



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AĞRI MODÜLASYONUNDA
NORADRENERJİK SİSTEM İLE
ENKEFALİNERJİK SİSTEM ARASINDAKİ
OLASI ETKİLEŞİMİN DENEYSEL AKUT
AĞRI MODELİNDE İNCELENMESİ**

Öznur GEDİKLİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Ahmet AYAR

Trabzon - 2013

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimler 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 bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

29.05.2013

Öznur GEDİKLİ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilimsel bakış açısıyla daima örnek olan, tecrübe ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, değerli hocam ve danışmanım Prof. Dr. Ahmet AYAR'a, eğitim sürecimde yardımlarını esirgemeyen bütün Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyelerine, çalışma arkadaşlarıma ve ayrıca emeği geçmiş tüm teknik ve idari personele yardımları ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca, Yüksek Lisans çalışmalarımı sürdürebilmemde büyük bir özveri ile beni destekleyen aileme ve sevgili eşime teşekkürü bir borç bilirim.

Arş. Gör. Öznur GEDİKLİ

TABLULAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Dorsal boynuza inen monosinaptik yolaklara ve nosisepsiyon sürecinde etkili olan transmitter ve reseptörlere genel bakış (Millan'dan, 41)	30
Tablo 2. Çalışmada kullanılan gruplar	42
Tablo 3. Deney gruplarının akut ağrı eşiği değerleri	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Son iki yüzyılda ağrı ve mekanizmalarıyla ilgili önemli bilimsel çalışmalar ve kavramlar (Perl'den, 11)	8
Şekil 2. Ağrı teorilerinde uyarı ve primer afferent sinyal arasındaki ilişkilerin şematik gösterimi (Perl'den, 11)	11
Şekil 3. Spinal kordun enine kesiti (Calvino'dan, 36).	19
Şekil 4. İnsan beynindeki çıkan nosiseptif yollar (Apkarian'dan, 38)	21
Şekil 5. Nosiseptif bilginin modülasyonunda ve iletiminde görevli olan intrinsik nöron popülasyonu ve spinal korda inen yollar (DP) arasındaki ilişkinin şematik gösterimi (Millan'dan, 41).	29
Şekil 6. Dorsal boynuzda nosiseptif sürecin modülasyonuna katkı sunan adrenoseptörlerin nöronal lokalizasyonu (Millan'dan, 41).	35
Şekil 7. Kontrol grubuna uygulanan çözücülerin termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri	48
Şekil 8. Opiorfin (0.1, 0.3, 1 ve 3 mg/kg) uygulanan grupların termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri	49
Şekil 9. Noradrenalin (0.1, 1, 10 mg/kg) uygulanan grupların termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri	50
Şekil 10. Opiorfin + noradrenalin kombinasyon şeklinde uygulamasının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri	51
Şekil 11. Opiorfin + noradrenalin kombinasyon şeklinde uygulamasının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri	52
Şekil 12. Opiorfin + noradrenalin kombinasyon şeklinde uygulamasının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri	53
Şekil 13. Yohimbin uygulanan grupların termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri	54
Şekil 14. Opiorfin + yohimbin kombinasyon şeklinde uygulamasının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri	55
Şekil 15. Fenilefrin uygulanan grupların termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri	56
Şekil 16. Opiorfin + fenilefrin kombinasyon şeklinde uygulamasının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri	57
Şekil 17. Prazosin ve opiorfin + prazosin kombinasyon şeklinde uygulamasının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri	58
Şekil 18. Opiorfin + prazosin kombinasyon şeklinde uygulamasının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri	59

KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

APN	Aminopeptidaz N
DKG	Dorsal kök gangliyonu
DMSO	Dimetil sülfoksit
DPP III	Dipeptidil peptidaz III
DRN	Dorsal retiküler nukleus
GABA	Gama-aminobutirikasit
GDA	Geniş dinamik aralıklı
IASP	Uluslar Arası Ağrı Çalışmaları Teşkilatı
NA	Noadrenalin
NEP	Nötral endopeptidaz
NSAİİ	Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
NTS	Nukleus traktus solitarius
PAF	Primer afferent liflerle
PAG	Periakvaduktal gri maddeye
PBN	Parabrakial nukleus
RVM	Rostroventral medulla
SF	Serum fizyolojik
SG	Substantia gelatinosa
SN	Spesifik nosiseptör

Simgeler

α	Alfa
δ	Delta
κ	Kapa
μ	Mu

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KABUL VE ONAY

BEYAN

TEŞEKKÜR

TABLolar DİZİNİ

v

ŞEKİLLER DİZİNİ

vi

SİMGELER, KISALTMALAR ve FORMÜLLER DİZİNİ

vii

1. ÖZET

1

2. SUMMARY

2

3. GİRİŞ VE AMAÇ

3

4. GENEL BİLGİLER

6

4.1. Ağrı

6

4.2. Ağrının Rolü

6

4.3. Ağrının Tarihçesi

6

4.4. Ağrının Bileşenleri

9

4.5. Ağrı Teorileri

9

4.6. Ağrının Sınıflandırılması

12

4.6.1. Süreye Göre Ağrıyı Sınıflandırma

12

4.6.1.1. Akut Ağrı

12

4.6.1.2. Kronik Ağrı

12

4.6.2. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrıyı Sınıflandırma

13

4.6.2.1. Somatik Ağrı

13

4.6.2.2. Sempatik Ağrı

13

4.6.2.3. Viseral Ağrı

13

4.6.3. Mekanizmalarına Göre Ağrıyı Sınıflandırma

14

4.6.3.1. Deafferantasyon Ağrısı

14

4.6.3.2. Nosisseptif Ağrı

14

4.6.3.3. Reaktif Ağrı

14

4.6.3.4. Psikosomatik Ağrı

14

4.6.3.5. Nöropatik Ağrı

15

4.7.	Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi	15
4.7.1.	Periferel Reseptörler	16
4.7.2.	Periferel Afferent Lifler	17
4.7.3.	Spinal Kord Dorsal Boynuz Nöronları	18
4.7.4.	Spinal Kordun Afferent Nosiseptif Yolağı	21
4.7.4. 1.	Spinotalamik Yol	22
4.7.4. 2.	Spinoretiküler Yol	23
4.7.4. 3.	Spinomezensefalik Yol	23
4.7.4. 4.	Spinoparabrakial Yol	24
4.7.4. 5.	Spinohipotalamik Yol	24
4.7.4. 6.	Spinoservikal Yol	25
4.7.4. 7.	Postsinaptik Dorsal Kolon Yolu	25
4.8.	Antinosiseptif İnici Sistemler	25
4.9.	Antinosiseptif İnen Yolakların Primer Afferent Liflerle ve Dorsal Boynuz Nöronlarıyla İlişkisi	27
4.10.	Noradrenerjik ağrı modülasyonunun spinal mekanizmaları	31
4.11.	Noradrenerjik ağrı inhibitör geribildirim döngüsü	34
4.12.	Alfa-2-adrenoseptör agonistleriyle opioid agonistlerin birlikte antinosiseptif etkileri	35
4.13.	Antinosisepsiyon sürecinde endojen enkefalin opioid sistemi	36
4.14.	Opiorfin (Enkefalinaz inhibitörü)	37
5.	GEREÇ VE YÖNTEM	41
5.1.	Deney Hayvanlarının Seçimi	41
5.2.	Deney Düzeni	41
5.3.	Kullanılan İlaçlar ve Uygulanış Şekli	43
5.4.	Plantar Analjezimetre Testi	43
5.5.	Deney Bulgularının İstatistiksel Değerlendirmesi	44
6.	BULGULAR	46
6.1.	Kontrol Grubuna Çözücü Uygulamaların Akut Ağrı Latens Değerleri Üzerine Etkileri	46
6.2.	Enkefalinaz İnhibitörü Opiorfin Uygulanan Grupların Akut Ağrı Latens Değerleri Üzerine Etkileri	48
6.3.	Nonspesifik Adrenoseptör Agonisti ($\alpha 1$ -ve $\alpha 2$ -) Noradrenalinin Akut Ağrı Latens Değerleri Üzerine Etkileri	49

6.4.	Opiorfin + Noradrenalin Kombinasyon Şeklinde Uygulamasının Akut Ağrı Latens Değerleri Üzerine Etkileri	50
6.5.	Yohimbin ($\alpha 2$ antagonisti) Uygulanan Grupların Akut Ağrı Latens Değerleri Üzerine Etkileri	52
6.6.	Enkefalinaz İnhibitörü Opiorfin + $\alpha 2$-Antagonisti Yohimbin Kombinasyon Şeklinde Uygulamasının Akut Ağrı Latens Üzerine Etkileri	53
6.7.	Fenilefrin ($\alpha 1$ agonisti) Uygulanan Grupların Akut Ağrı Latens Değerleri Üzerine Etkileri	54
6.8.	Enkefalinaz İnhibitörü Opiorfin + $\alpha 1$-Agonisti Fenilefrin Kombinasyon Şeklinde Uygulamasının Akut Ağrı Latens Değerleri Üzerine Etkileri	55
6.9.	Prazosin ($\alpha 1$ antagonisti) Uygulanan Grubun ve Opiorfin + Prazosin Şeklinde Kombinasyon Uygulamasının Akut Ağrı Latens Değerleri Üzerine Etkileri	56
7.	TARTIŞMA ve SONUÇ	59
8.	SONUÇLAR	66
9.	KAYNAKLAR	67
10.	ETİK KURUL ONAYI	75
11.	ÖZGEÇMİŞ	76

ÖZET

Ağrı Modülasyonunda Noradrenerjik Sistem ile Enkefalinerejik Sistem Arasındaki Olası Etkileşimin Deneysel Akut Ağrı Modelinde İncelenmesi

Endojen enkefalinler ve antinosisepatif noradrenerjik yollar analjezi sisteminin bir parçasıdır. Nötral endopeptidaz (NEP) ve aminopeptidaz N (APN) enzimleri endojen enkefalinleri katabolize ederek analjezik etki süresini kısaltmaktadırlar. İnsan tükürüğünden izole edilen opiorfin NEP ve APN enzimlerini inhibe ederek enkefalinlerin biyoetkinliklerini koruma yoluyla analjezik potansiyeli güçlendirmektedir. Bu çalışmanın amacı, opiorfin, noradrenalin, α_1 -, α_2 -antagonisti (prazosin, yohimbin) ve α_1 -agonisti (fenilefrin) ve bunların kombinasyonları kullanılarak analjeziye katkı sağlayan noradrenerjik ve enkefalinerejik sistem arasındaki olası etkileşimi incelemektir. Kullanılan tüm ajanlar yetişkin, BALB-C cinsi erkek farelere intraperitoneal olarak uygulandıktan sonra 15, 30, 60 ve 90. dakikalarda ısı ile indüklenen akut ağrı latensleri termal plantar analjezimetre sisteminde ölçüldü. Test edilen ardışık ölçüm zamanları enjeksiyondan önce ölçülen bazal değerleriyle karşılaştırıldı. Normal dağılan gruplara tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ve takiben test edilen ardışık ölçüm zamanlarını bazal değerleriyle karşılaştırmak için Duncan's post hoc testi yapıldı. Normal dağılıma uymayan gruplar için Kruskal Wallis testi kullanıldı ve ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Anlamlı düzeyde analjezik etki ve ağrı duyarlılığı; sırasıyla 0.1 mg/kg ve 0.3 mg/kg opiorfin dozlarında olduğu belirlendi ($P<0.05$). Bunun yanında opiorfin (1 ve 0.3 mg/kg) ile noradrenalin (0.1 mg/kg) kombinasyonları ve opiorfin (0.1 ve 0.3 mg/kg) ile fenilefrin (10 mg/kg) kombinasyonlarının anlamlı düzeyde analjezik etki meydana getirdiği gözlemlendi ($P<0.05$).

Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen sonuçlar nosisepatif süreçte ve ağrıda enkefalinerejik sistem ve noradrenerjik sistem arasında düşük de olsa bir etkileşimin varlığını işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akut ağrı, analjezi, fenilefrin, noradrenalin, opiorfin, prazosin, termal plantar analjezimetre testi, yohimbin

SUMMARY

Investigation of Possible Interaction Between The Noradrenergic System and Enkephalinergic System In Experimental Acute Pain Model in Pain Modulation

Endogenous enkephalins and antinociceptive noradrenergic pathways are the parts of the analgesia systems. Neutral endopeptidase (NEP) and aminopeptidase N (APN) enzymes cause short-term analgesic effect by catabolizing endogenous enkephalins. Opiorphin, isolated from human saliva, by inhibiting NEP and APN enzymes through protection of enkephalins bioactivity reinforces analgesic potential. The aim of this study is to investigate the possible interaction between the noradrenergic and the enkephalinergic systems by using opiorphin, noradrenaline (NA), α_1 -, α_2 - antagonist (prazosin, yohimbine) and α_1 -agonist (phenylephrine) and a combination of these. After intraperitoneal administration of all agents to BALB-C male mice, thermally induced acute pain latencies were measured at 15, 30, 60 and 90 minutes in the thermal plantar analgesy test. Consecutive measurement times tested were compared with basal values which are measured before injection. Statistical analysis were performed, by use of Analysis of Variance (One-Way ANOVA) test was followed by Duncan's post hoc tests for normally distributed data, while Kruskal Wallis test was used for data non-normally distributed which was followed by Mann-Whitney U test. $P < 0.05$ value was accepted statistically significant.

According to the results obtained, the significant analgesic effect and the pain sensation were obtained 0.1 mg/kg and 0.3 mg/kg opiorphin doses, respectively ($P < 0.05$). Besides, the combinations of opiorphin (1 and 0.3 mg/kg) and NA (0.1 mg/kg) and the combinations of opiorphin (0.1 and 0.3 mg/kg) and phenylephrine (10 mg/kg) produced the significant analgesic effect ($P < 0.05$).

As a result, results from this study indicates that there is some level of interaction between the noradrenergic and the enkephalinergic systems in nociceptive processing and pain.

Anahtar Sözcükler: Acute pain, analgesia, noradrenaline, opiorphin, phenylephrine, prazosin, thermal plantar analgesymeter test, yohimbine

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Ağrı, gerçekleşen veya potansiyel doku hasarı veya tehdidi ile birlikte bulunan çok önemli bir biyolojik sinyaldir. Günlük yaşamda yaygın olarak hissedilen hoş olmayan bu duyu ilave doku hasarının gerçekleşmesine karşı koruyucu rol oynayarak fonksiyonel ve canlı kalma bağlamında homeostazise katkıda bulunur. Ağrı, insanoğlunun var olduğundan beri birlikte yaşadığı, insanların yaşamında tıbbi müdahale gerektiren sebepler arasında en başta yer alan ve toplumlarda çok büyük ekonomik ve sosyal etkileri olan bir sağlık problemidir. Bu yaygın etki ve önemine rağmen, ağrıya aracılık eden hücresel mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış ve ağrı durumları için tatminkâr düzeyde etkili ve güvenli bir tedavi geliştirilememiştir.

Ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar geliştirmeye yönelik birçok çalışma olmasına rağmen, bu ilaçların uzun süreli kullanımı ciddi yan tesirler oluşturmaktadır. Ağrı tedavisinde günümüzde farmakolojik açıdan opioidler ve opioid olmayan ilaçlar kullanılmaktadır (1). Opioidlerin bağımlılık ve tolerans yapması yanında solunum depresyonu, konstipasyon gibi kullanımını kısıtlayan ciddi yan tesirleri bulunmaktadır. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ise ciddi gastrointestinal yan tesirleri yanında böbrek hasarı da yapmaktadırlar (2, 3). Analjezik olarak en fazla kullanılan bu ilaçların yan tesirlerinin ciddiliği araştırmacıları alternatif yeni ilaçlar üzerinde çalışmalara yönlendirmektedir. Morfin ve benzeri gibi analjeziklerle karşılaştırıldığında daha az bir yan etkiye sahip yeni analjezikler geliştirmek için yapılan birçok çalışma nosiseptif ve antinosiseptif sistem arasındaki ilişkiyi keşfetmeye yöneliktir.

İç organlar, deri ve diğer organlardan gelen nosiseptif bilgi spinal kordun dorsal boynuzunda supraspinal yapılara transfer edilmeden önce inhibitör ya da eksitator etkiye sahip birçok mekanizma ve endojen olarak salgılanan opioidler tarafından kapsamlı bir şekilde değişikliğe uğratılmaktadır (4). Sinir hücrelerinde sentezlenen ve lif sonlanmalarından salgılanan endojen opioidlerden olan enkefalin ve inen noradrenerjik yolaklar bu sisteminin bir parçasıdır. Omuriliğe antinosiseptif inen yolaklardan salınan norepinefrin, nosiseptif primer afferent liflerin santral terminallerinde bulunan α_2 -adrenoseptörlerinin inhibitör etkisiyle (presinaptik

inhibisyon), doğrudan projeksiyon nöronları üzerinde α_2 -adrenerjik etkiyle (postsinaptik inhibisyon) ve α_1 -adrenoseptörlerinin vasıtasıyla inhibitör internöronları aktive ederek ağrıyı baskılamaktadır (5). Enkefalin içeren nöronlar nosiseptif bilginin iletilmesine ve modülasyonuna katkı sağlayan başta omuriliğin dorsal boynuzu olmak üzere merkezi sinir sisteminin birkaç bölgesinde bulunur. Gama-aminobutirikasit (GABA)'erjik inhibitör ara nöronlara benzeyen enkefalinerjik nöronlar, dorsal boynuzda duyuşal primer afferent lif ve dorsal boynuz nöron sonlanmalarında bulunan μ - ve δ -opioid reseptörlere bağlanan enkefalin salgılayarak nosisepsiyon sürecinde inhibitör bir etki gösterirler (4).

Birçok çalışma akut ve kronik inflamatuvar ve nöropatik ağrıya karşı opioid ve α_2 -adrenoseptör agonistlerinin birlikte spinal düzeyde bir analjezi oluşturduklarını kanıtlamıştır. μ -opioid reseptörleri bu etkileşimde bulunmaktadır ve α_2 -adrenoseptör agonistleri δ - ve κ -agonistlerinin antinosiseptif etkilerini benzer bir şekilde arttırabilir. Bu deneysel çalışmalara paralel olarak α_2 -adrenoseptör agonistlerinin hastalarda opioid analjezik ihtiyaçları azalttığı gösterilmiştir. Gerçekten de yan etkilerde kötüye gitmeden opioidlerin neden olduğu analjezi süresini ve etkinliğini arttırmışlardır (6). Enkefalinlerin bu analjezik etkisi nötral NEP, APN, dipeptidil peptidaz III (DPP III) enzimleri tarafından hızlı fizyolojik inaktivasyonlarından dolayı kısa sürmektedir. İnsan tükürüğünden salgılanan bir QRFSR pentapeptidi olan opiorfin ilk kez Wisner ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş olup NEP ve APN enzimlerinin doğal bir inhibitörüdür (7). Opiorfin, endojen opioidlerin ortamda daha uzun süre kalmalarını sağlayarak ve aktivasyonlarını arttırarak kimyasal ve mekanik ağrı modellerinde morfin kadar güçlü bir analjezik aktivite göstermiştir (7).

Noradrenerjik ve enkefalinerjik sistemin her ikisi de spinal düzeyde bir analjezik aktiviteye sahiptir. Fakat literatürde analjeziye katkı sağlayan bu her iki sistem arasındaki olası etkileşim ve roller deneysel akut ağrı modeli olan davranışsal termal plantar analjezimetre test modeli ile henüz irdelenmemiştir. Bu tez kapsamında intraperitoneal olarak opiorfin, noradrenalin, α_1 -agonisti fenilefrin, α_1 -antagonisti prazosin, α_2 -antagonisti yohimbin ve bunların kombinasyonları farelere uygulandıktan sonra 15, 30, 60 ve 90. dakikalarda ısıyla tetiklenen ağrılı uyarının latensleri termal

plantar analjezimetre testinde ölçüldü. Bu deneysel çalışma ile termal nosiseptif latens değerleri üzerinden enkefalinerjik sistem ile noradrenerjik sistem arasındaki olası etkileşim ve rollerinin irdelenmesi amaçlandı.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Ağrı

Ağrı (pain) latince “poena” (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelen, Uluslar Arası Ağrı Çalışmaları Teşkilatı [International Association for the Study of Pain (IASP)] tarafından yapılan en geçerli tanımlamaya göre “vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, duysal, hoş olmayan emosyonel bir duyum ve davranış şeklidir” (8). Ağrı, kişinin deneyimleri, duygu durumu, eğitim ve çevresel faktörler gibi birçok faktörden etkilenir. Bu nedenle ağrılı bir uyarana karşı verilen cevap kişiden kişiye farklılık gösterir. Hatta hasta, doku harabiyeti ve fizyopatolojik değişiklikler olmadan da ağrı duyduğunu belirtir. Ağrı sinir lifleri ile taşınan objektif bir olgu olan duysal ve emosyonel bir özelliğe sahiptir. Tüm bu özellikleri, ağrıyı diğer semptomlardan farklı olarak, kişiye özgü hale getirir (9).

4.2. Ağrının Rolü

Ağrı, vücut için bir şeylerin yolunda gitmediğinin sinyallerini veren koruyucu bir mekanizmadır. Herhangi bir doku hasarlandığı zaman kişi ağrı uyarısına karşı bir reaksiyon göstererek doku harabiyetini engellenmeye çalışmaktadır. Kalça kemikleri üzerine uzun süre oturduğunda vücut ağırlığı ile basınç altında kalan deriye kan akımı azalması sonucunda meydana gelen doku hasarı ve bunun sonucunda oluşan ağrı nedeniyle kişi, bilinçsiz olarak pozisyon değiştirir. Bunun gibi koruyucu ağrılara normal ağrı duyusu denir (10).

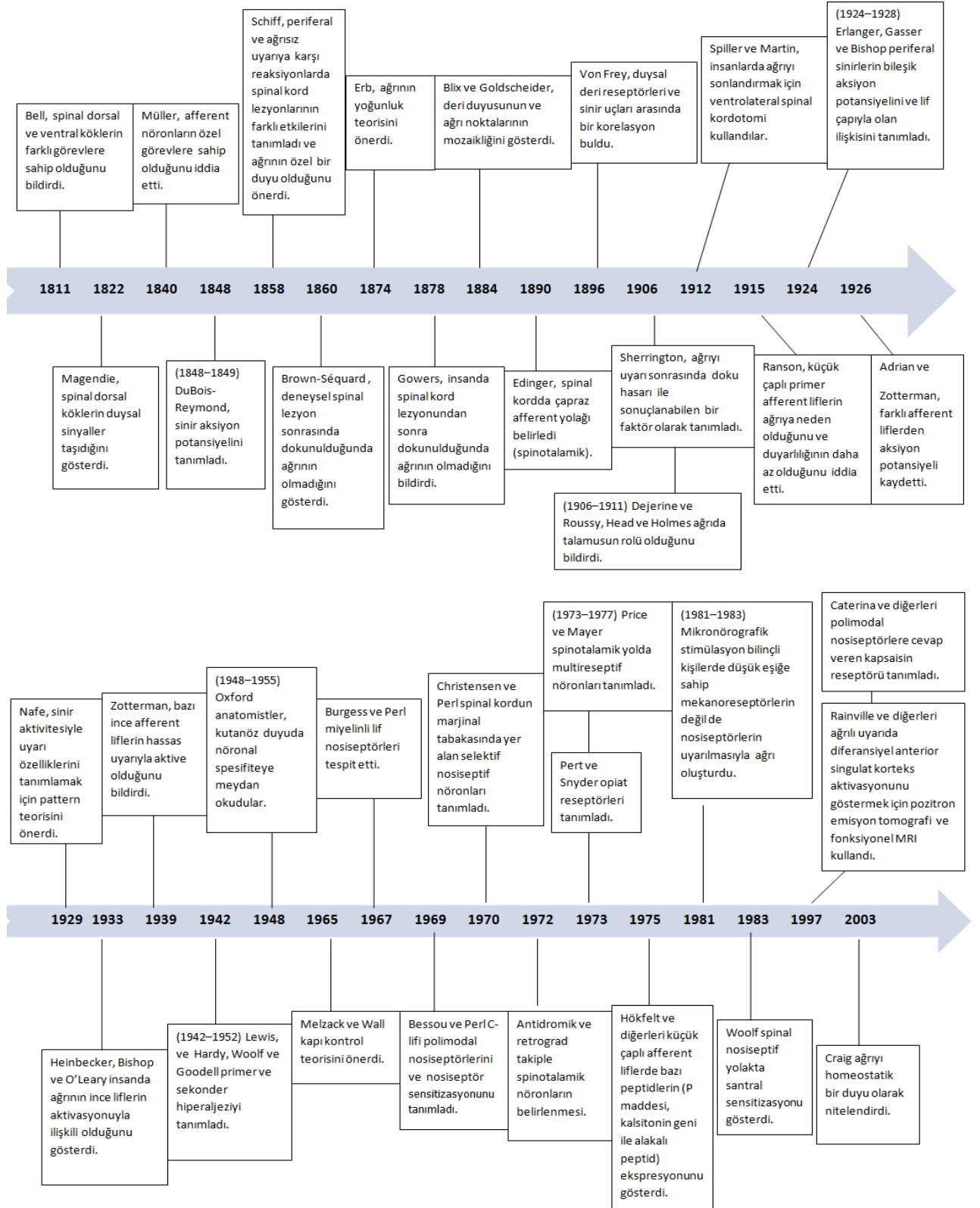
4.3. Ağrının Tarihçesi

Ağrı kelimesi ve onun eş anlamlıları genellikle bedensel bir yaralanma ya da hastalıklarla ilişkili yaşadığımız tecrübeleri tanımlamaktadır. Ayrıca bu kelime hoşumuza gitmeyen duygularla ilgili duyduğumuz rahatsızlığı da yansıtır. Ağrı ve onun

mekanizmalarıyla ilgili nasıl düşünmeliyiz sorusu yıllarca sürüncemede kaldığı için ağrı konusunda bu farklı açıklamalar doğmuştur (11).

