



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**PREGABALİN'İN DENEYSEL HOT-PLATE VE TAIL-  
FLICK TESTLERİ İLE OLUŞTURULAN SOMATİK AĞRI  
MODELİNDEKİ ANTİNOZİSEPTİF ETKİSİNDE  
KOLİNERJİK VE SEROTONERJİK SİSTEMİN ROLÜNÜN  
ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Mohamad HALLAK**

**Samsun  
Ekim - 2017**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**PREGABALİN'İN DENEYSEL HOT-PLATE VE TAIL-  
FLICK TESTLERİ İLE OLUŞTURULAN SOMATİK AĞRI  
MODELİNDEKİ ANTİNOZİPTİK ETKİSİNDE  
KOLİNERJİK VE SEROTONERJİK SİSTEMİN ROLÜNÜN  
ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Mohamad HALLAK**

**Danışman  
Doç. Dr. S. Sırrı BİLGE**

**Samsun  
Ekim - 2017**

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışma sırasında bilimsel katkılarıyla bana yardımcı olan eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen ve yönlendirmeleriyle sonuca ulaşmamda sonsuz destek aldığım, tez danışmanım ve anabilim dalı başkanımız sayın Doç.Dr.S.Sırrı BİLGE'ye en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Eğitim sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım; yardım, sevgi ve desteğini benden hiç esirgemeyen, sabır ve hoşgörü arkadaşım sayın Hakan BALCI'ya ve tezimin istatistiksel değerlendirilmelerinde yardımcı olan Ecz. Caner Günaydın'a

Tez süresi boyunca bana yardımcı olan ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarım ve dostlarım Arş. Gör. Bahar Akyüz, Dr. Deniz Gündoğdu Arslan, Arş. Gör. Özge Darakcı ve Ecz. Ali Hosseinzadeh'e;

Türkiye'ye geldiğimde farklı ülkelerden tanıştığım yeni arkadaşlara, bana Türkçe dili öğreten, yabancı olduğumu hissettirmeyen iyi kalpli, güler yüzlü, sevgi dolu ve geçirilmiş zamanların en güzelini bana yaşatan sayın Işıl AKBAYIR, Aslıhan YILDIZ, Murat DELİBAŞ ve Dr. Kadir YALINKILIÇ'a

Hayatım boyunca benden desteğini, sınırsız sevgisini, sabrını esirgemeyen ve bütün imkanları sağlayan çok değerli babam, annem ve kardeşlerime, sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

## ÖZET

### PREGABALİN'İN DENEYSEL HOT-PLATE VE TAIL-FLICK TESTLERİ İLE OLUŞTURULAN SOMATİK AĞRI MODELİNDEKİ ANTİNOSESİPTİF ETKİSİNDE KOLİNERJİK VE SEROTONERJİK SİSTEMİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

**Amaç:** Pregabalin (PGB), gabapentin gibi gamma-aminobütirik asit analogu olup; antinosiseptif, antihiperalejik ve antiallodinik bir etkiye sahip olduğu ve presinaptik uçta voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının (VGCCs) alfa-2-delta alt ünitesi vasıtasıyla çeşitli etkileri meydana getirdiği bilinen bir ilaçtır. PGB'nin nöropatik ağrı, insizyonel yaralanma, inflamatuvar yaralanma, akut postoperatif ağrı ve kronik ağrı sendromlarında çeşitli modellerde etkili olduğu gösterilmiştir. PGB'nin, tail-flick ve hot-plate gibi birtakım ağrı testleri ile yapılan çalışmalarda antinosiseptif etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda kolinerjik ve serotonerjik sistemin ağrı mekanizmasında rol oynadığı bilinmektedir. Fakat pregabalinin antinosiseptif etki mekanizmasında nosiseptif yolların katkısı konusunda yeterli veri yoktur. Bu çalışmada çeşitli dozlarda uygulanan PGB'nin antinosiseptif etkisi ve bu etkide kolinerjik ve serotonerjik sistemin rolü araştırılmıştır.

**Materyal ve Metot:** Çalışmada kullanılan bütün farelerde PGB'nin antinosiseptif etkisi ve bu etkide kolinerjik ve serotonerjik sistemin rolü tail flick ve hot plate testleri ile değerlendirildi. Lokomotor aktivite cihazı ile motor aktiviteleri ölçüm kontrolleri yapıldı. **Bulgular:** Pregabalin 30 ve 100 mg/kg dozlarında 30. dakikada saline göre istatistiksel olarak anlamlı bir antinosiseptif etki meydana getirdi. PGB'nin bu antinosiseptif etkisi selektif olmayan 5-HT<sub>2</sub> antagonisti olan ketanserin (1 mg/kg) ve muskarinik reseptör antagonisti olan atropin (1 mg/kg) tarafından engellenmiştir.

**Sonuç:** Bu sonuçlar, PGB'nin antinosiseptif etkisine kolinerjik ve serotonerjik sistemin aracılık ettiğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Pregabalin; antinosiseptif; ketanserin; atropin

MOHAMAD HALLAK, Yüksek Lisans Tezi  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Ekim-2017

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE ROLE OF CHOLINERGIC AND SEROTONERGIC SYSTEM IN THE ANTINOCICEPTIVE EFFECT OF PREGABALIN IN SOMATIC PAIN MODEL GENERATED BY EXPERIMENTAL HOT-PLATE AND TAIL-FLICK TESTS

**Aim:** Pregabalin (PGB) gamma-aminobutyric acid analogs such as gabapentin; is a drug known to have antinociceptive, antihyperalgesic and antiallodynic effects and to induce various effects through the alpha-2-delta subunit of voltage-dependent calcium channels (VGCCs) at the presynaptic terminal. PGB has been shown to be effective in various models of neuropathic pain, incisional injury, inflammatory injury, acute postoperative pain and chronic pain syndromes. PGB has been reported to have antinociceptive effects in studies with pain tests such as tail-flick and hot-plate. It is also known that cholinergic and serotonergic systems play a role in the mechanism of pain. However, there is insufficient data on the contribution of nociceptive pathways to the mechanism of antinociceptive action of pregabalin. In this study, the antinociceptive effect of PGB administered at various doses and the roles of cholinergic and serotonergic systems in this effect were investigated.

