

ONAY

Bu tez Yüksek Lisans Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur

Prof. Dr. Nuri İhsan KALYONCU

Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı

.....

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Sinem AYDURMUŞ'un hazırladığı "Farelerde Paroksetin ve Venlafaksin Morfin Toleransı Üzerine Etkisinin Hot Plate Testi ile İncelenmesi" başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Mine KADIOĞLU DUMAN

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Ersin YARIŞ (Asıl Üye)

Doç. Dr. Mine KADIOĞLU DUMAN (Asıl Üye)

Doç. Dr. S. Sırrı BİLGE (Asıl Üye)

Prof. Dr. Coşkun USTA (Yedek Üye)

Prof. Dr. N. İhsan KALYONCU (Yedek Üye)

Tarih:/.../201...

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/.../.... tarih ve ... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm ilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

.../.../...

Sinem AYDURMUŞ

.....



İthaf

Bu yüksek lisans tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili aileme ve dostlarıma ithaf ediyorum.

TEŐEKKÖR

Bu tez çalıőmasının planlanmasında, araőtırılmasında, yűrűtűlmesinde ve oluőumunda bilgi ve tecrűbelerinden yararlandıđım, yűnlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalıőmamı bilimsel temeller ıőıđında őekillendiren baőta danıőmanım Doç. Dr. Mine Kadiođlu Duman olmak űzere hocalarım Prof. Dr. Nuri KALYONCU, Prof. Dr. Ersin YARIŐ ve Prof. Dr. Murat KESİM'e teőekkűr ve saygılarımı sunarım.

Tez çalıőmalarım sırasında desteğini ve yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. İlknur ERKÖSEOđLU' na teőekkűr ederim.

Lisansűstű ders dűnemlerimde, izinlerimi kullanmamda hiçbir zorluk çıkarmayan birim eski amirim Ecz. Kutlay AKALIN'a teőekkűrlerimi sunarım.

Tezimi yazdıđım dűnemde desteklerini esirgemeyen kuzenim Elif Demirel ve dostlarım Ecz. Aysel SEZER, Ecz. Iőıl POYRAZ, Ecz. Sinem GÖRCÖ, Dr. Ecz. Yeőim KAYA'ya teőekkűr ederim.

Bu tezi hazırlama sűrecinde desteklerini benden esirgemeyen, moral ve motivasyon kaynađım olan sevgili aileme tűm kalbimle teőekkűr ederim.

Ecz. Sinem AYDURMUŞ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL ve Onay	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜR	
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Ağrı	5
4.1.1. Ağrının Sınıflandırılması	5
4.1.2. Ağrının Öğeleri	6
4.1.3. Ağrı İletimi ve Nöronlar	6
4.1.4. Ağrının Mekanizmaları	7
4.1.4.1. Periferik Mekanizmalar ve Görev Alan Yapılar	8
4.1.4.2. Santral Mekanizmalar ve Görev Alan Yapılar	12
4.2. Opioidler	17
4.2.1. Endojen Opioid Peptitler	17
4.2.2. Opioid Reseptörleri	18
4.2.3. Narkotik Analjeziklerin Etki Mekanizmaları	20
4.2.3.1. Adenilil Siklaz Sisteminin İnhibisyonu	20
4.2.3.2. Kalsiyum Dengesinin Değiştirilmesi	20
4.2.3.3. Mü Reseptörleri Stimülasyonundan Sonra Artmış Potasyum Geçirgenliği	21
4.2.4. Morfin	21
4.2.4.1. Morfinin Farmakokinetiği	22
4.2.4.2. Morfin Toleransı	23
4.3. Ağrıda Rol Oynayan Maddeler	24
4.3.1. Serotonin	24

	vii
4.3.1.1. Serotonin Reseptörleri	25
4.3.1.2. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)	26
4.3.1.3. Paroksetin	27
4.3.2. Noradrenalin (Norepinefrin)	29
4.3.2.1. Adrenerjik Reseptörler (Adrenoreseptörler)	30
4.3.2.2. Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)	31
4.3.2.3. Venlafaksin	31
4.4. Antidepresan İlaçların Ağrı Olgularında Kullanılması	32
5. MATERYAL ve METOT	36
5.1. Çalışma Ortamı ve Kullanılan Hayvanlar	36
5.2. Hot Plate (Sıcak Tabaka) Testi	36
5.3. Kimyasal Maddeler	36
5.4. İlaçların Hazırlanması	37
5.5. Çalışma Protokolleri	37
5.6. Deney Grupları	37
5.7. İstatistiksel Analiz	40
6. BULGULAR	41
6.1. Morfin Analjezisi ve Toleransı	41
6.2. Paroksetinin Antinosiseptif Etkisi	42
6.3. Paroksetinin Morfin Toleransı Üzerine Etkileri	44
6.3.1. 5 mg/kg Dozunda Uygulanan Paroksetinin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi	44
6.3.2. 10 mg/kg Dozunda Uygulanan Paroksetinin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi	45
6.3.3. 20 mg/kg Dozunda Uygulanan Paroksetinin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi	46
6.4. Venlafaksin Antinosiseptif Etkisi	47
6.5. Venlafaksin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi	50
6.5.1. 5 mg/kg Dozunda Uygulanan Venlafaksin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi	50
6.5.2. 10 mg/kg Dozunda Uygulanan Venlafaksin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi	51
6.5.3. 20 mg/kg Dozunda Uygulanan Venlafaksin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi	52
7. TARTIŞMA	54
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	58
8.1. Sonuçlar	58
8.2. Öneriler	60

9. KAYNAKLAR

viii

61

10. ETİK KURUL ONAYI

71

11. ÖZGEÇMİŞ

72



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1.	Şematik Olarak Kapı Kontrol Teorisi	10
Şekil 2.	Periferik Sensitizasyon	11
Şekil 3.	Ağrı Yolları ile İlgili Bölgeler	15
Şekil 4.	δ -Reseptörüne Agonist Bağlanması ile cAMP Sentezinin Önlenmesi	20
Şekil 5.	κ -Reseptörü ve Kalsiyum Kanalları Üzerine Etkisi	21
Şekil 6.	μ -Reseptörüne Agonist Bağlanmanın Potasyum İyon Kanalları Üzerine Etkisi	21
Şekil 7.	Morfin Molekülü	22
Şekil 8.	Serotonin Sentezi	24
Şekil 9.	Serotonin Sentezi, Depolanması, Salıverilmesi ve Geri Alımı	27
Şekil 10.	Paroksetinin Kimyasal Yapısı	27
Şekil 11.	Noradrenalin Sentezi	29
Şekil 12.	Venlafaksin Molekülü	31
Şekil 13.	Hot plate ile Çalışma Protokolü	39
Şekil 14.	Morfin Toleransı ve Analjezisi	41
Şekil 15.	Paroksetinin Antinosiseptif Etkisi Birinci Gün	42
Şekil 16.	Paroksetin Antinosiseptif Etkisi Sekizinci Gün	43
Şekil 17.	Paroksetin Verilen Grupların Antinosiseptif Etkilerinin Zaman İçindeki Değişimi	44
Şekil 18.	5 mg/kg Paroksetinin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi	45
Şekil 19.	10 mg/kg Paroksetinin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi	46
Şekil 20.	20 mg/kg Paroksetinin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi	47
Şekil 21.	Venlafaksin Antinosiseptif Etkisi Birinci Gün	48
Şekil 22.	Venlafaksin Antinosiseptif Etkisi Sekizinci Gün	49
Şekil 23.	Venlafaksin Verilen Grupların Antinosiseptif Etkilerinin Zaman İçindeki Değişimi	50
Şekil 24.	5mg/kg Venlafaksin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi	51
Şekil 25.	10 mg/kg Venlafaksin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi	52
Şekil 26.	20 mg/kg Venlafaksin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi	53

SİMGELER ve KISALTMALAR**Kısaltmalar**

Aff	: Afferent
ATP	: Adenozin trifosfat
Ca⁺⁺	: Kalsiyum iyonu
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CGRP	: Calcitonin gene related peptid
Cl⁻	: Klor iyonu
CYP2D6	: Sitokrom p450 II D6
dk	: Dakika
DOP-R	: Delta reseptörü
Eff	: Efferent
FQ	: Nosisseptin/Orfanin reseptörü
g	: Gram
GABA	: Gamma-aminobütirik asit
GDNF	: Glial hücre kökenli nörotrofik faktör
GnRh	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
5-HT	: Serotonin
5-HIAA	: Hidroksiindolasetikasit
IASP	: International Association for the Study of Pain
İL	: İnterlökin
i.m.	: İntramuskuler
K	: Kontrol
K⁺	: Potasyum iyonu
kg	: Kilogram
KOH	: Potasyum Hidroksit

KOMT	: Katekol- O- Metil Transferaz
KOP-R	: Kappa Reseptörü
LH	: Luteinleştirici Hormon
L-NAME	: L- N- Nitroarjinin Metil Ester
M	: Morfin
M-6-G	: Morfin-6-Glukronid
MAO	: Monoamino Oksidaz
Mg⁺⁺	: Magnezyum İyonu
mg	: Miligram
MOP-R	: Mü Reseptörü
MPE	: Mean Percentage Error
n	: Denek Sayısı
Na⁺	: Sodyum İyonu
NGF	: Nerve Growth Factor
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NO	: Nitrik Oksit
NOP-R	: Nosisseptin/Orfanin reseptörü
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NS	: Nosisseptif Spesifik
NSAİİ	: Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
ODV	: O-desmetil Venlafaksin
ORL-1	: Nosisseptin/Orfanin Reseptörü
P	: Paroksetin
PGE2	: Prostaglandin E2
P-gp	: P-Glikoprotein
REM	: Rapid Eye Movement
s.k.	: Subkütan

SG	: Substantia Gelatinosa
SNRI	: Serotonin Noradrenalin Re-uptake İnhibitörü
SP	: Substans P
SSRI	: Selektif Serotonin re-Uptake İnhibitörü
SSS	: Santral Sinir Sistemi
T hücresi	: Transmisyon Hücresi
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
UGT2B	: Üridin Difosfat Glukuronosiltransferaz
WDR	: Wide Dynamic Range
V	: Venlafaksin

Simgeler

α	: Alfa Adrenerjik Reseptör
β	: Beta Adrenerjik Reseptör
μ	: Mü Reseptörü
κ	: Kappa Reseptörü
δ	: Delta Reseptörü
σ	: Sigma Reseptörü
ϵ	: Epsilon Reseptörü
$t_{1/2}$: Yarılanma Ömrü

1. ÖZET

Farelerde Paroksetin ve Venlafaksin Morfin Toleransı Üzerine Etkisinin Hot Plate Testi ile İncelenmesi

Kronik morfin uygulamasına bağılı olarak morfinin analjezik etkisine tolerans gelişebilmektedir. Opioidlere karşı gelişen toleransın mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Ağrı modülasyonunda, serotonin ve noradrenalin anahtar rol oynamaktadır. Çalışmalar, antinosiseptif etkinlikte noradrenalin düzeyinin arttığını göstermiştir. Morfin uygulamasının serotonin salıverilmesi, sentezi ve metabolizmasında artışa neden olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda, farelerde paroksetin ve venlafaksin (5-10-20 mg/kg dozlarında) morfin toleransı üzerine etkisi araştırıldı. Dişi ve erkek sayıları eşit olacak şekilde, KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi laboratuvarlarından randomize olarak seçilmiş, 25-50 g ağırlığında 96 fare kullanılarak altı çalışma grubu oluşturuldu. Kontrol grubuna oral gavajla serum fizyolojik; morfin toleransını değerlendirmek amacıyla oluşturulan gruba morfin (10 mg/kg/gün, s.k.) uygulandı. Deney gruplarından ikisi, kendi içinde üçe bölünerek oral gavaj ile her bir alt gruba 5, 10, 20 mg/kg dozlarında yalnızca paroksetin ve yalnızca venlafaksin verildi. Kalan iki grup da kendi içinde üçe bölünerek 5, 10, 20 mg/kg dozlarda oral gavajla paroksetin veya venlafaksin uygulamasıyla eş zamanlı olarak her bir fareye 10 mg/kg dozda s.k. morfin uygulandı. Sekiz gün boyunca ilaç verilen deney hayvanlarının hot plate testinde ilaç öncesi ve sonrası ölçümleri alınarak antinosiseptif etki değerlendirilmesi yapıldı.

Sonuç olarak; morfin tolerans grubunda analjezik etkide anlamlı bir azalma görüldü ($p<0,05$). Paroksetin ve venlafaksin anlamlı bir antinosiseptif etki gösterdi. Kombine ilaç kullanılan gruplarda analjezik etkide istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmedi. Kombine ilaç verilen deney gruplarının son gün ölçümleri, yalnız morfin grubunun son gün ölçümleri ile kıyaslandığında, uygulanan doza ve ilaca bağılı olarak değişiklik gösteren ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi.

Anahtar Sözcükler: Antinosiseptif, morfin toleransı, opioid, paroksetin, venlafaksin

2. SUMMARY

The Evaluation of the Effects of Paroxetine and Venlafaxine on the Tolerance Induced by Morphine on Hot Plate in Mice

As a result of the chronic morphine administration, tolerance can develop to analgesic effect of morphine. The mechanism of tolerance induced by opioids could not be completely elucidated. Serotonin and noradrenaline play a major role in pain modulation. The studies have shown that norepinephrine level increases during the antinociceptive activity. Morphine administration caused an increase in serotonin turnover.

In our study, 5-10-20 mg/kg doses of paroxetine and venlafaxine were evaluated for their effect on morphine tolerance in mice. As to be equal to the number of male and female, six study groups which are selected randomly from KTU Faculty of Medicine and Surgery Research Center Laboratory and using 96 mice in 25-50 g weight were formed. Physiological saline by oral gavage was administrated to control group and morphine (10 mg/kg/day, s.c.) was administrated to morphine group which was the group formed to evaluate morphine tolerance. Each of two experimental groups was divided into three sub-groups and 5-10-20 mg/kg paroxetine and venlafaxin was administrated solely to each subgroup. Each of two remaining groups was divided into three sub-groups and 5-10-20 mg/kg paroxetine and 5-10-20 mg/kg venlafaxin was administrated to each subgroup by oral gavage. Meanwhile; morphine (10 mg/kg, s.c) was administered to every mice in these two groups. Antinociceptive effect was evaluated on test animals which were drugs administered for eight days by taking the measurement of pre and post treatment.

In conclusion, analgesic effect has been reduced significantly in morphine-tolerant group ($p < 0.05$). Paroxetine and venlafaxine showed significant antinociceptive effects. Statistically significant reduction on the analgesic effect has not been shown on group of paroxetine+morphine and venlafaxine+morphine. When the last measurements of the groups given drug combination and given solely morphine were compared that statistical differences were observed which depend on administered dose and drug.

Key Words: Antinociceptive, morphine tolerance, opioid, paroxetine, venlafaxine

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Morfin ve benzeri opioid analjezikler travma, postoperatif ağrılar ve kanser ağrıları gibi inatçı ağrıların tedavisinde kullanılan güçlü analjezik ilaçlardır (1). Ancak morfinin tekrarlanan uygulamasından sonra beyin belirli bölgelerinde nöronal distrofik değişiklikler olmakta (2) ve morfinin analjezik etkisine tolerans gelişebilmektedir (3). Bu da morfin tedavisindeki en büyük problemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Analjezik etkinliğin istenen düzeyde devam edebilmesi için morfin dozunun artırılması yoluna gidilmektedir. Bununla birlikte artırılan morfin dozu konstipasyon, kaşıntı, kusma, miyoklonus, sedasyon, respiratuvar depresyon, deliryum gibi yan etkilere (4) ve bağımlılığa neden olabilmektedir (5). Bahsettiğimiz bu yan etkiler uzun süreli opioid kullanımının kanser ağrısı gibi şiddetli ağrı tedavilerinde bir engel oluşturabilmektedir.

Opioidlere karşı gelişen toleransın mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu tolerans üzerine N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin, adrenomedullin reseptörlerinin (6) ve nitrik oksidin rolü ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen; ağrı yollarında aracı olarak görev yaptığı ve morfinin analjezik etkisinde rol aldığı bilinen serotoninle ilgili çalışmalar yetersizdir (7). Literatürde seçici serotonin (5-Hidroksitriptamin, 5-HT) geri alım inhibitörü ilaçlar olan paroksetin, sertralin ve fluoksetinin antidepresan özelliğinin yanı sıra antinosiseptif etki gösterdiklerine ilişkin çok sayıda çalışma yer almaktadır (3). Bu ilaçlardan fluoksetinin morfin toleransı üzerine etkili olduğuna dair yapılmış hayvan çalışmaları (fare ve sıçan) mevcuttur. Ayrıca; venlafaksin bir serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü ilaç olup, nöropatik ağrı gibi ağrılarda çeşitli ilaçlarla kombine olarak kullanılmaktadır (8).

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda, serotonerjik transmisyonadaki değişikliğin morfinin analjezik etkisinde değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (9, 10, 11). Serotonerjik yolağın opioid analjezisinde önemli bir rol oynadığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Kronik morfin uygulaması, dorsal raphe nucleusta GABA etkinliğinde artışa neden olurken; sinir uçlarında serotonerjik aktiviteyi azalttığı ileri sürülmektedir (12). Bu etkinin altında yatan biyokimyasal ve fizyolojik mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır (2). Yakın zamanda ratlarda yapılan çalışmalarda, dorsal raphe nucleustaki 5-HT_{1A} reseptörlerine direkt stimülasyonun morfinin analjezik etkisine tolerans gelişmesi için geçen süreyi uzattığı görülmüştür (13). Ayrıca bu bilgilere ek

olarak 5-HT_{2A} reseptör antagonisti ve 5-HT taşıyıcı inhibitörü olan LY 367265 morfinin analjezik etkisine toleransın gelişmesini geciktirdiği ve morfinin analjezik etkinliğini artırdığı bildirilmektedir (13). Seçici 5-HT geri alım inhibitörü olan fluoksetinin morfinle indüklenmiş analjeziyi artırdığı bundan dolayı da kanser ağrısı gibi kronik ağrıların tedavisinde yeni bir strateji olarak kullanılabilceği bilgisi literatürde yer almaktadır (13).

Araştırmamızın amacı; kronik morfin uygulaması sonucunda morfinin analjezik etkisine gelişen tolerans üzerine paroksetin ve venlafaksin etkilerinin araştırılmasıdır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (IASP)'nin tanımlamasına göre ağrı; olası veya var olan doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş olmayan, duyusal ve emosyonel bir deneyimdir (14). Ağrı duyusu, olası bir hasara karşı vücudumuzu uyarmak için sinyal üreten sinir sisteminin hayati fonksiyonlarından biridir. Amacı; organizmayı zararlı durumlardan korumak ve ilgili savunma mekanizmalarını ortaya çıkarmaktır (15).

4.1.1. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir (16):

- IASP taksonomik olarak ağrıyı 5 ekseninde ele almıştır. Bunlar; ağrının olduğu vücut bölgesi, etkilediği sistemler, oluşum süresi, hastanın ifadesine göre ağrının şiddeti, başladığından bu yana geçen süre ve ağrının etyolojisidir.
- Diğer bir sınıflandırmada ise ağrının başlama süresi, mekanizması ve kaynaklandığı bölge temel alınmaktadır.

1. Başlama süresine göre:

- Akut ağrı: Daima nosiseptif niteliktedir. Lezyon ile ağrı arasında yer, zaman, şiddet açısından bağlantı vardır. Akut ağrı, vücuda zarar veren termal, mekanik, kimyasal bir durumun varlığını gösterir.
- Kronik ağrı: Genellikle nosiseptif niteliktedir. Kişinin yaşamını, psikolojisini etkiler ve davranış değişikliklerine yol açar. Nöroendokrin fonksiyonda artış söz konusudur. Altı haftadan uzun süren olgular bu sınıfta değerlendirilir.

2. Mekanizmalarına göre:

- Nosiseptif ağrı: Yaralanma, romatizma gibi nedenlerle nosiseptörlerin uyarılması sonucu oluşan inflamasyona ikincil olarak ortaya çıkar. Hastalığın ciddiyeti ile ağrının şiddeti paraleldir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara ve opioidlere iyi cevap verir (17).
- Nöropatik ağrı: Sürekli bir nosiseptif uyaran yoktur. Önceleri psikojenik olduğu düşünülse de santral kaynaklı olduğu anlaşılmıştır ve IAPS

tarafından merkezi sinir sisteminde gelişen fonksiyon bozukluğu veya primer bir lezyon varlığında ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmıştır. Metabolik hastalıklar sonucu oluşan ağrı da nöropatik ağrı olarak değerlendirilir. Polinöropati, mononöropati, nevralji nöropatik ağrı çeşitlerindedir (16).

- Deafferentasyon ağrısı: Somatik sinir hasarı sonucunda impulsun merkeze iletiminin bloke edilmesi sonucu ortaya çıkar (16).
- Reaktif ağrı: Motor veya sempatik efferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar.
- Psikosomatik ağrı: Ağrıyı açıklayacak organik bir neden yoktur ya da hastalar tarafından var olan organik nedenli ağrılar olduğundan daha şiddetliymiş gibi aktarılır.

3. Kaynaklandığı bölgeye göre:

- Somatik ağrı: Somatik sinir kaynaklı, ani, keskin ağrılardır. Bölgesi iyi tanımlanır.
- Visseral ağrı: Organ kaynaklıdır. Oluştugu bölge belirgin bir şekilde tarif edilemez, kolik, sıkışma ve kramp şeklinde hissedilir (17). Perfüzyonun azalması, ani kasılmalar, kimyasal ajanlar bu tip ağrılara neden olabilir.
- Sempatik ağrı: Sempatik sinir sisteminin tutulduğu ağrılardır. Primer hastalığın tedavisinden haftalar hatta aylar sonra başlar, şiddeti gittikçe artar. Deri hassas ve soğuktur. Hastalar ağrıyı yanma şeklinde tarif eder. Soğuk ortamda ve gece ağrının şiddeti artar (18).
- Periferik ağrı: Periferik sinirlerden köken alır. Kaslardan veya tendonlardan kaynaklanabilir.

4.1.2. Ağrının Ögeleri

Sırasıyla nosisepsiyon-ağrı oluşumu, ağrının algılanması, acı çekme ve ağrıya bağlı davranışlar şeklindedir (19).

4.1.3. Ağrı İletimi ile ilgili Nöronlar

A-delta ve C lifleri omuriliğe girince hemen ikiye ayrılır. Birkaç segment yukarı-aşağı devam ederek Lissauer traktusunun bir bölümünü oluşturur. Bu liflerin akson kollateralleri dorsal boynuz içine girer. Nosiseptif sinir uçlarının bu santral terminalleri

dorsal boynuz gri cevherinin marjinal zonu, yani lamina I ile substantia gelatinosa yani lamina II' de yer alan nöronlarla sinaps yapar. Bazı A-delta lifleri ise daha derinde yer alan lamina V hücrelerine ulaşır (15, 16, 20, 21).

Ağrı yolunun 1. nöronu arka kök gangliyonlarında yer alır. Buradan çıkan lifler spinal korda girer ve SG'da arka boynuz hücreleriyle sinaps yapar ve 2. nöronu oluşturur. Yani ağrı iletiminde ikinci durak spinal korddur. Ağrı yolunun 3. durağı, yani nöronu talamustadır (15, 16, 20, 21).

Arka boynuzda yer alan nöronlar üç çeşittir (16):

- Projeksiyon Nöronları (Santral Geçiş Hücreleri): Bu hücreler oluşan impulsları anterolateral afferent sistemden üst merkezlere iletir. İki tip projeksiyon nöronu vardır. Lamina I'de yoğun olarak yer alan ve sadece A-delta ve C-lifleri ile uyarılan projeksiyon nöronları nosisepsiyona spesifiktir (NS). Lamina I ve V'te bulunan ikinci grup projeksiyon nöronları, hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden lif uyarımı alan "wide dynamic range (WDR)" nöronlardır (20).
- Eksitator Nöronlar: Ağrılı impulsları projeksiyon nöronlarına ileterek bu nöronların uyarılmalarını sağlar (20).
- İnhibitör Nöronlar: Geniş çaplı liflerle eksite olduklarında projeksiyon nöronlarında inhibisyona neden olurlar.

4.1.4. Ağrının Mekanizmaları

Periferik Mekanizmalar ve Görev Alan Yapılar (19):

- Primer afferent nosiseptörler
- Kapı kontrol teorisi
- Periferik sensitizasyon
- Periferik sinir harabiyeti
- Sempatik sinir sistemi
- Sessiz reseptörler

Santral Mekanizmalar ve Görev Alan Yapılar (19):

- Nörotransmitterler
- Hücre içi olaylar
- Santral sensitizasyon
- Spinal düzeyde modülasyon
 - Opioid reseptörleri
 - Alfa reseptörler
 - GABA ve glisin
- Çıkan yollar
- Kortikal yapılar
- İnen inhibisyon
- Ağrı hafızası
- Visseral ağrı mekanizmaları

4.1.4.1. Periferik Mekanizmalar ve Görev Alan Yapılar

Periferik Afferent Nosiseptörler ve Nosisepsiyon: *Noci*, Latince zarar veya zedelenme anlamına gelmektedir. Doku hasarının oluşmasından ağrının algılanmasına kadar geçen süreç içinde meydana gelen elektrokimyasal olayların tamamına *nosisepsiyon* denir. Ağrı, nosisepsiyon süreci içerisinde bir algılama olayıdır (15). Nosiseptörlerin uyarılması ağrıya neden olur, fakat tüm ağrılar nosisepsiyondan kaynaklanmaz (22). Ağrı reseptörleri (nosiseptörler); ağırlı veya potansiyel olarak ağırlı stimülusa karşı duyarlı spesifik reseptörlerdir; deri ve derialtı organlarda bulunur. Çıplak ve serbest sinir uçlarıdır; kimyasal, mekanik, termal uyarılar sonucu oluşmuş ağrıları algılar (23). Nosiseptörlerin periferik terminalleri ağırlı stimülanlara duyarlı primer afferent ağrıyı algılayan özelleşmiş yapılardır. Miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta (δ) liflerinin distal uzantılarından oluşmuştur. A-delta liflerinin uçları genellikle uyarıldıkları tipe göre termal veya mekanik nosiseptörler adını alır ve 30 m/sn hızda ileti oluşturur. Dolayısıyla bu nosiseptörlerin aktivasyonu keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı oluşturur. C liflerinin uçları, polimodal nosiseptör adını alır. Sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olurlar. C lifleri, inflamasyonda olduğu gibi gecikmiş, yanıcı ve inatçı karakterdeki ağrıdan sorumludur. İmpulsları 0.5-2 m/sn gibi çok yavaş

bir hızda iletirler. Dolayısıyla daha donuk, daha yaygın ağrı ve hiperestezi (ağrılı uyarılara artmış reaksiyon, duyuşal liflerin aşırı duyarlılığı) oluştururlar (16).