Ağrı insanlığın var olduğu günden beri süre gelmektedir. Bu bağlamda ağrı tedavi yöntemleri, günümüzdeki modern düzeye gelinceye kadar pek çok aşamadan geçmiştir. Plato (M.Ö. 427-347) ağrının yalnızca çevrenin uyarılarıyla değil, kişinin ruhsal durumu ile de ilgili olduğunu ve vücut armonisinin bozulmasına bağlı olduğunu ileri sürmüştür. M.Ö. 384–322 yıllarında Aristotele duyuların merkezinin kalp ve ağrının bir duyu olduğunu ifade etti. Tüm eski yunan filozofları bu düşünceye katıldı ve Aristoteles'in filozoflar üzerindeki bu etkisi uzun süre devam etti. Yüzyıllar sonra Galen (M.S. 130–201) deneysel çalışmalar yaparak Aristoteles'in bu görüşüne katılmadı. Galen beyni duyuların organı olarak tanımladı ve ağrıyı duyuların merkezine yerleştirdi. Birçok fikir ve çalışma olmasına rağmen, ağrı ile ilgili temel konular tam olarak aydınlatılamamıştır. Özellikle bunlar ağrının nöron devreleri aktivitesinden sonuçlandığı ya da özel bir sürecin ürünü olup olmadığı gibi konuları içerir (11).

Orta çağdan sonra dikkat daha fazla sinir sistemi anatomisi üzerine verildi. 19. yüzyılın başlangıcına kadar duyuların, dış çevreden gelen bir faktörün beyne ya da kalbe olan transportuna bağlı olduğu fikri gibi yanlış inanışlar vardı. Bu kavram 18. yüzyılda fizik alanında yapılan çalışmalarla ve Newton (1642–1727) ve Hartley (1705–1757) tarafından öne sürülen nöronal mesajların sinirlerdeki maddelerin vibrasyonu şeklinde olduğu görüşünden sonra değişmeye başlamıştır. Ağrıya ve onun nöronal mekanizmalarına katkı sağlayan bilimsel çalışmalar ve kavramlar kaynak 11'den aktarılarak Şekil 1'de verilmiştir. 1965'de Melzack ve Wall, günümüzde de önemini sürdüren ve ağrı mekanizmasını açıklayan kapı-kontrol teorisini yayınladılar (12). 1973'de Pert ve Snyder tarafından ilk kez opioid reseptörleri gösterildi (13). 1975'de ilk Dünya Ağrı Kongresi, Floransa'da toplandı. 1979'da Behar ve arkadaşları, epidural morfin kullanımını başlattılar (14). Ağrı, insanlığın başından beri var olan bir bulgu olmasına rağmen ancak son 20 yıl içerisinde başlı başına bir hastalık olarak ele alınmaya başlanmıştır. Ağrının yalnızca diğer hastalıkların bir bulgusu değil de başlı başına bir olgu olarak ele alınması ile birlikte önemli adımlar atılmaya başlanmış ve tıpta yeni bir bilim dalı, algoloji doğmuştur. Ülkemizde Algoloji bilim dalı ilk kez 1990 yılında İstanbul Tıp Fakültesinde kurulmuştur (15).



Şekil 1. Son iki yüzyılda ağrı ve mekanizmaları ile ilgili önemli bilimsel çalışmalar ve kavramlar (Perl'den, 11)

4.4. Ağrının Bileşenleri

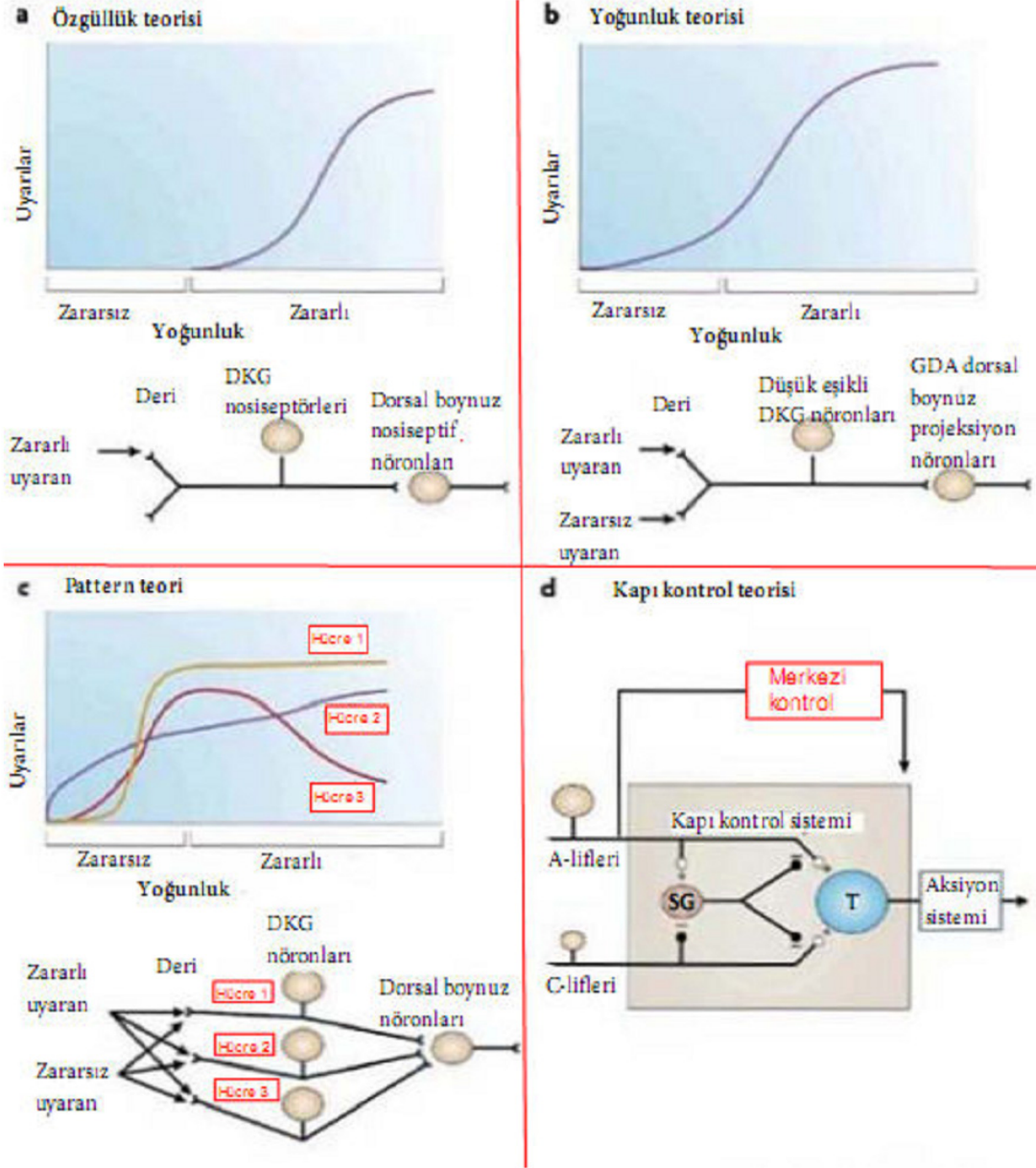
Ağrı sendromu temelde iki bileşenden oluşur. Birincisi, ağrının duyulması, algılanması. İkincisi ise ağrıya karşı gösterilen reaksiyondur. Ağrı algılaması sensoryal, emosyonel ve davranışsal parametreler olmak üzere birçok faktörden etkilenen karmaşık bir olaydır. Ağrı duyulduğunda koruyucu amaçlı istemli veya istemsiz çeşitli seviyelerde motor yanıtlar oluşur. İstemli yanıtlar, sızlanma, yüzün buruşturulması, kıvranma, pozisyon değiştirme, uyarandan uzaklaşma olup kişinin ağrı duyduğunu gösteren davranış biçimleridir. Ayrıca ağrı müsküler, vasküler, viseral ve endokrin olmak üzere birçok otonom yanıtta da neden olmaktadır (16).

4.5. Ağrı Teorileri

Ağrı ile ilgili fizyolojik mekanizmanın açıklanmasına yönelik birçok teori ileri sürülmüştür. Bunların birincisi Von Frey tarafından ileri sürülen spesifikite teorisidir (17). Bu teori derinin, uyarıldığında ağrı, basınç, sıcak, soğuk gibi farklı duyuları algılayan özelleşmiş nosiseptörlere sahip olduğunu iddia eder. Bu nosiseptörler daha güçlü zararlı uyarılarla artan eşik değerlere sahiptir. Farklı nosiseptörlerin algıladığı farklı duyular özel periferik afferent nöronlarla belirli spinal ve beyin kökü projeksiyon nöronlarına seçici bağlantılar yapar ve ağrı özel lifler ile iletilir (Şekil 2a). İkinci teori Goldscheider'in ileri sürdüğü pattern teorisidir (18). Bu teoriye göre ayrı ayrı ağrı reseptörleri yoktur ve ağrı duyusunun başlaması için uyarılar tarafından oluşturulan impulsun spinal kordda birikmesi gerekir (Şekil 2c). Diğer bir teori yoğunluk teorisidir. Bu teori periferik duyu organlarının düşük veya yüksek eşik değerli tiplere ayrılmadığını ileri sürer. Ayrıca zararsız uyarıların belirli bir aktivite düzeyi meydana getirilerek iletildiğini zararlı uyarıların ise daha büyük bir akımla iletildiğini söyler (Şekil 2b).

1965 yılında Ronald Melzack ve Patrick Wall tarafından ileri sürülen “Kapı-Kontrol Teorisi” ağrı konusunda bir devrimdir ve günümüzde otoritelerce en çok kabul gören teoridir (12). Bu teori periferden merkezi sinir sistemine kadar büyük araştırmalara öncü olmuştur. Enkefalin, endorfin ve diğer nörotransmitterlerin

saptanması, spinal kordda meydana gelen önemli değişiklikler, inen kontrol sisteminin çalışması ortaya konmuştur. Bu teoriye göre, ağrılı uyaranlar algılanmadan önce kapı kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadırlar. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir. İlk altı lamina dorsal boynuzu, lamina VII, VIII ve IX ventral boynuzu oluşturur. Lamina X ise spinal kord çevresini saran hücreleri kapsamaktadır. II, III ve V. laminalar kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olan laminalardır. Substantia gelatinosa (SG) 'yı II ve III. laminalardaki küçük hücreler oluşturur. Bu hücreler V. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmektedirler. II ve III. laminada bulunan inhibitör hücreler kalın miyelinli lifler (A-beta) tarafından uyarılır ve V. laminada bulunan ve sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan transmisyon (T) hücrelerinin presinaptik inhibisyonuna neden olur. Fakat ince ağrı lifleri (A-delta ve C) SG'de bulunan inhibitör hücreleri inhibe ederek T hücrelerinin presinaptik fasilitasyonuna neden olur. T hücreleri ağrı hakkında bilginin iletilmesinde en önemli görevi yapmaktadır. Melzack ve Wall, arka boynuzdan gelen ağrı uyaranlarının beyin sapı, talamus ve limbik sistemin inen liflerinin de kontrolü altında olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu modelde ağrı sadece nosiseptör ve sinir liflerinin uyarılmasından ibaret olmaktan çıkmış çok boyutlu bir deneyim haline gelmiştir (Şekil 2d) (19).



Şekil 2. Ağrı teorilerinde uyarı ve primer afferent sinyal arasındaki ilişkilerin şematik gösterimi (Perl'den, 11). DKG; Dorsal kök gangliyonu, GDA; Geniş dinamik aralıklı, SG; substantia gelatinosa, T; transmisyon.

4.6. Ağrının Sınıflandırılması

4.6.1. Süreye Göre Ağrıyı Sınıflandırma

4.6.1.1. Akut Ağrı

Akut ağrı “cerrahi, travma veya akut hastalığa eşlik eden kimyasal, termal veya mekanik stimulusa beklenen normal fizyolojik yanıt olarak” tanımlanmaktadır (20). Akut ağrı ani olarak başlayan, ağrılı uyaran uygulandığında yaklaşık 0,1 saniye içinde ortaya çıkan, vücudu korumaya, hasarı lokalize etmeye ve sınırlandırmaya yönelik, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, doku hasarıyla başlayıp, iyileşme süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur. Akut ağrı aynı zamanda batıcı, keskin, hızlı, lokalize ve acı olarak nitelendirilebilir. Akut ağrı her zaman nosiseptif ve A-delta tipi sinir lifleriyle merkezi sinir sistemine taşınır. Beraberinde otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı olarak taşıkardi, hipertansiyon gibi bulgular gözlenebilir. Postoperatif ağrı, renal kolik, miyokard infarktüsü ve pankreatit akut ağrı tablolarıdır.

4.6.1.2. Kronik Ağrı

Akut bir hastalık tablosu ve uygun bir tedaviden veya makul bir iyileşme sürecinden sonra ağrının devam etmesiyle kronik ağrı meydana gelmektedir. Tonik ağrıdır, süreç 1-6 ay arasında değişmektedir. Ağrılı uyaran uygulandıktan 1 saniye veya daha sonra yavaş yavaş başlayarak saniyeler hatta dakikalar içinde artan ağrıdır. C tipi sinir lifleriyle merkezi sinir sistemine iletilen, zonklayıcı, yanıcı, künt, mide bulandırıcı ve tam lokalize olmayan ağrıdır. Kronik ağrı nosiseptif, nöropatik veya her ikisi birden olabilir (21, 22, 23).

4.6.2. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrıyı Sınıflandırma

4.6.2. 1. Somatik Ağrı

Somatik sinir lifleriyle taşınan ağrı olup, yüzeysel ve derin şeklinde sınıflanabilir. Yüzeysel somatik ağrı cilt, cilt altı dokuları ve müköz membranlardan gelen uyarılarla gelişir. Çok iyi lokalize edilir ve keskin, batıcı, zonklayıcı veya yanıcı özelliktedir. Derin somatik ağrı ise kaslardan, tendonlardan, eklemlerden veya kemiklerden kaynaklanmaktadır. Künt ve sızlayıcıdır, iyi lokalize edilemez (21, 23).

4.6.2. 2. Sempatik Ağrı

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkan sempatik ağrıya damarsal kökenli ağrılar, refleks sempatik distrofi örnek verilebilir. Bu ağrılar yanma tarzındadır. Hasta ağrıyan bölgede soğukluk ve üşümeden yakınır. Zamanla distrofik değişiklikler gelişebilir (21, 23).

4.6.2. 3. Viseral Ağrı

İç organların veya zarlarının (paryetal plevra, perikard, periton) anormal işlevi, inflamasyonu veya hastalığına bağlı olarak gelişen akut ağrıdır. Viseral ağrı birçok önemli özellikleriyle somatik ağrının bir alt dalı olan yüzeysel ağrıdan farklıdır. Örneğin iyice lokalize tipteki viseral organ hasarlarının nadir olarak ağrıya neden olması bu farklılıklardandır. Öte yandan iç organlardaki sinir uçlarının stimülasyonu çok şiddetli ağrı oluşturabilir. Organların kesilmesi ağrı oluşturmaz. İskemi, kimyasal uyarılma, spazm sonucu iskemi, fazla doku gerimi gibi olaylar geniş bir alanı etkilediğinden ve birçok sinir ucunu uyardığından şiddetli ağrılara neden olur. Sempatik C tipi liflerle taşınır. Yavaş başlar, künt ve sızlayıcıdır, lokalizasyonu güçtür. Başka bölgelerde yansıyan ağrı şeklinde ortaya çıkabilir. Kardiyak ağrının sol kol, diyafragmatik ağrının sol omuza yansması klasik örneklerdir (21, 22, 23).

4.6.3. Mekanizmalarına Göre Ağrıyı Sınıflandırma

4.6.3.1. Deafferantasyon Ağrısı

Periferik ya da merkezi sinir sistemindeki ağrı yolları üzerindeki lezyonlara bağlı duysal uyarıların merkezi sinir sistemine iletiminin kesilmesi ile ortaya çıkan ağrılardır (23). Bazen ağrılı bölgede sempatik innervasyon bozukluğunu gösteren ciltte renk değişikliği, sıcaklık azalması ve kıl kaybı gibi değişikliklerle beraberdir (24).

4.6.3.2. Nosiseptif Ağrı

Doku hasarı ile ilgili nosiseptörlerin uyarılması sonucu oluşan sinyallerin santral sinir sisteminde algılanmasına nosiseptif ağrı denir. Fakat nosiseptörleri uyarın bütün uyarınlar her zaman ağrı olarak algılanmaz (25). Genellikle nosiseptif ağrının, tahmin edilen doku hasarı ile orantılı olduğuna inanılır. Fizyopatolojik olaylar, ağrı algılayıcıları olan nosiseptörlerin uyarılmasıyla ortaya çıkar. Nosiseptif ağrılara örnek olarak kas ve eklem ağrıları, kanser ağrısı ve gerilim tipi baş ağrısı gösterilebilir (23).

4.6.3.3. Reaktif Ağrı

Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu tip ağrılara miyofasyal ağrılar örnek gösterilebilir (22).

4.6.3.4. Psikosomatik Ağrı

Hastanın psişik ya da psikososyal sorunlarını ağrı biçiminde ifade etmesidir. Hasta bir anlamda ağrıyı kullanmakta, çeşitli kişisel, ekonomik ve toplumsal sorunlarını ağrı biçiminde ifade ederek ilgi çekmeye çalışmaktadır. Ağrılı bir durum mevcut olabilirse de asıl sorun psikolojik olup hastanın nörofizyolojik duyarlılığının artması ile önemsiz bir doku sorununun abartılı bir şekilde hissedilmesidir (22, 26).

4.6.3.5. Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı, IASP tarafından sinir sistemindeki birincil bir lezyonun ya da işlev bozukluğunun başlattığı ya da yol açtığı ağrı olarak tanımlanmıştır. Nöropatik ağrı sendromları heterojendir, tek bir etyoloji veya özel bir anatomik lezyonla açıklanamazlar (27). Nöropatik ağrı yaklaşık olarak populasyonun % 1'ini etkilemektedir. Sinir sisteminin disfonksiyonu veya primer lezyonu sonucu, inflamatuvar ağrının aksine genellikle sinir hasarından uzunca bir süre sonra ortaya çıkar. Fizyolojik ağrıya karşın, nöropatik ağrı eksternal uyaran olmaksızın veya normalde zararsız bir uyaran karşısında artmış spontan ağrı ile karakterizedir. Somatosensoryel sistemin anormal uyarılması söz konusudur. Nöropatik ağrı normal nosiseptif yollardan geçer ve çoğunlukla direkt doku hasarı yolu ile başlatılır (23). Nöropatik ağrı lezyon veya disfonksiyonun meydana geldiği yere bağlı olarak periferel veya santral olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Periferel nöropatik ağrıya; metabolik hastalıklar neden olurken, santral nöropatik ağrıya spinal kord veya beyin hasarı neden olur. Nöropatik ağrı birçok nöropati tipiyle birliktelik gösterir. En sık sebebi diyabetik nöropatidir. Fakat enfeksiyonlar (örneğin: herpetik nevralji, HIV nöropatisi) , ilaç tedavisi (sisplatin ve taksol indüklü nöropati) ve periferel sinir veya spinal kordda oluşan travmatik hasarda da nöropatik ağrı görülür (28).

4.7. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi

Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır. Nosisepsiyon, zararlı uyarımı kodlayan ve işleyen nöral bir süreç olarak tanımlanmaktadır (29). Nosisepsiyon beş aşamada gerçekleşmektedir:

1. Transdüksiyon: Ağrılı uyarının nosiseptörlerde elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.
2. Transmisyon: Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin belirli nöral yollar ile merkezi sinir sistemine iletilmesidir.
3. Modülasyon: Transmisyonun antinosiseptif nöral yollar ile başlıca spinal kord seviyesinde değiştirilmesidir.

4.Persepsiyon: Supraspinal düzeye ulaşan ağrı impulsunun kortekste değerlendirilerek ağrı duyusu olarak algılanmasıdır (30).

5. Ekspresyon: Kortekste değerlendirilen bilginin hasar bölgesine projekte edilerek kişi tarafından dile getirilmesidir. Bunun sonucunda bir ağrı davranışı sergilenir (31).

4.7.1. Periferel Reseptörler

Ağrının algılanması, nosiseptörler olarak adlandırılan fizyolojik reseptörlerin aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Bu reseptörler deride, mukozada, hücre zarlarında, derin dokularda, iç organların bağ dokusunda, kemik zarında, kaslarda, tendonlarda, arteriyel damarlarda, ligamentlerde ve eklem kapsüllerinde bulunmaktadır. Bu reseptörler serbest sinir sonlanmalarıdır ve primer afferent duysal nöronu oluşturan küçük çaplı, miyelinli A-delta ve miyelinsiz C liflerinin distal uzantılarıdır (32, 33).

Deride bulunan nosiseptörler, küçük sinir kök hücrelerinden köken alır ve epidermise doğru miyelinini kaybederek geniş bir sinir ağına dönüşür. İki çeşit serbest sinir ucu bulunmaktadır: intraepitelyal sonları oluşturan, bir ya da iki miyelinli liflerden köken alarak dallanan serbest sinir uçları ve epidermis ya da mukoza altında yoğun spiral bir tarzda organize olan ve tek, miyelinsiz liften kaynaklanan kapsülsüz glomerüler cisimcikler olan serbest sinir uçlarıdır. Diğer organlarda bu organizasyon değişebilir çünkü yayılan uyarının tipi, yayılma şekli ve ağrı duyusunun niteliği, reseptör sinir lifi kompleksine ve innerve olan organa bağlıdır (34, 35).

Normalde ağrı duyusu, diğer duysal reseptörlerin aktivasyonu ile değil de mekanik, kimyasal ve termal uyarıları algılayan nosiseptörlerin özel aktivasyonu ile oluşmaktadır. Diğer reseptörlerden daha yüksek eşik değere sahiptirler ve uyarının şiddetine göre cevap verirler. Buna rağmen nosiseptörlerin sensitizasyonu ağrı eşiğinin düşmesine ve bazı durumlarda spontan aktiviteye neden olmaktadır (33, 34, 35).

4.7.2. Periferal Afferent Lifler

Primer afferent duysal lifler, yapısına, kalınlığına ve iletim hızına göre sınıflandırılmaktadır. A-delta lifleri miyelinli duysal afferent sinirlerin en incesidir, akson çapları 2-7 µm ve iletim hızları 10-30 m/sn arasında değişir. Miyelinsiz C lifleri, 1-5 µm arasında değişen çaplara ve 2.5 m/sn'den daha az iletim hızlarına sahiptirler. Miyelinli, 10 µm'den daha büyük çapa ve 30-100 m/s hıza sahip ve temelde dokunma duysuna duyarlı A-beta lifleri, normal durumlarda zararlı uyarıları iletmez. Bununla birlikte, bu lifler ağrılı süreçlerde çok önemlidir çünkü bunlar segmental supresyon mekanizmalarında yer almaktadırlar (35).

C tipi lif sonlanmaları, sıcağa, soğuya duyarlı termosensitif reseptörleri, yüksek ağrı eşığıne sahip mekanoreseptörleri ve potasyum iyonları, asetil kolin, proteolitik enzimler, serotonin, prostaglandin, P maddesi ve histamin gibi aljojenik maddeler için özel reseptörleri içermektedir. Bu C tipi lif sonlanmalarının oluşturduğu reseptörler birçok uyarana cevap verdiği için bunlara polimodal reseptörler de denir. Miyelinsiz C lifleri künt, yaygın, daha az lokalize olabilen kronik ağrıyı oluşturur. İnflamasyon varlığında aktive olan, genelde zararlı uyarana cevap vermeyen, sessiz reseptörler olarak adlandırılan yeni lif sonlanmaları da tanımlanmıştır (34, 35).

A-delta lifleri iki grupta sınıflandırılmaktadır. Tip I grubu, yüksek şiddete sahip mekanik uyarıya, zayıf termal ve kimyasal uyarıya ve sensitizasyon sonrasında zararlı ısıya cevap veren, yüksek ağrı eşığıne sahip mekanoreseptörleri oluşturmaktadır. Tip II grubu, yüksek sıcaklığa (45-53 °C) duyarlı mekanotermal ve şiddetli soğuya duyarlı (-15 °C) bazı özel reseptörleri oluşturmaktadır. A-delta liflerinin uyarılması ile öncelikle kısa süreli, lokalize ve keskin bir ağrı duyulur. Uyarı devam ettikçe daha az lokalize, daha uzun, sönümsüz bir ağrı ve hiperaljezi izlenir (35).

