

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

AMİTRİPTİLİNİN DENEYSEL AKUT VE KRONİK İNFLAMASYON
MODELLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Ecz. Candan DALKILIÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ

ZONGULDAK

2017

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

AMİTRİPTİLİNİN DENEYSEL AKUT VE KRONİK İNFLAMASYON
MODELLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Ecz. Candan DALKILIÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ

ZONGULDAK
2017

TEZ KABUL ve ONAY

“AMİTRİPTİLİNİN DENEYSEL AKUT ve KRONİK İNFLAMASYON MODELLERİ ÜZERİNE ETKİSİ” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Tıbbi Farmakoloji A.D. yüksel lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

24.01.2017

Başkan: Prof. Dr. Z. Nur BANOĞLU



Üye: Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ

Üye: Prof. Dr. Zehra YILMAZ

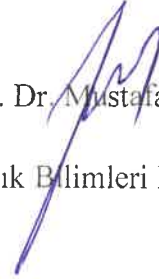


ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

.....

Doç. Dr. Mustafa Murat KOÇAK
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü



ÖNSÖZ

Bu tezi hazırlama sürecinde bilgisini, tecrübelerini, yapıcı ve yön gösterici eleştirilerini ve en çok da emeğini esirgemeyen, hocam olmasından ziyade her konuda tecrübeli bir akıl hocası olarak gördüğüm saygıdeğer hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. GünnurÖZBAKIŞ DENGİZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam sırasında bilgileri, tecrübeleri kullanmama her zaman izin veren ve güler yüzlerini benden esirgemeyen saygıdeğer hocalarım, sayın Prof. Dr. Zekiye Nur BANOĞLU'na, Prof. Dr. Emine YILMAZ SİPAHİ'ye, Prof. Dr. Zehra YILMAZ'a, ve birlikte bu yola başladığım, tez aşamamda bana yardımcı olan arkadaşım Doç. Dr. Murat İNANÇ CENGİZ'e ve de her daim bana inanıp beni destekleyen aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

Candan DALKILIÇ
Ocak 2017, ZONGULDAK

ÖZET

Candan Dalkılıç, Amitriptilinin Deneysel Akut ve Kronik İnflamasyon Modelleri Üzerine Etkisi. Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak, 2017.

Amitriptilin, inflamasyon fizyopatolojisinde etkili olan serotonerjik, adrenerjik, histaminerjik ve bazı kolinerjik reseptörleri antagonize, sodyum, kalsiyum ve potasyum kanallarını bloke ettiği bildirilen trisiklik bir antidepresandır. Çalışmamızın amacı amitriptilinin sıçanlarda oluşturulan akut ve kronik inflamasyon modellerinde anti-inflamatuvar etkilerini (AİE) araştırmaktır.

Çalışmamızda akut inflamasyon, sıçan pençe modelinde karragenin ve histamin ile oluşturuldu. Sıçanların sağ arka ayak hacimleri ölçülerek, kontrol grubuna distile su, diğer gruplara diklofenak sodyum ve amitriptilin (karragenin modelinde 5-10-20 mg/kg- histamin modelinde 10 mg/kg) intraperitoneal uygulandı ve 30 dakika sonra, aynı ayaklarda % 1'lik karragenin veya % 0.1 'lik histamin ile inflamasyon oluşturuldu. Karragenin inflamasyonunu takiben, 1 saat ara ile 5 kez, histamin inflamasyonunu takiben, 30 dakika ara ile 6 kez hayvanların pençeleri ölçüldü. Amitriptilin gruplarının AİE'leri kontrol grubu pençe ödemi artışlarına göre hesaplandı. Çalışmamızda, amitriptilinin kronik AİE'si, koton-pellet granüloma testi ile değerlendirildi. Amitriptilin, karragenin modelinde, sadece 10 mg/kg dozda 1. ve 2. saatlerde %52.56 ve 46.43'lük AİE göstermiştir ($p<0.05$). Histamin modelinde ise, amitriptilin 30, 60, 90, 120 ve 150. dakikalarda sırasıyla %46.23, 40.05, 43.34, 47.67 ve 52.94 oranlarında AİE sergilemiştir ($p<0.050$). Koton-pellet granüloma testinde, amitriptilin uygulanan grupta pamuk bilyelerin yaş ağırlıklarında %26.62'lik, kuru ağırlıklarında ise %31.09'lük anti-proliferatif etki tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Sonuç olarak, amitriptilin akut ve kronik AİE göstermiştir. Akut AİE'si, inflamasyonun erken fazında salınan bazı nöromediyatörlerin (özellikle histamin) inhibisyonuna bağlı olabilir. Kronik AİE'ye sahip olması ise depresyonla seyreden bazı kronik inflamatuvar hastalıkların tedavilerinde yer alabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Amitriptilin, inflamasyon, histamin, karragenin, koton-pellet, sıçanlar.

ABSTRACT

Candan Dalkılıç, Effects of Amitriptyline on the Experimental Acute and Chronic Inflammation Models. Bulent Ecevit University, Health Sciences Institute, Department of Medical Pharmacology Master's Thesis, Zonguldak, 2017.

Amitriptyline is a tricyclic antidepressant, antagonizes serotonergic, adrenergic, histaminergic and some cholinergic receptors and blocks sodium, calcium and potassium channels which have effects on inflammation pathophysiology. Aim of our study is to examine the anti-inflammatory effect (AIE) of amitriptyline on acute and chronic inflammation models in rats.

In our study acute inflammation was created with carrageenan and histamine. After measuring the basal right hind paw volumes of rats, distilled water for control group, diclofenac sodium and amitriptyline (5-10-20mg/kg carrageenan model, 10mg/kg histamine model) for other groups were injected intraperitoneally. After 30 minutes, inflammation was induced by injection of %1 carrageenan or %0.1 histamine solutions into the same paws. Paw volumes were measured 5 times at 1 hour intervals after carrageenan injection and 6 times at 30 minutes intervals after histamine injection. The AIE of amitriptyline were calculated according to paw volumes of control group. Chronic AIE of amitriptyline was tested with Cotton-Pellet granuloma method.

Amitriptyline (10mg/kg) showed AIE at 1 and 2 hours (%52.56 and 46.43) in carrageenan-induced ($p<0.05$), and at 30, 60, 90, 120 and 150 minutes (%46.23, 40.05, 43.34, 47.67 and 52.94 respectively) in histamine-induced ($p<0.05$) paw edema models. In Cotton-Pellet granuloma model, amitriptyline showed anti-proliferative effect according to wet (%26.62) and dry (%31.09) cotton pellets weights ($p<0.05$).

Amitriptyline showed both acute ve chronic AIE. Acute AIE of amitriptyline may be due to the inhibition of some neuromediators (especially histamine) on early phase of inflammation. Chronic AIE may be useful for the treatment of some chronic inflammatory diseases accompanied with depression.

Key words: Amitriptyline, inflammation, histamine, carrageenan, cotton-pellet, rats.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ KABUL ve ONAY	ii
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnflamasyon ve Fizyopatolojisi	3
2.1.1. Akut inflamasyon.....	4
2.1.2. İnflamasyonun kimyasal mediyatörleri	6
2.1.3. Akut inflamasyonun sonuçları	19
2.1.4. Kronik inflamasyon	20
2.2. Anti-inflamatuvar İlaçlar ve Etki Mekanizmaları	23
2.2.1. Steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (SAİİ).....	24
2.2.2. Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)	24
2.3. Antidepresan İlaçların Etki Mekanizmaları.....	25
2.3.1. Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri.....	26
2.3.2. Trisiklik antidepresanlar	26
2.3.3. Seçici noradrenerjik geri alım inhibitörleri (NRI)	27
2.3.4. Noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri (NDGI)	27
2.3.5. Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI).....	28
2.3.6. Noradrenerjik (α 2 antagonizması yoluyla) ve spesifik serotonerjik antidepresanlar (NASSA).....	28
2.3.7. 5-HT _{2A} reseptör antagonistleri / serotonin geri alım inhibitörleri (SAGI).....	28
2.3.8. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI).....	28
2.4. Anti-inflamatuvar Aktivite Testleri	29
2.4.1. Akut inflamasyon testleri.....	29
2.4.2. Kronik inflamasyon testleri	30

3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Kimyasal Maddeler	32
3.2. Hayvanlar.....	32
3.3. Deneysel Protokol	32
3.3.1. Sıçanlarda karragenin ile oluşturulan akut inflamasyon modeli.....	32
3.3.2. Sıçanlarda histamin ile oluşturulan akut inflamasyon modeli	33
3.3.3. Koton-pellet granüloma testi	34
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi.....	35
4. BULGULAR	36
4.1. Amitriptilinin Karragenin İle Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerine Etkileri.....	36
4.2. Amitriptilinin Histamin İle Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerine Etkileri	37
4.3. Amitriptilinin Koton-pellet Yöntemi İle Oluşturulmuş Kronik İnflamasyona Etkileri	39
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER.....	59
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	59
9. ÖZGEÇMİŞ	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

α-1	Alfa 1 adrenerjik reseptör
5-HPETE	5-hidroperoksiieikozatetraenoik asid
5-HETE	5-hidroksieikotetraenoik asid
5-HT₁	5-Hidroksitritamin 1 reseptörü
5-HT₂	5-Hidroksitritamin 2reseptörü
5-HT₃	5-Hidroksitritamin 3reseptörü
5-HT₄	5-Hidroksitritamin 4 reseptörü
5-HT₆	5-Hidroksitritamin 6 reseptörü
5-HT₇	5-Hidroksitritamin 7 reseptörü
5-HT_{2A}	5-Hidroksitritamin 2A reseptörü
5-HT_{2C}	5-Hidroksitritamin 2C reseptörü
5-LOX	5-lipo-oksijenaz
12-LOX	12-Lipo-oksijenaz
AA	Araşidonik asid
ACh	Asetilkolin
AİE	Anti-inflamatuvar etki
BDNF	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
COX	Siklo-oksijenaz
COX-1	Siklo-oksijenaz-1
COX-2	Siklo-oksijenaz-2
COX-3	Siklo-oksijenaz-3
DAO	Diamin oksidaz
EDHP	Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
eNOS	Endotelyal nitrik oksid sentetaz
GF	Büyüme faktörü
H₁	Histaminerjik 1 reseptörü
H₂	Histaminerjik 2 reseptörü
H₃	Histaminerjik 3 reseptörü
H₄	Histaminerjik 4 reseptörü
H₂O₂	Hidrojen peroksid
ICAM-1	İntersellüler adezyon molekülü-1
IFN-γ	İnterferon- γ

IL-1	İnterlökin-1
IL-1α	İnterlökin-1 alfa
IL-1β	İnterlökin-1 β
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
IL-12	İnterlökin-12
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksid sentetaz
Kv1.1	Voltaja bağımlı potasyum kanalı altfamilya A üye 1
Kv7.2	Gen KCNQ2 ile kodlanmış potasyum kanalı proteini
Kv7.3	Gen KCNQ3 ile kodlanmış potasyum kanalı proteini
LOX	Lipo-oksjenaz
LT	Lökotrien
LTA₄	Lökotrien A ₄
LTB₄	Lökotrien B ₄
LTC₄	Lökotrien C ₄
LTD₄	Lökotrien D ₄
LTE₄	Lökotrien E ₄
LXA₄	Lipoksin A ₄
LXB₄	Lipoksin B ₄
MAO	Mono amino oksidaz inhibitörleri
MCP-1	Monosit kemoatraktan protein
MIP-1α	Makrofaj inflamatuvar protein-1 α
MSF	Mononükleer fagosit sistem
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrojen
NASSA	Noradrenerjik (α_2 antagonizması yoluyla) ve Serotonerjik Antidepresanlar
NDGI	Noradrenalin ve Dopamin Geri Alım İnhibitörleri
NGF	Sinir büyüme faktörü
nNOS	Nöronal nitrik oksid sentetaz
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
NO	Nitrik oksid
NOS	Nitrik oksid sentetaz
NRI	Seçici Noradrenerjik Geri Alım İnhibitörleri
NSAİİ	Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar

O₂	Süperoksit anyonu
OH⁻	Hidroksil radikali
PAF	Trombosit aktive edici faktör
PARs	Proteazla aktive edilen reseptörler
PG	Prostaglandin
PGD	Prostaglandin D
PGE	Prostaglandin E
PGF	Prostaglandin F
PGG	Prostaglandin G
PGH	Prostaglandin H
PGL₂	Prostasiklin
PMA	Forbol Mristat Asetat
RANTES	Regüle ve normal T hücrelerinde eksprese edilen ve salgılanan bir protein
SAGI	5-HT _{2A} Reseptör Antagonistleri / Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SAİİ	Steroidal anti-infalamatuvar ilaçlar
SNRI	Serotonin ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri
SSRI	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SSS	Santral sinir sistemi
TCA	Trisiklik Antidepresanlar
TNF	Tümör nekrozis faktör
TNF-α	Tümör nekrozis faktör-alfa
TPA	12-0-tetradekanoilforbol asetat
TrkA	Tirozin kinaz A reseptörü
TrkB	Tirozin kinaz B reseptörü
TXA₂	Tromboksan A ₂
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Histamin Sentezi	7
Şekil 2: Histamin İnaktivasyonu	7
Şekil 3: Serotonin Sentezi	9
Şekil 4: Hücre Membranından AA ve Metabolitlerinin Sentezi.....	14
Şekil 5: Kronik İnflamasyonda Aktive Makrofajların Rolü ve Lenfositlerle İlişkileri	23
Şekil 6: SAIİ ve NSAİİ ilaçların AA Metabolizması Üzerindeki Etkileri.....	25
Şekil 7: Pençe Volümü Ölçümü	34
Şekil 8: Koton-pellet Yönteminin Uygulanışı.....	35
Şekil 9: Amitriptilin (5, 10, 20 mg/kg) ve Diklofenak (25 mg/kg)' ın Karragenin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Modelinde AİE'si (%)......	37
Şekil 10: Amitriptilin (10 mg/kg) ve Diklofenak (25 mg/kg)' ın Histamin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Modelinde AİE'si (%)......	38
Şekil 11: Tüm Gruplara Ait Koton-Pelletlerin Yaş ve Kuru Ağırlık Ortalamaları....	40
Şekil 12. Tüm Gruplara Ait Yaş Koton-Pelletlerin Makroskopik Görüntüleri.....	40

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Amitriptilinin Karragenin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerine Etkileri. .	37
Tablo 2: Amitriptilinin Histamin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerine Etkileri.	38
Tablo 3: Amitriptilin, Diklofenak ve Prednisolonun Koton-pellet Yöntemi İle Oluşturulmuş Kronik İnflamasyona Etkileri	39



1. GİRİŞ

İnflamasyon; organizmada enfeksiyon, fiziksel (sıcak-soğuk gibi), kimyasal ve diğer etmenlerin (immün cevap ve iskemi gibi) neden olduğu bir doku hasarına karşı hücrel ve humoral düzeyde oluşan güçlü bir fizyolojik cevaptır. Böyle bir cevabın amacı; hasara neden olan etkeni ve oluşan ürünlerini ortadan kaldırmak, bunları bulunduğu yerde sınırlı tutmak ve kontrol sağlandıktan sonra, hasarlanmış dokuların tamirini ve yenilenmesini sağlamaktır (1-3).

İnflamasyonun fizyopatolojisinde hemodinamik değişiklikler, polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımı önemli rol oynamaktadır (1). Bir çok hücre tarafından lokal olarak üretilen histamin, serotonin, araziidonik asid metabolizması ürünleri, sitokinler, nitrik oksid (NO), serbest oksijen radikalleri, lizozomal enzimler gibi kimyasal mediyatörler ve plazma kökenli kompleman, kinin, koagulasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonu, inflamasyondaki semptomlardan ve doku hasarının sınırlandırılmasından sorumlu tutulmuşlardır (1,4-8).

Depresyon çok çeşitli nedenlerle ve toplumda hemen hemen her yaş grubunda gözlenebilen bir hastalıktır. Romatoid artrit, fibromyalji, osteoartrit, tendinit, Chron hastalığı, psöriazis, ankilozan spondilit gibi bazı kronik inflamatuvar hastalıkların, kişilerin toplumsal ve mesleki yaşam kalitelerini azaltarak, depresyona katkı sağladığı ve depresif bozuklukların fizyopatolojisinde pro-inflamatuvar sitokinlerin rol oynayabileceği belirtilmektedir (9-12). Depresyon tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçlar, santral sinir sisteminde (SSS) katekolaminler (noradrenalin, dopamin) ve serotonin gibi nöromediyatör monoaminlere ait sinapları ve bazen de onların reseptörlerini etkileyerek, antidepresan etkilerini göstermektedirler (13). Bu ilaçlardan bazılarının, anti-inflamatuvar etkileri (AİE) gösterilmiş olup (14-17), bu etkilere neden olan mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır.

Çalışmamızda kullandığımız amitriptilin, bir trisiklik antidepresan ilaç olup; depresyon, anksiyete, dikkat eksikliği-hiperaktivite, yeme bozukluğu, bipolar rahatsızlık gibi psikiyatrik rahatsızlıkların kontrolünde ve migren profilaksisinde, post-herpetik nöralji, nöropatik ağrı, fibromiyalji gibi çeşitli tipteki ağrıların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (18). Amitriptilin öncelikle bir serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü olarak görev yapmaktadır (19). Ayrıca, serotonerjik, adrenerjik, histaminerjik, bazı kolinerjik ve N-Metil-D-Aspartat

(NMDA) reseptörleri üzerinde antagonist (20) ve sodyum (Na^+), kalsiyum (Ca^{+2}) ve potasyum (K^+) kanalları üzerinde de blokaj yapıcı etkilerinin olduğu bildirilmektedir (21,22). Amitriptilinin, inflamasyon fizyopatolojisinden sorumlu histamin, serotonin, NO metabolizmasına etki ettiği, sıçanlarda karragenin ile oluşturulan pençe ödemi modelinde akut AİE'sinin gözleendiği ortaya konulmuştur (23,24). Ancak farklı bir inflamatuvar ajan ile oluşturulan pençe ödemi ve kronik inflamasyon modelinde AİE'sinin var olup olmadığı ile ilgili araştırma sayısı oldukça azdır (25).

Bu nedenle çalışmamızın amacı, amitriptilinin sıçanlarda karragenin ve histamin ile oluşturulan pençe ödemi modellerinde akut AİE'lerini ve koton-pellet yöntemi ile kronik AİE'sinin var olup olmadığını araştırarak, etki güçlerini steroidal ve non-steroidal konvansiyonel bir anti-inflamatuvar ilaç ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamasyon ve Fizyopatolojisi

İnflamasyon endojen veya eksojen kaynaklı uyaranların vaskülarize dokularda oluşturduğu bir savunma mekanizmasıdır (26).

M.Ö. 3000’li yıllardan kalan bir Mısır papirüsünde inflamasyonun klinik özellikleri tanımlanmıştır. Ancak M.S. I. yüzyılda bir Roma’lı yazar olan Celsus, inflamasyonun dört ana bulgusunu kızarıklık (rubor), ısı artışı (kalor), ağrı (dolor) ve şişme (tumor) olarak sıralayan ilk kişidir. Bunlar kronik inflamasyondan çok, akut inflamasyonda daha belirgin olan bulgulardır. Daha sonra Virchow tarafından fonksiyon kaybı (functio laesa) beşinci bulgu olarak tanımlanmıştır (27,28).

Bir İskoç cerrah olan John Hunter, 1793 yılında inflamasyonun bir hastalık olmadığını, konak üzerinde yararlı etkisi olan bir yanıt olduğunu öne sürmüştür, bugün bu görüş kabul edilmektedir (29).

Julius Cohnheim (1839-1884) ilk kez mikroskop kullanarak inflamasyonlu dokuda kan damarlarını incelemiştir. Kan akımındaki değişiklikleri, vasküler geçirgenlik artışına bağlı ödem oluşumunu ve lökosit göçünü belirterek inflamasyonun tanımını yapmıştır (29).

Elie Metchnikoff, 1880’lerde, memeli lökositlerinin bakterileri yutmasını gözlemleyerek fagositoz olayını tanımlamıştır. Buna bağlı olarak, inflamasyonun amacının, inflamasyon alanına fagositik hücreleri getirerek bakterilerin ortadan kaldırılması olduğu sonucuna varmıştır. Ancak daha sonra hem hücrelerin (fagositler) hem de serum faktörlerinin (antikorlar) mikroplara karşı oluşturulan savunma mekanizmalarında rol oynadıkları anlaşılmıştır. Bu gerçeğin anlaşılması ile Metchnikoff ve humoral immünite teorisini geliştiren araştırmacı Paul Ehrlich 1908’de Nobel ödülünü paylaşmışlardır (29).

Sir Thomas Lewis, derideki inflamatuvar yanıtları araştırarak, histamin gibi lokal olarak salgılanan bazı kimyasalların inflamasyondaki vasküler değişikliklere neden olduğu kavramını ortaya koymuştur. Bu kavram inflamasyonun kimyasal mediyatörleri ve anti-inflamatuvar ajanların klinik tıpta kullanılması konusunda önemli buluşlara yol açmıştır (29).

