



**T.C**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KANABİNOİD SİSTEMİNİN SIÇANLARDA AĞRIYA, MORFİN  
ANALJEZİSİNE VE MORFİNE KARŞI GELİŞEN TOLERANSA  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ahmet ALTUN**  
**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**  
**2010**



**T.C**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KANABİNOİD SİSTEMİNİN SIÇANLARDA AĞRIYA, MORFİN ANALJEZİSİNE VE  
MORFİNE KARŞI GELİŞEN TOLERANSA ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ahmet ALTUN**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman Öğretim Üyesi**  
**Prof. Dr. M. Kemal YILDIRIM**

**SİVAS**  
**2010**



**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**UZMANLIK EĞİTİMİNİ BİTİRME SINAVI TUTANAĞI**



Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı uzmanlık öğrencilerinden Ahmet ALTUN uzmanlık eğitimi süresinin tamamlanması ve tez jürisinin değerlendirilmesinde başarılı olduğu tespit edilerek jürimizce 05.07.2010 tarihinde yapılan uzmanlık sınavında;

a) Jürice seçilen 'Tıbbi Farmakoloji' konusu üzerinde yapılan mesleki bilgi sınavını başarmıştır.  
(jüri üyelerinin verdiği puanların ortalaması:90)

b) Jürice seçilen 'Tıbbi Farmakoloji Uygulamaları' konulu laboratuvar, uygulama ve beceri sınavını başarmıştır.  
(jüri üyelerinin verdiği puanların ortalaması:90)

**SONUÇ:**

Sınav safhalarından hepsini başarmıştır.

Bir kliniği veya laboratuvarı kendi başına idare edebilecek yetenekte olduğu Tıbbi Farmakoloji uzmanı olmaya hak kazandığını bildirir bu tutanak düzenlendi.

Başkan  
Prof. Dr. Tijen Kaya Temiz

Üye  
Prof. Dr. Yeşim Tunçok

Üye  
Prof. Dr. Serdar Soydan

Üye  
Prof. Dr. M. Kemal Yıldırım

Üye  
Doç. Dr. İhsan Bağcivan

İMZALAR TAŞTİK OLUNUR

Adalet İĞDIR

FAKÜLTE SEKRETERİ



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez döneminde değerli öneri ve yapıcı eleştirileri ile beni destekleyen değerli Hocam ve Tez Danışmanım Prof. Dr. M. Kemal Yıldırım'a

Her zaman desteklerini esirgemeyen ve iyi bir bilim insanı olma yolunda bize rehber olan Anabilim Dalı Başkanı'mız Prof. Dr. Tijen KAYA TEMİZ'e,

Tıp Fakültesine adımımı attığım ilk andan itibaren hep yanımda olan, hem eğitim hem sportif alanlarda büyük destekçim ve yol göstericim olan Doç. Dr. İhsan BAĞCIVAN'a

Uzmanlık eğitimimde katkıları bulunan Anabilim Dalımız Öğretim Üyeleri Prof. Dr. A. Serdar SOYDAN, Prof. Dr. Şahin YILDIRIM ve Yrd. Doç. Dr. Bülent SARAÇ'a,

Deneylerin yapılması aşamasında her zaman yanımda olan Dr. Nedim DURMUŞ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız Dr. Ahmet PARLAK, Dr. Ezgi BALCI ve Dr. Mesut PARLAK'a,

Bölümümüz çalışanları Feray GÜLER ve Bekir YILDIZ'a,

Hayatımın bu zorlu döneminde her zaman yanımda olup bana destek olan kadim dostlarım Abdurrahman YILMAZ ve Emre ÇİÇEKLİ'ye

Tüm hayatım boyunca fedakârlıkla ve sabırla yanımda olan sevgili babam Ali ALTUN, annem Cevriye ALTUN ve ruhumun diğer yarısı canım kardeşim Deniz ALTUN'a

Son olarak Doktor olmamda büyük etkisi olan ve tüm hayatım boyunca bana ilham kaynağı olmuş büyükbabam Ahmet ALTUN'a

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Ahmet ALTUN

Sivas, 2010

Bu alışma T-329 proje numarası ile Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından desteklenmiştir.

Bu alışma Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No:173).

## ÖZET

Ağrı vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, duyusal, afektif, hoş olmayan emosyonel bir duyum ve davranış şeklidir. Bu çalışmada ağrı mekanizmasında, morfinin analjezik etkisinde ve morfine karşı gelişen toleransta kanabinoid sisteminin rolünü tail flick ve hot plate testlerini kullanarak araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda kullanılan 210 adet sıçan yirmi bir gruba ayrıldı. Deney gruplarına AEA (non-spesifik kanabinoid agonisti), ACEA (CB1 agonisti), JWH-015 (CB2 agonisti), AM251 (CB1 antagonisti) ve JTE907 (CB2 antagonisti) intraperitoneal olarak verildi ve bu maddelerin termal hiperaljeziye etkileri ve morfin analjezisine etkileri tail flick ve hot plate testleri kullanılarak ölçüldü. Ayrıca morfine tolerans geliştirilen gruplarda bu ilaçların morfin toleransına etkileri değerlendirildi.

AEA, ACEA ve JWH-015 hem tail flick hem de hot plate testlerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak analjezi oluşturdu ( $p<0.05$ ). Bu kanabinoid agonistleri morfinle kombine edildiğinde sadece morfin uygulanan grupla karşılaştırıldığında morfinin oluşturduğu analjeziyi anlamlı olarak artırdılar ( $p<0.05$ ). Kanabinoid agonistleri uygulanmadan önce spesifik antagonistleri olan AM251 ve JTE907'nin uygulanması kanabinoid agonistlerin analjezik etkilerini göstermelerini engelledi. Morfin bağımlılığı geliştirilirken beraberinde kanabinoid agonisti uygulanmasının ardından morfine karşı gelişen analjezik yanıtlar değerlendirildi. Kanabinoid agonisti uygulanan gruplarda morfinin anlamlı şekilde daha düşük bir analjezi meydana getirdiği gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Morfin bağımlılığı geliştirilirken beraberinde kanabinoid antagonisti uygulanmasının ardından morfine karşı gelişen analjezik yanıtlar ise anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak kanabinoid agonistlerinin morfin ile olan benzer moleküler ve fonksiyonel yapılarından dolayı morfin ile çapraz tolerans meydana getirdikleri ve morfinin analjezik etkisine karşı gelişen toleransta bir kötüleşmeye neden oldukları söylenebilir. Kanabinoid antagonistleri ise, CB1 antagonisti daha güçlü olmak üzere, morfinin analjezik etkisine karşı gelişen toleransı ortadan kaldırmışlardır.

**Anahtar Kelimeler:** Ağrı, morfin, kanabinoid, morfin toleransı, sıçan

## SUMMARY

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage. In this study we aimed to investigate the role of cannabinoid in the pain mechanism, the analgesic effect of morphine and the tolerance to morphine by tail flick and hot plate tests.

Two hundred and ten rats were allocated into twenty one groups. AEA (non-specific cannabinoid agonist), ACEA (CB1 agonist), JWH-015 (CB2 agonist), AM251 (CB1 antagonist) and JTE907 (CB2 antagonist) were intraperitoneally given to the experimental groups and the effects of these agents to the thermal hyperalgesia and morphine analgesia assessed by tail flick and hot plate tests. Additionally the effects of these agents on the morphine tolerance development were evaluated.

AEA, ACEA and JWH-015 showed an analgesic effect compared with the control group both in tail flick and hot plate tests ( $p < 0.05$ ). When these cannabinoid agonists combined with morphine they enhanced the analgesic effect of morphine compared with the only morphine applied group ( $p < 0.05$ ). The administration of specific cannabinoid antagonists, AM251 and JTE907, before the injections of cannabinoid agonists caused the loss of analgesic effects of cannabinoid agonists. The analgesic responses of morphine were evaluated after finishing the dependence process in which morphine was applied with cannabinoid agonists. Morphine showed significantly low analgesic effect in the groups in which morphine were applied with cannabinoid agonists ( $p < 0.05$ ). But tail flick and hot plate latencies were significantly high in the groups in which morphine was applied with cannabinoid antagonists ( $p < 0.05$ ).

In conclusion, in the present study it has been shown that there is a cross-tolerance between opioids and cannabinoids because of their molecular and functional similarities. Also it has been shown that cannabinoid agonists have worsened the analgesic tolerance of morphine. But on the other hand cannabinoid antagonists, especially CB1 antagonists, may prevent the development of analgesic tolerance to morphine

**Keywords:** Pain, morphine, cannabinoid, morphine tolerance, rat

## İÇİNDEKİLER

• TEŞEKKÜR	i
• ÖZET	iii
• İNGİLİZCE ÖZET	iv
• İÇİNDEKİLER	v
• SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
• TABLOLAR	ix
• ŞEKİLLER	x
• RESİMLER	xi
• GİRİŞ VE AMAÇ	1
• GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı	3
2.1.1. Ağrının tanımı	3
2.1.2. Ağrı Mekanizmaları ve İletimi	4
2.1.3. Ağrı İletimi ile İlgili Nöronlar	8
2.2. Nosisepsiyon	10
2.2.1 Nosiseptif Prosesin Periferal Komponentleri	11
2.2.2. Nosiseptif Çıkıcı Sistemler	12
2.2.3. Antinosiseptif İnici Sistemler	15
2.3. Ağrı teorileri	16
2.4. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri	19
2.4.1. Akut ağrı ölçüm modelleri	20
2.4.2. Kronik ağrı ölçüm modelleri	22
• ARAÇ, GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
3.1. Deney Hayvanlarının Seçilmesi	23
3.2. Deney Düzeni	24
3.3. Kimyasal Maddeler ve Uygulanışı	25



3.4. Akut Analjezi Değerlendirmesi	26
3.4.1. Tail flick testi	26
3.4.2. Hot-plate testi	27
3.5. Morfine Tolerans Geliştirilmesi ve Tolerans Gelişimine Maddelerin Etkilerinin Değerlendirilmesi	28
3.6. Deney Sonuçlarının İstatistiksel Değerlendirmesi	28
• BULGULAR	29
4.1. Kontrol ve Morfin Grubunun Karşılaştırılması	29
4.2. AEA'nın Tek Başına ve Morfinle Kombinasyonunun Etkileri	29
4.3. ACEA'nın Tek Başına ve Morfinle Kombinasyonunun Etkileri	31
4.4. JWH-015'in Tek Başına ve Morfinle Kombinasyonunun Etkileri	33
4.5. AEA, ACEA, JWH-015 ve JWH-133'ün Etkilerinin Kontrol Grubu ve Birbirleriyle Karşılaştırılması	35
4.6. AEA, ACEA ve JWH-015'in Etkilerinin Morfin Grubu ve Birbirleriyle Karşılaştırılması	37
4.7. Morfine Karşı Tolerans Geliştirilen Grupta Morfinin Etkisi	39
4.8. Morfine Karşı Tolerans Gelişimine AEA, ACEA ve JWH-015'in Etkileri	41
4.9. Morfine Karşı Tolerans Gelişimine AM251 ve JTE907'nin Etkileri	43
• TARTIşMA VE SONUÇ	45
• KAYNAKLAR	66

## SİMGELER ve KISALTMALAR

**IASP:** Uluslar Arası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı

**CGRP:** Kalsitonin geniyle ilişkili peptid

**MS:** Medulla spinalis

**SSS:** Santral sinir sistemi

**NMDA:** N-metil-D-aspartik asid

**STT:** Spinotalamik yolak

**GABA:** Gamma amino bütirik asit

**GDA:** Geniş dinamik aralıklı

**SG:** Substantia gelatinosa

**cAMP:** Siklik adenozin monofosfat

**NO:** Nitrik oksit

**NOS:** Nitrik oksit sentaz

**cGMP:** Siklik guanozin monofosfat

**L-NAME:** *N*<sub>ω</sub>-Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride

**NADP:** Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

**FMN:** Flavin mononükleotid

**FAD:** Flavin adenin dinükleotid

**BH4:** Tetrahidrobiyopterin

**CAM:** Kalmodulin

**NANK:** Non adrenerjik non kolinerjik

**7-NI:** 7-Nitroindazol

**DMSO:** Dimetil sülfoksid

**AEA:** Arachidonic acid N-(hydroxyethyl)amide (Anandamid)

**ACEA:** Arachidonyl-2'-chloroethylamide hydrate

**JWH-015:** (2-Methyl-1-propyl-1H-indol-3-yl)-1-naphthalenylmethanone

**AM251:** 1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-iodophenyl)-4-methyl-N-1-piperidinyl-1H-pyrazole-3-carboxamide

**JTE907:** N-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-1,2-dihydro-7-methoxy-2-oxo-8-(pentyloxy)-3-quinolinecarboxamide

**TF:** Tail Flick

**HP:** Hot Plate

## TABLÖLAR

### Sayfa

<b>Tablo 2.1.</b> Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları .....	11
<b>Tablo 2.2.</b> Periferel duyarlılıkta oluşun doğel algojenik maddeler .....	12
<b>Tablo 2.3.</b> Ağrı deneylerinin karakteristikleri .....	19
<b>Tablo 3.1.</b> Çalışmada oluşturulan gruplar.....	24
<b>Tablo 3.2.</b> Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve özellikleri.....	25

## ŞEKİLLER

### Sayfa

<b>Şekil 2.1:</b> Nosisepsiyon aşamaları.....	5
<b>Şekil 2.2:</b> Rexed'in tanımladığı laminer yapılar.....	8
<b>Şekil 2.3:</b> Spinal sinir ve lifleri .....	10
<b>Şekil 2.4:</b> Ağrı yolları ile ilgili bölgeler .....	13
<b>Şekil 2.5:</b> Ağrı teorilerinde uyarı ve primer afferent sinyal arasındaki ilişkilerin şematik gösterimi.....	18
<b>Şekil 4.1:</b> AEA'nın tek başına, CB1 antagonisti AM251+CB2 antagonisti JTE907 ve morfinle (5 mg/kg) birlikte verildiğinde tail flick ve hot plate testlerinde gösterdiği etki.....	30
<b>Şekil 4.2:</b> ACEA'nın (5 mg/kg) tek başına, CB1 antagonisti AM251 ve morfinle (5 mg/kg) birlikte verildiğinde tail flick ve hot plate testlerinde gösterdiği etki.....	32
<b>Şekil 4.3:</b> JWH-015'in (5 mg/kg) tek başına, CB2 antagonisti JTE907 ve morfinle (5 mg/kg) birlikte verildiğinde tail flick ve hot plate testlerinde gösterdiği etki.....	34
<b>Şekil 4.4:</b> AEA, ACEA, JWH-015 ve JWH-133'in etkilerinin kontrol grubu ve birbirleriyle karşılaştırılması .....	36
<b>Şekil 4.5:</b> AEA, ACEA, JWH-015 ve JWH-133'in etkilerinin morfin grubu ve birbirleriyle karşılaştırılması.....	38
<b>Şekil 4.6:</b> Morfine karşı tolerans geliştirilen gruptaki morfinin (5 mg/kg) etkisinin kontrol ve tolerans gelişmemiş grupta yalnız morfin uygulanan grupla karşılaştırılması.....	40
<b>Şekil 4.7:</b> Morfine karşı tolerans gelişimine AEA, ACEA, JWH-015 ve JWH-133'in etkilerinin tail flick ve hot plate testleriyle karşılaştırılması.....	42
<b>Şekil 4.8:</b> Morfine karşı tolerans gelişimine AM251 ve JTE907'in etkilerinin tail flick ve hot plate testleriyle karşılaştırılması .....	44

## RESİMLER

### Sayfa

<b>Resim 3.1.</b> Tail flick testinin uygulanışı.....	26
<b>Resim 3.2.</b> Hot plate testinin uygulanışı.....	27

## BÖLÜM I

### GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslar Arası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (International Association for the Study of Pain (I.A.S.P.) tarafından yapılan en geçerli tanımlamaya göre ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, duyuşal, afektif, hoş olmayan emosyonel bir duyum ve davranış şeklidir.

Morfin ağrı tedavisinde en sık kullanılan doğal bir opioid olup opioidlerin karşılaştırılmasında prototip olarak kullanılır. Morfin genel anesteziğe göre analjezik etki oluşturmada üstündür çünkü hem spinal hem de supraspinal düzeyde analjezi oluşturur. Opioidlerin çok çeşitli etkileri bulunmasına karşın primer kullanım alanı, cerrahi uygulama veya kanser gibi bir hastalık sonucu gelişen, anksiyetenin de eşlik ettiği ağrının tedavisidir. Morfinin analjezik etkisine çeşitli maddelerin etkilerinin araştırılması oldukça popüler bir konudur ve bir opioid prototipi olan morfin birçok madde ile kombine edilerek aralarındaki etkileşim araştırılmıştır. Opioid bir ilaç olan morfinin tekrarlayan sık kullanımları sonunda etkilerinde azalma görülür ve buna tolerans denir. Aynı etkiyi elde etmek için daha yüksek dozlar kullanılmalıdır.

Kanabinoidler çok eski dönemlerden beri bilinen moleküllerdir. Birçok doku ve sistem üzerinde etkileri olan kanabinoidler; sedatif, hipnotik, antikonvülzan, antiemetik, iştah açıcı ve analjezik etkilere sahip oldukça lipofilik bileşiklerdir. CB1 ve CB2 olmak üzere bilinen iki tip reseptörleri vardır. Bu reseptörler insan vücudunda yaygın olarak bulunmaktadır. CB1 reseptörleri santral sinir sisteminde daha fazla bulunurken, CB2 reseptörleri daha ziyade periferde bulunmaktadır. Kanabinoid reseptörleri ile opioid reseptörleri yapı olarak birbirlerine benzemektedir. Beyinde bağımlılık ile ilgili merkezlerde ve medulla spinaliste dorsal kök gangliyonunda opioid reseptörleri ile kanabinoid reseptörlerinin birlikte lokalize oldukları da gösterilmiştir. Opioid ve kanabinoid reseptörlerinin aktivasyonu hipotermi, sedasyon, hipotansiyon, intestinal motilitenin inhibisyonu ve motor depresyon gibi birçok benzer etkinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ayrıca reseptör sonrası olaylar bakımından da kanabinoid ve opioid reseptörleri büyük

benzerlikler göstermektedir. İki reseptör de presinaptik olarak yerleşmiştir ve Gi ikinci habercisi ile kenetlidir. Morfinin analjezik etkisi üzerinde kanabinoid agonistleri ve antagonistleri ile çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen elde edilen sonuçlar oldukça çelişkilidir. Kanabinoidlerin morfin toleransı üzerindeki etkilerinin mekanizmaları hakkında da çok az şey bilinmektedir.

Bu çalışmada ağrı mekanizmasında, morfinin analjezik etkisinde ve morfine karşı gelişen toleransta kanabinoid agonistleri ve antagonistlerinin rolünü tail flick ve hot plate testlerini kullanarak araştırmayı amaçladık.

## **BÖLÜM II**

### **GENEL BİLGİLER**

#### **2.1. Ağrının Tanımı ve Algılanması**

##### **2.1.1. Ağrının tanımı**

Ağrı, Latince’de poena (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden köken alan ve tanımlanması oldukça güç olan bir kavramdır. Çok faktörlü karmaşık bir olgu olan ağrı yıllar boyunca bilim insanları tarafından değişik şekillerde tanımlandıktan sonra günümüzde, Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği (International Association for the Study of Pain, IASP) tarafından yapılmış olan tanım en fazla kabul gören ağrı tanımı olmuştur. IASP’ ye göre ağrı, “gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili, duyuşsal ve emosyonel hoş olmayan oldukça sübjektif bir deneyimdir”. Bu tanıma göre ağrı gerçek bir duyu değil, algıdır ve duyuşsal (sensoryal), duygusal (etkilenen, emosyonel) ve bilişsel bileşenlerden oluşmaktadır. Bu bileşenler ağrının şiddet, süre ve yerleşim olarak algılanmasını (duyuşsal), motivasyonsal değişiklikler ve nahoşluk hissi duyulmasını (duygusal), ağrıya bağlı korku, anksiyete ve farkındalık yaratılmasını (bilişsel) sağlar (4).

Ağrı kişiden kişiye değişebildiği gibi aynı kişide değişik zamanlarda değişik şekillerde algılanabilmektedir. Ağrı nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel etkenlere bağlıdır (1, 2). Nosisepsiyon terimi noci (Lat. zarar, yara)’den gelme olup, travmatik veya ağırlı uyaranlara (noxious stimuli) nöral yanıtı belirlemektedir. Tüm nosisepsiyonlar ağrıyı oluşturur, fakat tüm ağrılar nosisepsiyon sonucu değildir. Noksiyus stimulus olmasa da bazı hastalar ağrıdan yakınmaktadır (2). Buna göre klinik ağrıyı iki kategoriden birine koymak olasıdır:

a. Akut ağrı, primer olarak nosisepsiyona bağlıdır.

b. Kronik ağrı, nosisepsiyona bağlı olabilir;

ancak psikolojik ve davranışsal faktörler önemli rol oynamaktadır.

Normal fizyolojik koşullarda ağrı ve nosisepsiyon hoş olmayan bir algılama olarak kabul edilse de, amacı organizmayı zararlı bir saldırıdan korumaktır ve bununla ilişkili savunma mekanizmalarını ortaya çıkarmaktır. Ancak nörolojik olan veya olmayan birçok hastalık ve durumlarda ağrı, bir fizyolojik savunma mekanizması



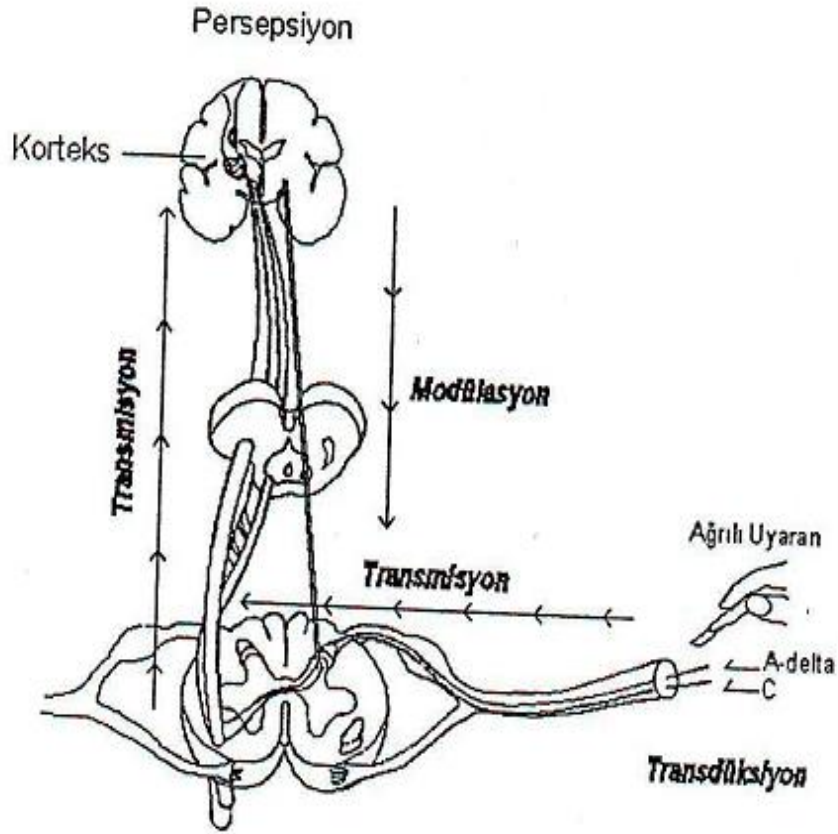
olmaktan çıkarak, kişinin belli başlı tek yakınma nedeni haline gelebilir. Hatta nosisepsiyon böylesi durumlarda organizma aleyhine çalışabilir. Bu gibi durumlardaki ağrı patolojik ağrı olarak tarif edilmektedir (3).

### 2.1.2. Ağrı Mekanizmaları ve İletimi

Nosiseptif süreçlerin başlangıç noktası primer aferent nosiseptörlerdir (5). Bunlar mekanik, termal ve kimyasal uyarılara yanıt veren sinir uçlarıdır. Nosiseptörün yanıt özelliklerine bağlı olarak spinal korda doğru bir yayılım meydana gelir. Ağrı bilgisinin yayılımı ile ilgili reseptörler iki sınıfta ele alınabilir: A-delta mekanotermal ve C polimodal nosiseptörler. Birçok ağrı tipi primer aferent nöronların, özellikle C polimodal nosiseptörlerin uyarılması ile başlar. Ancak nosiseptör aktivasyonu sürecinde başka etkenler de işin içine girer. Örneğin, cildin çizilmesi bu bölgede inflamatuvar süreçleri de başlatır ve buna bağlı çeşitli maddeler salgılanır. Normal koşullarda mekanik, termal ve kimyasal uyarılar yüksek eşik değerlerdeki nosiseptörleri harekete geçirirler. Klinikte ise ağırlı uyarı, uzamış travma ve doku harabiyetine bağlıdır. Doku harabiyeti inflamasyona ve dolayısıyla nosiseptörlerin daha fazla uyarılmasına yol açar. Ağırlı uyarı dört aşamada üst merkezlere doğru bir yol izler. Bu aşamalar transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon'dur (6).