Kaslarda, A-delta ve C liflerinin uyarılmasıyla kütanoz ağrıdan daha az lokalize olan ağrı duysusu oluşur. A-delta lifleri polimodal lifler gibi zararsız mekanik, termal ve kimyasal uyarıyı, iskemi/hipoksi gibi zararlı uyarıları ve acı veren basınç uyarısını yayar. Bu liflerin üçte-biri, kan akımı ve solunum sürecindeki değişiklikleri bildirerek,

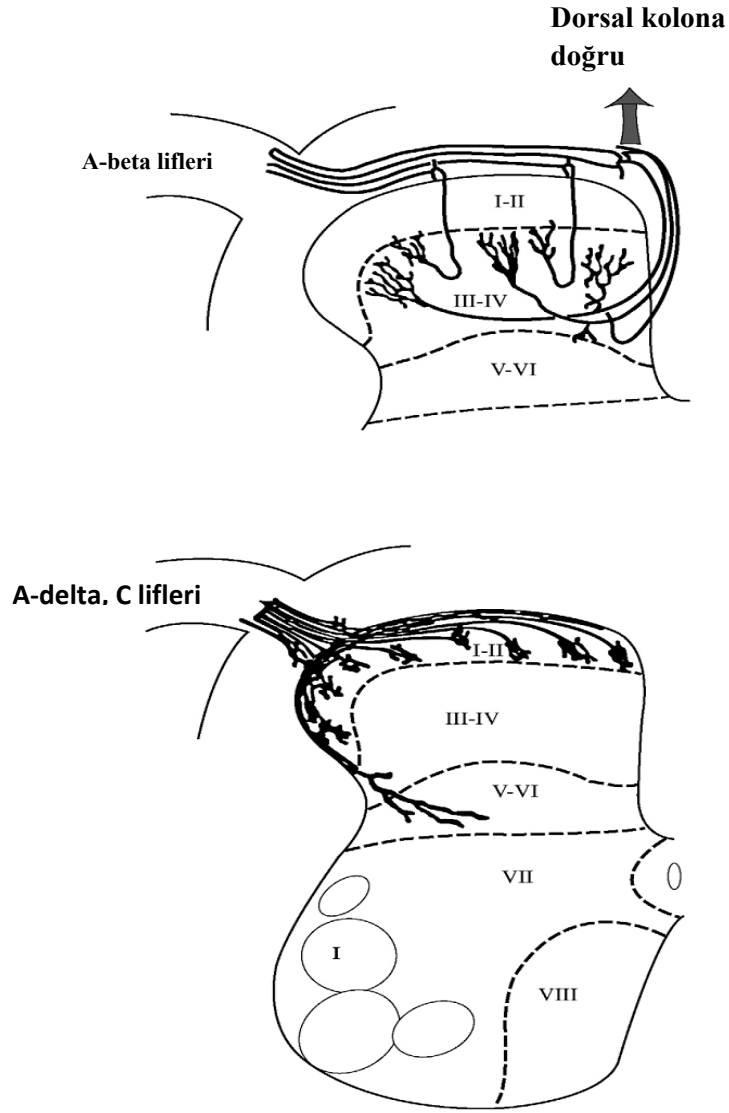
bir kas grubu tarafından gerçekleştirilen efor miktarını sunan özel reseptörleri oluşturmaktadır. C tipi lifler, A-delta lifleri gibi aynı polimodal özelliklere sahiptir, fakat bu liflerin %50'den fazlası iskemi/hipoksi ve zararlı basınç uyarıları içindir (34, 35).

Viseral organlarda, zararlı ve zararsız bilgi gerçekte A-beta lifleriyle değil de A-delta ve C lifleriyle iletilir. Çünkü düşük şiddetteki elektrik uyarısı tokluk ve bulantı hissi oluşturuyorken yüksek şiddetteki elektrik uyarısı ağrı oluşturmaktadır. Viseral ağrı algısının uyarının şiddetine ve uzamsal sumasyona bağlı olduğuna inanılıyor. Göğüs ve abdomen bölgesinden köken alan duyular sempatik ve parasempatik yollarla merkezi sinir sistemine taşınır (35).

4.7.3. Spinal Kord Dorsal Boynuz Nöronları

Spinal kordun enine kesiti, çoğu miyelinli, inen ve çıkan aksonların oluşturduğu beyaz maddeyi ve glia hücreleri ve nöron hücre gövdelerinden meydana gelen gri maddeyi göstermektedir. İki dorsal ve iki ventral boynuzdan oluşan gri madde merkezde yer alır. Rexed 1954 yılında gri maddede 10 ayrı lamina tanımlamıştır (Şekil 3). İlk altı lamina dorsal boynuzu, lamina VII, VIII ve IX ventral boynuzu oluşturur. Lamina X ise spinal kord çevresini saran hücreleri kapsamaktadır.

Nosiseptif A-delta ve C lifleri, ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce beyaz maddede spinal korda giriş noktalarından iki, üç segment aşağı yukarı hareket ederek Lissauer yolunu oluştururlar. Bu lifler dorsal boynuzun dış kısmını çevreleyerek dik bir şekilde yüzeyel tabakalara (lamina I ve II) ya da daha derin tabakalara (lamina V, VI, VII, ve X) giriş yapmaktadırlar (36).



Şekil 3. Spinal kordun enine kesiti (Calvino'dan, 36). Dorsal boynuz (I–VI), ventral boynuz (VII–IX) tabakaları ve endoneurial kanalı çevreleyen tabaka (X) gösterilmektedir. Ayrıca her tabakadaki nöronlarla bağlantı yapan çeşitli lif tiplerinin anatomik organizasyonu çizilmiştir.

Dorsal boynuzda yapılan elektrofizyolojik çalışmalara göre, primer afferent duysal liflerle sinaps yapan üç nöron kategorisi tanımlanmıştır.

Spesifik nosiseptif nöronlar

Spesifik nosiseptif (SN) nöronlar, başlıca dorsal boynuzun en dış tabakasında (lamina I ve II) bulunur, fakat derin tabakalarda (lamina V, VI, VII, ve X) da bulunabilirler. Bu nöronlar sadece deri, eklemler ve organlar gibi birçok farklı bölgeden

gelen yüksek şiddetteki periferel uyarılara cevap verirler. Onların temel afferentleri A-delta ve C lifleridir ve sınırlı periferel reseptif alana sahiptirler.

Geniş dinamik aralıklı nöronlar

GDA nöronları temelde lamina 5'te bulunmaktadır. Fakat küçük sayılarda da olsa dış tabakada (lamina I ve II) da bulunabilirler. Bu nöronlar hem düşük hem de yüksek şiddetteki periferel uyarıya cevap verirler ve onların aksiyon potansiyeli ateşleme frekansı uyarı şiddetiyle lineer olarak ya da katlanarak artar. Tek bir nöron, deriden, organlardan, kaslardan ve eklemlerden afferent lifler alır. Afferentlerin bu geniş aralığı, bir bölgedeki lezyonun niçin diğer bir bölgede ağrıya neden olduğunu açıklar. Örneğin miyokard enfarktüsü sol kolda ağrıya neden olabilir. GDA nöronları hem nosiseptif olmayan duysal liflerle (A-alfa ve A-beta lifleri) hem de nosiseptif liflerle (A-delta ve C lifleri) sinaps yaparlar ve mekanik, kimyasal, termal uyarıya cevap verirler. Bu nöronlar nosiseptif ve nosiseptif olmayan duysal lifleri bütünleştirdiği için kapı kontrol teorisinde ağrının segmental supresyon mekanizmasında temel bir göreve sahiptirler. Birkaç parmak kemiğinden bir bütün uvrza kadar GDA nöronlarının periferel reseptif alanı oldukça geniştir (37).

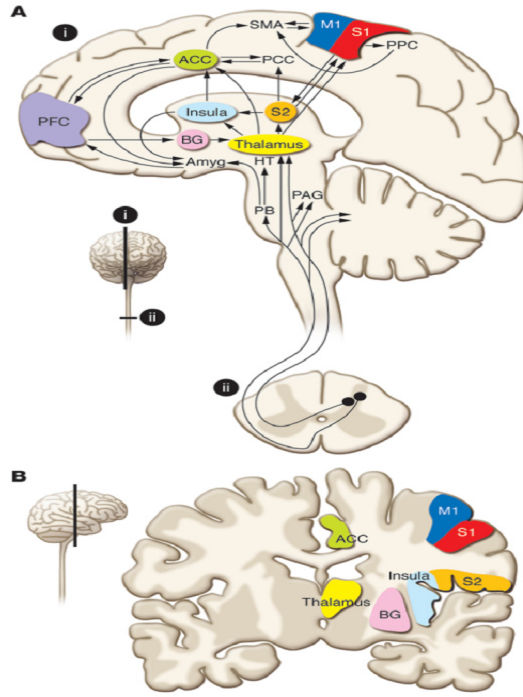
Nosiseptif Olmayan Spesifik Nöronlar

Bu nöronlar sadece düşük şiddetteki periferel uyarıya cevap verirler ve nosiseptif bilgiyi bütünleştirmede bir rolleri yoktur (36).

Dorsal boynuz nöronları, afferent ve efferent nosiseptif uyarının bütünleştirilmesini sağlar ve onların supraspinal yapılara transferinden sorumludur. Afferent uyarının alınması ve bütünleştirilmesi kapsamında dorsal boynuz nöronları bir başka yönden de sınıflandırılabilir. Projeksiyon nöronları, bilgiyi supraspinal merkezlere ve birkaç spinal seviyeyi bütünleştiren ve antinosiseptif mekanizmaya aracılık eden intersegmental propriospinal nöronlara direkt olarak taşır. Lokal eksitatör ara nöronlar, gelen duysal bilgiyi veya ağrı sinyallerini projeksiyon nöronlarına iletir ve uyarılmalarına yol açar. İnhibitor ara nöronlar, projeksiyon nöronlarında inhibisyon meydana getirirler (37).

4.7.4. Spinal Kordun Afferent Nosiseptif Yolağı

Duyusal impulsun spinal korddaki etkileşiminden sonra nosiseptif afferent yolak subkortikal ve kortikal yapılara projeksiyon sunar. Bu aşamada ağırlı deneyimlerde nosiseptif impulsa duyuşal ayırım ve duyuşal-kavramşal bileşenler katılır. Mezensefalon, talamus, hipotalamus, lentiform nükleus, somatosensöriyel korteksler, insula, prefrontal, anterior ve paryetal cingulum bu devrede temel yapılardır (37). Ağrı sürecinde çıkan nosiseptif yollar ve kortikal ve subkortikal beyin bölgeleri Şekil 4’ de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 4. İnsan beynindeki çıkan nosiseptif yollar (Apkarian’ dan, 38). (A) Çıkan ağrı yollarının ve ağrı sürecinde aktif olan beyin bölgelerinin şematik gösterimi. (B) Kırmızı, primer somatosensöriyel korteks (S1); turuncu, sekonder somatosensöriyel korteks (S2); yeşil, anterior singulat korteks (ACC); açık mavi, insula; sarı, talamus; mor, prefrontal korteks (PFC); koyu mavi, primer motor korteks (M1). SMA, süplemanter (tamamlayıcı) motor alan; PCC, posterior singulat korteks; BG, basal gangliyonlar; HT, hipotalamus; Amyg, amigdala; PB, parabrakial nükleus.

Spinal kordun dorsal boynuzunda yer alan projeksiyon nöronlarıyla birinci sıra nöronlarının doğrudan ya da dolaylı olarak etkileşimi sonrasında ikinci sıra nöronlarının

akson uçları uyarılır. Bu nöronlar hemen anterior komissürden medulla spinalisin karşı tarafına geçerek çapraz yapan uzun lifler verir ve anterolateral kolonlar içinde nosiseptif impulsu beyin sapı yapılarına ve talamus, periakuaduktal gri madde, parabrakial nukleus, medullanın retiküler formasyonu, amigdaloid kompleks, septal nukleus ve hipotalamus yapılarını içeren orta beyine iletir. Nosiseptif çıkıcı yollar, iki farklı filogenetik sınıf oluştururlar. İlki ve en eski olanı beyin sapının medial bölgesine doğru gider ve paleospinotalamik, spinoretiküler, spinomezensefalik, spinoparabrakial-amigdaloid, spinoparabrakial-hipotalamik ve spinohipotalamik yolları oluşturur. Diğer sistem, beyin sapının lateral bölgesini işgal eder ve neospinotalamik, spinoservikal ve postsinaptik dorsal kolondan oluşmaktadır (37).

4.7.4.1. Spinotalamik Yol

Bu yol ağrı, sıcaklık, dokunma ve kaşıntıyla ilgili zararlı ve zararsız potansiyelleri ileten GDA nöronları, nosiseptif olmayan nöronlar ve SN nöronlarından köken alır. Medulla spinaliste bu nöronların hücre gövdeleri çoğunlukla lamina I ve lamina V'te bulunur. Fakat lamina II, IV, VI, VII, VIII ve X' da da bulunabilirler. Bu liflerin projeksiyon modeline ve orjinine bakılarak, spinotalamik yolun üç farklı afferent formu tanımlanmıştır. İlki, ağrının duyuşal-ayırıcı parçasını içeren, talamusun lateral kompleksinin çekirdeklerine doğrudan projeksiyon yapan monosinaptik neospinotalamik yol ya da ventral spinotalamik yoldur. Diğer, ağrının bilişsel-değerlendirici yönünü kapsayan talamusun posterior medial ve intralaminar kompleksinin çekirdeklerine projeksiyon yapan multisinaptik paleospinotalamik yol ya da dorsal spinotalamik yoldur. Sonuncusu, ağırlı deneyimlerin duyuşal parçasını içeren talamusun medial santral çekirdeğine doğrudan projeksiyon yapan monosinaptik spinotalamik yoldur. (37). Talamusdan çıkan uzantılar da kortekse giderek postsentral gyrusda sonlanır. Bu yol ağrının yer, şiddet ve zaman gibi özellikleri ile birlikte algılanmasını sağlar. Bu tanımlayıcı yolak, ağrının yeri hakkındaki bilgiyi bilinç düzeyine ulaştırır (39).

4.7.4.2. Spinoretiküler Yol

Bu yol başlıca lamina V, VII ve VIII'den köken alır ve beyin sapına iki projeksiyon bileşeni sunar. Bunlardan bir tanesi motor kontrolü içeren lateral retiküler formasyonda bulunan preserebellar çekirdeğe yönelirken diğeri de nosisepsiyon mekanizmasını içeren medial pontobulbar retiküler formasyona yönelir. Lamina I'den köken alan bazı lifler dorsal ve ventral subseruleus çekirdeklere ulaşır, buradan ventral talamus ve hipotalamusa ve talamusun intralaminar çekirdeklerine projeksiyon yapar. Spinoretiküler yolun afferentleri ağrıya karşı nörovegetatif cevapların yanı sıra ağrının bilişsel-değerlendirici özelliğini oluştururlar. Bu yol ayrıca antinosiseptif inisiyatif sistemde görevli beyin sapı yapılarını aktive ederek nosiseptif segmental yolağın modülasyonunda önemlidir. (37).

4.7.4.3. Spinomezensefalik Yol

Bu yol başlıca lamina I, II, IV, V, VI ve lamina VII, X ve ventral boynuzda da bulunabilen GDA, SN ve nosiseptif olmayan nöronlardan köken alır. Bazı torasik ve servikal seviyelerde lamina I'den köken alan lifler aynı yönde ve çift taraflı dorsolateral funikulusu işgal eden iki farklı afferent sistem oluşturur. Bunlar periaquaduktal gri maddeye (PAG) projeksiyon yapan spinoannular lifler ve superiyor kolliküllerinin derinine ulaşan spinotektal liflerdir. Orta beyinde bulunan periaquaduktal gri bölgeye olan projeksiyonlar GDA ve SN nöronlarından kaynaklanır ve fonksiyonel olarak birbirlerinden farklıdır. Periaquaduktal gri bölgenin daha dorsoline ulaşan lifler eksitatör özellik gösteriyorken daha ventraline ulaşan lifler inhibitör özellik gösterir. Somatosensoriyal sürecinin özelliklerine ve antinosiseptif mekanizmanın aktivasyonuna ilave olarak spinomezensefalik yolun innerve ettiği bölgelerin uyarılması nosiseptif süreçte farklı cevapların meydana gelmesine neden olur. Bu bölgelerin uyarılmasıyla zararlı uyarı varlığında itici, otonomik, kardiyovasküler, güdusel ve duygusal davranışların yanı sıra motor cevaplar da oluşmaktadır (37). Bu yolun periaquaduktal gri maddeye bağlantı yapması nosisepsiyonda çok önemlidir. Çünkü burada analjezik etki sağlayan enkefalinerjik nöronlar vardır. Periaquaduktal gri cevher antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biridir (39).

4.7.4.4. Spinoparabrakial Yol

Parabrakial nukleus (PBN), nosiseptif yoldan doğrudan veya dolaylı yollardan afferentler alır. Gerçek nosiseptif yolağı temsil eden lamina I ve II'de bulunan SN nöronlarından köken alan afferentler parabrakial çekirdeğe doğrudan projeksiyon yaparlar. PBN'de birleşen diğer afferent yolların kollateralleri dolaylı nosiseptif yolu oluşturur. PBN, spinomezensefalik yoldan, sakral parasempatik çekirdekten ve spinoretiküler yolun kollaterallerinden afferentler alır. Bu her iki yol, inflamatuvar viseral ağrının ve zararlı seviyelerdeki termal uyarının yayılmasını sağlar. PBN' nin mezensefalik ve pontine kısımlarına gelen lif aksonları iki farklı sistemin kaynağını oluşturur: PBN' den amigdala ve stria sonlarına projeksiyon yapan spinoparabrakial-amigdaloid yol ve hipotalamusun ventromediyal çekirdeğine projeksiyon yapan spinoparabrakial-hipotalamik yol (37).

4.7.4.5. Spinohipotalamik Yol

Bu yapı, lamina I, V, X, lateral spinal çekirdek, nukleus kaudalis ve santral medüller kanalın etrafındaki bazı bölgelerden köken alır ve SN, GDA ve nosiseptif olmayan nöronlardan oluşur. Bu nöronlar kaslardan, tendonlardan, eklemlerden, deri ve iç organlardan gelen zararlı ve zararsız uyarılara cevap verir. Hipotalamusta lateral, preformikal, dorsomedial, suprakiazmatik ve supraoptik çekirdeklere olan projeksiyonlar tanımlanmıştır. Otonom sinir sistemiyle integrasyon, intermediolateral kolonun pregangliyonik nöronları ve vagal dorsal çekirdeğe olan afferentler yoluyla bu bölgelerden başlayarak gerçekleşir. Nosiseptif olmayan potansiyeller trigeminal-hipotalamik yol boyunca yayılıyorken, nosiseptif sinyaller trigeminal hipotalamik ve retiküler hipotalamik yol boyunca yayılır. Spinohipotalamik yol somatik ve viseral kökenli ağrı deneyimlerinin nöroendokrin otonomik, duyusal-ayırıcı cevaplarına katkıda bulunur. Deri, dudak, genital organlar, gastrointestinal traktus, intrakranial kan damarları, dil ve korneadan emosyonel önem taşıyan bilgi direk olarak bu yolla hipotalamusa taşınır (40, 37).

4.7.4.6. Spinoservikal Yol

Bu yol esas olarak lamina III ve IV'ten daha az bir kısmı ise lamina I, II ve V'ten köken alır. Periferik A-delta ve A-beta liflerinden afferent alan GDA, nosiseptif olmayan nöronlar ve SN nöronlarından oluşur. Medial spinal nükleus kollateraller vasıtasıyla lateral spinal nükleus üzerine bir inhibitör modülasyon sergiler. Servikal ve lomber segmentlerde lamina I, III, IV ve V'ten köken alan spinoservikal yolun afferent lifleri lateral spinal nükleusta inhibisyona neden olan medial bölgedeki farklılaşmış nöronlara projeksiyon yapar. Bu yol spinal korda gelen afferent girdinin integrasyonu ve modülasyonunun yanında ağrının duyuşsal-ayrıt edici, bilişsel-değerlendirici ve otonom özellikleri ile ilgilidir (37).

4.7.4.7. Postsinaptik Dorsal Kolon Yolu

Bu yapı esas olarak lamina III ve V'ten köken alır. Kalın afferent liflerin kollateral aksonları arka kökte yukarıya çıkarak bu yolağın büyük bir bölümünü oluşturur. Lamina V'teki bazı nosiseptif nöronların aksonları da katılım gösterir ve nükleus kuneatus ve graciliste sonlanır. Bu yolağın özellikle viseral ağrı iletiminde önemli olduğu düşünülmektedir. Viseral damarlardaki nosiseptörlerin uyarılması, somatik dokunma ve pozisyon duyuşu talamusa bu yolla taşınmaktadır (Şekil 5) (37).

4.8. Antinosiseptif İnci Sistemler

Deri, iç organlar ve diğer dokulardan spinal kordun dorsal boynuzuna gelen nosiseptif bilgi antinosiseptif supraspinal yolların ve spinal yapıların etkisiyle modifiye edilerek supraspinal merkezlere iletilmektedir. Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı uyaranlara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinergik ve monoaminergik bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir.

Mezensefalik periaquaduktal gri maddede yer alan enkefalinergik nöronlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantı içindedirler. PAG dorsal boynuzdan doğrudan ve dolaylı olarak nosiseptif input alır ve karşılıklı olarak hipotalamusla, PBN,

nukleus traktus solitarius (NTS) ve frontal korteks ve amigdalayı içeren çeşitli kortikolimbik yapılarıyla ilişki içerisinde. Bu bağlamda özellikle anksiyete ve korku gibi duyguların kontrolünde anahtar role sahiptir. Gerçekten de sadece spinal korda projeksiyon yapan amigdaladan kaynaklanan antinosisepsiyon beyin sapına PAG bağlantısını içerir (41).

Hipotalamusun birkaç çekirdeği antinosiseptik süreçte görev alır. Anterior hipotalamusun uyarılmasıyla zararlı uyarıya karşı dorsal boynuzda oluşan GDA nöronlarının cevabı baskılanır. Lateral hipotalamus, inen noradrenerjik yolağın aktivasyonunu başlatan PAG ve rostroventral medulla (RVM)' ya glutamaterjik nöronlarla projeksiyon yaparak antinosisepsiyonu başlatır. Hipotalamusun medial komponenti ve diğer birkaç çekirdeğinin lezyonu hiperaljeziye sebep olabiliyorken, hipotalamusun posterior, pre-optik ve arkuat çekirdeğine opiatların enjeksiyonu davranışsal antinosisepsiyona neden olmaktadır (41).

PAG'den RVM'nin serotonerjik ve non-serotonerjik nöronlarına ve medullanın A₇ noradrenerjik nukleusuna doğrudan olan bağlantılar, inen modülasyonda çok önemli yollardır. Özellikle inen inhibisyonu başlatan PAG'den beyin sapı nöronlarına projekte olan eksitator yollar, PAG'de GABAerjik inhibitör ara nöronlarından kaynaklanan bir inhibisyona maruz kalır: kannabinoidler ve μ -opioitlerle inhibitör GABAerjik kontrolün ortadan kalkması PAG kökenli analjeziye neden olur. Glutamaterjik, dorsal retiküler nukleus (DRN)'tan kaynaklanan serotonerjik ve nörotensin içeren nöronlar, PAG ve RVM arasındaki bu eksitator bağlantıya katkı sunar (41).

RVM birkaç çekirdeğini birleştiren heterojen bir bölgedir ve bunların her biri derin ve yüzeysel dorsal boynuz laminalarına çoğu doğrudan olmak üzere antinosiseptif projeksiyonlar sunar. Medialde serotonerjik hücre gövdelerinin yoğun olduğu nukleus rafe magnus, daha dorsalde veya lateralde nukleus retikularis gigantosellularis ve nukleus retikularis paragigantosellularis lateralis bulunur (42). Fonksiyonel özelliklerine göre, RVM'de inen inhibisyon ve fasilitasyon sürecinde rol alan birkaç nöron sınıfı tanımlanmıştır. "OFF" hücreleri (dolaylı olarak) opiatlar tarafından uyarılır

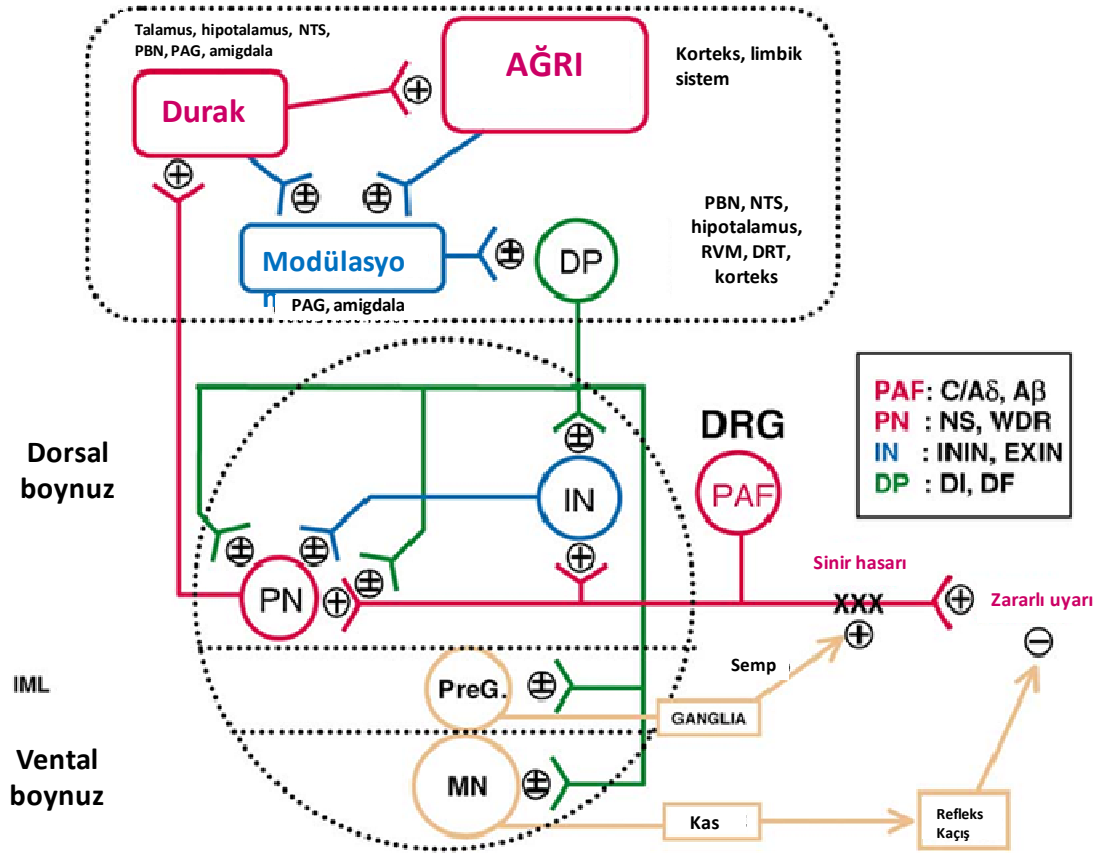
ve nosiseptif input tarafından inhibe edilir: nosiseptif reflekten önce çok ani bir deşarjla geçici bir duraklama oluşturarak inen inhibisyon sürecine katkı sağladığı düşünülür. “ON” hücreleri opiatlar tarafından inhibe edilir ve nosiseptif input tarafından uyarılır. Onların dorsal fasilitasyona katkı sağladığı düşünülmektedir. Bu hücrelerin nörokimyasal özellikleri deşifre edilmeyi beklemektedir (43).