Periferik çıplak sinir uçlarının uyarılması nörotransmitter salıverilmesine yol açar. Substans P (SP) ve taşıkininlerin lokal salıverilmesi vazodilatasyona ve plazmanın damar dışına sızmasına yani ödeme sebep olur (16).

Ağrı dört aşamada algılanır:

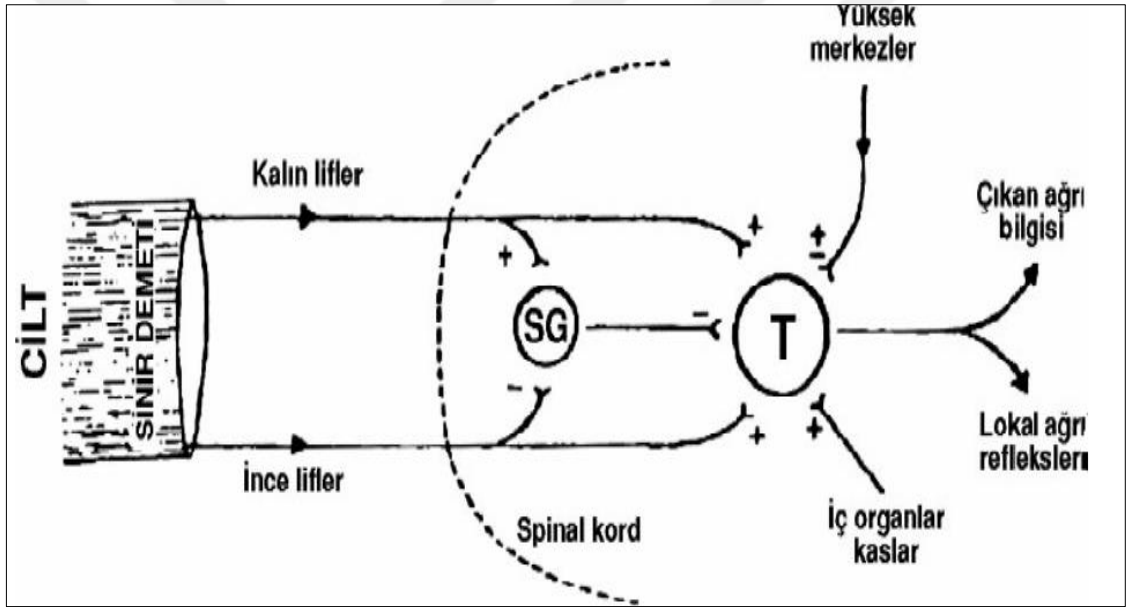
- Trandüksiyon: Uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.
- Transmisyon: İmpulsların sinir sistemi boyunca iletilerek daha üst merkezlere gönderilmesidir.
- Modülasyon: Ağrılı uyarın, nöral etkenlerle modifiye olur.
- Persepsiyon: Psikolojik faktörlerin ve öznel duygusal deneyimlerin bileşimi ile birlikte uyarının algılandığı son aşamadır.

Kapı (Gate) Kontrol Teorisi: Modülasyon mekanizması olarak kabul edilir. İlk kez 1965'te Melzack ve Wall tarafından ağrı fenomenlerini açıklamak için ileri sürülmüştür. Ağrı yolaklarında bulunan ilk nöronun uzantıları, spinal kord arka boynuzunda bulunan hücreler ile sinaps yapmaktadır (24). Bu lifler, 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek ilerler. Bu laminalardan bu teorinin açıklanmasında majör rol üstlenenler; II, III ve V. laminalardır. II. ve III. laminalarda bulunan küçük hücreler SG'yi oluşturur ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanır (24). Bu teoriye göre; periferden gelen yoğun afferent nosiseptif impulslar, omuriliğin V. lamasındaki transmisyon (T) hücrelerine gelir; buradan çıkan impuls, arka boynuzun II. ve III. lamasında bulunan substantia gelatinosa hücreleri tarafından düzenlenir, hafifletilir, ayarlanır; bu spinal kapıdır (23). Yani SG hücrelerinin uyarılmasıyla frenleyici etki artmakta; inhibe edilmesiyle azalmaktadır.

Afferent uyarının T hücrelerine geçişi SG hücreleri tarafından iki muhtemel yol ile ayarlanır. Bunlar; presinaptik olarak A-delta ve C lifi aksonlarında impulsun bloke edilmesi veya postsinaptik olarak kimyasal transmitter salıverilmesinin inhibe edilmesi ve gelen eksitatör impulsların algılanma seviyesinin değiştirilmesidir. Kapı kontrol mekanizmasında esas rolü A-alfa ve A-beta lifler oynar (23). Bu kalın liflerin uyarılmasıyla SG hücreleri uyarılır ve impulsun T hücrelerine geçişi inhibe edilir; yani

kapı kapanır. İnce liflerin uyarılmasıyla da SG hücreleri inhibe edilir ve impulsun T hücrelerine geçişi artar, bu olay kapının açılması şeklinde tanımlanır (24).

Arka boynuzdaki lamina V hücreleri transmisyon (T) hücreleri olarak adlandırılır ve ağrı iletiminde merkezi bir rol oynar. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın liflerin aktive olması hem SG hem de T hücrelerini uyarır. Bu şekilde olan uyarılarda SG hücreleri T hücrelerini inhibe edeceğinden T hücrelerinin direkt uyarılması kısa sürer (24). Ters durumda ise, ağırlı uyarıları taşıyan ince liflerin uyarılması sonucu SG (lamina II ve III) hücreleri inhibe olur, T hücreleri uyarılır ve böylece T hücrelerinden uyarı çıkışı engellenemez; bu yolla oluşan ağrılar şiddetli olur ve uzun sürer (23, 24).



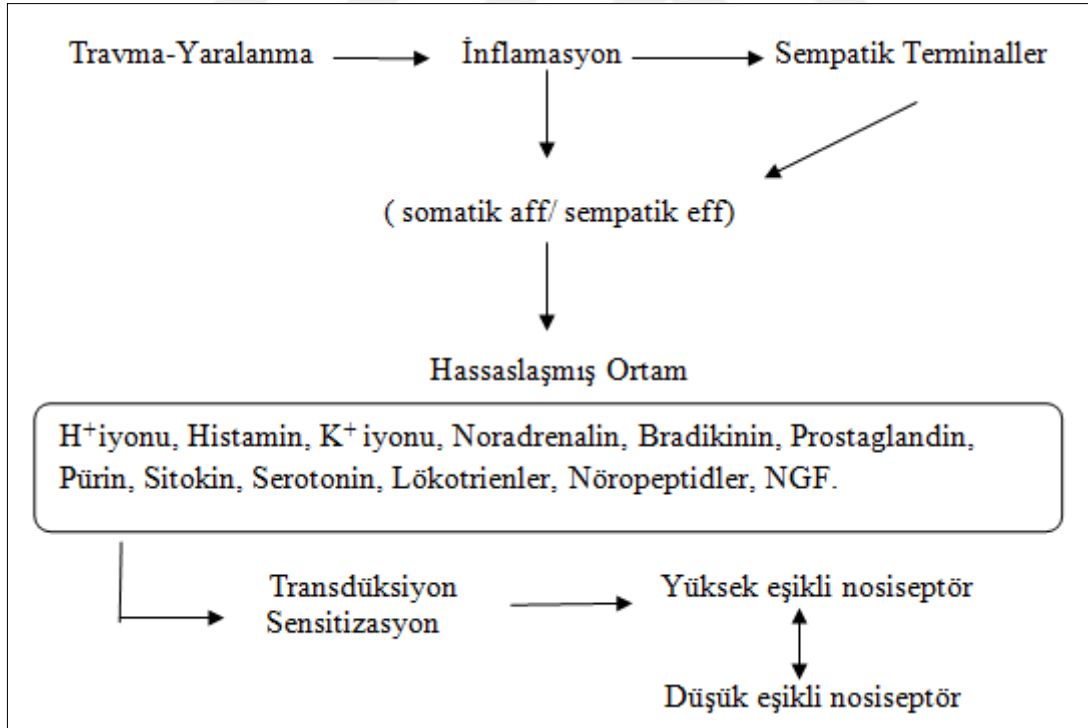
Şekil 1. Şematik olarak kapı kontrol teorisi. SG: Substantia gelatinosa. T: V. lamina transmisyon hücresi, (+): Eksitator etki, (-): İnhibitör etki (25).

Ağrı bölgesine yapılan ovma, masaj, kaşıma ve stimülasyon gibi müdahaleler o bölgedeki kalın liflerde impuls iletimini artırır ve hissedilen ağrının şiddetini azaltır (16).

Kalın liflerin stimülasyonu santral kontrol mekanizmasını aktive eder. Bu liflerle iletilen uyarı, dorsal kolon içinde ilerleyerek neospinotalamik yolla talamusa ulaşır. Bu yolla uyarının şiddeti, lokalizasyonu, cinsi hakkında bilgi edinilmiş olur. Bu yol filogenetik olarak korteksle birlikte en son gelişen yerdir (24). Ağrı hakkında edinilen

bilgilerden sonra korteks, SG ve T hücrelerine emirler göndererek santral yolla bu sistemin modülasyonunu sağlar. Bu olay *santral kontrol mekanizması* olarak adlandırılır (23).

Periferik Sensitizasyon (Hassaslaşma): Doku travması, enfeksiyon gibi nedenlerle tahribata uğrayan bölgelerde makrofaj, lenfosit, mast hücreleri gibi inflamatuvar mediatörlerden çeşitli hücre içi maddeler salgılanır (26). Doku hasarı neticesinde nosiseptif hassasiyet ve nörojenik bir inflamasyon cevabı oluşarak P maddesi, nörokinin A, kalsitonin geni ilişkili peptid (calcitonin gene related peptide, CGRP) salgılanmasına yol açar. Bu maddelerin salgılanması sempatik ve duyuşal sinir liflerinde uyarılmaya, vazodilatasyona ve çeşitli kimyasal mediatörlerin salıverilmesine yol açar. Böylece K^+ , P maddesi, nitrik oksit, 5-HT, siklooksijenaz, lipooksijenaz yolaklarındaki inflamatuvar mediyatörlerin salgılanması eşik değeri yüksek olan nosiseptörleri uyarak *periferik sensitizasyon* denilen olayı meydana getirir (19).



Şekil 2. Periferik sensitizasyon

Periferik Sinir Harabiyeti: Sinir harabiyeti biyokimyasal, morfolojik, fizyolojik değişikliklere yol açmakla birlikte sinir büyüme faktörü (nerve growth factor, NGF) ve

glial hücre kökenli nörotrofik faktör (GDNF) gibi peptidlerin artışına yol açar; bu da duyuşsal uyarılara karşı hassasiyete neden olur (27). Sinir lifinin harabiyete uğramış ucunda filizlenmeler meydana gelir ve spontan çalışan nöromalara yol açar. Benzer değişiklikler arka kök gangliyonundaki afferent nosiseptörde de ortaya çıkar (19). Sinir harabiyeti; diyabetik nöropatide görüldüğü gibi keskin, batıcı, yanıcı ağrılara neden olabilmektedir.

Sempatik Sinir Sistemi: Küçük bir travma geçirilmesi bile sempatik sistemin aktive olmasına neden olabilir. Bu sistemin aktivasyonu kompleks bölgesel (rejonel) ağrı sendromuna neden olmaktadır (26). Bu sendrom; sempatik fonksiyonel bozukluk, vazomotor değişiklik, osteoporoz, yanıcı ağrı ve hiperaljezi gibi olaylara neden olur.

Sessiz Reseptörler: Myelinsiz primer afferent nöronlardır. Kimyasal sensitizasyon, inflamasyon gibi durumlarda hassas hale gelip ağrılı uyarılara yol açarlar (19).

4.1.4.2. Santral Mekanizmalar ve Görev Alan Yapılar

Nörotransmitterler (Arka Boynuz Nörobiyokimyası): Kimyasal taşıyıcılarıdır. Etkilerini özgül reseptörlerine bağlanarak postsinaptik veya presinaptik zarda gösterir. Nörotransmitterler aracılığıyla gerçekleşen bilgi aktarımı genellikle kısa süreli olmakla birlikte bazıları uzun süreli de olabilir. Nörotransmitterler eksitatör veya inhibitör olarak görev yapar. Ağrı sürecinde arka boynuzda çeşitli nöromodülatör ve nörotransmitter maddeler rol almaktadır (19). Ağrılı uyarının iletiminde glutamat, P maddesi, CGRP, ATP, kolesistokinin, sitokinler (İL-1 β , İL-6, TNF) ve aspartat eksitatör etki gösterir. Glutamat en önemli eksitatör aminoasittir. Enkefalinler, β -endorfin, 5-HT, asetilkolin, somatostatin, adenosin, GABA, glisin, galanin, nöropeptid Y, sitokinler (İL-2) ve nosiseptin inhibitör olarak etki gösterirler.

Hücre İçi Olaylar: NMDA reseptörleri aktive olduğunda hücre içerisinde bir takım olaylar başlar. Bu olaylar ağrılı uyarılara karşı hücreyi hassaslaştırır. NMDA reseptör kanalı, dinlenme halinde iken Mg^{++} iyonu ile bloke edilmektedir. NMDA reseptörünün aktivasyonu ile Mg^{++} blokajı ortadan kalkar, nörokinin reseptörleri aktive olur ve hücre içine Ca^{++} iyonu girmeye başlar. Bu iyonun girişiyle ikincil ulakların sentezi (protein kinaz C, cGMP, fosfolipaz), nitrik oksit (NO) ve eikosanoid salıverilmesi artar (19). NO, akut ağrılarda önemli olmamakla birlikte kronik ağrılarda indüksiyonu önem

taşıyan bir vazodilatör otakoiddir. Yapılan çalışmalarda, düşük NO seviyesinin PGE2 tarafından indüklenen cAMP'ye bağımlı hiperaljeziyi; yüksek NO seviyesinin ise cGMP'ye bağımlı hiperaljeziyi potansiyelize ettiği ortaya koyulmuştur (28). Ayrıca; L-NAME [nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü] sıçanlarda intratekal ve epidural yollardan uygulandığında tail-flick testinde antinosiseptif etkinlik göstermiştir (29). NMDA aktivasyonu hücrelerde araşidonik asit metabolitlerinin üretimi artmaktadır, bu da nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların (NSAİİ) bu reseptörler üzerinden spinal yolları kullanarak etkili olabileceğini düşündürmektedir (30).

Spinal Düzeyde Modülasyon: Ağrılı uyarın, nöronal aksta yani beyin ve omurilik içinde çeşitli modülasyonlara uğrar. Arka boynuza ulaşan afferent uyarılar, pre ve postsinaptik bölgelerde bulunan opioid, alfa adrenerjik, GABA ve glisin reseptörleri gibi birtakım inhibitör mekanizmaları harekete geçirerek diğer uyarıların etkisini azaltmaya çalışır. Bu inhibisyon, inen yollar ve inhibitör internöronlar ile desteklenir (19, 30).

- Opioid reseptörler: Yaklaşık %75'lik kısmı presinaptik olarak yer alır. Bu reseptörlerin aktive olmasıyla birlikte, nosiseptif primer afferentten nörotransmitterlerin salıverilmesini azaltır (31).
- Alfa Adrenerjik Reseptörler: α_1 , α_2 olmak üzere 2 alt tipi bulunur. Beyin korteksi ve hipotalamusta yoğun olarak bulunurlar (32). Ağrı modülasyonunda etkili reseptörlerdir. Santral sinir sisteminde temel nörotransmitter noradrenalindir. Yapılan çalışmalarda, noradrenalin reseptör agonistlerinin antinosiseptif etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (33). Endojen olarak beyin sapından inen yollarda noradrenalin salıverilmesi ya da klonidin gibi ajanların spinal bölgeye verilmesiyle spinal korddaki alfa adrenerjik reseptörler aktive olur (19).

Alfa adrenerjik reseptör agonistleri ile opioid reseptör agonistlerinin sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir (19). α_2 adrenerjik reseptör agonisti olan klonidin hem sistemik hem de spinal verildiğinde farklı antinosiseptif etkinlik göstermiştir. Bu etkiler, antagonisti olan yohimbin ile ortadan kaldırılmaktadır. Özellikle α_2 adrenerjik reseptörlerin endorfin salıverilmesini stimüle ettiği bilinmektedir. A, B, C alt tipi

bulunan α_2 reseptörler üzerinde seçici antikorlar kullanılarak yapılan çalışmalarda, antinosiseptif etkinlikten α_{2A} reseptörlerinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (34).

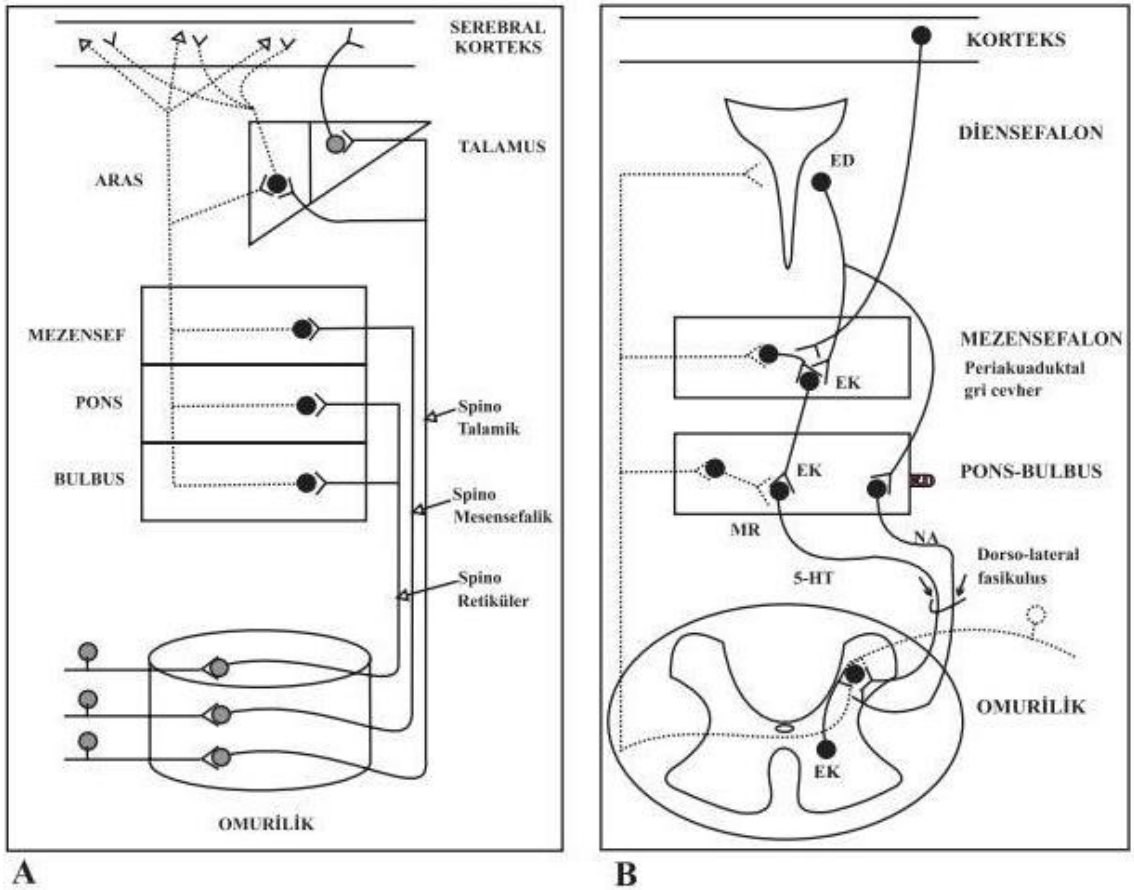
- GABA ve Glisin: Nosiseptif inputun inhibisyonunda rol alırlar. Ayrıca nöropatik ağrının oluşmasına neden olurlar. GABA_A ve GABA_B reseptörleri pre ve postsinaptik bölgelerde bulunmasına rağmen, GABA_A reseptörüne bağlı inhibisyonun genellikle postsinaptik mekanizmanın etkili olduğu düşünülmektedir.

Çıkan Yollar

- Spinotalamik Yol (STT): Omurilikte bulunan en önemli nosiseptif yoldur. I ve V-VII-VIII laminalarda yer alan, küçük yer kaplamalarına rağmen geniş reseptif alana sahip nosiseptörlerin aksonlarından oluşur. Aksonların büyük bir kısmı anterior komisuradan geçer ve kontralateralde anterolateral sistemle yukarı çıkar. Spinotalamik yol, lateral ve medial olarak ikiye ayrılır (35). Uyarılar, talamusun ventral posterolateral çekirdeklerine kadar taşınır. Bu çekirdeklerden ağrı uyarısı üçüncü sıra nöronlara iletilir (36). Buradan çeşitli kortikal ve subkortikal alanlara yansıtılır (projeksiyon). Diğer spinotalamik yol aksonları posterior talamusta sonlanmaktadır. Bu yol; ağrının yer, şiddet ve zaman gibi özellikleri ile birlikte algılanmasını sağlar. Bu yolak, ağrının yeri hakkındaki bilgiyi bilinç düzeyimize ulaştırır. Spinotalamik yol lifleri, ağrı impulsunu en hızlı ileten ve somatik lokalizan değeri en yüksek olan liflerdir (37).
- Spinoretiküler yol (SRT): Medulla spinaliste yer alan Lamina I, V ve VII'den köken alan nöronlar (35), uyarıyı orta hattan karşıya geçirerek anterolateral kadranın lateral kısmına iletir; bulbus ve ponsa bulunan retiküler çekirdeklere kadar taşınır. Korteks ve subkorteksi (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarılara karşı alarm hali yaratmakla görevlidir (37).
- Spinomezensefalik yol (SMT): Lamina I ve V'teki nöronlardan köken alır. Mezensefalik periakvaduktal gri cevhere (PAG) kadar yükselir. PAG'de analjezik etkinlik sağlayan enkefalinerjik nöronlar bulunmaktadır. Bu nöronlar burayı antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği önemli bölgelerden biri

yapar. Ayrıca bu bölge; korteks, limbik sistem ve hipotalamus ile bağlantılıdır. Bu yolak, ağrının affektif ve otonomik yanıtlarının oluşmasında rol oynar (38, 39, 40).

- Dorsal Kolon Yolu: Kalın afferent liflerin kollateral aksonları, arka kökten yukarı çıkarak bu yolağın önemli bir kısmını oluşturur; nucleus cuneatus ve graciliste sonlanır. Visseral damarlardaki nosiseptörlerin uyarılması, somatik dokunma ve pozisyon duygusu talamusa bu yolla taşınmaktadır (36).
- Spinopontoamigdal Sistem: Lamina I ve V'ten başlar, dorsolateral funikulusta yukarıya çıkar. İlk önce ponsdaki parabrakial alana gelir, oradan da amigdaloid komplekse gider. Ağrı hissine karşı gelişen bağırma, kaçma, hareketsiz kalma, midriyazis, kalp-solunum yanıtları gibi davranışsal ve otonomik reaksiyonları içeren ağrı korkusu ve hafızasından sorumlu yolaktır (41).



Şekil 3. Ağrı yolları ile ilgili bölgeler (42). A: Çıkan ağrı yolları, B: İnen ağrı yolları, ARAS: Assenden retiküler aktive edici sistem, ED: Endorfin, EK: Enkefalinergic, NA: Noradrenalin, 5-HT: 5-Hidroksitriptamin

İnen İnhibisyon: Nöronal aksın çeşitli seviyelerinde ağrı mesajının iletimi üzerinde inhibitör etkilerin olduğu bilinmektedir. Bu inen etkiler hipotalamus, periakvaduktal gri madde, locus coeruleus gibi çeşitli supraspinal yapılardan kaynaklanmaktadır. Bu yolakta GABA, 5-HT, noradrenalin gibi çeşitli nörotransmitterler görev yapmaktadır (19). İnici sistemin komponentleri şöyle sıralanmaktadır:

- Mezensefalik periakvaduktal gri cevherde yer alan enkefalinerjik nöronlar: Bunlar, hipotalamus ve serebral korteks ile bağlantılı haldedir. Hipotalamustan köken alan nöronlar muhtemelen endorfin taşımaktadır. Bu nöronlar, bulbusta nucleus raphe magnus ve nucleus reticularis gigantosekülerinde bulunan serotonerjik nöronlarla sinaps yapar. Bu bölge, enkefalinler ve opioid reseptörlerince zengindir; elektrik stimülasyonu ve opioid mikroenjeksiyonu ile uyarılmaktadır.
- Bulbus ve ponsda temel nörotransmitter noradrenalinidir. Dorsolateral funiculus ve dorsal boynuz nosiseptif nöronları üzerine projekte olur. Boynuzda yer alan projeksiyon nöronları üzerinde etkili inhibitördür.
- Antinosiseptif spinal segmental mekanizma üçüncü bir analjezi grubunu oluşturur. Bu nöron grubu SG'de bulunur. Bu mekanizmada spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar önemli rol oynar. Bu nöronlar, presinaptik uçla akso-aksonik sinaps yapar. Birinci ve ikinci nöronlar arasında impuls iletimini bu uçlardan salıverilen P maddesi ve glutamat sağlar.