**Material and Method:** The antinociceptive effect of PGB and the roles of cholinergic and serotonergic systems in this effect were assessed by tail flick and hot plate tests in all mice used in the study. Motor activity was measured by locomotor activity device.

**Results:** Pregabalin at doses of 30 and 100 mg/kg elicited the antinociceptive effects statistically significant compared to saline at 30 minutes. This antinociceptive effect of PGB was blocked by non-selective 5-HT<sub>2</sub> antagonist ketanserin (1 mg/kg), and a muscarinic receptor antagonist atropine (1 mg/kg),.

**Conclusion:** These results demonstrate that the PGB antinociceptive effect is mediated by the cholinergic and serotonergic system.

**Keywords:** Pregabalin; antinociceptive; ketanserin; atropine

**MOHAMAD HALLAK, Master Thesis  
Ondokuz Mayıs University- Samsun, Ekim-2017**

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>PGB</b>	: Pregabalin
<b>GABA</b>	: Gamma-aminobütirik asit
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	: Kalsiyum
<b>5-HT</b>	: 5-hidroksitriptamin
<b>Ach</b>	: Asetilkolin
<b>IASP</b>	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozu faktörü
<b>WDR</b>	: Geniş dinamik aralık
<b>STT</b>	: Spinotalamik yol
<b>SRT</b>	: Spinoretiküler yol
<b>PAG</b>	: Periaquaduktal gri
<b>NRM</b>	: Çekirdek rafe magnus
<b>ASA</b>	: Aetilsalisilik asid
<b>PCPA</b>	: Paraklorofenilalanin
<b>VGCCs</b>	: Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları
<b>cAMP</b>	: Siklik adenzin monofosfat
<b>DPN</b>	: Diyabetik periferik nöropati
<b>PHN</b>	: Postherpetik nevralji
<b>İ.P.</b>	: İntraperitoneal

**M** : Muskarinik reseptör  
**Na<sup>+</sup>** : Sodyum  
**NMDA** : N-methyl-D-aspartate  
**DR** : Dorsal raphe



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Nosisepsiyon ve ağrının anatomik iletimi. ....	19
Şekil 2. Ağrı oluşun süreçleri. ....	23
Şekil 3. Ağrı yolları A: Çıkan ağrı yolları, B: İnen ağrı yolları . ....	26
Şekil 4. Kalsiyum kanalının yapısı. $\Psi$ işaretli bölgeler, N-bağlı glikozilasyon alanlarını göstermektedir. P ile işaretlenmiş bölgeler, cAMP'ye bağımlı protein kinaz fosforilasyon alanlarını göstermektedir. ....	29
Şekil 5. Pregabalin Etki mekanizması. ....	29
Şekil 6. GABA ve pregabalin kimyasal yapıları. ....	31
Şekil 7. Hot plate test ....	34
Şekil 8. Tail flick test.....	35
Şekil 9. Farklı dozlarda uygulanan Pregabalin'in hot-plate testinde antinosiseptif etkisi. ....	37
Şekil 10. Pregabalin ve Ketanserin hot-plate testinde antinosiseptif yanıt etkisi. ....	38
Şekil 11. Pregabalin ve Atropin hot-plate testinde antinosiseptif yanıt etkisi. ....	39
Şekil 12. Farklı dozlarda uygulanan Pregabalin'in tail-flick testinde antinosiseptif etkisi. ....	40
Şekil 13. Pregabalin ve Ketanserin tail-flick testinde antinosiseptif yanıt etkisi. ....	41
Şekil 14. Pregabalin ve Atropin tail-flick testinde antinosiseptif yanıt etkisi. ....	42



## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Ağrının Sınıflandırılması .....	16
<b>Tablo 2.</b> Periferal duyarlılıkta oluşan nöroaktif maddeler. ....	21
<b>Tablo 3.</b> Primer Afferent liflerin özellikleri .....	21
<b>Tablo 4.</b> Çalışma Grupları.....	35
<b>Tablo 5.</b> Lokomotor aktive .....	43



## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	xi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>13</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>16</b>
2.1. Ağrının Tanımı:.....	16
2.2. Ağrının Sınıflandırılması .....	16
2.2.1. Mekanizmalarına Göre .....	16
2.2.2. Başlama Süresine Göre.....	17
2.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre: .....	18
2.3. Ağrının Mekanizması ve İletimi .....	18
2.3.1. Ağrı veya Nosisepsiyon.....	18
2.3.2. Nosiseptörlerin Sınıflandırılması: .....	20
2.3.3. Ağrı Mekanizmaları: .....	20
2.4. Ağrı Yolakları: .....	24
2.4.1. Çıkan (Asendan) Nosiseptif Yollar: .....	24
2.4.2. İnen (Desendan) Antinosiseptif Yollar:.....	25
2.5. Ağrının İletiminde Kolinerjik Sistemin Rolü.....	26
2.6. Ağrının İletiminde Serotonerjik Sistemin Rolünü .....	27
2.7. Ağrının İletiminde GABAerjik Sistemin Rolü .....	27
2.8. Pregabalin:.....	28
<b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>32</b>
3.1. MATERYAL.....	32
3.1.1. Deney Hayvanları .....	32
3.1.2. Kullanılan İlaçlar.....	32

3.2. METOT .....	33
3.2.1. Testler.....	34
3.2.2. Çalışma Grupları.....	35
3.2.3. İstatistiksel Değerlendirme .....	36
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>37</b>
4.1. Pregabalinin Hot-Plate Testte Antinosiseptif Etkisi .....	37
4.2. Pregabalinin Hot-Plate testte Antinosiseptif Etkisinde Ketanserin Rolü.....	38
4.3. Pregabalinin Hot-Plate Testte Antinosiseptif Etkisinde Atropinin Rolü .....	39
4.4. Pregabalin'in Tail-Flick Testinde Antinosiseptif Etkisi .....	40
4.5. Pregabalinin Tail-Flick Testte Antinosiseptif Etkisinde Ketanserin Rolü.....	41
4.6. Pregabalinin Tail-Flick Testinde Antinosiseptif Etkisinde Atropinin Rolü.....	42
4.7. Pregabalin ve kullanılan antagonistlerin lokomotor aktivite üzerine etkisi .....	43
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>44</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>49</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>50</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>60</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>61</b>