PAG'den RVM'ye projekte olan birkaç inhibitör GABAerjik ve enkefalin içeren nöronlar, A₇ noradrenerjik nukleusu innerve eder. A₇ noradrenerjik nukleusundan köken alan bu inhibitör yollar dorsal boynuzda bulunan lokal inhibitör ara nöronları hedef alır. Bu yollar supraspinal inhibisyondan sorumludurlar. Antinosiseptif spinal segmental mekanizmada da özellikle spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar rol oynar. Dinorfin taşıyan nöronlar bu bölgede yoğundur (41).

4.9. Antinosiseptif İnen Yolakların Primer Afferent Liflerle ve Dorsal Boynuz Nöronlarıyla İlişkisi

Beyin sapından köken alan antinosiseptif inen yollar dorsal boynuzda dorsolateral funikülüs yoluyla girerler. Dorsal boynuzda inen monosinaptik yollar ve nosisepsiyon sürecinde etkili olan transmitter ve reseptörlerin özeti Tablo 1'de verilmiştir. İnen yolları daha iyi anlayabilmek için onların primer afferent lifler ve dorsal boynuz nöronlarıyla ilişkisini bilmek önemlidir. İnen yollar, dorsal boynuzda bulunan birkaç nöronal elementlerle etkileşim içerisine girerek nosisepsiyonu modüle ederler. Bunlar; primer afferent lif sonlanmaları, projeksiyon nöronları, intrinsik eksitator ve inhibitör ara nöronlar ve diğer inen lif sonlanmalarıdır (44). Şekil 5'te gösterildiği gibi RVM ve diğer beyin sapı çekirdekleri, NTS, PBN, DRN, hipotalamus ve primer afferent liflerle (PAF) ilişkili olan korteksten orjinlenen inen yollar, dorsal boynuzda internöronlar ve projeksiyon nöronları ile etkileşime girerler. Bu bölgelerdeki faaliyetler, hücresel uyarılabilirlik üzerine reseptörlerin etkisinin bir fonksiyonu olarak PAG, talamus, hipotalamus, PBN, NTS, amigdala ve diğer serebral yapılara nosiseptif bilginin iletilmesini arttırabilir ya da baskılayabilir. İnen yollar intermediolateral hücre kolonundaki pregangliyonik sempatik nöronların etkisiyle sempatik deşarjı modüle eder. PAF hasarı sonrasında, sempatik efferentler dorsal kök gangliyonunda gerçekleşen

aktivasyonla dorsal boynuzda olan inputu modifiye eder. Ventral boynuzda inen yolakların motor nöronlar üzerine olan etkileri dolaylı olarak özgün motor davranışları başlatarak nosiseptif inputu modifiye edebilir. İnen inhibisyona neden olan yolaklar nosiseptif primer afferent lif sonlanmalarından ("pre-sinaptik" etki olarak adlandırılan) pronosiseptif mediyatörlerin salınımını azaltır ve doğrudan veya dolaylı olarak (inhibitör ara nöronlar vasıtasıyla) projeksiyon nöronlarına ("post-sinaptik" etki olarak adlandırılan) olan eksitasyonu baskılar. Eğer inen inhibisyon inhibitör ara nöronlar ile gerçekleşirse, alternatif bir nörotransmitter veya aynı nörotransmitterin ikinci bir reseptör alt tipi olmalıdır. Dorsal boynuzda ağrı modülasyonunda bir reseptör alt tipi inhibisyona sebep oluyorken, aynı nörotransmitterin diğer bir reseptör alt tipi fasilitasyona sebep olabilir. İnen inhibisyon ve fasilitasyon mekanizmasını daha iyi anlayabilmek için intrinsik dorsal boynuz nöronlarını, inen antinosiseptif yolaklardan, dorsal boynuz nöronlarından ve primer afferent lif sonlanmalarından salınan transmitter maddeleri ve onların nöronal aktivite üzerine birçok ve fonksiyonel olarak heterojen reseptörler vasıtasıyla meydana getirdikleri etkisini bilmek gereklidir. Bu sistemden çıkış yapan asıl bileşen beyne nosiseptif bilgiyi taşıyan projeksiyon nöronlarıdır (41).



Şekil 5. Nosisseptif bilginin modülasyonunda ve iletiminde görevli olan intrinsik nöron popülasyonu ve spinal korda inen yollar (DP) arasındaki ilişkinin şematik gösterimi (Millan'dan, 41). DI, dorsal inhibisyon; DF, dorsal fasilitasyon; ININ, inhibitör internöton; EXIN, eksitator internöton; DRG, dorsal kök gangliyonu; MN, motor nöron; IML, intermediolateral; PN, projeksiyon nöronu; PreG, pregangliyon; Semp, sempatik.

Tablo 1. Dorsal boynuzda inen monosinaptik yollara ve nosisepsiyon sürecinde etkili olan transmitter ve reseptörlere genel bakış (Millan'dan, 41)

Yapı *	Primer transmitterler	Diğer transmitterler	Antinoseptif	Pronoseptif
Hipotalamus	VP/OT	DYN, ENK, NO	VP1a/OT	-
Paraventriküler		NPFF		
Tuberomamillar	Histamine	GABA, GAL, ENK, ADN	-	H ₁
Posterior periventriküler (A ₁₁)	DA	CGRP	D ₂	D ₁
Arkuat	β-EP, MC	CART	μ-Opioid	MC ₄
Parabrakial nukleus	?	GAL?	Evet	-
Nukleus traktus solitarius	?	GAL?, β-EP, OFQ, NPFF	Evet	Evet?
Beyin sapı				
NRM	5-HT	GABA, GLU, ENK, GAL, CCK, SP	5-HT _{1B,2,3}	5-HT _{1A,2,3}
RVM	ACh	GABA, glycine, ENK, CCK	Musc, Nic	Nic
A5,A6,A7 nukleusları	NA	GABA, GLU, ENK, GAL, NPFF	α _{2A} , α _{2B/2C} ?	α _{1A} , α _{1B} ?
Dorsal retiküler nukleus	?	?	Evet	Evet
Serebral korteks				
Anterior singulat	?	?	-	Evet
Frontal, parietal	?	?	Evet	-
Periakvaduktal gri cevher	CCK/SP	?	-	CCK ₂ /NK ₁

* VP, vazopresin; OT, oksitosin; DYN, dinorfin; ENK, enkefalin; NO, nitrik oksit; GABA, γ-amino-butirik asit; GAL, galanin; ADN, adenozin; DA, dopamin; CGRP, kalsitonin gen ilişkili peptid; β-EP, β-endorfin; MC, melanokortin; CART, kokain ve amfetamin ilişkili transkript; NPFF, nöropeptid FF; OFQ, orfanin FQ; 5-HT, serotonin; GLU, glutamat; CCK, kolesistokinin; SP, P maddesi; ACh, asetilkolin; Musc, muskarinik; Nic, nikotinik; NA, noradrenalin; NK, nörokinin; NRM, nukleus rafe magnus.

4.10. Noradrenerjik Ağrı Modülasyonunun Spinal Mekanizmaları

Spinal dorsal boynuz tüm çıkan ağrı yolları için önemli bir bağlantı bölgesidir ve spinal kord inen noradrenerjik yollardan güçlü bir inervasyon almaktadır. Bu nedenle norepinefrinin ağrı modülasyonuna olan etkisi diğer bölgelerden daha fazla spinal kordda çalışılmıştır. Pons'tan orta beyine çok geniş bir alanda bulunan NA içeren çekirdekler A1'den A7'ye kadar sınıflandırılmaktadır. Özellikle pons'ta bulunan A₅, A₆ (lokus seruleus) ve A₇ (subseruleus) noradrenerjik hücre grupları aksonlarını dorsolateral funikulus boyunca spinal korda gönderirler. Bu noradrenerjik hücre grupları ağrıyla ilişkili davranışları etkileyen diğer çekirdeklerle bağlantı kurar ve onların hepsi orta beyinde bulunan PAG'den projeksiyonlar alır (45). PAG, güçlü bir antinosiseptif etki sergileyen beyin yapılarından bir tanesidir. Sıkı bir adrenerjik ve noradrenerjik sinir lifi ağına sahiptir. PAG'nin noradrenerjik innervasyonu A1, A2, A5, A6 ve A7 hücre gruplarından oluşmaktadır. PAG orta derecede alfa-2A-adrenoseptör mRNA ekspresyonuna ve düşük alfa-1A adrenoseptör mRNA ekspresyonuna sahiptir. PAG'nin elektriksel ve kimyasal uyarılmasıyla spinal düzeyde bir antinosiseptif etki norepinefrinin spinal salınımlarıyla ilişkilidir. Bununla birlikte alfa-2-adrenoseptör agonistinin PAG'ye doğrudan uygulanması önemli bir antinosiseptif etki oluşturmamıştır. PAG'yi içeren noradrenerjik mekanizmalar spinal antinosisepsiyonu içermez, fakat PAG inen antinosiseptif etkiye katkı sağlayan A7 hücre grubu gibi beyin sapının diğer noradrenerjik çekirdeklerini uyarır ve bu spinal kord seviyesinde alfa-2-adrenoseptörlerini kapsar (5).

NA içeren terminaller dorsal boynuzun tüm laminalarına dağılmışlardır ve akso-aksonik, akso-somatik ve akso-dentritik sinapslar oluşturmaktadırlar (46, 47). NA içeren terminaller özellikle lamina I ve lamina II'nin dış tabakası olan dorsal boynuzun yüzeyel alanında yoğunlaşmalarına rağmen, daha fazla terminaller intermediolateral nükleus (sempatik pregangliyonik nöronlar alanı) ve ventral boynuzda bulunmaktadır. Dorsal boynuzda bulunan akso-aksonik sinapslar internöronların terminallerinde daha baskındır. Ayrıca primer afferent terminaller noradrenerjik sistemden input almaktadırlar. İnen noradrenerjik yollar primer afferent sinir liflerinin uçlarıyla

neredeyse hiç akso-aksonik bir bağlantı kurmaz (48, 47). Noradrenalinin kökeni supraspinal olmasına rağmen, çoğunlukla santral kanal yanı da NA'ya sahiptir (49).

Adrenerjik reseptörler, α_1 , α_2 ve β olmak üzere üç alt tip adreseptörlere ayrılmaktadır. α_1 reseptörü α_{1A} , α_{1B} ve α_{1D} olarak alt sınıflara ayrılır ve bu alt sınıflar Gq/11 ile birleşir. Bu reseptörlerin aktivasyonu transmitter salınımını arttırmak için Ca^{2+} kanalının açılmasına ve fosfolipaz C aktivasyonuna neden olur. Spinal kord boyunca α_{1A} yüksek yoğunlukta, α_{1B} orta derecede, α_{1D} ise daha az ekspres olmaktadır (50). mRNA çalışmaları α_{1A} , α_{1B} ve α_{1D} 'nin varlığını dorsal kök gangliyonda kanıtlamışlardır (51). α_{1A} -reseptör mRNA'sı spinal dorsal boynuzda çok yaygındır. α_2 -reseptörleri α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} olarak alt sınıflara ayrılmaktadır. Bu reseptörler Gi/o ile eşleşirler ve bunların aktivasyonu membranın hiperpolarizasyonu ya da transmitter salınımının azalmasıyla sonuçlanan K^+ kanallarının açılmasına ve Ca^{2+} iletkenliğinin baskılanmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak ağrı iletiminde α_1 adreseptörü eksitator bir etkiye sahipken, α_2 inhibitör bir etkiye sahiptir (53, 52).

Spinal korda antinöseptif inen yollardan salınan norepinefrin, nöseptif primer afferent liflerin santral terminallerinde bulunan α_{1A} -adreseptörleri üzerinden inhibitör etkiyle (presinaptik inhibisyon), doğrudan ağrı ileten nöronlar üzerinde α_2 -adrenerjik etkiyle (postsinaptik inhibisyon) ve α_{1A} -adreseptörlerinin vasıtasıyla inhibitör internöronlarının aktivasyonu ile ağrıyı baskılamaktadır (5). Spinal kordda noradrenerjik reseptörlerin dağılımıyla ilgili olarak spinal dorsal boynuzda, lateral spinal nükleusta ve spinal ventral boynuzda α_2 -adreseptörleri daha baskındır α_{2C} çok sayıda laminada az miktarda bulunuyorken, α_{2B} dorsal boynuzun yüzeyinde sadece küçük miktarlarda bulunmaktadır (54). İmmünohistokimyasal çalışmalar, spinal dorsal boynuzda α_{2A} -adreseptörlerin lokalizasyonunun kapsaisin sensitif ve P maddesi içeren nöseptif primer afferent liflerin santral terminallerinde olduğunu gösterdi (55). α_{2C} -adreseptörlerinin spinal dağılımı α_{2A} -adreseptörlerinden çok farklıdır. Spinal dorsal boynuzda α_{2C} -adreseptörleri çoğunlukla eksitator olan spinal internöronlarının akson uçlarında bulunmaktadır; α_{2C} -adreseptörünü içeren spinal internöron akson terminalleri medullaya aksonal projeksiyonlar gönderen nöseptif nöronları (nörokinin-1 reseptörü içeren) innerve eder (56). Postnatal hayvanların spinal kordunda α_{2B} -

adrenoseptörlerinin ekspresyonu ihmal edilmesine rağmen, α_{2A} - ve α_{2C} -adrenoseptörleri prenatal hayvanların spinal kordunda açıkça ekspres olmaktadır (57). α_1 -adrenoseptörleri ve onun alt tipleri spinal kord boyunca geniş bir alanda dağılmıştır (58). Özellikle α_{1A} - ve α_{1D} -adrenoseptörleri spinal ventral boynuzda güçlü bir ekspresyona sahiptir (59). Otoradyografik çalışmalar beta- adrenoseptörlerinin nosiseptif primer afferent sinir liflerinin santral uçlarında bulunduğunu göstermektedir (60).

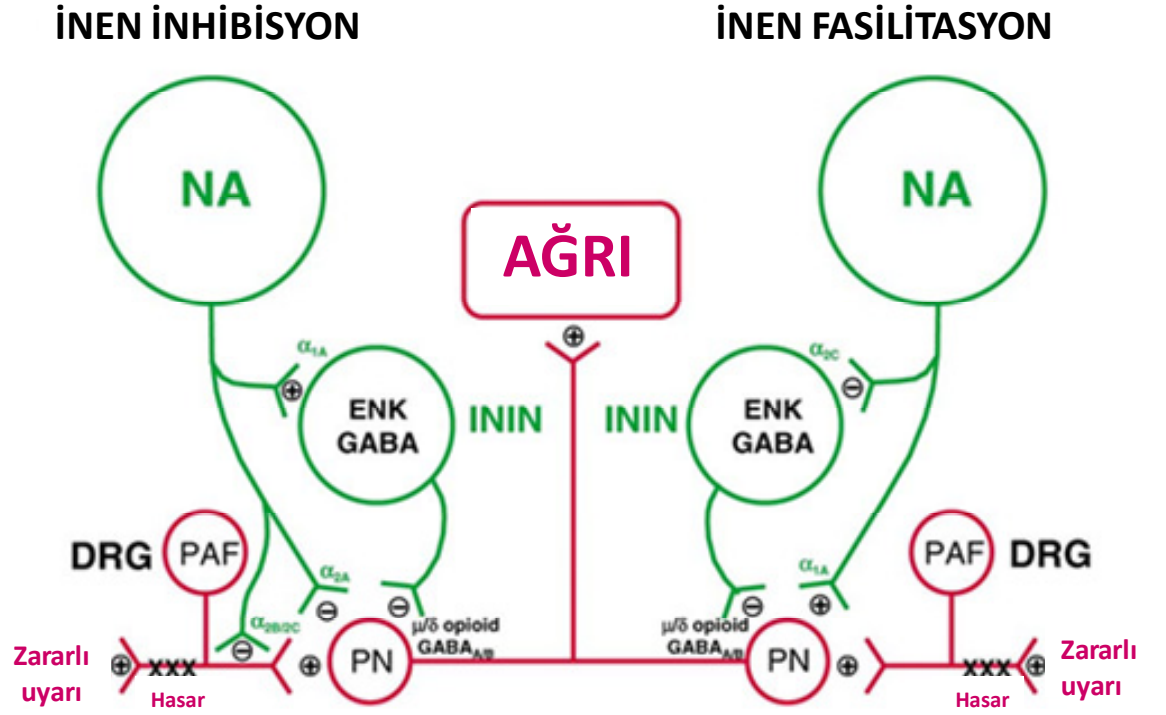
Farmakolojik çalışmalar, norepinefrinin spinal kordda α_2 -adrenoseptörlerinin etkisiyle doza bağımlı bir antinosisepsiyon oluşturduğunu göstermiştir (61). Bu çizgide çeşitli sentetik α_2 -adrenoseptör agonistlerinin intratekal uygulanması deneysel hayvanlarda antinosisepsiyon oluşturmuştur (62). Ayrıca insanlarda α_2 -adrenoseptör agonistinin spinal korda epidural olarak uygulanması ağrı dindirici bir etkiye sebep olmuştur (63). Norepinefrinin tersine sentetik α_2 -adrenoseptör agonistleri sistemik uygulanmadan sonra merkezi sinir sistemine nüfuz eder. Bu yüzden sentetik adrenerjik bileşiklerin sistemik uygulanması norepinefrinin santral uygulanmasını taklit eder. Santral olarak uygulanan norepinefrin gibi, sistemik olarak uygulanan çeşitli α_2 -adrenoseptör agonistleri de somatik ve viseral ağrı modellerinde doza bağımlı bir antinosisepsiyon cevabı oluşturmuşlardır (5). Özellikle α_2 -adrenoseptör agonistlerinin α_{2A} - alt tipi etkili bir antinosisepsiyon oluşturdu (64). Spinal α_{2C} -adrenoseptörleri özellikle nöropatik durumlarda mekanik ağrıya karşı süpressif bir etkiye sahiptir. Tersine sonraki bulgular α_{2C} -adrenoseptörlerinin noradrenerjik antinosisepsiyonda ya da ağrı modülasyonunda kritik bir öneme sahip olmadığını göstermiştir (65). Spinal α_{2B} -adrenoseptörleri de ağrı ile ilgili yanıtlarda etkili olabilir. Bu bağlamda nitroz oksidin meydana getirdiği antinosisepsiyon α_{2B} -adrenoseptör knockout farelerde azalmıştır. Çünkü nitroz oksid tarafından salınan bir endojen ligandın α_{2B} -adrenoseptörüne olan etkisinden dolayı antinosisepsiyon oluşturduğu sanılıyor (66).

Spinal motor nöronlar üzerine uyarıcı etkisinden dolayı α_1 -adrenoseptörlerinin aktivasyonu fleksiyon reflekslerini attırabilir. Bunun yanında α_1 -adrenoseptörleri spinal dorsal boynuzda GABA-erjik ve glisinerjik inhibitör internöronları aktive ederek antinosisepsiyona katkı da sağlayabilmektedir (67).

4.11. Noradrenerjik Ağrı İnhibitör Geribildirim Döngüsü

Spinal kordda intrinsik norepinefrin, lokus seruleus, A5 ve A7 nukleusu gibi beyin sapının noradrenerjik çekirdeklerinden köken alan inen aksonlardan salgılanır. Bu noradrenerjik yapıların uyarılması norepinefrinin spinal salgılanmasına neden olur ve spinal düzeyde antinosisepsiyon α_2 -adrenoseptör antagonistleriyle zayıflatılır. Noradrenerjik beyin sapı çekirdekleri zararlı periferel uyarıya karşı norepinefrin salınmasına neden olur. İlave olarak periakvaduktal gri madde ya da rafe magnus çekirdeği gibi beyin sapı yapılarının direkt aktivasyonu spinal norepinefrin salınımıyla ilişkili olan spinal antinosisepsiyona neden olmaktadır. İnen noradrenerjik yolların periferel zararlı uyarıyla aktivasyonu spinal seviyede çıkan ağrı sinyalinin baskılayan negatif bir geribildirim sistemi oluşturur.

Spinal kordda intrinsik noradrenerjik ağrı regülatör sistemi sadece düşük bir tonik aktiviteye sahiptir. Çünkü α_2 -adrenoseptör antagonistleri ya da herhangi bir α_2 -adrenoseptör alt tipinin knockout olması kronik ağrı dışında hayvanlarda kısa zararlı uyarıya karşı spinal geri çekilme cevapları sürekli olarak artmamaktadır. Tonik noradrenerjik ağrı regülasyonunun oluşturduğu zayıf ve seçici bir etkiyi destekleyen dopamin- β -hidroksilaz geninin işlevinin engellenmesi norepinefrinin yokluğuna sebep olmakta ve mekanik uyarıya değil de akut termal uyarıya karşı hafif bir hipersensitiviteye neden olmaktadır. Sönümsüz uyarı boyunca noradrenerjik ağrı regülasyonunun görevi daha belirgindir. Bunu, α_2 -adrenoseptör antagonisti ya da α_2 -adrenoseptörünün knockout olması durumunda sönümsüz zararlı bir uyarının, kronik ağrının regülasyonunda noradrenerjik geribildirim inhibisyonunu gösteren belirgin bir derecede spinal nosiseptif cevapları arttırdığı bulgusunu göstermektedir. Şekil 6'da dorsal boynuza inen noradrenerjik ağrı modülasyonu şematize edilmiştir (5).



Şekil 6. Dorsal boynuzda nosiseptif sürecin modülasyonuna katkı sunan adrenoseptörlerin nöronal lokalizasyonu (Millan'dan, 41)

4.12. Alfa-2-adrenoseptör Agonistleriyle Opioid Agonistlerin Birlikte Antinosiseptif Etkileri

Dorsal boynuzda bulunan opioid reseptörlerin hepsi antinosisepsiyonda çok önemli bir göreve sahiptir. Opioid ve α_2 -adrenoseptör agonistleri özellikle adenilat siklaz aktivitesini baskılayan ve K^+ ve Ca^{2+} akımları üzerine sırasıyla pozitif ve negatif etki gösteren benzer hücre içi sinyal iletimi mekanizmalarına sahiptirler. Onlar benzer bir şekilde eksitator ara nöronların ve projeksiyon nöronlarının aktivitesini engeller (68, 69). Birçok çalışma akut ve kronik inflamatuvar ve nöropatik ağrıya karşı opioid ve α_2 -adrenoseptör agonistlerinin birlikte spinal düzeyde bir antinosisepsiyon oluşturduklarını kanıtlamıştır. μ -opioid reseptörleri bu etkileşimde bulunmaktadır ve α_2 -adrenoseptör agonistleri δ - ve κ -agonistlerinin antinosiseptif etkilerini benzer bir şekilde artırabilir. Bu deneysel çalışmalara paralel olarak α_2 -adrenoseptör agonistlerinin hastalarda opioid analjezik ihtiyaçları azalttığı gösterilmiştir. Gerçekten de yan etkilerde kötüye gitmeden opioidlerin neden olduğu analjezi süresini ve etkinliğini arttırmışlardır (70, 6).

4.13. Antinosisepsiyon Sürecinde Endojen Enkefalin Opioid Sistemi

İnsanların ağrıya karşı gösterdikleri reaksiyon dereceleri çok değişiktir. Bu değişik davranışlar kısmen beynin kendisinin, analjezi sistemi denilen bir ağrı kontrol sistemini aktive ederek sinir sistemine giren ağrı sinyallerini bastırabilmesine bağlıdır (10). Sinir liflerinde sentezlenen ve lif sonlanmalarından salgılanan endojen opioidler bu analjezi sisteminin bir parçasıdır. μ , κ ve δ reseptörlerini içeren üç ana sınıf opioid reseptörleri vardır. Supraspinal ve spinal analjeziyle ilişkili talamus, orta beyin ve spinal kordun dorsal boynuzu gibi çeşitli seviyelerde ağrı iletim yollarında bulunmaktadır. μ reseptörleri iki farklı alt tipe ayrılabilir: μ -2 reseptörleri μ -agonistlerin uyardığı solunum depresyonuna neden oluyorken, μ -1 reseptörünün de antinosiseptif faaliyetlere aracılık ettiği rapor edilmiştir (71). κ tipi reseptörler, serebral korteksin derin tabakalarında ve μ reseptörlerinin bulunduğu yerlerde bulunurlar. κ agonistleri spinal analjeziye neden olurlar. δ tipi reseptörler genellikle beyin-omurilik eksenini boyunca bulunurlar. Fleetwood-Walker ve arkadaşları (72), μ , κ ve δ agonistlerini iyontoforetik olarak uygulayarak dorsal boynuz nöronlarının inhibisyonunu farmakolojik olarak inceledi. Lamina I'deki nosiseptör spesifik nöronlar ya da GDA nöronlarında, μ ve δ agonistleri nosiseptif komponent üzerinde süpressif bir etki oluşturdular. κ agonistleri herhangi bir etki göstermedi. Lamina II ve V'te μ ve δ agonistleri minimal bir etki oluşturyorken, κ agonistleri nosiseptif komponent üzerinde seçici bir inhibitör etki meydana getirdi. Lamina I ve II'de otoradyografi ile belirlenen μ , κ ve δ opioid bağlanma bölgelerinin oranları sırasıyla %70, %20 ve %10 olarak bulundu. Ayrıca μ , δ ve α_2 -adrenoseptör agonistleri ve nöropeptid Y, C lifi transmitter salınımı üzerinde presinaptik etkilere sahiptir ve G-proteiniyle eşleşerek nöronları hiperpolarize etmektedirler (72).