İnflamatuvar yanıtı pek çok olay başlatabilir. Bunlar;

- İnfeksiyonlar (bakteriyel, viral, parazitik) ve mikrobiyal toksinler,
- Travma (künt ya da delici),
- Fiziksel ya da kimyasal etkenler (termal zedelenme, radyasyon),
- Doku nekrozu,
- Yabancı cisimler ve
- İmmün reaksiyonlar (hipersensitivite reaksiyonları) gibi (1).

Fizyolojik olarak inflamasyonun görevi, inflamasyon kaynağını ortadan kaldırarak veya doku hasarını tamir ederek homeostazisi korumaktır (26).

İnflamatuvar yanıtı başlatan mekanizmalar, aynı anda inflamasyonu kontrol eden çeşitli düzenleyici mekanizmaları da başlatır. Böylece inflamasyonun süresi ve genişliği kontrol altında tutulmaya çalışılır. Ancak aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ve otoimmün inflamatuvar hastalıkların çoğunda inflamasyonun kontrol altında tutulması oldukça zordur (1).

İnflamasyon,

- Akut inflamasyon
- Kronik inflamasyon olmak üzere iki grupta incelenir (27).

2.1.1. Akut inflamasyon

İnflamatuvar etkene karşı oluşan en erken yanıt akut inflamasyondur. Akut inflamasyonun süresi kısadır. Birkaç dakika ile birkaç gün sürebilir. Akut inflamasyonda hücrel ve vasküler yanıtlar meydana gelir (1).

2.1.1.1. Vasküler yanıtlar

Akut inflamasyonun vasküler yanıtlarının komponentleri şunlardır:

1. Vazodilatasyon: Akut inflamasyondaki en erken bulgulardan biridir. Kan akışı artışına neden olup inflamasyonlu bölgede sıcaklık ve kızarıklık oluşturur.
2. Ekstravazasyon: Vasküler geçirgenlik ve dilate damarlardaki hidrostatik basınç artışı sonucu, proteinden zengin damar içi sıvısının belirgin bir biçimde damar dışına çıkması ve dokular arasında birikmesidir, ödem ile sonuçlanır.

3. Lökositlerin ve plazma proteinlerinin göçü ve aktivasyonu: Lökositler ve plazma proteinleri inflamasyonlu bölgeye göç ederek, orada inflamatuvar eksuda oluşumuna neden olurlar. Böylece inflamasyonlu bölgede inflamatuvar ajanın izolasyonu ve nötralizasyonu sağlanmış olur (27).

2.1.1.2. Hücresel yanıtlar

Akut inflamatuvar yanıtın amacı, plazma ve lökosit gibi kan bileşenlerinin inflamasyon alanına göçmesini koordine etmektir (26).

İnflamasyon bölgesinde biriken lökositler, inflamatuvar ajanı hücre içine fagosite edip, parçalayarak ortadan kaldırırlar (30,31). Ancak, bunun yanında nekrotik dokuyu da parçalayıp, kimyasal mediyatörleri serbestleştirerek doku hasarına neden olabilirler (1).

Lökositler damar lümeninden damar dışına ekstravaze olurken bazı aşamalardan geçerler. Bunlar(1);

- Marginasyon ve Yuvarlanma (Rolling): Vasküler permeabilite artışı ile damar dışına sıvı geçişi meydana gelir. Küçük kan damarlarındaki sıvı kaybı nedeni ile eritrosit konsantrasyonu ve kan viskozitesi artışının sonucu olarak kan akımı yavaşlar; meydana gelen staz ile normalde damar endoteline yapışmayan lökositler endotel yüzeyinde birikmeye (marginasyon) ve endotel boyunca yuvarlanmaya (Rolling) başlarlar.
- Adezyon ve endotelial hücreler arasında transmigasyon: Lökositlerin yuvarlanmasının durması sonucu damar endoteline tutunmaları (adezyon) için damar endoteli yüzeyine ve lökositlere komplementer adezyon molekülleri bağlanır. Bu olaya adezyon reseptörleri katılır, bunlar; selektinler (P-selektin, E-selektin), immünglobulin süper ailesi (intersellüler adezyon molekülü-1=ICAM-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1=VCAM-1), integrinler ve müsin benzeri glikoproteinlerdir. Tutunma gerçekleştikten sonra lökositler endotel hücreleri ve bazal membran arasına yerleşirler. Daha sonra lökositler endotel boyunca göç etmeye (transmigasyon) başlarlar. Kimyasal mediyatörler (sitokinler) adezyon moleküllerinin yüzey ekspresyonlarını değiştirerek ya da adezyon moleküllerinin seçiciliğini düzenleyerek etki gösterirler.

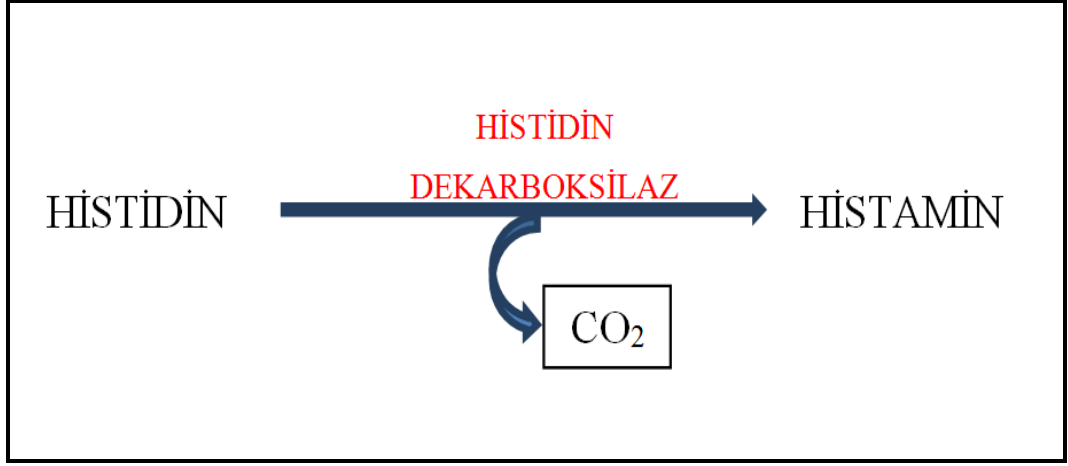
- İnterstisyel doku içinde kemotaktik bir uyarıyı izleyen migrasyon: Lökositler endojen (kompleman sisteminin komponentleri; özellikle C5a, lipo-oksijenaz yolak ürünleri; özellikle lökotrien B4, sitokinler; özellikle interlökin-8 (IL-8)) ve eksojen (lipidler, N-formil-metionin amino asit taşıyan peptidler) kemotaktik ajanlarla uyarılarak inflamasyon bölgesine göç ederler, böylece bu bölgede inflamatuvar ajanın izolasyonu ve nötralizasyonu sağlanmış olur.

2.1.2. İnflamasyonun kimyasal mediyatörleri

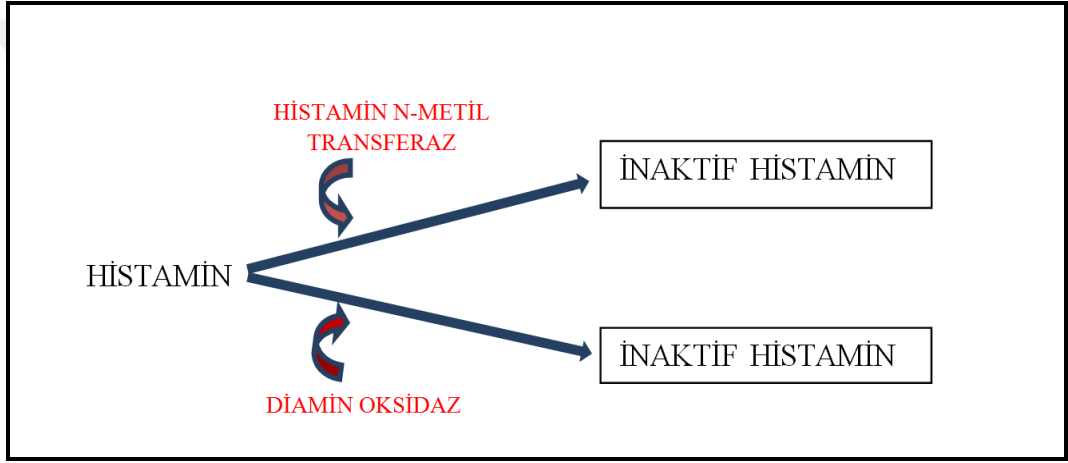
İnflamasyonun kimyasal mediyatörlerinden hücrelerden köken alanların bir kısmı hücre içindeki granüllerde depolanıp gerektiğinde salınırlarken (örnek; histamin, serotonin, gibi), bir kısmı da inflamatuvar uyarıya cevap olarak sentezlenmektedirler (örnek; prostaglandinler, sitokinler). Plazma kökenli mediyatörler ise plazmada prekürsör olarak bulunup (kompleman proteinleri, kininler, gibi) inflamasyon esnasında bir dizi proteolitik yıkım sonucu aktif hale gelmektedirler (1).

2.1.2.1. Vazoaktif aminler

Histamin: Histamin dokularda mast hücrelerinde, plazmada bazofil lökositler ve trombositlerde yaygın olarak bulunur ve histidinin dekarboksillenmesi ile meydana gelir (1,32). Bu hücrelerden salındıktan hemen sonra histaminin büyük bir kısmı Histamin N-Metil Tranferaz (Histaminaz) enzimi ile ve daha az bir kısmı ise Diamin Oksidaz (DAO) enzimi ile inaktive edilir (32,33) (Şekil 1-2).



Şekil 1: Histamin Sentezi



Şekil 2: Histamin İnaktivasyonu

Histamin alerjik ve inflamatuvar reaksiyonlarda ve midenin asid sekresyonunda önemli görevler alır (33).

Mast hücrelerinde önceden sentezlenmiş ve granüllerde depolanmış histamin bazı uyananlarla salınır (degranülasyon), bu uyananlar;

- Travma, soğuk ya da sıcak gibi fiziksel zedelenmeler,
- Mast hücrelerine antikor bağlayan immün reaksiyonlar,
- Anafatoksin adı verilen kompleman fragmanları,
- Lökositlerden salgılanan histamin salıcı proteinler,
- P maddesi gibi nöropeptitler,
- İnterlökin-1 (IL-1) ve IL-8 gibi sitokinler, şeklinde sıralanabilir. (1,32).

Histaminin H₁, H₂, H₃ ve H₄ olmak üzere 4 tip reseptörü vardır (33);

- H₁ reseptörler, düz kas hücrelerinde (damar, hava yolu, mide-barsak düz kas hücreleri gibi), damar endotel hücrelerinde, beyin nöronlarının afferent sinir uçlarında ve kalbin atriyoventriküler düğüm hücrelerinde bulunurlar.
- H₂ reseptörler, damar, hava yolu, uterus düz kas hücreleri, mide mukozası parietal hücreleri ve kalpte çeşitli hücrelerde yerleşmişlerdir.
- H₃ reseptörler, dolaşımdaki eozinofil ve nötrofil gibi kan hücrelerinde bulunurlar. Eozinofillerin üzerindeki reseptörlerin uyarılması hücrede şekil değişikliğine, kemotaksise, ICAM-1 gibi moleküllerin up-regülasyonuna neden olur.
- H₄ reseptörlerin aktivasyonu ise insan eozinofillerinde Ca⁺² düzeyini artırarak eozinofil kemotaksisini stimüle eder.

İnflamasyon sürecinde histamin, etkisini esas olarak damar endotelindeki H₁ reseptörlerine bağlanarak gösterir (1). Bu etkiler şunlardır (33);

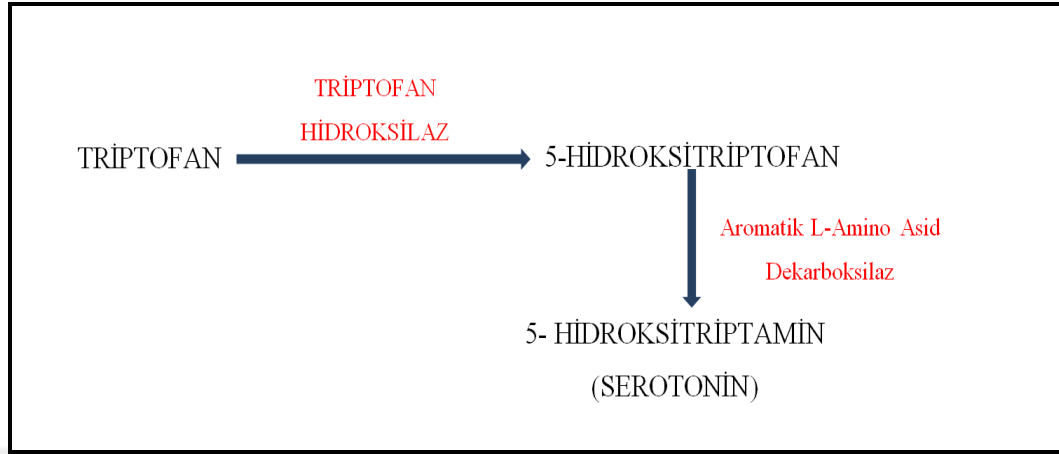
- Vazodilatasyon: Histamin, küçük damarlarda (arteriol, venüller ve kapiller) şiddetli vazodilatasyon yapar. Ancak büyük damarlarda vazokonstriktör etki gösterir. Histaminin H₁reseptörler aracılığı ile yaptığı vazodilatasyonda, damar endotelinden NO ve prostasiklin (PGI₂) salıverilmesinin katkısı vardır.
- Venüllerde geçirgenlik artışı: Histamin salgılanması ile venüllerde geçirgenlik artar. Bunun sonucu plazma suyu ve proteinleri ekstravasküler aralığa kaçar ve ödem meydana gelir.

Cilt içine ufak dozda histamin injekte edilmesi, Lewis'in üçlü cevabıolarak bilinen bir reaksiyonun oluşmasına neden olur. Bu reaksiyonda histamin tarafından damarların genişletilmesi, damar geçirgenliğinin artırılması ve afferent sinir uçlarının stimüle edilmesi rol oynar. İnjesiyon yerinde önce bir kızarıklık ve daha sonra ürtiker (ödem papülü) oluşur. Üçüncü öge ise, papül çevresinde oluşan, hale şeklindeki kızarıklıktır (33).

Serotonin: Serotonin SSS'inde, duygu durumunu, vücut ısısını, uykuyu, iştahı ve metabolizmayı düzenlemekte hayati öneme sahip bir nörotransmitterdir (34). SSS dışında trombositlerde ve enterokromafin hücrelerde veziküller içinde depolanmış halde bulunur (1).

Serotonin sentezi iki basamakta meydana gelir. Bir amino asid olan triptofan, triptofan hidroksilaz enzimi ile hidroksillenir ve 5-Hidroksitriptofan meydana gelir.

Bu ara metabolit Aromatik L-amino asid dekarboksilaz enzimi aracılığı ile serotonine (5-Hidroksitriptamin) dönüştürülür (13)(Şekil 3).



Şekil 3: Serotonin Sentezi

Serotonin, enterokromafin hücreler ve SSS’ndeki serotonerjik sinir uçlarından parsiyel ekzositoz ile salınır (13). Trombositler içinde serotonin sentez edilmez, plazmadan trombosit hücresi içine alınır ve veziküllerde depolanır. Trombositlerin agregasyonu ve adezyonunun ardından parçalanması ile serotonin salınımı olur. Bir araşidonik asid metaboliti olan trombin, trombosit agregasyonunu ve adezyonunu artırdığından trombositlerden serotonin açığa çıkması olayını tetikler (13).

Serotonin reseptörleri, 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇ olarak sınıflandırılır. Bu reseptörlerin birçok alt tipi de vardır. 5-HT₃ reseptörü membranda Na⁺ kanalı ile kenetlenmiş iyon kanalı tipindedir, diğerleri ise G proteini ile kenetlenen yedi transmembranal segmentli reseptörlerdir. (13,34).

Serotonin, histaminden farklı olarak kapiler geçirgenliği artırmaz, direkt etkisi ile iskelet kaslarındaki damar yatakları hariç diğer damar yataklarında (cilt, böbrek, mide ve barsak, uterus, beyin, plasenta damar yatakları gibi) vazokonstriksiyon yaparken, damar endotelinden vazodilatör etkili NO salıverilmesine neden olur (13).

Serotonin birçok immünolojik süreci de etkiler ve pro-inflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin artmasına veya azalmasına da sebep olur. Bir serotonin reseptörü olan 5-HT₂ agonisti uygulamasının, sıçanlarda Tümör nekrozis faktör-alfa’ nın (TNF- α) neden olduğu primer aortik düz kas hücrelerinin inflamasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (35). Serotonin, lenfositlerin hareket ve proliferasyonunu,

fagositozu, sitolitik özellikleri, kemokin ve sitokin sentezini etkileyebilmektedir. Serotoninin immün sistem üzerindeki etkilerinin çeşitliliğinin serotonerjik reseptörlerin heterojen dağılımına bağlı olduğu bildirilmektedir (36).

Bir kronik inflamatuvar stres modeli olan adjuvanla oluşturulmuş artritli sıçanlarda yapılan çalışmada, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile yapılan tedavide serotoninin pro-inflamatuvar rolünün olduğu gözlenmiştir (37). Ayrıca, inflamatuvar bağırsak hastalığında, gastrointestinal sistemde ve kolon içinde bol miktarda bulunan enterokromafin hücrelerinin ve serotonin miktarının arttığı da bildirilmiştir (34).

2.1.2.2. Plazma proteinleri

Plazma proteinleri olan kompleman, kinin ve pıhtılaşma sistemlerinin birbirleri ile ilişkileri anti-inflamatuvar yanıtta önemli bir yer tutmaktadır (1).

Kompleman Sistemi: Kompleman sistemi plazmada bulunan proteinler ve onların yıkım ürünlerinden oluşur. Kompleman proteinleri plazmada inaktif halde bulunur. Bu proteinlerden bazıları diğer kompleman proteinlerini yıkan enzimlere dönüşür (1).

Kompleman fonksiyonlarının başlangıcında en kritik aşama olan C3'ün aktivasyonu üç yolla oluşur.

- Klasik Yolak: Birleşmiş antijen ve antikora C1'in yapışması ile C3'ün aktivasyonu tetiklenir.
- Alternatif Yolak: Antikor olmadığı durumlarda mikrobiyal yüzey molekülleri (endotoksin gibi), kompleks polisakkaritler ve diğer maddeler ile C3'ün aktivasyonu tetiklenir.
- Lektin Yolağı: Plazmada mannoz bağlayıcı lektin mikroplar üzerindeki karbonhidratlara bağlanarak C1'i aktive ederler ve C3'ün aktivasyonu tetiklenir (1).

C3'ün aktivasyonu ile C3'ü C3a ve C3b'ye ayıran C3 konvertaz adlı enzim oluşur. Yolaklardan herhangi biri tarafından oluşturulmuş C3b, C3 konvertaz enzimi ile birleşir ve C5'i aktive eden C5 konvertaz enzimini meydana getirir. C5 aktive olduktan sonra C5a ve C5b'ye dönüşür ve bu basamaktan sonra bir kompleman fragmanları serisi aktivasyonu oluşur. Kompleman fragmanları akut inflamasyonda birçok fenomeni etkilerler. Bunlar;

- Vasküler Fenomen: C3a, C5a ve C4a mast hücrelerinden histamin salgılanmasına neden olur. Böylece vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlikte artış meydana gelir. Anaflatoksinler olarak da adlandırılırlar. C5a aynı zamanda nötrofil ve monositlerde araşidonik asit metabolizmasının lipo-oksijenaz yolağını aktive ederek daha fazla inflamatuvar mediyatör salınımına neden olur.
- Lökosit Adezyonu, Kemotaksis ve Aktivasyon: C5a, nötrofiller, monositler, eozinofiller ve bazofiller için güçlü bir kemotaktik ajandır.
- Fagositoz: C3b ve yıkım ürünü iC3b (inaktif) bakteriyel hücre duvarına yapıştıktan sonra fagositoz hücreler (nötrofiller ve makrofajlar) yüzeyindeki C3b için özel reseptörlere bağlanarak fagositozu uyarırlar (1,32).

Kompleman sisteminin en önemli inflamatuvar komponentleri C3 ve C5'dir. Bu komponentler inflamatuvar eksuda içindeki nötrofillerden salınan plazmin ve lizozomal enzimlerle aktive olurlar. Böylece komplemanın kemotaktik etkisi ve nötrofillerin kompleman aktive edici etkileri nötrofil göçünün tekrarlayan döngüsünü oluşturur (1).

Kinin Sistemi: Kinin sisteminde kininojen adı verilen plazma proteinlerinden, kallikrein adlı proteazların aktivitesi ile vazoaktif peptidler üretilir. Bu peptidlerin inflamasyonda önemli rolleri vardır. Kinin sisteminin aktivasyonu bradikinin salınımı ile sonuçlanır (1,38). Pro-inflamatuvar bir otakoid olan bradikinin kininaz enzimi ile kısa sürede inaktive edilir (1,39).