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı önemli bir sağlık sorunudur, çeşitli patolojilerde en sık görülen belirtilerden biridir. Ağrıyı objektif bir şekilde değerlendirmek zordur (Dixit RK 2001). Ağrı tedavisi esas olarak; şiddetli ağrının kontrolünde opioidlere, orta ve hafif ağrıda ise non-steroid anti-inflamatuar ilaçlara dayanmaktadır. Bu analjezikler birçok yan etkiye sebep olmakla birlikte etkinlikleri de bazen sınırlı olabilmektedir. Ağrıya eşlik eden patolojik süreçlerin karmaşıklığı ve klasik analjeziklerin diğer ilaçlarla olan etkileşimleri, araştırmacıları yeni potansiyel hedeflere yöneltmektedir. Daha az yan etkili, güçlü ilaçların ve uygun kombinasyon tedavilerinin geliştirilmesi ilaç araştırmalarının en önemli hedeflerinden biridir. Bu nedenle, ağrı tedavisinde yeni ilaç grupları ve kombinasyon tedavileri önerilmektedir (Gore M 2007).

Pregabalin (PGB) (S -(+)-3-izobutilgaba); gabapentin benzeri, antikonvülsan tedaviye dirençli olan hastalarda kullanılan güçlü bir antikonvülsan ilaçtır (Eutamene, Coelho ve ark. 2000). Yapılan çalışmalarda PGB'nin ağrı tedavisinde yer alabileceği gösterilmiştir. PGB ağrılı diyabetik nöropati, post-herpetik nöralji, parsiyel nöbetler, fibromiyalji ve nöropatik kanser ağrısını tedavi etmek için 2004 yılından beri kullanılmaktadır (DRP: 2005, NM 2007, Baldwin DS 2013). PGB, inflamasyon veya sinir hasarı kaynaklı hipersensitiviteyi azaltır (Houghton LA 2007). Bel ağrısı tedavisinde selekoksib'in etkinliğini artırdığı (Romano 2009) ve hiperaljeziyi geri çevirmede naproksenin etkisini artırdığı gösterilmiştir (Hurley 2002). Çeşitli prelinik ve klinik çalışmalarda, cerrahi insizyon, nöropatik ve enflamatuvar ağrı gibi birçok ağrı türünde PGB kullanımının yararlı olduğu gösterilmiştir (Cao, Wang ve ark. 2013). PGB'nin hot plate ve tail flick testlerindeki antinosiseptif etki mekanizmasıyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmışsa da yeterli veri bulunmamaktadır (Meymandi and Keyhanfar 2012). PGB, voltaja bağımlı potasyum kanalları üzerinden görev yapar. Ayrıca PGB voltaj duyarlı kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) kanallarının  $\alpha_2\delta$ -alt-biriminin ligandıdır (Jenkins, Smart ve ark. 2012). Temel etki mekanizmasının  $\alpha_2\delta$ -1 alt birimi aracılığıyla kalsiyum akımının inhibisyonu olduğu (Tzellos, Papazisis ve ark. 2010) ve bu inhibisyonun, potasyumla uyarılan eksitator nörotransmitter salıverilmesinin azaltılarak postsinaptik eksitabilitenin azaltılması şeklinde gerçekleştiği düşünülmektedir (Sullivan ve ark. 2001).

Nöropatik ağrı tedavisinde en yaygın olarak bazı antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri), antikonvülzanlar (pregabalin ve gabapentin) ve topikal lidokain kullanılır (Dworkin, O'Connor ve ark. 2010). Gabapentinoidler (gabapentin ve pregabalin) nöropatik ağrıdaki birinci basamak olarak kullanılan ilaçlardır (Attal, Cruccu ve ark. 2010). Opioid analjezikler yararlı ajanlar olarak kabul edilir, ancak birinci seçenek olarak önerilmez. Pregabalin günümüzde nöropatik ağrı için önerilen birinci basamak tedavilerden biridir (Attal, Cruccu ve ark. 2006, Dworkin, O'Connor ve ark. 2007). Pregabalin'in analjezik, antikonvülsan ve anksiyolitik özelliklerinin, nöronal voltaj kapılı kalsiyum kanallarının  $\alpha_2\delta$  alt birimindeki bağlanmasına ve hiper-uyarılmış pre-sinaptik nöronlardan nörotransmitter salınımının inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (Dooley, Taylor ve ark. 2007, Stahl, Porreca ve ark. 2013).

Kolinerjik ve serotonerjik sistemin ağrı mekanizmasında rol oynadığı bilinmektedir (Bartolini, Di Cesare Mannelli ve ark. 2011). Kolinerjik reseptörler olan muskarinik ve nikotinik reseptörler omuriliğin dorsal boynuzu içinde bulunur ve nosisepsiyona aracılık ederler (Eisenach 1999). İntratekal kolinerjik ajan uygulaması, spinal kolinerjik sinirlerden asetilkolin (ACh) salınımını taklit ederek antinosisepsiyona neden olur. ACh, inhibitör inen noradrenerjik ve serotonerjik ağrı düzenleyici yollarla aktive edilen dorsal boynuzdaki kolinerjik internöronlardan salınır. Alfa2-adrenerjik agonist klonidinin antinosiseptif etkisinin atropin ile bloke edilmesi ACh'nin nosisepsiyonda rolü olduğunu göstermektedir (Detweiler, Eisenach ve ark. 1993). Neostigmin ve fizostigmin gibi kolinesteraz inhibitörlerinin ağrının düzenlenmesinde rol aldığını gösteren bazı kanıtlar vardır. Neostigminin intraartiküler ve intratekal enjeksiyonları, sıçanlarda artrit modelinde analjeziye neden olmuş ve bu etki atropin tarafından tersine çevrilmiştir (Buerkle, Boschini ve ark. 1998).