Lokal enkefalinerjik nöronlar, supraspinal inici yolaklar, C lifleri ve delta liflerinden gelen kollateraller ile aktif hale geçer. Böylece hem presinaptik hem de postsinaptik olarak impuls iletimini baskılayarak projeksiyon nöronunda inhibisyon meydana getirir. Tüm bu monoaminerjik ve enkefalinerjik antinosiseptif etkiler; hücresel düzeyde, lamina I ve II'de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde K⁺ iyonunun membran geçirgenliğini artırması ve hiperpolarizasyon meydana getirilmesi ile ortaya çıkar. Ayrıca GABA, somatostatin ve bombesin gibi periferik veya ara nöronlardan çıkan nöropeptidlerin de inhibitör etkinlik gösterdiği bilinmektedir.

Analjezik İlaçlar: Bilinç kaybı olmaksızın ağrı uyarılarının algılanmasının engellenmesi veya azaltılması *analjezi* olarak tanımlanır. Merkezi sinir sisteminde etki

göstererek bu fizyolojik etkileri oluşturan ilaçlara da *analjezik ilaçlar* denir. Konvansiyonel kullanımları haricinde günümüzde birçok ilaç grubu ağrıya neden olan patolojik olayları iyileştirip analjezik etki oluşturabilir. Örneğin; SSRI'lar ve trankilizanlar gibi merkezi depresan etkili ilaçlar farklı mekanizmalar ile analjezik etki gösterebilmektedir ya da analjezik ilaçların etkisini potansiyelize edebilmektedir. Analjezik ilaçlar nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve narkotik analjezikler olmak üzere iki gruba ayrılır.

4.2. Opioidler

Opioid; afyonumsu anlamına gelen *opium* (afyon) kelimesinden türemiştir. Afyon; *Papaver somniferum* (Papaveraceae familyası) kapsülünün çizilmesiyle elde edilen özütün kurutulmuş halidir ve bu özütte %10 kadar morfin alkaloidi bulunur (43). Morfinin keşfinden sonra kodein, papaverin, tebain alkaloidleri de izole edilmiş ve tıp dünyasının kullanımına sunulmuştur (44). Morfin ve kodein gibi doğal alkaloidlere ve bunların yarı sentetik türevlerine *opiooid* denilir. Bu maddelerin uyuşukluk ve uyku yapma gibi etkileri olduğundan, Yunanca baygınlık anlamına gelen narkotik terimi de bu grup için kullanılmaktadır (44).

Etkileri: Opioidler güçlü analjezik etkiye sahiptir ve bu etkilerini santral sinir sistemi üzerinde yaygın depresan etki yaparak gösterir; bu etkileri periferik etkiye bağımlı değildir. Klasik NSAİİ'lerden farklı olarak antiinflamatuvar veya antipiretik etkileri yoktur (43). Mutad dozlarda keyif verici etkileri olduğu için suistimale açık olan ilaçlardır ve bağımlılık yapma potansiyelleri vardır. Opioidler, vücuttaki etkilerini endojen opioid peptidler denilen doğal maddeleri taklit ederek oluşturur (44).

4.2.1. Endojen Opioid Peptidler

Enkefalinler, endorfinler, dinorfinler olmak üzere üç ana gruba ayrılır. Her ana grup farklı bir öncül proteinden meydana gelir ve kendilerine özgü bir anatomik dağılım gösterir. Çeşitli anabolizma ve katabolizma reaksiyonları sonrasında çok sayıda aktif peptid oluşur. Opioid peptidlerde *opiooid motif* denilen ortak aminoasit dizini bulunur (Tyr-Gly- Gly-Phe-Met veya – Leu). Öncül maddelerden sentezlenen başlıca maddeler şunlardır: Ağrı eşliğini azaltan nosiseptin (orfanin); davranış ve ağrı modülasyon özelliği olan nosiseptin (44). Bu öncül peptidlerin işlenmesi fizyolojik ihtiyaçlara göre

değişkenlik gösterir ve farklı durumlarda aynı hücreden farklı peptid karışımlarının salıverilmesine neden olur (45).

Endojen peptidler hakkında birçok araştırma yapılmasına rağmen henüz fizyolojik rolleri tam olarak anlayamamıştır. Bu da aynı nöron içinde endojen peptidlerden başka fizyolojik olayları modüle eden farklı nörotransmitterler olmasından kaynaklanmaktadır.

Bütün narkotik analjezikler benzer etki mekanizmasına sahiptir ve opioid reseptörlerini uyararak etkilerini oluşturur. Sınıflar arasındaki farklılıklar etki güçleri, reseptör afiniteleri gibi parametrelere bağlıdır.

4.2.2. Opioid reseptörleri

Narkotik analjezik ilaçlar, merkezi sinir sisteminde nöromediyatör olarak görev yapan endojen opioidlerin etkilediği opioid reseptörlerini aktive ederek analjezik etkilerini oluşturur ve onların farmakolojik etkilerini taklit eder.

Günümüzde bu reseptörlerin birkaç alt tipi bilinmektedir ve bunların başlıca tipleri; MOP (μ = mü, morfin için), KOP (κ = kappa, ketosiklazosin için), DOP (δ = delta), NOP-R (başlangıçta LC132, ORL-1, nosiseptin/orfanin FQ reseptör diye adlandırıldı), sigma (σ), epsilon (ϵ) ve öksürük kesici reseptörlerdir. Bilinen opioid reseptörleri, G proteini ile kenetli yedi transmembranal segmentli reseptörlerdir (43).

Her majör opioid reseptörü beyinde, omurilikte ve periferde benzersiz bir anatomik dağılım göstermektedir (46, 47). Bu yerleşimin muhtemel davranışsal ve farmakolojik fonksiyonlardan sorumlu olabileceği düşünülmüş ve araştırmalar bu bağlamda yürütülmeye başlanmıştır.

Klinikte kullanılan opioidlerin çoğu göreceli olarak reseptörüne özgüdür ancak; bu ilaçların standart dozlarda göreceli seçici etkilerinin yeterince yüksek dozda verildiklerinde ek reseptör alt gruplarıyla etkileşerek farmakolojik profilde değişikliklere yol açabileceği unutulmamalıdır. Bu, toleransı yenmek için doz artırılması yoluna gidilmesi durumunda özellikle geçerlidir.

μ (OP₂) Reseptörleri: β -endorfin ve morfin yüksek bir afiniteyle bu reseptörlere bağlanmaktadır. Seçici agonistleri morfin, metadon, fentanil, sufentanil, DAMGO ve kurbağa derisinden elde edilen dermorfin iken; seçici antagonisti CTOP'dir (43).

Endojen ligandları β -endorfin ve enkefalinlerdir. μ_1 ve μ_2 olmak üzere iki alt tipi bilinmektedir. μ_1 reseptörleri supraspinal analjezi mekanizmasında rol alan bölgelerde bulunur ve buralara yapılan morfin enjeksiyonu ağrı hissini giderir. Ayrıca neokorteks ve limbik sistemde, beyindeki kolinerjik sinir uçlarında ve dopaminerjik nöronlar üzerinde de bulunurlar (43). μ_2 reseptörleri analjezide rol oynamaz; öfori, bağımlılık, solunum depresyonu, bağırsaktaki peristaltik hareketler gibi bir takım fizyolojik olaylar bu reseptörler aracılığıyla gerçekleşir. Bu reseptörler, beyindeki dopaminerjik sinir uçlarında bulunmaktadır.

κ (OP₂) Reseptörleri: Serebral korteks nöronlarında, ağrı duyusunu taşıyan akson uçlarında, limbik sistemde ve talamus gibi yapılarda buldukları gösterilmiştir. Kappa reseptörlerini içeren beyin korteksindeki nöronlar, talamustan beyin korteksine duyusal uyarı akımını baskı altında tutarak bilinçlilik derecesini etkiler. Kappa reseptörlerinin uyarılmasıyla spinal analjezi, miyozis, sedasyon geliştiği düşünülmektedir. Bu reseptörlerin seçici agonistleri dinorfin A ve β -neo-endorfin ve spiradolin gibi sentetik maddelerdir. Seçici antagonist ise nor-binaltorfimin maddesidir. κ_1 , κ_2 , κ_3 olmak üzere en az üç alt tipi bilinmektedir (43). Genellikle bu reseptörler üzerinden oluşan etkiler, mü veya delta reseptörleri üzerinden oluşan etkilere zıt yöndedir.

δ (OP₁) Reseptörleri: Enkefalinlere seçici olan reseptörlerdir. Duygudurum olayları ve kognitif fonksiyonların oluşmasında rol oynayan limbik sistem bu nöronlarca zengindir. Seçici agonistleri DPDPE, DSLET ve metkefamiddir. Seçici antagonist naltrekindür. Kappa reseptörleri ile birlikte spinal düzeydeki analjezik etkinlikte rol oynar. δ_1 ve δ_2 olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır.

Nosiseptin/Orfanin FQ Reseptörleri: Yukarıdaki üç tip reseptöre homolojik olarak benzerlik gösterir. Ancak bu reseptörler diğer opioid reseptörlere afinite gösteren maddelere ya az afinite gösterir ya da hiç göstermez. Naltrekson bu reseptörlerin antagonistidir.

σ Reseptörleri: N-allinormetazosin ve diğer benzomorfan türevi opioidlerin psikomimetik etkilerine aracılık eden opioid reseptörlerdir. Bu reseptörlerin uyarılması ile huzursuzluk, sanrı ve vazomotor uyarıya neden olur. Önceleri bu reseptörler nalokson ile bloke edilmediği için opioid reseptör sayılmamışlardır.

ε Reseptörleri: β-endorfine seçici reseptörlerdir. Farmakolojisi henüz çok iyi bilinmemektedir.

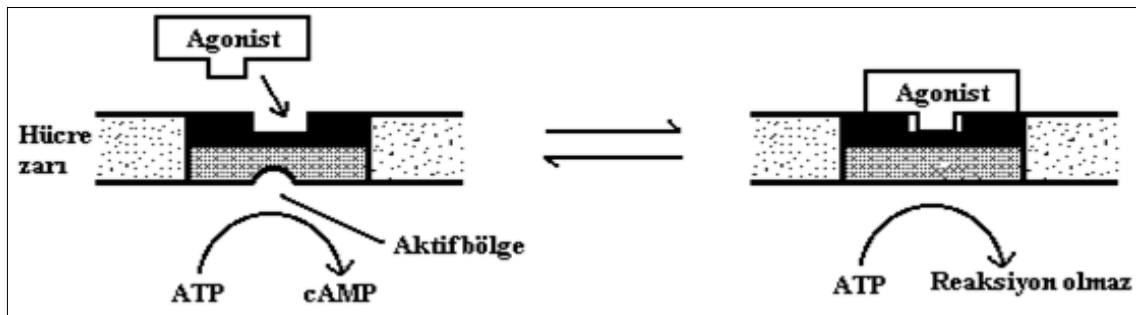
4.2.3. Narkotik Analjeziklerin Etki Mekanizmaları

Narkotik analjezikler, opioid reseptörler üzerinde farklı etkiler oluşturabilmektedir. Bu nedenle bu grup ilaçlara agonist-antagonist opioidler adı verilir.

Opioid analjezikler, sinapslarda endojen peptidlerin etkilerini aynı reseptörleri etkilemek suretiyle taklit ederler. Ancak narkotik analjezikler sinir uçlarından endojen peptid salıverilmesini sağlayarak kendilerine özgü etkilerini dolaylı olarak oluşturdukları da bildirilmiştir. Narkotik analjeziklerin etkilerini ortaya çıkarmalarında üç mekanizma etkilidir (43).

4.2.3.1. Adenil Siklaz Sisteminin İnhibisyonu

Mü ve δ reseptörü içeren sinirler, kaynakları farklı olan ağrıları algılayamaz. Bu durumda iyon kanalı söz konusu değildir. Mesaj, hücre membranı boyunca ikinci bir membran proteinine gelir ve bu protein cAMP'nin oluşmasında enzim olarak rol almaktadır. Sinir ağı mesajı aldığı zaman aktif bölge açılır, cAMP ikincil mesajcı olarak görev yapar ve ağrı impulsu cAMP üzerinden iletilir. Substrat molekül δ reseptörüne bağlandığında, reseptör aktive olarak konformasyonu değişir ve bunun sonucunda cAMP oluşturarak aktif bölgeyi kapatacak adenil siklaz enziminin yapısında bir değişiklik meydana gelir. Sonuç olarak ağrı iletimi yapılamaz (43).

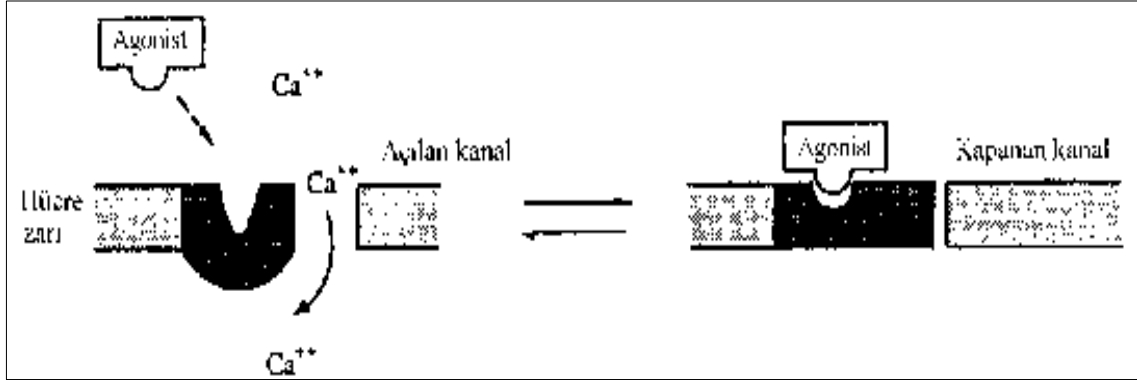


Şekil 4. δ-reseptörüne agonist bağlanması ile cAMP sentezinin önlenmesi (43)

4.2.3.2. Kalsiyum (Ca²⁺) Dengesinin Değiştirilmesi

Kappa reseptörleri direkt olarak kalsiyum kanallarıyla ilgilidir. Agonist, κ-reseptörlerine bağlandığında reseptör konformasyonu değişir ve kalsiyum kanalları

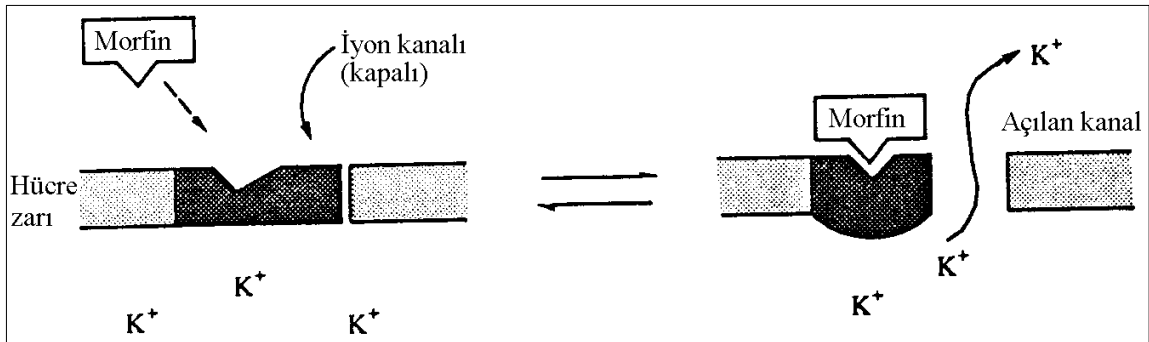
kapanır. Nörondaki nörotransmitterlerin sentezi için kalsiyum iyonlarına ihtiyaç duyulur, sinir iletimi kesilir ve ağrı mesajları geçemez (43).



Şekil 5. κ -reseptörü ve kalsiyum kanalları üzerine etkisi (43)

4.2.3.3. Mü Reseptörleri Stimülasyonundan Sonra Artmış Potasyum Geçirgenliği

Morfin, μ -reseptörlerine bağlanır ve reseptörün şeklinde değişikliğe yol açar. Konformasyon değişikliğiyle hücre membranındaki iyon kanalları açılır ve K⁺ iyonu hücre dışına çıkar. Membran polarize hale gelir ve nöronun eksitabilitesi azalır. Potasyum iyonu geçirgenliğindeki artış, Ca²⁺ iyonunun hücre içine akışını, dolayısıyla nörotransmitter salıverilmesini azaltır ve sinirsel iletimi dolayısıyla ağrı iletimini engeller (43).

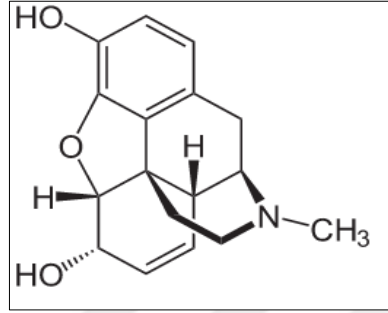


Şekil 6. μ -reseptörüne agonist bağlanmanın potasyum iyon kanalları üzerine etkisi (43)

4.2.4. Morfin

1650'de Boyle, İstanbul'dan getirdiği ham afyonu alkollü potasyum hidroksit (KOH) ile muamele ederek kristal yapılı bir karışım elde etmiş; fakat bunun yapısını aydınlatamamıştır. 1817 yılında Sertürner isimli eczacı maddeye morfin adını vermiştir. Morfin, sentezi zor olan bir madde olduğundan günümüzde bile haşhaş bitkisinden

ekstrakte edilir. Opium, haşhaş (*Papaver somniferum*) bitkisinin olgunlaşmamış meyve kapsüllerinin çizilmesi sonucu sızan sütlü sıvının katılaşması ile oluşan doğal bir maddedir. Opium içinde pek çok alkaloid bulunur; ancak bunların yalnızca birkaçı klinikte kullanımdadır (morfin, kodein, papaverin).



Şekil 7. Morfin molekülü

Morfin, opium içinde en yüksek oranda (%3-23) bulunan temel alkaloiddir. Pentasiklik bir yapıdadır. Morfin, 5 asimetrik merkeze sahip olmasına rağmen 16 aktif izomere sahiptir. Morfinin analjezik aktivite göstermesi için yapısındaki fenolik hidroksil grubunun serbest olması, diğer alkolik hidroksil grubunun substitue olması, amin grubunun tersiyer amin olması gerekmektedir. Aksi takdirde polarite artar ve morfinin beyne geçişi zorlaşır. Morfin, hidroklorür veya sülfat tuzu halinde kullanılır.

4.2.4.1. Morfinin Farmakokinetiği

Morfin genellikle 10-15 mg dozunda intramusküler (i.m.) veya cilt altı (s.k.) yoldan kullanılır. Doku içerisinde çabuk ve tama yakın absorpsiyon gerçekleşir. Bu yollardan uygulandıktan ortalama 20 dakika sonra analjezik etki başlar, 45-90 dakikada maksimuma erişir ve 4-6 saat boyunca analjezik etki devam eder. İntravenöz uygulandıktan sonra analjezik etki 1-2 dakika içerisinde başlar, 10-20 dakikada maksimuma erişir ve kısa sürer; büyük bir oranı ise 24 saat içerisinde elimine edilir. Oral yoldan verildiğinde mide ve bağırsaklarda tam olarak absorbe edilir; fakat morfinin önemli bir kısmı ilk geçiş etkisine uğrar dolayısıyla sistemik biyoyararlanımı, plazma konsantrasyonu ve etkisi düşük olur. Ayrıca oral biyoyararlanımı bireyler arası fazla değişkenlik gösterir. Oral yoldan morfin uygulanmasına devam edilirse bir süre sonra ilk geçiş etkisi azalmaya başlar ve sistemik biyoyararlanım artar (43).

Morfin plazma proteinlerine %25-35 oranında bağlanır. Morfinin büyük bir kısmı karaciğerde inaktif bir metabolit olan morfin-3-glukronata dönüştürülür. Az bir kısmı ise gravimetrik gücü morfinden daha fazla olan morfin-6-glukronat metabolitine dönüşür. Bu metabolit kan beyin engelini aşabilecek yapıdadır. Metabolitlerinin büyük oranda böbreklerden, az bir kısmı ise karaciğerden safra içine itrah edilirler. Safra yoluyla incebağırsağa geçen morfin buradan enterohepatik siklusa girer. Verilen dozun % 10'luk bir kısmı feçesle atılır. Morfinin eliminasyon yarılanma ömrü 1.8-5 saat kadardır (43).

Kafa travması, safra koliği, solunum sıkıntısı çeken hastalar, prostat hipertrofisi olanlar, konvülsif hastalar, hipovolemisi olanlar ve MAO inhibitörü ilaç kullanan kişilerde morfin kontrendikedir.

4.2.4.2. Morfin Toleransı

Tekrarlayan kullanım sonrası opioidlerin analjezik etkisinin azalması ve aynı fizyolojik cevabı alabilmek için doz artırılmasına ihtiyaç duyulması durumu *tolerans* olarak tanımlanır. Uzun süreli kullanımda her hastada görülen fizyolojik bir olaydır ve biyotransformasyonun artmasına bağlı bir tolerans değildir. Tolerans gelişmiş kişilerde reseptör duyarlılığı azalmıştır; yani farmakodinamik tolerans gelişmiştir. Morfinin miyotik ve konstipan etkilerine tolerans gelişmez. Tolerans, başlangıçtaki analjezik ve keyif verici etkilerin oluşması için dozun arttırılmasına neden olur. Morfine tolerans geliştirmiş kişiler, diğer narkotik analjeziklere (eroïn, metadon...) karşı da aynı toleransı gösterirler (çapraz tolerans). Toleransla birlikte mutad dozda günde 3-4 kez morfin uygulanan kimselerde 1-2 hafta gibi kısa sürede *bağımlılık* gelişebilir. İlacın aniden kesilmesi *yoksunluk (çekilme) sendromuna* neden olur. Bunu engellemek için klinikte ilaç dozu hergün % 10- 20 oranında azaltılarak kesilir.

İn vivo çalışmalar nörotransmitterlerin opioid yolaktaki tolerans gelişimi üzerindeki rollerini göstermiştir. Morfin toleransında opioid reseptör konformasyonunun değişmesine ek olarak glutamat sinyal iletimi de artar (48). 1991'de yapılan bir çalışmada NMDA reseptör antagonistlerinin, glutamatın etkilerini önleyerek morfin toleransını engelledikleri gösterilmiştir (49). Morfinin ilk kez uygulandığı hayvanlarda NMDA antagonistlerinin morfinin etkisini artırmadığını, bu antagonistlerin opioid etkinliği güçlendirmedini göstermiştir. Bu bağlamda Kolesnikov ve

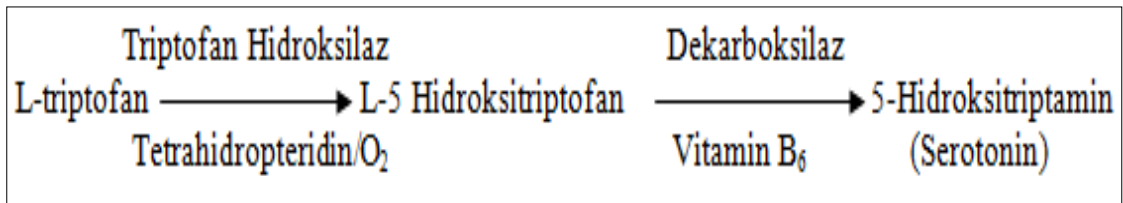
arkadaşlarının 1993'te yaptığı bir çalışmada, NMDA aktivasyonu ile indüklenen NO sentezinin engellenmesi yani NOS enziminin antagonistleri morfine tolerans gelişimi önler. 2000 yılında Bohn ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise beta arrestin-2 denilen düzenleyici proteinleri çıkarılan farelerde kronik morfin kullanımından sonra μ -reseptör desensitizasyonunun oluşmadığı ve antinöseptif tolerans gelişmediği gözlenmiştir (50).

4.3. Ağrıda Rol Oynayan Maddeler

4.3.1. Serotonin

İlk olarak Page ve arkadaşları tarafından pıhtılaşmış kandaki trombositlerden salıverilmiş olarak bulunan bu vazokonstriktör madde izole edilerek kimyasal olarak tanımlandı ve maddeye *serotonin* (5-Hidroksitriptamin, 5-HT) adı verildi (44). 5-HT, doğada (bitkiler, omugalı ve omurgasız hayvanlar dahil) yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Mide-bağırsak kanalındaki enterokromaffin hücrelerde, santral sinir sisteminde, trombositlerde yaygın olarak bulunur. 5-HT, kan beyin engelini geçemediği; reflekslere neden olabileceği; kendi reseptörleri haricindeki reseptörleri de etkileyebileceği ve endojen vazokonstriktör maddelerin etkisini artırabileceği için ilaç olarak kullanılmaz.

Günümüzde 5-HT'nin kardiyovasküler sistemde, gastrointestinal sistemde ve santral sinir sisteminde etkin rol aldığı bilinmektedir. Depresyon, emezis, şizofreni, migren, yeme bozuklukları, hipertansiyon, anksiyete, karsinoid sendrom olguları gibi birçok hastalığın etiyolojisinde yer alır. Beyindeki sinir uçlarında bulunan serotonin iki yolakla sentezlenmektedir. İlk yolak, L-triptofanın triptofan hidroksilaz tarafından hidroksillenmesi; ikinci yolak ise ilk yolak sonucu oluşan 5-hidroksitriptofanın aromatik L-amino asit dekarboksilaz tarafından dekarboksillenmesidir (43).



Şekil 8. Serotonin sentezi

Sentezlenmiş 5-HT, veziküllerde depolanır. Bu depolanmış ürünler serotonerjik nöronlardan ekzositoz yoluyla salıverilir (44). Serotonerjik sinapsa salıverilen 5-HT'nin etkisi nörona geri alınmasıyla sonlandırılır. Sinir ucu membranında bu olaya özgü bir 5-HT pompası bulunmaktadır. Sinir ucunda yer alan otoresptörler 5-HT salıverilmesini düzenler (43).