**Transdüksiyon:** Uyarının, duyuşal sinir uçlarında elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir. Örneğin mekanik, kimyasal ve termal bir uyarı kendileri ile ilgili reseptörleri uyardığı gibi nosiseptörleri de etkiler. Bu uyarıların elektrik enerjisine dönüştürülmesine transdüksiyon adı verilir (9, 10). Ağrı nosiseptör adı verilen, periferik terminalleri ağırlı uyarıya duyarlı afferent sinir uçları tarafından algılanır (6). Bu sinir uçları ince miyelinsiz C lifleri ve miyelinli A delta liflerinin distal uzantılarıdır. A delta liflerinin uçları olan nosiseptörler termal ve mekanik nosiseptörler; C liflerinin uçları olan nosiseptörler ise mekanik, termal, kimyasal, sıcak ve soğuk gibi birçok uyarı ile aktive olduklarından polimodal nosiseptörler adını alırlar (8). Transdüksiyon nosiseptörlerin bir uyarı ile ortamdaki fiziksel ve kimyasal değişikliklerin etkisi ile daha duyarlı hale gelmesini ifade eder. Nosiseptörler normal bir ısıya karşı duyarsızken ısının artışı ile daha duyarlı hale gelir (6). Nosiseptör aktivasyonu sürecinde çeşitli etkenler devreye girer. Örneğin,

bir cilt hasarını takiben tahrip olan bölgelerde makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinden çeşitli intraselüler maddeler salınır. Bunların bazıları potasyum, serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandinler ve lökotrienlerdir. Salınan bu maddeler ve nosiseptör uçlarından salınan P maddesi, nörokinin A, CGRP gibi nöropeptitlerin etkisiyle nosiseptörlerin uyarılma eşikleri düşer. Periferik sensitizasyon denilen bu olay sonunda düşük şiddetteki mekanik uyarılar normalde ağrı oluşturmazken, bu durumda ağrı olarak algılanmaya başlarlar (11).



Şekil 2.1. Nosisepsiyon aşamaları (15)

**Transmisyon:** Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin üst merkezlere doğru iletilmesidir.

Transmisyonda nöral yollar 3 bileşenden oluşur:

- Spinal korda ulaşan primer duyuşal afferent nöronları,
- Spinal korddan beyin sapı ve talamusa uzanan “çıkan kontrol sistemi” nöronları,
- Talamokortikal projeksiyon (10).

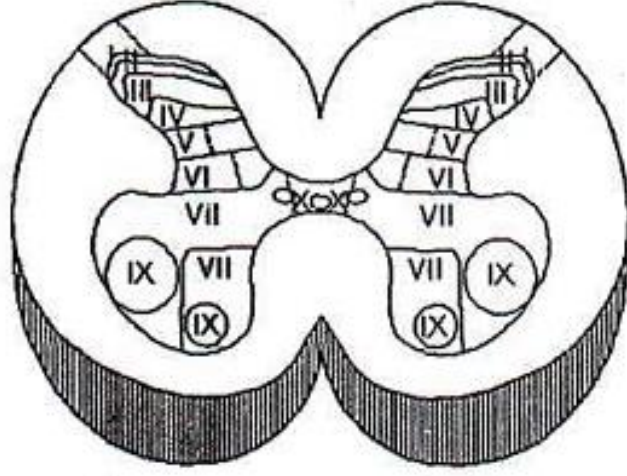
Nosiseptörlerin uyarılmasıyla başlayan ağrı üst merkezlere A delta ve C lifleriyle taşınır (11). A delta lifleri, miyelinli lifler olup impulsları hızlı iletirler. C tipi lifler ise çok ince, miyelinsiz liflerdir ve impulsları çok düşük hızda iletirler. Ağrıyı ileten bu lifler arka kök gangliyonunda sinaps yaptıktan sonra arka kökler ile medulla spinalise (MS) girerler. MS’de arka boynuzun hemen gerisinde yer alan Lissauer traktusunda, birkaç segment yukarı veya aşağı inerler (12). Diğer sinir lifleri de çeşitli biçimlerde ağrı iletimine katılır. Temel olarak dokunma duyusuna duyarlı A beta lifleri de zaman zaman ağrı iletiminde rol alır (12).

**Modülasyon:** Başlıca medulla spinalis seviyesinde gerçekleşmektedir. Ağrılı uyarı spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonunda uyarı daha üst merkezlere iletilmektedir (13). MS dorsal boynuzunda ağrı iletimi ve modülasyonunda yer alan çeşitli nöronlar ve laminalar vardır. Afferent lifler dorsal kökte birinci sıra nöronlar ile sinaps yaparlar. Birinci sıra nöronların aksonları dorsal boynuzda girdikten sonra dorsal boynuzdaki sekonder nöronlar (ikinci sıra nöronlar) ile sinaps yapar (14). Dorsal boynuzda bulunan nöronlar başlıca üç grupta incelenebilir: a) projeksiyon nöronları, b) inhibitör ara nöronlar, c) lokal eksitator ara nöronlar (3). Dorsal boynuz, hücre tipleri, afferent-efferent bağlantıları ve biyokimyasal özelliklerine göre on adet laminaya ayrılır. Rexed laminaları da denen bu laminalarda spesifik reseptör-sinir lifi üniteleri tanımlanmıştır (14, 15). Lamina I, II, III ve V ağrının algılanmasında daha belirgin rol almaktadır (12, 15). Geçmişte MS’nin ağrının Santral Sinir Sistemi’ne (SSS) iletilmesinde yalnızca bir ara durak olarak görev yaptığına inanılmaktaydı. Ancak 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen Kapı Kontrol Teorisi ile ağrılı uyarının MS’de önemli bir engelle karşılaştığı ve modülasyona uğradığı anlaşılmıştır (11). Kapı Kontrol

Teorisi'ne göre periferden gelen uyarılar; dorsal kordon, arka boynuz santral transmisyon hücreleri (T hücreleri) ve substantia gelatinoza (lamina I ve II) olmak üzere üç değişik sisteme iletilir. Substantia gelatinozadaki kapı hücreleri, kalın ve ince çaplı sinir lifleri tarafından taşınan uyarıları presinaptik uçta inhibe ederler. C lifleri substantia gelatinozanın bu inhibisyon etkisini inhibe ederek kapının açık kalmasını, uyarıların T hücrelerine iletilmesini, dolayısıyla ağrının SSS'de değişik yapılara projekte olmasını sağlarlar. Kalın çaplı lifler ise substantia gelatinozanın ağrı üzerindeki inhibe edici etkisini stimüle ederler, kapıyı kapalı tutarak ağrıların T hücrelerine iletilmesini önlerler. İnce çaplı C lifleri kalın çaplı liflerin bu fonksiyonunu inhibe eder. Beyin sapında yer alan diğer analjezi sistemi ve kognitif fonksiyonlar da substantia gelatinozanın etkisini potansiyalize eder (11, 12).

**Persepsiyon:** Omurilikten geçen uyarının çeşitli çıkan yollar aracılığı ile üst merkezlere doğru iletilip ağrının algılanmasıdır (11). Ağrılı impulslar sinir sisteminin üst merkezlerine nosiseptif çıkıcı sistemler ile iletilir. Bunların başlıcaları spinotalamik yol, spinoretiküler yol ve spinomezensefalik yoldur (3). Spinomezensefalik yol antinosiseptif mekanizmalar içinde yer alır (3). MS'de yer alan dorsal funikulus, spinohipotalamik, spinotelensefalik ve spinoservikal traktuslar da ağrılı impulsları iletme özelliğine sahiptir. Ancak birinci derecede önem taşımazlar (3, 14). Ağrı olayı ile serebral korteks ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Beyinde birinci ve ikinci duyusal alanlar, frontal lob, özellikle 9. ve 12. alanları ve posteriyor pariyetal bölgeler ile bu bölgeler arasındaki assosiyasyon lifleri ağrıyla ilişkilidir. Özellikle birinci duyusal alan (postsentral girus) ağrının hızlı algılandığı merkezdir. Bu bölgenin lezyonlarında diğer duyusal bozukluklar ile birlikte hipoaljezi durumu ortaya çıkar (3).

**Ekspresyon:** Kortekste değerlendirilen bilginin hasar bölgesine projekte edilmesi ve kişi tarafından dile getirilmesi olayıdır. Bunun sonucunda bir ağrı davranışı sergilenmektedir (16). Bu aşamalar ağrı mekanizmasında yer alan anatomik, biyokimyasal ve fizyolojik yapıların karmaşık fonksiyonları sonucunda gerçekleşir.



**Şekil 2.2.** Rexed'in tanımladığı laminer yapılar (10)

### **2.1.3. Ağrı İletimi ile İlgili Nöronlar**

A-delta ve C lifleri omuriliğe girince hemen ikiye ayrılırlar. Birkaç segment yukarı yada aşağıya devam ederek Lissauer traktusunun bir kesimini oluştururlar. Bunların akson kollateralleri de dorsal boynuz içine girer. Nositif sinir uçlarının bu santral terminalleri dorsal boynuz gri cevherinin marjinal zonu (lamina-I) ile substantia gelatinosa (lamina-II)'da yer alan nöronlarla sinaps yaparlar. Bazı A-delta liflerinin uzantıları daha derinde bulunan lamina-V hücrelerine ulaşır (17).

Ağrılı uyarıyı taşıyan periferik liflerin hücre cismi, yani ağrı yolunun 1. Nöronu arka kök ganglionlarında yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantia gelatinosa'da (SG) arka boynuz hücreleri ile sinaps yapar (2. nöron). Yani ağrı iletiminde ikinci durak spinal korddur. Substantia gelatinosa'da enkefalinergic ara nöronlar bulunmaktadır. Ağrı yolunun 3. nöronu talamustadır (18).

Arka boynuzdaki nöronlar 3 çeşittir.

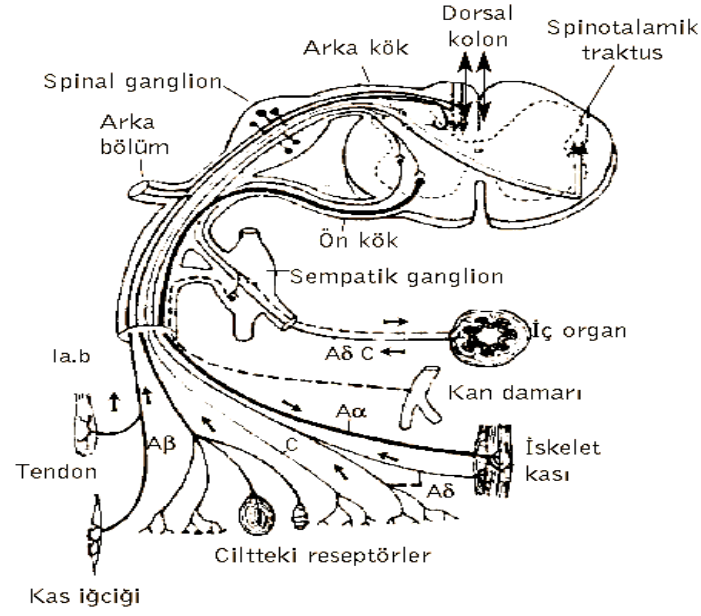
**a. Projeksiyon nöronları (santral geçiş hücreleri);** oluşan sinyal ve impulsları anterolateral aferent sistemden üst merkezlere iletirler. Projeksiyon nöronlarını başlıca iki grupta incelemek olasıdır. Lamina I'de yoğun olarak bulunan ve sadece A-delta ve C lifleri ile uyarılan projeksiyon nöronları “nosiseptif spesifik=NS” dır. Lamina I ve V'de bulunan ikinci grup projeksiyon nöronları, hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden lif uyarımı alan “**wide dynamic range=WDR**” nöronlarıdır (19).

**b. Eksitatör nöronlar;** ağırlı uyarınları projeksiyon nöronlarına ileterek eksite olmalarını sağlarlar (19).

**c. İnhibitör nöronlar;** geniş çaplı liflerle uyarıldıklarında projeksiyon nöronlarında inhibisyona neden olurlar. Genellikle C ve A delta liflerinden gelen sinyallerle aktive olan bu ara nöronlar, ağırlı sinyalleri projeksiyon nöronuna geçirirler. Ağırlı uyarınları üst merkezlere geçirmede, dorsal boynuzda başlıca iki tıp nörotransmitter rol almaktadır. Bunlar glutamat ve nöropeptidlerdir (18, 19).

**Glutamat;** A-delta terminal uçlarından ve motor nöronlara sinaps yapan aferentlerden salgılanan eksitatör bir aminoasittir (19, 20). Dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kısa süreli veya çok uzun süreli depolarizasyon yaratabilir. Çok kısa etkisini, “ligand-gated” Na/K iyonlarını açması ile uzun süreli depolarizasyon etkisini N-Metil, D-Aspartat (NMDA) kullanarak gerçekleştirir.

**Nöropeptidler;** Özellikle C lifleri eksitasyonu ile oluşurlar ve projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona yol açarlar. Bu nöropeptidler arasında; P maddesi, nörokinin-A, kolesistokinin ve kalsitonin geni ile ilgili peptid (CGRP) sayılabilir. C lifleri uçlarından birden fazla nöropeptid salgılanabilir (20, 21).



**Şekil 2.3.** Spinal sinir ve lifleri (6).

## 2.2. Nosisepsiyon

Ağrı, kapsülsüz sinir sonlarının aktivasyonu sonucu doku yaralanmasıyla oluşur. Bedenin bir bölgesindeki doku yaralanmasında uyarının özelleşmiş sinir uçları ile (nosiseptör) alınıp, santral sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarda integre edilmesi, bu zararlı tehdidin (noksioz uyarı) algılanması, buna karşı fizyolojik, biyosimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Nosisepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütünüdür (17, 22, 23). Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır (4). Latince “noci” zarar veya zedelenme anlamındadır. Travmatik veya zararlı stimülasyona nöral cevaptır. Tüm nosiseptif uyarılar ağrı oluşturur, fakat tüm ağrılar nosisepsiyondan kaynaklanmaz (7). Aslında nosiseptörler periferik terminalleri ağırlı uyarılara hassas primer aferent ve tüm deri, deri altı dokularında bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır (22). Miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta ( $\delta$ ) liflerinin distal uzantılarından oluşmuşlardır ve 100–400  $\mu\text{m}$  uzunluğundaki aksonal

sonlanmalar, küçük kan damarları ve mast hücreleri kenarında sonlanırlar (24). A-delta liflerinin uçları genellikle uyarıldıkları tipe göre termal veya mekanik nosiseptörler adını alır ve 30 m/sn hızda ileti oluştururlar. Dolayısıyla bu nosiseptörlerin aktivasyonu keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı oluşturur. C liflerinin uçları, “polimodal nosiseptör” adını alır ve şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarımlarla aktive olurlar. C lifleri, inflamasyonda olduğu gibi gecikmiş, yanıcı ve inatçı karakterdeki ağrıdan sorumludurlar. İmpulsları 0.5-2 m/sn gibi çok yavaş olarak ilerletirler. Dolayısıyla daha donuk, daha yaygın ağrı ve hiperestezi oluştururlar (4, 6).

Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları Tablo 2.1.'de özetlenmektedir.

**Tablo 2.1.** Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları

Grup	Çap ( $\mu$ )	Miyelin	Fonksiyon
A	20-12	+	Motor (eferent), duyuşal
A	12-16	+	Motor, aferent (proprioseptif, dokunma)
A	8-2	+	Sensoryal (ağrı, ısı, dokunma)
A	5-2	+	Otonom (eferent pregangliyoner)
B	3	+	Sensoryal (ağrı, ısı, dokunma)
C	1.2	-	Otonom (postgangliyoner sempatik)

Normal fizyolojik koşullarda ağrı ve nosisepsiyon, hoş olmayan bir algılama olarak görülse de amacı organizmayı zararlı bir saldırıdan korumak ve ilgili savunma mekanizmalarını ortaya çıkarmaktır (18).

### 2.2.1. Nosiseptif Prosesin Periferik Komponentleri

Periferik çıplak sinir uçlarının uyarılması, nörotransmitter salınımına yol açar (25, 26). P maddesi (SP) ve diğer taşıyıcıların (Tablo 2.2.) lokal salınımı, vazodilatasyon ve plazma ekstravazasyonuna yeter miktarda iseler ödem oluşur. Vazodilatasyonu takiben histamin ve bradikinin, kan hücrelerinden lokal olarak salınır ve ikisi de nosiseptörleri sonraki uyarılar için sensitize edebilir (hiperaljezi). Doku yaralanması ve SP, mast hücrelerini aktive eder (27).



**Tablo 2.2.** Periferel duyarlılıkta oluşan doğal algojenik maddeler (28).

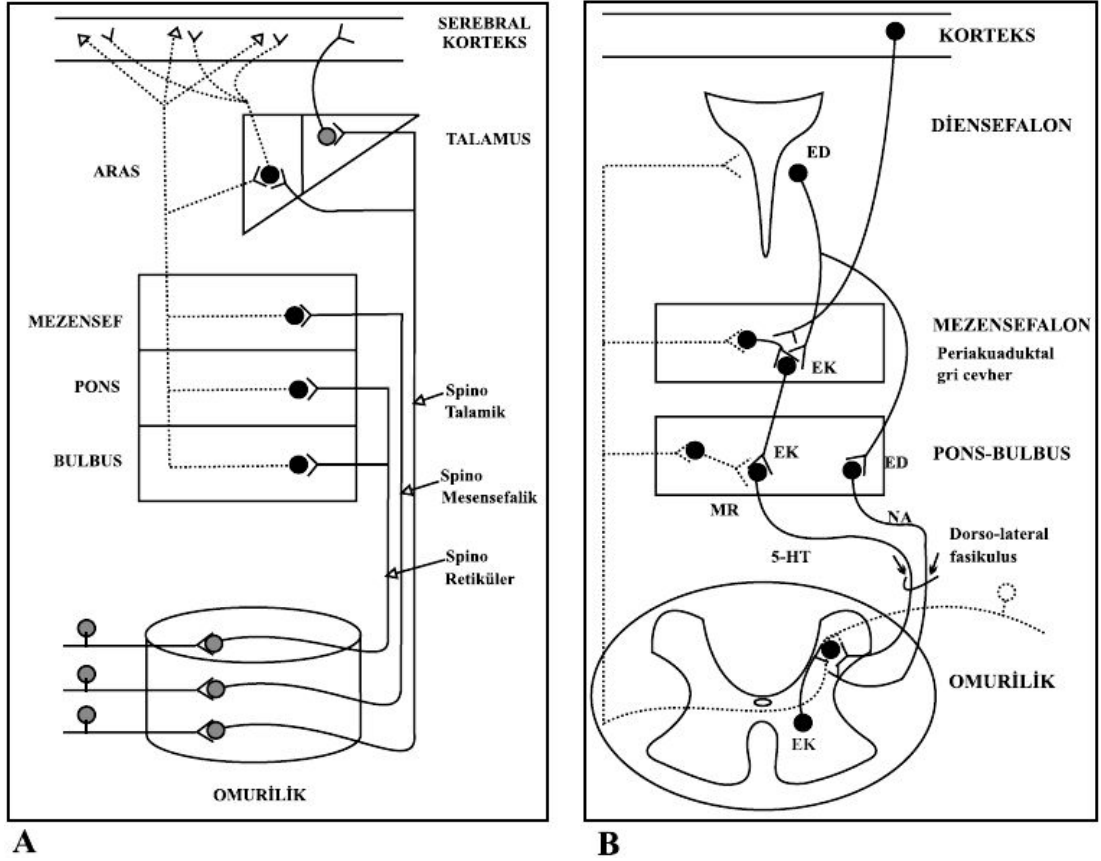
<b>Madde</b>	<b>Kaynak</b>	<b>Sinir sonundaki etkileri</b>
Substans P	Sinir terminalleri	Sensitizasyon
Bradikinin	Plazma kininojen	Aktivasyon
Histamin	Trombositler, Mast hücresi	Aktivasyon
Protonlar	İskemi	Aktivasyon
(Düşük pH) Prostaglandinler	Zedelenmiş hücreler, Araşidonik asit	Sensitizasyon
Lökotrienler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

### 2.2.2. Nosisseptif Çıkıcı Sistemler

Spinotalamik ve spinoretiküler yol uzun yıllardır çok iyi bilinmektedir. Diğer yollar yeni tanımlanmıştır veya uzun yıllar önce tanımlanmalarına rağmen, yeni kabullenilmiştir (Şekil 2.2). Bu yolları şöyle tanımlayabiliriz (1, 7, 18, 19).

## Spino-Talamik Yol

Nosiseptif uyarı geldiğinde lamina I, V ve VII. nöronlarından köken alır, orta hattı geçer, anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve spinal kordun karşı tarafında, talamusun VPL (ventral posterolateral) çekirdeğinde (3. nöronda) sonlanır. Bu nükleus vücudun özel bölgeleri için bölümlere ayrılmıştır. Her bölge kendi primer duyusal korteksinin bölümüne projekte olur. Talamusdan çıkan uzantılar da kortekse giderek postsentral gyrusda sonlanır. Bu yol ağrının yer, şiddet ve zaman gibi özellikleri ile birlikte algılanmasını sağlar (arousal). Bu tanımlayıcı yolak, ağrının yeri hakkındaki bilgiyi bilinç düzeyine ulaştırır (29).



**Şekil 2.4.** Ağrı yolları ile ilgili bölgeler (29) A: Çıkan ağrı yolları, B: İnen ağrı yolları. ARAS: Assendan retiküler aktive edici sistem, ED: Endorfin, EK: Enkefalin, NA: Noradrenalin, 5-HT: 5- Hidroksitriptamin.

### **Spino-Retiküler Yol**

Anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve çapraz yapmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Bulbus ve ponstaki retiküler çekirdek gruplarına uzanır veya kollateraller verir. Spinal kordun iki tarafındaki sağ ve sol talamus intralaminar çekirdeklerine çıkar. Daha sonra nöronal bilgi singulat gyrusun ön parçası (emosyon), amigdala (hafıza ve emosyon), hipotalamus (emosyon ve emosyona vasküler yanıt) gibi birçok beyin bölgesine ulaşır. Acı yolağı olarak isimlendirilir. Korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel bir alarm hali yaratmakla görevlidir (29)

### **Spino-Mezensefalik Yol**

Dorsal boynuz lamina I ve V'teki nosiseptif projeksiyon nöronları anterolateral sistem içinde yer alır ve spino-retiküler yola çok yakın olarak mezensefalik periaquaduktal gri cevhere dek yükselir. Bu beyin kökündeki parabrakial nükleus'a giden yolakla aynı veya ilgili olabilir. Ön beyindeki parabrakial çekirdek, amigdala, hipotalamus ve diğer limbik sistem yapılarına projekte olur. Bu yolun periaquadukta'ya bağlantı yapması nosisepsiyonda çok önemlidir. Çünkü burada analjezik etki sağlayan enkefalinerjik nöronlar vardır. Periaquaduktal gri cevher antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biridir (29).

### **Dorsal Kolon Yolu**

Damarsal (visseral) nosisepsiyonu ve aynı zamanda somatik dokunma ve pozisyon duyusunu talamusa taşıdığı sanılmaktadır (31).

### **Spino-Hipotalamik Yol**

Retiküler formasyonda sinaps yapmayan, yeni tanımlanmış bir yoldur. Deri, dudak, genital organlar, gastrointestinal traktus, intrakranial kan damarı, dil ve korneadan emosyonel önem taşıyan bilgiyi direkt olarak hipotalamusa taşır (30).

### 2.2.3. Antinosiseptif İnici Sistemler

Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı uyarılara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinerjik ve monoaminerjik bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir (29). Bunlar 3 gruba ayrılırlar:

1. Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde yer alan enkefalinerjik nöronlar'dır. Bunlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantı içindedirler. Muhtemelen hipotalamus kökenli nöronlar endorfin taşımaktadır. Mezonsefalon'da, Sylvius kanalının çevresine yerleşmiş nöronların oluşturduğu periaquaduktal gri cevherden başlayan yol, bulbustaki retiküler formasyona giderek nükleus rafe magnus ve nükleus retikülaris gigantocellulardaki serotoninerjik nöronlarla sinaps yaparlar. Böylece diensefalik endorfin ve mezonsefalik enkefalin nöronları bulbustaki serotonin nöronlarını uyarırlar. Buradan kalkan uyarılar da m. spinalis arka boynuzu ve trigeminal sinirin sensoriyal çekirdeğine giderek presinaptik ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon oluşturur (7, 18, 25). Supraspinal inhibisyondan sorumludurlar (7).

2. Retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlayıp, medulla spinalis arka boynuzunda sonlanan noradrenerjik nitelikteki lifler. Bunların temel nörotransmitteri noradrenalindir. Bu yolların başlangıcındaki opioid reseptörlerin aktivasyonu ile supraspinal analjezi elde edilir (7, 18).

3. Antinosiseptif spinal segmental mekanizmada özellikle spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar rol oynar. Dinorfin taşıyan nöronlar bu bölgede yoğundur. Tüm bu monoaminerjik ve enkefalinerjik antinosiseptif etkiler; hücresel düzeyde, lamina I ve II'de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde K<sup>+</sup> iyonu membran iletkenliğini arttırarak ve hiperpolarizasyon oluşturarak ortaya çıkar. Ayrıca genel bir inhibitör madde olarak gama amino butirik asit (GABA)'in de antinosiseptif mekanizmalara katıldığı düşünülmektedir. Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon, en çok monoaminerjik transmitterler, GABA ve kısmen de enkefalin ile olmaktadır. Daha uzun süreli inhibisyon endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile oluşmaktadır. Glisin ve GABA'nın medulla spinalisdeki segmental ağrı inhibisyonunda önemli rolleri vardır. Bunlar dışında somatostatin ve bombesin gibi nöropeptidler de inhibitör etki yapar (18).

### 2.3. Ağrı teorileri

Ağrı gelişim mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamasına rağmen birçok teori ileri sürülmüştür. Bu teorilerden başlıcaları şunlardır (32):

**1. Özgüllük teorisi:** Bu teoriye göre, özelleşmiş duyu organları (nosiseptörler) daha güçlü zararlı uyarılarla artan eşik değerlere sahiptirler. Bu özel periferel afferent nöronların, belirli spinal ve beyin kökü projeksiyon nöronlarıyla seçici bağlantıları vardır ve ağrı spesifik lifler ile iletilir. Bu uyarılar merkezi sinir sisteminde spesifik bir alanda sonlanırlar (Şekil 2.5a). Bu teörinin doğru olmadığı kanıtlanmıştır.