Kininler etkilerini B₁ ve B₂ olarak adlandırılan iki tip reseptörle oluştururlar (38,40-42). B₁ reseptörleri sadece inflamasyon gibi patolojik durumlarda indüklenirlerken (40), B₂ reseptörleri ise afferent sinir uçlarında ve damar endotel hücrelerinde bulunup, bradikininin fizyolojik etkilerine aracılık ederler, bunlar;

- Vazodilatasyon: Damar endotelinde bulunan B₂ reseptörlerinin aktivasyonu ile vazodilatör etkili NO, prostaglandin, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHP) ve diğer endotel koruyucu faktörler salınır. Bradikininin güçlü vazodilatör özelliği ile tüm damar yataklarında kan akımı artışı meydana gelir (1,39).
- Vasküler geçirgenlik artışı: Damar endotelindeki B₂ reseptörlerinin aktivasyonu ile postkapiler venüller düzeyinde geçirgenlik artışı oluşur (1,39).

- Düz kasların kasılması: Bradikinin damar düz kası dışındaki düz kasların bir kısmının (duodenum hariç barsak düz kasları, zayıf etkili olmakla birlikte bronş düz kasları gibi) kasılmasına neden olur (1,39).
- Güçlü aljezik etki: Afferent sinir uçlarında bulunan B₂ reseptörlerinin aktivasyonu güçlü ağrıya neden olur (1,39,43). Yapılan çalışmalarda B₂ reseptör antagonistlerinin inflamasyondaki ağrı ve hiperaljeziyi azalttıkları tespit edilmiştir (44,45).
- İmmün sistem üzerine etkileri: Bradikinin, interlökin1-beta, interlökin-6 (IL-6), IL-8 ve TNF- α salınımlarını uyarmaktadır (39).
- Diğer etkileri: Doku hasarı olduğu durumlarda kininler büyüme faktörü gibi davranırlar ve yara iyileşmesini artırıcı özellik göstermektedirler (39).

Pıhtılaşma Sistemi: Pıhtılaşma ve inflamasyon birbirleri içine geçmiş süreçlerdir. İnflamasyon ile pıhtılaşma sistemi arasındaki bağlantıyı trombin oluşturur. Pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu protrombinden trombin oluşması ile sonuçlanır. Trombin, proteazla aktive edilen reseptörlere (PARs) bağlanır. Bu reseptörlerin aktivasyonu P-selektinin harekete geçmesi, kemokinlerin üretilmesi, lökositlerin adezyonunun sağlanması için endotel adezyon moleküllerinin ekspresyonu, siklo-oksijenaz 2'nin indüklenmesi, NO üretimi gibi birçok pro-inflamatuvar olayı tetiklemektedir (1).

Trombin dolaşımdaki fibrinojeni fibrine yıkan enzimdir. Bu yıkım sırasında vasküler permeabilityi artıran ve lökositler üzerinde kemotaktik etkiye sahip olan fibrinopeptitler de oluşur (1,46).

Plazmada inaktif halde bulunan Hageman faktörü (faktör XII), pıhtılaşma sürecinde kollajen, bazal membran veya zedelenmiş endotel dokusu gibi dokularda bulunan trombositlerle aktif Hageman faktörüne (faktör XIIa) dönüştürülür ve aynı zamanda fibrinolitik sistem de aktive olur, sonuçta plazminojen aktivatörü ile plazminojen plazmine yıkılır. Plazmin C3'ün fragmanlarına ayrılmasında görev aldığı gibi fibrini parçalayarak, inflamasyon açısından önemli olan vasküler permeabilityi artıran fibrin yıkım ürünlerinin de ortaya çıkmasına neden olur (1).

P Maddesi: Nöropeptid yapılı bir mediyatördür ve primer periferik afferent sinirlerin terminal uçlarında bulunur. Ağrı iletiminde görevlidir. Enfeksiyon, basınç, temas gibi nedenlerle polimodal reseptörler uyarılır, daha sonra bu bilgi demiyelinize C lifler ile kortekse ulaştığında ağrı olarak hissedilir. Bu iletiye ortodromik cevap adı

verilir. Ortodromik cevap korteksten periferde doğru olan ters yönlü antidromik cevabı uyarır ve P maddesi salgılanır. P maddesi;

- Vazodilatasyona,
- Salgı artışına,
- Nörojenik ödeme yol açar (32).

Bu olayların sonucu tekrar P maddesi salınımı artar; kesintisiz ve şiddetli ağrı hissedilen bir kısır döngü oluşur (32).

Morfin ve diğer opioidler omurilik seviyesinde P maddesinin salınımını inhibe ederler. P maddesi kısıtlı bir doz sınırında sinir terminallerinin aktive edilmesi ve endojen opioidlerin salınmasına bağlı olarak dolaylı yoldan analjeziye neden olabilir (32).

Ayrıca, astım, saman nezlesi gibi hastalıkların ortaya çıkmasında P maddesi, histaminden sonraki en önemli mediyatördür (32). Yapılan deneysel çalışmalar P maddesinin inflamatuvar cevaba katkısı olduğunu da bildirmektedir (47,48).

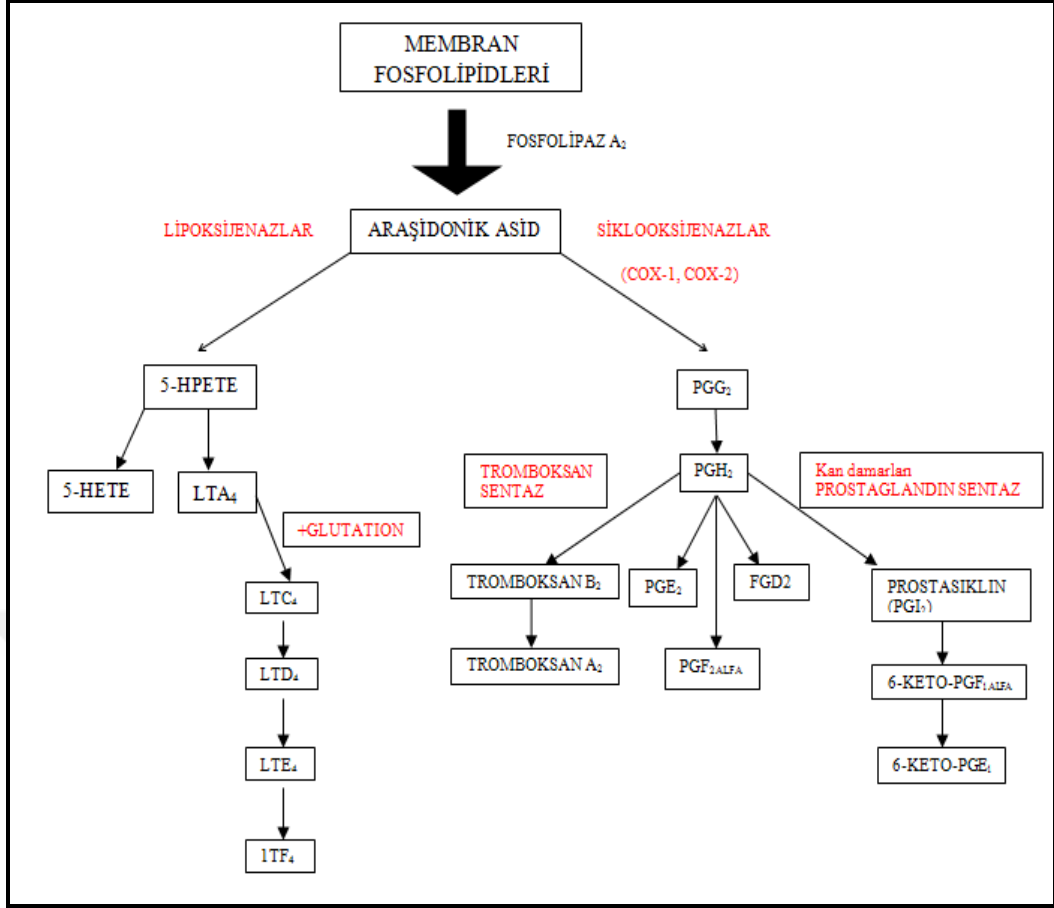
2.1.2.3. Araşidonik asid metabolitleri

Araşidonik asid (AA), bir esansiyel yağ asidi olan linoleik asidin dönüşümünden veya diyetle elde edilir. Hücrede serbest olarak bulunmaz, hücre membranında esterleri halinde bulunur (1).

İnflamatuvar stimulus, C5a gibi mediyatörler, sitoplazmik Ca⁺² artışı ve eksternal uyaranlar ile fosfolipaz enzimlerinin (fosfolipaz A₂ gibi) aktive olması sonucu hücre membranındaki fosfolipidlerden AA sentezlenir (1,32). Sentezlenen AA'dan, iki yola ile AA metabolitleri ortaya çıkar (1).

Siklo-oksijenaz (COX) Yolağı: COX-1 ve COX-2 ile AA' dan prostaglandinler (PGD, PGE, PGF, PGG, PGH) üretilir (1,49,50). COX-1 yapısal olarak dokularda bulunurken, COX-2 sadece inflamasyon durumunda endotoksinler, interlökin-1 alfa (IL-1_α), TNF- α , bazı büyüme faktörleri, trombosit aktive edici faktör, endotelin ve serotonin gibi uyaranlarla indüklenebilir. (1,51,52). İki binli yılların başlarında yeni bir COX enzim varyantı keşfedilmiş ve COX-3 olarak adlandırılmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda COX-3 enziminin tek başına ayrı bir enzim olup olmadığı netlik kazanmamıştır (53).

COX yolağında önce AA'dan PGG₂ oluşur. PGG₂, PGH₂'ye ardından da PGI₂, tromboksan A₂ (TXA₂), PGE₂, PGD₂ ve PGF_{2 α} 'ya dönüşür (32)(Şekil 4).



Şekil 4: Hücre Membranından AA ve Metabolitlerinin Sentezi

İnflamasyonda görev alan en önemli COX yolağı metabolitleri, PGI_2 , PGE_2 , PGD_2 , $PGF_{2\alpha}$, TXA_2 'dir; bunlardan her biri, dokulardaki dağılımı farklılık gösteren özel enzimler ile oluşur. Örneğin; trombositler tromboksan sentetaz enzimi içerdiğinden TXA_2 bu hücrelerdeki esas üründür. TXA_2 , trombosit agregasyonunu artırıcı ve şiddetli vazokonstriktör özelliğe sahiptir. Damar endotelinde ise prostasiklin sentetaz enzimi bulunur ve bu nedenle damar endotelinde PGI_2 ve $PGF_{1\alpha}$ oluşur. PGI_2 , vazodilatör, trombosit agregasyonu inhibitörü, vasküler geçirgenlik artırıcı ve kemotaktik ajanların etkilerini güçlendirici özelliğe sahiptir. TXA_2 ve PGI_2 dengesi trombüs oluşumunun önlenmesinde etkilidir (1,32).

PGE_2 deriyi ağrılı uyarılara karşı aşırı duyarlı hale getirir ve inflamasyon sırasında sitokinlerin indüklediği ateşe katkısı vardır (1).

PGE_2 , PGD_2 ve $PGF_{2\alpha}$ vazodilatasyona ve postkapiller venüllerin geçirgenliğinin artışına neden olup ödemin gelişmesinde görev alırlar (1).

Lipo-oksijenaz (LOX) Yolağı: Bu yolakta üç ayrı lipo-oksijenaz enzimi ile başlangıç ürünleri oluşturulur. Bu enzimler birkaç hücre tipinde bulunur.

Nötrofillerde mevcut olan 5-lipo-oksjenaz (5-LOX) enzimi ile AA'den ana ürün olan 5-hidroperoksieikozatetraenoik asid (5-HPETE) oluşur. 5-HPETE'den, 5-hidroksieikotetraenoik asid (5-HETE), lökotrien A₄ (LTA₄), lökotrien B₄ (LTB₄), lökotrien C₄ (LTC₄), lökotrien D₄ (LTD₄) ve lökotrien E₄ (LTE₄) oluşur ve bunlara genel olarak lökotrienler denir.

LTA₄ bir ön bileşiktir. LTB₄ ise şiddetli bir kemotaktik ajandır; inflamasyon bölgesinde lökositlerin venüler endotele agregasyonu, adezyonu, serbest oksijen radikallerinin üretimi, lizozomal enzimlerin salınımı gibi olaylarda yer alırken, akut ve kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde (örneğin; nefrit, artrit, dermatit ve kronik obstruktif akciğer hastalığında) önemli rol oynamaktadır (32). LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ vazokonstriksiyona, bronkospazma ve venüllerde vasküler geçirgenlik artışına neden olurlar. Bu etkileri bakımından histaminden çok daha güçlüdürler (1).

Bir kısım nötrofil kaynaklı LTA₄ trombosit kökenli 12-LOX ile lipoksin A₄ (LXA₄) ve lipoksin B₄ (LXB₄) adı verilen lipoksinlere dönüştürülür. Lipoksinlerin üretiminde iki hücre gerektiren transsellüler biyosentetik mekanizmalar rol alır. Lipoksinler, lökosit adezyonunu ve inflamasyonun hücrel komponentlerini inhibe ederek LT fonksiyonunu ters yönde etkilerler (1).

2.1.2.4. Trombosit aktive edici faktör (PAF)

PAF lipid kaynaklı bir otakoiddir. Trombositlerde, nötrofil ve eozinofil lökositlerde, monositlerde, damar endoteli ve mast hücrelerinde fosfolipidlerden sentezlenir.

- Trombosit agregasyonuna, degranülasyonuna ve TXA₂ salınmasına,
- Lökosit agregasyonu ve adezyonuna,
- Kemotaksise ve hemodinamik değişikliklere,
- PG'ler ve LT'lerin üretimine ve
- Düşük dozlarda uygulandığında histaminden çok daha güçlü vasküler geçirgenlik artışına neden olur (1,32,39).

2.1.2.5. Sitokinler ve kemokinler

Sitokinler endotel, epitel ve bağ dokusu hücreleri ile aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar tarafından sentezlenen proteinlerdir. Hücrel immün yanıtın gelişmesinde rol aldıkları gibi akut ve kronik inflamasyonda da görev alırlar (1).

TNF- α ve IL-1, aktive makrofajlar tarafından sentezlenir ve inflamasyonda önemli görevleri vardır. Endotoksinler, diğer mikrobiyal ürünler, immün kompleksler, fiziksel zedelenme ve farklı inflamatuvar uyaranlar bunların sentezini uyandır (1).

TNF- α ve IL-1, sistemik akut faz reaksiyonlarını uyarak akut faz proteinlerini artırarak, ateşin yükselmesine ve iştahın azalmasına neden olurlar. Bu yüzden, uzun süre ve devamlı TNF- α üretimi görülen bazı infeksiyon hastalıklarında ve neoplastik hastalıklarda kilo kaybı ve anoreksiya sonucu kaşeksi görülmektedir (1,32).

Ayrıca, TNF- α ve IL-1'in endotel aktivasyonu ile, endotelial adezyon molekülleri, diğer sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, LT'ler ve NO gibi kimyasal mediyatörlerin sentezini artırarak kollajen sentezi ve fibroblast proliferasyonu üzerinde uyarıcı özelliklerinin de olduğu bildirilmektedir (1).

Kemokinler, spesifik lökosit tipleri için sayıları 40'ı bulan ve kendilerine özel 20 farklı reseptörü tanımlanmış olan küçük proteinlerdir. İnflamasyonda lökositlerin toplanmasını uyarmakta ve hücrelerin değişik dokulardan normal göçünü kontrol etmektedirler. Kemokinler matür (olgunlaşmış) proteinlerindeki sabit sistein rezidülerinin bileşimine göre 4 grupta incelenirler (1).

- 1- C-X-C kemokinler (α kemokinler), ilk iki sabit sistein rezidülerini ayıran bir amino asit rezidüsüne sahiptirler. Asıl olarak nötrofillerin aktivasyonuna ve kemotaksisine neden olurlar. IL-8 bu grubun tipik örneğidir (1).
- 2- C-C kemokinler (β kemokinler), iki sabit sistein rezidüsüne sahiptirler ve nötrofiller üzerinde etkili değildirler. Selektif olarak eozinofillerin toplanmasına neden olan eotaksin, monosit kemoatraktan protein (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α) ve RANTES (Regüle ve normal T hücrelerinde eksprese edilen ve salgılanan bir protein) bu grubun üyeleridir, genellikle monositlerin, eozinofillerin, bazofillerin ve lenfositlerin toplanmasına neden olurlar (1).

- 3- C kemokinler (γ kemokinler), dört sabit sistein rezidüsünün birinci ve üçüncüsünü içermemektedirler. C kemokinlere örnek olarak lenfotaksin gösterilebilir ve lenfositlere spesifiktir (1).
- 4- CX₃C kemokinler, iki sistein rezidüsü arasında üç amino asid rezidüsü içermektedirler. Bu grubun bilinen tek üyesi fraktalkin iki formda bulunur. Endotel yüzeyinde bulunan formu, inflamatuvar sitokinlerle uyarıldığında, monositler ve T hücrelerinin güçlü adezyonunu sağlar. Çözünebilen formu ise aynı hücreler üzerinde etkilidir (1).

2.1.2.6. Nitrik oksid (NO)

NO, inflamatuvar yanıtların hem vasküler hem de hücrel komponentlerinde rol oynayan, inflamasyon dışında da birçok patolojik ve fizyolojik olayda rol alan, çeşitli hücreler tarafından üretilen, in-vivo yarılanma ömrü yalnızca saniyeler süren ve sadece üretildiği alanın çevresindeki hücreler üzerinde etki gösteren, çözünebilen serbest radikal bir gazdır (1,54). NO endotel hücrelerinden salınmakta ve vasküler düz kaslarda gevşeme yaparak vazodilatasyon oluşturmaktadır. Bu sebeple endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak da anılmaktadır.

NO, Nitrik oksid sentetaz (NOS) enzimi ile L- argininden sentezlenir (1,32). Bu enzimin endotel hücrelerinde endotelyal (eNOS), nöronlarda nöronal (nNOS) ve indüklenebilir form olarak (iNOS) olmak üzere, üç tip izoformu bulunmaktadır (1,32,55,56). eNOS ve nNOS sürekli olarak eksprese edilmektedir ve sitoplazmik kalsiyum iyonundaki artış sonucu aktifleşmektedir (1,32,57-60). iNOS ise hepatosit, kardiyak miyositler, endotel hücreleri, respiratuvar epitel düz kas hücreleri ve makrofajlarda bulunmakta olup bu hücrelerin TNF- α , interleokin-1 β (IL-1 β) ve interferon- γ (IFN- γ) gibi sitokinler, endotoksinler ve diğer ajanlar tarafından aktive edilmesi ile üretilmektedir (1,32,60-62). Asetilkolin, histamin, serotonin, katekolaminler, trombin, bradikinin ve kalsiyum iyonoforu olan kalsimisin gibi kimyasal etkenler ve damar içinden geçen kan akımının hızlanması gibi fiziksel etkenler NO salınımını artırmaktadırlar (60-62).

NO (1,60);

- Vasküler düz kaslar üzerinde vazodilatör etki göstermektedir.
- Trombosit agregasyonu ve adezyonunu azaltmakta ve trombus oluşumunu önlemektedir.

- Mast hücre uyarılması ile görülen inflamasyon özelliklerini inhibe etmektedir.
- Lökositlerin toplanmaları üzerinde endojen düzenleyici rol almaktadır. NO sentezinin durması postkapiller venüllerde lökosit adezyon ve agregasyonunu artırmakta, eksojen NO verilmesi ile lökosit adezyon ve agregasyonu azalmaktadır.
- Ayrıca, NO ve türevleri antimikrobiyal özeliğe sahiptir.

2.1.2.7. Lökositlerin lizozomal içerikleri

Nötrofil ve makrofajlarda lizozomal granüller bulunmakta ve salındıklarında inflamatuvar yanıtta katkıda bulunmaktadır (1).

Nötrofiller iki tip granül bulundurmaktadır (1);

- Küçük (spesifik) granüller içinde lizozom, kollajenaz, jelatinaz, laktoferrin, plazminojen aktivatörü, histaminaz ve alkalin fosfataz bulunmakta olup ekstrasellüler ortama daha kolay salınmaktadırlar.
- Büyük (azurofilik) granüller içinde miyeloperoksidaz, bakteriyel faktörler (lizozom, defensinler), asid hidrolazlar ve değişik nötral proteazlar (elastaz, katepsin G, non-spesifik kollajenazlar, proteinaz 3) bulunmaktadır ve granül içeriği daha yıkıcı etkilere sahiptir. Azurofilik granül içeriği, daha yüksek konsantrasyonda agonist varlığı durumunda ekstrasellüler ortama salınmaktadırlar.

Asid proteazlar asidik pH'ya sahip fagolizozomlar içinde bakterileri ve debrileri parçalamaktadır. Nötral proteazlar ise kollajen, bazal membran fibrin, elastin ve kıkırdağa saldırabilmekte ve inflamatuvar süreçte doku yıkımına neden olabilmektedirler. Nötral proteinler C3 ve C5'i parçalayabilmekte ve direk olarak anaflatoksinlerin salınmasına neden olmaktadır (1).

Lizozomal proteazların yıkıcı etkilerini kontrol altında tutmak için serum ve doku sıvılarında bir anti-proteazlar sistemi bulunmaktadır. Bunlar arasında en bilineni nötrofil elastazının majör inhibitörü olan α_1 -antitripsindir (1,8).