Sitoplazmaya sızan 5-HT'nin başlıca metabolizma yolu MAO enzimi ile oksidatif deaminasyondur. Ara ürün olarak asetaldehit oluşur ve bu ara ürün de aldehit dehidrogenaz enzimi ile 5-hidroksiindolasetikaside (5-HİAA) dönüştürülür. Vücuttaki 5-HT miktarı arttığında yıkım maddesi olan 5-HİAA vücut sıvılarında ve idrarda artar (43). Bu maddenin 24 saatlik idrar ölçümleri karsinoid tümörler gibi 5-HT miktarının arttığı durumlarda tanısal amaçla kullanılabilir; 5-HİAA miktarındaki artış beyindeki 5-HT metabolizması hakkında bilgi verir (44).

Serotonin Geri Alımının Basamakları (51):

1. 5-HT taşınması, Na^+ ve Cl^- iyonlarının varlığında taşıyıcı sistemlerle gerçekleşir. Taşıyıcıya önce Na^+ sonra da 5-HT bağlanır.
2. Cl^- iyonu taşıyıcıya bağlanmadan taşınır. 5-HT ve iyonlar ayrıldıktan sonra taşıyıcı membrana geri döner.
3. Geri alımda son basamak olarak taşıyıcıya K^+ bağlanır ve dışarıya taşınır.

5-HT taşıyıcısı moleküler bir komplekstir ve enerji üreten Na/K ATPase enzimini içerir. Bu enzimin yanı sıra Na^+ ve SSRI bağlanma bölgesi içerir. SSRI ilaçlar taşıyıcı üzerinde kendilerine ait olan bölgeye bağlanarak taşıyıcının etkinliğini azaltırlar; böylece geri alım azalmış olur (52).

4.3.1.1. Serotonin Reseptörleri

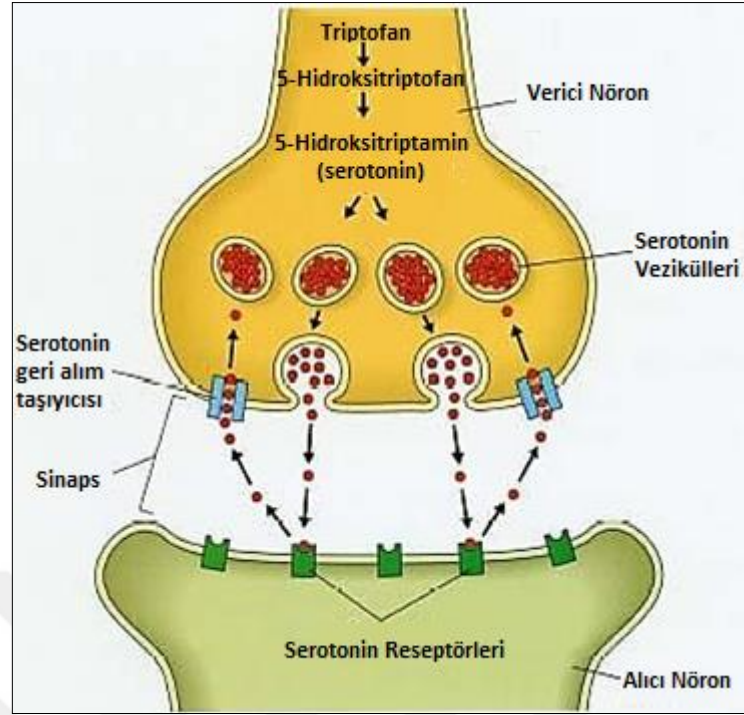
Serotonerjik nöral iletim 5-HT reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu reseptör sistemleri diğer nörotransmitter sistemleriyle etkileşim halindedir. Bu reseptörler, buldukları bölgeye göre farklılaşır (53). Günümüzde santral sinir sisteminde ve periferde 14 alt tipi tanımlanmış; ancak 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇ olmak üzere yedi alt tip halinde sınıflandırılmıştır (43). Reseptörler, farklı transmembranal sinyal mekanizmalarına kenetlidirler.

4.3.1.2. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

1950'lerden beri kullanılan trisiklik antidepresanların ortak yan etkileri olan epileptojenik etkinlik, antikolinerjik etkiler gösterme, yüksek dozda belirgin bir şekilde ortaya çıkan kardiyotoksikite ve hipotansiyon gibi istenmeyen etkilerin az görüldüğü ya da hiç görülmediği ilaç gruplarını keşfetmek amacıyla yapılan sistemli çalışmalar sonucunda bulunmuş, trisiklik olmayan yeni nesil antidepresanlardır. Trisiklik antidepresanlar gibi antidepresan etki 2-3 haftadan önce başlamaz. Buna rağmen SSRI grubu ilaçlar daha güvenlidir (43).

SSRI ilaçlar, mutad dozlarda beyinde diğer nörotransmitter sistemlere dokunmadan 5-HT geri alımını güçlü bir şekilde bloke ederek farmakolojik etkilerini gösterir. 5-HT'nin aktif hale getirilmesinde başlıca mekanizma onun geri alımı olduğundan, geri alımı sağlayan taşıyıcının inhibe edilmesi sinaptaki 5-HT konsantrasyonunu yükseltmektedir. SSRI ilaçlar bu mekanizma ile santral sinir sisteminde 5-HT miktarında artışa neden olur.

Presinaptik otoresptörlerde etki gösteren 5-HT miktarındaki artış, akut dönemde 5-HT nörotransmisyonunda azalmaya neden olur. Tedaviye başlandıktan yaklaşık 14 gün sonra presinaptik 5-HT reseptörleri duyarsızlaşmaya başlar; sinir uçlarından salıverilen 5-HT miktarı artar ve serotonerjik nörotransmisyonda artışa neden olur (54). Serotonerjik sistemdeki bu uyarılma klinik olarak depresif belirtilerde azalmaya yol açar. SSRI ilaçlar depresyon tedavisi haricinde, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk, post-travmatik stres bozukluğu, anksiyete bozukluğu, sosyal fobi bozukluğu, bulimia nervosa gibi psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

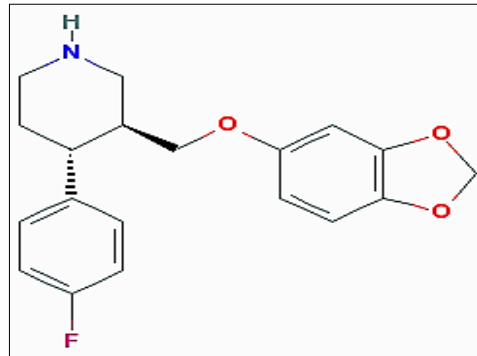


Şekil 9. Serotonin sentezi, depolanması, salıverilmesi ve geri alımı (55)

Günümüzde SSRI olarak fluoksetin, sertraline, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram ve essitalopram kullanılmaktadır. Grubun en güçlüsü paroksetin, en az seçici olanı fluoksetin; 5-HT'ye en spesifik olanı sertralinedir. SSRI ilaçların seksüel disfonksiyon, kiloda değişiklikler, kognitif bozukluklar, anksiyete, uykusuzluk, ajitasyon gibi yan etkileri bulunmaktadır.

4.3.1.3. Paroksetin

Kimyasal ismi: (3S-trans)-(-)-4-(fluorofenil)-3-[[3,4-(metilendioksi)fenoksi]metil] piperidin.



Şekil 10. Paroksetinin kimyasal yapısı

Paroksetin, SSRI grubunda yer alan antidepresan ve anksiyolitik özellik gösteren bir ilaçtır. Sinapik aralıktan 5-HT geri alımını güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Majör depresyon, post-travmatik stres bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk gibi birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca uzun süreli kullanımda rekürrent depresyonda etkili olduğu bilinmektedir (56).

Paroksetinin Serotonerjik Sistem Üzerine Etkileri: Serotonin geri alımını en güçlü şekilde inhibe eden ilaçtır. Norepinefrin üzerindeki etkisi doza bağımlı bir şekilde artmaktadır. 5-HT geri alım inhibisyonu zaman içinde presinaptik nöronlarda duyarsızlaşmaya ve 5-HT salıverilmesinde disinhibisyona neden olmaktadır (57).

Antidepresanların çoğu uzun süreli kullanımda β reseptörlerde duyarsızlaşmaya neden olurken, paroksetin kullanımı sonrasında böyle bir durum meydana gelmez. Bu özellik paroksetini diğer antidepresan ilaçlardan ayırır. Paroksetin 1B/1D terminal otoreseptörlerinde duyarsızlaşmaya neden olur; postsinaptik 1A reseptörlerini ise indirekt olarak aktive eder. Somatodendritik 1A reseptörlerinde duyarsızlaşmaya neden olmasından dolayı 5-HT salıverilmesinde disinhibisyona yol açar. Böylece aktivasyon normale döner. İlacın etkisinin geç ortaya çıkmasının majör sebebi; meydana gelen bu reseptör değişiklikleridir (57).

Paroksetinin Farmakokinetiği:

- Emilim: Ağızdan alımı takiben iyi emilir. Yemeklerle birlikte alınabilir. Yarılanma ömrü ortalama 24 saat kadardır. Plazmada kararlı konsantrasyona ulaşması için geçen süre yaklaşık 1-2 haftadır. Biyoyararlanımı %64'ten fazladır. Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşması için geçen süre ortalama 5 saattir.
- Dağılım: Paroksetin santral sinir sistemi de dahil olmak üzere tüm vücuda dağılır. %95 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Büyük oranda plazma proteinlerine bağlanan başka ilaçlarla birlikte kullanılması gereken durumlarda dikkatli olunmalıdır.
- Metabolizma: Büyük oranda CYP2D6 (sitokrom p450IID6) tarafından metabolize edildiğinden bu enzimi yavaş çalışan kişiler tarafından dikkatli kullanılması gerekmektedir. Enzim polimorfizmine bağlı olarak paroksetinin

yarılanma ömrü 7-65 saat arasında değişim gösterdiğinden günde tek doz kullanılmalıdır. Paroksetin büyük oranda ilk geçiş etkisine uğrar.

- Eliminasyon: %36 gibi bir oranda feçesle; kalan kısmı da idrarla atılmaktadır. % 5'ten az bir kısmı ise değişmeden idrar ve feçes yoluyla atılır.

Yan Etkileri: Mide bulantısı, uyku bozukluğu, terleme, titreme, ağız kuruluğu, cinsel fonksiyon bozukluğu, baş dönmesi, kabızlık, ishal, iştah kaybı, serotonerjik sendrom, halüsinasyon, hipomani, huzursuzluk, hepatik enzimlerde yükselme, konvülsiyon, ürtiker, fotosensivite, anormal kanamalar, kesilme sendromu görülebilir.

Etkileşimleri: MAO İnhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, lityum, triptofan, diğer SSRI ilaçlar, oral antikoagülanlar, fenitoin, prosiklidin ile etkileşebilir.

Dozlam: Kronik böbrek yetmezliği olanlarda ve yaşlılarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Günde tek doz, 20-50 mg olarak kullanılmaktadır. Doz kademeli olarak artırılmalıdır.

4.3.2. Noradrenalin (Norepinefrin)

Adrenerjik sinir uçlarında, L-tirozinden başlayarak sentezlenir (58). Sentezde hız kısıtlayıcı enzim tirozin hidroksilazdır ve sentez, negatif feed back kontrol mekanizmasıyla kontrol edilir.



Şekil 11. Noradrenalin sentezi

Sentez sonucu oluşan noradrenalin, bu enzimin inhibisyonuna ve sentezin yavaşlamasına neden olur. Kromaffin hücrelerde ve adrenerjik sinir uçlarında, sitoplazmada oluşan dopaminin bir kısmı aktif transport suretiyle (amin pompası yardımıyla) sitoplazmadan noradrenalin veziküllerine alınır ve burada kofaktörü askorbik asit olan dopamin β -hidroksilaz enzimi aracılığıyla noradrenaline

dönüştürülür; son olarak burada depolanır. Depolanmış noradrenalin sinirsel uyarılma sonucunda parsiyel ekzositozla salıverilir (43).

Noradrenalin başlıca iki enzim tarafından yıkılmaktadır. Bunlar; monoamin oksidaz (MAO) ve katekol-O-metil transferaz (KOMT) enzimleridir. MAO enzimi, adrenerjik sinir ucundaki yıkımdan; KOMT ise efektör hücrelerdeki ve adrenal medulladan salgılanan veya ilaç olarak dışardan alınan katekolaminlerin yıkımından sorumlu enzimlerdir (43). Noradrenalin ve adrenalinden oluşan metabolitler böbreklerden idrarla atılır. Noradrenalin, feniletanolamin N-metil transferaz enzimi ile adrenaline dönüşür.

Santral sinir sisteminde, noradrenalin nöron düzeyinde inhibitör özellik gösteren bir nöromediatördür. Periferik noradrenerjik aktivasyon sonucunda anksiyete ve tremor görülürken; santralde meydana gelen hiperaktivasyon sonucunda dikkat kesilme, korku ve alarm durumu görülür. Amfetamin ve kokain gibi beyinde dopamin ve noradrenalin miktarını artıran ilaçlar REM uyku süresini kısaltır. Santral sinir sisteminde noradrenalin miktarının azalması majör depresyona neden olabilir (59).

4.3.2.1. Adrenerjik Reseptörler (Adrenoreseptörler)

Adrenoreseptörler, yedi transmembranal segmentli, G proteini ile bağlı, hücre dışı amino terminalleri ve hücre içi karboksi terminalleri olan reseptör süperfamilyasına aittir (60, 43). Klasik sınıflandırmaya göre memeli dokusunda iki alt tipleri vardır. Bunlar; α -adrenerjik ve β -adrenerjik reseptörler şeklinde adlandırılır. Sınıflandırmadaki temel prensip; onları aktive eden agonistlerin güçlerine göre belli reseptörleri ayrı bir sınıf olarak gruplamaktır. İkinci faktör ise seçici antagonistlerin varlığıdır (61). Agonistlerin potenslerine göre sıralanması ve antagonistlerin seçiciliği incelendiğinde, bu reseptörlerin α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 ve β_4 şeklinde sınıflandırılmalarının mümkün olduğu görülmüştür (61). Son yıllarda gen klonlama yaklaşımı ile α_1 ve α_2 'nin üçer alt tipinin daha olduğu gösterilmiştir (43). Li ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada adrenerjik reseptörlerin ağrı modülasyonunda etkili olduğunu göstermişlerdir (62). Yapılan çalışmalarda bazı adrenerjik reseptör agonistlerinin antinosiseptif etkisinin olduğu gözlenmiştir (33).

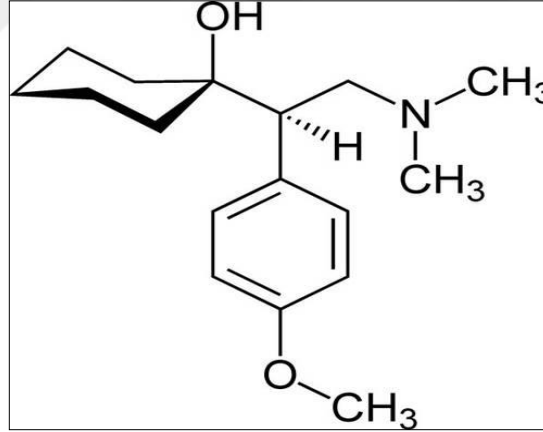
4.3.2.2. Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)

Bu grup ilaçlar ikili serotonerjik ve noradrenerjik geri alım inhibitörleri olarak da adlandırılır. Nöronda, 5-HT ve noradrenalin geri alım pompalarını aynı anda inhibe ederler. Bu nörotransmitterlerin postsinaptik etkilerini güçlendirerek farmakolojik etkilerini gösterirler. Etki mekanizması trisiklik antidepresanlarla benzerlik gösterir; ancak bu gruptan farklı olarak dopaminerjik, alfa adrenerjik ve muskarinik reseptörlere bağlanmazlar (63). Bu nedenle daha az yan etki oluşmasına neden olurlar.

SNRI ilaçlardan olan venlafaksin ve duloksetin, SSRI ilaçlara oranla nöropatik ağrı tedavisinde daha potent etkiye sahiptir (64). Antidepresanların antinosiseptif etkilerinin sinaptik aralıkta 5-HT ve noradrenalin düzeylerini artırmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu özellik, iki nörotransmitterin presinaptik membrandan geri alınımının inhibisyonu ile gerçekleşir (65).

4.3.2.3. Venlafaksin

Kimyasal ismi: (RS)-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoksifenil)-etil]sikloheksanol.



Şekil 12. Venlafaksin molekülü

SNRI grubuna ait bir antidepresandır. Majör depresyon olgularında plaseboya göre üstün bulunmuş; antidepresan etkinliğinin trisiklik antidepresanlarla eşdeğer olduğu; bu grup ilaçlara göre daha iyi tolere edildiği ve yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca trisiklik antidepresanlara oranla daha hızlı etki ettiği bildirilmiştir (66, 67). Depresyonla birlikte görülen anksiyete olgularında da etkili oldukları bilinmektedir (68). Aktif metaboliti olan o-desmetil venlafaksin (ODV) noradrenalin ve 5-HT geri alınımını inhibe eder. Yüksek dozlarda dopamin geri alınımını da inhibe eder

(69). Muskarinik kolinerjik, H1-histaminerjik, α_1 ve α_2 adrenerjik, 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A}-serotonerjik, D2-dopaminerjik ve benzodiazepin reseptörleri ile etkileşmeye girmez (70).

Farmakokinetik: Yemeklerle alınması biyoyararlanımını etkilemez. Absorbsiyonu takiben büyük oranda karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrar ve burada aktif metaboliti olan ODV'ye dönüşür. Venlafaksin sitokrom p450 enzimlerini inhibe etmez ve plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır; bu nedenle komorbid hastalarda tercih edilmektedir. Yaşlılar için güvenli bir antidepresandır (71, 72). Eliminasyon yarı ömrü 3-7 saat iken, aktif metaboliti olan ODV'nin yarılanma ömrü 8-13 saattir (73). Değişmemiş venlafaksin büyük bir miktarı böbreklerden, az bir kısmı ise feçes yoluyla itrah edilir (70). Karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda venlafaksin ve ODV'nin klerensi %50 oranında azalabilir; bu nedenle bu tip hastalarda doz ayarlamasına gidilmelidir (70).

Dozlam: Klinikte akut verildiğinde etkili olan ve rahat tolere edilebilen doz aralığı 75-150 mg/gündür; 375 mg/gün üzerinde kullanılmamalıdır (70).

Yan etkileri: En sık görülen yan etkileri asteni, terleme, bulantı, konstipasyon, anoreksi, somnolans, sinirlilik, ağız kuruluğu, tremor, anksiyete, bulanık görmedir. Doza bağımlı olarak bulantı, cinsel işlev bozuklukları ve diyastolik hipertansiyon görülebilir. Sersemlik ve bulantı hissine tolerans gelişir (69).

Etkileşimleri: Monoamin oksidaz inhibitörleri ile kullanımı kontrendikedir. Venlafaksin bilinen etki mekanizmasına ve 5-HT sendromu potansiyeline dayanarak serotonerjik sistemleri etkileyecek ilaçlarla (triptan, SSRI, lityum) birlikte alınmasında dikkatli olunmalıdır.

4.4. Antidepresan İlaçların Ağrı Olgularında Kullanılması

Ağrı, sıklıkla tıbbi rahatsızlıklarla ve depresyonla birlikte gelişen bir olgudur. Ağrı ve depresyon arasındaki nörobiyolojik ilişki tam olarak bilinmemekle beraber; anatomik olarak kronik ağrının dağılımı, affektif ve motivasyonel ağrıya göre daha fazla aydınlatılmıştır. Analjezik etkilerin araştırıldığı olgular, depresyondan bağımsız olarak incelendiği için analjezik etki, antidepresan etkiden bağımsız olarak değerlendirilmektedir (74).

Antidepresan ilaçların antinosiseptif etki mekanizmaları hala tam olarak açıklanamamıştır. Bu etkilerine noradrenerjik, serotonerjik, opioidderjik, kolinerjik ve adenzinerjik gibi çeşitli sistemlerin aracılık edebileceği önceki çalışmalarda gösterilmiştir.

SSRI ilaçlardan olan sertralinin 5-HT geri alımını inhibe ettiği ve 5-HT'nin ise spinal kordaki sinir uçlarından adenzin (inhibitör nörotransmitter) salıverilmesini arttırdığı bilinmektedir (75). Bu bilgiye ek olarak; trisiklik antidepresanların da adenzin geri alımını inhibe ettiği bilinmektedir (76). Ayrıca desipramin, amoksapin, imipramin, amitriptilin, trazodon ve klomipramin opioid reseptörlerine de bağlanmaktadır (74). Birçok çalışma trisiklik antidepresanların morfinin etkisini potansiyelize ettiğini ve antinosiseptif etkinin opioid antagonisti olan naloksan ve naltrekson ile antagonize edildiğini göstermiştir (77). Ayrıca trisiklik antidepresanlar morfinle farmakokinetik etkileşmeye girer; böylece morfinin yarılanma ömrü ve oral alımlarda biyoyararlanımı artar (77). Amitriptilin ve imipramin tarafından oluşturulan antinosisepsiyonda α_2 -adrenoseptörlerin rolü araştırılmış, araştırma sonucunda antinosisepsiyonun rezerpin ve yohimbin ile ortadan kaldırıldığı; ancak nalokson, prazosin ve atropin ile önlenemediği gösterilmiştir (78). Mico ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, seçici β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörlerin trisiklik antidepresanlar tarafından oluşturulan antinosisepsiyondaki etkileri araştırılmış ve oluşan antinosisepsiyon sadece seçici β_1 -adrenerjik reseptör blokörleri ile antagonize edilebilmiştir (79). Gherardini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise amitriptilin ve klomipramin tarafından oluşturulan antinosisepsiyon üzerinde potasyum kanallarının rolü araştırılmış ve potasyum kanallarının seçici olmayan blokörü olan tetraetilamonyumun, ATP'ye bağımlı potasyum kanal blokörü glikuidonun ve kalsiyuma bağımlı potasyum kanallarının blokörü apaminin her iki trisiklik antidepresanın antinosiseptif etkilerini ortadan kaldırdığı gözlemlenmiştir (80). Zarrindast ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, GABA'nın (beyinde bulunan en önemli inhibitör nörotransmitter) analjezideki etkinliği araştırılmış ve imipramin ile birlikte uygulanan GABA agonisti olan baklofenin imipraminin oluşturduğu analjeziyi artırdığı ve bu etkinin GABA_B reseptör antagonisti olan CGP 35348 ile ortadan kaldırıldığı gösterilmiştir (81).

Ağrı modülasyonunda, 5-HT ve noradrenalin anahtar rol oynamaktadır (74). Antidepresanlar, inisi yolakta 5-HT ve noradrenalin aktivitesini arttırarak antinosiseptif etkilerini gösterir (82). 5-HT periferde aljeziye yol açarken; SSS'de analjeziye neden olur (83). Alfa-adrenoreseptör ve 5-HT reseptör antagonistleri antidepresanların oluşturduğu antinosisepsiyonu inhibe eder. Ayrıca santral noradrenerjik sistemlerin α -metil-p-tirozin ve serotonerjik sistemlerin p-klorofenilalanin ile etkileşmesi, antidepresanların oluşturduğu antinosisepsiyonu bloke eder (84).

SSRI ve trisiklik antidepresanlar mezolimbik yolakta dopamin reseptörlerinin sayısını ve duyarlılığını azaltır; bu değişiklikler antinosiseptif etkiye neden olur. Ayrıca, GABA ve 5-HT_{1a} aktivasyonu da mezolimbik dopamin sistemini aktive eder (74).

Serotonerjik reseptörlerin beyin işlevi üzerinde inhibitör etki gösterdikleri bilinmektedir. Serotoninin duygudurum ve ağrı algısında önemli bir rolü vardır. Serotonerjik işlevin azalmasıyla ağrıya karşı oluşan duyarlılık artarken; normale dönmesi ağrı algısını normale döndürür. Bu veriler ışığında kronik ağrıda SSRI ilaçların kullanımı gittikçe artmaktadır. SSRI ilaçların mikst tip kronik ağrılarda ve baş ağrılarında diğer yöntemlere oranla daha efektif olduğu konusunda görüş birliği vardır (74). Kontrollü çalışmalarda paroksetin ve sitalopramın antinosiseptif etki gösterdiği bulunmuştur (85). SSRI grubu ilaçlar yan etki bakımından trisiklik antidepresanlara göre daha üstün olduğu için daha çok tercih edilmektedir.

SNRI grubu ilaçlardan venlafaksin ve duloksetin antidepresan etkilerinin yanı sıra antinosiseptif etkinliği de ispat edilmiş ilaçlardandır. Yapılan kontrollü çalışmalarda venlafaksinin göğüs kanserindeki ağrılarda ve polinöropati ağrılarında (86); duloksetinin de nöropatik ağrıda (85) antinosiseptif etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Antidepresan ilaçlar majör etkilerinin yanı sıra gösterdikleri analjezik ve antiinflamatuvar etkiyi antidepresan dozlarından daha düşük dozlarda ve daha kısa sürede gösterir (87). Antidepresan ilaçlar, idiopatik ağrıda (psikolojik ağrı), belirgin veya maskeli depresyon ile birlikte seyreden ağrılarda veya organik kaynaklı ağrı durumlarına sekonder gelişen depresyonda veya bu organik ağrılarının affektif bileşenlerinin tedavisinde belirgin derecede etkin bulunmuştur. Trisiklik antidepresanların nörojenik (diyabetik nöropati, herpes zoster) ve sempatik kökenli

ağrılarda etkili oldukları bulunmuştur. Genellikle bu tip ağrılarn tedavisinde antidepresanların analjeziklere göre daha üstün bulunduğu bildirilmiştir (84).