**2. Yoğunluk teorisi:** Bu teori periferel duyu organlarının düşük veya yüksek eşik değerli tiplere ayrılmadığını varsaymaktadır. Aynı zamanda, afferent liflerin zararsız uyarıları (örneğin, cilt basısı) belirli bir aktivite düzeyi meydana getirerek ilettiğini ancak zararlı uyarıların ise daha büyük bir akımla iletildiğini söyler. Yoğun primer afferent lifler, projeksiyon nöronlarını geniş dinamik aralıkla (GDA) aktive ederler. Geniş dinamik aralık projeksiyonlarının zayıf aktivasyonları zararsız uyarıları işaret ederken, güçlü aktivasyon ağırlı (zararlı) uyarıları gösterir (Şekil 2.5b).

**3. Pattern teorisi:** İmpuls spinal korda girdikten sonra ağrı duyusunun başlaması için uyarının birikmesi gerekir. Nöronun bir kollaterali kendisinin yeniden uyarılması için uyarılır. Bu pozitif feedback mekanizma nöronu sürekli deşarj halinde tutar (Şekil 2.5c).

**4. Kapı kontrol teorisi:** İlk olarak 1965'te Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen ve günümüzde işlevine mantıklı şekilde açıklık getirilen "Kapı-Kontrol Teorisi" otoritelerce en çok kabul gören teori olarak günümüzde de kabul görmektedir. Bu teoriye göre, ağırlı uyarılar algılanmadan önce kapı kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadırlar. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir. Bu laminaların kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2., 3. ve 5. laminalardır. İkinci ve 3. laminalardaki küçük hücreler, substantia gelatinosa (SG) 'yı oluşturmakta ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanmaktadır. Bu hücreler 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle

etmektedirler. Bunu da 5. laminada bulunan ve sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan transmission (T) hücrelerini frenleyerek yapmaktadır. Buna göre SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi artırmakta inhibe edilmesi ise azaltmaktadır (32).

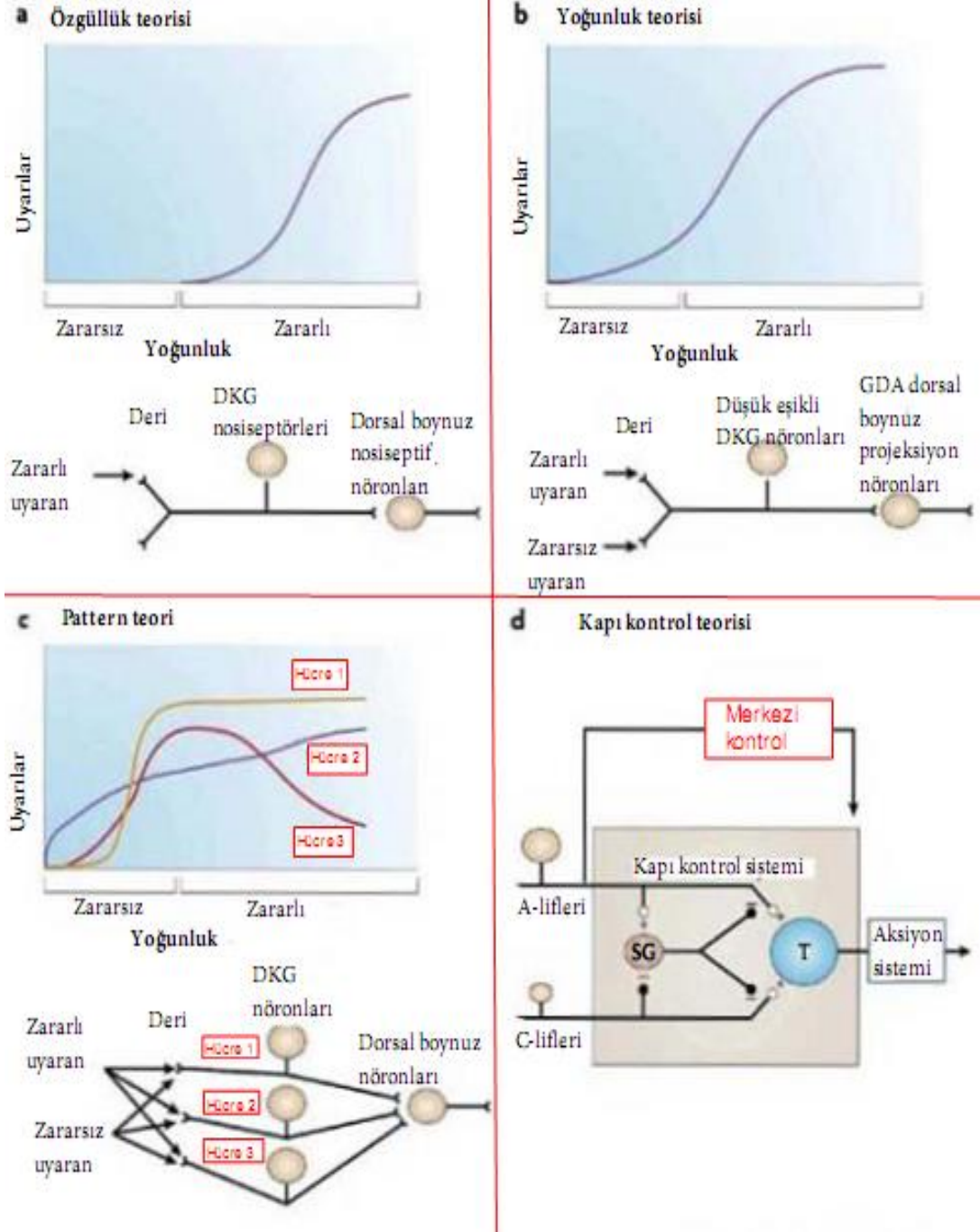
Bu bilgilere dayanarak Kapı Kontrol Teorisi şu aşamalarda toplanabilir:

a. Afferent sinirlerle taşınan uyarıların 5. laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmekte ve SG hücreleri T hücrelerini frenleyici etki yapmaktadır.

b. Kapı; kalın ve ince liflerin rölatif aktivitesince kontrol edilmektedir. Kalın lifler (A beta) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe etmekte (kapıyı kapatmakta), ince lifler (A delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmaktadır (kapıyı açmakta).

c. T hücreleri ağrı hakkında bilginin iletilmesinde en önemli görevi yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler hem SG hem de T hücrelerini uyarır. Bu şekilde uyarılan SG hücreleri T hücrelerini inhibe eder, dolayısıyla T hücrelerinin doğrudan uyarılması kısa sürer. Aksine ağırlı uyarıyı taşıyan ince lifler SG hücrelerini inhibe ederken, T hücrelerini uyarır. Bu uyarılar daha şiddetli olup, uzun sürer. Ağrının periferik sinir stimülasyonu ve akupunktur ile kontrol yöntemi bu teorinin direkt sonucu olup amaç, ağrının yukarı iletilmesini önleyici kalın lifler boyunca uyarıları arttırmaktır.

d. Kalın liflerce iletilen uyarıların bir kısmı da dorsal kolon içinde ilerleyerek, neospinotalamik yolla talamusa ulaşır. Bu yol ağrının niteliği, yeri ve uyarının şiddeti hakkında kesin bilgi oluşturur ve kısa sürede uyum sağlar (Şekil 2.5d).



**Şekil 2.5.** Ağrı teorilerinde uyarı ve primer afferent sinyal arasındaki ilişkilerin şematik gösterimi (33). ( DKG; Dorsal kök gangliyonu, GDA; Geniş dinamik aralıklı, SG; substantia gelatinosa, T; transmission )

#### 2.4. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri

Ağrı ile ilgili yapılan çalışmalarda hedef, ağrının özelliklerini, temelini açıklamak ya da herhangi bir maddenin ağrının algılanması üzerine olası etkisini araştırmaktır. Hedef olarak ne belirlenirse belirlensin, hayvan modellerine ihtiyaç vardır ve seçilen modelin uygunluğu sonuçların daha doğru olmasına katkıda bulunacaktır (41) (Tablo 2.3).

**Tablo 2.3.** Ağrı deneylerinin karakteristikleri

<b>Uyarının etiolojisi</b>	Nosiseptif, kimyasal/inflamatuvar, nöropatik
<b>Uyarının türü</b>	Spontan (kimyasal)
<b>Uyarının yoğunluğu</b>	Uyarılmış (termal, mekanik)
<b>Aktive primer afferentler</b>	A-delta, C
<b>Lokalizasyon</b>	Kutanöz, subkutan, visseral, sinir sistemi
<b>Süre</b>	Akut, subakut, tonik, kronik
<b>Yanıt tipi</b>	Eşik, eşik üstü
<b>Yanıt karakteristiği</b>	Refleks (fleksiyon/ekstansiyon, doğrulma) Organize (vokalizasyon, kaçma)
<b>Etkinin düzeyi</b>	Spinal, supraspinal

Akut ağrı çalışmalarında çeşitli uyarılar kullanılmaktadır. Yeterli uyarı oluşturmak için, şiddeti belirlenebilen, tekrar üretilebilen ve non-invaziv olma özelliklere sahip bir uyarı uygulanmalıdır (42).

Kullanılan uyarılar:

- a. Elektriksel uyarı
- b. Termal uyarı
- c. Mekanik uyarı
- d. Kimyasal uyarı



### 2.4.1. Akut ağrı ölçüm modelleri

**Termal uyarı kullanan testler:** Termal uyarı; ağrı eşiğine kadar deri üzerinde ısıyı arttırmalıdır. Bu etkileşim bazı parametrelere bağlıdır;

**a.** Derinin yansıtma, geçirme ve absorban özellikleri

**b.** Derinin iletme özellikleri

**c.** Derinin başlangıç ısısı

**d.** Derinin belirli bir bölgesine verilen enerji miktarı; bu hem enerji kaynağının gücüne hem de enerjinin veriliş süresine bağlıdır (42).

**1. Tail-Flick testi:** Tail flick testi ilk olarak 1941 yılında D'Amour ve Smith tarafından tanımlanmıştır (43). Testin esası fare veya sıçanın bir lambadan gelen ve şiddeti ayarlanabilir odaklanmış ışığa, kuyruğunu çekmek sureti ile verdiği yanıtın değerlendirilmesidir. Deney hayvanının ışık uyarısını almaya başladığı an ile ışığın ağrılı uyarısını hissettiği ve kuyruğunu çektiği an arasındaki süre deneğin ağrı eşiği olarak kaydedilir. Analjezik etkisi olan ilaçlar kuyruk çekme süresini uzatırlar. Tail flick testlerinde önemli bir nokta da özellikle analjezik etkili ilaçlarla çalışırken uygulanan termal uyarının belli bir süre sonunda mutlaka kesilmesidir. Bu süre kuyrukta önemli bir hasar oluşturmayacak şekilde ayarlanmalıdır ve genellikle 7-15 sn bir testi kesme (cut-off) süresi olarak uygun olabilir.

**2. Tail immersiyon testi:** Bu testte ise hayvanın kuyruğu sabit ısıda tutulan suya batırılır. Kuyruğun ve bazen tüm beden çekilmesi ile sonlanır. Reaksiyon süresi hayvanın ağrı eşiğini belirler (41).

**3. Pençe çekme testi:** Mekanik uyarı yardımıyla ağrı eşiğinin belirlenmesinde kullanılır. İnflamasyon gibi etkenlere bağlı olarak hiperaljezinin geliştiği durumlarda idealdir. Mekanik uyarı hayvanın pençesine uygulanır. Bir pedal aracılığı ile giderek artan oranda basınç uygulanır. Uygulamanın sonlandırılma noktası süre değil hayvanın göstereceği tepki davranışıdır. Temel yanıt vokalizasyondur. Çoğu kez vokalizasyona ayak çekme davranışı da eşlik eder. Bu model ağrı duyarlılığının çok değişmediği akut ağrı deneyleri kadar kronik ağrı, nöropati ve uzun süreli inflamasyonun eşlik ettiği hiperaljezi durumlarında da kullanılır. Yöntem genel olarak sağlıklı ayak ile inflamatuvar maddenin enjekte edildiği ayak arasındaki farkı tespit etmeyi amaçlar. Deneyin farklı zaman dilimlerinde tekrarlanması hayvanın ağrılı uyarana duyarlılığını artırabilir. Rölatif olarak yüksek basıncın uygulanması

gerektiği durumlarda uygulanan ilacın etkinliğini tespit etmek zor olabilir. Yanıtlar oldukça yüksek bireysel farklılıklar gösterebilir.

**4. Hot Plate testi:** İlk olarak Woolfe ve MacDonald tarafından 1944'te tanımlanmış olmasına rağmen en çok 1953'te Eddy ve Leimbach tarafından tanımlanan modifiye formu kullanılmaktadır. Temel olarak 50-56°C'ye ısıtılmış bir yüzeyden oluşur. Hayvanın ısıtılan yüzey üzerinde belli bölge sınırında kalması için hareket kabiliyetini sınırlamayacak büyüklükte cam silindirler kullanılır. Yüzeye deneğin bırakılmasından hayvanın arka ayağını çekmesine kadar geçen süre tespit edilir. Davranış sadece arka ayağın çekilmesi olabileceği gibi ayak çekme ve yalama, tekmeleme, sallama, dans etme veya sıçrama şeklinde olabilir. Yöntemin en büyük dezavantajı reaksiyon süresinin çok fazla bireysel değişkenlik göstermesidir. Bu testte ayak çekme refleksi spinaldir, fakat modülasyonu supraspinaldir. Dolayısıyla testin sadece supraspinal düzeyde ağrı değerlendirilmesi için kullanıldığını kabul etmek doğru olmayacaktır (41).

**5. Soğuk uyarı testi:** Kronik ağrı/nöropatilerde kullanımı yaygındır. Bu test için soğuk platform düzeneği kurulabilir. Soğuk ağrı eğiğinin değerlendirilmesi için buzdolabında  $+5\pm 0.5$  °C'ye kadar soğutulmuş buz kalıpları kullanılır. Bu kalıplar ile hazırlanan soğuk zemin üzerine yerleştirilen hayvanın ısı uyarana vermiş olduğu cevap süresi ölçülerek ağrı eğiğinin tespiti sağlanır. Çalışmaya alınan her sıçanın ağrı eğiği ölçümü yapıldıktan sonra diğer sıçan için yeni bir buz kalıbı kullanılır. Kurulan bu düzeneğin yanları plastik saydam bir bariyerle hayvanların dışarı çıkmaları engellenecek şekilde kapatılır. Kalıplar üzerine sıçanlar bırakılarak test uygulanır. Sıçanların ortama bırakıldıkları andan itibaren, ekstremitelerini hızla çekmeleri veya yalamalarına kadar geçen süre saniye cinsinden kronometre kullanılarak belirlenir. Bu testin uygulanması esnasında da ortamın sessizliğine büyük önem verilir ve hayvan 100 saniye içerisinde cevap vermediği takdirde doku hasarını önlemek amacıyla bu zemin üzerinden alınır ve çalışmaya dahil edilmez (41).

**Mekanik uyarı kullanan testler:** Temelde mekanik uyarın yardımıyla ağrı eşiğinin belirlenmesinde kullanılır. Mekanik ağrı eşiği değerleri Randall-Selitto metodu ile Dinamik Plantar Esteziyometre kullanılarak ölçülür (44). Mekanik ağrı eşiği ölçümü sırasında denekler iki odalı kafeslere yerleştirilir. Stimulus ünitesindeki ayna ile sıçanın uygun arka pençesi gözlenir. Hareketli filamentin ayarlanması sonrası uyarı başlatma düğmesine basılır. Bu uyarı ile sıçanın uygun arka pençesine hareketli filament dokunur ve 50 grama kadar kuvveti 20 saniye içine yayarak hasarlı arka pençeye uygular. Sıçanın arka bacağını geri çekmesi pozitif cevap olarak kabul edilir. Dijital ekrandaki değer gram biriminde mekaniksel ağrı eşiği olarak kaydedilir. Ardı ardına üç ölçüm yapılır ve ortalamaları alınır. Sıçanın hareketi sonucu oluşan değerler şüpheli olarak kabul edilir ve ölçüm tekrarlanır.

**Elektriksel uyarı kullanan testler:**

1. Kuyruğun elektriksel uyarılması
2. Diş pulpasının elektriksel uyarılması
3. Ekstremitenin elektriksel uyarılması

#### **2.4.2. Kronik ağrı ölçüm modelleri**

Bu modeller 3 başlık altında toplanabilir:

1. İntradermal enjeksiyonlar (Formalin testi, pençe yalama testi)
2. İrritan ajanların intraperitoneal enjeksiyonu (Asetik asit ile kıvrınma, writhing testi)
3. İçi boş organların uyarılması

## **BÖLÜM III**

### **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. Deney Hayvanlarının Seçilmesi**

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarından temin edilen her iki cinsten ortalama 200–250 gr ağırlığında 180 adet Albino Wistar cinsi sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar 12:12 saat aydınlık/karanlık siklusuna uyularak,  $22 \pm 3$  °C sıcaklıkta ve % 65–70 nem içeren bir ortamda plastik kafeslerde barındırılmıştır. Standart laboratuvar yemiyle sınırsız beslenmişler ve su alımları serbest bırakılmıştır. Hayvanlar “Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanım İlkeleri”ne uygun koşullarda barındırılmış ve deneyler için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulundan onay alınmıştır. Tüm deneyler 10.00 ve 14.00 saatleri arasında yapılmıştır.

### 3.2. Deney Düzeni

Çalışmamızda kullanılan hayvanlar randomize olarak 10'arlı 21 gruba ayrıldı (Tablo 3.1):

**Tablo 3.1: Çalışmada kullanılan gruplar**

Uygulanan madde	Ver. yolu	Sayı (n)
Serum fizyolojik	i.p.	10
Yalnız morfin (5 mg/kg)	i.p.	10
Yalnız AEA (10 mg/kg)	i.p.	10
Yalnız ACEA (5 mg/kg)	i.p.	10
Yalnız JWH-015 (5 mg/kg)	i.p.	10
Yalnız AM251 (1 mg/kg)	i.p.	10
Yalnız JTE907 (5 mg/kg)	i.p.	10
AEA (10 mg/kg)+ AM251 (1 mg/kg)+JTE907 (5 mg/kg)	i.p.	10
ACEA (5 mg/kg)+ AM251 (1 mg/kg)	i.p.	10
JWH-015 (5 mg/kg)+JTE907 (5 mg/kg)	i.p.	10
Morfin (5 mg/kg) + AEA (10 mg/kg)	i.p.	10
Morfin (5 mg/kg) + ACEA (5 mg/kg)	i.p.	10
Morfin (5 mg/kg) + JWH-015 (5 mg/kg)	i.p.	10
Morfin (5 mg/kg) + AM251 (1 mg/kg)	i.p.	10
Morfin (5 mg/kg) + JTE907 (5 mg/kg)	i.p.	10
Morfine tolerans geliştirilen grupta morfin (5 mg/kg)	i.p.	10
Tolerans geliştirilirken beraberinde AEA (10 mg/kg) verilen grupta morfin (5 mg/kg)	i.p.	10
Tolerans geliştirilirken beraberinde ACEA (5 mg/kg) verilen grupta morfin (5 mg/kg)	i.p.	10
Tolerans geliştirilirken beraberinde JWH-015 (5 mg/kg) verilen grupta morfin (5 mg/kg)	i.p.	10
Tolerans geliştirilirken beraberinde AM251 (1 mg/kg) verilen grupta morfin (5 mg/kg)	i.p.	10
Tolerans geliştirilirken beraberinde JTE907 (5 mg/kg) verilen grupta morfin (5 mg/kg)	i.p.	10

### 3.3. Kimyasal Maddeler ve Uygulanışı

Morfin % 0.9'luk izotonik NaCl çözeltisinde, AEA etanolde, ACEA, JWH-015, AM251 ve JTE907 ise DMSO çözülerek her deney için günlük hazırlandı (Tablo 3.2). Sadece DMSO ve etanol verilerek yapılan tail flick ve hot plate ölçümlerinde bu maddelerin herhangi bir etkisinin olmadığı gösterildi. Bütün kimyasal maddeler 0,5 ml çözücü içinde çözülerek intraperitoneal olarak verildi. Kullanılan kimyasal maddelerin dozlarına pilot çalışmalar yapılarak karar verildi.

**Tablo 3.2: Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve özellikleri**

Madde	Kimyasal adı	Etki	Çözücü
Morfin HCl	-	Narkotik analjezik	% 0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi
AEA	Arachidonic acid N-(hydroxyethyl)amide (Anandamid)	Kanabinoid ve Valinoid reseptör agonisti	Etanol
ACEA	Arachidonyl-2'-chloroethylamide hydrate	Potent ve selektif CB1 agonisti	DMSO
JWH-015	(2-Methyl-1-propyl-1H-indol-3-yl)-1-naphthalenylmethanone	Selektif CB2 reseptör agonisti	DMSO
AM251	1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-iodophenyl)-4-methyl-N-1-piperidinyl-1H-pyrazole-3-carboxamide	CB1 reseptör antagonisti	DMSO
JTE907	N-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-1,2-dihydro-7-methoxy-2-oxo-8-(pentyloxy)-3-quinolinecarboxamide	CB2 reseptör antagonisti	DMSO

### 3.4. Akut Analjezi Değerlendirmesi

#### 3.4.1. Tail flick testi

İlaç uygulamasından bir gün önce tüm denekler ölçüm yapılmaksızın tail-flick cihazına (May TF 0703 Tail.Flick Unit Commat, Ankara,Türkiye) yerleştirilerek öğrenme alıştırmaları yapıldı. Termal stimülasyon kuyruğun 3 cm distali işaretlenerek yapıldı. Stimülasyonun başlaması ve kuyruk çekilmesi arasındaki zaman kuyruk çekme (tail-flick) süresi olarak ölçüldü (Resim 3.1). Kuyruğun yaralanmasını engellemek için cevap alınmadığındaki zaman (cut-off zamanı) 14,9 saniyeye ayarlandı. Morfin (5 mg/kg), AEA (10 mg/kg), ACEA (5 mg/kg), JWH-015 (5 mg/kg), AM251 (1 mg/kg), JTE907 (5 mg/kg) uygulamasından önce 0. dakikada (bazal) üç ölçüm ve uygulamadan sonraki 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda iki ölçüm yapıldı. Ölçümlerin ortalaması kaydedildi.



Resim 3.1: Tail flick testinin uygulanışı

### 3.4.2. Hot-plate testi

İlaç uygulamasından bir gün önce tüm denekler ölçüm yapılmaksızın hot plate cihazına (May AHP 0603 Analgesic Hot Plate Commat, Ankara, Türkiye) yerleştirilerek öğrenme alıştırmaları yapıldı. Eğer hayvan 60 saniyede cevap vermiyorsa, cut-off kabul edilerek plakadan alındı. Tail flick ölçümleri yapıldıktan 1 dakika sonra tüm hayvanlarda aynı aralıklarla hemen hot plate ölçümleri yapıldı. Hayvanların arka ayağını yalama/sıçrama süresi kronometre yardımıyla ölçülerek kaydedilerek ölçümlerin ortalaması alınmıştır (Resim 3.2).



Resim 3.2: Hot plate testinin uygulanışı



### **3.5. Morfine Tolerans Geliştirilmesi ve Tolerans Gelişimine Maddelerin Etkilerinin Değerlendirilmesi**

Morfine karşı tolerans geliştirmek için günde 20 mg/kg morfin ikiye bölünerek 5 gün boyunca intraperitoneal olarak verilmiştir (44). Altıncı gün sabah 5 mg/kg morfin verilerek tail flick ve hot plate ölçümleri yapılarak tolerans gelişimi değerlendirilmiştir. Morfine gelişen toleransa etkilerini araştırmak için günlük verilen morfin dozlarından 20 dakika önce AEA (10 mg/kg), ACEA (5 mg/kg), JWH-015 (5 mg/kg), AM251 (1 mg/kg), JTE907 (5 mg/kg) intraperitoneal olarak verilmiş ve yine altıncı gün tail flick ve hot plate ölçümleri yapılmıştır.

