric oxide pathway, N Engl J Med, 1993, 329: 202-212
120. Palmer RM, Ferrige AG and Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor, Nature, 1987, 327: 524-526.
121. Jorens PG, Wermeire PA and Herman AG. L-arginin-dependent nitric oxide synthase: a new metabolic pathway, Eur Respir J, 1993, 6:258-266.
122. Gray A.M. et al., The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds, Br. J. Pharmacol, 1998, 124: 669-674.
123. Valverde O. et al., Participation of opioid and monoaminergic mechanisms on the antinociceptive effect induced by tricyclic antidepressants in two behavioural pain tests in mice, Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 1994, 18: 173-192.
124. Marchand F. et al.. Evidence for an involvement of supraspinal δ - and spinal μ -opioid receptors in the antihyperalgesic effect of chronically administered clomipramine in mononeuropathic rats, J. Pharmacol. Exp. Ther, 2003, 307: 268-274.
125. Hamon M. et al. Opioid receptors and neuropeptides in the CNS in rats treated chronically with amoxapine or amitriptyline, Neuropharmacology, 1987, 26: 531-539.
126. Reichenberg K et al. Influence of naloxone on the antinociceptive effects of some antidepressant drugs, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther, 1985, 275: 78-85.

127. Schreiber S et al.. The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms, *Neurosci. Lett*, 1999, 273: 85–88.
128. Ortega A et al., Effect of the antidepressant nefazodone on the density of cells expressing μ -opioid receptors in discrete brain areas processing sensory and affective dimensions of pain, *Psychopharmacology*, 2004, 176: 305–311.
129. Bonnefont J et al. Spinal 5-HT_{1A} receptors differentially influence nociceptive processing according to the nature of the noxious stimulus in rats: effect of WAY-100635 on the antinociceptive activities of paracetamol, venlafaxine and 5-HT, *Pain*, 2005, 114: 482–490
130. Zhang R et al. Intracerebroventricular injection of trazodone produces 5-HT receptor subtype mediated anti-nociception at the supraspinal and spinal levels, *Eur. Neuropsychopharmacol*, 2004, 14: 419–424.
131. Yokogawa F et al. An investigation of monoamine receptors involved in antinociceptive effects of antidepressants, *Anesth. Analg*, 2002, 95:163–168.