2.1.2.8. Oksijen türevi serbest radikaller

Oksijen türevi serbest radikaller, eritrositler, damar endotel hücreleri, nötrofiller ve makrofajlarda fizyolojik ve patolojik olaylar sonucu oluşmakta ve ekstrasvasküler ortama salınmaktadır (1).

Oksijenin dokularda Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrojen (NADPH) oksidatif sistemin aktivasyonu sonucu indirgenmesiyle oluşan temel türleri, süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali (OH^-) ve hidrojen peroksiddir (H_2O_2) ve düşük seviyelerde ekstraselüler ortama salınmaları kemokinlerin, sitokinlerin ve endotel lökosit adezyon moleküllerinin aktivasyona ve inflamatuvar yanıtta artışa neden olmaktadır (1).

Oksijen türevi serbest radikallerin yüksek düzeyde salımı DNA hasarı, lipid peroksidasyonu, protein hasarı, enzimlerin inaktivasyonu, endotel hasarı ve ekstrasellüler matriksin bozulması gibi zarar verici özellikler göstermektedir (7). Bu nedenle serum, doku sıvıları ve konak hücreleri bu yıkıcı etkilere karşı koruyucu anti-oksidan mekanizmalara sahiptir (1).

2.1.3. Akut inflamasyonun sonuçları

Akut inflamasyonun seyrini inflamasyonun yapısı ve yoğunluğu, yeri, konağın yanıtı gibi birçok etken etkileyebilmektedir ve akut inflamasyon 4 sonuçtan biri ile sonlanmaktadır (1).

- Tam iyileşme: Tüm inflamatuvar reaksiyonların inflamatuvar ajanı bütünüyle ortadan kaldırması ve akut inflamasyonlu bölgenin restorasyonu ile sonuçlanan duruma tam iyileşme denmektedir. Zedelenme sınırlı veya kısa süreli olursa, doku hasarı az miktarda ise ve dokunun rejenerasyon yeteneği varsa tam iyileşme en sık rastlanan sonuçtur. Kimyasal mediatörler uzaklaştırılmakta ardından vasküler geçirgenlikte ve lökosit göçünde azalma meydana gelmektedir. Lenfatik ve fagositlerin rolü ile ödem sıvısı ve iltihabi hücreler olay yerinden temizlenir.
- Bağ dokusu ile yer değiştirerek iyileşme (skarlaşma, fibrozis): İnflamasyon rejenerasyon olmayan bir dokuda ise, belirli miktarda doku kaybı varsa veya aşırı fibrin eksüdasyonunun bulunduğu durumlarda görülmektedir. Fibrinöz eksüda içine bağ dokusu ilerler ve fibröz doku oluşumu meydana gelir (organizasyon).
- Apse oluşumu: Bazı bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda meydana gelir.

- Kronik inflamasyona ilerleme: İnflamatuvar ajanın inatçılığı nedeniyle ya da normal iyileşme sürecinde bir engelleme olduğunda akut inflamatuvar yanıt ortadan kaldırılmazsa akut inflamasyondan kronik yanıtta geçiş olmaktadır.

2.1.4. Kronik inflamasyon

Kronik inflamasyon doku yıkımı, aktif inflamasyon ve vücudun onarım girişimlerinin uzun süre (haftalar, aylar, yıllar) birlikte seyrettiği bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Kronik inflamasyon akut inflamasyonu takip edebilir veya inflamatuvar yanıt ilk baştan kronik olabilir (1).

Kronik inflamasyonun nedenleri;

-Persistan (dirençli, kalıcı) enfeksiyonlar: Karakteristik olarak tüberküloz etkeni *Mycobacterium tuberkulozis* (tüberkül basili), *Treponema pallidum* (sifilizin kozatif ajanı), bazı funguslar, belirli virüsler ve parazitler gibi, belli bazı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarla gelişen inflamasyonlar kronik inflamasyona dönüşebilir. Bu mikroorganizmalar düşük patojeniteye sahiptirler, geçikmiş tip hipersensitivite (aşırı duyarlılık) olarak adlandırılan immün yanıtta neden olurlar ve oluşturdukları inflamatuvar reaksiyonlar granülomatöz tipte şekillenir (1,63).

-Otoimmünite: Bazı koşullar altında, kişinin kendi antijen (oto-antijen) ve dokularına karşı immün reaksiyonlar gelişir. Oto-antijenler kronik doku hasarı ve inflamasyona neden olan immün reaksiyonları uyarırlar. Bu immün reaksiyonlar romatoid artrit, multipl skleroz, Haşimato tiroidi, liken planus, lupus eritematozus gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda rol oynarlar (1,63).

-Endojen ve/veya ekzojen potansiyel toksik ajanlara uzun süre maruz kalma: Parçalanmayan, ekzojen ve inorganik bir materyal olan silika partiküllerinin uzun süre inhalasyonu akciğerlerde silikozise ve bir kısmı endojen olan toksik plazma lipid komponentlerinin arter duvarında ateroskleroza neden olmaları bu tip kronik inflamatuvar reaksiyona örnektir (1,63).

2.1.4.1. Kronik inflamasyonun morfolojik özellikleri

Kronik inflamasyonun karakteristik komponentleri mononükleer hücre (makrofajlar, lenfositler ve plazma hücrelerinin) infiltrasyonu, patojen ajan veya

inflamatuvar hücrelerin indüklediği doku yıkımı, yara iyileşmesi ve doku onarımında yer alan küçük damar proliferasyonu (anjiogenez) ve fibrozis ile sonuçlanan, hasarlı dokunun bağ dokusu ile yer değiştirerek iyileşmesidir (1).

2.1.4.2. Kronik inflamasyonda görev alan hücreler

Kronik inflamasyonda görev alan hücreler makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleridir (1).

Makrofajlar: Kronik inflamasyonda rol alan en önemli hücrelerdir ve mononükleer fagosit sistemin (MFS) bir komponentidir. MFS komponentleri kemik iliği kökenlidir. Doku ve organlarda yaygın olarak bulunurlar. Bunlar;

- Kandaki monositler,
- Akciğerlerdeki alveoler makrofajlar,
- Seröz boşluklardaki makrofajlar,
- Kemik dokudaki osteoklastlar,
- Sinir dokusundaki mikroglia hücreleri,
- Dalak ve lenf düğümlerindeki makrofajlar,
- Bağ dokusu histiyositleri,
- Böbrekteki mezansimal hücreler,
- Karaciğerdeki Kupffer hücreleridir (1).

Mononükleer fagositler kemik iliğinde monoblast halini alırlar ve kan dolaşımına monosit olarak girerler. Monositler akut inflamasyonun erken döneminde dokulara göç etmeye başlarlar ve damar dışı dokulara ulaştıklarında makrofajlara dönüşürler (1). Makrofajlar T lenfositlerden salınan sitokinler, bakteriyel endotoksinler ve akut inflamasyon sırasında oluşan çeşitli mediatörler tarafından stimule edilerek aktive edilirler (64,65). Aktive edilen makrofajların hücre boyutları ve fagositoz özellikleri artar, lizozomal enzim düzeyleri yükselir ve kontrol altına alınmazsa kronik inflamasyonun karakteristik özellikleri olan doku yıkımı, anjiogenezis ve fibrozise neden olabilen biyolojik olarak aktif ürünler salgırlar (1). Bu ürünler;

- Asit ve nötral proteazlar: İnflamasyonda doku hasarına neden olan, elastaz ve kollagenaz gibi nötral proteazlar vardır. Plazminojen gibi, diğer enzimler de pre-inflamatuvar maddelerin oluşmasına neden olurlar.

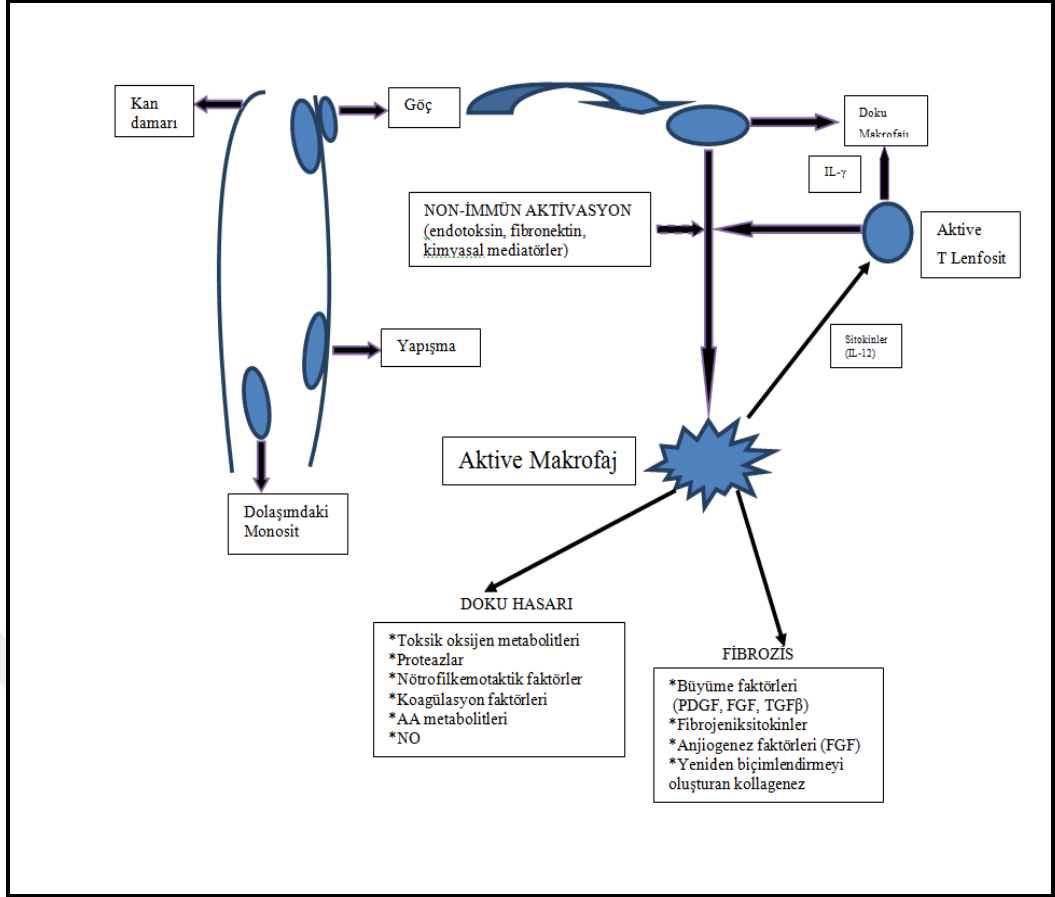
- Kompleman komponentleri ve koagülasyon faktörleri: Plazma proteinlerinin başlıca kaynağı hepatositlerdir, fakat ekstraselüler matriksde bulunan proteinler aktive edilmiş makrofajlarca yapılır. Bunlar C1'den C5'e kadar olan kompleman komponentleri, properdin, koagülasyon faktörleri (V, VIII) ve doku faktörlerini içerir.
- Reaktif oksijen ürünleri ve NO: Süperoksit, hidroksil, hidrojen peroksit gibi serbest radikaller ve NO salgılanır.
- Eikozanoidler: Prostaglandinler ve lökotrienler salınır.
- Sitokinler: Büyüme faktörleri (GF), IL-1ve TNF gibi sitokinler, düz kas hücrelerinin, fibroblastların proliferasyonunu ve ekstraselüler matriks ürünlerini etkiler (32).

Lenfositler: Antijen ile uyarılmış T (efektör) ve B (bellek) lenfositler adezyon molekülleri (yaygın olarak integrinler ve bunların ligandları) ve kemokinler aracılığı ile inflamasyon bölgesine göç ederler ve makrofajlarla karşılıklı olarak devamlı birbirlerini aktive ederler. Aktive makrofajlar T lenfositlerin yanıtını uyararak sitokinler (IL-12) üretirlerken, aktive T lenfositler sitokinler üretir. Bunlardan biri makrofajların majör uyarıcısı olan IFN- γ ' dır. Bu döngü kronik inflamasyonda önemli bir rol alır (1).

Plazma hücreleri: Aktif B lenfositlerden köken alır. İnflamasyon bölgesindeki antijenlere karşı veya değişen doku komponentlerine karşı antikor oluştururlar (1).

Eozinofiller: Ig E aracılı immün reaksiyonlarda ve parazitik enfeksiyonlarda görev alırlar. İmmün reaksiyonlarda parazitik enfeksiyonun kontrolünde ve memeli epitelyal hücrelerinde lizise neden olduklarından doku hasarında da katkıları vardır (1).

Mast hücreleri: Bağ dokusunda bulunurlar ve hem akut hem de kronik inflamasyonda görev alırlar. Mast hücrelerinin membranında IgE' ye yüksek afiniteli Fc ϵ RI (IgE antikorunun Fc kısmına bağlanan) reseptörü bulunur. Akut inflamasyonda, IgE antikorunun Fc kısmına bağlanması mast hücrelerine bağlanması degranülasyona neden olur ve bu hücrelerden histamin ve AA metabolitleri salınır. Bu yanıt böcek ısırığı, yiyecekler ve ilaçlara bağlı anaflaktik reaksiyonlarda meydana gelir. Kronik inflamasyonda, mast hücrelerinin fibrozise neden olan sitokinler de salgıladığı düşünülmektedir(1) (Şekil 5).



Şekil 5: Kronik İnflamasyonda Aktive Makrofajların Rolü ve Lenfositlerle İlişkileri

2.1.4.3. Granülomatöz inflamasyon

Granülomatöz inflamasyon kronik inflamasyonun farklı bir paternidir. Granülom mikroskopik olarak epitelyal benzeri hücrelere (epiteloid) dönüşen makrofaj toplulukları ve çevresindeki mononükleer hücrelerin (lenfositler ve nadiren plazma hücreleri) oluşturdukları kronik inflamasyon odağıdır. Tüberküloz, granülomatöz hastalıkların en tipik örneğidir. Sarkoidoz, kedi tırmığı hastalığı, lenfogranüloma ingüinale, lepra, bruselloz, sifiliz, bazı mikotik enfeksiyonlar, berilyozis gibi sınırlı sayıdaki durumlarda da gözlenmektedir (1).

2.2. Anti-inflamatuvar İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

İnflamatuvar hastalıkların tedavisinde sıklıkla steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (SAİİ) ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanılır (49).

2.2.1. Steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (SAİİ)

SAİİ'lar astım, romatoid artrit, kronik bağırsak hastalığı, oto-immün hastalıklar gibi kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (66). Steroidler bilinen en güçlü anti-inflamatuvar ajanlardır. Bunlar AİE'lerini;

- Hücresel düzeyde, granüositlerin dağılımını yeniden yapılandırıp, sirkülasyonlarını artırıp aynı zamanda lenfopeniye neden olarak,
- Damarlarda, damar düz kas hücrelerinin noradrenaline sensitizasyonu artırarak adrenal benzeri etki ile vazokonstriksiyona ve PGE ve bradikinin sentezinin bloke edilmesine bağlı olarak vazodilatasyonun inhibisyonuna neden olarak,
- AA sentezinde görevli fosfolipaz A₂ enziminin aktivitesini inhibe ederek inflamasyonda önemli rolleri olan prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienlerin oluşumunu engelleyerek gösterirler (67).

2.2.2. Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Yaklaşık 2500 yıl önce Hipokrat göz hastalıkları için kavak ağacından elde edilen sıvıların kullanılmasını ve söğüt ağacı kabuğunun doğum ağrısını gidermede ve ateşin düşürülmesinde kullanılmasını önerirken Celcus, M.S. 30 yılında inflamasyonun 4 klasik belirtisini tanımlamış ve söğüt ağacının yapraklarını bu belirtileri gidermek için kullanmıştır. Kullanılan bu bitkiler salisilat içerirler (50).

Felix Hoffman'ın laboratuvarında asetilsalisilik asidi (aspirin) üretmesinin ardından araştırma direktörü Dr. Heinrich Dreser 1899'da bir makale yayınlayarak aspirinin salisilat içeren ilaçlar içinde vücuda verilmesi en uygun ilaç olduğunu yazmıştır (50).

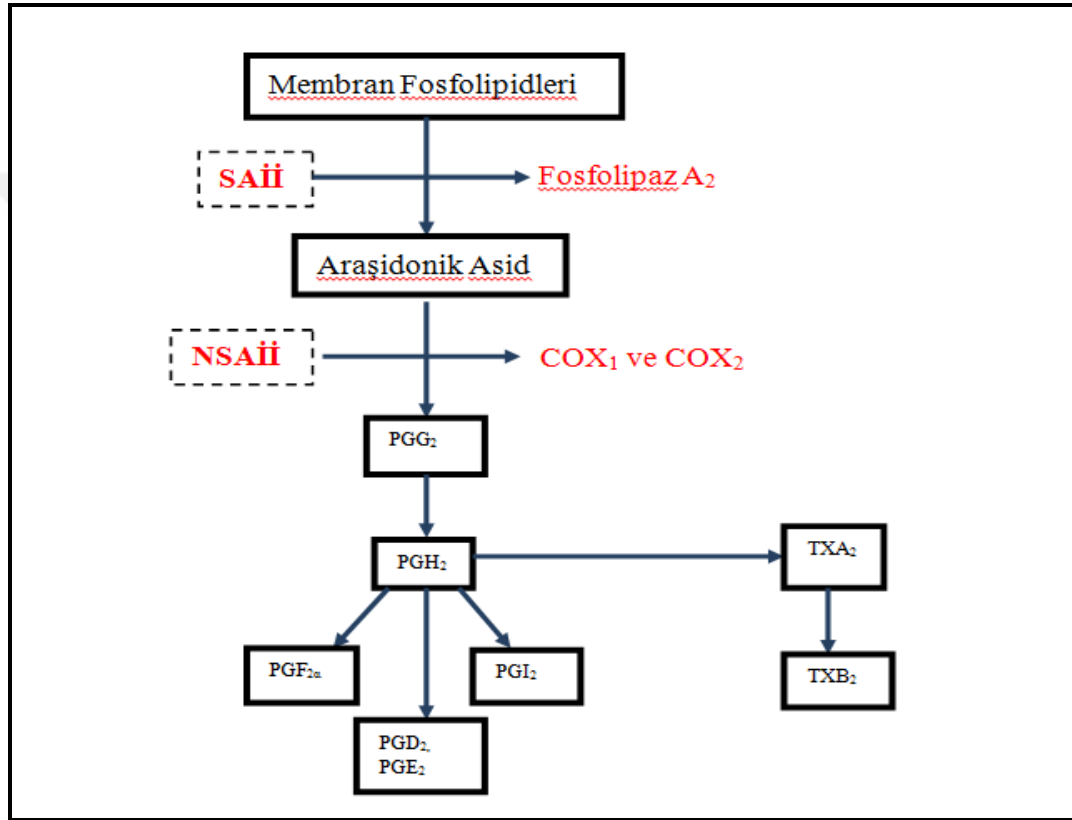
NSAİİ'nin büyük bölümü analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuvar etkinlik göstermektedirler. Az bir bölümü sadece analjezik ve antipiretik etki gösterir (50,68).

NSAİİ'nin kimyasal yapıları birbirlerinden çok farklı olmalarına rağmen aynı tedavi edici özelliklere sahip olmaları uzun süre açıklanamamıştır. Ancak 1970'lerde inflamasyonun en önemli mediyatörleri olan prostaglandinlerin varlığının ortaya konulması ve bu mediyatörlerin sentez yolağının aydınlatılmasıyla NSAİİ ilaçların etki mekanizması da açığa kavuşmuştur (50).

NSAİİ, COX enzimini inhibe ederek AİE göstermektedirler. Bu etkileri doza bağımlıdır, COX enziminin iki ayrı formu olan COX-1 ve COX-2'ye afiniteleri,

linik olarak terapötik etkinliklerindeki ve yan etkilerindeki farklılıkları ortaya çıkartmaktadır (50).

COX-1 yapısal olarak vücutta bulunurken COX-2 inflamasyon durumunda indüklenen bir enzimdir. Etkinliğini COX-1 üzerinden gösteren NSAİİ'lar buna bağlı olarak daha fazla yan etki oluşmasına neden olurken, selektif olarak COX-2'yi inhibe eden yeni nesil NSAİİ'lar bu grup ilaçların neden olduğu gastrointestinal ve böbrekler üzerindeki yan etkileri daha az göstermektedirler(32) (Şekil 6).



Şekil 6: SAİİ ve NSAİİ İlaçların AA Metabolizması Üzerindeki Etkileri

2.3. Antidepresan İlaçların Etki Mekanizmaları

Antidepresan ilaçlar başta depresyon olmak üzere birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde kullanılmakta olup aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadırlar. Antidepresanlar ortak özellik olarak SSS'de noradrenalin, dopamin, serotonin gibi nöromediyatörlerin sinaplarındaki kinetiğini veya bu maddelerin reseptörlerini etkileyerek aktivite göstermektedirler (18).