### **3.6. Deney Sonuçlarının İstatistiksel Değerlendirmesi**

Elde edilen değerler SPSS 15.0 istatistik programına aktarılarak ilaçların etkinliğini kontrol grubu ile ve kendi aralarında karşılaştırabilmek için iki yönlü varyans analizi (ANOVA) ve takiben Tukey HSD (Tukey's Honestly Significant Difference) testi kullanıldı. Bütün değerler ortalama  $\pm$  SD olarak belirlendi. Tüm grafikler GraphPad Prism 5.0 programı yardımıyla çizildi.  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BÖLÜM IV

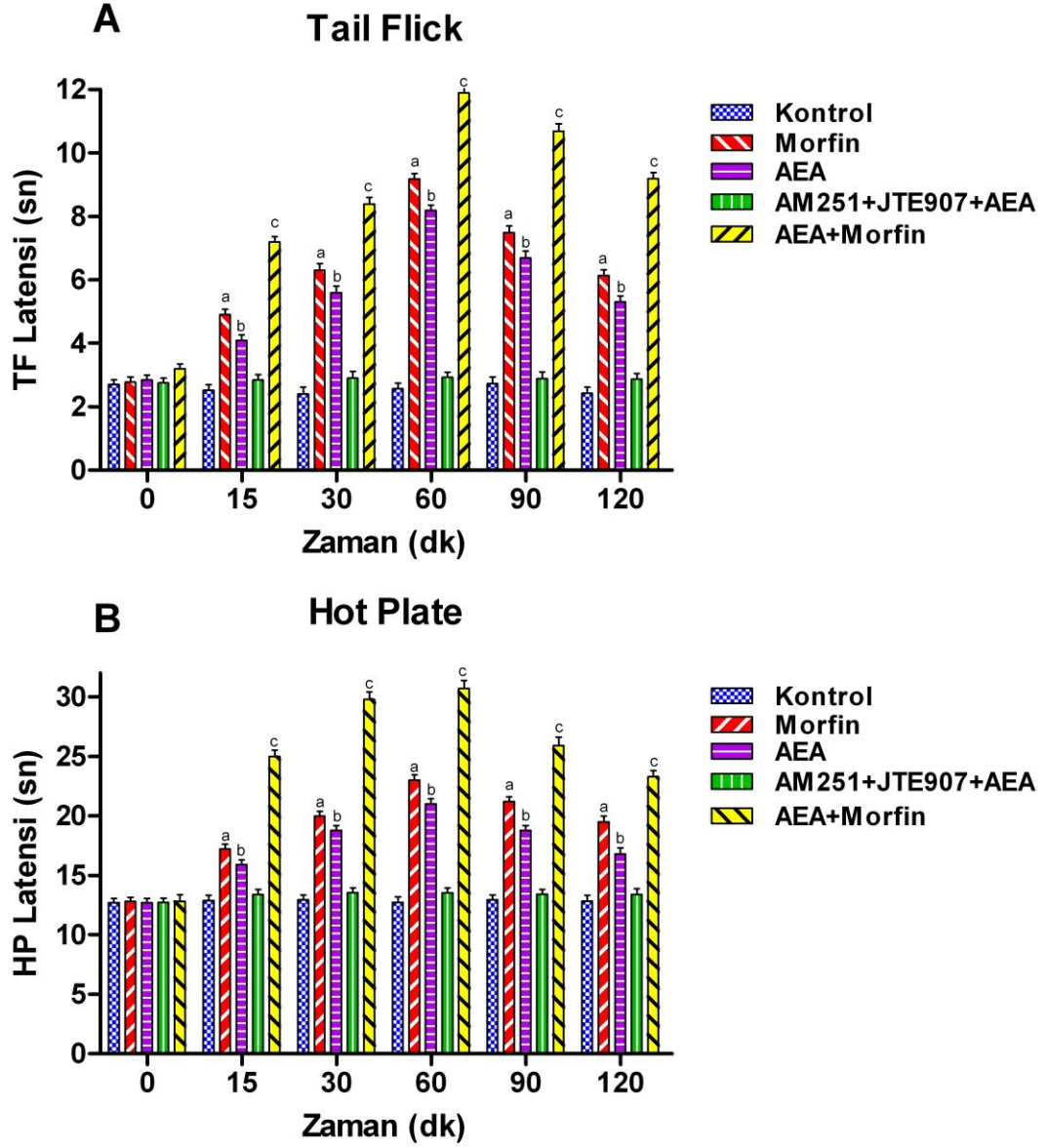
### BULGULAR

#### 4.1. Kontrol ve Morfin Grubunun Karşılaştırılması

Morfin (5 mg/kg) hem tail flick hem de hot plate testlerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak analjezik oluşturdu ( $p<0.05$ ). Morfinin oluşturduğu bu analjezi 15. dakikadan itibaren görülmeye başlandı ve maksimum seviyeye 60. dakikada ulaştı. Bu analjezik etki 60. dakikadan sonra azalmaya başlayarak 120. dakikada en düşük seviyeye ulaştı (Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4).

#### 4.2. AEA'nın Tek Başına ve Morfinle Kombinasyonunun Etkileri

Bir non-spesifik kanabinoid reseptör (CBR) agonisti olan Anandamid (AEA)'in tek başına, CB<sub>1</sub> antagonisti AM251 ve CB<sub>2</sub> antagonisti JTE907 ile birlikte uygulandığında ve morfin ile kombine şekilde uygulandığında nozisepsiyon üzerinde göstermiş olduğu etkiler hem tail flick hem de hot plate testleri ile değerlendirildi. Hem tail flick (Şekil 4.1A) hem de hot plate (Şekil 4.1B) testlerinde; AEA'nın tek başına (10 mg/kg) uygulanması 15. dakikadan itibaren kontrol grubuna göre anlamlı analjezi oluşturdu ( $p<0.05$ ). AEA'nın oluşturmuş olduğu analjezik etki 60. dakikada maksimuma ulaştı. 60. dakikadan sonra bu analjezik etki azalarak 120. dakikada minimum seviyeye ulaştı. AEA'nın tek başına uygulandığı gruptaki analjezik etki 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla iken, tek başına morfin uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azdı. AEA uygulamasından önce CB<sub>1</sub> +CB<sub>2</sub> antagonist uygulanması AEA'nın analjezik etki göstermesini engelleyerek tail flick latenslerini kontrol grubu seviyelerinde tuttu. AM251+JTE907+AEA uygulaması sonucunda elde edilen tail flick latensleri kontrol grubu tail flick latenslerinden yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. AEA'nın morfin ile kombine şekilde uygulanması sonucu elde edilen tail flick latensleri 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.1:** AEA'nın tek başına, CB1 antagonisti AM251+CB2 antagonisti JTE907 ve morfinle (5 mg/kg) birlikte verildiğinde tail flick ve hot plate testlerinde gösterdiği etki.

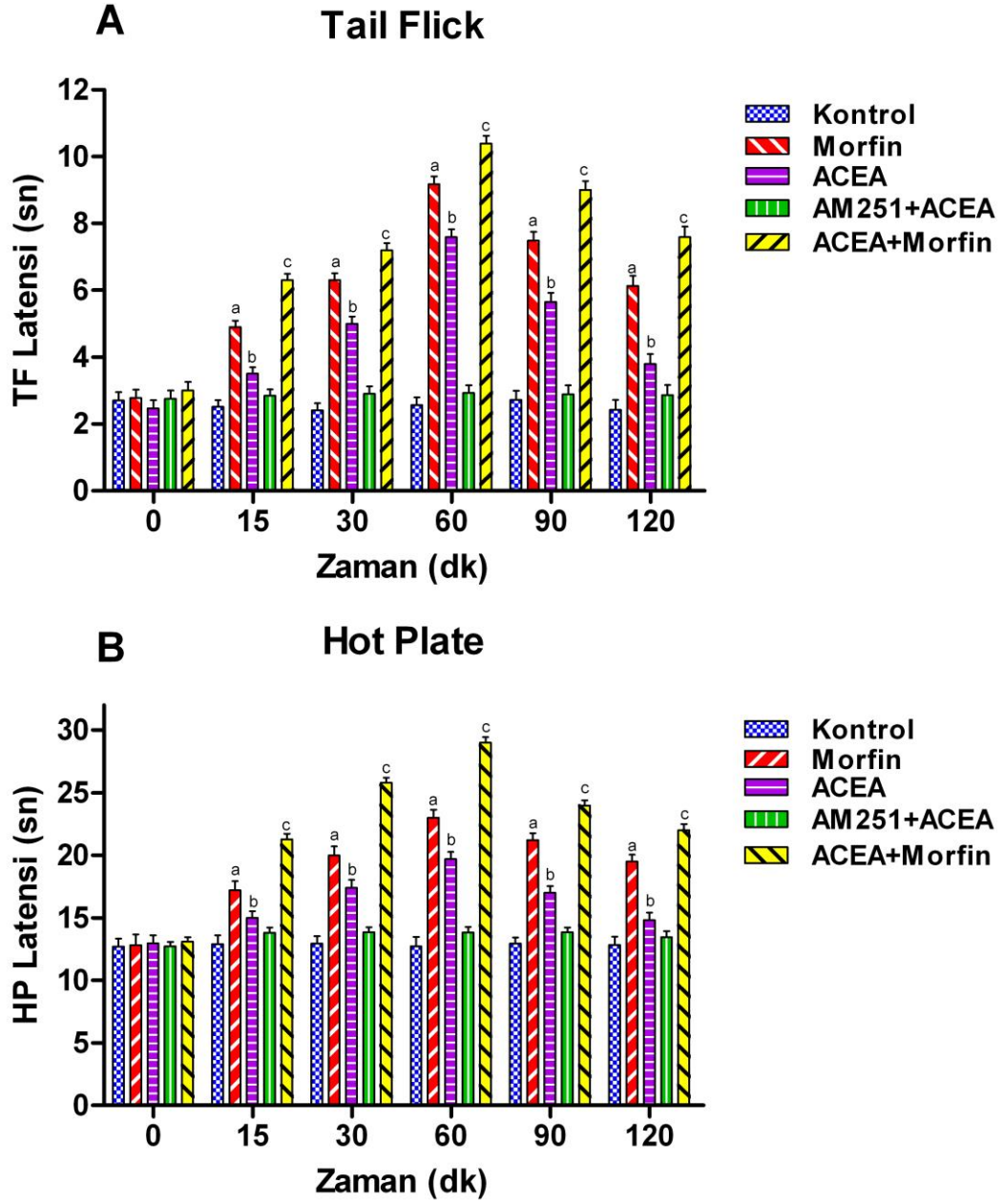
<sup>a</sup> Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ ).

<sup>b</sup> Morfin ve AEA+Morfin gruplarına göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ ).

<sup>c</sup> Tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ ).

### 4.3. ACEA'nın Tek Başına ve Morfinle Kombinasyonunun Etkileri

Bir CB<sub>1</sub> reseptör agonisti olan Araşidonil-2'-kloroetilamid hidrat (ACEA)'ın tek başına, CB<sub>1</sub> antagonisti AM251 ile birlikte uygulandığında ve morfin ile kombine şekilde uygulandığında nozisepsiyon üzerinde göstermiş olduğu etkiler hem tail flick hem de hot plate testleri ile değerlendirildi. Hem tail flick (Şekil 4.2A) hem de hot plate (Şekil 4.2B) testlerinde; ACEA'nın tek başına (5 mg/kg) uygulanması 15. dakikadan itibaren kontrol grubuna göre anlamlı analjezi oluşturdu ( $p<0.05$ ). ACEA'nın oluşturmuş olduğu analjezik etki 60. dakikada maksimuma ulaştı. 60. dakikadan sonra bu analjezik etki azalarak 120. dakikada minimum seviyeye ulaştı. ACEA'nın tek başına uygulandığı gruptaki analjezik etki 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla iken, tek başına morfin uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azdı. AEA uygulamasından önce CB<sub>1</sub> antagonisti uygulanması AEA'nın analjezik etki göstermesini engelleyerek tail flick latenslerini kontrol grubu seviyelerinde tuttu. AM251+ ACEA uygulaması sonucunda elde edilen tail flick latensleri kontrol grubu tail flick latenslerinden yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ACEA'nın morfin ile kombine şekilde uygulanması sonucu elde edilen tail flick latensleri 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.2:** ACEA'nın (5 mg/kg) tek başına, CB1 antagonisti AM251 ve morfinle (5 mg/kg) birlikte verildiğinde tail flick ve hot plate testlerinde gösterdiği etki.

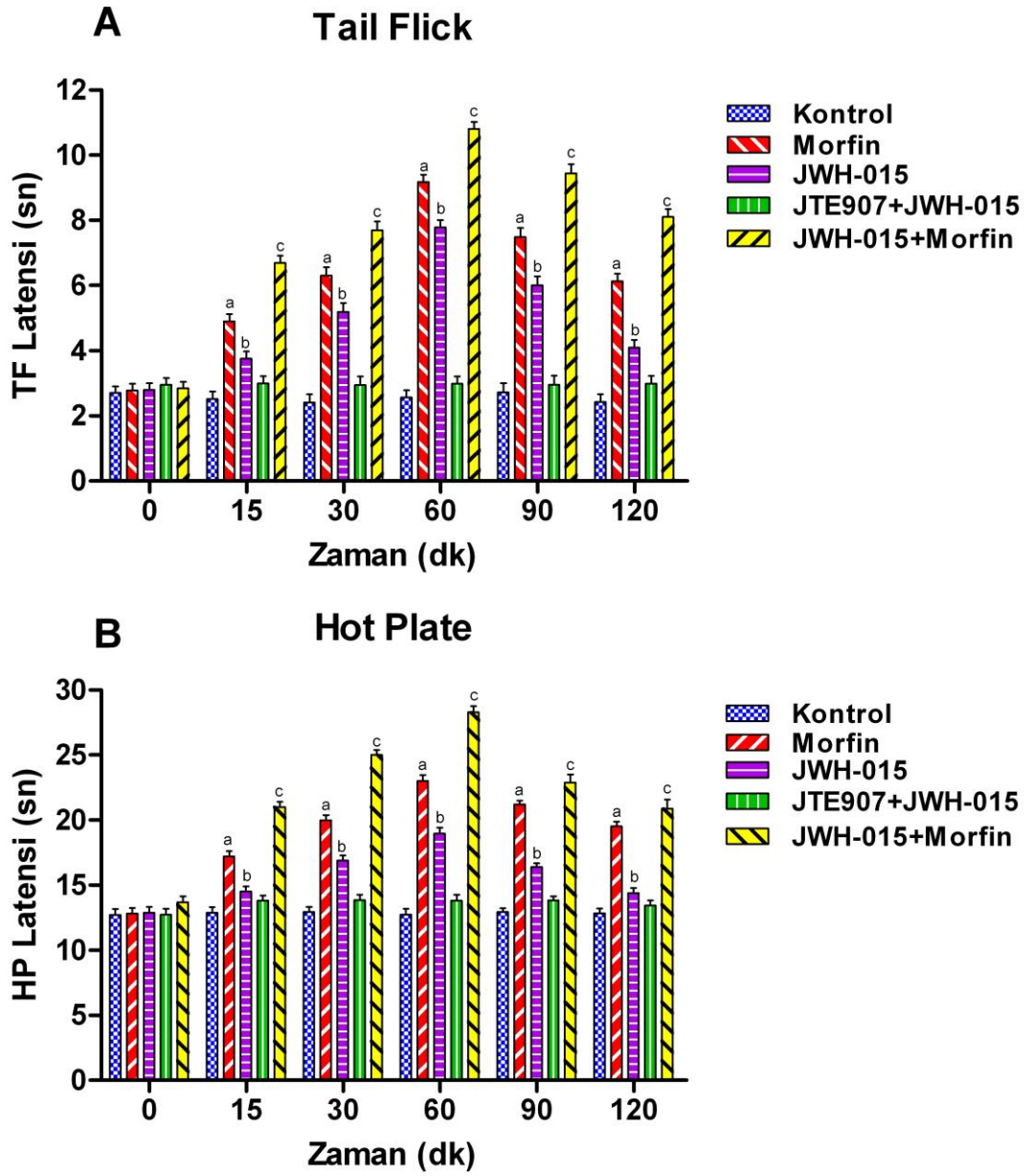
<sup>a</sup> Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ ).

<sup>b</sup> Morfin ve ACEA+Morfin gruplarına göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ ).

<sup>c</sup> Tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ ).

#### 4.4. JWH-015'in Tek Başına ve Morfinle Kombinasyonunun Etkileri

Bir CB<sub>2</sub> reseptör agonisti olan (2-Methyl-1-propyl-1H-indol-3-yl)-1-naphthalenylmethanone (JWH-015)'in tek başına, CB<sub>2</sub> antagonisti JTE907 ile birlikte uygulandığında ve morfin ile kombine şekilde uygulandığında nozisepsiyon üzerinde göstermiş olduğu etkiler hem tail flick hem de hot plate testleri ile değerlendirildi. Hem tail flick (Şekil 4.3A) hem de hot plate (Şekil 4.3B) testlerinde; JWH-015'in tek başına (5 mg/kg) uygulanması 15. dakikadan itibaren kontrol grubuna göre anlamlı analjezi oluşturdu ( $p<0.05$ ). JWH-015'in oluşturmuş olduğu analjezik etki 60. dakikada maksimuma ulaştı. 60. dakikadan sonra bu analjezik etki azalarak 120. dakikada minimum seviyeye ulaştı. JWH-015'in tek başına uygulandığı gruptaki analjezik etki 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla iken, tek başına morfin uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azdı. JWH-015 uygulamasından önce CB<sub>2</sub> antagonisti uygulanması JTE907'nin analjezik etki göstermesini engelleyerek tail flick latenslerini kontrol grubu seviyelerinde tuttu. JTE907+ JWH-015 uygulaması sonucunda elde edilen tail flick latensleri kontrol grubu tail flick latenslerinden yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. JWH-015'in morfin ile kombine şekilde uygulanması sonucu elde edilen tail flick latensleri 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.3:** JWH-015'in (5 mg/kg) tek başına, CB2 antagonisti JTE907 ve morfinle (5 mg/kg) birlikte verildiğinde tail flick ve hot plate testlerinde gösterdiği etki.

<sup>a</sup> Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ ).

<sup>b</sup> Morfin ve JWH-015+Morfin gruplarına göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ ).

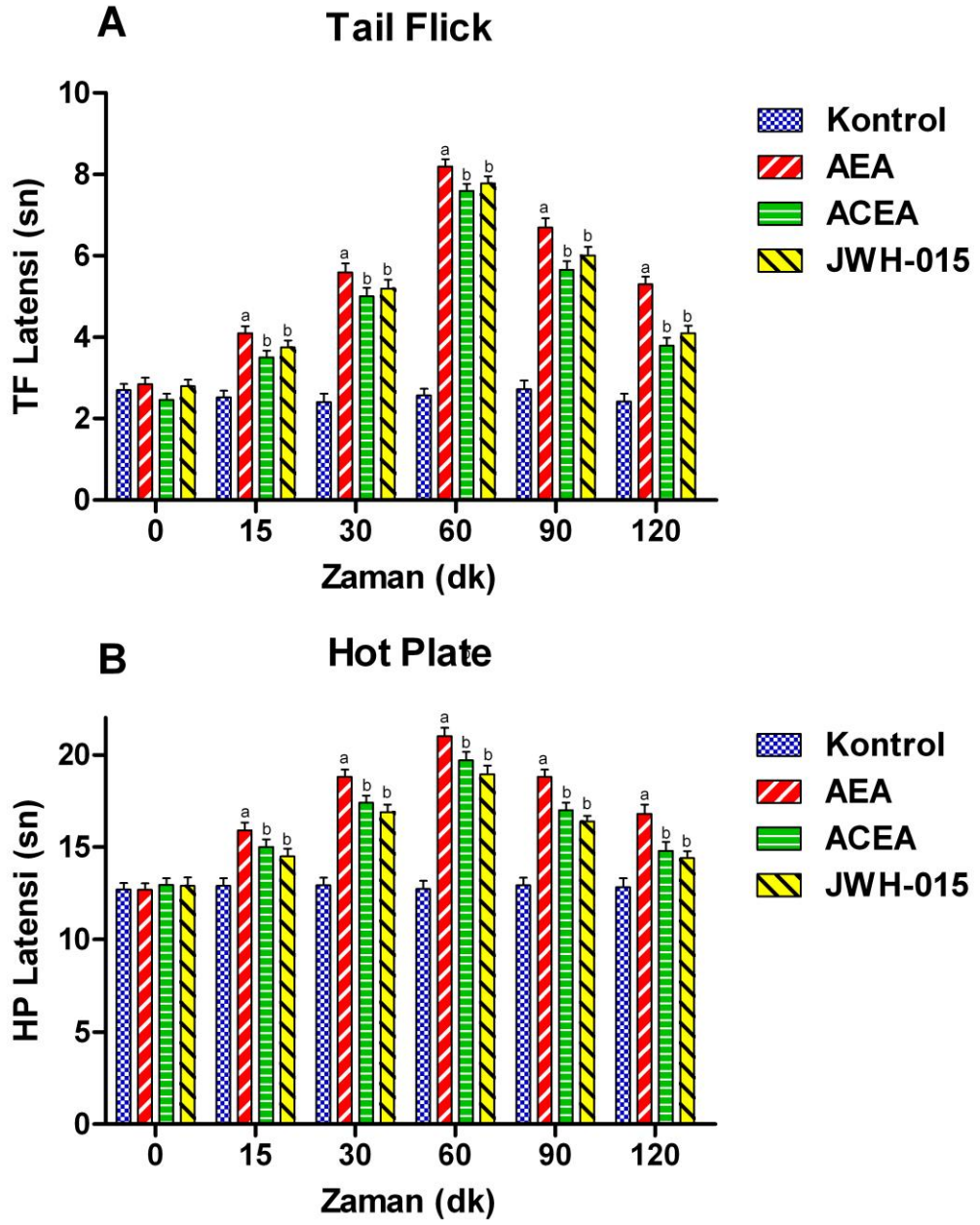
<sup>c</sup> Tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ ).

#### **4.5. AEA, ACEA, JWH-015 ve JWH-133'ün Etkilerinin Kontrol Grubu ve Birbirleriyle Karşılaştırılması**

Kanabinoid agonistleri olan AEA, ACEA ve JWH-015'in nozisepsiyon üzerindeki etkileri hem tail flick hem de hot plate testleri kullanılarak hem kontrol grubu hem de birbirleri ile karşılaştırıldı. AEA (5 mg/kg), ACEA (5 mg/kg) ve JWH-015 (5 mg/kg) grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman, hem tail flick hem de hot plate testlerinde anlamlı olarak analjezi oluşturdu ( $p<0.05$ ). Tüm agonistlerin oluşturduğu bu analjezi 15. dakikadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı hale geldi ( $p<0.05$ ). Agonistlerin analjezik etkisi 60. dakikada en yüksek düzeye çıktı. Bu dakikadan sonra analjezik etki azalarak 120. dakikada en düşük seviyeye ulaştı.

Hem tail flick hem de hot plate testinde en güçlü analjezik etkiyi AEA gösterdi ( $p<0.05$ ). Tail flick testinde, JWH-015 ACEA'dan daha güçlü bir analjezik etki göstermesine rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hot plate testinde ise ACEA JWH-15'ten daha güçlü bir analjezi meydana getirdi. Fakat aralarındaki fark yine anlamlı değildi.





**Şekil 4.4:** AEA, ACEA, JWH-015 ve JWH-133'in etkilerinin kontrol grubu ve birbirleriyle karşılaştırılması.

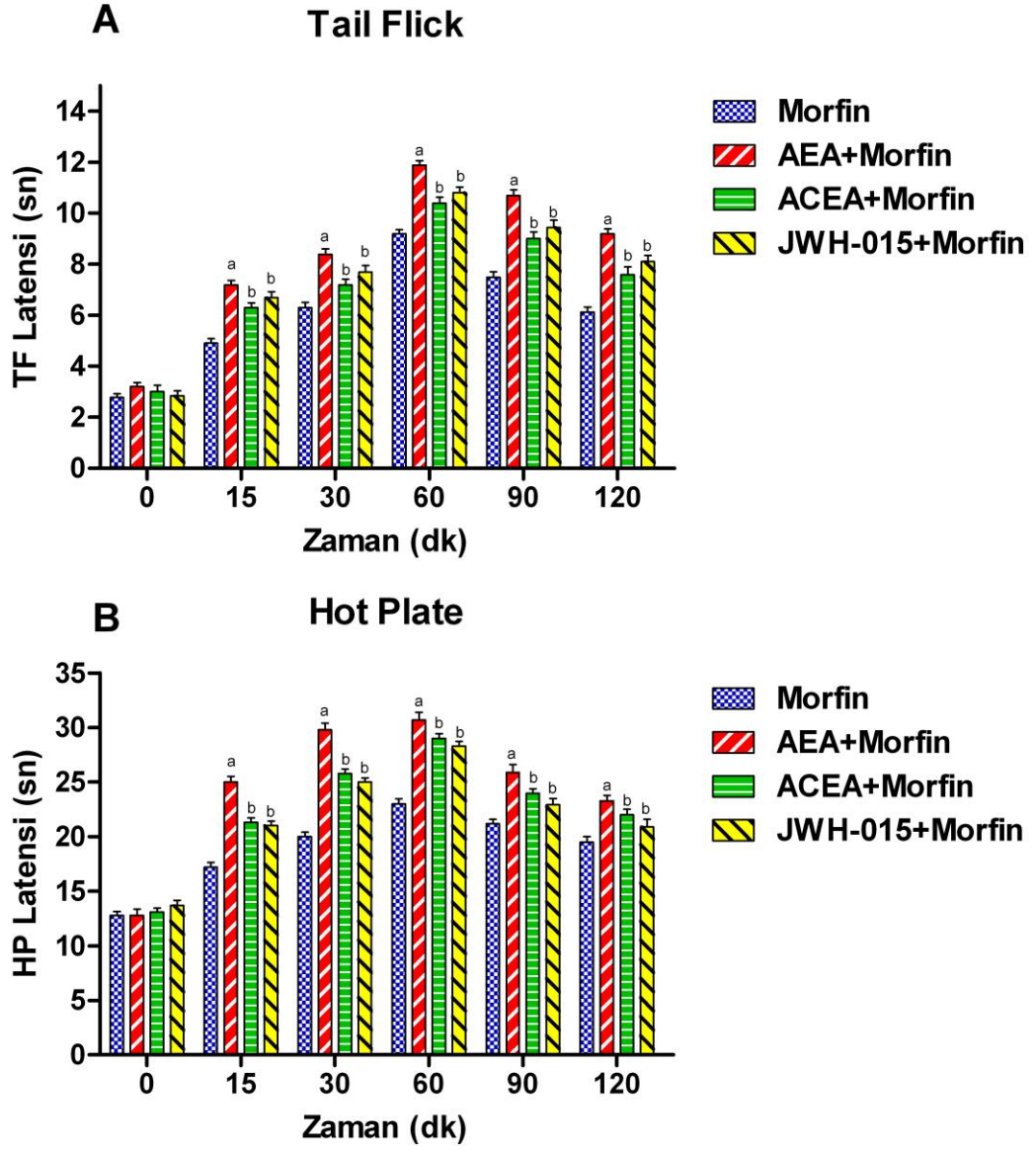
<sup>a</sup> Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ )

<sup>b</sup> Kontrol ve AEA grubuna göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ )

#### **4.6. AEA, ACEA ve JWH-015'in Etkilerinin Morfin Grubu ve Birbirleriyle Karşılaştırılması**

Kanabinoid agonistleri olan AEA+Morfin, ACEA+Morfin ve JWH-015+Morfin'in nozisepsiyon üzerindeki etkileri hem tail flick hem de hot plate testleri kullanılarak hem sadece morfin uygulanan grup hem de birbirleri ile karşılaştırıldı. AEA (5 mg/kg)+Morfin (5 mg/kg), ACEA (5 mg/kg)+Morfin (5 mg/kg) ve JWH-015 (5 mg/kg)+Morfin (5 mg/kg) grupları sadece morfin uygulanan grup ile karşılaştırıldığı zaman, hem tail flick hem de hot plate testlerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak analjezi oluşturdu ( $p<0.05$ ). Tüm agonist+morfin kombinasyonlarının oluşturduğu bu analjezi 15. dakikadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı hale geldi ( $p<0.05$ ). agonist+morfin kombinasyonlarının analjezik etkisi 60. dakikada en yüksek düzeye çıktı. Bu dakikadan sonra analjezik etki azalarak 120. dakikada en düşük seviyeye ulaştı.