5. MATERYAL ve METOT

5.1. Çalışma Ortamı ve Kullanılan Hayvanlar

Bu çalışma, K.T.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı davranış laboratuvarında yapılmıştır. Deneyler için K.T.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Etik Kurul Dosya No: 2011/32).

Çalışmada, KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi laboratuvarlarından temin edilen, her iki cinsiyette, randomize olarak seçilen ve ağırlıkları 25-50 g olan fareler kullanılmıştır. Deneyden bir gün önce hayvanlar laboratuvara getirilmiş ve deney ortamına adaptasyonları sağlanmıştır. Hayvanlar strese neden olabilecek ses, gürültü gibi çevresel etmenlerden uzak tutulmasına özen gösterilmiştir. Deney hayvanları, 25±1°C sıcaklık ve %60±5 nem kontrollü ortamda 12 saat aydınlık, 12 saat karanlıkta kalacak şekilde tutulmuştur. Su ve yem kısıtlaması yapılmamıştır.

5.2. Hot Plate (Sıcak Tabaka) Testi

Termal uyaran oluşturmak için kullanılan bu modelde cihaz; güç kaynağı, zamanlayıcı, ısıtıcı ve fanustan oluşan, 19 cm çapında daire şeklindeki zemin (tabaka) 55±1 °C arasında ısıtıldı. Plaka üzerine koyulan hayvanın vereceği cevaba kadar geçen latens süre ölçüldü. Bu süre % maximum possible effect (% maksimum olası etki; %MPE) olarak hesaplandı. Hayvanların ön ya da arka pençesini yalama, sıçrama gibi davranışları sıcaklığa verilen cevap olarak kabul edildi. Doku hasarını önlemek için hayvan en çok 30 sn süreyle tabaka üzerinde tutuldu.

% MPE değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\% \text{ MPE} = (\text{Deney sonrası değer} - \text{deney öncesi değer}) / (30 - \text{deney öncesi değer}) \times 100$$

5.3. Kimyasal Maddeler

Morfin HCl 10 mg/ml (Osel, İstanbul),

Paroksetin (GlaxoSmithKline firması tarafından bölümümüze bağışlanmıştır),

Venlafaksin (Wyeth Pharmaceuticals firması tarafından bölümümüze bağışlanmıştır).

5.4. İlaçların Hazırlanması

Deneyde kullanılacak paroksetin ve venlafaksin, serum fizyolojikte çözülerek bu etkin maddelerin stok çözeltileri hazırlanmıştır. Morfin ampulden çekilerek kullanılmıştır.

5.5. Çalışma Protokolleri

Araştırma üç aşamada planlanmıştır:

- Öncelikle paroksetin ve venlafaksin, 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozlarında oral yoldan farelere uygulanmış; bu ilaçların akut uygulama sonrası analjezik etkileri ile sekiz günlük ilaç uygulaması sonrasındaki antinosiseptif etkileri hot plate testi ile incelenmiştir.
- İkinci aşama olarak; bir grup fareye 10 mg/kg dozunda s.k. yoldan morfin enjeksiyonu yapılmış ve morfinin akut uygulama sonrası analjezik etkisi ile sekiz günlük ilaç uygulamasından sonraki analjezik etki farklılıkları, yani morfine karşı tolerans gelişip gelişmediği hot plate testi ile incelenmiştir.
- Üçüncü aşama olarak; oral yoldan uygulanan paroksetin ve venlafaksin 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg dozlarına ek olarak farelere 10 mg/kg dozunda s.k. yoldan morfin HCl uygulanmış ve bu ilaçların akut uygulama sonrası antinosiseptif etkileri ile sekiz günlük ilaç uygulaması sonrasındaki antinosiseptif etkileri incelenmiş; ayrıca paroksetinin ve venlafaksin morfin toleransı üzerindeki etkileri hot plate testi aracılığıyla değerlendirilmiştir.

Tüm bu aşamalarda, ilaç uygulamadan önceki (0. dk) ve ilaç uygulandıktan sonraki 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda hot plate testinde ölçümler yapılarak sonuçlar kaydedilmiştir. Ölçümler birinci ve sekizinci günlerde yapılmıştır.

5.6. Deney Grupları

1. Deney Grubu (Kontrol Grubu) (n=6): Serum fizyolojik (SF), 10 ml/kg miktarında oral gavajla farelere uygulandı. Serum fizyolojik uygulanmadan önce ve uygulama sonrasında hayvanlar hot plate testi kullanılarak test edildi.

2. Deney Grubu (Morfin analjezik etki-tolerans grubu) (n=6): Bu gruptaki hayvanların hot plate testinde bazal (0. dk) ölçümleri yapıldı. Morfin (M) 10 mg/kg dozunda s.k. yolla farelere uygulandı. Şekil 13'te belirtilen noktalarda ölçüm yapılarak

morfinin antinosiseptif etkisi değerlendirildi. Daha sonra 10 mg/kg dozundaki morfin s.k. yolla farelere sekiz gün boyunca uygulandı ve sekizinci günün sonunda hot plate testi ile analjezik etki ve tolerans değerlendirildi.

3. Deney Grubu (Paroksetin 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg dozu) (n=21): Bu grup, kendi içinde havyan sayıları eşit olacak şekilde üç alt gruba ayrılarak hot plate testinde bazal (0. dk) ölçümleri yapıldı. Her bir alt gruba oral gavajla sırasıyla paroksetin (P) 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg verildi. . Şekil 13'te belirtilen noktalarda ölçüm yapılarak ilaçların antinosiseptif etkileri değerlendirildi. Sekiz gün boyunca hayvanlara oral yoldan belirtilen dozlarda paroksetin uygulamasına devam edildi ve sekizinci günün sonunda hot plate testi ile antinosiseptif etki değerlendirildi.

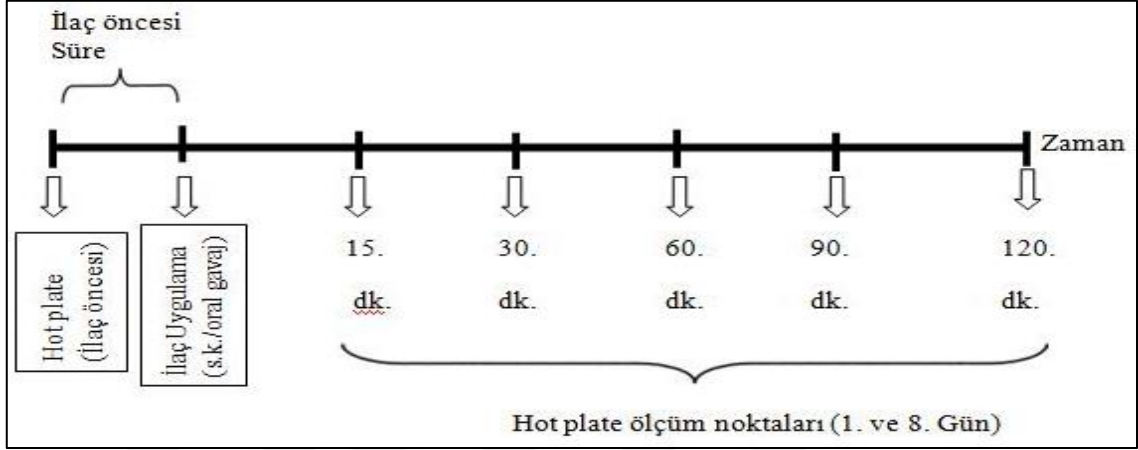
4. Deney Grubu (Venlafaksin 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg dozu) (n=21): Bu grup, kendi içinde havyan sayıları eşit olacak şekilde üç alt gruba ayrılarak hot plate testinde bazal (0. dk) ölçümleri yapıldı. Her bir alt gruba oral gavajla sırasıyla venlafaksin (V) 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg verildi. Şekil 13'te belirtilen noktalarda ölçüm yapılarak ilaçların antinosiseptif etkileri değerlendirildi. Sekiz gün boyunca hayvanlara oral yoldan belirtilen dozlarda venlafaksin uygulamasına devam edildi ve sekizinci günün sonunda hot plate testi ile antinosiseptif etki değerlendirildi.

5. Deney Grubu (Morfin 10 mg/kg+Paroksetin 5-10-20 mg/kg dozu) (n=21): Bu grup, kendi içinde havyan sayıları eşit olacak şekilde üç alt gruba ayrıldı. Tüm gruplara önce s.k yolla 10 mg/kg morfin verildi. Uygulamanın ardından Şekil 13'te belirtilen noktalarda ölçüm yapılarak farelerde görülen antinosiseptif etki hot plate testi ile ölçüldü. Daha sonra s.k. yolla 10 mg/kg morfin, yedi gün süreyle paroksetinin 5-10-20 mg/kg'lık dozlarıyla (oral gavaj yoluyla) birlikte farelere uygulanarak morfin toleransının gelişip gelişmediği, sekizinci günde tekrar aynı dozda morfin enjeksiyonu yapılarak hot plate testi ile değerlendirildi.

6. Deney Grubu (Morfin 10 mg/kg+Venlafaksin 5-10-20 mg/kg dozu) (n=21): Bu grup, kendi içinde havyan sayıları eşit olacak şekilde üç alt gruba ayrıldı. Tüm gruplara önce s.k yolla 10 mg/kg morfin verildi. Uygulamanın ardından Şekil 13'te belirtilen noktalarda ölçüm yapılarak farelerde görülen antinosiseptif etki hot plate testi ile ölçüldü. Daha sonra s.k. yolla 10 mg/kg morfin, yedi gün süreyle venlafaksinin 5-10-20 mg/kg'lık dozlarıyla (oral gavaj yoluyla) birlikte farelere uygulanarak morfin

toleransının gelişip gelişmediği, sekizinci günde tekrar aynı dozda morfin enjeksiyonu yapılarak hot plate testi ile değerlendirildi.

Deney protokolü Şekil 13'te özetlenmiştir:



Şekil 13. Hot plate ile çalışma protokolü

Deney gruplarına uygulanan çalışma protokolü Tablo 1'de özetlenmiştir:

Tablo 1. Çalışma protokolü. SF: Serum fizyolojik, M: Morfin, P: Paroksetin, V: Venlafaksin, (+): İşlemin yapıldığını göstermektedir.

Gruplar	Verilen ilaç	Hot Plate Ölçümleri 1. Gün						2.-7. günler	Verilen ilaç	Hot Plate Ölçümleri 8. Gün					
		Bazal Ölçüm	15. dk	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk			Yapılan İşlem	Bazal Ölçüm	15. dk	30. dk	60. dk	90. dk
Kontrol	SF	+	+	+	+	+	+	10 ml/kg SF verildi, ölçüm yapılmadı.	SF	+	+	+	+	+	+
Morfin	M	+	+	+	+	+	+	10 mg/kg morfin verildi, ölçüm yapılmadı.	M	+	+	+	+	+	+
P(V) 5	P(V)	+	+	+	+	+	+	P(V) 5 mg/kg verildi, ölçüm yapılmadı.	P(V)	+	+	+	+	+	+
P(V) 10	P(V)	+	+	+	+	+	+	P(V) 10 mg/kg verildi, ölçüm yapılmadı.	P(V)	+	+	+	+	+	+
P(V) 20	P(V)	+	+	+	+	+	+	P(V) 20 mg/kg verildi, ölçüm yapılmadı.	P(V)	+	+	+	+	+	+
M+P 5	M ve P	+	+	+	+	+	+	10 mg/kg morfin s.k yolla verildikten sonra oral gavajla P 5 mg/kg verildi.	M	+	+	+	+	+	+
M+P 10	M ve P	+	+	+	+	+	+	10 mg/kg morfin s.k yolla verildikten sonra oral gavajla P 10 mg/kg verildi.	M	+	+	+	+	+	+
M+P 20	M ve P	+	+	+	+	+	+	10 mg/kg morfin s.k yolla verildikten sonra oral gavajla P 20 mg/kg verildi.	M	+	+	+	+	+	+
M+V 5	M ve V	+	+	+	+	+	+	10 mg/kg morfin s.k yolla verildikten sonra oral gavajla V 5 mg/kg verildi.	M	+	+	+	+	+	+
M+V 10	M ve V	+	+	+	+	+	+	10 mg/kg morfin s.k yolla verildikten sonra oral gavajla V 10 mg/kg verildi.	M	+	+	+	+	+	+
M+V 20	M ve V	+	+	+	+	+	+	10 mg/kg morfin s.k yolla verildikten sonra oral gavajla V 20 mg/kg verildi.	M	+	+	+	+	+	+

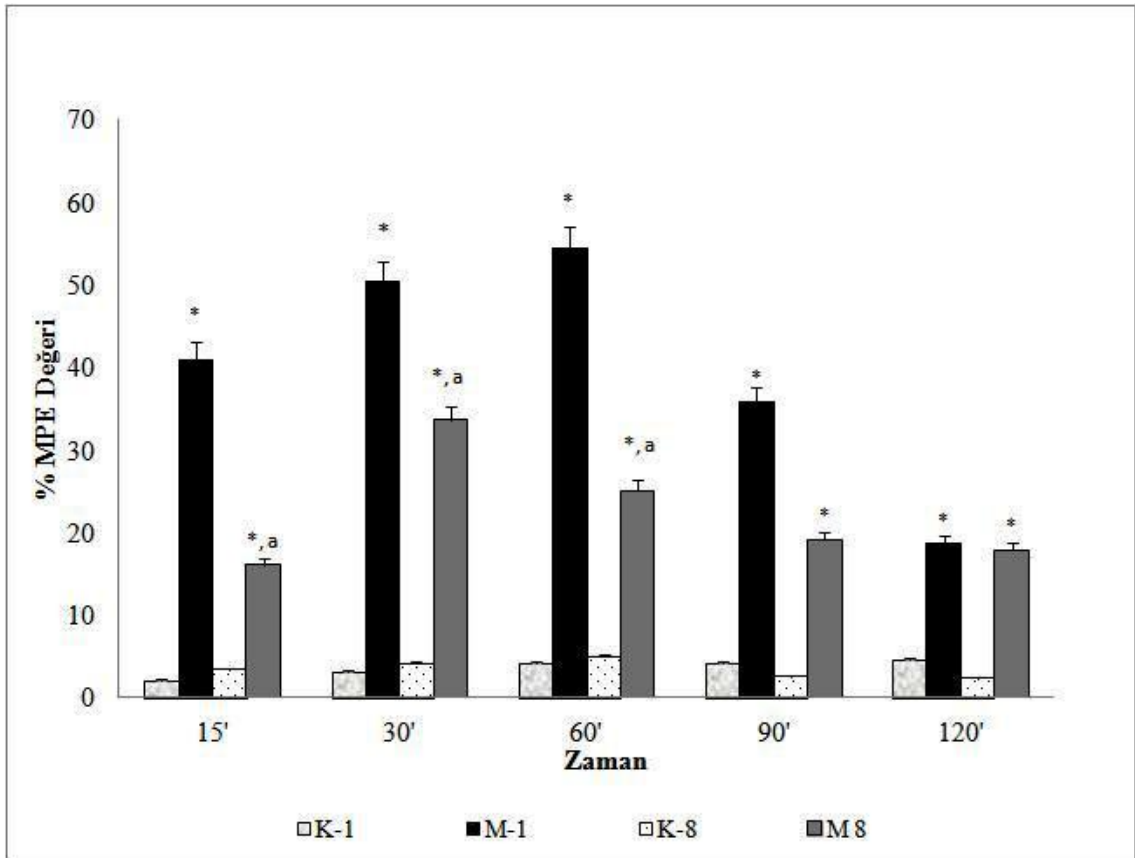
5.7. İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur. İstatistiksel yöntem olarak bağımsız gruplar için Mann-Whitney U testi, bağımlı gruplar için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi, çoklu bağımsız gruplar için de Kruskal Wallis varyans analizi yöntemi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Morfin Analjezisi ve Toleransı

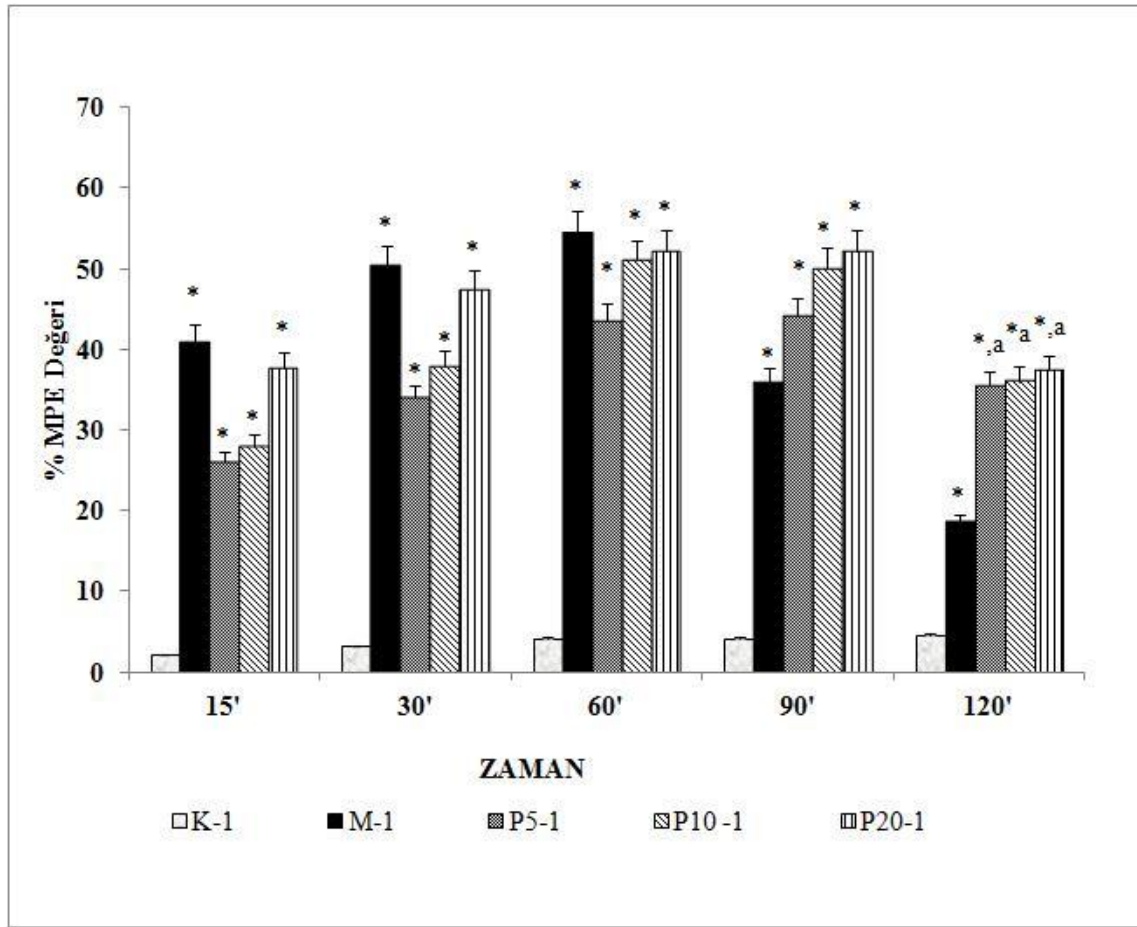
Morfin verilen farelerin birinci gün ölçümleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tüm ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir analjezik etki görüldü. Sekizinci günde morfin grubu kontrol grubuna göre anlamlı analjezik etki gösterdi (Şekil 14; $p < 0.05$). Morfin grubunun birinci gün ve sekizinci gün sonuçları karşılaştırıldığında ise analjezik etkide düşüş görüldü; bu düşüş 15, 30 ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 14; $p < 0.05$).



Şekil 14. Morfin toleransı ve analjezisi. K-1: Kontrol grubu birinci gün, K-8: Kontrol grubu sekizinci gün, M-1: Morfin grubu birinci gün, M-8: Morfin grubu sekizinci gün, % MPE Değeri: Maksimum olası etki [* : Kontrol grubuna göre karşılaştırma, a : M-1 grubuna göre karşılaştırma; ($p < 0.05$)]

6.2. Paroksetinin Antinosiseptif Etkisi

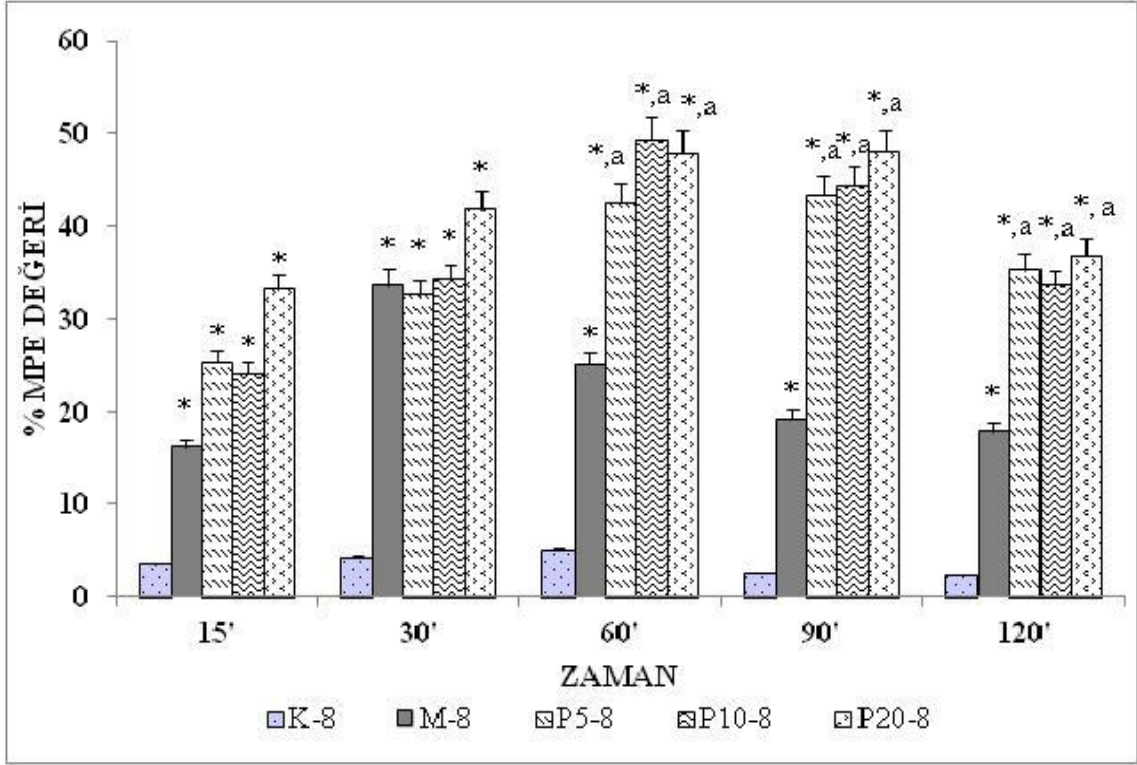
Birinci gün yapılan ölçüm sonuçlarına göre; paroksetin, uyguladığımız tüm dozlarda ve ölçümlerde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir antinosiseptif etki gösterdi. Paroksetin grupları ve morfin grubunun birinci gün sonuçları kıyaslandığında, paroksetin 5-10-20 mg/kg gruplarının 90. ve 120. dk'da morfinden fazla antinosiseptif etki gösterdiği; ancak bu sonuçların sadece 120 dk'da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Şekil 15; $p < 0.05$).



Şekil 15. Paroksetinin antinosiseptif etkisi birinci gün. K-1: Kontrol grubu birinci gün, M-1: Morfin grubu birinci gün, P5-1: Paroksetin 5 mg/kg grubu birinci gün, P10-1: Paroksetin 10 mg/kg grubu birinci gün, P20-1: Paroksetin 20 mg/kg grubu birinci gün, % MPE Değeri: Maksimum olası etki [* : K-1 grubuna göre karşılaştırma, a : M-1 grubuna göre karşılaştırma; ($p < 0.05$)]

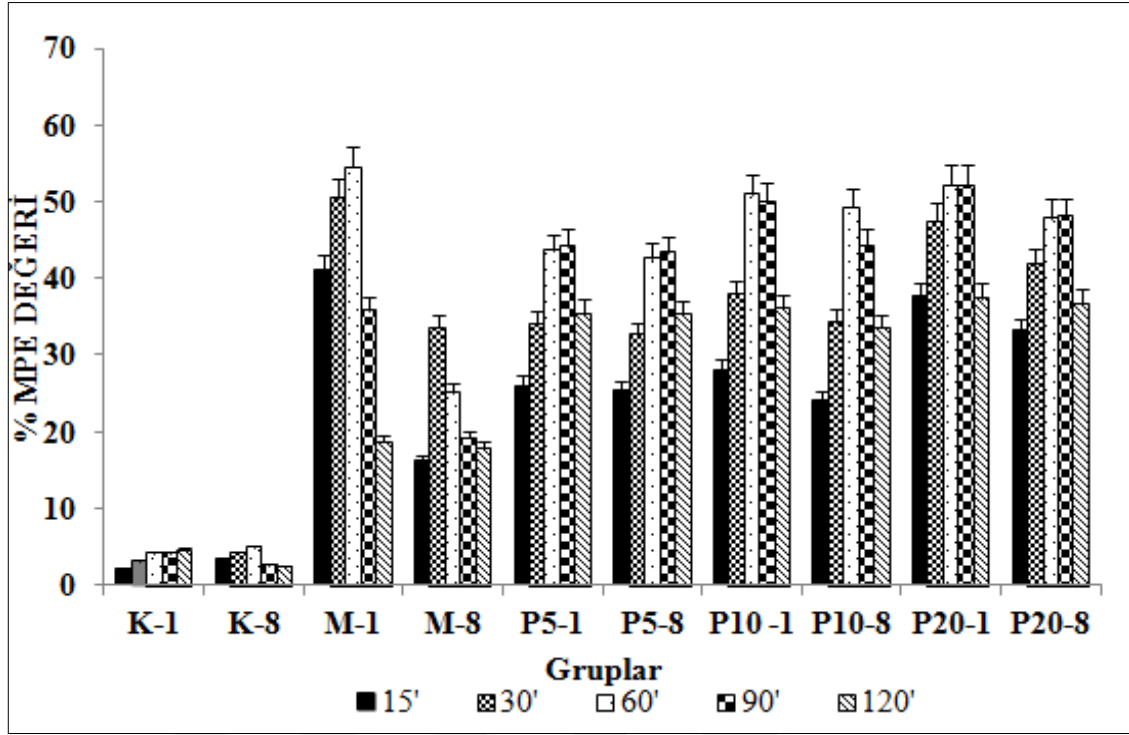
Sekizinci gün sonuçlarına göre; paroksetin, uyguladığımız tüm dozlarda ve ölçümlerde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir antinosiseptif etki

gösterdi. Paroksetin gruplarının ve morfin (M-8) grubunun sekizinci gün sonuçları kıyaslandığında, paroksetin gruplarına ait ölçümlerin çoğunda morfinden fazla antinosiseptif etki görüldü (P5-8 hariç). Sonuçlar 60, 90 ve 120. dk'larda istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 16; $p<0.05$).