2.3.1. Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri

İlk olarak geliştirilen antidepresanlardır. MAO enzimi mitokondriyel bir enzimdir. Vücutta noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik sinir uçlarıyla karaciğer, akciğerler ve barsak çeperinde bulunmaktadır. MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki formunun varlığı bilinmektedir. Bugün antidepresan olarak selektif şekilde MAO-A'yı inhibe eden ilaçlardan Moklobemid kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar serotonin ve noradrenalin yıkımını azaltmakta ve dopaminerjik aşırımı güçlendirmektedirler (18,69).

2.3.2. Trisiklik antidepresanlar

Kimyasal yapılarında üç halka bulunduran antidepresan ilaçlardır. Ortada bulunan azotlu halkanın yapısına ve azota bağlı radikallere göre çeşitli gruplara ayrılırlar. Bu grup ilaçlardan imipramin, desipramin ve nortriptilin esas olarak noradrenalin geri alımını, klomipramin ve amitriptilin ise serotonin geri alımını inhibe ederek etkili olurlar (69).

Bu ilaçlar depresyonda olmayan normal sağlıklı kişilerde mutad dozda verildiğinde genellikle sedasyon ve uyuklama hali meydana getirirler (18).

Trisiklik antidepresanlar periferde kolinerjik reseptörleri bloke ederek yakını görmenin bozulması, ağız ve ciltte kuruluk, konstipasyon, miksiyon güçlüğü ve taşikardi gibi antikolinerjik etkiler (atropin benzeri) göstermektedirler (18).

Amitriptilin: Amitriptilin en sık kullanılan trisiklik antidepresandır. Yapılan çalışmalara göre uzun yıllardır kullanılmasına rağmen depresyon tedavisinde en az SSRI'lar kadar etkinliği vardır (70). Amitriptilin depresyon semptomlarını azaltma özelliği yanında migren (71), nöropatikağrı (72), postherpetiknöralji (73), gerilim tipi baş ağrısı (74), fibromiyalji (75), enürezisnoktürna (76) semptomlarının giderilmesinde de etkilidir. Amitriptilinin irritabl bağırsak sendromu hastalığında ağrı giderici etkisini araştıran çalışmalar da vardır (77).

Amitriptilin, antidepresan etkisini SSS'de adrenerjik ve serotonerjik sinapslarda noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe ederek göstermektedir. Serotonin geri alımını güçlü bir şekilde inhibe ederken, daha az olmakla birlikte noradrenalin geri alımını da güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Amitriptilinin

dopamin geri alımı üzerinde de etkisi olmakla birlikte, bu etki serotonin geri alımı üzerindeki etkisine göre 1000 kat daha zayıftır (19).

Amitriptilin, serotonerjik 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, 5-HT₇, histaminerjik H₁, H₂, H₃, H₄, muskarinik ve periferik α -1 adrenerjik reseptörleri antagonistidir (69,78-82). NMDA reseptörü üzerinde de zayıf negatif allosterik modölatör etkili olduğu gösterilmiştir (83). İyon kanallarından sodyum, L-tipi kalsiyum ve voltaja bağımlı potasyum (Kv1.1, Kv7.2, and Kv7.3) kanalları üzerinde de blokör etkisi vardır; yüksek dozlarda sodyum kanallarını inhibe ederek kardiyak aritmilere neden olabilmektedir (21,22).

Amitriptilin'in gastrointestinal kanaldan emilimi oldukça iyidir. Oral yoldan alındıktan sonra plazmadaki en yüksek konsantrasyonuna 6 saat sonra ulaşır. Eliminasyon yarılanma ömrü 9-25 saattir. Karaciğerde ilk geçişte eliminasyona uğramaktadır. Sitokrom P450 izoenzimleri tarafından demetilasyona uğrayan amitriptilin, primer aktif metaboliti olan nortriptiline dönüşür. Nortriptilin noradrenalin geri alımı üzerinde daha güçlü etkiye sahiptir. Nortriptilin ve amitriptilin yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanabilirler. Amitriptilin ve metabolitleri serbest veya konjuge olarak idrarla atılırlar. (18).

Amitriptilin kullanılırken ortaya çıkan en yaygın yan etkiler uyuşukluk, uykusuzluk, baş dönmesi, taşiaritmi, ortostatik hipotansiyon, ağız kuruluğu, kabızlık, cinsel istek ve işlevsellikte azalma ve ışığa duyarlılık reaksiyonudur (70).

2.3.3. Seçici noradrenerjik geri alım inhibitörleri (NRI)

Selektif olarak noradrenalin geri alımını inhibe ederler. Bu grupta en çok tercih edilen ilaç reboksetindir. Serotonin geri alımını inhibe etmezler (84).

2.3.4. Noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri (NDGI)

Bupropion noradrenalin ve dopamin agonistidir. Antidepresan tedavisi yanında sigara bırakma tedavisinde de kullanılır (18,69,84).

2.3.5. Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI)

SNRI'lar da trisiklik antidepresanlar gibi serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederler. Farklı olarak diğer reseptör sistemlerini etkilemezler. Bu nedenle yan etkileri daha azdır. Venlafaksin, milnasipran bu sınıfta yer alır (69,84).

2.3.6. Noradrenerjik (α_2 antagonizması yoluyla) ve spesifik serotonerjik antidepresanlar (NASSA)

NASSA' lar sinapslarda serotonin ve noradrenalin düzeylerini MAO inhibisyonu ve geri alım inhibisyonu yapmadan α_2 antagonizması yoluyla artırır. Antidepresan özelliklerine ek olarak 5-HT_{2C} ve H₁ reseptör antagonisti olduklarından anksiyolitik ve sedatif-hipnotik etkileri vardır. Bu sınıfta mianserin ve mirtazepin bulunmaktadır (69,84).

2.3.7. 5-HT_{2A} reseptör antagonistleri / serotonin geri alım inhibitörleri (SAGI)

Bu sınıfta bulunan nefazodon ve trazodon, hem 5-HT_{2A}reseptörlerini hem de serotonin geri alımını inhibe eder. Nefazodon karaciğere toksik etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Bu sınıftaki bir başka ilaç ise tianeptindir. Bilinen antidepresan ilaçların aksine serotoninin geri alımında presinaptik artışa yol açar. Etkinliği diğer antidepresan ilaçlara benzer. Bu durum, antidepresan ilaçlarda geri alım pompasının inhibisyonunun antidepresan etkiden sorumlu temel düzenek olmadığını, hücre içi adaptasyon süreçlerini başlatan bir ilk etki olduğunu düşündürmektedir (84).

2.3.8. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

Trisikliklik antidepresanların yan etkilerinin fazla olması antidepresan etkili yeni ilaçların keşfine yönelik araştırmalara neden olmuştur (18,69).

Daha sonraki yıllarda serotoninini selektif olarak inhibe eden SSRI'lar bulunmuştur. Bu grup ilaçların prototipi fluoksetindir. Serotoninin geri alımını noradrenalin ve dopamin sistemlerine dokunmadan seçici bir şekilde bloke ederler ve bu nedenle nonselektif geri alım inhibitörü antidepresanların kullanımında ortaya

çıkan antikolinergik yan etkiler azalmaktadır ancak antidepresan etkinlik açısından diğer ilaçlardan herhangi bir üstünlükleri bulunmamaktadır. Bu grupta sıklıkla tedavide kullanılan ilaçlar ise paroksetin, sertralin, sitolapram ve essitolapramdır (18,69).

2.4. Anti-inflamatuvar Aktivite Testleri

Akut ve kronik inflamasyon testleri olarak iki grupta incelenebilirler.

2.4.1. Akut inflamasyon testleri

Pençe Ödemi Metodu: Anti-inflamatuvar etkinliği olduğu düşünülen bir ajanın akut AİE'sini ölçmek için kullanılan en yaygın metoddur. Karragenin (%1), histamin (%1), serotonin (%1), bradikinin, formaldehit, dekstran (%1), kaolin, ovalbumin, Freud adjuvanı, araşidonik asit, ksilen, asetik asit gibi ajanlar inflamasyon oluşturmak için kullanılır. En çok tercih edilen, %1'lik karragenin solüsyonudur.

Pençe ödemi modelinde, akut inflamasyon etkinliği ölçmek için öncelikle sıçan pençesi, lateral malleolusun üzerinden mürekkeple işaretlenerek, işaretli yere kadar pençe hacimleri Statham basınç transüderi, deney tüpü veya pletismometre yardımıyla ölçülür. Ardından kullanılacak inflamatuvar ajan hayvanın sağ arka pençesinin plantar yüzüne enjekte edilir, bir müddet beklenir ve pençe hacimleri belirli süreler ile tekrar tekrar aynı yöntemle ölçülür. Ölçümlerle elde edilen sonuçlar ilk ölçümle kıyaslanarak değerlendirilir (85).

Kulak Kepçesi Ödemi Metodu: Akut inflamasyon testleri içinde ikinci sıklıkla kullanılan testtir. Araşidonik asit, PMA (Forbol Mristat Asetat), TPA (12-0-tetradekanoilforbol asetat), ksilen, kroton yağı gibi inflamatuvar ajanlarla kulak kepçesinde inflamasyon oluşturma esasına dayanır. Kulak kalınlıkları Oditest calipers adlı cihaz ile yapılır. Kulaklardan kesitler alarak ağırlık üzerinden de sonuçlar elde edilebilir (86).

Farelerde Peritoneal Damar Permeabilite Artışı Testi: Farelerde anti-inflamatuvar etkinliği olduğu varsayılan madde tarafından inflamasyona bağlı damar permeabilitesi artışının ve inflamasyonlu bölgeye makrofaj göçünün ne kadar inhibe

edildiğinin ölçülmesini sağlayan bir testtir. Peritoneal damar permeabilite artışı intraperitoneal yoldan verilen asetik asitle sağlanır.

Evans mavi boyası intravenöz yolla deney hayvanına uygulanır ve bu boyanın periton sıvısı içerisine geçme derecesi spektrofotometre aracılığı ile ölçülür ve kontrol grubu ile karşılaştırılır (85).

Sıçanlarda karrageninle oluşturulmuş plörezi testi: Sıçanlara 3.-5. interkostal aralıktan karragenin solüsyonu enjekte edilerek inflamasyon oluşturulması ve bu inflamasyon sonucu intraplevral aralığa göçen inflamatuvar hücrelerinin çalışma sonrası alınan plevral sıvıda sayılması esasına dayanır (85).

Sıçanlarda siklofosfamidle oluşturulmuş hemorajik sistit testi: İntraperitoneal yolla sıçanlara 100 mg/kg dozda siklofosfamid verilerek mesane ödemi ve buradaki damar yataklarının permeabilite artışı esasına dayanır. Yaklaşık iki gün süren bir testtir (85).

Kabak testi: Anestezi altında sıçanların veya farelerin böbrek üstü bezleri iki taraflı olarak çıkarılır, operasyonu takiben hayvanlara çeşme suyu yerine % 1'lik NaCl içeren su verilir. 18 gün sonra (farelerde ise 4 gün sonra) inflamasyon yapıcı bir ajanla pençe ödemi oluşturularak herhangi bir maddenin anti-inflamatuvar etkinliği ölçülür. Bu yöntemin esası, sürrenal korteks hormonlarının etkisinin yok sayıldığı invivo ortamda anti-inflamatuvar etkinliğin ölçülmesidir (85).

2.4.2. Kronik inflamasyon testleri

Koton-pellet aracılığı ile granülom oluşturulması testi: Koton-pellet testi ilaçların antiproliferatif etkilerinin incelenmesinde yaygın olarak kullanılan bir kronik inflamasyon modelidir (87). Sıkıştırılmış, tartılmış, steril pamuk bilyeler deney hayvanlarının interscapular bölgesinin deri altına yerleştirilir. Bir hafta boyunca gruplara ayrılan hayvanlara aktivitesi ölçülecek ajanlar verilir. Sekizinci gün hayvanlar anestezi ile sakrifiye edilir ve dikkatli bir biçimde pamuk bilyeler etraflarındaki granülom dokusu ile birlikte çıkarılır. Çıkarılan pamuk bilyeler kuruduktan sonra tartılır. Tüm çalışma gruplarında pamuk bilyelerin ağırlıkları karşılaştırılarak değerlendirme yapılır (85).

Sıçanlarda cilt altı yerleştiren pamuk bilyelere karşı gelişen inflamatuvar cevabın üç fazdan oluştuğu bildirilmektedir. Bunlar transüdatif, eksüdatif ve proliferatif faz olarak adlandırılır. Transüdatif faz, pamuk bilyelerin cilt altına

yerleştirilmesinden hemen sonra başlar ve ilk üç saatte maksimum düzeye ulaşır. Bu faz pamuk bilyelerin yaş ağırlıklarının artması ile karakterizedir. Eksudatif faz, pamuk bilyeler cilt altına konulduktan sonraki 3. ila 72. saatler arasında medyana gelir ve oluşan granulom etrafında eksudasyon oluşur. Proliferatif faz ise, pamuk bilyelerin kuru ağırlıklarının artması ile ölçülür ve bilyelerin cilt altına yerleştirilmesinden sonra 3. ila 6. günler arasında gerçekteştiği bildirilmektedir (88).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Maddeler

Çalışmada amitriptilin (Sigma), diklofenak sodyum (Deva A.Ş), prednisolon (Fako A.Ş), histamin (Sigma) ve karragenin (Sigma) kullanıldı.

3.2. Hayvanlar

Çalışmada kullanılan 180- 220 gr ağırlığında 80 adet erkek Wistar albino sıçan Bülent Ecevit Üniversitesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden sağlandı. Sıçanlar 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda, normal oda sıcaklığında (22⁰C) barındırılıp, standart yem ve su ile beslendi. Hayvanlar üzerinde yapılan uygulamalar ve protokoller için “Bülent Ecevit Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu” undan onay alınmıştır (29.07.2010 tarihli- 2010-08 nolu toplantı -2010-24-29/07 protokol no).

3.3. Deneysel Protokol

Çalışmada amitriptilinin akut ve kronik inflamasyon modelleri üzerine etkileri çalışıldı. Akut inflamasyon karragenin ve histamin modelleri ile, kronik inflamasyon ise koton-pellet granüloma modeli ile oluşturuldu.

3.3.1. Sıçanlarda karragenin ile oluşturulan akut inflamasyon modeli (89)

Sıçanlar 5 gruba ayrıldıktan sonra, normal sağ arka ayak hacimleri hidropletismometre ile ölçülerek kaydedildi (Şekil 7), daha sonra;

- | | |
|----------------|---------------------------------------|
| 1. gruba (n=6) | kontrol grubu (distile su -10 ml/kg), |
| 2. gruba (n=6) | amitriptilin (5 mg/kg) |
| 3. gruba (n=6) | amitriptilin (10 mg/kg) |
| 4. gruba (n=6) | amitriptilin (20 mg/kg) |
| 5. gruba (n=6) | diklofenak sodyum (25 mg/kg) |

İntraperitoneal (i.p.) yolla uygulandıktan 30 dakika sonra, tüm gruplardaki hayvanların sağ arka pençelerine % 1' lik karragenin solüsyonundan 0,1 ml enjekte edilerek akut inflamasyon oluşturuldu.

Karrageninin oluşturduğu hacim artışı karragenin enjeksiyonundan bir saat sonra birer saatlik periyodlarla beş kez hidro-pletismometre ile ölçüldü, elde edilen ölçümler ilk ölçümlere göre % artışlar olarak hesaplandı. Amitriptiline ait sonuçlar diklofenak sodyum ve kontrol gruplarının sonuçları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3.3.2. Sıçanlarda histamin ile oluşturulan akut inflamasyon modeli (89)

Sıçanlar 3 gruba ayrıldı, normal sağ arka ayak hacimleri hidro-pletismometre ile ölçülerek kaydedildi, daha sonra;

1. gruba (n=6) kontrol grubu (distile su-10 ml/kg),
2. gruba (n=6) amitriptilin (10 mg/kg)
3. gruba (n=6) diklofenak sodyum (25 mg/kg)

i.p. yolla uygulandıktan 30 dakika sonra, tüm gruplardaki hayvanların sağ arka pençelerine % 0.1' lik histamin solüsyonundan 0,1 ml enjekte edilerek akut inflamasyon oluşturuldu.

Histaminin oluşturduğu hacim artışı histamin enjeksiyonundan 30 dakika sonra 30 dakikalık periyodlarla 6 kez hidro-pletismometre ile ölçüldü (Şekil 7), elde edilen ölçümler ilk ölçümlere göre % artışlar olarak hesaplandı. Amitriptiline ait sonuçlar diklofenak sodyum ve kontrol gruplarının sonuçları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmamız esnasında sıçanların pençelerinde oluşan inflamasyon miktarları her denek için aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır;

$$\text{Yüzde inflamasyon oranı (\%)} = (V_t - V_0) / V_0 \times 100$$

V_0 : Karragenin veya histamin enjeksiyonları yapılmadan önceki pençe hacmi(ml)

V_t : Karragenin veya histamin enjeksiyonlarından t saat sonraki pençe hacmi (ml)

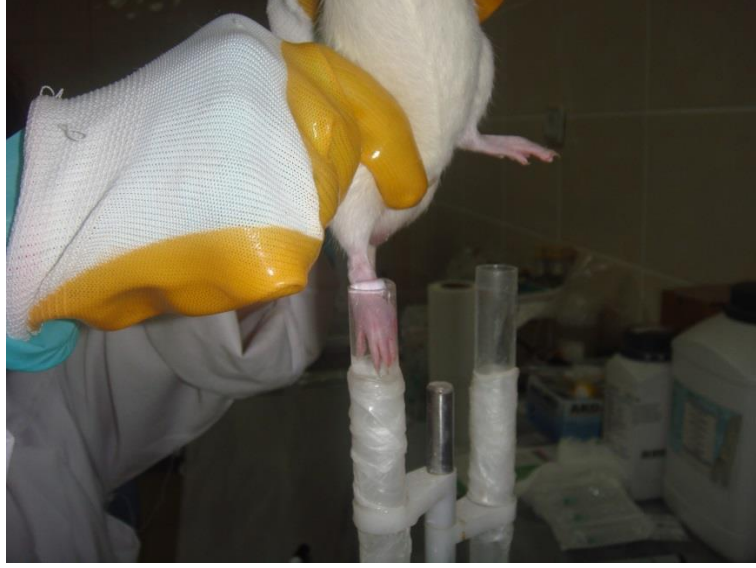
İlaçların AİE oranları, gruplardaki sıçanların normal pençe hacimlerine oranla

% artışlarının ortalaması alınıp, aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır;

$$\text{AİE (\%)} = (1 - D/C) \times 100$$

D: ilaç grubundaki sıçan pençe hacmindeki ortalama % artış oranı

C: kontrol grubundaki sıçanların pençe hacmindeki ortalama % artış oranı



Şekil 7: Pençe Volümü Ölçümü

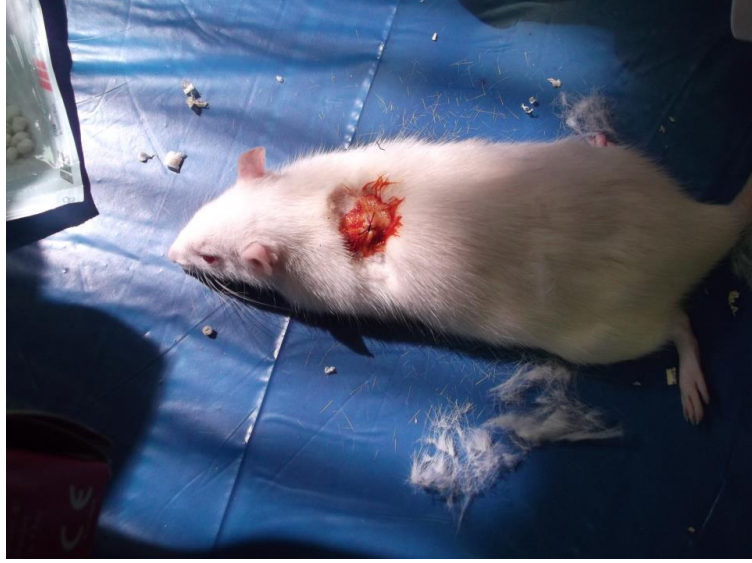
3.3.3. Koton-pellet granüloma testi (90)

Çalışmanın bu bölümünde sıçanlar 4 gruba ayrıldıktan sonra;

1. Grup: Kontrol (n=7) (5ml/kg distile su),
2. Grup: Diklofenak sodium (n=7) (10 mg/kg),
3. Grup: Amitriptilin (n=8) (10 mg/kg),
4. Grup: Prednizolon (n=8) (10 mg/kg),

intraperitoneal olarak hayvanlara uygulandı. Otuz dakika sonra, bütün gruplar 25 mg/kg tiopental sodyum ile anestezi edildiler. Steril şartlarda hazırlanan 10 ± 1 mg ağırlığındaki pamuk bilyeler, anestezi altındaki hayvanların interskapüler bölgesindeki cilt altına yerleştirildikten sonra (Şekil 8), bir hafta boyunca deneklere ilaçları günde tek doz olarak i.p. yolla uygulandı.

Sekizinci gün sıçanlar yüksek doz anestezi ile öldürülerek, pamuk bilyeler çıkartılıp, ağırlıkları yaş ve kuru olarak tartıldı. Amitriptilinin antiproliferatif etkileri diklofenak sodyum, metilprednizolon ve kontrol gruplarından elde edilen verilerle karşılaştırılarak değerlendirildi.