Hem tail flick hem de hot plate testinde en güçlü analjezik etkiyi AEA+Morfin grubu gösterdi ( $p<0.05$ ). Tail flick testinde, JWH-015+Morfin grubu ACEA+Morfin grubundan daha güçlü bir analjezik etki göstermesine rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hot plate testinde ise ACEA+Morfin grubu JWH-15+Morfin grubundan daha güçlü bir analjezi meydana getirdi. Fakat aralarındaki fark yine anlamlı değildi.



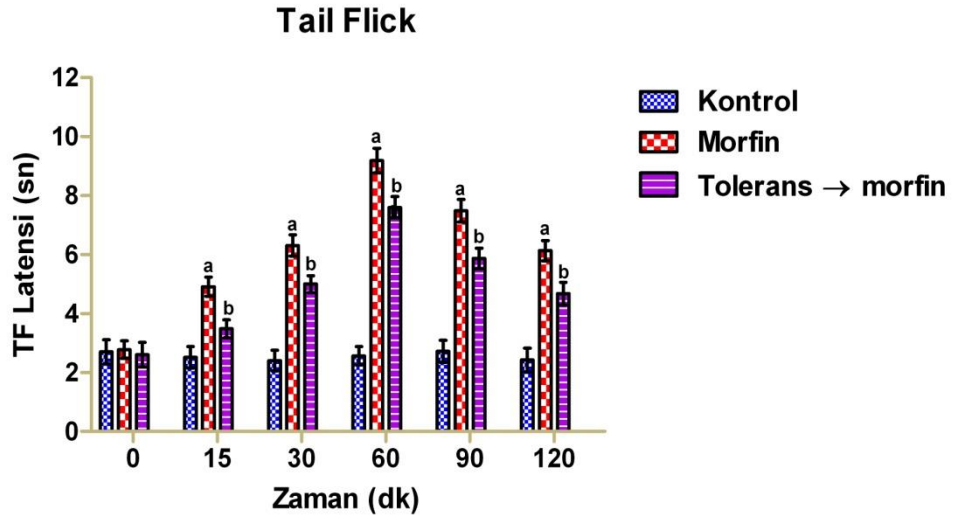
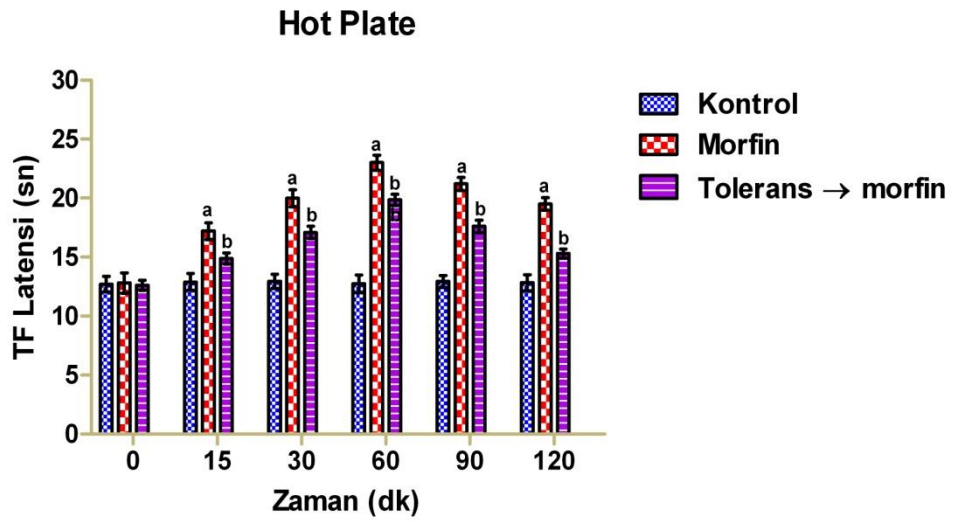
**Şekil 4.5:** AEA, ACEA, JWH-015 ve JWH-133'in etkilerinin morfin grubu ve birbirleriyle karşılaştırılması.

<sup>a</sup> Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ )

<sup>b</sup> Kontrol ve AEA+Morfin grubuna göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ )

#### **4.7. Morfine Karşı Tolerans Geliştirilen Grupta Morfinin Etkisi**

Morfin tek başına 5 mg/kg uygulandığında tüm ölçüm dakikalarında kontrol grubuna göre tail flick ve hot plate latenslerini anlamlı olarak uzattı ( $p<0.05$ ). Bu artış en fazla 60. dakikadaydı ve 90. ve 120. dakikalarda 60. dakikaya göre azaldı. Morfine karşı tolerans geliştirilen grupta ise mg/kg morfin yine analjezik etki oluşturdu ancak bu etki tolerans gelişmemiş gruba göre anlamlı olarak azdı ( $p<0.05$ ). Yine de oluşan bu analjezik etki tüm ölçüm dakikalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazlaydı ( $p<0.05$ ). Tolerans geliştirilen grupta da maksimum analjezik etki yine 60. dakikada görüldü ve tail flick ve hot plate latensleri 90. ve 120. dakikalarda 60. dakikaya göre kısaldı (Şekil 4.6A ve B).

**A****B**

**Şekil 4.6:** Morfine karşı tolerans geliştirilen gruptaki morfinin (5 mg/kg) etkisinin kontrol ve tolerans gelişmemiş grupta yalnız morfin uygulanan grupla karşılaştırılması.

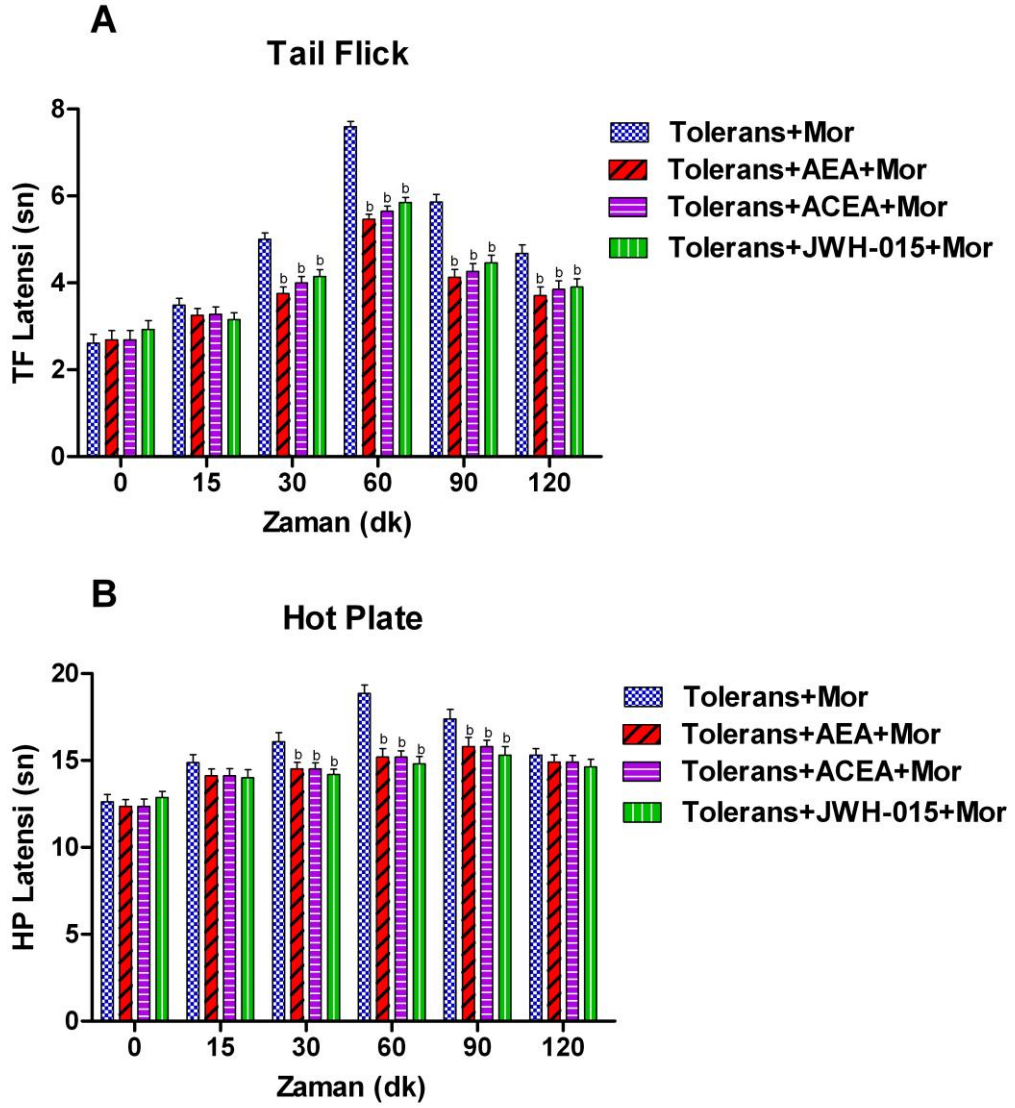
<sup>a</sup> Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ )

<sup>b</sup> Kontrol ve morfin grubuna göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ )

#### **4.8. Morfine Karşı Tolerans Gelişimine AEA, ACEA ve JWH-015'in Etkileri**

Kanabinoid agonistlerinin morfinin analjezik etkisine gelişen tolerans üzerindeki etkilerini saptamak amacı ile tolerans geliştirmek için yapılan morfin uygulamalarından hemen önce kanabinoid agonistleri de uygulandı. Uygulamalar sonucunda 5 mg/kg morfin i.p. olarak enjekte edilerek tail flick ve hot plate yanıtları değerlendirildi.

Morfine karşı tolerans geliştirilen gruptaki ve tolerans geliştirilirken beraberinde AEA, ACEA ve JWH-015 verilen gruptaki, 5mg/kg morfinin tail flick ve hot plate latensleri üzerine olan etkileri karşılaştırıldığında, Hem tail flick hem de hot plate testlerinde 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda tail flick ve hotplate latenslerin anlamlı şekilde kısaldığı gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Fakat hem tail flick hem de hot plate testlerinde AEA, ACEA ve JWH-015 uygulamalarının kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı gözlemlendi (Şekil 4.7A ve B).



**Şekil 4.7:** Morfine karşı tolerans gelişimine AEA, ACEA, JWH-015 ve JWH-133'in etkilerinin tail flick ve hot plate testleriyle karşılaştırılması.

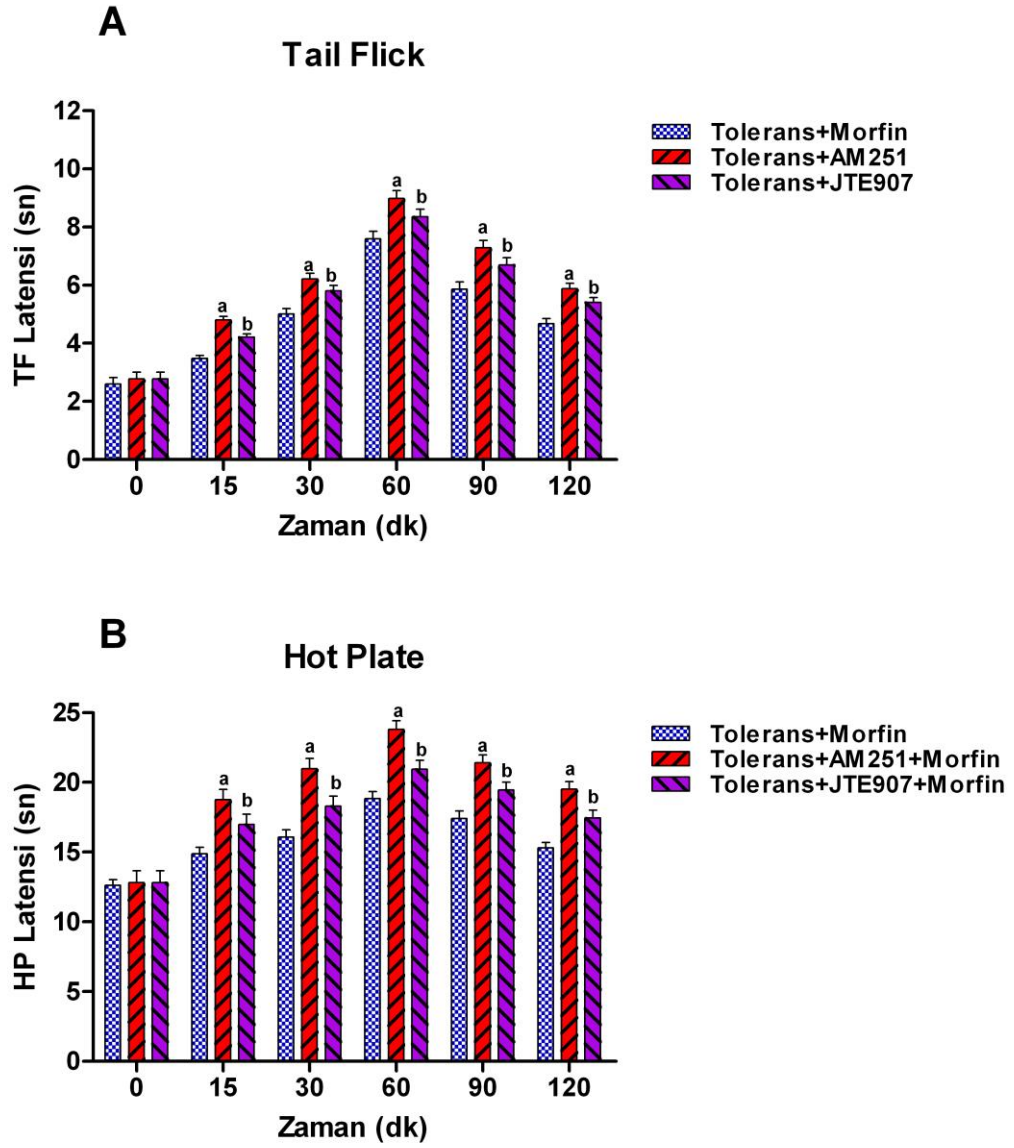
<sup>b</sup> Tolerans+Mor grubuna göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ )

#### **4.9. Morfine Karşı Tolerans Gelişimine AM251 ve JTE907'nin Etkileri**

Kanabinoid antagonistlerinin morfinin analjezik etkisine gelişen tolerans üzerindeki etkilerini saptamak amacı ile tolerans geliştirmek için yapılan morfin uygulamalarından hemen önce kanabinoid antagonistlerinin de uygulandı. Uygulamalar sonucunda 5 mg/kg morfin i.p. olarak enjekte edilerek tail flick ve hot plate yanıtları değerlendirildi.

Morfine karşı tolerans geliştirilen gruptaki ve tolerans geliştirilirken beraberinde AM251, JTE907 ve Virodhamin verilen gruptaki, 5mg/kg morfinin tail flick ve hot plate latensleri üzerine olan etkileri karşılaştırıldığında, hem tail flick hem de hot plate testlerinde 15. dakikalarda itibaren hem AM251'in hem de JTE907'nin latensleri anlamlı şekilde uzattığı gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Latenslerdeki bu uzama 60. dakikada maksimuma ulaşırken, bu dakikadan sonra giderek azaldı ve 120. dakikada en düşük seviyeye ulaştı. Hem tail flick hem de hot plate testinde, 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda AM251'in oluşturmuş olduğu analjezik etki JTE907'nin oluşturmuş olduğu analjezik etkiden istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.8A ve B).





**Şekil 4.8:** Morfine karşı tolerans gelişimine AM251 ve JTE907'in etkilerinin tail flick ve hot plate testleriyle karşılaştırılması.

<sup>a</sup> Tolerans+Morfin grubuna göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ )

<sup>b</sup> Tolerans+Morfin ve Tolerans+AM251+Morfin grubuna göre istatistiksel olarak farklı ( $p < 0.05$ )

## BÖLÜM V

### TARTIŞMA

Opioidler morfin benzeri etki oluşturan doğal veya sentetik bileşiklerdir. Opiat terimi, morfin ve kodein gibi opium (afyon) bitkisinin özünden elde edilen ilaçlar için kullanılır. Bu gruptaki tüm ilaçlar etkilerini SSS'deki özel opioid reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Oluşturdukları etkiler, endojen peptid nörotransmitterlerden opiopeptinlerin (örneğin; endorfin ve enkefalinler) etkilerine benzer. Opioidlerin çok çeşitli etkileri bulunmasına karşın tıpta primer kullanım alanı, cerrahi uygulama veya kanser gibi bir hastalık sonucu gelişen, anksiyetenin de eşlik ettiği ağrının tedavisidir (35). Opioidler de diğer analjezikler gibi santral sinir sisteminin değişik bölgelerini etkileyerek etkilerini gösterirler. Endojen opioid sistemi değişik biçimlerde harekete geçer; bunlar endojen opioid peptidlerin salgılanması, reseptör bölgelerinde endojen opioid peptid yoğunluğunun arttırılması (reuptake inhibisyonu) ve opioid reseptörünün farmakolojik olarak aktivasyonudur (34).

Endojen ve eksojen opioid peptidler (enkefalinler) organizmadaki çok sayıda etkilerini (analjezi, bağımlılık, tolerans) spesifik reseptörleri ile etkileşerek meydana getirmektedirler. Son yıllarda çok yüksek afiniteli radyoaktif ligantların geliştirilmesiyle opioid  $\mu$  (enkafalinerjik) reseptörleri spesifik bağlama (binding studies) yöntemleriyle, insanlarda farklı reseptör tipleri ve alt tipleri izole edilmiştir. Yapılan bu çalışmalar sonucu başlıca 3 opioid (enkafalinerjik) reseptörü tipi olduğu anlaşılmıştır (36): Mü ( $\mu$ ), Delta ( $\delta$ ) ve Kappa ( $K$ ) reseptörleri. Ayrıca dördüncü bir reseptör olan sigma ( $\sigma$ ) günümüzde artık opioid reseptörü olarak kabul edilmemektedir. Opioid ilaçların farmakolojik etkileşimde bu reseptörlerle etkileşmesi önemlidir. Opioid ilaçlar bu reseptörlerle agonistik, parsiyel agonistik ya da antagonistik etkileşimler göstermektedir. Endojen opioid peptidlerin analjezik aktiviteleri ve opioid reseptörlerle bağlanma yetenekleri vardır. Genel olarak reseptöre bağlanma kapasitesi analjezik etkileriyle doğru orantılıdır. Opioidlerin analjezik etkileri primer olarak  $\mu$  reseptörleri üzerinden iletilir. Ancak medulla spinalis arka boynuzundaki  $K$  reseptörleri de katkıda bulunur. Enkefalinlerin etkisi periferdeki  $\delta$  reseptörleri üzerinde daha belirgindir (37). Opioidlerin diğer

reseptörlerinin, örneğin  $\sigma$  reseptörlerinin daha az seçici oldukları gösterilmiştir. Tüm opioid reseptörler inhibitör G proteinlerine kenetlidirler ve adenil siklazı inhibe ederler. Aynı zamanda iyon kanallarını da etkilerler ve potasyumun hücre dışına akımını artırıp kalsiyumun hücre içine girişini azaltarak nöronal ateşlemeyi ve nörotransmitter salıverilmesini engellerler (38).

Mü ( $\mu$ ) reseptörleri için irreversible antagonistler kullanılarak yapılan çalışmalar Mü ( $\mu$ ) reseptörlerinin  $\mu_1$  ve  $\mu_2$  olmak üzere 2 alt tipinin bulunduğunu ortaya koymuştur.  $\mu_1$  reseptörleri morfine yüksek afinite gösterirler ve analjezik etkilerin ortaya çıkmasında aracılık ederler.  $\mu_2$  reseptörleri, morfine daha düşük afinitelidirler ve solunum depresyonu fizik bağımlılık oluşturma etkisinden sorumludurlar (37).

Delta ( $\delta$ ) reseptörleri enkefalinlerin yüksek afinite ile bağlandıkları reseptörlerdir ve  $\delta_1$  ve  $\delta_2$  olmak üzere iki tipi vardır.  $\delta_1$  reseptörleri spinal analjezik etkiden sorumludurlar.  $\delta_2$  reseptörleri diltamorfın II tarafından uyarılmaktadır ve supraspinal analjeziden sorumludur (37).

Kappa ( $K$ ) reseptörleri dinorfinlerin ve benzomorfan türevi opioid agonistlerin yüksek afinite ile bağlandıkları reseptörlerdir. Farklı opioidlere afinitelerine göre 3 kappa reseptör alt tipi bilinmektedir.  $K_1$  alt tipi spinal analjeziden sorumludur ve spesifik agonistlerden birisi spiradolin'dir.  $K_2$  alt tipi supraspinal analjeziden sorumludur ve bremazolin spesifik agonisttir.  $K_3$  alt tipine parsiyel agonist etkili nalorfin bağlanmaktadır ve bu reseptörün aktivasyonu supraspinal analjezi oluşturur (37).

Opiyum (haşhaş, papaver somniferum) ilk çağlardan beri bilinen ilaçlardan biridir (39). Morfin, haşhaş bitkisinin yaş meyve kapsülünün çizilmesi ile çıkan özsuynun kurutulmuş şeklidir. Morfin, afyonun doğal alkaloidi'dir. Bir fenantren halkası ile bir piperidin halkasından oluşan çekirdek ve bu çekirdeğe bağlanmış kimyasal köklerden oluşur (40, 41). (Yunanca morpheus =uyku tanrısı) 1806'da Alman Sertürner tarafından afyondan izole edilmiştir. Morfin benzeri etkiler gösteren ilaçlara opioidler adı verilir. Aynı zamanda narkotik analjezikler olarak da adlandırılırlar. Opioid prekürsörleri 3 gruba ayrılır: Proenkefalinler, prodinorfin, pro-opiomelanokortin (40, 42). Morfin opioid ilaçların prototipidir.

Morfin genel anesteziyelere göre analjezik etki oluşturmakta ¼st¼nd¼r. Morfin hem spinal (kappa ve delta resept¼rleri aracılığı ile) hem de supraspinal ( m¼¼ resept¼rleri aracılığı ile ) d¼zeyde analjezi oluşturur (34, 35). Keskin akut ağrılardan çok kronik k¼nt ağrılara karşı daha etkilidir. Ağrının hastayı rahatsız edici ¼zellięi ortadan kalkmasına rağmen, ağrı duyusu tamamen kaybolmuş değildir. Hasta sorulduğunda ağrının yerini g¼sterebilir (18). Ağrısı olan ya da bağımlı olan hastalara morfin verildiğinde ¼fori oluşurken (m¼ resept¼rleri ile ) normal bireylerde kappa ve sigma resept¼rleri aracılığı ile disfori yapar.

İnsanda m¼ ve kappa resept¼rleri aracılığı ile sedasyon oluşturur. Sedatif etkinin ortaya çıkmasında lokus seruleusun ¼nemli etkisi olduğu kabul edilmektedir. Opioidler lokus seruleusun aktivitesini inhibe ederek korku, panik, anksiyete duygularının ortaya çıkmasını engeller, mental bulanıklık meydana getirirler. Çevreye ilgisizlik oluşturur. Bol r¼yalı uykuya neden olur. Libidoyu ve seks¼el performansı deprese eder. Antikonv¼lsan etkisi yoktur. Bunun aksine konv¼lsan ilaçlara duyarlılığı arttırır.

Morfin klasik olarak intramuskuler veya subkutan yoldan kullanılır. Erişkin dozu ortalama 10 miligramdır. Çocuklara da subkutan 0,1-0,2 mg/kg kullanılır. Erişkinde intraven¼z olarak 2,5-20 mg dozunda verilir. Parenteral dozlar 4 saatte bir tekrarlanabilir. şiddetli ağrılarda 3 mg/kg i.v. dozda verilebilir. Morfinin oral uygulaması rutin olarak kullanılmaz. ¼nk¼ sık kullanılan opioidler içerisinde lipofilikliği en d¼ř¼k olan morfindir ve gastrointestinal sistemden emilimi d¼ř¼kt¼r. Terminal kanser ağrılarında tercih edilir. Morfinin intratekal ve epidural uygulamaları da vardır (36).

Morfin klinikte, akut ve kronik ağrılı durumlar, kanser ağrısı, pre- ve post-operatif ağrılara karşı analjezik olarak kullanılır. Akut pulmoner ¼dem ve kalp yetmezliği tedavisi, ¼ks¼r¼k, diyare ve anesteziyel uygulamalar da diğer endikasyonları arasındadır (31, 37).

Morfin ve benzerlerinin s¼rekli kullanımları sonunda etkilerinde azalma g¼r¼l¼r ve buna tolerans denir. Aynı etkiyi elde etmek için daha y¼ksek dozlar kullanılmalıdır. Tolerans yanında fiziksel bağımlılıktaki oluşur. Fiziksel bağımlılık, ilacın kesilmesi durumunda veya antagonist uygulanması durumunda çekilme sendromu veya yoksunluk sendromu g¼r¼lmesiyle karakterizedir (31).