Enkefalin, dinorfin ve β -endorfin üç farklı prekürsör molekülden kaynaklanan endojen opioid peptitlerdir. Pre-proenkefalin prekürsörünün enzimatik olarak parçalanmasıyla, μ - ve δ -opioid reseptörlerinin endojen ligandları olan met-enkefalin ve leu-enkefalin oluşmaktadır (73). Enkefalin opioidleri merkezi sinir sisteminde çok geniş bir alanda (lamina I-II ve spinal trigeminal nükleus) bulunmaktadır ve ağrı yollarının algılanmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Enkefalinlerin en önemli

lokasyonu duyuşal primer afferentlerin ve dorsal boynuz nöronlarının santral terminallerinde opioidlerin bağlanma bölgeleri olan spinal kordun dorsal boynuzudur. (74). Bilimsel çalışmalar, endojen enkefalinergic sistemin antinosisepsiyon sürecinde birçok göreve sahip olduğunu ortaya çıkardı. Örneğin, Kita ve arkadaşları (75) BL-2401(enkefalin katabolize edici enzim inhibitörü), RB101 ve SCH-32615'in (enkefalinaz inhibitörü) oral yolla farelere verilmesinin güçlü bir analjezi meydana getirdiğini gösterdi.

Enkefalin içeren nöronlar nosiseptif bilginin iletilmesine ve modülasyonuna katkı sağlayan spinal kordun dorsal boynuzu olmak üzere merkezi sinir sisteminin birkaç bölgesinde bulunur. GABAergic inhibitör ara nöronlara benzeyen enkefalinergic nöronlar, dorsal boynuzda inen inhibisyona katkı sağlayan yolakların aktivitesini kontrol eden birkaç supraspinal devreler üzerinde inhibitör bir etkiye sahiptir. Enkefalinergic nöronların PAG popülasyonu, inhibitör ara nöronlarının GABAergic ve glisinergic inhibisyonu yoluyla, inen inhibisyona katkı sağlayan beyin sapı mekanizmalarında eksitatör bir output oluşturmaktadır. Beyin sapındaki enkefalinergic nöronlar dolaylı olarak OFF hücrelerinin, antinosisepsiyonu modüle eden serotonergic, noradrenergic ve diğer inen yolak kategorilerinin aktivasyonunu artırır. Enkefalin, paraventriküler nukleustan köken alan vazopresin/oksitosin içeren lifleri, lokus seruleustan kaynaklanan noradrenergic nöronları, RVM'den köken alan serotonergic yolları kapsayan dorsal boynuzu hedef alan çeşitli inen yolaklarda bulunmaktadır. Met- ve Leu- enkefalin endojen opioid peptidlerinin antinosiseptif etkilere sahip olduğu birçok çalışma tarafından doğrulanmıştır. Gerçekten de intraserebroventriküler olarak uygulanan bu peptidler, μ ve δ opioid reseptörleriyle etkileşerek güçlü fakat nötral amino peptidaz ve nötral endopeptidaz enzimleriyle bu peptidlerin hızlı fizyolojik inaktivasyonlarından dolayı kısa bir analjetic cevap oluşturmaktadırlar. Bu enzimlerin her ikisinin inhibisyonu güçlü bir antinosisepsiyon cevabı oluşturmaktadır (41).

4.14. Opiorfin (Enkefalinaz İnhibitörü)

Ağrı dindirici ilaç geliştirmeye yönelik birçok çalışma olmasına rağmen, bu ilaçların uzun süreli kullanımı ciddi yan tesirler oluşturmaktadır. Morfin ve benzeri gibi

analjeziklerle karşılaştırıldığında daha az bir yan etkiye sahip yeni analjezikler geliştirmek için yapılan birçok çalışma nosiseptif ve antinosiseptif sistem arasındaki ilişkiyi keşfetmeye yöneliktir. Ağrı tedavisinde günümüzde farmakolojik açıdan opioidler ve opioid olmayan yardımcı ilaçlar (adjuvan) olarak iki gruba ayırabileceğimiz ilaçlar kullanılmaktadır (1). Opioidlerin bağımlılık ve tolerans yapması yanında solunum depresyonu, konstipasyon gibi kullanımını kısıtlayan ciddi yan tesirleri bulunmaktadır. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ise ciddi gastrointestinal yan tesirleri yanında böbrek hasarı da yapmaktadırlar (3,2). Analjezik olarak en fazla kullanılan bu ilaçların yan tesirlerinin ciddiliği araştırmacıları alternatif yeni ilaçlar üzerinde çalışmalara yönlendirmektedir.

En önemli endojen opioidlerden olan enkefalin ağrı duyusunun kontrolünde büyük bir öneme sahiptir. Enkefalinler hedef nöronların sinaptik membranlarında bulunan μ - ve δ -opioid reseptörlere yüksek bir affiniteyle bağlanırlar. Bu yüksek intrinsik etkinliğinden dolayı enkefalinler aynı antinosiseptif cevabı oluşturmak için morfinden daha az opioid reseptöre ihtiyaç duyarlar. Metallo-ektopeptidazlar olan NEP ve APN enzimleri tarafından hızlı bir inaktivasyona maruz kaldıkları için santral olarak uygulanan enkefalinler güçlü fakat kısa bir analjezik cevap meydana getirirler (76). Bu enzimlerin degradasyonunu hedef alan birçok çalışma endojen enkefalinlerin analjezik potansiyellerini artırma yoluyla yeni analjezikler geliştirmeyi hedeflemektedirler (77). RB101 gibi sentetik maddelerin enkefalin degradasyonunu engellediği ve diğer opioidler gibi analjezik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (78). Yamamoto ve ark. (79) tarafından sığır spinal kordundan izole edilen ve spinorfin olarak adlandırılan bu endojen madde enkefalini degrede eden enzimler üzerinde inhibitör bir etkiye sahiptir. Rougeot ve arkadaşları (80) tarafından karakterize edilen çevresel değişikliklere karşı sıçanlarda adaptasyonu sağlayan sialorfin membrana bağlı NEP enziminin fizyolojik bir inhibitörü olup sialorfinin sıçanlarda oluşan ağrı duyusunu μ - ve δ -opioid reseptör bağımlı enkefalinlerjik yolları güçlendirerek baskıladığı bildirilmiştir (80).

Wisner ve arkadaşları (7) tarafından 2006'da insan tükürüğünde keşfedilen opiorfinin met-enkefalini degrede eden NEP ve APN ektopeptidazları inhibe ettiği *in vitro* olarak kanıtlanmıştır. *In vivo* ortamda opiorfinin bu etkisi sıçanlar formalin testine

tabii tutularak yapıldı. Sistemik olarak uygulanan 1 mg/kg opiorfinin akut ve uzun süreli kimyasal uyarının tetiklediği nosisepsiyonu engellediği tespit edildi. Opiorfinin bu analjezik etkisi için endojen opioderjik yollara ihtiyaç duyup duymayacağı test edildi ve opiorfinin bu etkisi geniş spektrumlu opioid reseptör antagonisti olan naloksan tarafından sonlandırıldı. Böylece opiorfinin analjezi oluşturmak için opioid reseptörelere bağlı endojen opioid agonistlere ihtiyaç duyduğu ve nosiseptif girdinin spinal ve supraspinal kontrolünde gerekli olan endojen opioid bağımlı yolları aktive ederek analjezik etki gösterdiği tespit edildi. 1 mg/kg opiorfin dozunun akut ağrıyı engellediği ve bu ağrı baskılayıcı potansiyelinin 6 mg/kg morfin dozuna eşit olduğu kimyasal ve mekanik sıçan ağrı modellerinde gösterildi (7). Rougeot ve arkadaşları (81) tarafından opiorfinin analjezik potansiyeli kimyasal uyarının tetiklediği akut ve inflamatuvar tonik ağrıya karşı davranışsal cevabı ölçen formalin testinde ve akut termal nosisepsiyona karşı davranışsal cevabı ölçen tail-flick testinde sıçanlarda çalışıldı. Akut ve uzun süreli kimyasal uyarının tetiklediği ağrıyı opiorfinin doza bağımlı olarak engellediği ve en belirgin analjezik etkiyi 1-2 mg/kg i.v. dozlarda yaptığı tespit edildi. Bu analjezik etki opioid reseptör antagonisti olan naloksan tarafından engellendi ve opiorfinin analjezik etkisini gösterebilmesi için opiodlerin bağlandığı opioid reseptörlere ihtiyaç duyduğu tespit edildi. Diğer bir deneysel çalışmada formalin testinde μ , δ ve κ opioid reseptör antagonistleri kullanılarak opiorfinin bu analjezik etkiyi μ opioid reseptörü üzerinden yaptığı tespit edildi. Nosiseptif spinal refleksi yansıtan tail-flick testinde opiorfinin analjezik etkisinin potansiyeli ve süresi morfin referans alınarak sıçanlarda çalışıldı. 2 mg/kg opiorfin dozunun i.v. olarak uygulanmasından sonra analjezik etkinin 15. ve 25. dakikalarda başladığı ve bu etkinin 1 mg/kg morfin dozuna benzer olduğu tespit edildi. Opiorfinin termal ısının tetiklediği akut ağrıyı spinal opioderjik yolları etkileyerek engellediği sonucuna varıldı. Yapılan deneysel çalışmalarla opiorfinin maksimal analjezik doz etkisi ve potansiyelinin mekanik ve kimyasal akut ağrı üzerinde morfin kadar etkili olduğu, kimyasal uyarının tetiklediği uzun süreli inflamatuvar ağrıda morfinden daha az etkiye sahip olduğu sonucuna varıldı. Daha genel ifadeyle morfinin analjezik potansiyeli % 40'tan % 80'e kadar (1-2 mg/kg i.v., 6 mg/kg i.p. ya da 10 μ g/kg i.c.v.) değişebiliyorken, opiorfinin analjezik potansiyeli %30'dan %60'a (1-2 mg/kg ya da 5 μ g/kg i.c.v.) kadar değişebilmektedir. Zararlı uyarıya karşı endojen olarak lokal salgılanan enkefalinler

opioid reseptörlere morfin gibi %100 verimlilikte bağlanamadığı ve opioid reseptörlere bağlı enkefalinler az olduğu için opiorfin morfin kadar analjezik etki göstermemektedir (81). İntraperitoneal olarak uygulanan opiorfinin analjezik etkisi Popika ve arkadaşları (82) tarafından farelerde tail-flick test modelinde araştırıldı. Opiorfinin analjezik etkiyi 0.3 mg/kg i.p. uygulamadan sonra 60. dakikada gösterdiği ve bu analjezik etkinin naloksan tarafından sonlandırıldığı tespit edildi. Opiorfinin bu heyecan verici etkilerinden dolayı opiorfin analjezide klinikte ağrı kesici ilaç geliştirmeye yönelik moleküler yolların potansiyel bir öncüsü olan terapötik bir hedef olabilir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı ve çalışmanın etik onayı (Onay kodu: 2010/7), Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan alındı.

5.1. Deney Hayvanlarının Seçimi

Bu deneysel çalışmalarda ağırlıkları 20-45 gram olan erişkin (en az 8 haftalık) BALB-C cinsi erkek fareler kullanıldı. Hayvanlar KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edildi ve 12:12 saat aydınlık/karanlık siklusuna uyularak, 22 ± 3 °C sıcaklıkta ve % 65–70 nem içeren bir ortamda plastik kafeslerde barındırılmıştır. Beslenmeleri standart pelet halindeki fare yemleri ve musluk suyuyla *ad libitum* şeklinde sağlandı. Deneyler Avrupa Birliği Konseyi'nin 24 Kasım 1986 tarihli deney hayvanlarının kullanımına ilişkin direktiflerine uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Her bir gruptaki farelere işaretleme ile numara verildi. Çalışmada toplam 210 adet fare kullanıldı.

5.2. Deney Düzeni

Bu çalışmada kullanılan hayvanlar randomize olarak 7'şerli 10 ana gruba ve ilgili alt gruplara ayrıldı ve farelerin bazal vücut ağırlıkları ölçüldü. Çalışmada kullanılan gruplar, ilaç uygulama dozları ve ağırlık ortalaması \pm standart sapma (SS) şeklinde Tablo 2'de sunuldu.

Tablo 2. Çalışmada kullanılan gruplar

Uygulanan madde		İlaç dozu	Ağırlık ortalaması ± standart sapma
Kontrol	SF *	-	36.2 ± 1.5
	DMSO	-	36.2 ± 1.5
Opiorfin		0.1 mg/kg	34.3 ± 3.4
		0.3 mg/kg	34.3 ± 3.4
		1 mg/kg	30 ± 8
		3 mg/kg	36.4 ± 2.4
Noradrenalin		0.1 mg/kg	35 ± 3.6
		1 mg/kg	36.3 ± 3
		10 mg/kg	35.3 ± 2.3
Opiorfin + Noradrenalin		1 mg/kg + 0.1 mg/kg	32.4 ± 5
		1 mg/kg + 1 mg/kg	28.1 ± 3
		1 mg/kg + 10 mg/kg	26.8 ± 4.3
		0.1 mg/kg + 0.1 mg/kg	42.4 ± 2.2
		0.1 mg/kg + 1 mg/kg	42.2 ± 4
		0.3 mg/kg + 0.1 mg/kg	42.4 ± 2.2
		0.3 mg/kg + 1 mg/kg	42.2 ± 4
Yohimbin		1 mg/kg	28.1 ± 1.3
		2 mg/kg	28.1 ± 1.3
Opiorfin + Yohimbin		0.1 mg/kg + 2 mg/kg	34.2 ± 3.6
		0.3 mg/kg + 2 mg/kg	41.6 ± 2.7
		1 mg/kg + 1 mg/kg	28.1 ± 1.3
Fenilefrin		5 mg/kg	35 ± 2
		10 mg/kg	35 ± 2
Opiorfin + Fenilefrin		0.1 mg/kg + 10 mg/kg	42.2 ± 4
		0.3 mg/kg + 10 mg/kg	42.2 ± 4
		1 mg/kg + 5 mg/kg	34 ± 1.9
Prazosin		0.5 mg/kg	23 ± 2.8
Opiorfin + Prazosin		0.1 mg/kg + 0.5 mg/kg	40 ± 2.3
		0.3 mg/kg + 0.5 mg/kg	40 ± 2.3
		1 mg/kg + 0.5 mg/kg	28.6 ± 3.4

*: SF, serum fizyolojik; DMSO, dimetilsülfoksit.

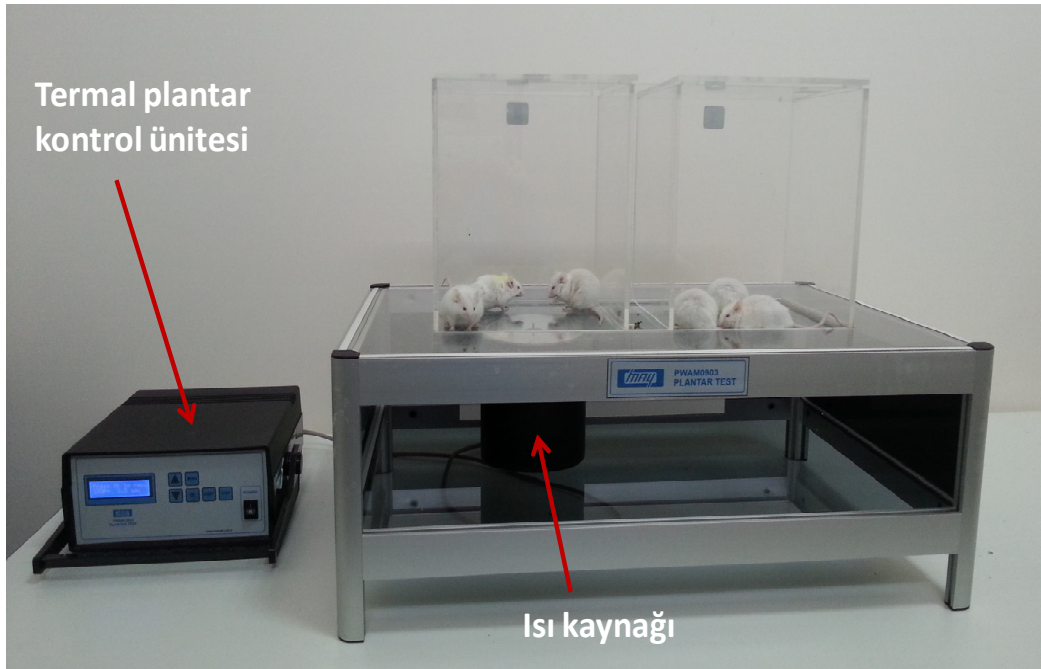
5.3. Kullanılan İlaçlar ve Uygulanış Şekli

Deneylede opiorfin (Sigma, Taufkirchen, Germany), L-Noradrenalin (Sigma, Taufkirchen, Germany), yohimbin hidroklorid (Sigma, Taufkirchen, Germany), fenilefrin hidroklorid (Tocris, Bristol, United Kingdom), prazosin hidroklorid (Sigma, Taufkirchen, Germany) kullanıldı. Çalışmada kullanılan tüm ajanlar intraperitoneal olarak farelere uygulandı. Prazosin dışında kullanılan bütün ajanların %0,9 luk NaCl içerisindeki çözeltileri hazırlandı. Prazosin ilk önce 0.2 ml enjeksiyon volümünün %2'si olacak şekilde dimetil sülfoksit (DMSO)'te çözüldü ve serum fizyolojik (SF) ile 0.2 ml'ye tamamlandı. Çalışmada kullanılan ajanlar Tablo 2'de belirtilen dozlarda intraperitoneal olarak yapıldı.

5.4. Plantar Analjezimetre Testi

Bu protokol yanları plastik saydam bir bariyerle hayvanların dışarı çıkmaları engellenecek şekilde kapatılmış fakat hayvanların etrafta rahatça hareket edebileceği iki tabla bölümünden, radyan ısı kaynağından ve süreyi saniye cinsinden otomatik olarak kaydeden ve durduran bir kontrol ünitesinden oluşmaktadır. Radyan ısının alttan uygulandığı ve hayvanın ısı uyarısına vermiş olduğu cevap süresi ölçülerek ağrı eşliğinin tespitine yönelik bir termal akut ağrı modelidir (83). Çalışmada fareler için uygun büyüklükte Plantar Analjezimetre (MAY PWAM 0903 Plantar Test, Ankara, Türkiye) kullanılarak termal uyarıya bağlı pençe çekme süreleri (termal nosiseptif eşik) belirlendi. Bu amaçla, farelerin sağ arka ayak pençelerinin plantar yüzeylerinin ortasına odaklanan infrared ışık demeti şeklinde aşağıdan radyan ısı uygulandı. Bu düzenekte ön denemeler gerçekleştirilerek farelerin radyan ısı uygulamasından pençelerini yaklaşık 5-6 sn sonra çekecekleri şiddete ayarlandı ve doku zedelenmesini önlemek için “cut-off” süresi 10 saniye olarak belirlendi. Fareler pençelerini çektikleri anda ısı uygulaması otomatik olarak sonlanan sistemde “termal nosiseptif eşik” latensi saniye cinsinden otomatik olarak (dijital göstereyle) belirlenmekte ve 256 ölçüme ait veri bilgisayara aktarılabilmektedir.

Testler 09:00-14:00 saatleri arasında gerçekleştirildi ve test uygulanması esnasında ortamın sessizliğine özen gösterildi. Resim 1’de gösterildiği gibi test düzeneğinin bir bölümüne en fazla 3 fare konularak deneyler yapıldı. Deneylerden önce farelere 1 hafta süreyle Plantar Analjezimetre testi uygulanarak, bütün hayvanların deney şartlarına alışmaları sağlandı. Deney hayvanları deney odasına ölçümlerden en az 15 dakika önce alındı ve deneyler kolonilerin tutulduğu odadan farklı bir ortamda gerçekleştirildi. Ölçümler deney protokollerine göre kontrol ve bütün ölçümler için aynı değerlendirici tarafından gerçekleştirildi. Deney gruplarının enjeksiyon yapılmadan önceki ölçülen latensleri 0. dakika olarak kabul edildi. Enjeksiyondan önce 0. dakikada ve Tablo 2’de belirtilen dozlarda enjeksiyon yapıldıktan sonra deney gruplarının 15, 30, 60 ve 90. dakikalarda ısı ile indüklenen akut ağrı latensleri ölçüldü.



Resim 1. Termal plantar analjezimetre sisteminin görünüşü

Intraperitoneal uygulamaların ve ilaçları çözmek için kullanılan DMSO ve SF’in ısı ile indüklenen termal nosiseptif eşik latensleri üzerinde bir etkisi olup olmadığını değerlendirmek için kontrol grubundaki hayvanlara intraperitoneal olarak 0.2 ml SF ve DMSO konsantrasyonu %2 olacak şekilde 0.2 ml DMSO + SF verilerek 15, 30, 60, 90. dakikalarda plantar analjezimetre testinde akut ağrı latensleri ölçüldü.

5.5. Deneysel Bulgularının İstatistiksel Değerlendirmesi

Deneysel verilerin istatistiksel analizleri Statistica (Stat Soft. Inc., OK, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerinin normal dağılıma uyup-uyumadığını belirlemek için Shapiro Wilk W normalite testi kullanıldı. Normal dağılan verilerin analizi için One-Way ANOVA kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Duncan's post hoc testine göre yapıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin analizi için gruplar arasındaki fark Kruskal Wallis varyans analizi ile belirlendikten sonra Mann-Whitney U testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. 0.05' den küçük P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($P < 0.05$). Elde edilen bulgular, ortalama \pm standart sapma (SS) şeklinde sunuldu.

6. BULGULAR

Termal plantar analjezimetre testi uygulanan tüm deney gruplarının 0, 15, 30, 60, 90. dakikalardaki akut ağrı eşiği değerleri ortalama \pm standart sapma (SS) şekilde Tablo 3'te gösterilmiştir.

6.1. Kontrol Grubuna Çözücü Uygulamaların Akut Ağrı Latens Değerleri Üzerine Etkileri

İntraperitoneal uygulamaların ve ilaçları çözmek için kullanılan DMSO ve SF'in ısı ile indüklenen akut ağrı latensleri üzerinde bir etkisi olup olmadığını değerlendirmek için farelerin enjeksiyondan önce 0. dakikada ve intraperitoneal olarak 0.2 ml SF ve DMSO (konsantrasyonu %2 olacak şekilde) enjeksiyonu yapıldıktan sonra 15, 30, 60 ve 90. dakikalarda termal plantar analjezimetre testinde latensleri ölçüldü.

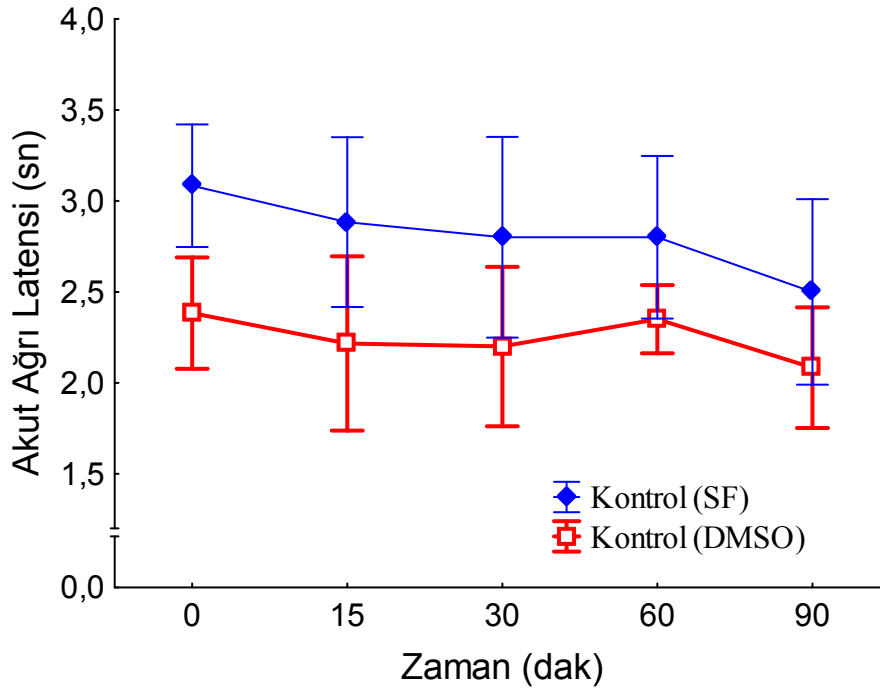
DMSO ve SF'in ısı ile indüklenen ağrı davranışının latens üzerinde test edilen tüm ardışık ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir etki ($P>0, 05$) meydana getirmediği saptandı (Şekil 7, Tablo 3).