Şekil 8: Koton-pellet Yönteminin Uygulanışı

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi

Elde edilen sonuçlar SPSS 13.0 programı ile analiz edildi. Tablo ve şekillerde sonuçlarımız ortalama (Ort) \pm standart hata (SH) olarak gösterildi. Gruplar arasında fark olup olmadığı ANOVA varyans analizi ile, iki bağımsız grup arasında fark olup olmadığı ise *Post-hoc* LSD testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Amitriptilin Karragenin İle Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerine Etkileri

Çalışmamızda karragenin ile sıçan pençelerinde inflamasyon oluşturulmuştur. Karragenin enjeksiyonundan sonra kontrol grubundaki sıçanların inflamasyonlu pençe hacimleri diğer gruplar ile karşılaştırılmış, değerler Tablo 1’de verilmiş ve aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur (Şekil 9).

Karragenin enjeksiyonundan 1 saat sonra kontrol grubundaki sıçanların ve diğer gruplardaki sıçanların inflamasyonlu pençe hacimleri karşılaştırıldığında 10 mg/kg amitriptilin uygulanmış olan sıçanların pençe ödeminde % 52.56’lık azalma olurken ($p=0.024$), diklofenak uygulanmış olan sıçanların pençe ödeminde % 46.61’lik azalma olmuştur ($p=0.044$).

Karragenin enjeksiyonundan 2 saat sonra kontrol grubundaki sıçanların ve diğer gruplardaki sıçanların inflamasyonlu pençe hacimleri karşılaştırıldığında 10 mg/kg amitriptilin uygulanmış olan sıçanların pençe ödeminde % 46.43’lük azalma olurken ($p=0.003$), diklofenak uygulanmış olan sıçanların pençe ödeminde % 67.69’luk istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur ($p=0.0001$).

Karragenin enjeksiyonundan 3 saat sonra kontrol grubundaki sıçanların ve diğer gruplardaki sıçanların inflamasyonlu pençe hacimleri karşılaştırıldığında 10 mg/kg amitriptilin uygulanmış olan sıçanların pençe ödeminde % 21.85’lik azalmaya neden olduğu görülmüştür. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Diklofenak uygulanmış olan sıçanların pençe ödeminde ise % 61.32’lik istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur ($p=0.008$).

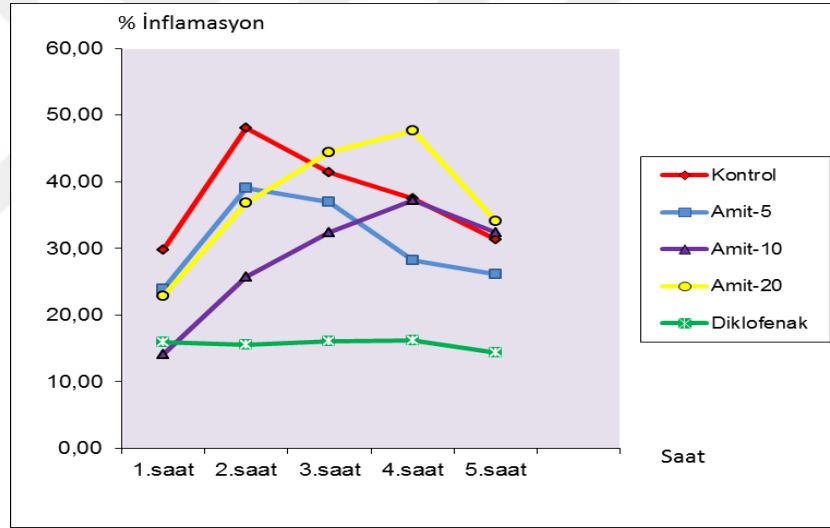
Karragenin enjeksiyonundan 4 ve 5 saat sonra kontrol grubundaki sıçanların ve diğer gruplardaki sıçanların inflamasyonlu pençe hacimleri karşılaştırıldığında 10 mg/kg amitriptilin herhangi bir AİE göstermemiştir. Diklofenak uygulanmış olan sıçanların pençe ödeminde ise 4. saatte % 56.75’lik, 5. saatte ise % 54.34’lük istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur (sırası ile $p=0.010$, $p=0.011$).

Karragenin enjeksiyonundan sonra kontrol grubundaki sıçanların ve diğer gruplardaki sıçanların inflamasyonlu pençe hacimleri karşılaştırıldığında 5 mg/kg amitriptilin ve 20 mg/kg amitriptilin uygulanmış olan sıçanların pençe ödeminde anlamlı bir azalma gözlenmemiştir.

Tablo 1: Amitriptilinin Karragenin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerine Etkileri.

Grup Adı	Doz (mg/kg)	İnflamasyonlu Ayak Hacminin Normale Göre Artışı (%)				
		1.Saat	2.Saat	3.Saat	4.Saat	5.Saat
Kontrol (n=6)		29.76±3.4 c	48.08±4.4 c	41.37 ± 5.1	37.52 ± 5.2	31.40 ± 5.3
Amit-5 (n=6)	5	23.85 ± 5.7	39.04±5.3	36.97±4.5	28.19±3.0 d	26.12±2.5
Amit-10 (n=6)	10	14.12 ±4.7 a	25.76±4.9 a	32.35±7.8	37.23±6.0	32.40±5.3
Amit-20 (n=6)	20	22.90±5.6	36.90±6.2	44.37±9.3	47.72±8.3 b	34.10±5.3
Diklofenak (n=6)	25	15.89±3.1 a	15.54±2.9 abd	16.01±1.5 abd	16.23±2.7 acd	14.34±2.4 acd

Kontrol grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında a $p < 0.05$,
Amit-5 grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında b $p < 0.05$,
Amit-10 grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında c $p < 0.05$,
Amit-20 grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında d $p < 0.05$ (*Post-hoc LSD* testi).



Şekil 9: Amitriptilin (5, 10, 20 mg/kg) ve diklofenak (25 mg/kg)' ın karragenin ile oluşturulan pençe ödemi modelinde AİE'si (%).

4.2. Amitriptilinin Histamin İle Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerine Etkileri

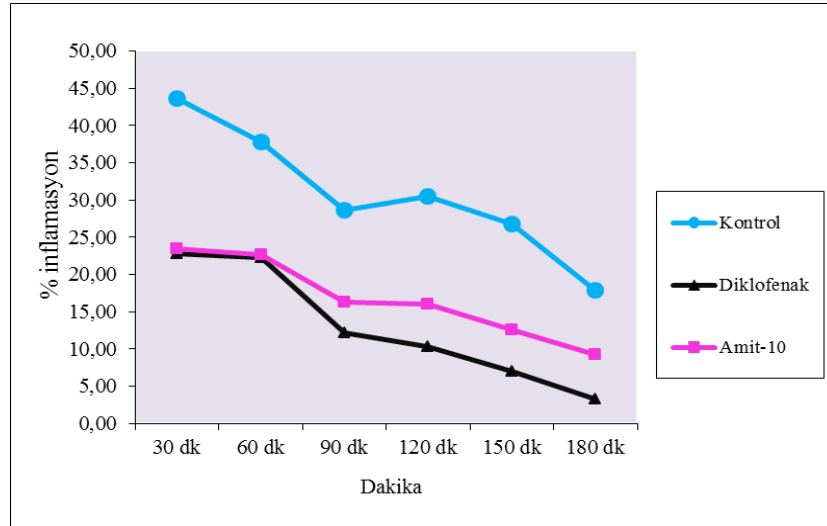
Çalışmamızın ikinci aşamasında histamin ile sıçan pençelerinde inflamasyon oluşturulmuş ve gruplara ait pençe ödemlerindeki değişiklikler Tablo 2'de verilmiştir. Histamin enjeksiyonundan sonra kontrol grubunda maksimum inflamasyon 30. dakikada gözlenmiş (% 43.68 ±1.64) ve sonraki ölçümlerde ödem yavaşça azalmıştır (Şekil 10).

- Amitriptilin 30, 60, 90, 120, 150 ve 180. dakikalarda sırasıyla % 46.23, 40.05, 43.34, 47.67, 52.94 ve 48.12 oranlarında pençe ödemi azaltarak AİE' ler göstermiştir ve bu azalmalardan sadece 180. dakika dışındakiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.050$). Diklofenak grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.
- Diklofenak ise, aynı dakikalarda sırasıyla % 47.93, 41.21, 57.68, 66.52, 73.72 ve 81.63' lük AİE' ler göstermiştir ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.050$).

Tablo 2: Amitriptilinin Histamin ile Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerine Etkileri.

Grup Adı	Doz mg/kg	İnflamasyonlu Ayak Hacminin Normale Göre Artışı (%)					
		30. Dk	60.Dk	90.Dk	120.Dk	150.Dk	180.Dk
Kontrol (n=6)	-	43.68±1.6 b	37.73±2.5 b	28.64±3.2 b	30.54±2.7 b	26.72±3.8 b	17.90±5.4
Amitriptilin (n=6)	10	23.49±3.5 a	22.62±3.9 a	16.22±5.3 a	15.98±5.3 a	12.58±2.2 a	9.29±3.3
Diklofenak (n=6)	25	22.74±4.4 a	22.18±6.1a	12.12±3.3 a	10.23±5.6 a	7.02±5.0 a	3.29±3.3 a

Kontrol grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında $a p < 0.05$, Amit-10 grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında $b p < 0.05$ (*Post-hoc LSD testi*)



Şekil 10: Amitriptilin (10 mg/kg) ve diklofenak (25 mg/kg)' ın histamin ile oluşturulan pençe ödemi modelinde AİE'si (%).

4.3. Amitriptilinin Koton-pellet Yöntemi İle Oluşturulmuş Kronik İnflamasyona Etkileri

Sıçanlarda cilt altına yerleştirilen pamuk bilyelerin yaş ağırlıklarının ortalaması Tablo 3’de verilmiş olup kontrol grubunda 380.36 ± 20.20 mg, diklofenak verilen sıçanlarda 192.01 ± 15.43 mg, prednisolon verilen sıçanlarda ise 167.87 ± 38.88 mg iken, 10 mg/kg amitriptilin uyguladığımız grupta 279.11 ± 14.13 mg olarak ölçülmüştür. Buna göre, diklofenak % 49.52’ lik, prednisolon % 55.86’ lık, amitriptilinin ise % 26.62’ lik antiproliferatif etki göstermişlerdir (Şekil 11).

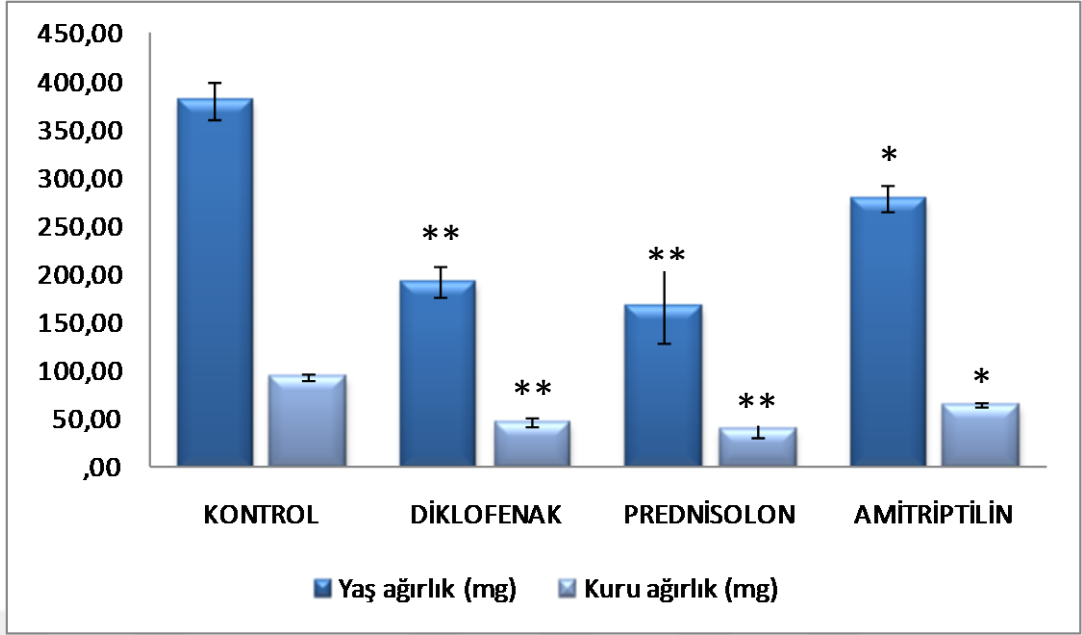
Pamuk bilyelerin kurutulduktan sonraki ağırlıklarının ortalaması, kontrol grubunda 93.49 ± 4.26 mg, diklofenak grubunda 47.10 ± 5.06 mg, prednisolon grubunda 39.37 ± 8.89 mg iken, amitriptilin uyguladığımız grupta 64.43 ± 2.47 mg ölçülmüştür. Kuru pamuk ağırlığına göre, diklofenak % 49.62’ lik, prednisolon % 57.89’ luk, amitriptilin % 31.09’ luk antiproliferatif etki göstermişlerdir.

Bu bulgulara göre, diklofenak, prednisolon ve amitriptilinin yaş ve kuru pamuk ağırlığına göre hesaplanan antiproliferatif etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 3: Amitriptilin, Diklofenak ve Prednisolonun Koton-pellet Yöntemi İle Oluşturulmuş Kronik İnflamasyona Etkileri

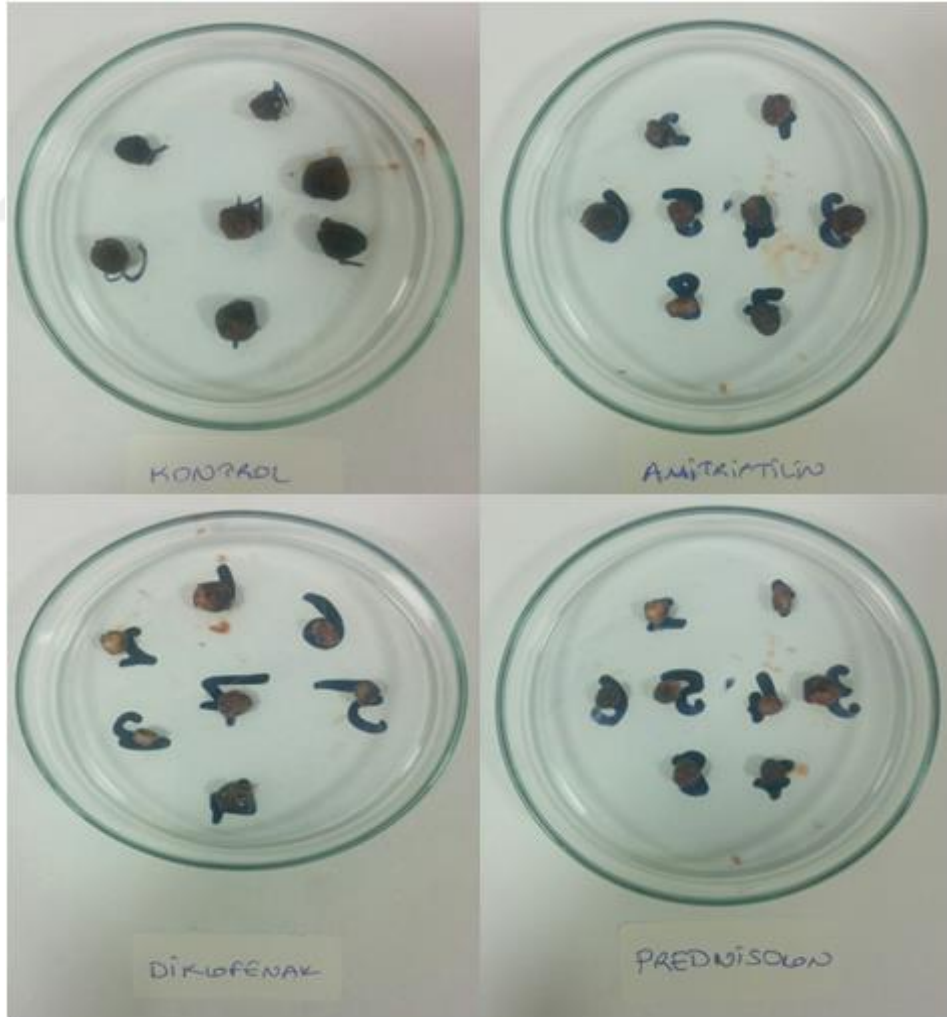
Grup adı	n	Doz mg/kg (gün)	Pamuk Ağırlığı mg	Yaş Ağırlık Ort± SEM mg	Antiproliferatif Etki % (Yaş)	Kuru Ağırlık Ort± SEM mg	Antiproliferatif Etki % (Kuru)
Kontrol	7	-	10 ± 1	380.36 ± 20.20 bcd	-	93.49 ± 4.26 bcd	-
Amitriptilin	8	10	10 ± 1	279.11 ± 14.13 acd	26.62	64.43 ± 2.47 acd	31.09
Diklofenak	7	10	10 ± 1	192.01 ± 15.43 ab	49.52	47.10 ± 5.06 ab	49.62
Prednisolon	8	10	10 ± 1	167.87 ± 38.88 ab	55.86	39.37 ± 8.89 ab	57.89

Kontrol grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında a $p < 0.05$,
Amitriptilin grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında b $p < 0.05$,
Diklofenak grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında c $p < 0.05$,
Prednisolon grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında d $p < 0.05$ (*Post-hoc LSD* testi).



Şekil 11: Tüm gruplara ait koton-pelletlerin yaş ve kuru ağırlık ortalamaları.

*p < 0,05, ** p< 0,005, gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (Post-hoc LSD testi).



Şekil 12. Tüm gruplara ait yaş koton-pelletlerin makroskopik görüntüleri.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, sık kullanılan trisiklik antidepresanlardan amitriptilinin sıçanlarda akut ve kronik inflamasyon modelleri üzerine etkileri araştırıldı. Amitriptilinin akut inflamasyona etkileri karragenin ve histaminle oluşturulan inflamasyon modellerinde diklofenak ile ve kronik inflamasyona etkileri koton-pellet granüloma modelinde diklofenak ve prednisolon ile karşılaştırılarak test edildi.

Amitriptilin, karragenin ile oluşturulan akut inflamasyon modelinde farklı dozlarda (5, 10, 20 mg/kg) i.p. olarak uygulandığında, sadece 10 mg/kg amitriptilin 1. ve 2. saatlerde anlamlı AİE göstermiştir ($p < 0.050$). Histamin ile oluşturulan akut inflamasyon modelinde ise 10 mg/kg amitriptilinin gösterdiği AİE, 180. dakika dışındaki tüm ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.050$).

Abdel-Salam ve arkadaşları (14) değişik sınıftan antidepresanların (imipramin, amitriptilin, klomipramin, trazodon, fluoksetin, sertralin) AİE'lerini sıçanlarda karragenin ile oluşturulan akut inflamasyon modelinde incelemişler; 5 mg/kg amitriptilinin 1. ve 2. saatlerde, 10 ve 20 mg/kg (i.p.) amitriptilinin ise 1., 2. ve 3. saatlerde pençe ödemi istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığını belirtmişler ve sıçanlarda karragenin ile oluşturulan akut inflamasyon modelinde amitriptilinin inflamasyonun hem erken hem de geç fazında (1., 2., 3. saatlerde) anti-inflamatuvar aktivite gösterdiğini ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, karragenin modelinde, sadece 10 mg/kg amitriptilinin 1. ve 2. saatlerde gösterdiği AİE istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) ve bahsettiğimiz çalışmanın sonuçları ile kısmen örtüşmektedir.

Hajhashemi ve arkadaşları (91) farklı sınıflardan antidepresanların (amitriptilin, nortriptilin, maprotilin, trimipramin, fluvoksamin, desipramin, fluoksetin, doksepin, sitalopram) AİE'sini sıçanlarda karragenin ile oluşturulan akut inflamasyon modelinde test etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda 37,5 ve 75 mg/kg amitriptilinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, pençe ödemi istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığını ortaya koymuşlardır ($p < 0.001$). Bizim çalışmamızda da farklı dozlarda amitriptilinin AİE'si aynı yöntemle test edilmiş ve düşük dozda amitriptilin (10 mg/kg) ile AİE gözlenmiştir. Bu ve diğer birçok çalışma incelendiğinde, amitriptilinin deneysel akut inflamasyon modellerinde çok farklı dozlarda ve farklı uygulama yollarıyla kullanıldığında AİE gösterdiği görülmektedir (14,23,24,91-93). Bu nedenle, amitriptilinin AİE'sinin uygulanan doz ve uygulama

yoluyla ilişkisinin olup olmadığının incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca, Valiollah Hajhashemi ve arkadaşları ile Abdel-Salam OM ve arkadaşları sıçan pençe ödemi modelinde fluoksetinin anti-inflamatuvar aktivite gösterdiğini, ancak aynı antidepresan grubundan olan (SSRI) sertralinin doza bağımlı bir şekilde pro-inflamatuvar etkili olduğunu belirtmişler ve bu grup antidepresanların AİE mekanizmasının sadece serotonin geri alımı ile açıklanamayacağını da ifade etmişlerdir (14,91).