Şekil 16. Paroksetinin antinosiseptif etkisi sekizinci gün. K-8: Kontrol grubu sekizinci gün, M-8: Morfin grubu sekizinci gün, P5-8: Paroksetin 5 mg/kg grubu sekizinci gün, P10-8: Paroksetin 10 mg/kg grubu sekizinci gün, P20-8: Paroksetin 20 mg/kg grubu sekizinci gün, % MPE Değeri: Maksimum olası etki [* : K-8 grubuna göre karşılaştırma, a : M-8 grubuna göre karşılaştırma; ($p<0.05$)]

Tek başına kullanılan morfin ve paroksetinin (5, 10, 20 mg/kg dozlarında) birinci ve sekizinci güne ait antinosiseptif etkileri şekil 17'de gösterilmiştir. Bu grafik %MPE değerleri üzerinden değerlendirildiğinde, antinosiseptif etki kaybının en fazla morfin grubunda görüldüğü sonucu çıkmaktadır.

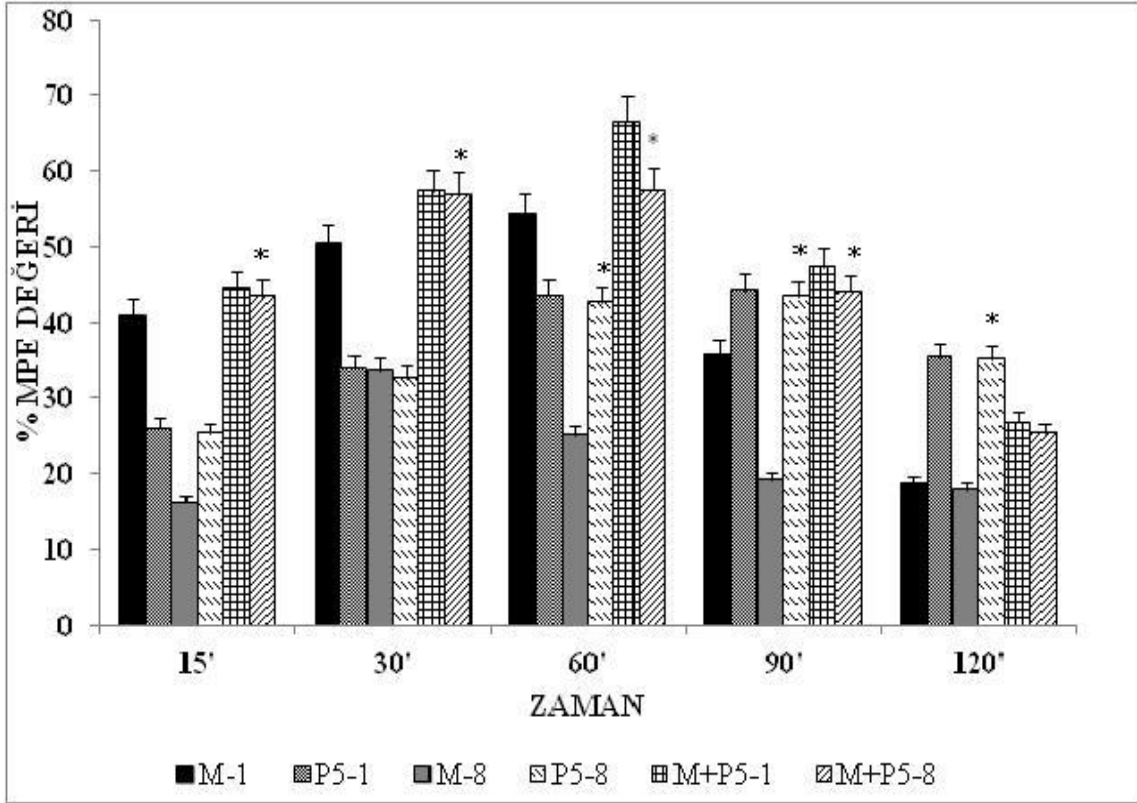


Şekil 17. Paroksetin verilen grupların antinosiseptif etkilerinin zaman içindeki değişimi. K: Kontrol, P: Paroksetin, M: Morfin

6.3. Paroksetinin Morfin Toleransı Üzerine Etkileri

6.3.1. 5 mg/kg Dozunda Uygulanan Paroksetinin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi

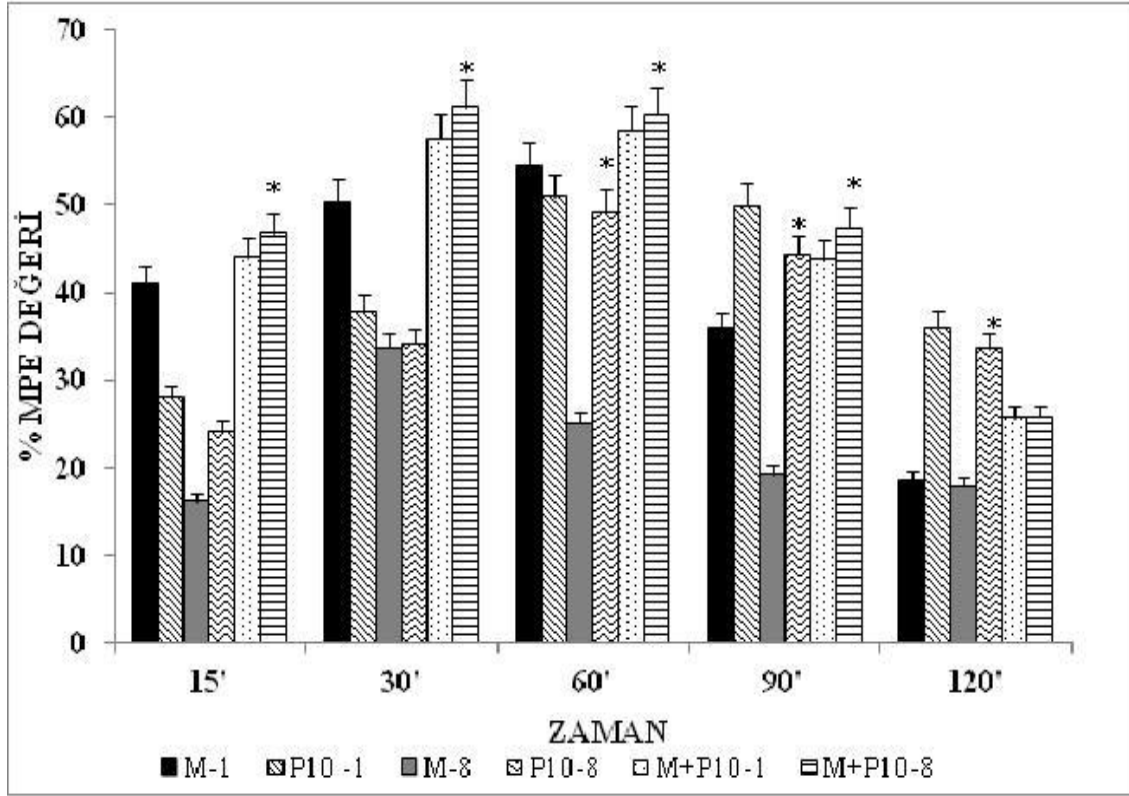
Morfin+paroksetin 5 mg/kg (M+P5) grubunun birinci ve sekizinci gün sonuçları karşılaştırıldığında, antinosiseptif etkide belirgin bir değişiklik görülmedi. Morfin, paroksetin 5 mg/kg ile birlikte uygulandığında morfine göre 15, 30, 60, 90. dakikalarda antinosiseptif etkide anlamlı artış gözlemlendi. (Şekil 18; $p < 0.05$).



Şekil 18. 5 mg/kg paroksetinin morfin toleransı üzerine etkisi. M-1: Morfin grubu birinci gün, P5-1: Paroksetin 5 mg/kg grubu birinci gün, M-8: Morfin grubu sekizinci gün, P5-8: Paroksetin 5 mg/kg grubu sekizinci gün, M+P5-1: Morfin+paroksetin 5 mg/kg grubu birinci gün, M+P5-8: Morfin+paroksetin 5 mg/kg grubu sekizinci gün, % MPE Değeri: Maksimum olası etki [*: M-8 grubuna göre karşılaştırma, (p<0.05)]

6.3.2. 10 mg/kg Dozunda Uygulanan Paroksetinin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi

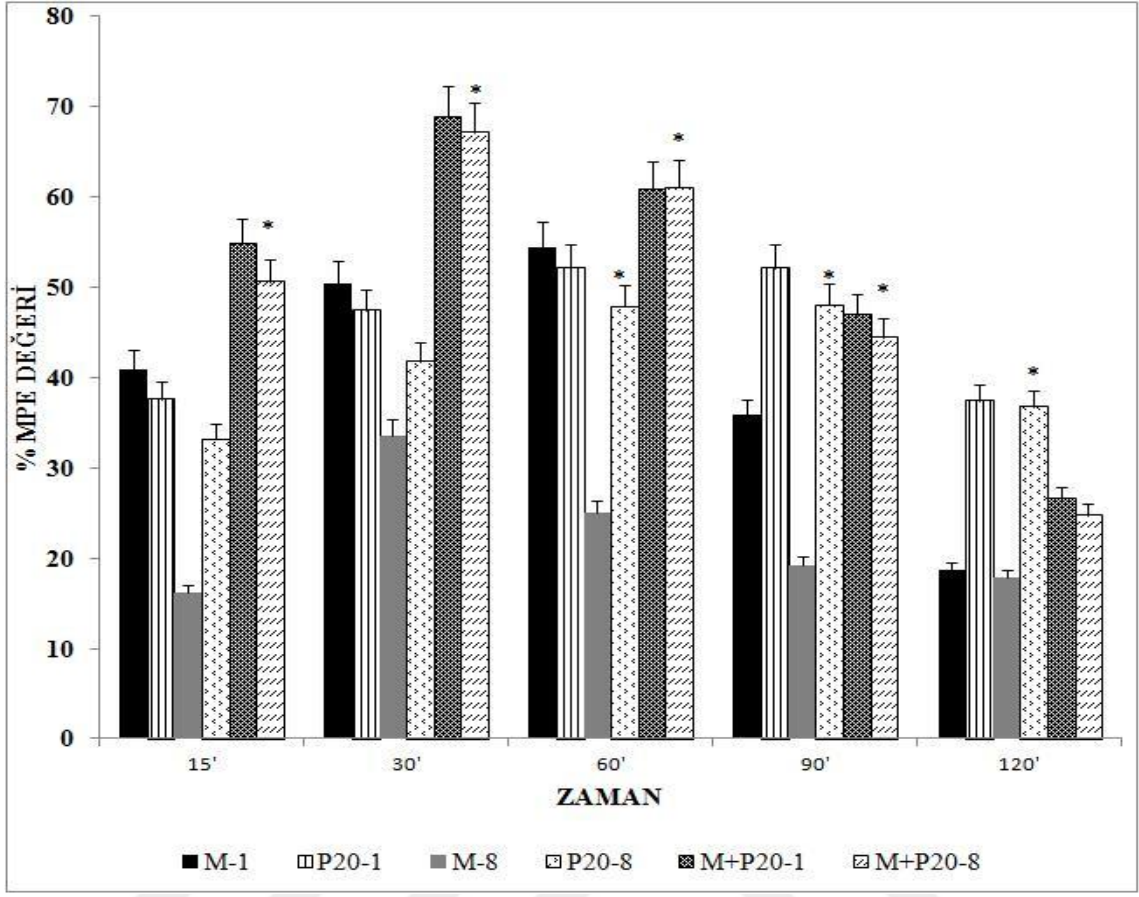
Morfin+paroksetin 10 mg/kg (M+P10) grubunun birinci ve sekizinci gün sonuçları karşılaştırıldığında, sekizinci günde antinosiseptif etkide artış olduğu görülmüştür; ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Morfin, paroksetin 10 mg/kg ile birlikte uygulandığında morfine göre 15, 30, 60, 90. dakikalarda antinosiseptif etkide anlamlı artış gözlemlendi. (Şekil 19; p<0.05).



Şekil 19. 10 mg/kg paroksetinin morfin toleransı üzerine etkisi. M-1: Morfin grubu birinci gün, P10-1: Paroksetin 10 mg/kg grubu birinci gün, M-8: Morfin grubu sekizinci gün, P10-8: Paroksetin 10 mg/kg grubu sekizinci gün, M+P10-1: Morfin+paroksetin 10 mg/kg grubu birinci gün, M+P10-8: Morfin+paroksetin 10 mg/kg grubu sekizinci gün [*: M-8 grubuna göre karşılaştırma (p<0.05)]

6.3.3. 20 mg/kg Dozunda Uygulanan Paroksetinin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi

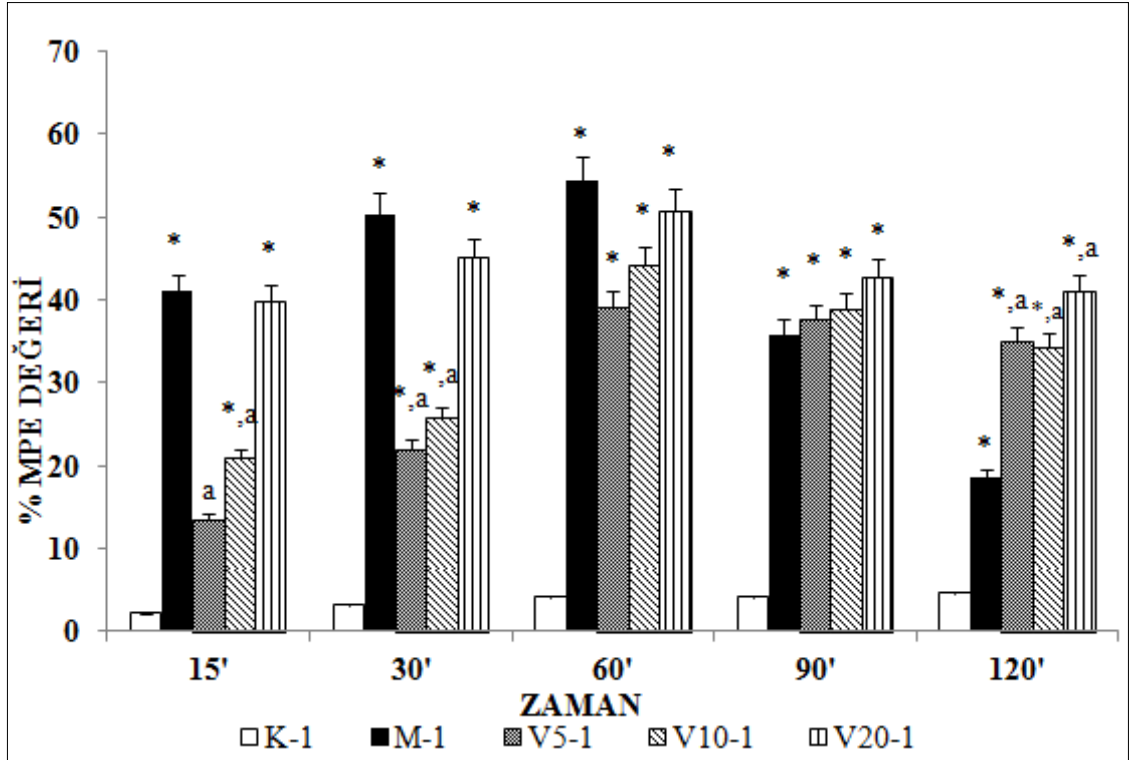
Morfin+paroksetin 20 mg/kg (M+P20) grubunun birinci ve sekizinci gün sonuçları karşılaştırıldığında, antinosiseptif etkide belirgin bir değişiklik görülmedi. Morfin, paroksetin 20 mg/kg ile birlikte uygulandığında morfine göre 15, 30, 60, 90. dakikalarda antinosiseptif etkide anlamlı artış gözlemlendi. (Şekil 20; p<0.05).



Şekil 20. 20 mg/kg paroksetinin morfin toleransı üzerine etkisi. M-1: Morfin grubu birinci gün, P20-1: Paroksetin 20 mg/kg grubu birinci gün, M-8: Morfin grubu sekizinci gün, P20-8: Paroksetin 20 mg/kg grubu sekizinci gün, M+P20-1: Morfin+paroksetin 20 mg/kg grubu birinci gün, M+P20-8: Morfin+paroksetin 20 mg/kg grubu sekizinci gün [* : M-8 grubuna göre karşılaştırma (p<0.05)]

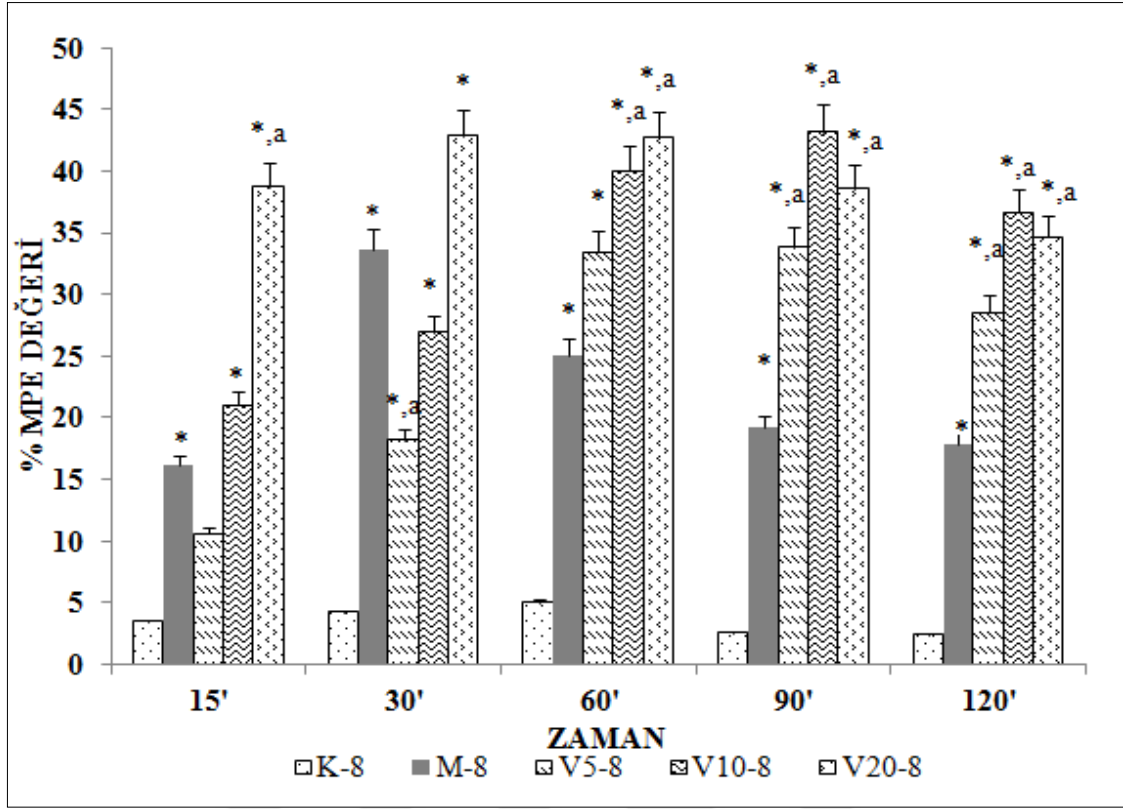
6.4. Venlafaksin Antinosiseptif Etkisi

Birinci gün yapılan ölçüm sonuçlarına göre; venlafaksin 5, 10 ve 20 mg/kg dozlarında, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir antinosiseptif etki gösterdi (Şekil 21; 15. dk'da V5-1 grubu hariç, p<0.05). Venlafaksin grupları 15, 30 ve 60. dakikalarda morfine göre daha az antinosiseptif etki gösterdi (Şekil 21; 15 ve 30. dk'larda V5-1, V10-1 için p<0,05). Son iki ölçümde ise; venlafaksin 5, 10 ve 20 mg/kg dozlarında morfinden fazla antinosiseptif etki gösterdi (Şekil 21; 90. dk hariç p<0.05).



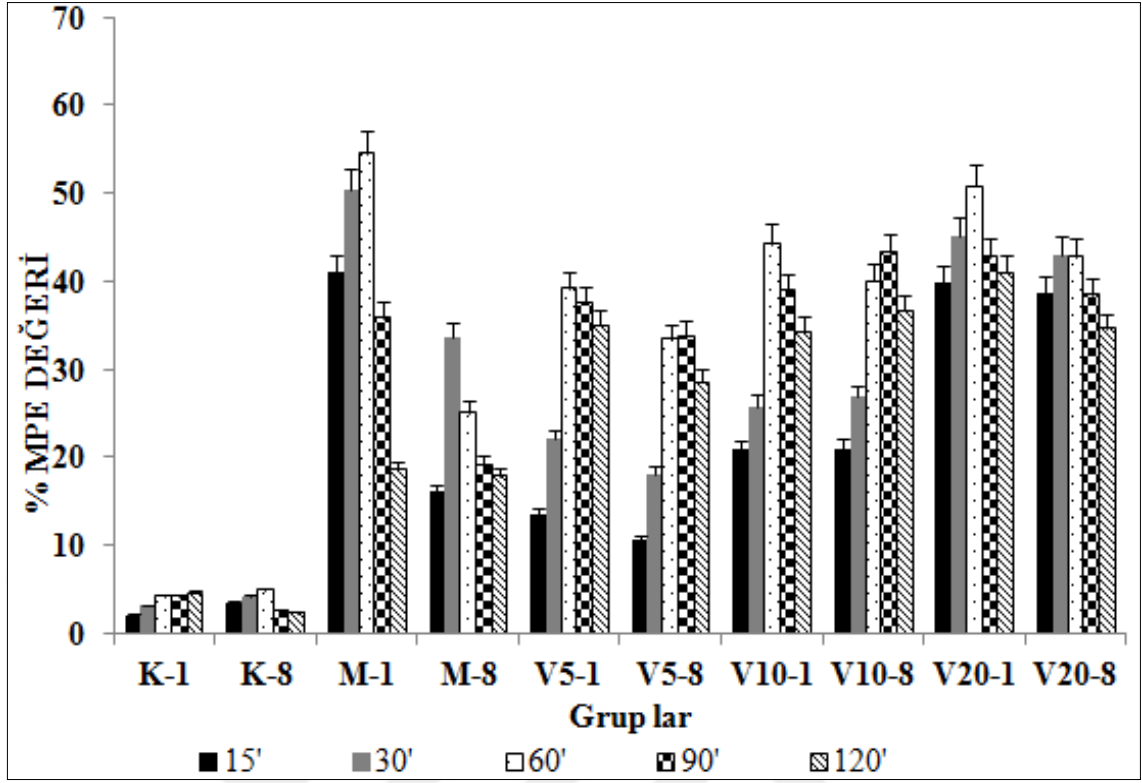
Şekil 21. Venlafaksinin antinosiseptif etkisi birinci gün. K-1: Kontrol grubu birinci gün, M-1: Morfin grubu birinci gün, V5-1: Venlafaksin 5 mg/kg grubu birinci gün, V10-1: Venlafaksin 10 mg/kg grubu birinci gün, V20-1: Venlafaksin 20 mg/kg grubu birinci gün, % MPE Değeri: Maksimum olası etki [* : K-1 grubuna göre karşılaştırma, a : M-1 grubuna göre karşılaştırma; (p<0.05)]

Sekizinci gün sonunda yapılan ölçümlere göre; venlafaksin 5, 10 ve 20 mg/kg dozlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir antinosiseptif etki gösterdi (Şekil 22; V5-8 15'dk hariç, p<0.05). Venlafaksin 5 mg/kg dozunda 15 ve 30. dakikalarda morfinden daha az; 60, 90 ve 120. dakikalarda ise morfinden daha fazla antinosiseptif etki gösterdi (Şekil 22; 15 ve 60. dk hariç p<0.05). Venlafaksin 10 mg/kg dozunda 15, 60, 90 ve 120. dakikalarda morfinden fazla antinosiseptif etki gösterdi (Şekil 22; 15. dk hariç p<0.05). Venlafaksin 20 mg/kg dozunda, tüm ölçümlerde morfin grubundan fazla antinosiseptif etki gösterdi (Şekil 22; 30. dk hariç p<0.05).



Şekil 22. Venlafaksinin antinosiseptif etkisi sekizinci gün. K-8: Kontrol grubu sekizinci gün, M-8: Morfin grubu sekizinci gün, V5-8: Venlafaksin 5 mg/kg grubu sekizinci gün, V10-8: Venlafaksin 10 mg/kg grubu sekizinci gün, V20-8: Venlafaksin 20 mg/kg grubu sekizinci gün, % MPE Değeri: Maksimum olası etki [*: K-8 grubuna göre karşılaştırma, a: M-8 grubuna göre karşılaştırma; (p<0.05)]

Tek başına kullanılan morfin ve venlafaksin (5, 10, 20 mg/kg dozlarında) birinci ve sekizinci güne ait antinosiseptif etkileri Şekil 23'te gösterilmiştir. Bu grafik %MPE değerleri üzerinden değerlendirildiğinde, antinosiseptif etki kaybının en fazla morfin grubunda görüldüğü; venlafaksin gruplarının birinci ve sekizinci günleri arasında %MPE değeri açısından önemli bir değişiklik olmadığı sonucu çıkmaktadır.