Tablo 3. Deney gruplarının akut ağrı eşiği değerleri

Uygulanan madde		İlaç dozu (mg/kg)	Akut Ağrı Latens Değerleri (saniye)					P ** değeri
			0.dakika	15.dakika	30.dakika	60.dakika	90.dakika	
İntakt kontrol	*SF	-	3.08±0.34	2.88±0.47	2.80±0.55	2.80±0.45	2.50±0.51	0.003
	DMSO	-	2.38±0.31	2.22±0.48	2.20±0.44	2.35±0.19	2.08±0.33	0.342
Opiorfin		0.1	2.61±0.41	3.91±0.54	3.18±0.90	2.74±0.52	2.98±0.70	0.045
		0.3	2.68±0.63	1.91±0.24	2.11±0.34	1.98±0.28	2.66±0.69	0.013
		1	2.96±0.52	2.76±0.43	2.70±0.41	2.80±0.78	3.11±0.59	0.294
		3	2.57±0.28	2.10±0.35	2.11±0.21	2.11±0.42	2.24±0.57	0.590
Noradrenalin		0.1	2.36±0.34	2.98±0.70	2.41±0.37	2.41±0.34	2.24±0.24	0.065
		1	2.54±0.35	3.27±0.68	2.46±0.50	2.36±0.56	2.28±0.46	0.074
		10	2.56±0.33	3.98±0.43	2.80±0.47	2.50±0.11	2.50±0.39	0.004
Opiorfin + Noradrenalin		0.1 + 0.1	3.08±0.45	2.84±0.40	2.75±0.60	2.75±0.50	2.93±0.40	0.532
		0.1 + 1	2.78±0.65	3.33±0.34	2.41±0.37	2.45±0.50	2.70±0.70	0.016
		0.3 + 0.1	2.71±0.31	3.15±0.62	2.54±0.20	2.72±0.22	2.88±0.71	0.000
		0.3 + 1	3.15±0.78	2.50±0.28	2.61±0.48	2.53±0.31	2.61±0.26	0.002
		1 + 0.1	2.43±0.45	3.17±0.85	2.35±0.69	2.07±0.36	2.27±0.54	0.000
		1 + 1	2.80±0.73	2.64±0.52	2.30±0.28	2.50±0.75	2.60±0.25	0.005
Yohimbin		1	2.71±0.38	1.67±0.43	1.93±0.25	1.76±0.36	2.11±0.25	0.131
		2	3.13±0.20	1.33±0.18	1.34±0.30	1.83±0.55	2.08±0.27	0.060
Opiorfin + Yohimbin		0.1 + 2	2.47±0.30	1.48±0.15	1.48±0.23	1.68±0.34	1.80±0.36	0.002
		0.3 + 2	2.51±0.25	1.24±0.20	1.50±1.10	1.54±0.20	2.43±0.30	0.002
		1+1	2.56±0.24	1.57±0.32	2.18±0.24	2.06±0.38	2.17±0.45	0.054
Fenilefrin		5	2.68±0.44	2.94±1.03	2.66±0.55	2.70±0.46	2.60±0.53	0.066
		10	3.20±0.32	3.08±0.43	2.65±0.36	2.68±0.25	2.75±0.48	0.208
Opiorfin + Fenilefrin		0.1 + 10	2.50±0.11	2.75±0.50	2.92±0.48	2.75±0.48	2.63±0.53	0.005
		10 + 0.3	2.53±0.29	3.03±0.50	2.82±0.48	2.55±0.74	2.65±0.74	0.026
		1 + 5	2.46±0.39	2.20±0.66	2.24±0.52	2.24±0.24	2.33±0.52	0.064
Prazosin		0.5	2.74±0.48	1.64±0.26	1.63±0.30	1.63±0.20	1.78±0.25	0.000
Opiorfin + Prazosin		0.1+ 0.5	3.22±0.41	2.47±0.39	2.11±0.36	2.14±0.39	2.35±0.39	0.106
		0.3 + 0.5	3.10±0.41	2.01±0.62	1.64±0.35	2.03±0.52	1.93±0.37	0.027
		1 + 0.5	2.66±0.50	1.68±0.36	1.47±0.20	1.96±0.28	1.84±0.21	0.018

*: SF, serum fizyolojik; DMSO, dimetil sülfoksit.

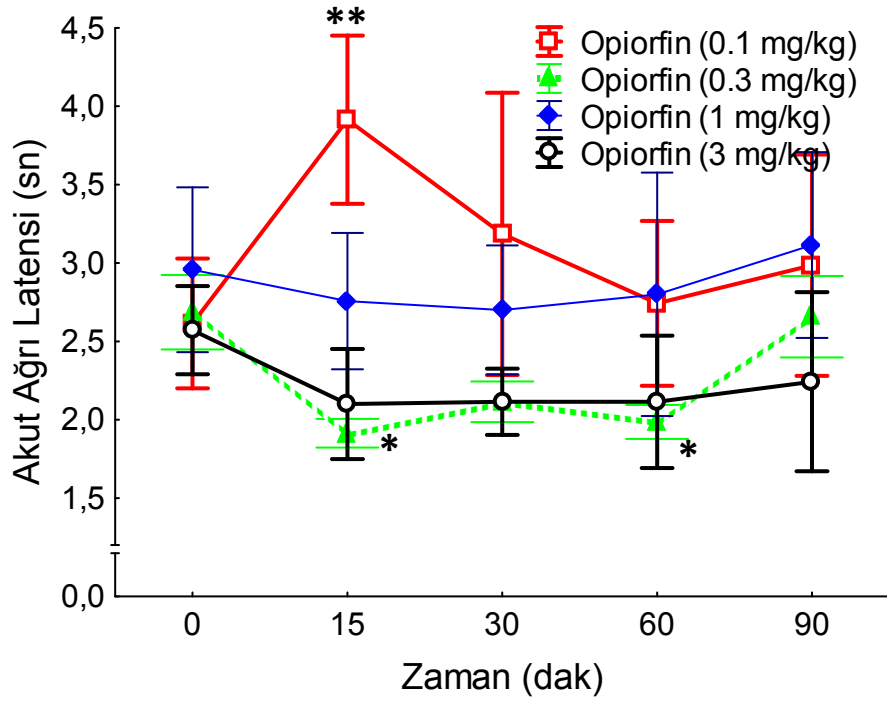
** : Her bir uygulama gurubu için n=7. Shapiro Wilk W normal dağılım testi uygulandı. $P>0.05$ değeri dağılımın normal olduğunu gösterir.



Şekil 7. Kontrol grubuna uygulanan çözücülerin termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri

6.2. Enkefalinaz İnhibitörü Opiorfin Uygulanan Grupların Akut Ağrı Latens Değerleri Üzerine Etkileri

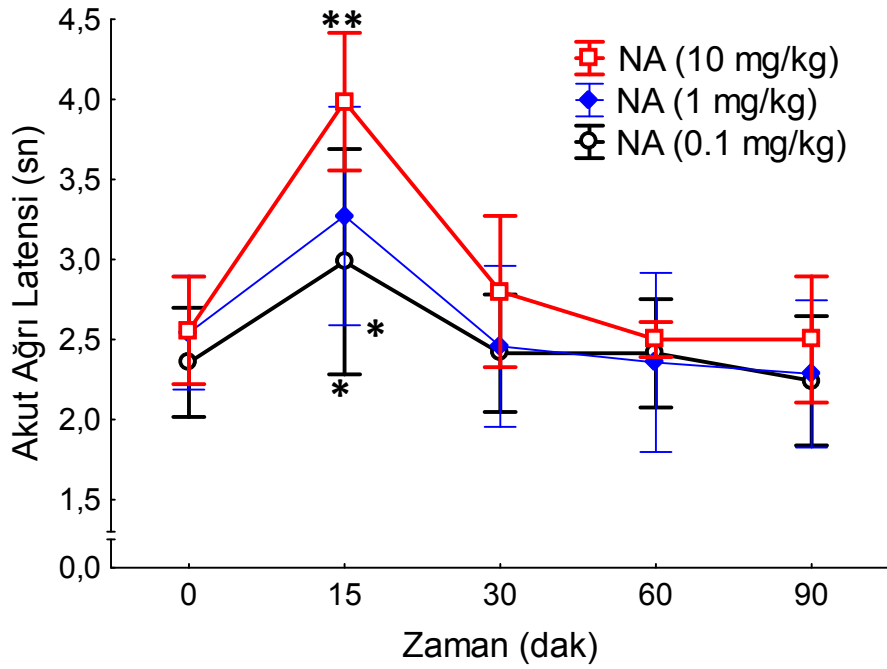
Opiorfin (0.1, 0.3, 1 ve 3 mg/kg) uygulanan grupların termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latensleri değerlendirildi. Opiorfin (1 mg/kg ve 3 mg/kg) gruplarında test edilen tüm ardışık ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir etki tespit edilmedi ($P > 0,05$). Opiorfin (0.1 mg/kg) 15. dakikada istatistiksel olarak anlamlı bir analjezi oluşturdu ($P < 0,01$). Bu analjezik etki 15. dakikadan itibaren giderek azalmaya başladı ve 60. ve 90. dakikalarda akut ağrı latensi bazal değerlerine geriledi. 0.3 mg/kg opiorfin dozu akut ağrı latensinde 15. ve 60. dakikada bazal değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma meydana getirdi. Akut ağrı latensi, 60. dakikadan sonra giderek artarak 90. dakikada bazal değerine ulaştı (Şekil 8, Tablo 3).



Şekil 8. Opiorfin (0.1, 0.3, 1 ve 3 mg/kg) uygulanan grupların termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri. *; ($P<0.05$), **; ($P<0.01$): Mann-Whitney U testine göre ardışık ölçüm zamanları 0. dakikaları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı.

6.3. Nonspesifik Adrenoseptör Agonisti (α_1 -ve α_2 -) Noradrenalinin Akut Ağrı Latens Değerleri Üzerine Etkileri

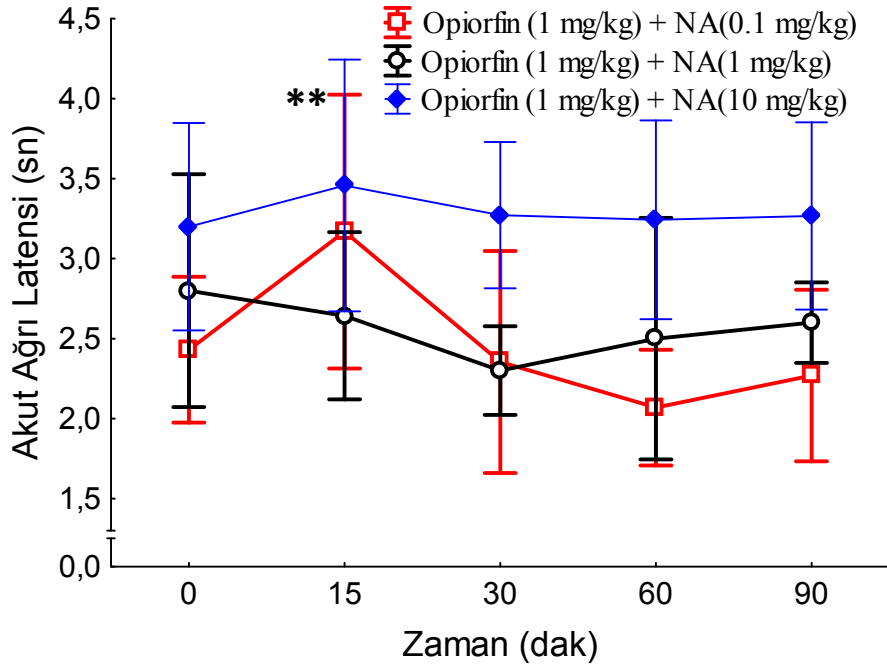
Noradrenalin (0.1, 1, 10 mg/kg) uygulanan grupların termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latensleri değerlendirildi. Tüm dozlar 15. dakikada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir analjezi meydana getirdi ($P<0.01$, $P<0.05$). Bu analjezik etki 15. dakikadan sonra giderek azalmaya başladı ve 30. dakikada akut ağrı latensleri bazal değerlerine geriledi (Şekil 9, Tablo 3).



Şekil 9. Noradrenalin (0.1, 1, 10 mg/kg) uygulanan grupların termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri. 10 mg/kg noradrenalin grubu için **; ($P<0.01$): Mann-Whitney U testine göre test edilen ardışık ölçüm zamanları 0. dakikası ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı. 1 ve 0.1 mg/kg noradrenalin grupları için *; ($P<0.05$): Duncan's post hoc testine göre test edilen ardışık ölçüm zamanları 0. dakikaları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı.

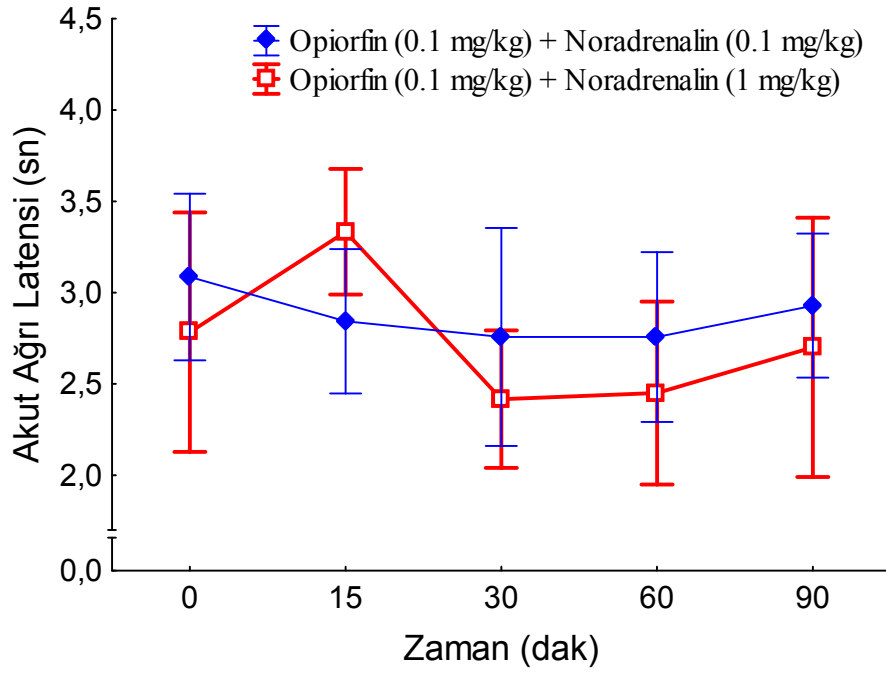
6.4. Opiorfin + Noradrenalin Kombinasyon Şeklinde Uygulamalarının Akut Ağrı Latens Değerleri Üzerine Etkileri

Opiorfin (1 mg/kg) + noradrenalin (0.1 mg/kg) kombinasyonu 15. dakikada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir analjezi meydana getirdi ($P<0, 01$). Bu analjezik etki 15. dakikadan itibaren giderek azalmaya başladı ve 30. dakikada bazal değerlerine geriledi. Opiorfin (1 mg/kg) + noradrenalin (1 mg/kg) ve opiorfin (1 mg/kg) + noradrenalin (10 mg/kg) kombinasyon uygulamalarında test edilen ardışık ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak ($P>0, 05$) anlamlı düzeyde bir etki bulunmadı (Şekil 10, Tablo 3).



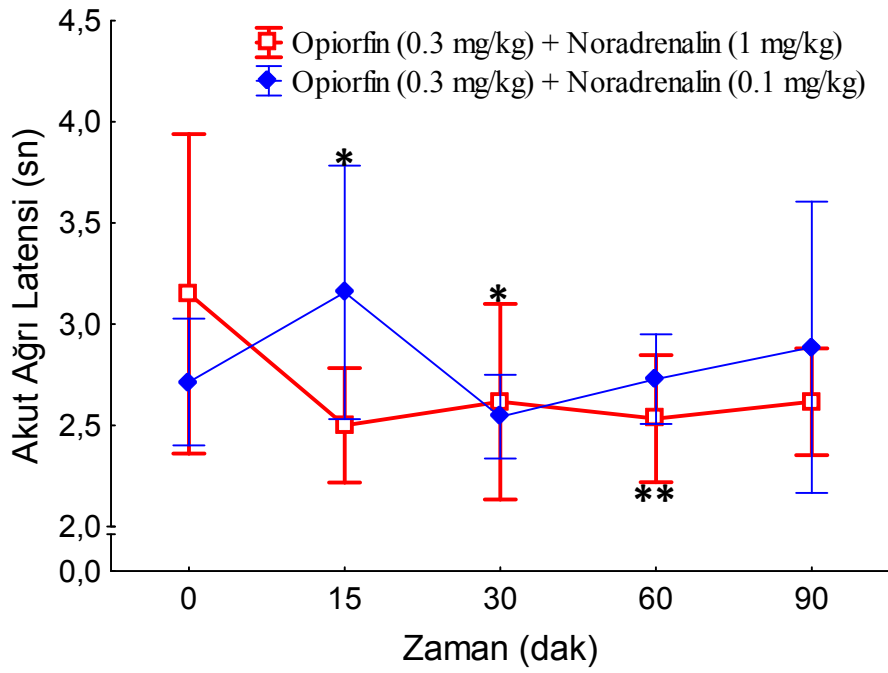
Şekil 10. Opiorfin + noradrenalin kombinasyon şeklinde uygulamalarının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri. **: ($P < 0.01$): Mann-Whitney U testine göre test edilen ardışık ölçüm zamanları 0. dakikası ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı.

Opiorfin (0.1 mg/kg) + noradrenalin (0.1 mg/kg), opiorfin (0.1 mg/kg) + noradrenalin (1 mg/kg) kombinasyon uygulamalarının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latensleri değerlendirildi. Tüm kombinasyon uygulamalarının akut ağrı latensleri 0. dakikaları ile kıyaslandığında test edilen ardışık ölçüm zamanlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık ($P > 0.05$) doğuracak bir etki göstermediği tespit edildi (Şekil 11, Tablo 3).



Şekil 11. Opiorfin + noradrenalin kombinasyon şeklinde uygulamalarının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri

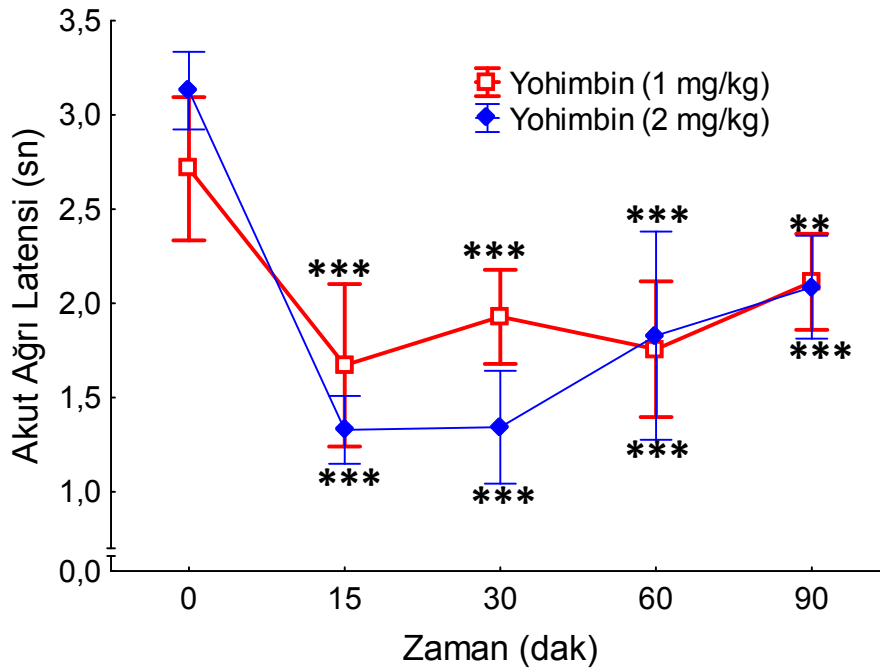
Opiorfin (0.3 mg/kg) + noradrenalin (0.1 mg/kg), opiorfin (0.3 mg/kg) + noradrenalin (1 mg/kg) kombinasyon uygulamalarının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latensleri değerlendirildi. Opiorfin (0.3 mg/kg) + noradrenalin (0.1 mg/kg) kombinasyonu 15. dakikada bazal değeri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir analjezi meydana getirdi ($P < 0,05$). Bu analjezik etki giderek azalmaya başladı 15. dakikadan itibaren ve 30. dakikada bazal değerlerine geriledi. Opiorfin (0.3 mg/kg) + noradrenalin (1 mg/kg) kombinasyonunun akut ağrı latensinde 30. ve 60. dakikalarda bazal değeri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana geldi. Bu akut ağrı latensindeki azalma 90. dakikada bazal değeri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmayacak düzeye geriledi (Şekil 12, Tablo 3).



Şekil 12. Opiorfin + noradrenalin kombinasyon şeklinde uygulamalarının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri. *; ($P<0.05$), **; ($P<0.01$): Mann-Whitney U testine göre ardışık ölçüm zamanları 0. dakikaları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı.

6.5. Yohimbin (α_2 antagonisti) Uygulanan Grupların Akut Ağrı Latens Değerleri Üzerine Etkileri

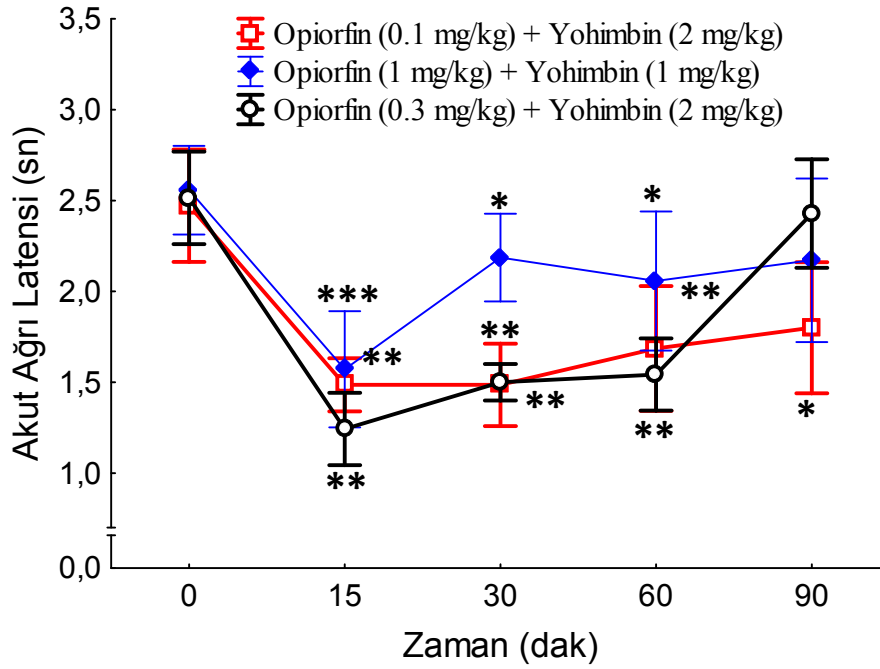
Yohimbin (1 ve 2 mg/kg) uygulanan grupların termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latensleri değerlendirildi. 1 ve 2 mg/kg yohimbin dozları 0. dakikalarına göre test edilen ardışık ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak akut ağrı latensini anlamlı bir düzeyde azalttı. Akut ağrı latensindeki bu azalmanın 90. dakikada da anlamlı olduğu ve 30. dakikadan itibaren düşüşe geçtiği ancak bazal değerine dönmediği tespit edildi (Şekil 13, Tablo 3).



Şekil 13. Yohimbin uygulanan grupların termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri. **: ($P<0.01$), ***: ($P<0.001$): Duncan's post hoc testine göre test edilen ardışık ölçüm zamanları 0. dakikaları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı.

6.6. Enkefalinaz İnhibitörü Opiorfin + α_2 -Antagonisti Yohimbin Kombinasyon Şeklinde Uygulamalarının Akut Ağrı Latens Üzerine Etkileri

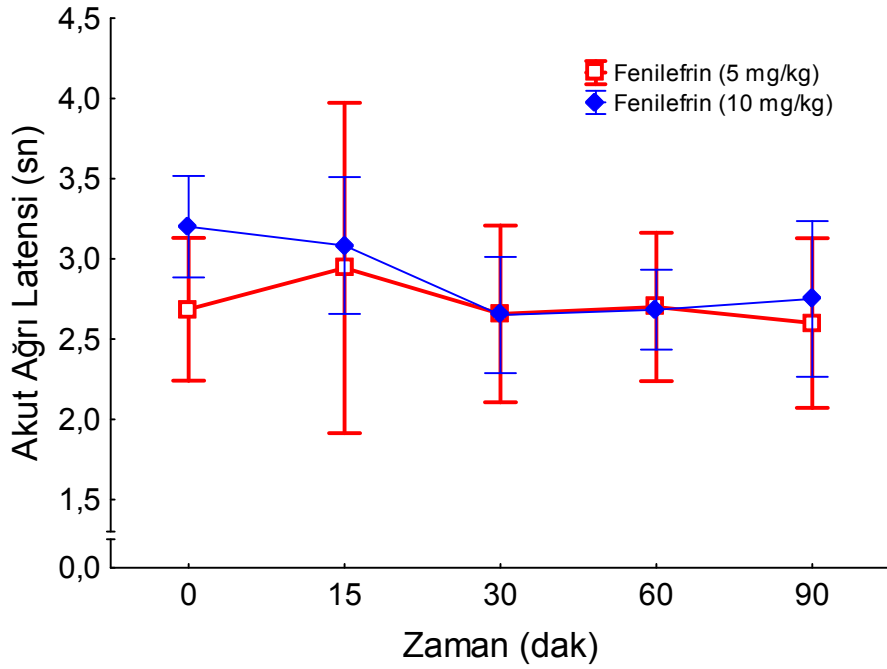
Opiorfin (0.1 mg/kg) + yohimbin (2 mg/kg), opiorfin (1 mg/kg) + yohimbin (1 mg/kg) ve opiorfin (0.3 mg/kg) + yohimbin (2 mg/kg) kombinasyon uygulamalarının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latensleri değerlendirildi. Opiorfin (0.1 mg/kg) + yohimbin (2 mg/kg) kombinasyonunda 0. dakikaya göre tüm ardışık ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak akut ağrı latensinde anlamlı düzeyde bir azalma görüldü. Akut ağrı latensindeki bu azalmanın 90. dakikada da anlamlı olduğu ve bazal değerine dönmediği tespit edildi. Opiorfin (1 mg/kg) + yohimbin (1 mg/kg) ve opiorfin (0.3 mg/kg) + yohimbin (2 mg/kg) kombinasyonlarında 15, 30 ve 60. dakikalardaki akut ağrı latensleri istatistiksel olarak 0. dakikaları ile kıyaslandığında anlamlı bir düzeyde azaldı. Akut ağrı latensleri 60. dakikadan sonra giderek artarak 90. dakikada bazal değerlerine ulaştı (Şekil 14, Tablo 3).



Şekil 14. Opiorfin + yohimbin kombinasyon şeklinde uygulamalarının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri. Opiorfin (0.1 mg/kg) + Yohimbin (2 mg/kg) ve opiorfin (0.3 mg/kg) + yohimbin (2 mg/kg) kombinasyon uygulamaları için **; ($P<0.01$), *; ($P<0.05$): Mann-Whitney U testine göre test edilen ardışık ölçüm zamanları 0. dakikası ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı. Opiorfin (1 mg/kg) + yohimbin (1 mg/kg) kombinasyon uygulaması için ***; ($P<0.001$), *; ($P<0.05$): Duncan's post hoc testine göre ardışık ölçüm zamanları 0. dakikası ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı.