Hajhashemi ve arkadaşları (92), başka bir çalışmalarında, amitriptilinin i.p. (20, 40, 80 mg/kg) ve intraserebroventriküler (25, 50 and 100 µg/sıçan) uygulamalarının, karragenin ile oluşturulan pençe ödemi belirgin oranda azalttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmalarında, amitriptilinin AİE etki mekanizmasını araştırmak amacıyla sıçanlara amitriptilinden 30 dakika önce, adrenerjik reseptör antagonistleri (propranolol, prazosin, yohimbin) ve opioid reseptör antagonisti nalokson vermişler ve amitriptilinin AİE'sinde herhangi bir değişiklik olmadığını gözlemişlerdir.

Vismari ve arkadaşları (93), yaptıkları çalışmada monoaminergic teoriler ile ilgili geçmiş yıllarda yapılan birçok çalışmanın depresyonun fizyopatolojisinin açıklanmasında yetersiz kaldığını ve araştırmacıların yeni teorilere (pro-inflamatuvar süreç gibi nöroimmün mekanizmalar) yöneldiğini belirtmektedirler. Bu bakış açısıyla yaptıkları çalışmada, 5 deneysel prosedür planlamışlar; ilk deneyde farklı gruplara 10 mg/kg amitriptilini 7, 14 ve 28 gün boyunca i.p. enjekte etmişler, sonrasında karragenin ile pençe ödemi oluşturmuşlar ve amitriptilin grupları kendi kontrol grupları ile karşılaştırdığında 1., 2. ve 3. saatlerde belirgin AİE göstermişlerdir. İkinci deneyde sıçanlar 5 gruba ayrılmıştır; 2 kontrol grubuna % 0.9'luk NaCl solüsyonu (tek doz -i.p. / s.c.), 2 gruba amitriptilin (tek doz 10 mg/kg - i.p./ s.c) ve 1 gruba amitriptilin (tekrarlayan doz 10 mg/kg - i.p.) uygulanmıştır. Son ilaç uygulamalarından 1 saat sonra, karragenin ile pençe ödemi oluşturulmuş ve pençe hacimleri karragenin uygulamasını takiben 1., 2., 3., 4., 6., ve 8. saatlerde ölçülmüştür. İntraperitoneal tek/tekrarlanan doz ve s.c tek doz uygulanan amitriptilin gruplarında, 1., 2., ve 3. saatlerde pençe ödeminin anlamlı bir şekilde azaldığı gözlenmiştir. İntraperitoneal tekrarlanan doz amitriptilin uygulanan grubun 4., 6., ve 8. saatlerde de pençe ödeminde anlamlı azalma olduğu belirtilmiştir. Birinci ve ikinci deneylerin sonucunda uzun süreli amitriptilin uygulamasının akut inflamasyonda etkili olduğu, ancak ilacın plazma konsantrasyonu seviyesinin ve metabolitlerinin bu etkinin ortaya çıkmasında belirleyici olduğu bildirilmiştir. Vismari ve arkadaşları

(93), bu çalışmada yaptıkları üçüncü deneyde, intravital mikroskopik yöntemle, tekrarlanan dozlarda uygulanan amitriptilinin, lökositlerin adezyonunu ve göçlerini azalttığını; amitriptilinin bu etkisinin IL-1 ve TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin sentezini azaltmasına bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir. Dördüncü deneylerinde ise, sıçanlarda karragenin inflamasyonu oluşturmadan önce hayvanlara glukokortikoid antagonisti RU-486 (10 mg/kg) uygulamışlar ve endojen glukokortikoidlerin amitriptilinin anti-inflamatuvar aktivitesinde etkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Son deneylerinde ise, sıçanlara, amitriptilin öncesi, α -1 adrenerjik reseptör antagonisti prazosin uygulamışlar ve amitriptilinin anti-inflamatuvar aktivitesinin arttığını ortaya koymuşlardır. Bunun sebebinin, prazosinin amitriptilin ile birlikte TNF- α , IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin plazma konsantrasyonlarını azaltmaları olduğunu bildirmişlerdir.

Sadeghi ve arkadaşları (24) sıçanlarda karragenin ile oluşturulan akut inflamasyon modelinde bizim çalışmamızdaki dozlarla kıyaslandığında çok yüksek olan i.p. 40 ve 80 mg/kg amitriptilinin AİE'sini indometazin ile karşılaştırarak test etmişlerdir. 80 mg/kg amitriptilinin indometazine yakın bir anti-inflamatuvar aktivite gösterdiğini ve her iki dozun pençe derisinde miyeloperoksidaz aktivitesini, IL-1 β seviyesini ve TNF- α üretimini anlamlı azalttığını ortaya koymuşlardır. Ayrıca, çalışmalarında amitriptilini intraserebroventriküler yolla 100 μ g uygulamışlar ve karragenin uygulamasından 3 ve 4 saat sonra pençe ödemindeki inhibisyonun ve miyeloperoksidaz aktivitesi ve IL-1 β seviyesinde yaptığı azalmaların anlamlı olduğunu, ancak TNF- α üretimindeki azalmanın anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Sonuç olarak, i.p. ve intraserebroventriküler amitriptilin uygulamalarının sıçanlarda inflamasyonun hem erken, hem de geç fazında etkili olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmanın bulguları ile bizim çalışmamızın bulguları incelendiğinde, amitriptilinin farklı dozlarının AİE gösterebildiği, tekrarlanan dozlarının inflamasyonun farklı evrelerinde de etkili olabileceği dikkat çekmektedir.

Koç ve arkadaşları (23) yaptıkları çalışmada trisiklik antidepresan olan amitriptilin, klomipramin, imipramin, opipramol, SSRI olan paroksetin, sitalopram, fluvoksamin, heterosiklik yapıya sahip reboksetin, mirtazapin, tiyaneptin ve monoaminooksidaz inhibitörü moklobemidin AİE'lerini sıçanlarda karragenin ile oluşturulan inflamasyonlu pençe ödeminde araştırmışlardır. Oral uyguladıkları 10 mg/kg amitriptilinin, çalışmanın 3. saatinde (geç faz) % 43.35' lik AİE oluşturduğunu ve etkisini geç faz mediyatörlerinden PG' ler ve diğer serbest oksijen

radikalleri üzerinden gerçekleştirdiğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmalarında karragenin inflamasyonunun histamin, serotonin ve bradikinin salınımına bağlı erken faz (1. saat) ve nötrofillerin infiltrasyonu, serbest oksijen radikallerinin rolü ve prostaglandin oluşumuna bağlı geç faz (1. saatten sonraki zaman) olmak üzere iki fazlı olduğunu hatırlatmışlardır.

Bizim çalışmamızda ise amitriptilin i.p. (5, 10 ve 20 mg/kg) uygulanmıştır, sadece 10 mg/kg amitriptilin, karragenin inflamasyonunun 1. saatinde (erken faz) % 52.56'lık ve 2. saatinde % 46.43'lük istatistiksel olarak anlamlı AİE'ler sergilerken ($p < 0.050$), 3. saatte bu etki % 21.85'e düşmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p > 0.050$). Bu bulgularımız, amitriptilinin AİE'sinin inflamasyonun erken faz mediatörleri üzerinden gerçekleşmiş olabileceğini düşündürmüştü ve bu nedenle 10 mg/kg amitriptilinin AİE'si histaminle oluşturulan akut pençe ödemi modelinde de araştırılmıştır. Histamin ile indüklenen pençe ödemi modeli, inflamasyonda vasküler yanıtın erken fazını göstermektedir. Histamin, mast hücrelerinden P maddesi ve IL-1 dahil birçok pro-inflamatuvar mediyatörün degranüle olmasının ardından salınır. Bunun sonucunda, endotel hücrelerinden hiperaljezi ve diğer olayların oluşmasına sebep olan pro-inflamatuvar nöropeptidler ve prostaglandinler salgılanır. Histamin ile oluşturduğumuz pençe ödeminde amitriptilin 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dakikalarda sırasıyla % 46.23, 40.05, 43.34, 47.67, 52.94 ve 48.12 oranlarında AİE göstermiştir ve 180. dakika dışındaki AİE oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Yaptığımız literatür taramasında, amitriptilinin histamin ile oluşturulan pençe ödemi üzerine etkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Amitriptilin bir trisiklik antidepresan olduğu kadar, H₁, H₂, H₃, H₄ histaminerjik reseptörleri de antagonize eden bir ilaçtır (78,82). Amitriptilinin daha önce histaminle indüklenen akut inflamasyon modelinde etkisi araştırılmamış olsa da histamin, histaminik reseptörler ve histamin metabolizmasında rol alan enzimler ile inflamasyon ve depresyon fizyopatolojisi arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan birçok çalışma vardır (94-96).

Thurmond ve arkadaşları (94) yaptıkları çalışmada histaminerjik reseptör ailesinin en son bulunan üyesi olan ve antagonistlerinin in-vivo çalışmalarda AİE gösterdiği bilinen selektif H₄ reseptörü antagonisti JNJ 7777120 maddesinin AİE'sini araştırmışlardır. Çalışmada, JNJ 7777120 maddesi, farelerde kemik iliği kaynaklı mast hücrelerinde histamin ile indüklenen kemotaksisi ve kalsiyum akışını bloke ederken, yine farelerde histamin ile indüklenen ve bağ dokusundan epitel dokuya

doğru trakeal mast hücreleri göçünü de önlemiştir. Bu madde, farelerde *Saccharomyces cerevisiae* isimli mikroorganizmanın hücre duvarı kaynaklı bir polisakkarid olan zimosan (97) ile oluşturulan peritonit modelinde nötrofil infiltrasyonunu belirgin bir biçimde bloke etmiştir. Bu sonuçlara göre, H₄ reseptörünün inflamasyon sürecinde rol oynadığını ve çalışmalarında kullandıkları JNJ 7777120 maddesinin insanlarda inflamasyon tedavisinde kullanılabilme potansiyelinin olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda amitriptilinin göstermiş olduğu AİE' nin mekanizmasında histaminreseptörlerinin blokajının da etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Bahi ve arkadaşları (95), H₃ reseptör antagonistlerinin anksiyolitik ve antidepresan benzeri etki gösterdiklerini belirtmektedirler ve kendi çalışmalarında kullandıkları ST-1283 isimli yeni bir H₃ reseptör antagonistinin etkilerini psikiyatrik hastalıkların prelinik modellerinde diazepam ve fluoksetin ile karşılaştırmışlar ve histaminergic sistemin anksiyete ve depresyon tedavilerinde potansiyel terapötik hedef olduğunun altını çizmişlerdir.

Rajtar ve Irman-Florjanc (96) amitriptilinin histamin yıkımından sorumlu olan diaminoksidaz ve histamin-N-metiltransferaz enzimleri üzerindeki in vivo ve in vitro etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarında amitriptilinin kobaylarda heparin stimülasyonu ile plazmaya salınan diaminoksidaz üzerindeki in vivo etkisi ve farklı kobay ve sıçan dokularında histamin yıkımından sorumlu enzimler üzerindeki in vitro etkileri incelenmiştir. Enzim aktiviteleri radyometrik mikro tahlili ile ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda amitriptilinin histamin yıkımını artırdığı ve histamin seviyesini düşürdüğü ortaya konmuştur. Bu çalışmalar ışığında, bizim çalışmamızda amitriptilinin göstermiş olduğu AİE, inflamasyon ve depresyon fizyopatolojisinde yer alan histamin reseptörlerini bloke ederek ve histaminin metabolizmasını etkileyerek oluşturduğu da düşünülebilir.

Çalışmamızda amitriptilinin kronik inflamasyona etkileri koton-pellet granüloma modeli ile araştırıldı. Amitriptilin i.p. 10 mg/kg dozda hayvanlara 1 hafta uygulandı ve 1 hafta sonunda hayvanların cilt altına yerleştirilen pamuk bilyelerin ağırlıkları ölçüldüğünde, amitriptilinin yaş ağırlığa göre % 26.62' lik ve kuru ağırlığa göre % 31.09' luk antiproliferatif etkiler gösterdiğini tespit ettik (p< 0.050). Amitriptilinin pamuk bilyelerin hem yaş hem de kuru ağırlıklarını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltmış olmasını, inflamatuvar yanıtta bilyelere karşı gelişen transüdatif ve proliferatif fazı bloke etmeleri sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

Yaptığımız literatür taramasında amitriptilinin deneysel kronik inflamasyon modelleri üzerine etkilerinin araştırıldığında az sayıda çalışma olduğunu gördük. Singh ve arkadaşları (25), amitriptilinin kronik inflamasyona etkilerini koton-pellet granüloma modeli ile test etmişler ve bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde amitriptilinin AİE'sini istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır ($p < 0.05$). Amitriptilinin normalde SSS'deki nöronlarda noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe ettiğini ve periferik nöronlarda da aynı etkiyi gösterebileceğini, ancak AİE'sinin sempatik aktivite artışına ve PG sentezinde azalmaya neden olması ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, Singh ve arkadaşları amitriptilinin AİE'sinin inflamasyon gelişiminde önemli rolü olan serotonin geri alımını inhibe etmesi ile çeliştiğini, ancak amitriptilinin anti-inflamatuvar etkinliğinin periferde serotonerjik nöronların az olması ile açıklanabileceğini de ifade etmişlerdir. Aynı çalışmada, granülasyon dokusu mikroskobik olarak incelenmiş olup kollajen içeriği ve fibroblast miktarı kontrol ve aspirin grubu ile karşılaştırıldığında amitriptilinin aspirin grubuyla benzer sonuçlar ortaya koyduğu gösterilmiştir.

Çolakoğlu ve arkadaşları (98) yaptıkları çalışmada 1990 yılı Amerikan Romatoloji Derneği tanı kriterlerini karşılayan 50 Primer Fibromiyalji Sendrom'lu hastayı 25'er kişilik 2 gruba ayırmışlardır. Her iki gruba medikal ve fizik tedavi programı uygulanmış, birinci gruba ilaveten 25 mg/gün amitriptilin verilmiştir. Bütün hastalara tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrolde bilateral 2 hassas noktadan (alt servikal ve üst trapez bölgesi) dolorometrik basınç ağrı eşiği, sağ radius stiloidi'nden kutanöz ağrı eşiği ölçümü yapılmıştır. Ayrıca ağrı için visüel analog skala değerlendirilmiştir. Çalışma bulgularına göre Primer Fibromiyalji Sendrom'lu olgularda uygulanan tedavinin kutanöz ağrı eşiği, dolorometrik basınç ağrı eşiği ve visüel analog skala değerleri üzerine etkili olduğunu, sonuçların amitriptilin tedavisinin ek bir avantaj sağladığını düşündürdüğünü ifade etmişlerdir.

Levy ve arkadaşları(99), öncesinde vagotomi uyguladıkları veya atropin verdikleri sıçanlarda anaflaksi ve histamin şoku geliştirmişlerdir. Anaflaktik ajan uygulanan ve histamin şoku geliştirilen grulardan vagotomize ve atropinize edilenlerde ölüm oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu, şok belirtilerinin hafif gözlendiğini belirtmişlerdir. Çalışmalarında anaflaksi sırasında meydana gelen vasküler yanıtın (1) Arteriol ve venüllerin anında ve çok kısa süren kasılmaları, (2) Küçük ven segmentleri ve venüllerin 2-5 saniyelik kasılmaları, (3) Uzun venül segmentleri ve küçük damarların 2-3 dakika boyunca kasılmaları, (4)

Venüller, kapiler ve arteriollerin dilatasyonu ve ödem oluşumu safhalarından meydana geldiğini ifade etmişlerdir. Vagotomize ve atropinize ettikleri gruplarda vasküler yanıtın 3. ve 4. safhasının görülmediğini bildirmişleridir. Pavlov ve arkadaşları (100)ise çalışmalarında SSS'deki muskarinik reseptörlerin inflamasyonda vagus siniri aracılığı ile düzenlenen TNF üretimine etkilerini araştırmışlardır. Bu amaçla endotoksin kaynaklı inflamasyon oluşturulmuş sıçanlara M₁ reseptör agonisti ve M₂ reseptör antagonisti uygulamışlar ve serum TNF seviyelerinde anlamlı azalma gözlemişlerdir. Bu azalmanın SSS'de vagus siniri aracılı kolinerjik anti-inflamatuvar yolağın aktive olmasına bağlı olduğunu ifade etmişlerdir. Periferik muskarinik reseptörlerin kolinerjik anti-inflamatuvar yolaktaki sitokin düzenleyici aktivitelerde rol almadığını ve bloklarının anti-inflamatuvar yanıtı azaltmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda, belirgin antikolinerjik etkilere sahip olan amitriptilinin göstermiş olduğu AİE'nin santral ve/veya periferik muskarinik reseptör blokajı kaynaklı olabileceğini de düşünmekteyiz.

Çalışmamızda amitriptilinin gösterdiği AİE'nin oluşmasında kalsiyum, potasyum ve sodyum kanal blokörü olmasının da önemli bir etken olduğunu düşünmekteyiz. İyon kanal blokörlerinin anti-inflamatuvar etkileri ile ilgili olarak, Özbakış Dengiz ve arkadaşları, L-tipi kalsiyum kanal blokörü nikardipinin sıçanlarda histamin ile oluşturulan akut inflamasyonda AİE gösterdiğini ifade etmişlerdir (90). Ayrıca, başka bir çalışmada ise, sodyum, potasyum ve kalsiyum kanal blokörü amiodaronun da AİE'ler gösterdiğini bildirmişlerdir (91). Kothiyal ve arkadaşları da kalsiyum iyonunun hücre içine girişinin histamin ve mast hücrelerinden serotonin salımında, prostaglandinlerin sentezi ve salıverilmesinde etkili olduğunu ve kalsiyum kanal blokerlerinden felodipin, nimodipin ve amlodipinin inflamasyon mediyatörlerinin konsantrasyonunu değiştirerek AİE gösterebileceklerini ifade etmişlerdir. (101).

Sonuç olarak, amitriptilin serotonerjik 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, 5-HT₇, histaminerjik H₁, H₂, H₃, H₄, SSS'de muskarinik ve periferik α -1 adrenerjik reseptörlerini antagonize eden (69,78-82), iyon kanallarından sodyum, L-tipi kalsiyum ve voltaja bağımlı potasyum (Kv1.1, Kv7.2, and Kv7.3) kanallarını bloke eden (21,22) ve güçlü antikolinerjik etkilere sahip olan bir trisiklik antidepresandır. Deneysel olarak sıçanlarda oluşturduğumuz akut ve kronik inflamasyon modellerinde AİE'ler göstermiştir. Bu etkilerinin SSS'inde muskarinik Ach reseptör antagonisti olmasına ve/veya periferde histaminik H₁ ve α 1 adreno reseptörleri bloke

etmesine ve/veya iyon kanalları üzerinde blokör etkilerinin olmasına bağlı olabileceğini, ayrıca, çalışmamızda kronik AİE sergilemesi nedeniyle, amitriptilinin bazı kronik inflamatuvar hastalıkların tedavi süreçlerinde yer alabileceğini dşnmekteyiz.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda amitriptilinin akut inflamasyona etkileri sıçanlarda karragenin ve histamin ile oluşturulan pençe ödemi modellerinde, kronik inflamasyona etkileri ise sıçanlarda koton-pellet modelinde araştırılmıştır.

- 1- Karragenin ile oluşturulan pençe ödemi modelinde amitriptilin üç farklı dozda (5-10 ve 20 mg/kg) kullanılmıştır. Grupların inflamasyonlu pençe hacimleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve 10 mg/kg amitriptilin 1. ve 2. saatte pençe ödeminde istatistiksel olarak anlamlı azalma yaparak AİE' ye neden olmuştur.
- 2- Karragenin modelinde 5 ve 20 mg/kg amitriptilin sıçanların pençe ödemlerinde anlamlı azalma yapmamıştır. Pençe ödemlerinde 3. saatten sonra 20 mg/kg amitriptilin artışa neden olmuştur, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
- 3- Karragenin modelinde elde ettiğimiz sonuçlar, amitriptilinin inflamasyonun erken fazında (histamin, serotonin ve bradikinin salınımı) etkili olduğunu düşündürmüştü ve 10 mg/kg amitriptilinin inflamasyonun erken fazına etkileri sıçanlarda histamin ile oluşturulan pençe ödemi modelinde de araştırılmıştır.
- 4- Histamin ile oluşturulan pençe ödemi modelinde ise, 10 mg/kg amitriptilinin istatistiksel olarak anlamlı AİE sergilediği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, amitriptilinin yine inflamasyonun erken fazında etkili olduğunu düşündürmüştür.
- 5- Amitriptilinin kronik inflamasyona etkileri sıçanlarda koton-pellet modelinde araştırılmıştır. Sıçanlarda cilt altına yerleştirilen pamuk bilyelerin yaş ve kuru ağırlıklarının ortalamasına göre amitriptilin 10 mg/kg istatistiksel olarak anlamlı antiproliferatif etki göstermiştir. Bu sonuçlar, amitriptilinin inflamasyonun kronik fazında da etkili olduğunu ve bazı kronik inflamatuvar hastalıkların tedavi süreçlerinde yer alabileceğini düşündürmüştür.