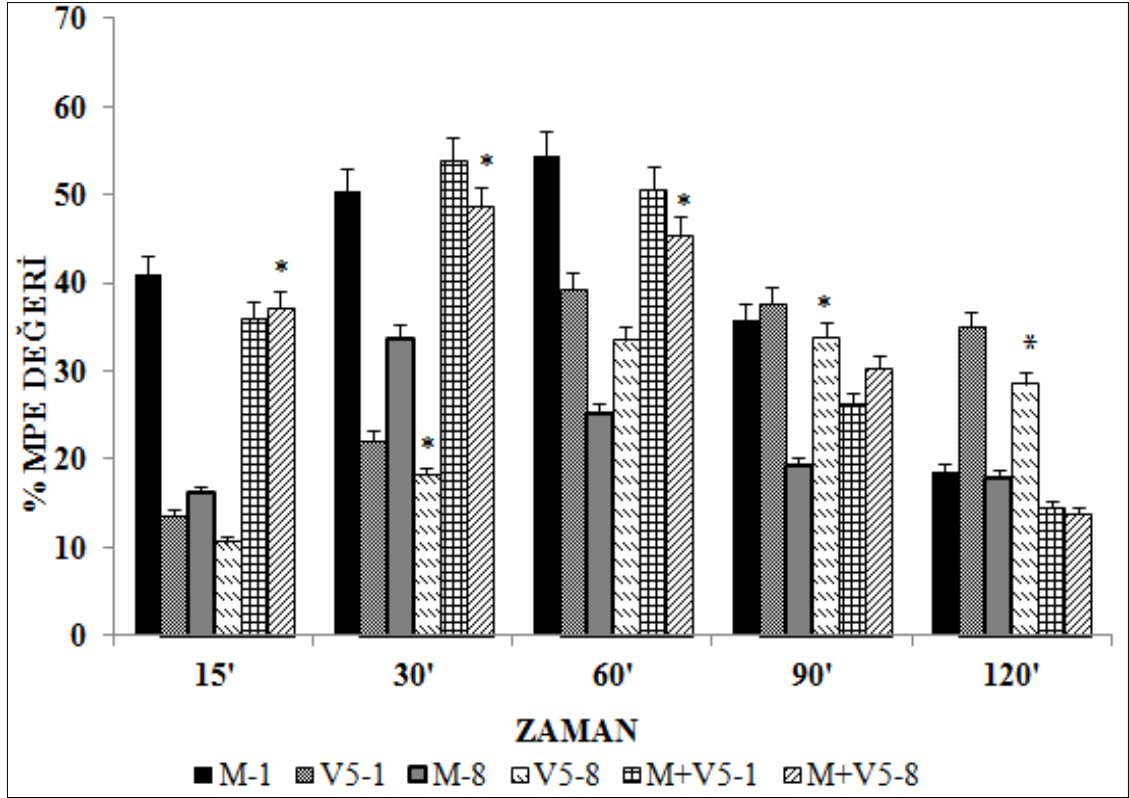


Şekil 23. Venlafaksin verilen grupların antinosiseptif etkilerinin zaman içindeki değişimi. K: Kontrol, V: Venlafaksin, M: Morfin

6.5. Venlafaksin Morfin Toleransı Üzerine Etkileri

6.5.1. 5 mg/kg Dozunda Uygulanan Venlafaksin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi

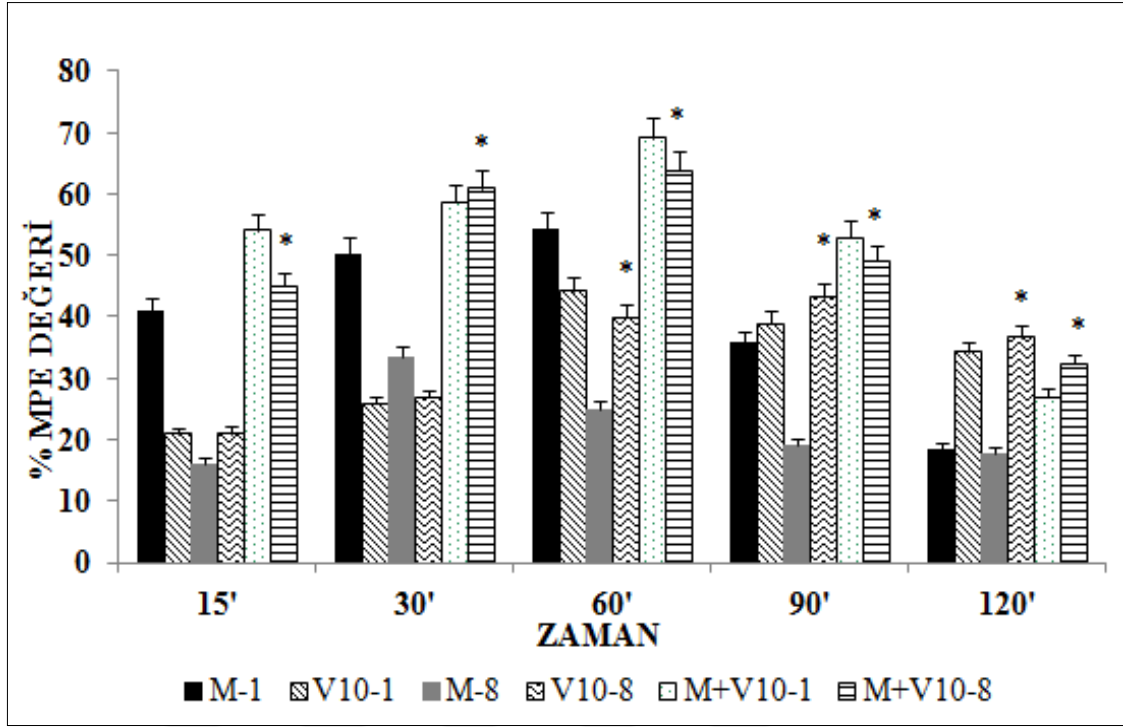
Morfin+venlafaksin 5 mg/kg (M+V5) grubunun birinci ve sekizinci gün sonuçları karşılaştırıldığında, antinosiseptif etkide belirgin bir değişiklik görülmedi. Morfin, venlafaksin 5 mg/kg ile birlikte uygulandığında morfine göre 15, 30, 60, 90. dakikalarda antinosiseptif etkide artış gözlemlendi (Şekil 24; 90. dk hariç $p < 0.05$).



Şekil 24. 5 mg/kg venlafaksin morfin toleransı üzerine etkisi. M-1: Morfin grubu birinci gün, V5-1: Venlafaksin 5 mg/kg grubu birinci gün, M-8: Morfin grubu sekizinci gün, V5-8: Venlafaksin 5 mg/kg grubu sekizinci gün, M+V5-1: Morfin+venlafaksin 5 mg/kg grubu birinci gün, M+V5-8: Morfin+venlafaksin 5 mg/kg grubu sekizinci gün, % MPE Değeri: Maksimum olası etki [*: M-8 grubuna göre karşılaştırma, (p<0.05)]

6.5.2. 10 mg/kg Dozunda Uygulanan Venlafaksin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi

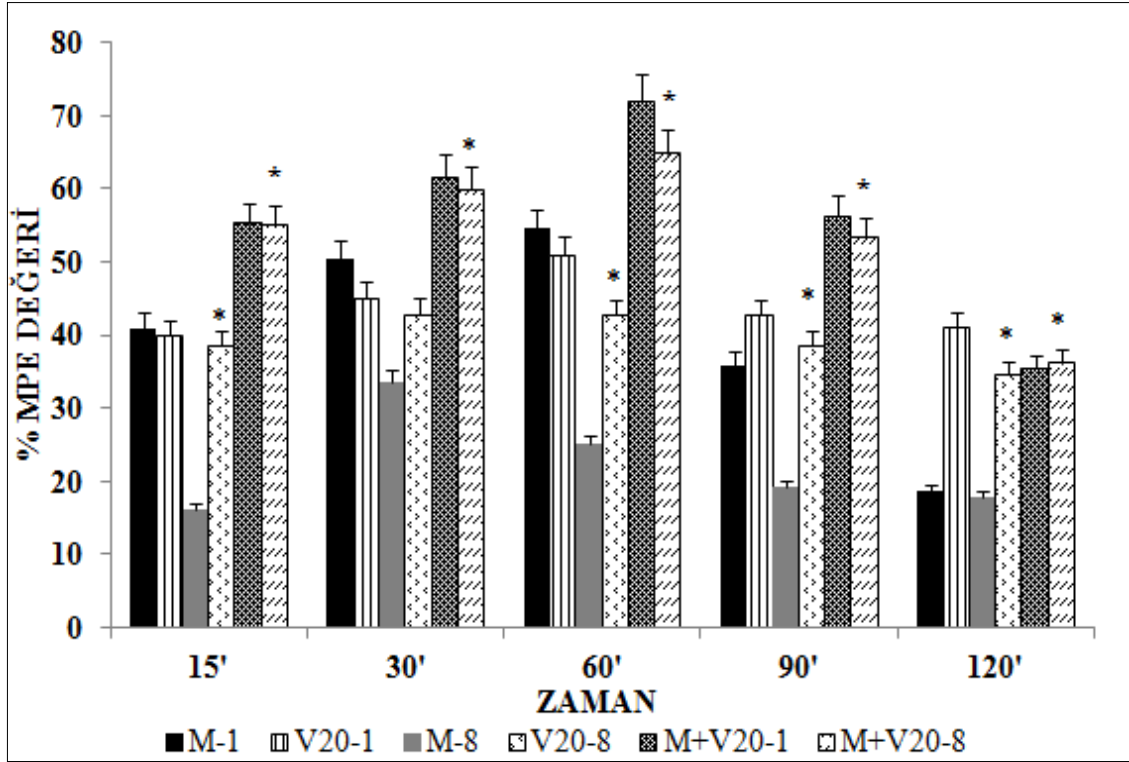
Morfin+venlafaksin 10 mg/kg (M+V10) grubunun birinci ve sekizinci gün sonuçları karşılaştırıldığında, antinosiseptif etkide belirgin bir değişiklik görülmedi. Morfin, venlafaksin 10 mg/kg ile birlikte uygulandığında morfine göre tüm ölçümlerde antinosiseptif etkide anlamlı artış gözlemlendi (Şekil 25; p<0.05).



Şekil 25. 10 mg/kg venlafaksin morfin toleransı üzerine etkisi. M-1: Morfin grubu birinci gün, V10-1: Venlafaksin 10 mg/kg grubu birinci gün, M-8: Morfin grubu sekizinci gün, V10-8: Venlafaksin 10 mg/kg grubu sekizinci gün, M+V10-1: Morfin+venlafaksin 10 mg/kg grubu birinci gün, M+V10-8: Morfin+venlafaksin 10 mg/kg grubu sekizinci gün, % MPE Değeri: Maksimum olası etki [*: M-8 grubuna göre karşılaştırma, (p<0.05)]

6.5.3. 20 mg/kg Dozunda Uygulanan Venlafaksin Morfin Toleransı Üzerine Etkisi

Morfin+venlafaksin 20 mg/kg (M+V20) grubunun birinci ve sekizinci gün sonuçları karşılaştırıldığında, antinosisetif etkide belirgin bir değişiklik görülmedi. Morfin, venlafaksin 20 mg/kg ile birlikte uygulandığında morfine göre tüm ölçümlerde antinosisetif etkide anlamlı artış gözlemlendi (Şekil 26; p<0.05).



Şekil 26. 20 mg/kg venlafaksin morfin toleransı üzerine etkisi. M-1: Morfin grubu birinci gün, V20-1: Venlafaksin 20 mg/kg grubu birinci gün, M-8: Morfin grubu sekizinci gün, V20-8: Venlafaksin 20 mg/kg grubu sekizinci gün, M+V20-1: Morfin+venlafaksin 20 mg/kg grubu birinci gün, M+V20-8: Morfin+venlafaksin 20 mg/kg grubu sekizinci gün, % MPE Değeri: Maksimum Olası Etki [* : M-8 grubuna göre karşılaştırma, (p<0.05)]

7. TARTIŞMA

Morfin ve benzeri opioidler travma, pre ve post-operatif dönem, kanser gibi durumlarda görülen inatçı ağrıların tedavisinde kullanılan güçlü analjezik ilaçlardır (1). Ancak tekrarlanan morfin uygulaması sonrasında morfinin analjezik etkisine tolerans gelişebilmektedir (3). Analjezik etkinin istenen düzeyde devam edebilmesi için morfin dozu artırılmaktadır; bu da konstipasyon, kaşıntı, kusma, miyoklonus, sedasyon, respiratuvar depresyon, deliryum (4) ve bağımlılık gibi istenmeyen etkilere neden olabilmektedir (5). Güçlü analjezik etkisinden dolayı klinikte kullanılmak istenen morfinin bu istenmeyen etkileri, ağrı tedavilerinde sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yakın dönemlerde yapılan çalışmalarda, serotonerjik transmisyonadaki değişikliğin morfinin analjezik etkisinde değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (9, 10, 11). Serotonerjik yolağın opioid analjezisinde önemli bir rol oynadığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Arrends ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, akut morfin uygulamasının 5-HT turnover'ında, yani salıverilmesi, sentezi ve metabolizmasında artışa neden olduğu gösterilmiştir (88). Kronik morfin uygulamasının sinir uçlarından 5-HT salıverilmesini azalttığı gösterilmiştir (12).

Morfin uygulaması ekstraselüler serotonin ve GABA konstantrasyonunu 20 dk içinde anlamlı bir şekilde artırır (89). Glisil-L-glutamin; endorfinin translasyon sonrası sürecinde sentezlenen endojen bir dipeptiddir. Bu dipeptid morfinin analjezik etkisini etkilemeden morfin bağımlılığını, yoksunluk sendromunu ve morfin toleransını hafifletmektedir. Bu peptid de beklenmedik bir şekilde ekstraselüler serotonin miktarını artırmaktadır (89). Bu literatür bilgisi artan serotonin miktarının morfin toleransının hafifletilmesinde rol alabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde seçici 5-HT geri alım inhibitörü ilaçlar olan paroksetin, sertralin ve fluoksetinin antidepresan özelliğinin yanı sıra antinosiseptif etki gösterdiklerine ilişkin çok sayıda çalışma yer almaktadır. Duman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, paroksetinin antinosiseptif etkisinin olduğunu göstermişlerdir (91). Paroksetin doza bağımlı bir şekilde farklı yolları etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda, düşük dozlarda bile 5-HT miktarını artırdığını; ancak yüksek dozlarda dopaminerjik ve adrenerjik yolları da etkilediği bilinmektedir (92). SSRI ilaçlardan fluoksetinin morfin toleransı üzerine etkili olduğuna dair yapılmış hayvan çalışmaları (fare ve sıçan) mevcuttur (3).

Ayrıca fluoksetinin morfinle indüklenmiş analjeziyi artırdığı; bundan dolayı kanser ağrısı gibi kronik ağrıların tedavisinde yeni bir strateji olarak kullanılabilmesi bilgisi literatürde yer almaktadır. Nayebi ve arkadaşları fluoksetinin kronik morfin uygulamasıyla oluşan dorsal raphe nucleustaki 5-HT miktarındaki düşüşü ve morfin toleransını engellediğini göstermişlerdir (13). Ayrıca kronik morfin uygulamasının dorsal raphe nucleusta GABA artışına yol açtığı; serotonerjik aktivitenin ise azaldığı bilinmektedir (12). Özdemir ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada zimelidinin antinosiseptif etkili olduğunu ayrıca; bu ilacın morfin toleransını azalttığını bildirmişlerdir (90). Tüm bu bilgiler ve kronik morfin uygulamasının morfin toleransına neden olduğu bilgisi bize, SSRI ilaç kullanılarak morfin toleransının azaltılabileceğini düşündürmektedir.

SNRI ilaçlar, SSRI ilaçlara oranla nöropatik ağrı tedavisinde daha potent etkiye sahiptir (64). Venlafaksin ve duloksetin bu grupta yer alan ilaçlardır. SNRI ilaçlar, nöronda 5-HT ve noradrenalin geri alım pompalarını aynı anda inhibe ederler. Bu nörotransmitterlerin postsinaptik etkilerini güçlendirerek farmakolojik etkilerini gösterirler. Ağrı modülasyonunda, 5-HT ve noradrenalin anahtar rol oynamaktadır (74). Antidepresanların antinosiseptif özelliklerinin sinaptik aralıkta 5-HT ve noradrenalin düzeylerinin artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu özellik, iki nörotransmitterin presinaptik membrandan geri alınımının inhibisyonu ile gerçekleşmektedir (65). Nöropatik ağrı ve morfin toleransı ilk bakışta farklı birer olgu gibi gözükse de mekanizmalar incelendiğinde ortak nörokimyasal değişiklikler göstermektedir (103). Birçok çalışma, serotoninin ve serotonin reseptör agonistlerinin antinosiseptif olduğunu; serotonerjik antinosiseptif mekanizma ile opioidlerjik sistemin benzer olduğunu göstermektedir (93, 94). Tzschentke ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, *tapendolün* (μ reseptör agonisti ve noradrenalin geri alım inhibitörü ilaç) morfinin analjezik etkisini güçlendirdiğini ve bu ilacın morfin toleransı üzerine etki ettiğini göstermişlerdir (95). Motaghinejad ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmada, venlafaksinın opioidlerjik sistem ve opioidlerin etkisini taklit eden peptitlerle ilişki halinde olduğunu; venlafaksinın antinosiseptif etkisinde opioidlerjik sistemin büyük rol oynadığını; morfinin venlafaksinle birlikte uygulanmasının morfinin analjezik etkisini artırdığını ve morfinin analjezik etkisine toleransı hafiflettiğini bildirmişlerdir (96).

Supraspinal bölgedeki norepinefrin saliverilmesine, aktive olan adrenerjik reseptör tipine, ağırlı uyarının yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak noradrenerjik reseptörlerin norepinefrinle etkilişimi ağrı oluşumunu kolaylaştırabilir ya da inhibe edebilir. Norepinefrin, nucleus accumbensteki ağrı modülasyonunda rol oynar. Opioid reseptör agonistleri supraspinal, spinal ve periferik düzeyde norepinefrin saliverilmesini indükler. Norepinefrin saliverilmesi α_2 adrenerjik reseptörleri aktive ederek antinosiseptif etkiyi oluşturur (97).

Nakawa ve arkadaşları çalışmalarında, geleneksel Japon tıbbında kullanılan yokukansan adlı bir maddenin farelerde morfin toleransını ve bağımlılığını hafiflettiğini göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre yokukansanın üç hafta boyunca oral yoldan günlük 1g/kg uygulanması, morfinin analjezik etkisini etkilemeden morfin toleransını ve yoksunluk sendromunu hafifletmektedir. Yokukansanın bu etkileri α_2 adrenoreseptör antagonisti olan yohimbin ile bloke edilirken; α_1 adrenoreseptör antagonisti prazosin ile bloke edilememiştir (98).

Morfin tolarensasının mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da bilinen nedenlerden biri, mezensefalondaki ventral tegmental alandaki morfinin aktif metaboliti olan morfin-6-glukronid (M-6-G)'in işlevinin azalmasıdır (99). 2016 yılında yürütölen bir çalışmada, nöropatik ağrılı farelerin beyinlerindeki morfin konsantrasyonunun anlamlı bir şekilde azaldığı; bu sonuca bağlı olarak analjezik etkinin de azaldığı gösterilmiştir (99). Hamabe ve arkadaşları, oral yoldan alınan morfinin absorpsiyonunu yapan taşıyıcı P-glikoproteini (P-gp) çıkarılmış farelerde; beyindeki analjezik etkinin morfin konsanstrasyonu ile birlikte arttığını bildirmişlerdir (100). Ayrıca bu çalışmada; karaciğerdeki üridin difosfat glukuronosiltransferaz (UGT2B) enziminin bağlanma aktivitesi, bu enzimin miktarı ve ince bağırsaktaki P-gp seviyesi arttığıca beyindeki morfin konsantrasyonunun azaldığı da söylenmektedir (100). Karlsson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, P-gp'nin, venlafaksin ve onun aktif metabolitlerinin beyne penetrasyonunu azalttığını göstermişlerdir (101). Venlafaksin tarafından oluşturulan P-gp düzeyinin azalması, dendritik hücrelerin farklılaşmasını, IL-1, IL-10, IL-12 gibi sitokin üretimini inhibe eder (102). Bu bilgiler ışığında, venlafaksin morfinle yarışmalı bir şekilde taşınabileceği; venlafaksin taşıyıcı proteine bağlanmasıyla morfin efluksunun azaldığı ve beyindeki konsantrasyonunun arttığı dolayısıyla da analjezik etkisinin arttığı yorumu çıkarılabilir.

Morfin toleransı üzerine NMDA reseptörlerinin, adrenomedullin reseptörlerinin (6) ve NO'nun rolü ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen; ağrı yollarında rol oynadığı bilinen 5-HT ve noradrenalin ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (7). Biz de buradan yola çıkarak serotonerjik ve noradrenerjik sisteme etki eden ilaçların morfin toleransı üzerine etkisini araştırdık.

Çalışmamızda; a) morfinin analjezik etki gösterdiği ve uzun süreli uygulamada bu etkisine tolerans geliştiği, b) paroksetin ve venlafaksin tek başına uygulandıklarında antinosiseptif etki gösterdiği, c) morfinle birlikte verilen paroksetinin kronik uygulamada morfinin analjezik etkisini anlamlı bir biçimde güçlendirdiği (tüm grupların 120 dk ölçümleri hariç, $p < 0.05$), d) morfinle birlikte verilen venlafaksin yüksek dozlarda ve kronik uygulamada antinosiseptif etkiyi anlamlı bir biçimde güçlendirdiği (M+V5-8 grubunun 90. ve 120. dk sonucu hariç, $p < 0,05$) sonucuna vardık.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular literatür bilgileri ile örtüşmektedir. Çalışmalarımızda paroksetinin ve venlafaksin morfin toleransını hafiflettiği; morfin ile birlikte paroksetin veya venlafaksin kullanımının analjezik etkiye katkı sağlayacağı sonucuna ulaştık da, morfin toleransının mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik çalışmalarla bu bulgunun desteklenmesi daha uygun olacaktır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

8.1. Sonuçlar

Farelerde paroksetin ve venlafaksin morfin toleransı üzerine etkisini hot plate testi ile incelediğimiz çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. 10 mg/kg morfin, s.k. yolla farelere uygulanarak 15, 30 60, 90, 120. dakikalarda hot plate testi ile antinosiseptif etki değerlendirildi. İlaç verilmeden önceki sonuçlar ile ilaç verildikten sonraki sekizinci günde yapılan ölçümler karşılaştırıldığında, antinosiseptif etkide anlamlı bir azalma görüldü; yani morfinin analjezik etkisine tolerans gelişti (Şekil 14; 90 ve 120. dk'lar hariç, $p<0.05$).
2. Deneysel gruplarına oral gavajla 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg paroksetin verildi. Hot plate testi ile Şekil 13'te belirtilen ölçüm noktalarında ölçümler yapılarak antinosiseptif etki değerlendirildi. İlk gün ölçümleri ve sekizinci gün ölçümleri kontrol grubuna göre kıyaslandığında, paroksetin tüm dozlarda kontrole göre anlamlı bir antinosiseptif etki gösterdi (Şekil 15 ve Şekil 16; $p<0,05$). Birinci gün ölçümleri değerlendirildiğinde, paroksetin gruplarının antinosiseptif etkileri yalnızca 120. dakikada morfinden fazladır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 15; $p<0,05$). Sekizinci gün ölçümleri değerlendirildiğinde ise paroksetin grupları neredeyse tüm ölçümlerde morfinin antinosiseptif etkisinden fazla bir antinosiseptif etki gösterdi (5 mg/kg ve 10 mg/kg dozunun 30. dakikası hariç). Bu sonuçlar 60, 90, 120. dakikalarda tüm dozlar için istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 16; $p<0.05$).
3. Yedi gün boyunca 10 mg/kg morfin (s.k.) 5 mg/kg paroksetinle (oral gavaj) birlikte farelere uygulanarak morfin toleransının gelişip gelişmediği sekizinci günde tekrar aynı dozda morfin enjeksiyonu yapılarak hot plate testi ile değerlendirildi. Kombine ilaç verilen grubun son gün ölçümleri, yalnız morfin verilen grup ile kıyaslandığında, kombine grupta daha fazla antinosiseptif etki olduğu gözlemlendi ve bu etki yalnızca 120. dakikada istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 18; $p<0.05$).
4. Yedi gün boyunca 10 mg/kg morfin (s.k.) 10 mg/kg paroksetinle (oral gavaj) birlikte farelere uygulanarak morfin toleransının gelişip gelişmediği sekizinci

günde tekrar aynı dozda morfin enjeksiyonu yapılarak hot plate testi ile değerlendirildi. Kombine ilaç verilen grubun son gün ölçümleri, yalnız morfin verilen grup ile kıyaslandığında, kombine grupta daha fazla analjezik etki olduğu gözlemlendi; ancak bu etki yalnızca 120. dakikada istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 19; $p < 0.05$).