6.7. Fenilefrin (α_1 agonisti) Uygulanan Grupların Akut Ağrı Latens Değerleri Üzerine Etkileri

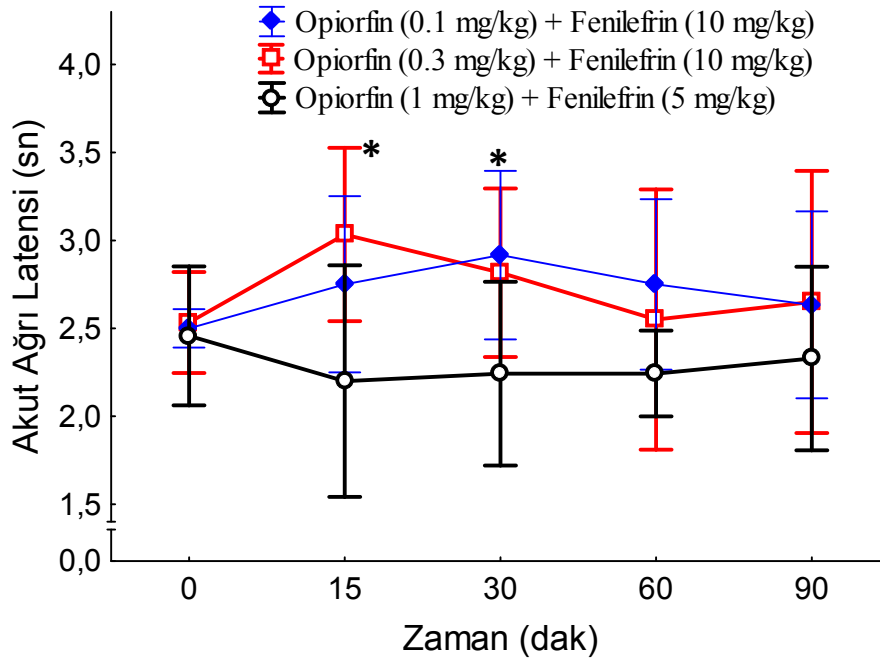
Fenilefrin (5 ve 10 mg/kg) uygulanan grupların termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latensleri değerlendirildi. Her iki uygulamanın da akut ağrı latensleri üzerinde 0. dakikaları ile kıyaslandığında test edilen ardışık ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak farklılık ($P>0.05$) doğuracak düzeyde etki göstermediği tespit edildi (Şekil 15, Tablo 3).



Şekil 15. Fenilefrin uygulanan grupların termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri

6.8. Enkefalinaz İnhibitörü Opiorfin + α_1 -Agonisti Fenilefrin Kombinasyon Şeklinde Uygulamalarının Akut Ağrı Latens Değerleri Üzerine Etkileri

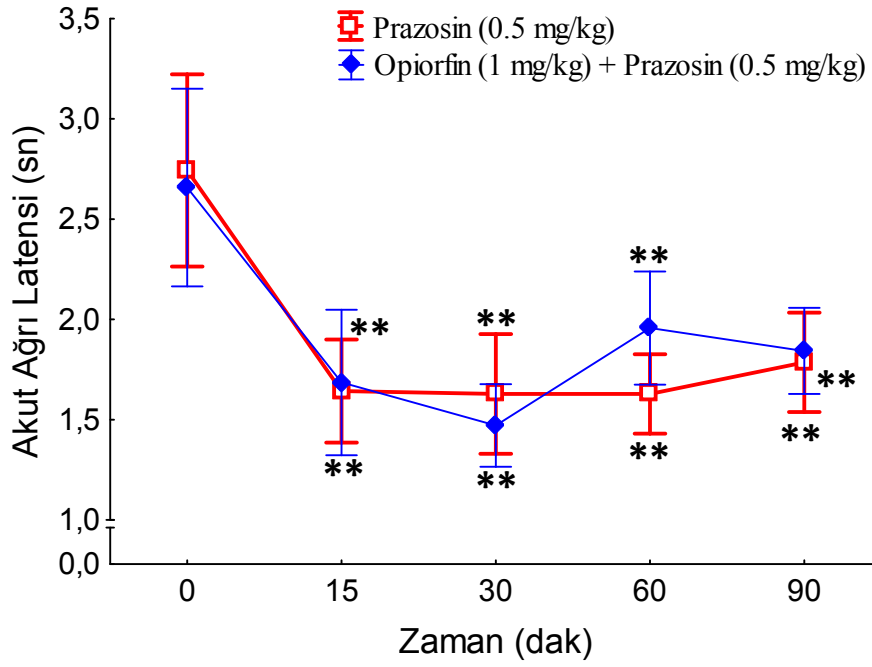
Opiorfin (0.1 mg/kg) + fenilefrin (10 mg/kg), opiorfin (0.3 mg/kg) + fenilefrin (10 mg/kg) ve opiorfin (1 mg/kg) + fenilefrin (5 mg/kg) kombinasyon uygulamalarının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latensleri değerlendirildi. Opiorfin (0.3 mg/kg) + fenilefrin (10 mg/kg) kombinasyonu 15. dakikada, opiorfin (0.1 mg/kg) + fenilefrin (10 mg/kg) kombinasyonu 30. dakikada istatistiksel olarak 0. dakikaları ile kıyaslandığında anlamlı düzeyde bir analjezi meydana getirdi. Bu analjezik etki 60. dakikadan sonra giderek etkisini kaybetti. Opiorfin (1 mg/kg) + fenilefrin (5 mg/kg) kombinasyonunun akut ağrı latensleri üzerinde 0. dakikası ile kıyaslandığında test edilen ardışık ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak farklılık ($P>0.05$) doğuracak düzeyde bir etki göstermediği tespit edildi (Şekil 16, Tablo 3).



Şekil 16. Opiorfin + fenilefrin kombinasyon şeklinde uygulamalarının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri. *; ($P < 0.05$): Mann-Whitney U testine göre test edilen ardışık ölçüm zamanları 0. dakikası ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı.

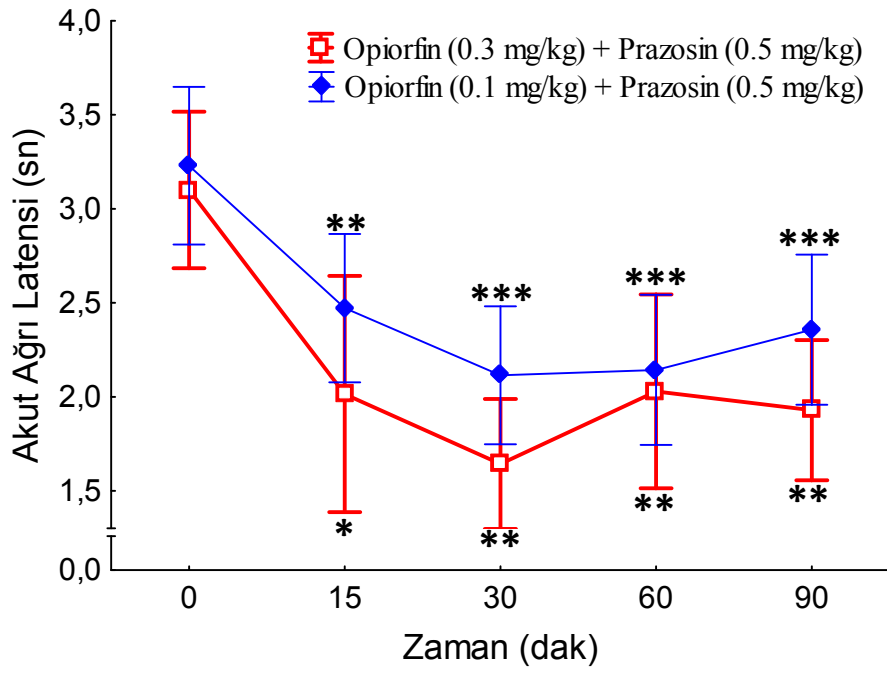
6.9. Prazosin (α_1 antagonisti) Uygulanan Grubun ve Opiorfin + Prazosin Şeklinde Kombinasyon Uygulamalarının Akut Ağrı Latens Değerleri Üzerine Etkileri

Prazosin (0.5 mg/kg) ve opiorfin (1 mg/kg) + prazosin (0.5 mg/kg) kombinasyon uygulamalarının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latensleri değerlendirildi. Her iki grupta da 0. dakikaya göre test edilen ardışık ölçüm zamanlarında akut ağrı latensinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde azalma görüldü. Akut ağrı latensindeki bu azalmanın 90. dakikada da anlamlı olduğu ve bazal değerine dönmediği tespit edildi (Şekil 17, Tablo 3).



Şekil 17. Prazosin ve opiorfin + prazosin kombinasyon şeklinde uygulamasının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri. **; ($P<0.01$): Mann-Whitney U testine göre test edilen ardışık ölçüm zamanları 0. dakikaları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı.

Opiorfin (0.1 mg/kg) + prazosin (0.5 mg/kg) ve opiorfin (0.3 mg/kg) + prazosin (0.5 mg/kg) kombinasyon uygulamalarının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latensleri değerlendirildi. Her iki kombinasyon uygulamasında da 0. dakikaya göre test edilen ardışık ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak akut ağrı latensinde anlamlı bir düzeyde azalma görüldü. Akut ağrı latensindeki bu azalmanın 90. dakikada da anlamlı olduğu ve bazal değerine dönmediği tespit edildi (Şekil 18, Tablo 3).



Şekil 18. Opiorfin + prazosin kombinasyon şeklinde uygulamalarının termal plantar analjezimetre testinde akut ağrı latens değerleri. Opiorfin (0.1 mg/kg) + prazosin (0.5 mg/kg) kombinasyon uygulaması için ***; ($P<0.001$), **; ($P<0.01$): Duncan's post hoc testine göre ardışık ölçüm zamanları 0. dakikası ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı. Opiorfin (0.3 mg/kg) + prazosin (0.5 mg/kg) kombinasyon uygulaması için **; ($P<0.01$), *; ($P<0.05$): Mann-Whitney U testine göre test edilen ardışık ölçüm zamanları 0. dakikaları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Opioid kullanımının ciddi yan tesirlerinden dolayı vücutta endojen olarak salgılanan opioidlerin fizyolojik etkilerini, onları katobolize eden enzimlerin aktivitesini sonlandırarak arttırmayı hedefleyen birçok çalışma yapılmaktadır (84). Endojen opioidlerden olan enkefalinin analjezik etkisi APN ve NEP ektoendopeptidazlarının hızlı inaktivasyonlarından dolayı kısa sürmektedir. Bu enzimlerin inhibisyonunu hedef alan birçok çalışma endojen enkefalinlerin analjezik potansiyellerini artırma yoluyla yeni analjezikler geliştirmeyi hedeflemektedir (81). Bu tez kapsamında kullanılan opiorfin ilk kez Wisner ve arkadaşları (7) tarafından insan tükürüğünde keşfedilmiştir ve opiorfin NEP ve APN enzimlerinin doğal bir inhibitörüdür. Opiorfin kimyasal ve mekanik olarak tetiklenen ağrı duyusunu endojen opioid bağımlı antinosiseptif yolları aktive ederek engellemektedir (7).

Spinal korda supraspinal yapılardan projeksiyonu olan noradrenerjik mekanizmanın da endojen opioidler gibi analjezik etkinliğe sahip olduğu nörokimyasal ve elektrofizyolojik birçok çalışmayla tespit edilmiştir (88, 89, 87, 85, 86,). Akut ve kronik inflamatuvar ve nöropatik ağrıya karşı opioid ve alfa-2-adrenoseptör agonistleri birlikte spinal düzeyde bir sinerjistik antinosiseptif etki oluştururlar (90). Alfa-2-adrenoseptör agonistleri δ - ve κ - agonistlerinin antinosiseptif etkilerini benzer bir şekilde arttırabilir. Meert ve arkadaşları (91) ratlarda test edilen α_2 -agonistlerin fentanil benzeri opioidlerin analjezik etkilerini potansiyalize ettiklerini ancak spinal refleksler üzerinde gerçek bir antinosiseptif etkilerinin bulunmadığını tespit etmişlerdir. α_2 -agonistlerin bu potansiyalize edici etkilerini, opioidlerin analjezi oluşturmak için gerekli görülen miktarını azaltması ve uzun süreli analjezi gereken durumlarda belirli dozların analjezi süresini uzatması olarak belirlemişlerdir (91).

Bu tez çalışmasının amacı endojen enkefalinlerin etkinliğini arttırmak suretiyle enkefalinaz inhibitörü opiorfin, noradrenerjik sistemin nonspesifik agonisti noradrenalin (α_1 - ve α_2 -agonisti), yohimbin (α_2 -antagonisti), prazosin (α_1 -antagonisti) ve fenilefrin (α_1 -agonisti) kullanarak termal plantar analjezimetre testinde termal olarak indüklenen latens sürelerini esas alarak enkefalinlerjik sistem ve noradrenerjik sistem arasındaki

olası ilişkiyi tek tek ve kombinasyon halinde irdelemeye çalışmaktır. Ağrı karmaşık bir fenomen olup ağrı modülasyonuna birçok mekanizma katkı sunmaktadır. Her mekanizmanın kendine özgü reseptörleri ve reseptör alt tipleri vardır. Aynı reseptörün bir alt tipi inhibisyona neden oluyorken diğer bir alt tipi fasilitasyona neden olmaktadır. Burada hiç değinilmeyen noradrenerjik mekanizma gibi serotonerjik mekanizmada da spinal kordun dorsal boynuzuna projeksiyon gönderir ve ağrı modülasyonunda etkin bir role sahiptir. Diğer taraftan kullanılan NA ve α_1 -adrenoseptör agonisti yüksek dozlarda spinal motor nöronlar üzerinde fasilitatör etkilerinden dolayı fleksiyon reflekslerini arttırabilirler ya da motor hasara neden olabilirler. Tüm bu faktörler deneysel verileri etkilemekte ve bulguları değerlendirmeyi güç kılmaktadır.

Mevcut tez kapsamında enjeksiyondan önce 0. dakikada (bazal değer) ve i.p. olarak uygulanan opiorfin, noradrenalin, fenilefrin, prazosin ve yohimbin enjeksiyonundan sonra 15, 30, 60 ve 90. dakikalarda termal olarak indüklenen ağrılı uyarının latens süreleri termal plantar analjezimetre cihazı ile ölçüldü. İntraperitoneal uygulamaların ve ajanları çözmek için kullanılan SF ve DMSO'nun ısı ile tetiklenen akut ağrı latensi üzerinde test edilen ardışık ölçüm zamanlarında anlamlı düzeyde bir etkiye sahip olmadığı tespit edildi (Şekil 7).

Mevcut tez çalışmasında 0.1, 0.3, 1 ve 3 mg/kg opiorfin dozları farelere i.p. olarak uygulandı. Elde edilen verilere göre 0.3 mg/kg opiorfin ağrı duyarlılığına sebep oldu (Şekil 8). Popika ve arkadaşları (82) tarafından farelerde tail-flick test modelinde opiorfin analjezik etkisini 0.3 mg/kg i.p. uygulamadan sonra 60. dakikada gösterdiği, bu analjezik etkinin nonspesifik opioid reseptör antagonisti naloksan tarafından sonlandırıldığı ve 0.03, 1 ve 3 mg/kg opiorfin dozlarının analjezi meydana getirmediği tespit edildi. Mevcut tez çalışmasında 1 ve 3 mg/kg opiorfin dozunun Popika ve arkadaşları (82) tarafından yapılan deneysel çalışmada da olduğu gibi analjezik etki meydana getirmediği tespit edildi (Şekil 8). Fakat Wisner ve arkadaşları tarafından (7) sıçanlarda yapılan formalin testinde opiorfinin (1 mg/kg i.v.) akut ve uzun süreli kimyasal uyarının tetiklediği ağrı duyusunu engellediği tespit edildi (7). Rougeot ve arkadaşları (81) tarafından yapılan diğer bir çalışmada da opiorfinin formalin testinde en belirgin analjezik etkiyi 1-2 mg/kg i.v. dozlarda yaptığı, bu etkinin naloksan tarafından

engellendiği ve μ , δ ve κ opioid reseptör antagonistleri kullanılarak opiorfinin bu analjezik etkiyi μ opioid reseptörü üzerinden yaptığı tespit edildi (81). Mevcut tez çalışmasında opiorfin en belirgin analjezik etkiyi 0.1 mg/kg i.p. uygulamasından sonra 15. dakikada gösterdi. Bu analjezik etki 15. dakikadan sonra giderek azalarak kayboldu. Opiorfinin bu zayıf analjezik etkisi, intraperitoneal uygulamadan dolayı opiorfinin ağrı kontrolünde önemli olan spinal merkezlere yeterli miktarda ulaşamamasına, spinal enkefalinerjik yollara etki edememesine yarılanma ömrü ve etki süresinin kısa olmasına bağlı olabilir. Bu durum opiorfinin yüksek hidrofilik özelliğinden (zayıf peritoneal transepitel transportu) kaynaklanan intraserebroventriküler ve intravenöz uygulamalara kıyasla i.p. olarak uygulanmasından sonra zayıf metabolik stabilitesinden ya da biyoyararlanımından dolayı sonuçlanabilir (82).

Spinal kordun dorsal boynuzuna noradrenerjik antinosiseptif inen yolların lif sonlanmalarından salgılanan, sempatik sistemin nonspesifik α_1 - ve α_2 -agonisti olan noradrenalinin birçok deneysel hayvan modellerinde doza bağımlı olarak antinosiseptif etki gösterdiği tespit edilmiştir (61, 89). Mevcut tez çalışmasında da 10, 1 ve 0.1 mg/kg i.p. olarak uygulanan NA analjezik etkisini tüm dozlarda uygulamadan sonra 15. dakikada gösterdi ve bu analjezik etki 15. dakikadan sonra giderek kayboldu (Şekil 9). Ayrıca tek başına analjezik etki gösteren 0.1 mg/kg opiorfin, aynı şekilde termal plantar testte analjezi oluşturan 0.1 ve 1 mg/kg NA dozlarıyla kombine edildi. Opiorfin (0.1 mg/kg) + NA (0.1 mg/kg) ve opiorfin (0.1 mg/kg) + NA (1 mg/kg) kombinasyonlarında test edilen ardışık ölçüm zamanlarında anlamlı düzeyde bir etki görülmedi ve bu kombinasyonların uygulanan ajanların tek başına oluşturdukları analjezik etkiyi sönmüledikleri tespit edildi (Şekil 11). Ağrı duyarlılığı meydana getiren 0.3 mg/kg opiorfin dozunun analjezi oluşturan 0.1 ve 1 mg/kg NA ile ayrı ayrı kombinasyonu yapıldı. Test sonucunda 0.3 mg/kg opiorfin + 0.1 mg/kg NA kombinasyonunun analjezi oluşturduğu, 0.3 mg/kg opiorfin + 1 mg/kg NA kombinasyonunun ağrı duyarlılığı oluşturduğu tespit edildi (Şekil 12). Analjezik etkisi saptanamayan 1 mg/kg opiorfin dozu, analjezi oluşturan 0.1, 1 ve 10 mg/kg NA ile kombine edildi. Opiorfin (1 mg/kg) + NA (1 ve 10 mg/kg) kombinasyonlarının test edilen ardışık ölçüm zamanlarında anlamlı düzeyde bir etki meydana getirmediği ve tek başına NA'nın meydana getirdiği analjezik etkiyi sönmülediği tespit edildi. Sadece 1 mg/kg opiorfin + 0.1 mg/kg NA

kombinasyonu anlamlı düzeyde bir analjezik etki meydana getirdi (Şekil 10). Opiorfin ve NA kombinasyonları bir bütün olarak değerlendirildiğinde yüksek dozlarda NA (1 ve 10 mg/kg) 0.1 ve 1 mg/kg opiorfin ile kombine edildiğinde anlamlı düzeyde bir etkinin meydana gelmediği ve bu kombinasyonların tek başına NA ve 0.1 mg/kg opiorfinin meydana getirdiği analjezik etkiyi sönmüledikleri tespit edildi. Ayrıca 1 mg/kg NA ve 0.3 mg/kg opiorfin kombinasyonunda opiorfinin ağrı duyarlılığı etkisi de devam etti. Ancak düşük dozda uygulanan NA (0.1 mg/kg) doza bağımlı olarak opiorfin (0.3 ve 1 mg/kg) ile kombine edildiğinde anlamlı düzeyde bir analjezinin meydana geldiği saptandı. Buradan da 0.1 mg/kg NA dozunun opiorfin ile birlikte doza bağımlı olarak analjezik etkiyi potansiyalize edebileceği sonuca varılabilir. Ağrı modülasyonu kapsamında NA spinal dorsal boynuzda hem inhibisyona hem de fasilitasyona neden olmaktadır. Doğrudan projeksiyon nöronlarında bulunan α_{1A} -adrenoseptörleri üzerinden ve dolaylı olarak inhibitör ara nöronlarda bulunan α_{2C} -adrenoseptörlerini etkileyerek enkefalin ve GABA salınımını azaltarak fasilitasyona neden olmaktadır (4). Bu nedenle yüksek dozlarda uygulanan NA, α_{2C} -adrenoseptörlerini etkileyerek inhibitör ara nöronların enkefalin salınımını azaltarak ve doğrudan kendisinin α_{1A} -adrenoseptörleri üzerinden inhibisyonuyla, tek başına analjezik etkiye sahip NA ve opiorfin ile kombine edildiğinde bu etkinin ortadan kalkmasına neden olabilirler.

Mevcut tez çalışmasında 1 ve 2 mg/kg yohimbin (α_2 antagonisti) i.p. olarak farelere bazalde var olan noradrenerjik inhibisyonu α_2 -adrenoseptör aracılığı ile bloklamak için uygulandı. Termal plantar analjezimetre testinde test edilen tüm ardışık ölçüm zamanlarında önemli derecede bir ağrı duyarlılığı meydana geldi (Şekil 13). Yohimbinin bu hiperanaljezik etkisi, intraperitoneal olarak uygulanan sentetik opioid antagonistler ve agonistlerin noradrenalinin aksine sistemik dolaşımdan kolaylıkla merkezi sinir sistemine nüfuz ederek sanki santral olarak uygulanan noradrenalin gibi etki göstermelerine bağlanabilir (5). Mevcut tez çalışmasında yohimbinin tek başına ağrı duyarlılığı oluşturduğu 1 ve 2 mg/kg dozları, opiorfinin 0.1, 0.3 ve 1 mg/kg dozlarıyla kombine edildi. α_2 -adrenoseptörleri bloklayarak termal plantar testte önemli derecede hiperanaljezi oluşturan yohimbin, tek başına analjezi meydana getiren 0.1 mg/kg opiorfin ile kombine edildiğinde test edilen tüm ardışık ölçüm zamanlarında yohimbinin meydana getirdiği ağrı duyarlılığının baskın olduğu saptandı. 1 mg/kg yohimbin + 1

mg/kg opiorfin ve 2 mg/kg yohimbin + 0.3 mg/kg opirfin kombinasyon gruplarında, tek başına yohimbin gruplarında test edilen tüm ardışık ölçüm zamanlarında meydana gelen ağrı duyarlılığının etkisini 90. dakikada kaybettiği tespit edildi. Yohimbinin bu baskın hiperaljzik etkisi, sentetik α_2 -adrenoseptör antagonistlerinin endojen olarak salgılanan enkefalinlerden daha yüksek verimlilikte adrenoseptörlere bağlanarak etki göstermesinden kaynaklanabilir. Ayrıca sentetik α_2 -adrenoseptör antagonistlere kıyasla nosisepsiyon sırasında (akut termal ağrı) endojen olarak az sayıda salgılanan enkefalinlerin katabolizasyonunu engelleyen opiorfinin analjzik etki gösterebilmesi için Rougeot ve arkadaşları (81) tarafından öne sürülen endojen opioidlerin bağlandığı opioid reseptörlere ihtiyaç duyduğu ve formalin testinde μ , δ ve κ opioid reseptör antagonistleri kullanılarak opiorfinin bu analjzik etkiyi μ opioid reseptörü üzerinden yaptığı tespit edildi (81). Opiorfinin analjzik etkisi yine tail-flick ve formalin test modellerinde opioid antagonisti naloksan tarafından sonlandırıldı (7, 81, 82). Naloksan tarafından analjzik etkinliği sonlandırılan opiorfinin etki mekanizması şu şekilde olabilir: Naloksan opioid reseptörlere bağlanırsa, endojen opioidler opioid reseptörlere bağlanamaz, membrandaki opioid reseptörlere bağlanarak aktivite gösteren NEP ve APN ektopeptidazları opioid reseptörlere bağlanarak etki gösteremez, opioid reseptörlere bağlanamayan NEP ve APN enzimlerine de bu nedenle opiorfin etki edemez. Sonuç olarak yohimbin ve opiorfin kombinasyonlarında nosisepsiyon sırasında endojen olarak salgılanan enkefalinler dışarıdan uygulanan sentetik α_2 -adrenoseptör antagonisti yohimbinden çok daha az olduğu için yohimbinin hiperaljzik etkisi daha baskın olmuştur.