Morfin için tolerans ve fiziksel bağımlılık gelişim mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılammıştır, ancak reseptörlerin devamlı uyarıldığı şiddetli kronik ağrı tedavisinin bu olaya katkıda bulunduğu bilinmektedir. Morfin toleransı ile ilgili görüşlerden biri siklik adenozin monofosfat (cAMP) ) sistemi up regülasyonudur. Son zamanlarda, bu görüş zayıflamıştır. Bu sürecin tolerans gelişimiyle ilgili olmasına rağmen toleransı açıklamak için yeterli olmadığı düşünülmektedir. Toleransı açıklamak için kullanılan ikinci hipotez, endositoz ile reseptörlerin down regule olması üzerine bina edilmiştir. Ancak, yapılan araştırmalar morfinin opioid reseptörlerinin endositozunu indüklediği yönde kesin bir bilgi elde edememiştir. Tolerans üzerinde yapılan araştırmaların yoğunlaştığı bir diğer mekanizma, opioid reseptör fonksiyonlarının toleransın sürdürülmesinde bağımsız bir komponent olduğudur. Ayrıca, olayın reseptör kenetlenmesindeki bir problemten kaynaklandığı şeklindeki görüş gittikçe önem kazanmaktadır. Bu hipoteze göre tolerans, reseptörlerle G proteinleri, ikincil haberci sistemleri ve onların hedef iyon kanalları arasındaki disfonksiyona bağlıdır. Üstelik bir iyon kanal kompleksi olan NMDA reseptörünün toleransın oluşması ve sürdürülmesi konusunda kritik bir rol oynadığı ileri sürülmüştür. Hatta bir NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin opioidlere karşı tolerans gelişimini engelleyebileceği gösterilmiştir (39).

Tolerans gelişiminin yanında opioid analjeziklerin sıklıkla uygulanması hiperaljeziye benzer bir ağrı algılamasına neden olmuştur. Bu fenomen morfin, fentanil ve remifentanil gibi bazı opioidlerin kullanımı sırasında görülmüştür. Spinal dinorfinler opioidlerin indüklediği ağrı ve hiperaljezi için önemli bir kanıt olarak ortaya çıkmaktadır (50).

Opioidin normal terapötik dozlarda ilk alınmasıyla tolerans gelişimi başlamasına rağmen, genellikle tolerans 2–3 haftalık kullanımdan önce klinik bulgu vermez. Yüksek dozların kısa aralıklarla verilmesi tolerans gelişiminin hızlandırırken, düşük dozların geniş aralıklarla verilmesi tolerans gelişmesini yavaşlatır (31).

Kullanılan bileşiğe ve ölçülen etkiye bağlı olarak değişmek üzere gelişen tolerans 35 kat kadar olabilir. Tolerans gelişimi belirgin olarak analjezik, sedatif ve solunumu deprese edici etkilere karşı gelişir. Morfine karşı tolerans gelişmemiş bir kişide 60 mg ile solunum deprese olabilirken, tolerans gelişmiş bir kişide 2–3 saat içerisinde alınmış 2000 mg morfine karşı solunum depresyonu gelişmeyebilir.

Tolerans aynı zamanda antidiüretik, emetik ve hipotansif etkilere karşı gelişirken miyotik, konvülzan ve konstipasyon yapıcı etkilere karşı gelişmez (35).

Morfin bağımlılarında morfinin birden kesilmesi son dozdan 8–12 saat sonra başlayan yoksunluk (abstinens) sendromuna neden olur. Yoksunluk belirtilerinin şiddeti bireysel değişkenlik gösterir. Önce ıslak belirtiler (lakrimasyon, rinore, terleme, esneme) gözlenir. Daha sonra, uyku bozuklukları, irritabilite, tremor, midriyazis, taşikardi, kan basıncında artma, ciltte “kaz derisi” görünümü, bulantı, kusma, şiddetli hapşırma, diyare, esneme, kas ağrıları, bacaklarda klonik kasılma gibi belirtiler ortaya çıkar (35).

İlacın kullanılmasının bırakılmasından sonraki birkaç gün içinde opioidlerin sedatif ve solunum depresyonu yapıcı etkilerine karşı gelişen tolerans kaybolur. Emetik etkilerine karşı gelişen tolerans ilacın çekilmesinden sonra birkaç ay sürebilir. Toleransın oluşması, kaybolması veya toleransın derecesi, kullanılan opioidlere ve onu kullanan bireylere bağlı olarak değişebilir. Örneğin metadona karşı gelişen tolerans morfine göre daha az ve yavaş gelişir (35).

Opioidlere karşı çapraz tolerans gelişimi bu ilaçların önemli bir karakteristik özelliğidir (35). Bu durum öncelikle reseptör agonist aktivitesi olan ajanlar için geçerlidir. Morfin ve benzerlerinin sadece analjezik etkilerine karşı çapraz tolerans gelişmez aynı zamanda öforik, sedatif ve solunumsal etkilerine karşı da gelişir. Ancak reseptör agonistleri arasında gelişen çapraz tolerans sıklıkla parsiyel ya da tam değildir. Bu klinik gözlem kanser tedavisinde yıllarca kullanılan opioid rotasyonu fikrini oluşturmuştur. Bir opioidin etkisinde azalma görülen bir hastaya başka bir opioid ilaç verilmiştir (örneğin morfin hidromorfinle, hidromorfin metadonla değiştirilmiştir) ve böylece eşit doz kullanımda daha iyi ağrı kesici etki elde edilmiştir. Başka bir yaklaşımda opioid ilacı opioid olmayan bir ajanla kombine etmektir. NMDA reseptör antagonistlerinin (örneğin ketamin) opioidlere tolerans gelişimi engellediği veya geriye döndürdüğü insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Ketamin başta olmak üzere bu ajanların kullanımı postoperatif ağrıyı azaltmak ve opioid tolerant hastalarda opioid gereksinimini azaltmak gibi etkileri kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmiştir (31). Reseptör antagonistlerinin agonistlerle beraber kullanılmasının da tolerans gelişimini engelleyebilecek bir

strateji olduğu ileri sürülmüştür. Bu kaniya opioid reseptörden yoksun farelerde opioid toleransı gelişmemesi sonucunda varılmıştır (35).

Kanabinoidler Kanabis (Kanabis sativa) bitkisi içerisinde bulunan terfenofenolik bileşenlerdir. İnsanlarda ve hayvanlarda ise sinir sistemi ve immün sistemde bulunur ve birçok değişik sistem üzerinde etki gösterirler. Daha geniş anlamda tanımlamak gerekirse kanabinoid kavramı yapısal olarak tetrahidrokanabinol (THC)'ye benzeyen veya kanabinoid reseptörleri ile bağlanabilen molekülleri tanımlar. Ayrıca bu terim bitkinin farmakolojik etkilerinden sorumlu sekonder metabolitleri de tanımlamaktadır. Günümüzde kanabinoidler üç ana sınıfa ayrılmaktadır; bunlardan ilki fitokanabinoidlerdir ki bunlar kanabis bitkisinin içerisinde bulunan kanabinoidlerdir, ikinci sınıf ise endokanabinoidlerdir ki bunlar da insan ya da hayvan metabolizması tarafından üretilir, üçüncü sınıf ise sentetik kanabinoidlerdir.

Kannabis ya da kenevir bitkisi antik dönemden beri bilinmekte ve dünyanın nerede ise her bölgesinde yetişmektedir. Fakat genel olarak tekstil ve halat sanayinde faydalı bir lif olarak bilinmektedir (44). Lif olarak kullanıldığı alanlarda bu bitki ilaç olarak kullanılmamaktadır. Coğrafik ve klimatolojik faktörler bitkinin içerisindeki farmakolojik olarak aktif kısmın içeriğini değiştirmektedir. Bitkinin özelliklerinin anlaşılması Orta Asya'da bulunan Himalayalar'da doğmuş ve sırası ile Hindistana, Küçük Asya'ya, Kuzey Afrika'ya, oradan Sahra Çölünü geçerek Afrika'nın kalanına yayılmıştır (45-47).

Hindistan'da bitki hem medikal hem de nonmedikal amaçlarla kullanılmaktadır (48). Sosyal ve dini amaçlar için kullanımına en güzel örneklerden biri Durga Puja festivalidir. Bu festival dışında düğünler ve doğum günü gibi ailesel kutlamalarda da daha iyi bir duygu durumu sağlamak ve iştah açmak için kullanılmaktadır. Kanabis ayrıca klasik Hint tıbbında da bizim şu anda kullandığımız kullanım edikasyonlarına benzer şekillerde ve amaçlarda kullanılmaktadır. Sedatif, rahatlatıcı, anksiyolitik ve antikonvülzan etkileri neden ile şimdilerde opioid ve alkol yoksunluk durumlarında kullanılmaktadır. Ayrıca analjezi, iştah açma, antipiretik, antibakteriel ve antidiaretik etkileri de bulunmaktadır (49).

Kanabis'in etkileri ile Avrupanın tanışması 19. yüzyıla dayanmaktadır. Fransa'da ilgi bu maddenin nonmedikal psikoaktif etkileri üzerine yoğunlaşırken

İngiltere’de bu ilgi esas olarak tıbbi tedavi üzerine odaklanmıştır. 1798 yılında Napolyon’un Mısır’ı işgali sırasında orduya katılmış iki bilim adamı olan De Sacy ve Rouyer bitkiyi, haşhaş içimini ve etkilerini tanımlamışlar ve daha ileri araştırmalarını Fransa’da yapmak üzere örnekler toplamışlardır (47). Ünlü Fransız psikiyatrist Moreau de Tours 1830’larda Kuzey Afrika’ya yaptığı yolculuklarda bitkinin mood üzerine olan etkilerini araştırmıştır. Daha sonrasında ise yüksek dozlarda haşhaşın mental etkilerini ayrıntılı şekilde tanımlayarak, rüyalar, delirme ve ilaç intoksikasyonunun da benzer mekanizmalar ile gerçekleştiği hipotezini ortaya atmıştır. Bilimsel çalışmalar için haşhaş kullanılarak oluşturulan bir psikoz modeli de tanımlanmıştır (50, 51).

Diğer taraftan İngiltere’de Kanabis üzerindeki ilgi, Kalküta’da Materia Medikada kimya profesörü olarak çalışan O’Shaughnessy’in medikal ve bilimsel yazıları ile canlanmıştır (52). O’Shaughnessy klasik hint tıbbında kanabisin spastik ve konvülviz hastalıkların tedavisinde, tetanusta, kolerada ve delirium tremenste kullanıldığını gözlemlemiştir. Bitki bu çalışmalar sonrasında önce İngiliz sonra da Amerika Farmakope’sine girmiş ve İngilizce konuşulan ülkelerde 19. yüzyılın sonları ve 20. yüzyılın başlarından itibaren sedatif, hipnotik ve antikonvülzan bir ajan olarak geniş bir kullanım alanı bulmuştur (53, 54).

Kanabis İngiliz Farmakopedisine 1941 yılında girmiş olmasına rağmen (55), klinik kullanımı gerçek anlamda birden ortadan kalkmıştır. Popülaritesini kaybetmesinin nedenleri; bitkinin içeriğindeki varyasyonun çok fazla olması, raf ömrünün çok kısa olması ve öngörülememesi (56) ve 20. yüzyılın başlarında elde edilen saf opiyat ve benzeri sentetik ajanların, bunların yerlerini almasıdır (45, 54).

Kanabinoidler birçok yoldan uygulanabilen moleküllerdir. Yüksek lipid çözünürlüklerinden dolayı gibi göz veya nazal mukoza gibi lokal uygulamaları da yapılabilmektedir. Teorik olarak perkütan yoldan yama vasıtası ile uygulama da mümkün olsa da absorpsiyon çok yavaş olacağından klinik olarak faydalı ve anlamlı değildir (58, 59).

Oral kullanımda %10 ila %20 lik değişken bir biyoyararlanım gerçekleşmektedir (46, 60-62). Karaciğerden ilk geçişte portal venöz kandan karaciğer hücrelerine yüksek bir alınımla ve karaciğerde aktif ilk geçiş metabolizması bulunmaktadır. Fakat bu metabolizma klinik etkilerin görülmesini



engellememektedir. Çünkü major ilk geçiş metaboliti 11-Hidroksi-THC, esas psikoaktif kısım olan THC'nin kendisi kadar güçlüdür (46). Ayrıca THC hemisüksinata çevrilerek rektal supozituar olarak da kullanılabilir (63). Bu yolla uygulamada absorpsiyon iyi ve biyoyararlanım da oldukça yüksektir. Ayrıca rektal absorpsiyonda ilaç direk sistemik dolaşıma geçtiği için ilk geçiş metabolizmasından da sakınılabilmektedir. Kanabinoidlerin intravenöz enjeksiyonları ve infüzyonları da mümkün olabilmektedir. (64). Uygun preparatlarla intravenöz uygulamalarda çok hızlı bir etki sağlanabilmesine rağmen, toksik dozlara ulaşılmaması için düşük dozlar kullanılmakta, bu ise etkinin kısa sürmesine neden olmaktadır.

Dumanını solumak şüphesiz uygulamanın en güzel yoludur. Kanabinos yaprağındaki THC'nin büyük kısmı serbest THC değildir. Genel olarak Tetrahidro kanabinolik asit şeklinde bulunur (65). Yanma esnasındaki yüksek ateş Tetrahidro kanabinolik asiti serbest THC'ye dönüştürür (66) ve buharlaşmasını sağlar. Böylece serbest THC akciğerler yolu ile inhale edilebilir. THC'nin yüksek lipid çözünürlüğü alveolar memranı hızla geçmesini ve pulmoner kapillerlerdeki kana hızla karışmasını sağlar. Bu aşamadan sonra THC hızla kalbe tanışır ve direkt olarak beyne pompalanır. Bu yüzden inhale yoldan uygulamada etkinin başlangıcı nerede ise intravenöz uygulamadaki kadar hızlıdır. Bu uygulama yolu kullandığı zaman biyoyararlanım %18 ile %50 arasında değişmektedir. Bu farklılık muhtemel olarak içiş tekniğindeki bireysel farklılıklar, inhalasyonun derinliği, çekilen dumanın volümündeki farklılıklar ve inspirasyon yapıldıktan sonra ekspirasyon yapılanaya kadar geçen süredeki farklılıklar gibi değişikliklerden kaynaklanmaktadır (67, 68).

Yüksek lipid çözünürlüğü olan diğer moleküller gibi THC de plazmada proteinlere bağlı olarak taşınır. Bu kompleks hızlı bir şekilde ayrışır ve böylece serbest THC hücre memranlarını hızlı bir şekilde geçer ve dokulara girer. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde THC'nin değişik dokulardaki konsantrasyonları büyük oranda tiopentale benzemektedir (69, 70). Kanabisin inhalasyon yolu ile alınmasından sonra plazma THC konsantrasyon eğrisi trifazik olarak şekillenir; (i) yarı ömrü 50 s olan hızlı absorpsiyon fazı, (ii) yarı ömrü 40-80 dak. olan yavaş dağılım fazı, ve (iii) yarı ömrü birçok çalışmada farklılık gösteren daha da yavaş bir metabolik eliminasyon fazı (46, 71). Metabolitlerden birçoğu idrarda tespit edilebilir fakat major metabolit idrarda saptanabilen 11-nor-9-karboksitetrahidrokanabinol'dür. Kronik kullanımında

kendi metabolizması üzerinde çok az ya da hiçbir etkisini olmadığı gösterilmiştir (71). Fakat günlük kullanıcılarında kumulatif birikim sonucu risk artışı görülebilir.

Kanabis esasında Merkezi sinir sistemi baskılayıcı olarak etki gösterir (46, 72, 73). Üstelik ana etkilerinin birçoğu alkol ile benzerlikler göstermektedir. Alkol ve barbitüratlar gibi diğer merkezi sinir sistem baskılayıcılarına benzer şekilde dikkatte ve uyarılara verilen yanıtlarda azalma meydana getirir (45, 74, 75). Benzer şekilde THC'nin kendisinin solunum depresyonu özelliği çok az olsa da diğer solunum depresyonu yapan ilaçlarla sinerjistik etki meydana getirebilir. Bilinç üzerine olan etkileri arasında kısa süreli hafızanın bozulması, reaksiyonlarda yavaşlama, psikomotor durum performansında azalma dikkatin seçiciliğinde düşme sayılabilir. Motor koordinasyon ve kas tonusu düşebilir, bu da ataksi ile sonuçlanabilir (76, 77).

Düşük doz kanabis ılımlı bir öfori, gevşeme, sosyalleşmesinin artışı ve anksiyetede azalmanın ortaya çıkmasına neden olur. Oysaki yüksek dozları sıklıkla disfori, anksiyede artış ve özellikle deneyimsiz kullanıcılarda panik reaksiyonlara neden olabilir. Benzer şekilde, düşük dozlar keyif verici tarzda duysal değişikliklere neden olsa da yüksek dozlar duygusal dağılma, halisünasyonlar ve hatta psikoza neden olabilir (78).

Santral bir etki ile kanabinoidler ağrı duyusunu azaltırlar ve ağrıya toleransı artırır. Antinozisepsiyonda gösterdikleri bu santral etki onları opioid analjeziklerden ayıran en önemli özelliklerinden biridir (79-82). Bu analjezik etki santral gri cevherde bulunan CB1 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirilir. THC ve sentetik analoglarının bu bölgeye enjeksiyonu ağrının hafifletilmesinde etkili bulunmuştur (83). Ayrıca CB1 antagonisti SR 141716A'nın THC'nin analjezik etkisini ortadan kaldırdığı fakat morfinin analjezik etkisini değiştirmediği gösterilmiştir (84). Aynı şekilde naloksan morfin tarafından oluşturulan analjeziyi ortadan kaldırırken THC'nin yapmış olduğu analjezi üzerine hiçbir etki yapmamıştır (115).

THC, nabilon ve diğer kanabinoidlerin bulantı ve kusmayı etkileri açık şekilde gösterilmiştir (55, 85). Bu etkileri bir parça periferel orijinli olsa da esas olarak kanabinoidlerin santral sinir sistemi üzerine olan etkileri ile ilişkili gibi görünmektedir. Ayrıca kanabinoidlerin gıda alımını artıracak şekilde iştah açıcı

etkilerinin olduğu da gösterilmiştir (86-88). İştah açıcı etkilerinde tercih proteinlerden ziyade karbonhidratlar üzerine olmakta, yani kilo alımının bir kısmı da su retansiyonu ile ilişkili gibi görünmektedir. Yukarıda belirtilen santral etkilerin birçoğuna CB1 reseptörleri aracılık etmektedir. Buna karşın THC'nin antikonvülzan etkisinde (89, 90) CB1 reseptörlerinin etkisinin olmadığı düşünölmektedir. Çünkü CB1 reseptörlerine bağlanmayan bir kanabinoid olan kanabidiol nöbetleri engellemede veya suprese etmede THC kadar güçlü bir etki gösterebilmektedir (91-93).

Kanabinoidleri iskelet kasları üzerindeki kısmi santral etkileriyle periferel antispastik etkiye katkıda buldukları, iskelet kası gevşemesi yaptıkları düşünölmektedir. Fakat bu etkiyi spinal kort düzeyinde mi yaptıkları yoksa sinir kas kavşağı üzerindeki etkileri ile meydana getirdikleri henüz açık değildir (94).

Kanabis'in akut etkisinin en kalıcı ve önemli işaretlerinden biri taşıkardidir. Buna artmış kardiyak output ve artmış myokardiyal oksijen ihtiyacı eşlik eder. Bu etkileri genellikle hafiftir ve patolojik bir önemi bulunmamaktadır. Fakat bu myokardiyal yüklenme koroner yetmezliği olan bazı hastalarda tehlikeli olabilmektedir (95). Taşıkardinin kanabisin meydana getirdiği ve ortostatik hipotansiyonla kendini gösteren vazodilatasyona sekonder şekilde gelişiyor olabileceği düşünölmektedir.

Kanabis veya THC tarafından meydana getirilen düz kas gevşemesinin kendisini gösterdiği en önemli yerlerden birisi bronşlardır. Kanabinoidler brokodilatasyon meydana getirerek havayolu direncini düşürürler. Akut dönemde bronkodilatör etki görülürken inhaler kronik kullanımında kanabisin paritiküler fraksiyonuna karşı bir irritasyon görölebilmektedir (96).

Kanabis ve THC'in mekanizması henüz anlaşılamayan şekilde göz içi basıncı düşürdükleri defalarca gösterilmiştir (59). Bu etki merkezi sinir sistemi etkilerini oluşturacak dozda sistemik olarak uygulanarak elde edilebileceği gibi lokal uygulamalarla da elde edilebilir.

İn-vitro olarak yüksek dozda THC'ye maruz kalmak makrofaj, lenfosit ve natural killer hücrelerinde fonksiyon kaybına neden olmaktadır (97). Fakat in-vivo çalışmalarda yapılan gözlemler oldukça büyük farklılıklar göstermektedir ve kanabinoidlerin immün sistem üzerine olan etkileri tam olarak netleştirilememiştir.

Farelerde yapılan deneysel çalışmalar leyyonella enfeksiyonlarına olan direncin THC tarafından azaltıldığını göstermektedir (97). AIDS hastalarında pulmoner aspergillozis görülme riskinin kanabinoid kullanımı ile arttığı tespit edilmiştir (97-100). Ayrıca in-vitro çalışmalarda gösterilen immüsupresan etkinin CB1 reseptörlerinden ziyade CB2 reseptörlerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Eski çalışmalar intravenöz THC, oral kanabinoidler ve inhale edilen kanabinoidlerin anlamlı ve tutarlı bir analjezik etki meydana getirdiğini göstermede yetersiz olsa da (92) son dönemde yapılan çalışmalar oral ya da parenteral THC, levonantrodol ve kanabis ekstelerinin postoperatif (101), dental (102), kanser (103) ve visseral (104) ağrıları etkin bir şekilde azaltabildiğini göstermektedir. Çift-kör ve plasebo kontrollü çapraz bir çalışmada yer alan Ailevi Akdeniz Ateşine bağlı kronik gastrointestinal visseral ağrıları olan bir hastada 50 mg THC'nin günlük oral uygulamasının ağrı kontrolü sağladığı gösterilmiştir (104). Yapılan bir hayvan çalışmasında ise sentetik kanabinoid analoglarının nöropatik ağrıda etkin bir antinozisepsiyon sağladığı gösterilmiştir (105). Yapılan tüm çalışmalar uygun dozlarda kullanılan kanabinoidlerin analjezik etkilerinin olduğunu şüpheye yer bırakmayacak şekilde kanıtlamaktadır. Güçlü antinoziseptif ajanlar olan opioidler ile kanabinoidlerin benzer analjezik etki göstermelerine rağmen farklı mekanizmalar kullanmaları bu iki ajanın daha güçlü etki ve daha düşük yan tesir oluşturmak için düşük dozlarda birlikte kullanımına ilgiliyi artırmaktadır (81).

THC'nin yeni üretilen sentetik deriveleleri veya analogları yeni tedavi olanakları sunmaktadır. THC'nin suda çözünebilen esterlerinin psikoaktif yan tesirler göstermeden, hem analjezik hem de antiinflamatuvar özellikle sergilediği gösterilmiştir. Bu özellikleri ve gastrik irritasyon da yapmamaları sebebi ile nonsteroidal antiinflamatuvar ajanların yerine kullanılabilir alternatif olarak görülmektedirler (106, 107).

Kanabinoidlerin özellikle multipl sklerozis gibi hastalıklarda kaslarda meydana gelen spastisite üzerinde rahatlatıcı bir etkileri olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Fakat bu çalışmalar kontrollü çalışmalar olmaktan çok verifiye edilmemiş subjektif olgu sunumları şeklindedir. Kanabisin inhalasyon ile alınmasının penduler nistagmusu ortadan kaldırdığını gösteren bir olgu sunumu da yayınlanmıştır (108). İngiltere ve Amerika'daki 112 multipl sklerozlu hasta üzerinde

yapılan bir çalışmada inhale kanabis alan hastaların birçoğu spastisite ve ağrıda azalma tanımlarken, diğer hastalar bu belirtilerin yanında mesane spazmında azalma, dengede artış ve yürümlerinin iyileştiğini ifade etmişlerdir (109). Bunun yanında yapılan birçok kontrollü çalışma THC ve nabilonün oral ve rektal kullanımının spastisiteyi hem objektif ölçümlerde hem de subjektif değerlendirme testlerinde düzelttiğini göstermektedir (110-113).

Hem normal hem de glokomu olan hastaların yaklaşık olarak %65'inde THC'nin göz içi basıncı azalttığı gösterilmiştir (59). Marihuana içiminden sonra pik etkinin gözlenmesi 2 saatte olmakta ve etki 3-4 saat sürmektedir. Glokom hastalarında retinal ve optik sinir hasarından sakınabilmek için göz içi basıncın devamlı olarak düşük bir seviyede tutulması gerekmektedir. Bunu marihuna ile sağlamak için günde 10 kez kullanılması gerekir ki bu da mümkün değildir. THC'nin etkisi ise daha uzun sürmektedir. Fakat THC'nin psikoaktif etkilerinden sakınarak etkin bir glokom tedavisi sağlanması da pek mümkün gibi görünmemektedir (59).

Birçok hayvan çalışması göstermiştir ki; THC ve kanabidiol grandmal epilepsiler üzerinde fenitoin benzeri bir antiepileptik etkiye sahiptir. Fakat THC'nin bu antiepileptik etkisine çok hızlı bir şekilde tolerans gelişmektedir (90). Çiftkör kontrollü bir çalışmada konvansiyonel antiepileptik tedaviden fayda görmeyen hastalarda tedaviye oral kanabidiol eklenmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır (114). Bu çalışmada nöbet frekanslarının plasebo uygulanan gruba göre anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir.