5. Yedi gün boyunca 10 mg/kg morfin (s.k.) 20 mg/kg paroksetinle (oral gavaj) birlikte farelere uygulanarak morfin toleransının gelişip gelişmediği sekizinci günde tekrar aynı dozda morfin enjeksiyonu yapılarak hot plate testi ile değerlendirildi. Kombine ilaç verilen grubun son gün ölçümleri, yalnız morfin verilen grup ile kıyaslandığında, kombine grupta daha fazla analjezik etki olduğu gözlemlendi; ancak bu etki yalnızca 120. dakikada istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 20; $p < 0.05$).
6. Oral gavajla 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg venlafaksin deney gruplarına verildi. Hot plate testi ile Şekil 13'te belirtilen ölçüm noktalarında ölçümler yapılarak antinosiseptif etki değerlendirmesi yapıldı. Birinci gün yapılan ölçümlere göre, venlafaksin tüm dozlarda kontrol grubuna göre antinosiseptif etki gösterdiği görüldü (Şekil 21; V5-1 15dk hariç, $p < 0,05$). Son ölçüm noktasında (120. dk) ise tüm gruplar morfinden fazla antinosiseptif etki gösterdi (Şekil 21, $p < 0,05$). Sekizinci gün yapılan ölçüm sonuçlarına göre; venlafaksin deney gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı antinosiseptif etki gözlemlendi (Şekil 22; V5-8 15. dk sonucu hariç, $p < 0.05$). Sekizinci gün sonuçlarında venlafaksin verilen tüm deney grupları morfin grubuyla kıyaslandığında, neredeyse tüm grupların antinosiseptif etkisi morfin grubundan fazladır (15 dk'da V5-8; 30. dk'da V5-8, V10-8 sonucu hariç); ancak bu sonuçların bir kısmı istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 22, $p < 0,05$).
7. Yedi gün boyunca 10 mg/kg morfin (s.k.), 5 mg/kg venlafaksinle (oral gavaj) birlikte farelere uygulanarak morfin toleransının gelişip gelişmediği sekizinci günde tekrar aynı dozda morfin enjeksiyonu yapılarak hot plate testi ile değerlendirildi. Morfin+V5 grubu, yalnızca morfin verilen grup ile kıyaslandığında; kombine ilaç verilen grubun yalnızca 120. dk'sında M-8 grubundan daha az antinosiseptif etki gösterdiği; diğer ölçümlerde ise daha

fazla antinosiseptif etki gösterdiği görüldü (Şekil 24; 90 dk sonucu hariç, $p<0,05$).

8. Yedi gün boyunca 10 mg/kg morfin (s.k.), 10 mg/kg venlafaksinle (oral gavaj) birlikte farelere uygulanarak morfin toleransının gelişip gelişmediği sekizinci günde tekrar aynı dozda morfin enjeksiyonu yapılarak hot plate testi ile değerlendirildi. M+V10-8 grubunda gözlenen antinosiseptif etki, M-8 grubunda görülen antinosiseptif etkiden daha fazladır ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 25, $p<0,05$). M+V10 grubunun birinci ve sekizinci gün sonuçları karşılaştırıldığında, antinosiseptif etkide meydana gelen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 25, $p<0,05$).
9. Yedi gün boyunca 10 mg/kg morfin (s.k.), 20 mg/kg venlafaksinle (oral gavaj) birlikte farelere uygulanarak morfin toleransının gelişip gelişmediği sekizinci günde tekrar aynı dozda morfin enjeksiyonu yapılarak hot plate testi ile değerlendirildi. M+V20 grubunda gözlenen antinosiseptif etki, M-8 grubunda görülen antinosiseptif etkiden daha fazladır ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 26, $p<0,05$). M+V20 grubunun birinci ve sekizinci gün sonuçları karşılaştırıldığında, antinosiseptif etkide meydana gelen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 26, $p<0,05$).

8.2. Öneriler

1. Paroksetinin ve venlafaksin morfin toleransı üzerine etkisi farklı modeller veya farklı hayvan grupları kullanılarak daha detaylı araştırılabilir.
2. Kullanılan ilaç dozları artırılarak çalışma detaylandırılabilir.
3. Antagonist verilen deney grupları oluşturularak, toleransın mekanizmasını aydınlatmaya yönelik çalışmalar yapılabilir.

9. KAYNAKLAR

1. Chen P, Wang D, Li M, Zhang Y, Quirion R, Hong Y (2010 Oct). Modulation of sensory neuron-specific receptors in the development of morphine tolerance and its neurochemical mechanisms. *J Neurosci Res* 88(13): 2952-2963.
2. Chin-Chen Chu and et al. (2010). Tianeptin reduces morphine antinociceptive tolerance and physical dependence. *Behav Pharmacol* 21: 523-529.
3. Ozdemir E, Bagcivan I, Gursoy S, Altun A, Durmus N (2011). Effects of fluoxetine and LY 365265 on tolerance to the analgesic effect of morphine in rats. *Acta Physiol Hung* 98(2): 205-213.
4. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, Lau J, Carr D (2003 Jun). Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: A systematic review. *Pain* 4(5): 231-56.
5. Kaiko RF, Kanner R, Foley KM, Wallenstein SL, Canel AM, Rogers AG, Houde RW (1987 Oct). Cocaine and morphine interaction in acute and chronic cancer pain. *Pain* 31(1): 35-45.
6. Wang D, Chen P, Li M, Zhang Y, Quirion R, Hong Y (2011). Blockade of adrenomedullin receptors reverses morphine tolerance and its neurochemical mechanisms. *Behav Brain Res* 221: 83-90.
7. Dyuzen IV, Deridovich II, Kurbatskii RA, Shorin VV (2004 Jul). NO-ergic neurons of the cervical nucleus of the rat brain in normal conditions and after administration of opiates. *Neurosci Behav Physiol* 34(6): 621-6.
8. Bonnefont J, et all. (2005 Apr). 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* 114(3): 482-90.
9. Dyuzen IV, Deridovich II, Kurbatskii RA, Shorin VV (2004). No-ergic neurons of the cervical nucleus of the rat brain in normal conditions and after administration of opiates. *Neurosci Behav Physiol* 34: 621–626.

10. Fang LH, Zhang YH, Ku BS (2005). Fangchinoline inhibited the antinociceptive effect of morphine in mice. *Phytomedicine* 12: 183–188.
11. Nemmani KV, Mogil JS (2003). Serotonin-GABA interactions in the modulation of mu- and kappa-opioid analgesia. *Neuropharmacology* 44: 304–310.
12. Jolas T, Nestler EJ, Aghajanian GK (2000). Chronic morphine increases GABA tone on serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus: Association with an up-regulation of the cyclic AMP pathway. *Neurosci* 95: 433–443.
13. Nayebi ARM, Hassanpour M, Reza zadeh H (2001). Effect of chronic and acute administration of fluoxetine and its additive effect with morphine on the behavioural responses in the formalin test in rats. *J Pharm Pharmacol* 53: 219–225.
14. Kayhan Z (2004). Klinik Anestezi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı Yayınları, Ankara, 922-936.
15. Ertekin C (1993). Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi. (Ed: Yegül İ). İzmir, 1-18.
16. Aydın ON (2002). Ağrı ve ağrı Mekanizmalarına güncel bakış. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 3(2): 37-48.
17. Eti Z (2005 Jun). Kanserde ağrı tedavisi. Üroonkoloji Bülteni (2): 16-21.
18. Türk Eczacıları Birliği Kütüphanesi. Library services electronic resources [online]. Available from: http://www.e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/raporlar/agri_analj/5.pdf. [Accessed 6 Oct 2013].
19. Yılmaz A, Ergin S (2006). Ağrı: Periferik ve santral desensitizasyon. Romatizma 21: 105-110. Review.
20. Heavner JE, Willis WD (2000). Pain pathways: Anatomy and physiology (Ed: Raj PP). *Practical Management of Pain*. 3. Ed. St Louis: Mosby Inc: 107-45.
21. Yücel A (1997). Akut Ağrı Nörofizyolojisi. Hasta Kontrollü Analjezi (PCA). MER Matbaacılık ve Yayıncılık, İstanbul, 5-19.
22. Morgan GE, Mikhail MG (1996). Pain management. *Clinical Anesthesiology*, 2 ed. New Jersey: Prentice-Hall International, Inc; 274-316.

23. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ders notları. Available from:
<http://lokman.cu.edu.tr/ anestezi/anestezinot/agri.htm>. [Accessed 15 Oct 2013].
24. Esener Z (1983). Ağrı. *Ondokuz Mayıs Tıp Dergisi* 2: 191-202. Review.
25. Türkyılmaz A (2008). Abdominal cerrahide epidural uygulanan bupivakain ile levobupivakain etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul.
26. Babacan A. Ağrı, ağrı yolları ve ağrılı hastaya yaklaşım. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları. Available from: <http://www.agrivetedavisi.com/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=x9ma/9jBwR> [Accessed 15 Oct 2013].
27. Kavlak S (2009). Transvezikal prostatektomilerde hasta kontrollü analjezi ile tramadol, lornoksikam ve metamizolün postoperatif analjezik etkinliğinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Polikliniği, İstanbul.
28. Aley KO, Mc Carter G, Levine DJ (1998). Nitric oxide signaling in pain and nociceptor sensitization in the rat. *Neurosci* 18: 7008-14.
29. Yamaguchi H, Naito H (1996). Antinociceptive synergistic interaction between morphine and N-omega-nitro-l-arginine methyl ester on thermal nociceptive test in rats. *Can J Anesth* 43: 975-81.
30. Erdine S (2003). Ağrı mekanizmaları: Ağrı Sendromları ve Tedavisi 2. Baskı. İstanbul; 33-42.
31. Altındış NT (2006) Laparotomi sonrasında petidin ve eksemetomidin kombinasyonu ile hasta kontrollü analjezi. Uzmanlık tezi, SDÜ Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Isparta.
32. Erdoğan H (2004). *Farmasötik Kimya*. İkinci baskı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları. Ankara, 380-423.
33. Pertovaara A (2006). Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol* 80: 55-56.
34. Wall PD, Melzack R (2006). Ağrı tedavisi el kitabı. Birinci baskı. Çeviren: Erdine S, Güneş Kitabevi, İstanbul, 353-375; 413-425.

35. Güney K (2009). Lomber disk operasyonlarında preoperatif tek doz verilen gabapentinin postoperatif ağrı ve analjezik tüketimine etkisi. Uzmanlık tezi, Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul.
36. Önal A (2004). Algoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1-20; 67-72.
37. Durmaz B (1998 Nov). Ağrı mekanizmaları. Türk Fiz Tıp ve Rehab Derg (Özel Sayı).
38. Oğuz H (1995). Kronik Ağrı Tedavisi. Birinci Baskı. Tıbbi Rehabilitasyon (Ed: Oğuz H). İstanbul, 685-696.
39. Ağzıkara M (1998). Medulla spinalis yaralanmalı hastalarda ağrı. Uzmanlık tezi. Ankara.
40. Tıraş GR (2008). İdyopatik parkinson hastalığında morbid ve premorbid ağrı prevalansı, ağrının klinik özellikleri ve yaşam kalitesi ile ilişkisi. Uzmanlık tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul.
41. Toprak G (2006). Deneysel nöropatik ağrı modelinde sistemik uygulanan NGF ve anti-NGF'nin etkisi. Uzmanlık tezi. Fırat Üniversitesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Elazığ.
42. Mete S (2008). Deneysel akut ağrı modellerinde tramadol-agmantin etkileşmesi ve olası mekanizmaların araştırılması. Yüksek lisans tezi. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana.
43. Kayaalp SO (2005). Rasyonel Tedavi Yönünden Klinik Farmakoloji. Onbirinci baskı. Ankara.
44. Bruton LL, Lazo SJ, Parker KL (2009). Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli. Onbirinci baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 21; 547-590.
45. Bronstein DM, Przewlocki R, Akil H (1990 Jun 11). Effects of morphine treatment on pro-opiomelanocortin systems in rat brain. Brain Res 519(1-2): 102-11.
46. Mansour A, Khachaturian H, Lewis ME, Akil H, Watson SJ (1988 Jul 11). Anatomy of CNS opioid receptors. Trends Neurosci 7: 308-14. Review.

47. Neal CR Jr, Mansour A, Reinscheid R, Nothacker HP, Civelli O, Akil H, Watson SJ Jr (1999 Oct 4). Opioid receptor-like (ORL1) receptor distribution in the rat central nervous system: Comparison of ORL1 receptor mRNA expression with (125)I-[(14)Tyr]-orphanin FQ binding. *J Comp Neurol* 412(4): 563-605.
48. Shen CH, Tsai RY, Tai YH, Lin SL, Chien CC, Wong CS (2011). Intrathecal etanercept partially restores morphine's antinociception in morphine-tolerant rats via attenuation of the glutamatergic transmission. *Anesth & Analg* 113(1): 184-90.
49. Trujillo KA, Akil H (1991 Jan 4). Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 251(4989): 85-7.
50. Bohn LM, Gainetdinov RR, Lin FT, Lefkowitz RJ, Caron MG (2000 Dec 7). Mu-opioid receptor desensitization by beta-arrestin-2 determines morphine tolerance but not dependence. *Nature* 408(6813): 720-3.
51. Dedeoğlu DB. Serotonin reseptörleri ve ligandları. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Farmakoloji A.B.D Ders Notları. İstanbul. Available from:
http://www.ctf.edu.tr/farma/deniz_serotonin_reseptorleri.pdf. [Accessed 16 Jan 2013].
52. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S (2003 Feb 27). Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: A comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (1):85-102. Review.
53. Tamam L, Zeren T (2002). Depresyonda serotonerjik düzenekler. *Clin Psy Ek* 4: 11-18.
54. Kadioğlu Duman M (2004). Selektif serotonin re-uptake inhibitörlerinin fare korpus kavernosumu üzerine etkilerinin incelenmesi. Uzmanlık tezi. KTÜ Farmakoloji Anabilim Dalı, Trabzon.
55. Available from: <http://www.humanillnesses.com/Behavioral-Health-Fe-Mu/Medications.html> [Accessed 15 April 2014].
56. Pa CU, Patkar AA (2007). Paroxetine: Current status in psychiatry. *Expert Review of Neurotherapeutics* 7: 107-20.

57. Yüksel N (2007). Paroksetinin nörofizyolojik etkileri ve klinik farmakolojisi. Clin Psy 10 (Ek 1): 9-16.
58. Stahl MS (2001). Essential Psychopharmacology. Second edition. Cambridge University Press, Cambridge; 157-186.
59. Palaska E (2004). Farmasötik Kimya. İkinci baskı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları. Ankara; 191.
60. Çakır N (2005). Adrenerjik Reseptörler. Türkiye Klin. J Int Med Sci 1(3): 93-6.
61. Balkan A (2004). Farmasötik Kimya. İkinci baskı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları. Ankara; 454.
62. Li W, Shi X, Wang L, Guo T, Wei T, Cheng K, Rice KC, Kingery WS, Clark JD (2013 Aug). Epidermal adrenergic signaling contributes to inflammation and pain sensitization in a rat model of complex regional pain syndrome. Pain 154(8): 1224-36.
63. Örsel S (2004). Depresyonda tedavi: Genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar. Clin Psy Ek 4: 17-24.
64. Gürsoy AE (2012). Yaşlılarda nöropatik ağrı. Geriatri ve Geriatrik Nöropsikiyatri 1: 12-18. Review.
65. Mico JA, Ardid D, Berrocoso E, Eschalier A (2006). Antidepressants and pain. Trends Pharmacol Sci 27: 348-354.
66. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS (1994). A Comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. J Clin Psychopharmacol 14: 99-106.
67. Entsuah R, Upton GV, Rudolph R, Alcorta Y (1994). Meta-analysis of venlafaxine treatment in retarded and agitated depressed patients. Neuropsychopharmacol 10 (suppl): 24.
68. Lecrubier Y, Bourin M, Moon CAL, Schifano F, Blanchard C, Danjou Ph, Hackett D (1997). Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice, Acta Psychiatr Scand 94: 1-13.
69. Ceylan ME, Yazan B (1998). Depresyonun biyolojik tedavileri. Psikiyatri Dünyası 2: 60-67.

70. Uzbay T, Yüksel N (2002). Venlafaksin ve anksiyete. Clin Psy Ek 1: 27-35.
71. Feighner JP (1999). Mechanism of action of antidepressant medications. J Clin Psychiatry 60 (Suppl 4): 4-11.
72. Feighner JP (1995) Cardiovascular safety in depressed patients: Focus on venlafaxine. J Clin Psychiatry 56: 574-579.
73. Preskorn SH (1994). Antidepressant drug selection: Criteria and options. J Clin Psychiatry 55 Suppl A:6-22; discussion 23-4, 98-100. Review.
74. Yüksel N (1999). Genel tıpta antidepresan kullanımı. Clin Psy Ek 1: 7-25.
75. Sezer Z, Sezer G (2007). Farede akut ağrı modelinde sertralinin oluşturduğu antinosiseptif cevaba kafeinin etkisi. J Health Sci 16(1): 56-61.
76. Phillis JW, Wu PH (1982). The effect of various centrally active drugs on adenosine uptake by the central nervous system. Com Biochem Physiology 72: 179-187.
77. Dalgıç H, Papak Ö (2003). Trisiklik antidepresanların analjezik/antinosiseptif etki mekanizmaları. Erciyes Tıp Dergisi 25 (2): 98-103.
78. Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A (2000). Antinociception induced by amitriptyline and imipramine is mediated by alpha-2A adrenoceptors. Jpn J Pharmacol 82: 130-137.
79. Mico JA, Gibert-Rahola J (1997). Implication of β 1 and β 2-adrenerjik receptors in the antinociceptive effect of tricyclic antidepressants. Eur Neuropsychopharmacol 7: 139-145.
80. Galeotti N, Ghelardini C (199 Jul 2). Blockade of clomipramine and amitriptyline analgesia by an antisense oligonucleotide to mKv1.1, a mouse Shaker-like K^+ channel. Eur J Pharmacol 330: 15-25.
81. Zarrindast M, Valizadeh S (2000 Oct 27). GABA_B receptor mechanism and imipramine-induced antinociception in ligated and non-ligated mice. Eur J Pharmacol 407: 65-72.
82. Güzeldemir ME. Ağrı ve tedavisi. GATA Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D. Ders Notları, Ankara.

83. Richardson BP (2006). Serotonin and nociception. *Ann NY Acad Sci* 600: 511-519.
84. Yanık MN (2011). Milnasipran ve sertralinin ağrı ve inflamasyon üzerine etkisinin farklı iki modelle araştırılması. Yüksek lisans tezi. KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
85. Lussier D, Portenoy RK (2003). Adjuvant analgesics in pain management. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. (Ed: Doyle D, Hanks G, Chemy N, et al.) Üçüncü baskı. Oxford University Pres Oxford, England, 349-377.
86. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS (2003). Venlafaxin versus imipramine in painful polyneuropathy: A randomised controlled trial. *Neurology* 60: 1284-1289.
87. Önal SA (2006). Analjezik adjuvanlar. *Ağrı* 18: 4. Review.
88. Arends RH, Hayashi TG, Luger TJ, Shen DD (1998). Co-treatment with racemic fenfluramine inhibits the development of tolerance to morphine analgesia in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 286: 585-592.
89. Basaran NF, Buyukuysal RL, Sertac Yılmaz M, Aydın S, Cavun S, Millington WR (2016 Jan 28). The effect of Gly-Gln [β -endorphin(30-31)] on morphine-evoked serotonin and GABA efflux in the nucleus accumbens of conscious rats. *Neuropeptides*.
90. Ozdemir E, Gursoy S, Bagcivan I, Durmuş N, Altun A (2012 Mar). Zimelidine attenuates the development of tolerance to morphine-induced antinociception. *Indian J Pharmacol*. 44 (2): 215-8.
91. Duman EN, Kesim M, Kadioğlu M, Yarış E, Kalyoncu NI, Erciyas N (2004). Possible involvement of opioidergic and serotonergic mechanism in antinociceptive effect of paroxetine in acute pain. *J Pharmacol Sci* 94: 161-165.
92. Yüksel N. Antidepresan ilaçların sınıflandırılması ve etki düzenekleri. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.B.D. Ders Notları, Ankara. Available from: www.phd.org.tr/anksube/bbpsiksemp/9.ppt. [Accessed 20 Feb 2013].

93. Treister R, Pud D, Ebstein RP, Laiba E, Raz Y, Gershon E, Haddad M, Eisenberg EJ (2011 Aug). Association between polymorphisms in serotonin and dopamine-related genes and endogenous pain modulation. *Pain* 12(8): 875-83.
94. Sommer C (2010). Serotonin in pain and pain control. *Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin*. Elsevier, London, pp. 457–271.
95. Tzschentke TM, Christoph T, Kögel BY (2014 Apr). The Mu-Opioid receptor agonist/noradrenaline reuptake inhibition (MOR-NRI) Concept in Analgesia: The Case of Tapentadol. *CNS Drugs*. 28(4): 319-29.
96. Motaghinejad M, Ebrahimzadeh A, Shabab B (2014 Nov). Preventive effect of central administration of venlafaxine on morphine physical dependence, nociception, and blood cortisol level in rat. *Int J Prev Med* 5(11): 1422-31.
97. Zhang Y, Qu H, Zhou Y, Wang Y, Zhang D, Yang X, Yang C, Xu M (2015 Jan 12). The involvement of norepinephrine in pain modulation in the nucleus accumbens of morphine-dependent rats. *Neurosci Lett*. 585: 6-11.
98. Nakagawa T, Nagayasu K, Nishitani N, Shirakawa H, Sekiguchi K, Ikarashi Y, Kase Y, Kaneko S (2012 Dec 27). Yokukansan inhibits morphine tolerance and physical dependence in mice: the role of α_{2A} -adrenoceptor. *Neurosci* 227: 336-49.
99. Ochiai W, Kaneta M, Nagae M, Yuzuhara A, Li X, Suzuki H, Hanagata M, Kitaoka S, Kusunoki Y, Kon R, Miyashita K, Masukawa D, Ikarashi N, Narita M, Suzuki T, Sugiyama K (2016 Apr 18). Mice with neuropathic pain exhibit morphine tolerance due to a decrease in the morphine concentration in the brain. *Eur J Pharm Sci*.
100. Hamabe W, Maeda T, Fukazawa Y, Kumamoto K, Shang LQ, Yamamoto A, Yamamoto C, Tokuyama S, Kishioka S (2006). P-glycoprotein ATPase activating effect of opioid analgesics and their P-glycoprotein-dependent antinociception in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 85: 629-636.
101. Karlsson L, Schmitt U, Josefsson M, Carlsson B, Ahlner J, Bengtsson F, Kugelberg FC, Hiemke C (2010 Sep). Blood-brain barrier penetration of the enantiomers of venlafaxine and its metabolites in mice lacking P-glycoprotein. *Eur Neuropsychopharmacol* 20(9): 632-40.

102. Lee JS, Jung ID, Lee CM, Noh KT, Park JW, Son KH, Heo DR, Shin YK, Kim D, Park YM (2011 Sep). Venlafaxine inhibits the development and differentiation of dendritic cells through the regulation of P-glycoprotein. *Int Immunopharmacol* 11(9): 1348-57.
103. Mayer DJ, Mao J, Holt J, Price DD (1999). Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance, and their interactions. *P Natl Acad Sci* 96: 7731–7736.



10. ETİK KURUL ONAYI

T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL ONAY BELGESİ**

Çalışmanın Adı : "SSRI (Sertralin, Paroksetin) ve Sırtı (Duloksetin, Venlafaksin) İlaçların Morfin Toleransı Üzerine Etkilerinin Farelerde Hot Plate Testi İle Araştırılması"
Çalışmacılar : Y.Doç.Dr.Mine KADIOĞLU DUMAN, Yük.Lis.Öğr.Sinem AYDURMUŞ, Arş.Gör.İlknur ERKÖSEOĞLU, Arş.Gör.Duygun ALTINTAŞ AYKAN, Doç.Dr.Murat KESİM, Doç.Dr.Erdem N. DUMAN, Prof.Dr.Nuri İ. KALYONCU, Prof.Dr.Ersin YARIŞ
Anabilim Dalı : Farmakoloji ABD.

Etik Kurul Dosya No	Etik Kurul Toplantı Tarihi	Etik Kurul Toplantı No	Etik Kurul Karar No
2011/32	18.10.2011	2011/20	1

Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu'nda Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN'ın başkanlığında "SSRI (Sertralin, Paroksetin) ve Sırtı (Duloksetin, Venlafaksin) İlaçların Morfin Toleransı Üzerine Etkilerinin Farelerde Hot Plate Testi İle Araştırılması" başlığını taşıyan tez çalışmasının, Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (18.10.2011)

Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

11. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı : Aydurmuş, Sinem
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Doğum Tarihi ve Yeri : 21.02.1985/Gümüşhane
Medeni Hali : Bekar
Telefon : 0216 421 13 13-21164
E-Posta : snm.ay@hotmail.com
Yazışma Adresi : Başbüyük Mahallesi, Başbüyük Caddesi, Süreyyapaşa Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi, A Blok/102. 34854, Maltepe/İstanbul.

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Anadolu Üniversitesi, Sosyoloji Bölümü	2014
Lisans	Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi	2008
Lise	İstanbul Ümraniye Anadolu Lisesi	2003

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görev	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Eczacı	İstanbul Sosyal Güvenlik İl Müdürlüğü	2014-
Eczacı	Rize Sosyal Güvenlik İl Müdürlüğü	2009-2014
Stajyer Eczacı	Fako İlaç A.Ş	2007-2007
Stajyer Eczacı	Petek Eczanesi	2006-2006

YABANCI DİL

İngilizce: Anlama ve yazma iyi seviyede. Konuşma orta seviyede.

KATILDIĞI SEMİNERLER ve KONGRELER

2. Uluslar arası İlaç ve Eczacılık Kongresi, İstanbul	27-29 Kasım 2015
23. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Ankara	7-10 Eylül 2015
1. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, İstanbul	28-30 Kasım 2014

T.E.B. Ecz. Akademisi Kozmetik/Dermakozmetik Eğitimi	15-16 Aralık 2012
21. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Eskişehir	19-22 Ekim 2011
T.E.B. Ecz. Akademisi Diyabet Eğitimi	1 Mayıs 2010
T.E.B. Ecz. Akd. Farm. Bakım/Hipertansiyon/Astım Eğitimi	24-25 Ocak 2009.

KATILDIĞI KURSLAR

2006 M.E.B. Temel Bilgisayar İşletmenliği Kursu.

HOBİLER

Seyahat etmek, kitap okumak, fotoğraf çekmek, doğa yürüyüşleri ve balık tutmak.