Serotonin (5-HT), sinir sisteminin farklı seviyelerinde bulunan ayrı reseptör alt tipleri ile önemli bir medyatör olup ağrı modülasyonuna aracılık etmektedir. 5-HT intratekal uygulandığında, akut ağrı modellerinde antinosiseptif etkiye sahiptir (Bardin, Bardin ve ark. 1997, Bardin, Lavarenne ve ark. 2000). Periferde, 5-HT'nin inflamatuvar süreçlerin bir parçası olarak aljezik yanıt ürettiği gösterilmiştir (Giordano and Rogers 1989, Taiwo and Levine 1992). Serotonin reseptör alt tiplerinden bazılarının (5-HT<sub>1</sub>, 5-

HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>3</sub>) nosisepsiyona aracılık ettiği bilinmektedir (Bardin 2011, Xie, Uta ve ark. 2012).

Bu çalışmanın amacı tail flick ve hot plate ile indüklenen somatik ağrı modellerinde pregabalinin antinosisseptif etkisini ve bu etkide kolinerjik ve serotonerjik sistemin etkisini araştırmaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ağrının Tanımı:

Subjektif bir algılama olan ağrının günümüze gelinceye kadar çok farklı tanımları yapılmıştır. Ancak günümüzde kabul gören tanımı ise Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından yapılan tanımdır ve buna göre ağrı; vücudun belli bir bölgesinde hissedilen, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygudur.

### 2.2. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı genel olarak şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

**Tablo 1.** Ağrının Sınıflandırılması

Mekanizmalarına göre	Başlama süresine göre	Kaynaklandığı bölgeye göre
Nosiseptif ağrı	Akut ağrı	Somatik ağrı
Nöropatik ağrı	Kronik ağrı	Viseral ağrı
Deaferentasyon ağrısı		Sempatik ağrı
Reaktif ağrı		
Psikosomatik ağrı		

#### 2.2.1. Mekanizmalarına Göre

##### 1. Nosiseptif Ağrı:

Nosiseptif ağrı fizyopatolojik bir takım olayların ve süreçlerin nosiseptör denen ağrı algılayıcılarını uyarmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Nosiseptörlerin çeşitli somatik kökenli ağrılarda ve viseral ağrıda olduğu gibi uyarılmasıyla ağrı ortaya çıkar. En yaygın türleri “termal” (örneğin, ısı veya soğuk), “mekanik” (örneğin yırtılma, ezilme, kesme, vb) ve “kimyasal” (örneğin iyot) ağrıdır.

## **2. Nöropatik Ağrı:**

Somatosensoriyel sistemin anormal uyarılmasına bağlı uyarılar için kullanılır. Periferik sinirlerde, travma veya metabolik hastalık sonucunda nosiseptörlerin doğrudan etki altında kalmasıyla ortaya çıkan ağrıdır. Hoş olmayan uyuşukluk hissi, yanma, elektrik çarpması, karıncalanma ve keçelenme gibi hisler mevcuttur.

## **3. Deaferentasyon Ağrısı:**

Periferik veya santral sinir sistemindeki lezyonlara bağlı olarak somatosensoriyel uyarıların santral sinir sistemindeki iletiminin kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Bir anlamda sinirin elektriksel deşarjında kısa devreler meydana gelmekte ve bu kısa devreler bir odak olarak ağrıya yol açmaktadır ve yanıcı özelliktedir (Türkoğlu 1993, Erdine 1999 ).

## **4. Reaktif Ağrı:**

Vücudun çeşitli olaylara karşı bir reaksiyonu olarak, motor ve sempatik aferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkan ağrıdır. Miyofasiyal ağrılar bu grupta yer alırlar (Türkoğlu 1993).

## **5. Psikosomatik Ağrı:**

Hastanın psikososyal veya psişik sorunlarını ağrı biçiminde ifade etmesidir.

### **2.2.2. Başlama Süresine Göre**

#### **1. Akut Ağrı:**

Daima nosiseptif nitelikte olup, vücuda zarar veren bir olayın varlığını gösterir. Yaralanma, enfeksiyon veya cerrahi girişimlerden sonra oluşan lezyon sonucunda ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte olan, doku hasarı ile başlayıp, yara iyileşme sürecinde giderek azalan ağrı tablosudur. Akut ağrı, üzerinden 3-6 ay süre geçtiğinde kronik ağrı özellikleri gösterir (Erdine 1999, Aydın 2002).



## **2.Kronik Ağrı:**

Sürekli olabilen veya tekrarlayan ağrıdır. Birçok defa nosiseptif nitelikte olup, üç ila altı aydan daha uzun süren ve yararlı biyolojik amacı olmayan ağrıdır. Otonomik yanıtlar akut ağrıdaki kadar fazla olmamakla beraber, sempatik tonusun artışı ve nöroendokrin fonksiyonda artış belirgindir. Kronik ağrı, akut ağrı gibi başlayabilir ve uzun süre devam edebilir veya iz bırakan ağrılı uyarılara bağlı oluşabilir ya da tekrarlanan bir yaralanma alevlenmesi şeklindedir (Erdine 1999, Merskey H 2013).

### **2.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre:**

**1.Somatik Ağrı:** Genellikle somatik sinir lifleri ile taşınan ağrıdır. Aniden başlayan ve keskin olup, iyi lokalize olan, batma, sızlama, zonklama tarzında olan ağrılardır. Sinirlerin yayılım bölgesinde algılanır. Genellikle travma, kırık, çıkık gibi durumlarda görülen ağrı somatik ağrı olarak adlandırılır (Türkoğlu 1993, Erdine 1999).