Morfinin hem spinal düzelda hem de suraspinal düzeyde tüm ağrı modellerinde etkili ve güçlü bir analjezi sağladığı uzun zamandır bilinmektedir (34, 35, 131, 132). Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde tek başına intraperitoneal morfin uygulaması hem tail flick hem de hot plate testlerinde anlamlı bir analjezi meydana getirdi. Etkinin her iki testte de saptanması morfinin hem spinal hem de supraspinal analjezik etkisi olduğunu bir kez daha kanıtlamaktadır. Bu geniş etki spektrumu muhtemelen morfinin oldukça lipoflik bir madde olup tüm vücut kompartmanlarına geçebilmesi ve opioid reseptörlerinin santral sinir sistemi, perifetik sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve kardiyovasküler sistem gibi birçok sistemde yaygın şekilde bulunması ile yakından ilişkilidir (133)

Yukarıda özelliklerinden ayrıntılı şekilde bahsedilen kanabinoidlerin spinal, supraspinal ve periferik düzeyde antinözeptif etkilerinin olduğu bilinmektedir (134). Opioid benzeri bu geniş analjezik etki spektrumu multemelen yine kanabinoid reseptörlerinin dağılımı ile ilişkilidir. Kanabinoid reseptörleri G proteini kenetli reseptörler ailesine mensuptur ve CB1, CB2 olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır (122-124). Beyindeki sinir hücrelerinde CB1 reseptörleri bolca eksprese edilirken, CB2 reseptörlerinin oranları oldukça düşüktür (125). CB2 reseptörleri ise dalak, tonsiller, monositler, T ve B lenfositler gibi immün sistem elanları ve gastrointestinal sistem gibi periferik dokularda daha sıklıkla bulunmaktadır (135). CB1 reseptörleri sadece santral sinir sisteminde bulunmamakta, ayrıca periferde nozisepsiyon ile ilişkili noktalarda da görev yapmaktadır. Dorsal kök gangliyonundaki büyük miyelinli duysal nöron liflerinde de CB1 reseptörlerinin eksprese edilmesi (136) bu reseptörlerin ağrı algılanmasında ne denli büyük bir öneme sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda kullanılan CB1 ve CB2 agonisti ajanlar literatür ile uyumlu şekilde hem tail flick hem de hot plate testlerinden anlamlı analjezi oluşturmuşlardır. Bu ajanların analjezik etki güçleri birbirleri ile karşılaştırıldığı zaman en güçlü ajanın non-spesifik kanabinoid agonisti olan AEA olduğu tespit edilmiştir. CB1 agonisti olan ACEA'nın AEA'dan, CB2 agonisti olan JWH-015'in ise ACEA'dan daha düşük bir etki gücüne sahip olduğu görülmüştür. Bu bulgular kanabinoidlerin analjezik etkilerindeki asıl noktanın santral sinir sistemi olduğunu ve bu etkide CB1 reseptörlerinin CB2 reseptörlerinden daha baskın bir rol oynadığı görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda CB2 agonisti JWH-015 tail flick testinde, CB1 agonisti ACEA ve nonspesifik kanabinoid agonisti olan AEA ise hot plate testinde daha belirgin analjezik etki göstermiştir. Tail flick testinin spinal ağrı refleksini, hot plate testinin ise supraspinal ağrı yolaklarını değerlendirdiği düşünülürse bu bulgu oldukça akla yatkındır.

Guindon J ve Hohmann AG 2008 yılında hazırlamış oldukları bir derlemede (136) CB1 ve CB2 agonist ve antagonistleri kullanarak kanabinoidlerin noziseptif etkileri ile reseptörleri arasındaki ilişki ortaya konuşmuştur. Bu derlemede Elmes ve arkadaşlarının 2005 yılında (137), Ibrahim ve arkadaşlarının 2006 yılında (138), Bingham, Gutierrez ve arkadaşlarının ise 2007 yıllarında (139, 140) yapmış oldukları

çalışmalarda kanabinoid antagonistlerin kanabinoidlerin analjezik etkisini ortadan kaldırdığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda AEA uygulamasından önce AM251 ve JTE907, ACEA uygulamasından önce AM251 ve JWH-015 uygulamasından önce de JTE907 uygulanarak, kanabinoid agonistlerinin noziseptif etkilerinde reseptörlerinin rolleri spesifik kanabinoid antagonsitleri vasıtası ile değerlendirilmiştir. Kullanılan antagonistler kanabinoidleri analjezik etkilerini göstermelerine engel olmuş, tail flick ve hot plate latensleri kontrol grubu seviyelerinde kalmıştır. Bu bulgu daha önce yapılan çalışmalar ile uyumludur ve kanabinoidlerin analjezik etkilerini direkt olarak kendi reseptörleri üzerinden yaptığını göstermektedir.

Opioid ve kanabinoid sistemleri arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Bu iki sistemin birbiri ile olan benzerliklerini destekleyen hatırı sayılır düzeyde davranışsal, anatomik ve biyokimyasal delil bulunmaktadır. Opioid ve kanabinoid reseptörlerinin aktivasyonu hipotermi, sedasyon, hipotansiyon, intestinal motilitenin inhibisyonu ve motor depresyon gibi birçok benzer etkinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (116). Bu da etki mekanizmalarının benzer olabileceği fikrini ortaya çıkarmaktadır. Her iki reseptör de beynin periakvaduktal gri cevher, raphe nükleusu ve santral-medial talamik nükleus gibi birçok bölgesinde bulunmaktadır (117). Bu da opioid ve kanabinoidlerin antinozisepsiyonda kendi başlarına hareket ettikleri gibi birlikte de hareket ediyor olabileceklerini göstermektedir. Üstelik “mu” opioid reseptörleri (MOR) ile CB1 reseptörlerinin (CB1R) süperfisyel dorsal boynuz ve spinal kordda birlikte yerleşmiş oldukları da gösterilmiştir (118, 119).

Üstelik opioid ve kanabinoid reseptörleri benzer şekilde G proteini aracılıklı sinyal transdüksiyon mekanizmalarına sahiptir. Öncelikle Gi ile bağlanırlar, cAMP üretimini bloke ederler, MAP kinazları aktive ederler ve potasyum kanallarını aktive edip kalsiyum kanallarını inhibe ederek nörotransmitter salınımına engel olurlar (117, 120, 121). Her iki reseptör tipi de (CB1 ve MOR) presinaptik olarak yerleşmiştir ve bu nörotransmitter salınımını inhibe edici özellikleri ile tutarlılık göstermektedir (121). Bu yakın ilişkiden dolayı çalışmamızda morfin-kanabinoid kombinasyonunun nozisepsiyon üzerindeki etkisi de değerlendirildi. Kanabinoid-morfin kombinasyonu tüm gruplarda hem tail flick hem de hot plate testlerinden sadece morfin uygulamasına göre anlamlı şekilde daha fazla analjezik etki meydana getirdi. Bizim

çalışmamızda kanabinoid-morfin etkileşiminin niteliği konusunda ileri bir araştırma yapılmamış olsa da literatürde bu konuda yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Fakat bu çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. Çalışmalardan bazıları etkileşimin aditif nitelikte olduğunu belirtirken (141) bazıları da bu etkileşimi sinerjistik olarak tanımlamaktadır (142). Çelişkili sonuçlara rağmen etkileşimin sinerjistik yönde olduğuna dair bulunan kanıtlar daha ağır basmaktadır. Örneğin  $\Delta^9$ -THC'nin morfin ile kombinasyonunun sinerjistik bir etki gösterdiği birçok hayvan modeli ile kanıtlanmıştır. Ayrıca  $\Delta^9$ -THC'nin noziseptif olmayan oral dozunun morfin, kodein, oksikodon ve diğer opioidlerin akut oral dozlarının analjezik etkinliğini artırdığı da gösterilmiştir (143). Ayrıca çalışmalar düşük doz  $\Delta^9$ -THC-morfin kombinasyonunun tek başına uygulanan yüksek doz morfinden daha etkili bir analjezi sağladığını göstermiştir (144).

Yukarıda kısaca tanımından ve mekanizmalarından bahsedildiği üzere opioid analjeziklerin, özellikle de morfinin analjezik etkisine karşı gelişen tolerans morfin tedavisinin kesilmesinin en önemli nedenlerinden biridir. Tekrarlayan morfin dozları sonucu gelişen bu toleransın mekanizmaları ile birçok spekülasyon yapılsa da gündemde olan mekanizmalar ağrı ile ilgili nöronların kendilerinde meydana gelen adaptif değişiklikleri işaret etmektedir. Bunlar; opioid reseptörlerinin internalizasyonu (145), NMDA reseptör fonksiyonundaki up-regülasyon (146), nitrik oksit üretimindeki artış ya da glutamat taşıyıcılarındaki down-regülasyon (147) şeklinde özetlenebilir. Ayrıca opioid sisteme ters çalışarak bu opioid sistemini dengelemek için görev yapan sistem elemanlarındaki değişim de tolerans gelişiminde etkilidir. Bu ters regülatör sistemin en önemli elemanları kolesistokinin ve dinorfinlerdir (148). Bu çalışmada morfinin analjezik etkisine gelişen tolerans üzerinde kanabinoidlerin etkilerini değerlendirmek amacı ile kanabinoidlerin direkt etkilerinin değerlendirilmesinin ardından hayvanlarda morfin bağımlılığı geliştirilerek analjezik etkiye tolerans gelişmesi sağlandı. Bağımlılık gelişimini tespit etmek için opioid antagonisti olan naloksan ile yoksunluk oluşturuldu ve etkiler gözlemlendi. Analjezik tolerans ise yine tail flick ve hot plate testleri ile tespit edildi. Morfin bağımlısı hayvanlarda, morfin bağımlı olmayan hayvanlara göre anlamlı şekilde daha düşük bir analjezi meydana geldi. Bu sonuç bağımlılık yapma



metodumuzun morfinin analjezik etkisine tolerans geliştirmek için yeterli olduğunu göstermektedir.

Kanabinoid reseptörleri G proteini kenetli reseptörler ailesine mensuptur ve CB1, CB2 olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır (122-124). Beyindeki sinir hücrelerinde CB1 reseptörleri bolca eksprese edilirken, CB2 reseptörlerinin oranları oldukça düşüktür (125). Bu da WIN55,212-2 ve/veya THC'nin rodentlerde göstermiş olduğu analjezik etkinin CB1 reseptörleri üzerinden olduğunu göstermektedir. Fakat görülen etkiler uzun dönemli agonist kullanımında ortadan kalkmakta, buna da kanabinoidlere bağlı analjezik tolerans denmektedir (126, 127). Bu tolerans 14 güne kadar uzayabilmektedir (128). Kanabinoidlerin tekrarlanan uygulamalarına tolerans ve bağımlılık gelişse de vücutta işleyen başka tolerans ve bağımlılık mekanizmaları üzerinde doğrudan ve anlamlı bir etkileri olduğu da yadsınamaz. CB1 reseptör antagonisti rimonabant opioidlerin ödüllendirme ve pekiştirme özelliklerini ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca CB1 reseptörlerinin bloke edilmesi eroin arama davranışında azalmaya neden olmakta ve morfinin ödüllendirme ve pekiştirme özellikleri CB1 reseptörleri silinmiş farelerde ortadan kalkmaktadır (129).

Morfin gibi opioidlerin tekrarlayan uygulamaları tolerans ve fiziksel bağımlılık gelişimi ile sonlanabilmektedir. CB1 kanabinoid ve NMDA glutamat reseptörlerini modüle edebilen ilaçlar morfin toleransı ve fiziksel bağımlılığını da kontrol edebilmektedir. Örneğin kronik kanabinoid uygulaması morfinin antinoziseptif etkisine karşı gelişen toleransı zayıflatmakta ve naloksan ile meydana gelen yoksunluk belirtilerini ortadan kaldırmaktadır (130).

Görüldüğu üzere bağımlılık ve tolerans mekanizmaları üzerinde önemli etkileri olan kanabinoidlerin, morfinin analjezik etkisine gelişen tolerans üzerine de araştırmaları yapılmıştır. Bu amaçla hem kanabinoid agonistleri hem de antagonistleri denenmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar açık değildir. Kanabinoid agonistlerinin morfinin analjezik etkisine gelişen tolerans üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmalardan elde edilen sonuçlar birbirine zıt iki ana görüş etrafında toplanmaktadır. Bunlardan ilki kanabinoid agonistlerinin opioidlerin analjezik etkisine gelişen toleransı zayıflattığı, hatta ortadan kaldırdığı görüşüdür. Wilson ve arkadaşları (149) yapmış oladıkları bir çalışmada bir kanabinoid agonisti olan HU-210'u periakvaduktal gri cevhere (PAG) enjekte ederek

morfinin analjezik etkisine gelişen toleransın zayıfladığını bulmuşlardır. İlginç şekilde HU-210'un morfin ile birlikte sistemik uygulaması sinerjistik bir analjezik etki meydana getirmiştir. Smith ve arkadaşlarının (150) 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada bir endokanabinoid olan THC'nin morfin toleransını geri çevirdiği gösterilmiştir. Fisher ve arkadaşlarının (151) kanabinoid agonistleri ve NMDA antagonistlerinin morfinin analjezik etkisine gelişen tolerans üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında CP-55940 kod isimli bir CB1 agonistini kullanmışlardır. Nozisepsiyon üzerindeki etkiyi hot plate testi ile değerlendirmişler ve CB1 agonistinin morfinin analjezik etkisine karşı gelişen toleransı engellediğini göstermişlerdir. Literatürde bu çalışmalara benzer başka çalışmalar da bulunmaktadır (152, 153, 154).

Kanabinoid agonistlerinin morfinin analjezik etkisine gelişen tolerans üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda yoğunlaşılacak ikinci görüş ise kanabinoidler ile opioidler arasında çapraz tolerans olduğu ve kanabinoid agonistlerinin morfinin analjezik etkisine gelişen toleransı zayıflatmak bir yana bu toleransı güçlendirdiği yönündedir. Massi ve arkadaşları (155) çalışmalarında opioid ve kanabinoidlerin analjezi ve immün sistem üzerindeki etkileşimlerini incelemiş, çalışmalarında opioid ajan olarak morfin, kanabinoid agonisti olarak da sentetik bir ajan olan CP-55,940'ı kullanmışlardır. Bu çalışmada sonucunda araştırmacılar kanabinoid agonistleri ile morfin arasında güçlü bir çapraz tolerans tespit etmişlerdir. Garzon ve arkadaşlarının (156) 2009 yılında yaptıkları çalışmada ise kanabinoid agonistleri olan WIN55,212-2, ACEA ve metanadamid'in morfin ile olan etkileşimleri incelenmiştir. Bu çalışmada ajanlar intraserebroventriküler olarak uygulanmış ve kanabinoid agonistlerinin hem kendi analjezik etkilerine tolerans geliştiği hem de bu agonistler ile morfin arasında çapraz bir tolerans olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bu ikinci düşünce ile uyumluluk göstermektedir. Morfin bağımlılığı geliştirilirken beraberinde kanabinoid uygulaması hem tail flick hem de hot plate latenslerinde anlamlı bir azalmaya neden oldu. Bu azalmadan en fazla etkilenen non-spesifik kanabinoid agonisti AEA oldu. ACEA, AEA'dan daha az etkilenirken, en az etkilenen JWH-015 oldu. Bu sonuçlar kanabinoidler ile opioidler arasında çapraz bir tolerans olduğunu destekler niteliktedir. Ayrıca bu tolerans gelişiminde CB1 reseptörlerinin daha etkin bir role

sahip olduğu bilindiğine göre AEA ve ACEA'nın daha fazla etkilenmiş olması oldukça akla yatkındır. Ayrıca kanabinoid ve opioidlerin klinik etkilerindeki benzerlik, reseptörlerinin yayılımı ve yerleşimlerdeki ortaklık, reseptör yapı ve fonksiyonlardaki ortak noktalar bu düşünceyi desteklemektedir.

Morfinin analjezik etkisine gelişen toleransı geri çevirebilmek amacı ile kanabinoid agonistleri yanında antagonistleri de kullanılmıştır. Kanabinoid agonistleri ile elde edilen sonuçların aksine kanabinoid antagonistleri ile elde edilen sonuçlar kendi içerinden tutarlılık göstermektedir. Trang ve arkadaşlarının (157) yapmış oldukları çalışmada morfinin analjezik etkisine karşı gelişen tolerans üzerinde CB1 reseptörlerinin rolünü tespit edebilmek için kanabinoid antagonistleri kullanılmış ve analjezi yanıtları hem tail flick hem de hot plate testleri ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada morfinin analjezik etkisine hem akut hem de kronik şekilde gelişen toleransta CB1 reseptörlerinin etkin olduğu, kanabinoid antagonistlerinin bu toleransı zayıflattığı gösterilmiştir. Yine Trang ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada ise CB1 antagonisti olan SR141716A'nın opioid fiziksel bağımlılığını ve toleransını azalttığı gösterilmiştir. SR141716A ile ilgili benzer sonuçlar Mas-Nieto ve arkadaşlarının (159) yapmış oldukları çalışmalarda da tespit edilmiştir. CB2 reseptörleri ise CB1 reseptörlerinin gölgesinde kalmış, morfinin analjezik etkisine karşı gelişen toleransı ortadan kaldırma konusunda yapılan çalışmalarda ikinci planda kalarak üzerlerinde fazla araştırma yapılmamıştır.

Bizim alışmamızda kanabinoid antagonistlerinin morfinin analjezik etkisine karşı gelişen tolerans üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere CB1 antagonisti AM251 ve CB2 antagonisti JTE907 bağımlılık geliştirilme sürecinde hayvanlara morfin ile birlikte enjekte edildi. Sürecin sonunda morfine karşı elde edilen noziseftif yanıtlar tail flick ve hot plate testi ile değerlendirildi. Hem AM251'in hem de JTE907'nin tail flick ve hot plate latenslerini uzattığı ve analjezik etkiye karşı gelişen toleransı ortandan kaldırdığı gözlendi. AM251'in etkisinin JTE907'den anlamlı şekilde daha güçlü olduğu da tespit edildi. Bağımlılık süreçlerinde daha etkin olduğu bilinen CB1 reseptörlerinin blokajının daha güçlü bir etki meydana getirmesi oldukça akla yatkındır. Fakat daha önce etkisi gösterilmemiş CB2 reseptör blokajının da bu süreçlerde önemli bir rolünün olduğu çalışmamızda gösterilmiştir.

Morfinin analjezik etkisi üzerinde kanabinoid agonistleri ve antagonistleri ile alınan bu benzer yanıtlar bir paradoks gibi görünse de olası mekanizmalar daha yakından incelendiği zaman olayın kendi içerisinde tutarlılık sergilediği görülebilmektedir. Kanabinoid agonistlerinin morfinin analjezik etkisine gelişen toleransı zayıflattığının tespit edildiği çalışmalarda kullanılan kanabinoid dozlarının oldukça düşük olduğu dikkat çekmektedir. Bu da düşük doz kanabinoid-morfin kombinasyonunun sinerjistik etki ile yeterli analjezi meydana getirirken, çapraz tolerans gelişimini tetiklemediğidir. Ayrıca NMDA reseptörlerinin morfin toleransı ile ilgili en önemli santral bölgelerden biri olan periakvaduktal gri cevherde bolca bulunduğu, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile artmış glutamaterjik uyarımın morfin toleransı gelişiminde önemli bir mekanizma olduğu iyi bilinmektedir. NMDA reseptör blokajının morfinin analjezik etkisine gelişen toleransı geri çevirdiği de bilinmektedir (160). Glutamaterjik nöronların presinaptik terminallerinden kanabinoid reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılması nöronlardan transmitter salınımını engelleyerek glutamaterjik aşırımı bloke etmektedir (161). Yani kanabinoid agonistleri pratikte NMDA antagonisti gibi görev yapmaktadır. Bu da kanabinoid agonistlerinin morfinin analjezik etkisine karşı gelişen toleransı düşük dozlarda indirekt bir yolla, yani glutamaterjik sistemi etkileyerek zayıflattığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda ise çapraz tolerans teorisini doğrular tarzda sonuçlar elde edilmiştir. Ancak sonuçlardaki bu farklılık doz ve uygulama yolu farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir.

Kanabinoid antagonistleri ile elde edilen sonuçların mekanizmaları ile ilgili de birçok değişik teori ortaya atılmıştır. Bu teoriler arasında en önemlilerinden biri kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) üzerine kurulan teoridir. Noziseptif aferentlerde bolca bulunan bu peptidin aşırı aktive olması ile opioidlerin analjezik etkisine karşı gelişen tolerans arasında güçlü bir bağ olduğu bilinmektedir. Morfine kronik şekilde maruz kalmanın dorsal boynuzda CGRP seviyelerini anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir (162). CGRP sadece morfin toleransı gelişiminde değil aynı zamanda naloksan uygulandığı zaman yoksunluk belirtileri oluşumunda da önemli rol olmaktadır. CGRP genleri silinmiş knockout hayvanlarda yapılan çalışmalarda naloksan ile yoksunluk belirtilerinin oluşmadığı gözlenmiştir (163). Yapılan birçok çalışma CGRP eksprese eden birçok duysal nöronun kanabinoid reseptörlerini de

eksprese ettiğini göstermektedir (164). Ayrıca kanabinoid reseptörleri ile opioid reseptörlerinin birçok bölgede beraber lokalize oldukları da iyi bilinen bir gerçektir (165). Bu bilgiler bize CGRP, kanabinoid ve opioid sistemleri arasında çok yakın bir ilişki olduğunu göstermektedir. Trang ve arkadaşları 2006 yılında (158) morfinin indüklediği CGRP artışının CB1 reseptörleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yine Trang ve arkadaşları 2007 yılında kanabinoid antagonistleri kullanarak yaptıkları çalışmalarında opioidlerin analjezik etkilerine karşı gelişen toleransta kanabinoid reseptörlerinin aşırı ekspresyonu sonucu artan CGRP'nin önemli bir role sahip olduğunu ifade etmişlerdir. Kısacası opioidler ile kanabinoidler arasındaki bağlantı CGRP gibi görünmekte ve kanabinoid antagonistleri CGRP seviyesini azaltarak morfinin analjezik etkisine karşı gelişen toleransı geri çevirmektedir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçları kısaca özetleyecek olursak;

1. Morfin hem spinal hem de supraspinal düzeyde güçlü bir analjezik etki meydana getirmektedir.
2. Kanabinoid agonistleri, morfine benzer şekilde hem spinal hem de supraspinal düzeyde analjezik etki meydana getirmişlerdir. Fakat analjezik etki güçleri morfinden daha düşüktür. Analjezik etki güçleri Morfin>AEA>ACEA>JWH-015 şeklindedir.
3. Beş gün boyunca subkutan morfin uygulaması sıçanlarda morfin bağımlılığı oluşturmuş, bu bağımlılık beşinci günün sonunda naloksan uygulaması neticesinde yoksunluk belirtilerinin görülmesi ile teyit edilmiştir. Morfin bağımlılığı geliştirilen ratlarda morfinin analjezik etkisinin azaldığı gözlenmiş, bu morfinin analjezik etkisine karşı tolerans geliştiği şeklinde değerlendirilmiştir.
4. Morfin bağımlılığı geliştirilirken beraberinde kanabinoid agonisti uygulanmasının ardından alınan morfin yanıtlarının, sadece morfin bağımlısı grupla karşılaştırılması sonucu hem tail flick hem de hot plate yanıtlarının anlamlı şekilde daha düşük olduğu gözlenmiş, bu durum kanabinoidler ile morfin arasında çapraz tolerans olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamız sonuçlarına göre kanabinoid agonistleri morfinin analjezik etkisine karşı gelişen toleransı artırmaktadır.
5. Morfin bağımlılığı geliştirilirken beraberinde kanabinoid antagonistleri uygulanmasının ardından alınan morfin yanıtlarının, sadece morfin bağımlısı grupla

karşılaştırılması sonucu hem tail flick hem de hot plate yanıtlarının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durum kanabinoid antagonistlerinin morfinin analjezik etkisine karşı gelişen toleransı zayıflattığı şeklinde yorumlanmıştır.

Sonuç olarak kanabinoid sistemini etkileyen ajanların morfinin analjezik etkisine karşı gelişen tolerans üzerine etkileri konusunda çelişkili veriler olsa da kanabinoid sistemi ile opioid sisteminin çok yakından ilişkili olduğu, bu toleransa çözüm bulma yolunda kanabinoid sistemin çok önemli bir yere sahip olduğu aşikardır. Çalışmamızda kanabinoid antagonistleri ile çok olumlu sonuçlar almamıza rağmen bu pozitif sonuçların doğrulanması ve tüm mekanizmaların ortaya çıkarılması için daha ileri araştırmaların da yapılması gerekmektedir.

## **BÖLÜM VI**

### **KAYNAKLAR**

1. Raj PP. Ağrı Taksonomisi: Çeviri Editörü Erdine S. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 12-19 s., 2002.
2. Önal SA. Nöropatik Ağrı: Çeviri Editörü Önal SA. Algoloji. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 83-87 s., 2004.
3. Hudspith MJ, Sindall PJ, Munglani R. Physiology of pain. Hemmings HC, Hopkins PM (editors). Foundations of Anesthesia. Second Edition, Mosby Elsevier Philadelphia. 2005: 267-285.
4. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. Lancet, 353: 1607-1609, 1999.
5. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JI. Opioid and non opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. J Pharmacol Exp Ther, 260(1):275-285, 1992.
6. Erdine S. Ağrı mekanizmaları. Çeviri Editörü Erdine S. Ağrı, Birinci baskı, İstanbul; Alemdar Ofset, 20 s., 2000.
7. Morgan GE, Mikhail MG. Pain Management. In Clinical Anesthesiology, 2 ed. New Jersey: Prentice-Hall International, Inc., 274-316, 1996.
8. Hudspith MJ, Sindall PJ, Munglani R. Physiology of pain. Hemmings HC, Hopkins PM (editors). Foundations of Anesthesia. Second Edition, Mosby Elsevier Philadelphia. 267-285, 2005.
9. Erdine S. Sinir blokları. 25-48, 124-142 s, 1993.
10. Yücel A, Özyalçın S. Çocukluk çağında ağrı. 17-19 s, 2002.
11. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları; Çeviri Editörü Erdine S. Ağrı. 2. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 20-29 s, 2002.
12. Johnson WJ. Pain Mechanisms: Anatomy, Physiology, and Neurochemistry. Raj PP (editor). Practical Management of Pain. Third Edition, Mosby Missouri. 117-143, 2005.
13. Talu GK. Nöropatik Ağrı: Çeviri Editörü Erdine S. Ağrı. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 368-374 s, 2002.

14. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Klinik Anesteziyoloji. Çeviri Editörleri Tulunay M, Cuhruk H. 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 310-358 s, 2004.
15. İnalkaç S. Ratlarda intratekal melatonin uygulanmasının antinosiseptif etkisinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, 2003.
16. Beaulieu P, Rice ASC. Applied physiology of nociception. In Rowbotham DJ, Macintyre PE (editors). Acute pain. Second Edition, London: Arnold Press, 3-16, 2003.
17. Yücel A. Akut ağrı nörofizyolojisi. Hasta kontrollü analjezi (PCA). İstanbul: MER Matbaacılık & Yayıncılık, 5-19 s, 1997.
18. Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi. Editör İbrahim Yegül. İzmir: Yapım Matbaacılık, 1-18 s., 1996.
19. Heavner JE, Willis WD. Pain pathways: Anatomy and physiology. In: Raj PP (ed). Practical Management of Pain, 3 ed. St Louis: Mosby Inc, 107-45, 2000.
20. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists as analgesics. In: Fields HL, Liebeskind (ed), Pharmacological approaches to the treatment of pain. Seattle: IASP Press, 173-87, 1994.
21. Price DD, Mao J, Mayer DJ. Central neural mechanisms of normal and abnormal pain states. In Fields HL, Liebeskind (ed). Pharmacological approaches to the Treatment of Pain. Seattle: IASP Press, 61-84, 1994.
22. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2. Baskı İstanbul: Logos Yayıncılık, 759-87 s, 1997.
23. Benjamin WJ. Pain Mechanisms: Anatomy, Physiology and Neurochemistry. In: Raj PP (ed). Practical Management of Pain, 3 ed., Missouri: Mosby Inc., 117-45, 2000.
24. Merskey HM, Bogduk N. Classification of Chronic Pain, 2 ed., Seattle: IASP Press, 211-8, 1994.
25. Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. Pain, 54: 241-89, 1993.
26. Cervero F. Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. Physiol Rev, 74: 95-138, 1994.



27. Dray A and Perkins MN. Bradykinin and inflammatory pain, trends. *Pharmacol Sci*, 16: 99-104, 1993.
28. Dubner R, Bennet GJ. Spinal and trigeminal mechanism of nociception. *Annu Rev Neurosci*, 6: 381-418, 1983.
29. Aydın ON. Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 3(2):37-48, 2002.
30. Sorkin LS. Basic pharmacology and physiology of acute pain processing. In: Wallace MS, Dunn JS, Yaksh TL (eds). *Anesthesiology Clinics of North America*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 235-50, 1997.
31. Hirshberg RM, Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN, Willis WD. Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? *67:291-305*, 1996.
32. Karanikolas M, Swarm RA. Current trends in perioperative pain management. *Anesthesiology Clinics of North America*, 18:575-599, 2000.
33. Edward R. Perl. Ideas about pain, a historical view. *Nature Reviews Neuroscience*, 8: 71-80, 2007.
34. Erdine S. Ağrı ve akılcı analjezik kullanımı. Basım TEB ve Sanovel İlaç 2. Basım, 1-8 s., 2009.
35. Lubec, G., Holaubek, J., Feldl, C., Lubec, B. & Strouhal, E. *Nature*, London, 362,25, 1993.
36. Unna, K., *J. Pharmacol. Exp. Ther*, 79, 27-31, 1943.
37. Adler B, Goodman RR, Pasternak GW. In *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, eds. Bjorklund, A., Hökfelt, T. & Kuhar, M. J. (Elsevier, New York), Vol. 9, Part 2, 359-393, 1990.
38. Bums DL, Hewlett EL, Moss J, Vaughan MJ. *Biol. Chem*, 258,1435-1438, 1983.
39. Kayaalp SO. Opioid analjezikler; Rasyonel Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. Basım, Ankara, Hacettepe-Taş Kitapçılık, 796-7 s., 2005.
40. Dökmeci İ. Opiyoid analjezikler, Farmakoloji, ilaçlar ve etkileri. İstanbul: Alfa Yayınları, 559-71 s., 2007.
41. Süzer Ö. Opioid analjezikler ve antagonistleri, Süzer Farmakoloji. Ankara: Klinisyen Tıp Kitapevleri, 245-6 s., 2005.

42. Prezewlocki R, Prezewlocka B. Opioids in chronic pain. *Eur J Pharmacol*, 429:79-91, 2001.
43. Önal A. Ağrı, Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1-3 s., 2004.
44. Schultes RE. Random thoughts and queries on the botany of cannabis. In: Joyce CRB, Curry SH (ed). *The Botany and Chemistry of Cannabis*. London: J & A Churchill, 11-38, 1970.
45. Commission of Inquiry into the Non-Medical Use of Drugs (Le Dain Commission). *Cannabis*. Ottawa: Information Canada, 11-25;125-6, 1972.
46. Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*, 91:1585-614, 1996.
47. Bouquet J. *Contribution à l'étude du chanvre indien*. Lyon: Paul Legendre & Cie, 1912.
48. Indian Hemp Drugs Commission (1893-1894) Report on Indian Hemp. Simla: Government Central Printing Office, 1894.
49. Kalant OJ. Report of the Indian Hemp Drugs Commission, 1893-94: A critical review. *Int J Addict*, 7:77-96, 1972.
50. Moreau (de Tours) JJ. *Du Hachisch et de l'Aliénation Mentale*. Paris: Masson, 1845.
51. Kalant OJ. Moreau, hashish, and hallucinations. *Int J Addict*, 6:553-60, 1971.
52. O'Shaughnessy WB. On the preparations of the Indian hemp, or Gunjah *Cannabis indica*. *Prov Med J Retro Med Sci*, 5:343, 1843.
53. Walton, RP. *Marihuana. America's New Drug Problem*. New York: JB Lippincott, 1938.
54. Mikuriya TH. Marijuana in medicine: past, present and future. *Calif Med*, 110:34-40, 1969.
55. Brown DT. The therapeutic potential for cannabis and its derivatives. In: Brown DT (ed). *Cannabis: The Genus Cannabis*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 175-222, 1998.
56. Fairbairn JW, Liebman JA, Rowan MG. The stability of cannabis and its preparations on storage. *J Pharm Pharmacol*, 28:1-7, 1976.
57. Howlett AC. Pharmacology of cannabinoid receptors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 35:607-34, 1995.

58. Jay WM, Green K. Multiple-drop study of topically applied 1%  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in human eyes. *Arch Ophthalmol*, 101:591-3, 1983.
59. Green K. Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy. *Arch Ophthalmol*, 116:1433-7, 1998.
60. Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetics of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther*, 34:352-63, 1983.
61. Agurell S, Halldin M, Lindgren JE, Ohlsson A, Widman M, Hollister L. Pharmacokinetics and metabolism of  $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev*, 38:21-43, 1986.
62. Martin BR, Cone EJ. Chemistry and pharmacology of cannabis. In: Kalant H, Corrigall WA, Hall W, Smart RG (ed). *The Health Effects of Cannabis*. Toronto: CAMH, 19-68, 1999.
63. Mattes RD, Shaw LM, Edling-Owens J, Engelman K, ElSohly MA. Bypassing the first-pass effect for the therapeutic use of cannabinoids. *Pharmacol Biochem Behav*, 44:745-7, 1993.
64. Payne RJ, Brand SN. The toxicity of intravenously used marihuana. *J Am Med Assoc*, 233:351-4, 1975.
65. Korte F, Haag M, Claussen U. Tetrahydrocannabinol-carbonsäure, ein neuer Haschisch-Inhaltsstoff. *Angew Chem*, 77:862, 1966.
66. Claussen U, Korte F. Über das Verhalten von Hanf und von  $\Delta^9$ -6 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -trans-tetrahydrocannabinol beim Rauchen. *Liebigs Ann Chem*, 713:162 5, 1968.
67. Azorlosa JL, Heishman SJ, Stitzer ML, Mahaffey JM. Marijuana smoking: Effect of varying  $\Delta^9$ -trans-tetrahydrocannabinol content and number of puffs. *J Pharmacol Exp Ther*, 261:114-22, 1992.
68. Azorlosa JL, Greenwald MK, Stitzer ML. Marijuana smoking: Effects of varying puff volume and breath hold duration. *J Pharmacol Exp Ther*, 272:560-9, 1995.
69. Kreuz DS, Axelrod J. Delta-9-tetrahydrocannabinol: localization in body fat. *Science*, 179:391-3, 1973.
70. Nahas GG. Marihuana: toxicity and tolerance. In: Richter RW (ed). *Medical Aspects of Drug Abuse*. Baltimore: Harper & Row, 16-36, 1975.

71. Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Single dose kinetics of deuterium-labeled  $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinol in heavy and light cannabis users. *Biomed Mass Spectrom*, 9:6-10, 1982.
72. Klonoff H. Acute psychological effects of marijuana in man, including acute cognitive, psychomotor and perceptual effects on driving. In: Fehr KO, Kalant H (ed). *Cannabis and Health Hazards*. Toronto: ARF Books, 433-74, 1983.
73. Chaperon F, Thiebot MH. Behavioral effects of cannabinoid agents in animals. *Crit Rev Neurobiol*, 13:243-81, 1999.
74. Siemens AJ. Effects of cannabis in combination with ethanol and other drugs. In: Petersen RC (ed). *Marijuana Research Findings: NIDA Res Monogr Series 31*. Washington: DHHS/USPHS, 167-98, 1980.
75. Hollister LE. Interactions of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol with other drugs. *Ann NY Acad Sci*, 281:212-8, 1976.
76. Hall W, Solowij N, Lemon J. The health and psychological consequences of cannabis use. Canberra: Australian Government Publishing Service, 41-60, 1994.
77. Beardsley PM, Kelly TH. Acute effects of cannabis on human behavior and central nervous system functions. In: Kalant H, Corrigan WA, Hall W, Smart RG (ed). *The Health Effects of Cannabis*. Toronto: CAMH, 127-69, 1999.
78. Solowij N. Long-term effects of cannabis on the central nervous system. I. Brain function and neurotoxicity. II. Cognitive functioning. In: Kalant H, Corrigan WA, Hall W, Smart RG (ed). *The Health Effects of Cannabis*. Toronto: CAMH, 195-265, 1999.
79. Milstein SL, MacCannell K, Karr G, Clark S. Marijuana-produced changes in pain tolerance. Experienced and non-experienced subjects. *Int Pharmacopsychiatry*, 10:177-82, 1975.
80. Martin BR, Lichtman AH. Cannabinoid transmission and pain perception. *Neurobiol Dis*, 5:447-61, 1998.
81. Meng ID, Manning BH, Martin WJ, Fields HL. An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature*, 395:381-3, 1998.
82. Fuentes JA, Ruiz-Gayo M, Manzanares J, Reche I, Corchero J. Cannabinoids as potential new analgesics. *Life Sci*, 65:675-85, 1999.

83. Martin WJ, Coffin PO, Attias E, Balinsky M, Tsou K, Walker JM. Anatomical basis for cannabinoid-induced antinociception as revealed by intracerebral microinjections. *Brain Res*, 822:237-42, 1999.
84. Lichtman AH, Martin BR. The selective cannabinoid antagonist SR 141716A blocks cannabinoid-induced antinociception in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 57:7-12, 1997.
85. Hartel CR. Therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. In: Kalant H, Corrigall WA, Hall W, Smart RG (ed). *The Health Effects of Cannabis*. Toronto: CAMH, 461-74, 1999.
86. Jones RT, Benowitz N. The 30-day trip – Clinical studies of cannabis tolerance and dependence. In: Braude MC, Szara S, eds. *Pharmacology of Marijuana*, vol 2. New York: Academic Press, 627-42, 1976.
87. Mendelson JH. Marijuana use: Biologic and behavioral aspects. *Postgrad Med*, 60:111-5, 1976.
88. Mattes RD, Engelman K, Shaw LM, ElSohly M. Cannabinoids and appetite stimulation. *Pharmacol Biochem Behav*, 49:187-95, 1994.
89. Sofia RD, Solomon TA, Barry H, III. Anticonvulsant activity of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol compared with three other drugs. *Eur J Pharmacol*, 35:7-16, 1976.
90. Corcoran ME, McCaughran JA Jr, Wada JA. Antiepileptic and prophylactic effects of tetrahydrocannabinols in amygdaloid kindled rats. *Epilepsia* 19:47-55, 1978.
91. Chiu P, Olsen DM, Borys HK, Karler R, Turkanis SA. The influence of cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on cobalt epilepsy in rats. *Epilepsia* 20:365-75, 1979.
92. Karler R, Turkanis SA. The cannabinoids as potential antiepileptics. *J Clin Pharmacol*, 21:437-48, 1981.
93. Consroe P, Benedito MA, Leite JR, Carlini EA, Mechoulam R. Effects of cannabidiol on behavioral seizures caused by convulsant drugs or current in mice. *Eur J Pharmacol*, 83:293-8, 1982.
94. Consroe P. Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders. *Neurobiol Dis*, 5:534-51, 1998.

95. Chesher G, Hall W. Effects of cannabis on the cardiovascular and gastrointestinal systems. In: Kalant H, Corrigan W, Hall W, Smart RG (ed). *The Health Effects of Cannabis*. Toronto: CAMH, 437-58, 1999.
96. Tashkin DP. Cannabis effects on the respiratory system. In: Kalant H, Corrigan WA, Hall W, Smart RG (ed). *The Health Effects of Cannabis*. Toronto: CAMH, 313-45, 1999.
97. Klein TW. Cannabis and immunity. In: Kalant H, Corrigan WA, Hall W, Smart Rg (ed). *The Health Effects of Cannabis*. Toronto: CAMH, 349-73, 1999.
98. Caiaffa WT, Vlahov D, Graham NM. Drug smoking, *Pneumocystis carinii* pneumonia, and immunosuppression increase risk of bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-seropositive injection drug users. *Am J Respir Crit Care Med*, 150:1493-8, 1994.
99. Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, Norris S, Edelstein H, Stevens DA. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*, 324:654-62, 1991.
100. Marks WH, Florence L, Lieberman J. Successfully treated invasive pulmonary aspergillosis associated with smoking marijuana in a renal transplant recipient. *Transplantation*, 61:1771-4, 1996.
101. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Smith G. Evaluation of intramuscular levonantrodol and placebo in acute postoperative pain. *J Clin Pharmacol*, 21:320-6, 1981.
102. Raft D, Gregg J, Ghia J, Harris L. Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain. Psychological correlates of the analgesic response. *Clin Pharmacol Ther*, 21:26-33, 1977.
103. Noyes R Jr, Brunk SF, Avery DH, Canter A. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther*, 18:84-9, 1975.
104. Holdcroft A, Smith M, Jacklin A. Pain relief with oral cannabinoids in familial Mediterranean fever. *Anaesthesia*, 52:483-6, 1997.
105. Herzberg U, Eliav E, Bennett GJ, Kopin IJ. The analgesic effects of R(+)-WIN 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett*, 221:157-60, 1997.

106. Burstein SH. The cannabinoid acids: nonpsychoactive derivatives with therapeutic potential. *Pharmacol Ther*, 82:87-96, 1999.
107. Pop E, Liu ZZ, Brewster ME. Derivatives of Dexamabinol. I. Watersoluble salts of glycinate esters. *Pharm Res*, 13:62-9, 1996.
108. Schon F, Hart PE, Hodgson TL. Suppression of pendular nystagmus by smoking cannabis in a patient with multiple sclerosis. *Neurology*, 53:2209-10, 1999.
109. Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 38:44-8, 1997.
110. Petro DJ, Ellenberger C Jr. Treatment of human spasticity with  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol*, 21:413-6, 1981.
111. Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Ellison GW, Myers LW. Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Adv Alcohol Subst Abuse*, 7:39-50, 1987.
112. Martyn CN, Illis LS, Thom J. Nabilone in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet*, 345:579, 1995.
113. Brenneisen R, Egli A, ElSohly MA, Henn V, Spiess Y. The effect of orally and rectally administered  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 34:446-52, 1996.
114. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*, 21:175-85, 1980.
115. Todd AR. Hashish. *Experientia*, 2:55-60, 1946.
116. Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernandez-Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA. Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends Pharmacol Sci*, 20:287-294, 1999.
117. Cichewicz DL: Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sci*, 74:1317-1324, 2004.
118. Hohmann AG, Briley EM, Herkenham M: Pre- and postsynaptic distribution of cannabinoid and mu opioid receptors in rat spinal cord. *Brain Res*, 822:17-25, 1999.
119. Salio C, Fischer J, Franzoni MF, Mackie K, Kaneko T, Conrath M. CB1-cannabinoid and mu-opioid receptor co-localization on postsynaptic target in the rat dorsal horn. *Neuroreport*, 12:3689-3692, 2001.

120. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*, 54:161-202, 2002.
121. Vigano D, Rubino T, Parolaro D: Molecular and cellular basis of cannabinoid and opioid interactions. *Pharmacol Biochem Behav*, 81:360-368, 2005.
122. Martin BR, Sim-Selley LJ, Selley DE: Signaling pathways involved in the development of cannabinoid tolerance. *Trends Pharmacol Sci*, 25:325-330, 2004.
123. Pertwee RG: Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations, relevant to future drug discovery and development. *Expert Opin Investig Drugs*, 9:1553-1571, 2000.
124. Porter AC, Felder CC: The endocannabinoid nervous system: unique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther*, 90:45-60, 2001.
125. Hohmann AG, Suplita RL: Endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *AAPS J*, 8:693-708, 2006.
126. Fan F, Compton DR, Ward S, Melvin L, Martin BR: Development of cross-tolerance between delta 9 tetrahydrocannabinol, CP 55,940 and WIN 55,212. *J Pharmacol Exp Ther*, 271:1383-1390, 1994.
127. Sim-Selley LJ, Martin BR: Effect of chronic administration of R- (+)-[2,3-Dihydro-5-methyl-3 [(morpholinyl)methyl]pyrrolo[ 1,2,3-de]-1,4-b enzoxazinyl]-(1-naphthalenyl)methanone mesylate (WIN55,212-2) or delta(9)- tetrahydrocannabinol on cannabinoid receptor adaptation in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 303:36-44, 2002.
128. Sim-Selley LJ, Schechter NS, Rorrer WK, Dalton GD, Hernandez J, Martin BR, Selley DE: Prolonged recovery rate of CB1 receptor adaptation after cessation of long-term cannabinoid administration. *Mol Pharmacol*, 70:986-996, 2006.
129. Martin M, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. Cocaine, but not morphine, induces conditioned place preference and sensitization sensitization to locomotor responses in CB1 knockout mice. *Eur J Neurosci*, 12:4038–46, 2000.
130. Smith PA, Selley DE, Sim-Selley LJ, Welch SP. Low dose combination of morphine and delta9-tetrahydrocannabinol circumvents antinociceptive tolerance and apparent desensitization of receptors. *Eur. J. Pharmacol*, 571, 129–137, 2007.
131. Özyalçın N. Süleyman. *Akut Ağrı*, 67-68 s., 2005.



132. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer*, 10: 13-35, 2002.
133. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*, Mar;11:133-53, 2008.
134. Walker JM, Hohmann AG. Cannabinoid mechanism so pain suppression. In: PertweeR (ed). *Cannabinoids-Handbookof Experimental Pharmacology*. Springer-Verlag: Berlin. 09–554, 2005.
135. Schatz AR, Lee M, Condie RB, Pulaski JT, Kaminski NE. Cannabinoid receptors CB1 and CB2: a characterization of expression and adenylate cyclase modulation within the immune system. *Toxicol Appl Pharmacol*, 142: 278-287, 1997.
136. Guindon J, Hohmann AG. Cannabinoid CB2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain. *Br J Pharmacol*, Jan;153(2):319-34, 2008.
137. Elmes SJ, Winyard LA, Medhurst SJ, Clayton NM, Wilson AW, Kendall DA. Activationof CB1 and CB2 receptors attenuates the induction and maintenance of inflammatory pain in the rat. *Pain*, 118:327–335, 2005.
138. Ibrahim MM, Rude ML, Stagg NJ, Mata HP, Lai J, Vanderah TW. CB2 cannabinoid receptor mediation of antinociception. *Pain*, 122:36–42, 2006.
139. Bingham B, Jones PG, Uveges AJ, Kotnis S, Lu P, Smith VA. Species-specific invitro pharmacological effects of the cannabinoidreceptor2 (CB2) selective ligand AM1241 and its resolved enantiomers. *Br J Pharmacol*, 151:1061–1070, 2007.
140. Gutierrez T, Farthing JN, Zvonok AM, Makriyannis A, Hohmann AG. Activation of peripheral cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses the maintenance of inflammatory nociception: acomparative analysis. *B J Pharmacol*, 150:153–163, 2007.
141. Pugh G Jr, Mason DJ Jr, Combs V, Welch SP. Involvement of dynorphin B in the antinociceptive effects of the cannabinoid CP55,940 in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther*, 281: 730-7, 1997.
142. Pugh G Jr, Smith PB, Dombrowski DS, Welch SP. The role of endogenous opioids in enhancing the antinociception produced by the combination of delta9-

tetrahydrocannabinol and morphine in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther*, 279 : 608-16, 1996.

143. Cichewicz DL, Martin ZL, Smith FL, Welch SP. Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. *J Pharmacol Exp Ther*, 289: 859-67, 1999.

144. Cichewicz DL, Welch SP. Modulation of oral morphine antinociceptive tolerance and naloxone-precipitated withdrawal signs by oral Delta9-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther*, 305: 812-7, 2003.

145. Zuo Z. The role of opioid receptor internalization and beta-arrestins in the development of opioid tolerance. *Anesth Analg*, 101: 728–34, 2005.

146. Shimoyama N, Shimoyama M, Davis AM, Monaghan DT, Inturrisi CE. An antisenseoligonucleotide to the N-methyl-D-aspartate (NMDA) subunit NMDAR1 attenuates NMDA-induced nociception, hyperalgesia, and morphine tolerance. *J Pharmacol Exp Ther*, 312: 834–40, 2005.

147. Pasternak GW. When it comes to opiates, just say NO. *J Clin Invest*, 117:3185–7, 2007.

148. Xie JY, Herman DS, Stiller C, Gardell LR, Ossipov MH, Lai J, Porreca F, Vanderah TW. Cholecystokinin in the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance. *J Neurosci*, 25:409–16, 2005.

149. Wilson AR, Maher L, Morgan MM. Repeated cannabinoid injections into the rat periaqueductal gray enhances subsequent morphine antinociception. *Neuropharmacology*, Dec;55(7):1219-25, 2008.

150. Smith PA, Selley DE, Sim Selley LJ, Welch SP. Low dose combination of morphine and delta9-tetrahydrocannabinol circumvents antinociceptive tolerance and apparent desensitization of receptors. *Eur. J. Pharmacol*, 571,129–137, 2007.

151. Fischer BD, Ward SJ, Henry FE, Dykstra LA. Attenuation of morphine antinociceptive tolerance by a CB(1) receptor agonist and an NMDA receptor antagonist: Interactive effects. *Neuropharmacology*, Feb;58(2):544-50, 2010.

152. Cichewicz DL, McCarthy EA. Antinociceptive synergy between delta(9)-tetrahydrocannabinol and opioid safer oral administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther*, 304, 1010–1015, 2003.

153. Cichewicz DL, Welch SP. Modulation of oral morphine antinociceptive tolerance and naloxone-precipitated withdrawal signs by oral Delta9-tetra-hydrocannabinol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 305,812–817, 2003.
154. Vigano D, Rubino T, Vaccani A, Bianchessi S, Marmorato P, Castiglioni C, Parolaro D. Molecular mechanisms involved in the asymmetric interaction between cannabinoid and opioid systems. *Psychopharmacology*, 182,527–536, 2005.
155. Massi P, Vaccani A, Romorini S, Parolaro D. Comparative characterization in the rat of the interaction between cannabinoids and opiates for their immunosuppressive and analgesic effects. *J Neuroimmunol*, Jul 2;117(1-2):116-24, 2001.
156. Garzón J, de la Torre-Madrid E, Rodríguez-Muñoz M, Vicente-Sánchez A, Sánchez-Blázquez P. Gz mediates the long-lasting desensitization of brain CB1 receptors and is essential for cross-tolerance with morphine. *Mol Pain*, Mar 10;5:11, 2009.
157. Trang T, Sutak M, Jhamandas K. Involvement of cannabinoid (CB1)-receptors in the development and maintenance of opioid tolerance. *Neuroscience*, May 25;146(3):1275-88, 2007.
158. Trang T, Ma W, Chabot JG, Quirion R, Jhamandas K. Spinal modulation of calcitonin gene-related peptide by endocannabinoids in the development of opioid physical dependence. *Pain*, Dec 15;126(1-3):256-71, 2006.
159. Mas-Nieto M, Pommier B, Tzavara ET, Caneparo A, Da Nascimento S, LeFur G, Roques BP, Noble F. Reduction of opioid dependence by the CB(1) antagonist SR141716A in mice: evaluation of the interest in pharmacotherapy of opioid addiction. *Br J Pharmacol*, 132:1809–1816, 2001.
160. Trujillo KA. Are NMDA receptors involved in opiate-induced neural and behavioral plasticity? A review of preclinical studies. *Psychopharmacology*, 151,121–141, 2000.
161. Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol. Rev.*, 83, 1017–1066, 2003.
162. Powell KJ, Quirion R, Jhamandas K. Inhibition of neurokinin-1 substance P receptor and prostanoid activity prevents and reverses the development of morphine

tolerance in vivo and the morphine-induced increase in CGRP expression in cultured dorsal root ganglion neurons. *Eur J Neurosci*, 18:1572–1583, 2003.

163. Salmon AM, Damaj MI, Marubio LM, Epping-Jordan MP, Merlo-Pich E, Changeux JP. Altered neuroadaptation in opiate dependence and neurogenic inflammatory nociception in alpha CGRP-deficient mice. *Nat Neurosci*, 4: 357–358, 2001.

164. Mitirattanakul S, Ramakul N, Guerrero AV, Matsuka Y, Ono T, Iwase H, Mackie K, Faull KF, Spigelman I. Site-specific increases in peripheral cannabinoid receptors and their endogenous ligands in a model of neuropathic pain. *Pain*, 126 (1–3): 102–114, 2006.

165. Salio C, Fischer J, Franzoni MF, Mackie K, Kaneko T, Conrath M. CB1-cannabinoid and mu-opioid receptor co-localization on postsynaptic targetin the rat dorsal horn. *Neuroreport*, 12: 3689–3