Mevcut tez çalışmasında fenilefrin α_1 -adrenoseptör agonisti kullanılarak ağrı modülasyonunda bazalde var olan noradrenerjik inhibisyonun güçlendirilmesi planlandı ve 5-10 mg/kg fenilefrin dozlarının termal plantar testte analjzik etki meydana getirmediği saptandı (Şekil 15). Spinal α_1 -adrenoseptörleri tarafından uyarılan antinosisepsiyon spinal segmente göre değişebilir. Çünkü Fang ve arkadaşları (92) tarafından α_1 -adrenoseptör antagonistin spinal olarak uygulanması tail-flick testinde morfinin antinosiseptif etkisini azaltırken, pençe çekme testinde arttırdığı tespit edildi (92). α_1 -adrenoseptörleri antinosiseptif fonksiyondan daha çok pronosiseptif fonksiyona sahiptir. Budal ve diğerleri α_1 -adrenoseptörlerinin glutamat ve zararlı

uyarımı arttırarak dorsal boynuz nöronlarında (muhtemelen projeksiyon nöronları) fasilitatör postsinaptik etkisini açığa çıkardı (93). 2000 yılında Sahebgharani ve Zarrindast (94) tarafından yapılan diğerk bir çalışmada α_1 - ve α_2 -adrenoseptör agonist ve antagonistlerinin antidepresan olan imipraminin neden olduğu antinosisepsiyona olan etkileri hot plate testinde araştırıldı ve 2, 4 ve 8 mg/kg fenilefrin dozlarının imipraminin neden olduğu analjeziyi etkilemediğı tespit edildi (94). Bu nedenle tez çalışmasında i.p. olarak uygulanan 5-10 mg/kg fenilefrin dozları termal plantar testte analjezik etki göstermeyebilir. Fenilefrin ve opiorfin kombinasyonlarına bakıldığında 5 mg/kg fenilefrin + 1 mg/kg opiorfin kombinasyonunun test edilen tüm ardışık ölçüm zamanlarında anlamlı düzeyde bir etki oluşturmadığı ve 10 mg/kg fenilefrinin 0.1 ve 0.3 mg/kg opiorfin ile olan kombinasyonlarının ise analjezik etki meydana getirdiğı tespit edildi (Şekil 16). Buradan da fenilefrinin doza bağımlı olarak opiorfin ile olan kombinasyonu analjezik etki meydana getirdi. Elde edilen bulgular doğrultusunda fenilefrinin opiorfinin analjezik etkisini potansiyalize edebileceğı sonucuna varılabilir.

Mevcut tez çalışmasında α_1 -adrenoseptör antagonisti prazosin kullanılarak bazalde var olan ağrı modülasyonu kapsamındaki noradrenerjik inhibisyonun engellenmesi planlandı ve 0.5 mg/kg prazosin tek başına test edilen tüm ardışık ölçüm zamanlarında ağrı duyarlılığı oluşturdu (Şekil 17). α_{1A} -adrenoseptörleri doğrudan projeksiyon nöronlarını uyararak fasilitasyona neden olmaktadır (4). Mevcut tez çalışmasında termal plantar testte önemli derecede hiperaljezi oluşturan prazosin, opiorfin (1, 0.3 ve 0.1 mg/kg) ile kombine edildiğinde test edilen tüm ardışık ölçüm zamanlarında prazosinin meydana getirdiğı ağrı duyarlılığının etkisinde kaldığı tespit edildi. İnen noradrenerjik yolaklar inhibitör ara nöronlarında bulunan α_{1A} -adrenoseptörlerini uyararak inhibitör ara nöronlarının enkefalin salgısını arttırmaktadırlar (4). Mevcut tez çalışmasında prazosin ile bloklanan bu reseptörler sebebiyle inhibitör ara nöronlarının enkefalin salgısı azalmış olabilir ve bu nedenle opiorfinin prazosin ile olan kombinasyonu güçlü bir hiperaljeziye neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak yüksek dozlarda NA (1 ve 10 mg/kg) 0.1 ve 1 mg/kg opiorfin ile kombine edildiğinde anlamlı düzeyde bir analjezik etkinin meydana gelmediğı ve bu kombinasyonların tek başına NA ve 0.1 mg/kg opiorfinin meydana getirdiğı analjezik

etkiyi sönümledikleri tespit edildi. Ayrıca 1 mg/kg NA ve 0.3 mg/kg opiorfin kombinasyonunda opiorfinin ağrı duyarlılığı etkisi de devam etti. Tersine düşük dozda uygulanan NA (0.1 mg/kg) doza bağımlı olarak opiorfin (0.3 ve 1 mg/kg) ile kombine edildiğinde anlamlı düzeyde bir analjezinin meydana geldiği saptandı. Yohimbin + opiorfin, prazosin + opiorfin kombinasyon uygulamalarında nosisepsiyon sırasında endojen olarak salgılanan enkefalinler dışarıdan uygulanan sentetik α_1 - ve α_2 -adrenoseptör antagonistlerinden çok daha az olduğu için antagonistlerin hiperaljezik etkileri daha baskın olmuştur. Ayrıca fenilefrinin doza bağımlı olarak opiorfin ile olan kombinasyonun analjezik etki meydana getirdiği de tespit edildi. Bu nedenle termal plantar analjezimetre testinde yapılan deneyler sonucunda ağrı modülasyonu kapsamında enkefalinerjik sistem ile noradrenerjik sistem arasında hem agonistik hem de antagonistik bir ilişki olduğu sonucuna varıldı.

Ağrı tedavisinde günümüzde farmakolojik açıdan opioidler ve opioid olmayan ilaçlar kullanılmaktadır. Morfin ve benzeri gibi opioidlerin bağımlılık ve tolerans yapması yanında solunum depresyonu, konstipasyon gibi kullanımı kısıtlayan ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Bu durum ağrı tedavisinde güvenli olma potansiyeli yüksek olan yeni ajanlara ihtiyaç duyulmasına yol açmaktadır. Nosisepsiyon ve ağrı karmaşık bir fenomen olup, bu deneysel yaklaşımla periferal ağrı üzerine enkefalin katabolize eden enzim inhibitörlerinin etkileri ve periferal akut ağrı sürecinde endojen enkefalinerjik sistem ile noradrenerjik sistem arasındaki olası etkileşim ve roller tamamen aydınlatılamazsa da bu karmaşık olayda bilinen ve özellikle tedavi için yeni, etkin ve güvenli hedef teşkil eden endojen peptidlerin etkinliğini artırarak tedavi yaklaşımı ve genel bağlamda ağrı nörobiyolojisine yönelik, bilimsel yayın olma ve ileri proje doğrularabilme ve klinik uygulamalara aktarılabilme potansiyeli olan önemli bilgiler elde edilmesi beklenilmektedir.

8. SONUÇLAR

Mevcut tez çalışmasında elde edilen sonuçlar ve öneriler aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. Analjezik etki ve ağrı duyarlılığı; sırasıyla 0.1 mg/kg ve 0.3 mg/kg opiorfin dozlarında belirlendi. 1 ve 3 mg/kg opiorfin dozlarında ise analjezik etki meydana gelmedi.
2. Noradrenalin tüm dozlarda (0.1, 1 ve 10 mg/kg) ve düşük dozlarda uygulanan NA (0.1 mg/kg) ile opiorfinin (1 ve 0.3 mg/kg) kombinasyonu analjezik etki meydana getirdi.
3. Yüksek dozlarda NA (1 ve 10 mg/kg) 0.1 ve 1 mg/kg opiorfin ile kombine edildiğinde anlamlı düzeyde bir etkinin meydana gelmediği ve bu kombinasyonların tek başına NA ve 0.1 mg/kg opiorfinin meydana getirdiği analjezik etkiyi sönmüledikleri tespit edildi.
4. Yohimbin (1 mg/kg) + opiorfin (1 mg/kg) ve yohimbin (2 mg/kg) + opiorfin (0.3 mg/kg) kombinasyon grupları yohimbinin tek başına oluşturduğu ağrı duyarlılığının etkisini 90. dakikada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kaybetmesine neden oldu.
5. Tek başına analjezik etki oluşturmayan fenilefrin (10 mg/kg), opiorfin (0.1 ve 0.3 mg/kg) ile kombine edildiğinde analjezik etki meydana geldi.
6. Ağrı modülasyonunda enkefalinerjik sistem ile noradrenerjik sistem arasında hem agonistik hem de antagonistik bir ilişki tespit edildi.
7. Enkefalinerjik sistem ile noradrenerjik sistem arasındaki sinerjistik ilişki i.p. olarak uygulanan opiorfin ve NA'nın biyoyararlanımının yetersiz oluşundan dolayı opiorfin ve NA'yı doğrudan spinal korda uygulayarak başka deneysel hayvan modelleriyle (tail-flick, hot plate) de test edilmesi önerilir.
8. Spesifik reseptör alt tiplerini bloklayan ya da aktive eden ligandların seçilmiş kombinasyonları iyi tolere edilebilen ve oldukça etkili olabilen analjezik ajanlar sunabilir.

9. KAYNAKLAR

1. Ely T (2003). Conotoxins reveal significant psychopharmacological effectiveness: the future of pain management. *Physiol Behav* 17: 18-33.
2. Lanza FL (1998). A guideline for the treatment and prevention of NSAID induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 93: 2037-2046.
3. Kayaalp SO (2000). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Dokuzuncu baskı. Feryal Matbaacılık San. Tic. Ltd. Sti, Ankara; 997.
4. Millan MJ (2002). Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 66: 355-474.
5. Pertovaara A (2006). Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol* 80: 53-83.
6. Nader ND, Ignatowski TA, Kurek CJ, Knight PR, Spengler RN (2001). Clonidine suppresses plasma and cerebrospinal fluid concentrations of TNF- α during the perioperative period. *Anesth Analg* 93: 363-369.
7. Wisner A, Dufour E, Messaoudi M, Nejdı A, Marcel A, Ungeheuer MN (2006). Human Opiorphan, a natural antinociceptive modulator of opioid-dependent pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 17979-17984.
8. Harvey AM (1994). Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. IASP Press, Seattle: Merskey H, Bogduk, 210.
9. Zimmermann M (2001). Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 429: 23-37.
10. Guyton AC, Hall JE (2006). Textbook of Medical Physiology. Tıbbi Fizyoloji. 11th ed. Çeviren: Çavuşoğlu H, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti., İstanbul, 3-9.
11. Perl ER (2007). Ideas about pain, a historical view. *Nat Neurosci* 8: 71-80.
12. Melzack R, Wall PD (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150: 971-9.
13. Pert CB, Snyder SH (1973). Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 179:1011-4.
14. Behar M, Olshwang D, Magora F, Davidson JT (1979). Epidural morphine in the treatment of pain. *Lancet* 1: 527-9.
15. Erdine S (2000). Ağrı mekanizmaları. Ağrı (Ed: Erdine S). İstanbul, 20.
16. Kara H, Abay E (2000). Kronik ağrıya psikiyatrik yaklaşım, *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 1(2): 89-99.

17. University of the Karadeniz Technical. (2006) Library services electronic resources [online]. Available from: <http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/anestezinot/agri.htm/>. [Accessed 15 April 2013].
18. Erdine S (2007). Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. Üçüncü baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 37-49.
19. Karanikolas M, Swarm RA (2000). Current trends in perioperative pain management. *Anesthesiol Clin N A* 18: 575-599.
20. Tüzüner F (1999). Akut ağrı mekanizmaları. *Ağrı*, 11(4): 39-45.
21. Ertekin C (1993). Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi. *Ağrı ve Tedavisi* (Ed: Yegül İ). İzmir, 1-18.
22. Raj PP (2002). Ağrı Taksonomisi. *Ağrı* (Ed: Erdine S). İstanbul, 12-19.
23. Önal SA (2004). Ağrı. *Algoloji* (Ed: Önal SA). İstanbul, 1- 20.
24. Kayaalp SO (2000). Tıbbi Farmakoloji. İkinci baskı. Hacettepe Taş Yayınları, Ankara; 981-1003.
25. Kesim M, Duman E, Kadioğlu M, Yarış E (2002). Hayvanlarda Deneysel Akut Ağrı Modelleri. *Ağrı* 14: 16-21.
26. Türk Algoloji Derneği (2003). Ağrı ve akılcı analjezik kullanımı. İstanbul.
27. Max MB (2002). Clarifying the definition of neuropathic pain. *Pain* 96: 406-7.
28. University of the Karadeniz Technical. (2006) Library services electronic resources [online]. Available from: <http://www.iasp-pain.org/>. [Accessed 10 April 2013].
29. Loeser JD, Treede RD (2008). The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 137 (3): 473-7.
30. Uçkunkaya N, Gurbet A (2003). Ağrı Fizyolojisi: Başve Yüz Ağrıları. Birinci baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 34-44.
31. Bruera E (2002). Assessment of cancer pain. *Pain 2002-An updated review* (Ed: Giamberardino MA). Seattle: IASP Pres, 15-17.
32. Lynn RB (1992). Mechanisms of esophageal pain. *Am J Med* 92: 11-19.
33. Mense S (1983). Basic neurobiologic mechanisms of pain and analgesia. *Am J Med* 75: 4-14.
34. Willis WD, Westlund KN (1997). Neuroanatomy of the Pain System that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 14: 2-31.

35. Millan MJ (1999). The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 57: 1-164.
36. Calvino B, Grilo RM (2006). Central pain control, *Joint Bone Spine* 73: 10-16.
37. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S (2004). Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res*: 1000, 40–56.
38. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 9: 463-484.
39. Aydın ON (2002). Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 3: 37-48.
40. Sorkin LS (1997). Basic pharmacology and physiology of acute pain processing (Ed: Wallace MS, Dunn JS, Yaksh TL). *Anesthesiology Clinics of North America*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 235-50.
41. Millan MJ (2002). Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 66: 355-474.
42. Azami J, Green DL, Roberts MHT, Monhemius R (2001). The behavioural importance of dynamically activated descending inhibition from the nucleus reticularis gigantocellularis pars alpha. *Pain* 92: 53-62.
43. Gao K, Mason P (2001). Physiological and anatomic evidence for functional subclasses of serotonergic raphe magnus cells. *J Comp Neurol* 439: 426-439.
44. Fields HL, Basbaum AI (1999). Central nervous system mechanisms of pain modulation. *Textbook of Pain* (Ed: Wall PD, Melzack R). 4th Edition. Churchill Livingstone, Edinburgh, 309–329.
45. Bajic D, Proudfit HK (1999). Projections of neurons in the periaqueductal gray to pontine and medullary catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception. *J Comp Neurol* 405: 359-379.
46. Hagiwara S, Semba E, Yoshida S, Tohyama M, Yoshiya I (1990). Fine structure of noradrenergic terminals and their synapses in the rat spinal dorsal horn: an immunohistochemical study. *Brain Res* 526: 73-80.
47. Willis WD (1992). Descending control systems: physiological aspects. Towards the use of noradrenergic agonists for the treatment of pain (Ed: Besson JM, Builbaud G). *Excerpta Medica*. Amsterdam: Elsevier: 47-64.
48. Moore RY, Bloom YE (1979). Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annu Rev Neurosci* 2: 113-168.

49. Willis WD Jr, Coggeshall RE (2004). Ascending sensory tracts and their descending control. Sensory mechanisms of the spinal cord (Ed: Willis WD Jr, Coggeshall RE). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 857-881.
50. Wada T, Otsu T, Hasegawa Y, Mizuchi A, Ono H (1996). Characterization of alpha 1-adrenoceptor subtypes in rat spinal cord. *Eur J Pharmacol* 312: 263-266.
51. Xie J, Ho Lee Y, Wang C, Mo Chung J, Chung K (2001). Differential expression of alpha1-adrenoceptor subtype mRNAs in the dorsal root ganglion after spinal nerve ligation. *Brain Res Mol Brain Res* 9: 164-172.
52. Bie B, Fields HL, Williams JT, Pan ZZ (2003). Roles of alpha1- and alpha2-adrenoceptors in the nucleus raphe magnus in opioid analgesia and opioid abstinence-induced hyperalgesia. *J Neurosci* 23: 7950-7957.
53. Vaughan CW, Christie MJ (1997). Presynaptic inhibitory action of opioids on synaptic transmission in the rat periaqueductal grey in vitro. *J Physiol* 498: 463-472.
54. Shi TJ, Winzer-Serhan U, Leslie F, Hökfelt T (1999). Distribution of α -2-adrenoceptor mRNA in the rat lumbar spinal cord in normal and axotomized rats. *Neuro Report* 10: 2835-2839.
55. Stone LS, Broberger C, Vulchanova L, Wilcox GL, Hökfelt T, Riedl MS, Elde R (1998). Differential distribution of alpha2A and alpha2C adrenergic receptor immunoreactivity in the rat spinal cord. *J Neurosci* 18: 5928-5937.
56. Olave MJ, Maxwell DJ (2003). Neurokinin-1 projection cells in the rat dorsal horn receive synaptic contacts from axons that possess α _{2C}-adrenergic receptors. *J Neurosci* 23: 6837-6846.
57. Huang Y, Stamer WD, Anthony TL, Kumar DV, St John PA, Regan JW (2002). Expression of α 2-adrenergic receptor subtypes in prenatal rat spinal cord. *Dev Brain Res* 133: 93-104.
58. Nalepa I, Vetulani J, Borghi V, Kowalska M, Przewlocka B, Pavone F (2005). Formalin hindpaw injection induces changes in the [³H] prazosin binding to α ₁-adrenoceptors in specific regions of the mouse brain and spinal cord. *J Neural Transm* 112: 1309-1319.
59. Day HEW, Campeau S, Watson Jr, Akil H (1997). Distribution of α _{1a}-, α _{1b}- and α _{1d}-adrenergic receptor mRNA in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat* 13: 115-139.
60. Patterson SI, Hanley MR (1987). Autoradiographic evidence for α -adrenergic receptors on capsaicin-sensitive primary afferent terminals in rat spinal cord. *Neurosci Lett* 78: 17-21.

61. Danzebrink RM, Gebhart GF (1990). Antinociceptive effects of intrathecal adrenoceptor agonists in a rat model of visceral nociception. *J Pharmacol Exp Ther* 253: 698-705.
62. Pertovaara A (1993). Antinociception induced by alpha-2-adrenoceptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies. *Prog Neurobiol* 40: 691-709.
63. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D (1995). Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 61: 391-399.
64. Millan MJ, Bervoets K, Rivet JM, Widdowson P, Renouard A, Le Marouille-Girardon S, Gobert A (1994). Multiple alpha-2 adrenergic receptor subtypes. II. Evidence for a role of rat R alpha-2A adrenergic receptors in the control of nociception, motor behavior and hippocampal synthesis of noradrenaline. *J Pharmacol Exp Ther* 270: 958-972.
65. Malmberg AB, Hedley LR, Jasper JR, Hunter JC, Basbaum AI (2001). Contribution of a2 receptor subtypes to nerve injury-induced pain and its regulation by dexmedetomidine. *Br J Pharmacol* 132: 1827-1836.
66. Sawamura S, Kingery WS, Davies MF, Agashe GS, Clark JD, Kobilka BK, Hashimoto T, Maze M (2000). Antinociceptive action of nitrous oxide is mediated by stimulation of noradrenergic neurons in the brainstem and activation of a2B-adrenoceptors. *J Neurosci* 20: 9242-9251.
67. Baba H, Goldstein PA, Okamoto M, Kohno T, Ataka T, Yoshimura M, Shimoji K (2000b). Norepinephrine facilitates inhibitory transmission in substantia gelatinosa of adult rat spinal cord. Part 2. Effects on somatodendritic sites of GABAergic neurons. *Anesthesiology* 92: 485-492.
68. Hieble JP, Bondinell WE, Ruffolo RR (1995). α - and β -Adrenoceptors: from the gene to the clinic. 1. Molecular biology and adrenoceptor subclassification. *J Med Chem* 38: 3416-3442.
69. Connor M, Christie MD (1999). Opioid receptor signalling mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 26: 493-499.
70. Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T (1999). Oral clonidine premedication enhances postoperative analgesia by epidural morphine. *Anesth Analg* 89: 1487-1491.
71. Frederickson RCA (1984). Endogenous opioid peptides and relative derivatives. *Analgesics: Neurochemical behavioral and clinical perspectives* (Ed: Kuhar M, Pasternak G). New York: Raven Press, 9- 68.
72. Fleetwood-Walker SM, Mitchell R, Hope PJ, El Yassir N, Molony V, Bladon CM (1990). The involvement of neurokinin receptor subtypes in somatosensory processing in the superficial dorsal horn of the cat. *Brain Res* 519: 169-182.

73. Imura H, Kato Y, Nakai Y, Nakao K, Tanaka I, Jingami H, Koh T, Yoshimasa T, Tsukada T, Suda M, et al (1985). Endogenous opioids and related peptides: from molecular biology to clinical medicine. The Sir Henry Dale lecture for 1985. *J Endocrinol* 107: 147-157.
74. Björkman R (1995). Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. *Acta Anaesth Scand* 39: 7- 44.
75. Kita A, Imano K, Seto Y, Yakuo I, Deguchi T, Nakamura H (1997). Antinociceptive and antidepressant-like profiles of BL – a novel enkephalinase inhibitor, in mice and rats. *Jpn J Pharmacol* 75: 337-346.
76. Noble F, Banisadr G, Jardinaud F, et al (2001). First discrete autoradiographic distribution of aminopeptidase N in various structures of rat brain and spinal cord using the selective iodinated inhibitor [125I]RB 129. *Neuroscience* 105: 479-488.
77. Chen H, Noble F, Roques BP, Fournie-Zaluski MC (2001). Long Lasting Antinociceptive Properties of Enkephalin Degrading Enzyme (NEP and APN) Inhibitor Prodrugs. *J Med Chem* 44: 3523-3530.
78. Fournie-Zaluski MC, Coric P, Turcaud S, Lucas E, Noble F, Maldonado R, et al (1992). “Mixed inhibitor-prodrug” as a new approach toward systemically active inhibitors of enkephalin-degrading enzymes. *J Med Chem* 35: 2473-81.
79. Yamamoto Y, Ono H, Ueda A, Shimamura M, Nishimura K, Hazato T (2002). Spinorphin as an endogenous inhibitor of enkephalin-degrading enzymes: roles in pain and inflammation. *Curr Protein Pept Sci* 3: 587-99.
80. Rougeot C, Messaoudi M, Hermitte V, Rigault AG, Blisnick T, Dugave C, et al (2003). Sialorphin, a natural inhibitor of rat membrane-bound neutral endopeptidase that displays analgesic activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 8549-54.
81. Rougeot C, Robert F, Menz L, Bisson JF, Messaoudi M (2010). Systemically active human opiorphin is a potent yet non-addictive Analgesic without drug tolerance effects. *J Physiol Pharmacol* 61, 4: 483-490.
82. Popika P, Kamysz E, Kreczko J, Wróbel M (2010). Human opiorphin: The lack of physiological dependence, tolerance to antinociceptive effects and abuse liability in laboratory mice. *Behav Brain Res* 213: 88–93.
83. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J (1988). A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain*: 32, 77-88.
84. Thanawala V, Kadam VJ, Ghosh R (2008). Enkephalinase inhibitors: potential agents for the management of pain. *Curr Drug Targets* 9: 88794.

85. Zhang GW, Yang CX, Zhang D, Gao HE, Zhang Y, Jiao RS, Zhang H, Liang Y, Xu MY (2010). Noradrenergic mechanism involved in the nociceptive modulation of nociceptive-related neurons in the caudate putamen. *Neurosci Lett* 9;480(1): 59-63.
86. Zhang D, Yang DX, Yang CX, Zhang GW, Gao HR, Zhai Y, Jiao RS, Zhang Y, Zhang H, Liang Y, Xu MY (2011). Effects of norepinephrine on the electrical activities of pain-related neurons in the rat nucleus accumbens. *Pharmacol Rep* 63(2): 417-22.
87. Ortiz JP, Heinricher MM, Selden NR (2007). Noradrenergic agonist administration into the central nucleus of the amygdala increases the tail-flick latency in lightly anesthetized rats. *Neuroscience* 7;148: 737-43.
88. Sullivan AF, Hewett K, Dickenson AH (1994). Differential modulation of α_2 -adrenergic and opioid spinal antinociception by cholecystokinin and cholecystokinin antagonists in the rat dorsal horn: an electrophysiological study. *Brain Res* 662: 141-147.
89. Millan MJ (1997). The role of descending noradrenergic and serotonergic pathways in the modulation of nociception: focus on receptor multiplicity. *The Pharmacology of Pain, Handbook of Experimental Pharmacology* (Ed: Dickenson A, Besson JM). Berlin, 385-446.
90. Horvath G, Joo G, Dobos I, Klimscha W, Toth G, Benedek G (2001). The synergistic antinociceptive interactions of endomorphin-1 with dexmedetomidine and/or S(+)-ketamine in rats. *Anesth Analg* 93: 1018-1024.
91. Meer TF, Kock MD (1994). Potentiation of the analgesic Properties of Fentanyl-like opioids with α_2 -adrenoreceptor Agonists in Rats. *Anesthesiology* 81: 677-688.
92. Fang F, Proudfit HK (1998). Antinociception produced by microinjection of morphine in the rat periaqueductal gray is enhanced in the foot, but not the tail, by intrathecal injection of α_1 -adrenoceptor antagonists. *Brain Res* 790: 14-24.
93. Budal D, Harasawa I, Fields HL (1998). Midbrain periaqueductal gray (PAG) inhibits nociceptive inputs to sacral dorsal horn nociceptive neurons through α_2 -adrenergic receptors. *J Neurophysiol* 80: 2244-2254.
94. Sahebgharani M, Zarrindast MR (2001). Effect of α -adrenoceptor agents on imipramine-induced antinociception in nerve-ligated mice. *Eur Neuropsychopharm* 11: 99-104.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

T.C. Kimlik/Pasaport No :25730523018
Soyadı, Adı :GEDİKLİ, Öznur
Uyruğu :T.C.
Doğum tarihi ve yeri :09.07.1986- Trabzon
Medeni hali : Evli
Telefon :0505 633 68 38
E-Posta :oznurbedikli@ktu.edu.tr
Yazışma adresi :Sarıtaş Mah. Konut 1 Sokak D2A Blok
Akçaabat/Trabzon

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi- Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2009
Lise	Habire Yahşi Lisesi	2004

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
1. Araştırma Görevlisi	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2011 -...

YABANCI DİL

İngilizce

BİLDİRİLER

1. Tokgoz M., Dalkıran N., **Gedikli Ö.**, Inan K., Canakçı S., Belduz A:O. Anoxybacillus kestanbolensis AC26 sarı suşundan izole edilen ribulokinaz geninin klonlanması ve karakterizasyonu. 21. Ulusal Biyoloji Kongresi. 3-7 Eylül 2012, İzmir. Poster.