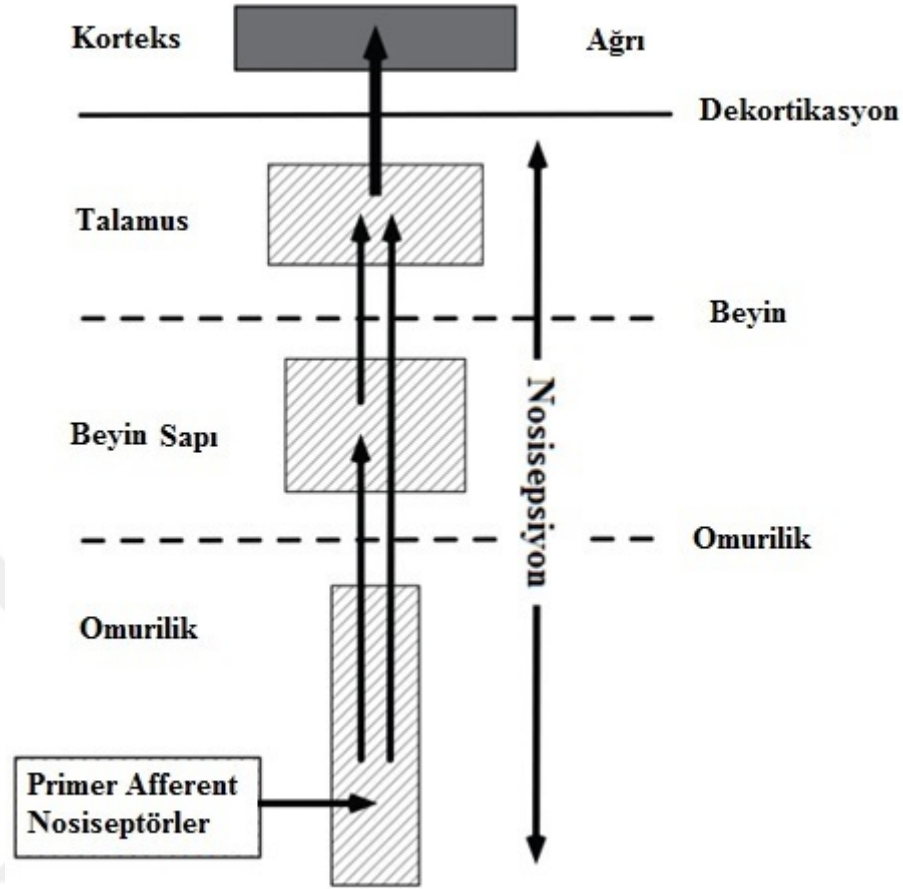
**2.Viseral Ağrı:** İç organlardan kaynaklanan, çoğunlukla künt tarzda olup, yavaş yavaş artan, kolay lokalize olmayan ve başka bölgelere doğru yayılan ağrılardır.

**3.Sempatik Ağrı:** Sempatik sinir sisteminin aktive olmasıyla ortaya çıkan, yanma tarzında kendini belli eden ağrılardır. Sempatik kökenli ağrılar diğer ağrılara göre daha farklı özellikler taşır. Primer hastalık geçtikten bir süre sonra, haftalar hatta aylar sonra başlar, şiddeti gittikçe artar. Deri hassas ve soğuktur. Soğuk ortamda daha da artar. Sempatik ağrıların en önemli özelliklerinden birisi yanma tarzında olmasıdır (Erdine 1999, Erdine 2003).

## **2.3. Ağrının Mekanizması ve İletimi**

### **2.3.1. Ağrı veya Nosisepsiyon**

Anatomik ve fizyolojik ağrı oluşturmanın temellerini tartışmadan önce ağrı ve nosisepsiyon arasındaki farktan bahsedilmesi önemlidir. Nosiseptörlerin aktivasyonu tarafından oluşturulan nosisepsiyon, periferik ve merkezi sinir sisteminde (MSS) iç veya dış ortam hakkında bilgi işleme anlamına gelmektedir. Tipik olarak, doku hasarı da dahil olmak üzere zararlı uyarılar tarafından periferik yapılarındaki mevcut nosiseptörlerin aktif hale getirilmesine bağlı olarak omurilik dorsal boynuzuna veya onun trigeminal homologuna (nukleus caudalis) bilgi iletimi sağlanır. Omuriliğe gelen bilgi oradan beyin sapına ve son olarak ağrının algılanmasına neden olan serebral kortekse kadar devam etmektedir. (Şekil 1)



Şekil 1. Nosisepsiyon ve ağrının anatomik iletimi (Gerald F. Gebhart 2009)

Nosisepsiyon, periferik uyarıların primer afferent nosiseptörler tarafından omurilik, beyin sapı, talamus ve subkortikal yapılara iletilmesi sürecidir. Bunun aksine, nosiseptif yollarla iletilen bilginin işlenmesine aracılık eden talamokortikal yolağın aktivasyonu sonucu ağrı oluşabilir. Ağrının büyüklüğü daha çok, desendan inhibitör ve fasilitatör yolların direnci tarafından belirlenir.

Nosisepsiyon ağrı olmaksızın oluşabilirken ağrı, yüksek beyin merkezlerinin bir ürünü olarak ortaya çıkmaktadır. Örneğin, tam omurilik kesisi olan bir kişinin omuriliği nosiseptörler tarafından iletilen bilgiye yine de işleyebilir, fakat işlenen bu bilgi üst merkezlere iletilemeyeceğinden ağrı oluşumu gerçekleşmez.

Nosisepsiyon ve ağrı arasındaki ayırım son zamanlarda ağrı mekanizmasının anlaşılmasına katkıda bulunmak amacı ile yapılan davranış çalışmaları için önemlidir.

Birçok davranış testi ağrılı uyaranlara karşı verilen refleks yanıtların değerlendirilmesiyle ilişkilidir. Örneğin, kuyruk ya da pençeye uygulanan ısı kaynağından hayvanların kuyruk ya da pençelerini çekme süreleri gibi. Bunlar temelde nosisepsiyonu değerlendirme testleridir, çünkü uyaran süresi hayvanların yanıtları tarafından sınırlanır (Örneğin, nosiseptif geri çekme refleksi) (Gerald F. Gebhart 2009).

### 2.3.2. Nosiseptörlerin Sınıflandırılması:

Nosiseptörler dokularda bulunan ve özellikle ağrılı uyaranlarla aktive edilen reseptörlerdir. Bu "ağrılı" uyaran reseptörler tarafından elektriksel sinyale dönüştürülür ve aksonlar vasıtasıyla periferden merkezi sinir sistemine iletilir.