7. KAYNAKLAR

- 1- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji (Çev. Ed: Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U) s. 29-73, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2013.
- 2- Calin A. Pain and inflammation. *Am J Med.* 77(3A):9-16, 1984.
- 3- Higgins AJ. The biology pathophysiology and control of eicosanoids in inflammation. *J Vet Pharmacol Ther.* 8(1):1-18, 1985.
- 4- Campos MM, Mata LV, Calixto JB. Expression of B1 kinin receptors mediating paw edema and formalin-induced nociception modulation by glucocorticoids. *Can J Physiol Pharmacol.* 73(7): 812-819, 1995.
- 5- Simon LS. Role and regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. *Am J Med.* 106(5B):37S-42S, 1999.
- 6- Feghali CA, Wright TM. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontiers in Bioscience.* 2:d12-26, 1997.
- 7- Pryor WA. Oxy-radicals and related species: Their formation and reactions. *Ann Rev Physiol.* 48:657-667, 1986.
- 8- Takeuchi A, Kobayashi K, Yukiya Y, Chihara T, Matsuta K, Hashimoto A. Role of protease, protease-inhibitor complexes in inflammation. *Int J Tissue React.* 6(1):1-8, 1984.
- 9- Sawynok J, Reid A. Antinociception by tricyclic antidepressants in the rat formalin test: differential effects on different behaviours following systemic and spinal administration. *Pain.* 93(1):51-9, 2001.
- 10- Hundley JL, Yosipovitch G. Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: A pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 50(6):889-91, 2004.
- 11- Maes M. The immunoregulatory effects of antidepressants. *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental.* 16(1):95-103, 2001.
- 12- Penninx BWJH, Kritchewsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, Ferrucci L, Harris T, Pahor M. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: Results from the health, aging and body composition study. *Biol Psychiatry.* 54(5):566-72, 2003.
- 13- Kayaalp SO, Tuncer M. Serotonin, Agonistleri ve Antagonistleri. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt, 13. Basım, s. 1302-1310, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti. Ankara, 2012.

- 14- Abdel-Salam OME, Nofal SM, El-Shenawy SM. Evaluation of the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of different antidepressants in the rat. *Pharmacol Res.* 48(2):157-65, 2003.
- 15- Bianchi M, Rossoni G, Sacerdote P, Panerai AE, Berti F. Effects of clomipramine and fluoxetine on subcutaneous carrageenin-induced inflammation in the rat. *Inflamm Res.* 44(11):466-469, 1995.
- 16- Michelson D, Stone L, Galliven E, Magiakou MA, Chrousos GP, Sternberg EM, Gold PW. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Endocrinol Metab.* 79(3):848-53, 1994.
- 17- Roumestan C, Michel A, Bichon F, Portet K, Detoc M, Henriquet C, Jaffuel D, Mathieu M. Anti-inflammatory properties of desipramine and fluoxetine. *Respir Res.* 8(1):35, 2007
- 18- Kayaalp SO, Eşkazan E. Duygudurum bozukluklarında kullanılan ilaçlar. *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* 2. Cilt, 13. Basım, s. 801-825, Pelikan Yayıncılık Ltd Şti. Ankara, 2012.
- 19- Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *European Journal of Pharmacology.* 340(2-3):249-58, 1997.
- 20- Gerner P, Kao G, Srinivasa V, Narang S, Wang GK. Topical Amitriptyline in Healthy Volunteers. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 28(4):289-93, 2003.
- 21- Pancrazio JJ, Kamatchi GL, Roscoe AK, Lynch C 3rd. Inhibition of neuronal Na⁺ channels by antidepressant drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284 (1): 208–14, 1998.
- 22- Punke MA, Friederich P. Amitriptyline is a potent blocker of human Kv1.1 and Kv7.2/7.3 channels. *Anesthesia and Analgesia.* 104 (5):1256–1264, 2007.
- 23- Koç F, Süleyman H, Polat B. The Anti-inflammatory Activity of Antidepressant Drugs in Rats. *The Eurasian Journal of Medicine.* 39:169-172, 2007.
- 24- Sadeghi H, Hajhashemi V, Minaiyan M, Movahedian A, Talebi A. A study on the mechanisms involving the anti-inflammatory effect of amitriptyline in carrageenan-induced paw edema in rats. *European Journal of Pharmacology.* 667(1-3):396-401, 2011.
- 25- Singh H, Patil PA, Hashilkar NK, Rakesh M. The Influence Of Some Antidepressants On Inflammation In Albino Rats. *Pharmacologyonline.* 3:356-365, 2009.

- 26- Uyar FA. Doğal İmmun Sistem: Erken İnflamatuvar Yanıtın Kontrolü. Klinik Gelişim. 26-30, 2009.
- 27- Rankin, J. A. Biological mediators of acute inflammation. AACN Clin Issues. 15(1):3-17, 2004.
- 28- Rochae E Silva M, A Brief History of Inflammation, Agents Actions. 8(1-2):45-9, 1978.
- 29- Granger DN, Senchenkova E. Historical Perspectives. Ed: Granger DN, Granger JP. Inflammation and the Microcirculation, Chapter 2. Morgan & Claypool Life Sciences, 2010.
- 30- Colditz IG. Margination and emigration of leucocytes. Surv Synth Pathol Res. 4(1):44-68, 1985.
- 31- Imhof BA, Dunon D. Basic mechanism of leukocyte migration. Horm Metab Res. 29(12):614-21, 1997.
- 32- Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuvar medyatörlere toplu bir bakış. Genel Tıp Derg. 16(3):143-152, 2006.
- 33- Kayaalp SO, Tuncer M. Histamin ve Antihistaminikler. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt, 13. Basım, s. 1285-1301, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti. Ankara, 2012.
- 34- Kato S, Matsuda N, Matsumoto K, Wada M, Onimaru N, Yasuda M, Amagase K, Horie S, Takeuchi K. Dual role of serotonin in the pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal ulceration: Pro-ulcerogenic action via 5-HT₃ receptors and anti-ulcerogenic action via 5-HT₄ receptors. In Pharmacological Research. 66(3):226-234, 2012.
- 35- Nau F Jr., Yu B, Martin D, Nichols CD. Serotonin 5-HT_{2A} Receptor Activation Blocks TNF- α Mediated Inflammation In Vivo. PLoS One. 8(10): e75426, 2013.
- 36- Sepiashvili RI, Balmasova IP, Staurina LN. Serotonin and its immune and physiological effects. Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova. 99(1):17-32, 2013.
- 37- Harbuz MS, Jessop DS. Stress and inflammatory disease: widening roles for serotonin and substance P. Stress. 4(1):57-70, 2001.
- 38- Sharma JN, Buchanan WW. Pathogenic responses of bradykinin system in chronic inflammatory rheumatoid disease. Exp Toxicol Pathol. 46 (6):421-33, 1994.

- 39- Kayaalp SO, Demirel Yılmaz E. Peptid Yapılı Otakoidler, Gaz Otakoidler ve Diğerleri. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt, 13. Basım, s. 1311-1326, Pelikan Yayıncılık Ltd Şti. Ankara, 2012.
- 40- Dray A, Perkins M. Bradykinin and inflammatory pain. Trends in Neurosciences. 16(3):99-104, 1993.
- 41- Hall JM. Bradykinin receptors: pharmacological properties and biological roles. Pharmacology and Therapeutics. 56(2):131-90, 1992.
- 42- Menke JG, Borkowski JA, Bierilo KK, Macneil T, Derrick AW, Schneck NA, Ransom NW, Strader CD, Linemeyer DL, Hess JF. Expression cloning of a human B1 bradykinin receptor. Journal of Biological Chemistry. 269(34):21583-6, 1994.
- 43- Beck PW, Handwerker HO. Bradykinin and serotonin effects on various types of cutaneous nerve fibres. Pflugers Archives. 347(3):209-22, 1974.
- 44- Perkins MN, Campbell E, Dray A. Anti-nociceptive activity of the B₁ and B₂ receptor antagonists desArg⁹ Leu⁸ Bk and HOE 140, in two models of persistent hyperalgesia in the rat. Pain. 53(2):191-7, 1993.
- 45- Steranka LR, Manning DC, DeHass CJ, Ferkany JW, Borosky SA, Connor JR, Vavrek RJ, Stewart JM, Snyder SH. Bradykinin as a pain mediator: receptors are localized to sensory neurons, and antagonists have analgesic actions. Proc Natl Acad Sci USA. 85(9):3245-9, 1988.
- 46- Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 11th edition. Elsevier Inc., Philadelphia, Pennsylvania, 457-468, 2006.
- 47- Bileviciute I, Lundeberg T, Ekblom A, Theodorsson E. Bilateral changes of substance P, neurokinin A, calcitonin gene-related peptide and neuropeptide Y-like immunoreactivity in rat knee joint synovial fluid during acute monoarthritis. Neurosci Lett. 153(1):37-40, 1993.
- 48- Levine JD, Clark R, Devor M, Helms C, Moskowitz MA, Basbaum AI. Intraneuronal substance P contributes to the severity of experimental arthritis. Science. 226(4674):547-9, 1984.
- 49- Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of aspirin-like drugs. Semin Arthritis Rheum. 26(6 Suppl 1):2-10, 1997.
- 50- Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. Inflamm Res. 47 Suppl 2:S78-87, 1998.

- 51- Fung HB, Kirschenbaum HL. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors for the treatment of arthritis. *Clinical Therapeutics*. 21(7):1131-57, 1999.
- 52- Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Res*. 2(5): 379–385, 2000.
- 53- İlkaya Fatih, Yılmaz Mehmet Ziya, Karakuş Osman. Paracetamol and cyclooxygenase enzyme inhibition. *J Exp Clin Med*. 30: S9-S14, 2013.
- 54- Fletcher DS, Widmer WR, Luell S, Christen A, Orevillo C, Shah S, Visco D. Therapeutic administration of a selective inhibitor of nitric oxide synthase does not ameliorate the chronic inflammation and tissue damage associated with adjuvant-induced arthritis in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 284(2): 714-721, 1998.
- 55- Kwon NS, Nathan CF, Gilker C, Griffith OW, Matthews DE, Stuehr DJ. L-citrulline production from L-arginine by macrophage nitric oxide synthase. The ureido oxygen derives from dioxygen. *J Biol Chem*. 265(23):13442-5, 1990.
- 56- Atalık KE, Doğan N. Nitrik oksit ve fizyolojik etkileri. *Genel Tıp Derg*. 7(3):167-9, 1997.
- 57- Laroux FS, Pavlick KP, Hines IN, Kawachi S, Harada H, Bharwani S, Hoffman JM, Grisham MB. Role of nitric oxide in inflammation. *Acta Physiol Scand*. 173(1):113-118, 2001.
- 58- Moncada S. Nitric oxide in the vasculature: physiology and pathophysiology. *Ann NY Acad Sci*. 811:60-7, 1997.
- 59- Ignarro LJ. Nitric oxide: a unique endogenous signaling molecule in vascular biology. *Biosci Report*. 19(2):51-71, 1999.
- 60- Nussler AK, Billiar TR. Inflammation, immunoregulation, and inducible nitric oxide synthase. *J Leukocyte Biology*. 54(2):171-178, 1993.
- 61- Murad F. Nitric oxide signaling: would you believe that a simple free radical could be a second messenger, autacoid, paracrine substance, neurotransmitter, and hormone? *Recent Prog Horm Res*. 53:43-59; 1998.
- 62- Corbett JA, Lancaster JR Jr, Sweetland MA, McDaniel ML. Interleukin 1B-induced formation of EPR-detectable iron-nitrosyl complexes in islets of langerhans. Role of nitric oxide in interleukin-1 beta-induced inhibition of insulin secretion. *J Biol Chem*. 266(32):21351-21354, 1991.

- 63- Mielke ME, Peters C, Hahn H. Cytokines in the induction and expression of T-cell-mediated granuloma formation and protection in the murine model of listeriosis. *Immunol Rev.* 158:79-93, 1997.
- 64- Trowbridge HO. Immunological aspects of chronic inflammation and repair. *J Endod.* 16(2):54- 61, 1990.
- 65- Stout RD, Suttles J. T cell signaling of macrophage function in inflammatory disease. *Front Biosci.* 1(2):197-206, 1997.
- 66- Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond).* 94(6): 557-72, 1998.
- 67- Greaves MW. Anti-inflammatory action of corticosteroids. *Postgraduate Medical Journal.* 52(612):631-633, 1976.
- 68- Satılmış M, Bilgili A. Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçların Yeni Kullanım Seçenekleri. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.* 10(1):63-71, 2013.
- 69- Güneş ML, Yazıcı E, Yazıcı AB, Ferah I, Çadırcı E. Antidepresan ilaçların gastrik ülser üzerine etkileri. *Dicle Tıp Dergisi.* 40(4):691-699, 2013.
- 70- Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials *The British Journal of Psychiatry.* 178:129-144, 2001.
- 71- Carod-Artal FJ. Tackling chronic migraine: current perspectives. *J Pain Res.* 7:185-194, 2014.
- 72- Farghaly HS, Abd-Ellatief RB, Moftah MZ, Mostafa MG, Khedr EM, Kotb HI. The effects of dexmedetomidine alone and in combination with tramadol or amitriptyline in a neuropathic pain model. *Pain Physician.* 17(2):187-95, 2014.
- 73- Dalgıç H, Papak Ö. Trisiklik Antidepresanların Analjezik/Antinosiseptif Etki Mekanizmaları *Erciyes Tıp Dergisi.* 25(2):98-103, 2003.
- 74- Ezra Y, Gotkine M, Goldman S, Adahan HM, Ben-Hur T. Hypnotic relaxation vs amitriptyline for tension-type headache: let the patient choose. *Headache.* 52(5):785-91, 2012.
- 75- Brown RS, DDS, Bottomley WK. The Utilization and Mechanism of Action of Tricyclic Antidepressants in the Treatment of Chronic Facial Pain: A Review of the Literature. *Anesth Prog.* 37(37):223-229, 1990.

- 76- Burke JR, Mizusawa Y, Chan A, Webb KL. A comparison of amitriptyline, vasopressin and amitriptyline with vasopressin in nocturnal enuresis. *Pediatr Nephrol.* 9(4):438-40, 1995.
- 77- Viera AJ, Hoag S, Shaughnessy J. Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am Fam Physician.* 66(10):1867-1874, 2002.
- 78- Nguyen T, Shapiro DA, George SR, Setola V, Lee DK, Cheng R, Rauser L, Lee SP, Lynch KR, Roth BL, O'Dowd BF. Discovery of a novel member of the histamine receptor family. *Mol Pharmacol.* 59(3):427-33, 2001.
- 79- Matteo V , Mascio M , Giovanni G, Esposito E. Acute administration of amitriptyline and mianserin increases dopamine release in the rat nucleus accumbens: possible involvement of serotonin_{2C} receptors. *Psychopharmacology (Berl).* 150(1):45-51, 2000.
- 80- Pandey Dilip Kumar, Mahesh Radhakrishnan, Kumar Akutota Ashok, Rao V. Sambasiva, Arjun Muralidharan, Rajkumar Ramamoorthy. A novel 5-HT_{2A} receptor antagonist exhibits antidepressant-like effects in a battery of rodent behavioural assays: Approaching early-onset antidepressants. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 94(3):363-73, 2010.
- 81- López-Rodríguez M.L., Benhamúa B., Morcillo M.J., Porrás E., Lavandera J.L., Pardos L. Serotonin 5-HT₇ Receptor Antagonists. *Curr. Med. Chem. – Central Nervous System Agents.* Vol. 4, No. 3, 2004.
- 82- Duran A. Depresyon Tedavisinde Hastaya Yaklaşım, Farmakoterapi Prensipleri Trisiklik ve Tetrasiklik Antidepresanlar, SSRI'lar ve SNRI'ler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu, s. 93-106, İstanbul, 2-3 Aralık 1999.
- 83- Sills M A, Loo P S. Tricyclic antidepressants and dextromethorphan bind with higher affinity to the phencyclidine receptor in the absence of magnesium and L-glutamate. *Molecular Pharmacology.* 36 (1):160-165, 1989.
- 84- Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar *Klinik Psikiyatri.* Ek 4:17-24, 2004.
- 85- Özbek H, Öztürk A. Antiinflamatuvar Etkinliğin ölçülmesinde Kullanılan Yöntemler. *Van Tıp Dergisi.* 10(1):23-28, 2003.
- 86- Çaklı Ş, Duyar HA. Surimi Teknolojisi. *E Ü Su Ürünleri Dergisi.* 18(1/2):255-269, 2001.

- 87- Winter CA and Porter CC. Effect of Alterations in Side Chain upon Anti-inflammatory and Liver Glycogen Activities of Hydrocortisone Esters. *Journal Of The American Pharmaceutal Association*. 46(9):515-519, 1957.
- 88- Swingle KF and Shideman FE. Phases of the inflammatory response to subcutaneous implantation of a cotton pellet and the irmodification by certain antiinflammatory agents. *J PhanmacolExpThen*. 183: 226-234, 1972.
- 89- Özbakış Dengiz G, Halici Z, Akpınar E, Cadirci E, Bilici D, Gursan N. Role of polymorphonuclear leukocyte infiltration in the mechanism of anti-inflammatory effect of amiodarone. *Pharmacol Rep*. 59(5):538-44, 2007.
- 90- Özbakış Dengiz G, Akpınar E. Anti-Inflammatory Effects of L-Type Calcium Channel Blockers. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*. 27(3):328-34, 2007.
- 91- Hajhashemi V, Minaiyan M, Eftekhari M. Anti-Inflammatory Activity of a Selection of Antidepressant Drugs. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 4(3):225-230, 2008.
- 92- Hajhashemi V, Sadeghi H, Minaiyan M, Movahedian A, Talebi A. The role of central mechanisms in the anti-inflammatory effect of amitriptyline on carrageenan-induced paw edema in rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 65(11):1183-1187, 2010.
- 93- Vismari L, Alves GJ, Palermo-Neto J. Amitriptyline and Acute Inflammation: A Study Using Intravital Microscopy and the Carrageenan-Induced Paw Edema Model. *Pharmacology*. 86(4):231–239, 2010.
- 94- Thurmond RL, Desai PJ, Dunford PJ, Fung-Leung WP, Hofstra CL, Jiang W, Nguyen S, Riley JP, Sun S, Williams KN, Edwards JP, Karlsson L. A Potent and Selective Histamine H₄ Receptor Antagonist with Anti-Inflammatory Properties. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*. 309(1):404–413, 2004.
- 95- Bahi A, Schwed JS, Walter M, Stark H, Sadek B. Anxiolytic and antidepressant-like activities of the novel and potent non-imidazole histamine H₃ receptor antagonist ST-1283. *Drug Design, Development and Therapy*. 8:627–637, 2014.
- 96- Rajtar S, Irman-Florjanc T. Amitriptyline affects histamine-N-methyltransferase and diamine oxidase activity in rats and guinea pigs. *European Journal of Pharmacology*. 574(2-3):201-208, 2007.

- 97- Cash JL, White GE, Greaves DR. Chapter 17. Zymosan-induced peritonitis as a simple experimental system for the study of inflammation. *Methods Enzymol.* 461:379-96, 2009.
- 98- Çolakoğlu B, Nacitarhan V, Yurtçu S. Fibromiyaljili Olgularda Basınç ve Kutanöz Ağrı Eşiği Değerleri. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi.* 24(1):9-14, 2002.
- 99- Levy R. M., Rose J. E. & Johnson J. S. Effect of vagotomy on anaphylaxis in the rat. *Clin Exp Immunol.* 24(1):96-101, 1976.
- 100- Pavlov VA, Ochani M, Gallowitsch-Puerta M, Ochani K, Huston JM, Czura CJ, Al-Abed Y, Tracey KJ. Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103(13):5219-23, 2006.
- 101- Kothiyal Gitanjali, Gupta B., Thawani Vijay. Anti-Inflammatory Activity Of Calcium Channel Blockers. *International Journal Of Life Science And Pharm Research Pharmaceutical Science Pharmacology.* 2(2):1-6, 2012.



8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul

Onayı



T.C.
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

TOPLANTI TARİHİ : 29/07/2010
TOPLANTI NO : 2010/08

- 3- Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın, 2010-24-29/07 Protokol nolu "Amitriptilinin Deneysel Akut ve Kronik İnflamasyon Modelleri Üzerine Etkisi" konulu başvurusunun değerlendirilmesi" konulu çalışmasının ZKÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Z. Nur BANOĞLU
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı

9. ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Şarkışla'da doğdu. İlköğrenimini Seyranbağları İlköğretim Okulunda, orta öğrenimini Özel Arı Kolejinde ve lise öğrenimini Ankara Kocatepe Mimar Kemal Lisesinde tamamladı. 1993-1997 yıllarında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde lisans eğitimini tamamladı. 1998-2008 yılları arasında Ankara Altındağ ilçesinde Dalkılıç Eczanesi'nin sahibi ve mesul müdürü olarak görev yaptı. 2009 yılından itibaren T.C. Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Eczane Bölümünde çalışmaktadır. 2009 yılında T.C. Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı.