Nosiseptörler üç gruba ayrılır:

- a. Mekanik:** Mekanik basınç, ağrı oluşmasındaki en yaygın nedendir.
- b. Sıcaklık:** Aşırı sıcak ağrı oluşumuna neden olan diğer önemli bir etkidir. Sıcak bir cisme dokunulması durumunda yanma olmadan önce ağrı iletimini gerçekleştiren nosiseptörler aktif hale gelir.
- c. Kimyasal:** Kimyasallar da nosiseptörleri aktif hale getirebilir.

### 2.3.3. Ağrı Mekanizmaları:

#### Periferik Mekanizmalar

Primer afferent serbest sinir uçlarının A $\delta$  ve C lifleri deri, iç organlar, kaslar, eklemler, beyin zarına yayılmıştır. Bunlar, mekanik, termal veya kimyasal uyaranlar tarafından stimüle edilebilir.

**Periferik duyarlılık:** İnflamatuar süreçte bölgeye gelen hücrelerce çeşitli maddeler salgılanır. Bu maddeler nosiseptif stimülasyonunun yanı sıra bir dizi olayları başlatır. Mast hücreleri, polimorfonükleer hücreler ve trombositlerden salıverilen pronosiseptif inflammatuar moleküller (bradikinin, serotonin, prostaglandinler, sitokinler ve H<sup>+</sup> gibi) hiperaljeziye katkıda bulunurlar (Tablo 2). Bu moleküller doğrudan nosiseptörleri uyarabilir, ya da nosiseptörlerin aktivasyon eşliğini düşürebilir.

**Tablo 2.** Periferel duyarlılıkta oluşun nöroaktif maddeler (Erdine 1999, Aydın 2002)

<b>Madde</b>	<b>Kaynak</b>	<b>Sinir sonlanmasındaki Etkileri</b>
P maddesi	Sinir terminalleri	Sensitizasyon
Bradikinin	Plazma Kininojen	Aktivasyon
Histamin	Trombositler, mast hücresi	Aktivasyon
Protonlar (düşük pH)	İskemi, zedelenmiş hücreler	Aktivasyon
Prostaglandinler	Arasidonik asit, zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
Lökotrienler	Arasidonik asit, zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
İnterlökinler	Mast hücreleri	Aktivasyon ve Sensitizasyon
TNF- $\alpha$	Mast hücreleri	Aktivasyon ve Sensitizasyon

Ağrı iletiminden sorumlu myelinli lifler A $\delta$ , A $\beta$ , A $\alpha$  ve myelinsiz C liflerinin özellikleri şu şekildedir (Tablo 3):

**Tablo 3.** Primer afferent liflerin özellikleri (Reddi, Curran ve ark. 2013)

	<b>A<math>\beta</math> lifleri</b>	<b>A<math>\delta</math> lifleri</b>	<b>C lifleri</b>
<b>Çapı</b>	Büyük	küçük 2-5 $\mu$ m	Küçük <2 $\mu$ m
<b>Miyelinleşme</b>	Kalın	ince	Miyelinsiz
<b>İletim hızı</b>	> 40 ms-1	5-15ms-1	< 2ms-1
<b>Reseptör</b>			
<b>Aktivasyonu</b>	Düşük	yüksek ve düşük	yüksek
<b>Eşikleri</b>			
<b>Uyarılma</b>	Küçük temas, zararlı	Keskin, hızlı,	Yavaş, dağınık,
<b>Hasasiyeti</b>	olmayan uyarı	lokalize ağrı	donuk ağrı

**A $\beta$**  lifleri, geniş çaplı, kalın miyelinli ve hızlı sinyal iletimini sağlayan liflerdir. Bu liflerin aktivasyon eşikleri düşüktür. Zararlı olmayan uyarıların iletiminde ve küçük temaslara cevap vermede etkendirler.

**A $\delta$**  lifleri, ince miyelinli, küçük çaplı ve A $\beta$  liflere göre daha yavaş iletim hızına sahip liflerdir. Bunlar mekanik ve termal uyarılara yanıt verirler. Bu lifler hızlı, keskin ağrıyı taşırlar ve akut ağrıya karşı oluşan ilk refleks tepkinin oluşmasından sorumludurlar.

C lifleri, myelinsiz lifler ve primer afferent liflerin en küçük tipidir. Bu nedenle en düşük iletim hızına sahip liflerdir. C lifleri polimodal tiptedirler ve kimyasal, mekanik ve termal uyarılara yanıt verirler. Bu liflerin aktivasyonu yavaş olup şiddetli ağrının algılanmasında görev alırlar (Reddi, Curran ve ark. 2013).

#### **Santral Mekanizmalar:**

Arka boynuz primer afferentlerin sonlandığı merkezdir. Arka boynuzdaki gri madde hücresi farklı laminalara ayrılmıştır (Basbaum, Bautista ve ark. 2009).

- 1. Lamina I:** A $\delta$  ve C liflerinin presinaptik terminallerinden girdi alır.
- 2. Lamina II:** C liflerinin presinaptik terminallerinden girdi alır.
- 3. Lamina III:** A $\beta$  liflerin presinaptik terminallerinden ve lamina V projeksiyon nöronların dendritlerinden girdi alır.
- 4. Lamina IV:** A $\beta$  liflerden presinaptik terminallerinden ve lamina V projeksiyon nöronların dendritlerinden girdi alır.
- 5. Lamina V:** A $\delta$  presinaptik terminallerinden girdi alır.

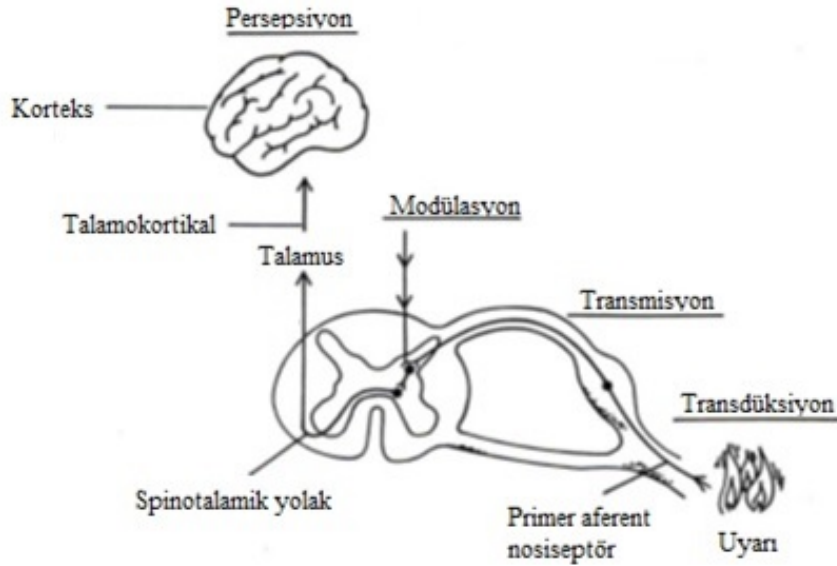
Primer afferent nosiseptörler genellikle laminalarda sonlanırlar. Burada arka boynuzdaki ikinci sıra nöronlarıyla bağlantı kurarlar. İki tip ikinci sıra arka boynuz nöronu vardır. Birinci tip nöronlar nosiseptif spesifik, ya da yüksek eşik değerde, ikinci tip ise *wide dynamic range* (WDR) nöronlar olarak adlandırılır. Nosiseptif spesifik nöronlar yüzeyel laminalarda yer alır ve özellikle ağırlı uyarılara yanıt verirler. WDR nöronlar ise genellikle daha derinde yer alır ve hem ağırlı hem de ağrısız uyarılara yanıt verirler. Ancak aşırı hassas hale gelebilirler. Belirli bir nöron miktarının aktivitesi eşik değerini aştığı takdirde ağrısız olan dokunma uyarıları da ağırlı olarak algılanır ve allodini gelişir.

**Santral sensitizasyon:** Travmadan sonra normalde ağrısız olan mekanik uyarılara karşı hassasiyet (allodini) meydana gelebilir (ERDINE 2007).

### **Ağrının Algılanması**

Ağrılı uyarın dört aşamada üst merkezlere doğru bir yol izler (Şekil 2).

- a. Transdüksiyon:** Nosiseptörler düzeyinde oluşan, hasar yaratıcı uyarının duysal sinir lifinde elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir. Sıcak bir uyarının ağrılı hale geçebilmesi için belirli bir derecenin üzerine çıkması gerekir. Nosiseptörler normal bir ısıya karşı duyarsız kalırken ısının artışı ile duyarlı hale geçerler.
- b. Transmisyon:** Bu elektriksel uyarının primer aferent nosiseptif sinir lifleri aracılığıyla spinal korda iletilmesini kapsar.
- c. Modülasyon:** Omurilik seviyesinde meydana gelen bir olaydır. Ağrılı uyarın spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir.
- d. Persepsiyon:** Omurilikten geçen uyarının çeşitli çıkan yollar aracılığıyla üst merkezlere doğru iletilip ağrının algılanmasıdır (ERDINE 2007).



Şekil 2. Ağrı oluşum süreçleri (ERDINE 2007)

## 2.4. Ağrı Yolakları:

### 2.4.1. Çıkan (Asendan) Nosiseptif Yollar:

#### 1) Spinotalamik Yol (STT):

Aynı zamanda anterolateral sistem veya ventrolateral sistemi olarak da bilinir. Talamustaki ventral posterolateral çekirdeğin duysal bilgileri postcentral gyrus'un somatosensoriyel korteksine iletilir. Bu yol ağrının şiddet, yer ve zaman gibi özellikleri ile birlikte algılanmasını sağlar. Spinotalamik yolu (STT) iki ana bölümü vardır (Şekil 3).

**a) Lateral Spinotalamik Yol** ağrı ve sıcaklık iletir. Lamina I, II, ve V nöronlarından köken alır. Ağrı duyusunun süresi, yeri ve yoğunluğunun algılanması ile ilgilidir. Anterior spinotalamik yol ile birlikte lateral spinotalamik yol ikincil duysal fasikül veya spinal lemniscus olarak adlandırılır.

**b) Anterior Spinotalamik Yol** (ya da ventral spinotalamik yol) dokunma ve basınç iletir. Anterior spinotalamik yol aksonları ise Lamina VII ve VIII'den kaynaklanırlar. Ağrılı uyarana karşı gelişen otonomik yanıtlardan ve hoş olmayan emosyonel persepsiyonlardan sorumludur.

**2) Spinoretiküler Yol (SRT):** Bu yol hücreleri Lamina I, V ve VII'den kaynaklanır. Spinoretiküler yol anterolateral çıkan sistem içinde ilerler ve çapraz yapmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Bu yolun ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir (Robert D. Foreman , Aydınlı 2005).

**3) Spinoservikal Yol:** Spinoservikal yol dorsolateral kısmında ilerleyerek omuriliğin üst servikal kesimleri (C1-C4) lateral servikal nükleus içinde sona ermektedir. Lateral servikal çekirdeğin nöronların aksonları omurilik seviyeleri C1 ve C2 anterior beyaz komissura'da orta hattı çaprazlayarak geçip medial lemniscus'a ulaşır (K.J. Berkley 1980). Spinocervical yolun nöronları, ağırlıklı olarak lamina 4'te bulunur; aynı zamanda omurilikteki laminalar 1-3 ve 5'te bütün düzeylerinde gözlemlenmiştir (M.L. Baker 1984).

**4) Spinomezencefalik Yol:** Omuriliğin I. ve V. tabakasındaki nosiseptif nöronların aksonlarından kaynaklanan bu yol, mezencefalik retiküler formasyona, periakvaduktal nükleusa giderek gri maddenin lateral kısmına ve orta beyinin diğer bölgelerine uzanır (Hudspith 2006).

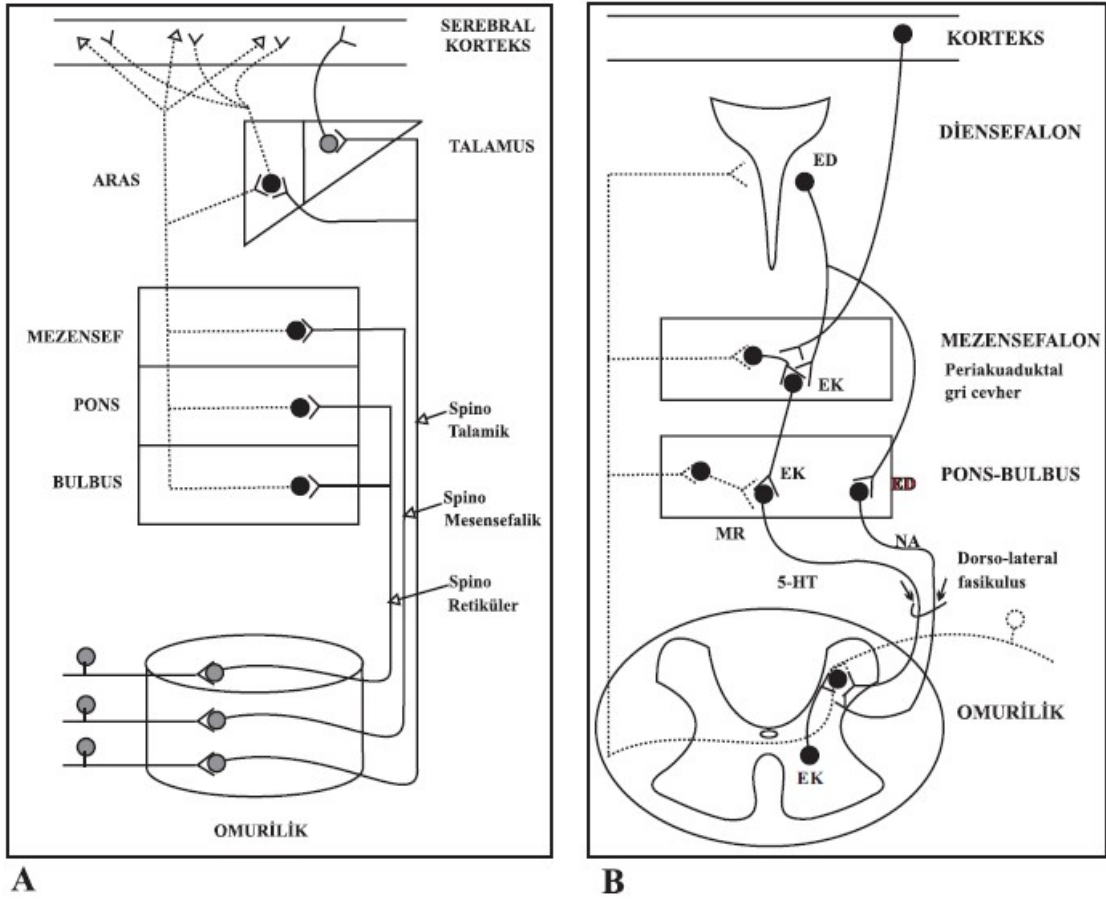
**5) Spinohipotalamik Yol:** Lamina I, V ve VII nöronların aksonlarından oluşur. Doğrudan doğruya supraspinal otonom kontrol merkezlerine projekte olup karmaşık nöroendokrin ve kardiyovasküler yanıtları etkinleştirir.

Periaküaduktal gri madde, antinosisepatif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biri gibi görünmektedir. 4. yolaktan başlayarak sonrakiler ağırlı sinyalleri götürebilme yeteneğine sahiptirler (Guyton AC 2013).

#### **2.4.2. İnen (Desendan) Antinosisepatif Yollar:**

Beyin sapı, omurilik düzeyinde ağrı işleminin modülasyonunda önemli bir rol oynar. Beyin sapında periaküaduktal gri (PAG) ve çekirdek rafe magnus (NRM) ağrının azaltılmasında önemli rol oynar. İnhibisyonda başta opioidler (enkefalin, endorfin, orfanin and dinorfin), inhibitör monoaminler (noradrenalin ve serotonin) ve amino asitler (GABA, glisin) olmak üzere purinler (adenosin) ve inhibitör nöropeptidler (galanin, nöropeptid Y) rol oynarlar. Omurilik dorsal boynuzu düzeyinde inen inhibitör etkisi yapma ile ilgili olan birçok mekanizma bulunmaktadır (Matthews EA 2004).





Şekil 3. Ağrı yolları A: Çıkan ağrı yolları, B: İnen ağrı yolları (Aydın 2002)

## 2.5. Ağrının İletiminde Kolinerjik Sistemin Rolü

Kolinerjik sistem, merkezi sinir sisteminin birçok bölgesinde oldukça yaygındır (Nicoll, Malenka ve ark. 1990). Bu sistemin etkilerine muskarinik ve nikotinik reseptörler aracılık eder. Muskarinik etkiler uyarıcı ya da inhibitör olabilirler. Nikotinik etkiler ise genellikle uyarıcıdır. Kolinerjik sistemin, nosisepsiyon modülasyonunda yer aldığına dair kanıtlar vardır. Muskarinik reseptörlerin aktivasyonu, deney hayvanlarında nosiseptif reaksiyonların inhibe edilmesine ya da artırmasına neden olabilir (Pert 1987). Bununla birlikte, nikotinik reseptörlerin aktivasyonunun, farelerde hot-plate testte antinosiseptif etkiye aynı zamanda sıçanlarda ve farelerde tail-flick testte antinosiseptif etkiye neden neden olduğu bildirilmiştir (Sahley 1979). Muskarinik reseptörlerin, GABAerjik (Chen 2003), opioidergik (Chen 2001) ve adrenerjik (Honda 2002, Honda 2003) reseptörler tarafından aracılık edilen spinal

antinosiseptif mekanizmalarda rol aldığı gösterilmiştir. Nikotinic reseptörler, nosiseptif sinyallerin modülasyonunda yer alırlar. Buna ek olarak, hem muskarinik hem de nikotinic reseptörlerin omurilikte nitrik oksit antinosiseptif mekanizmasında önemli rol oynadığı öne sürülmüştür (Xu 1996, Xu 2000). Sıçanlarda tail-flick testte ve asetik asit ile indüklenen viseral ağrıda, intraperitoneal fizostigminin antinosiseptif etkiye neden olduğu gösterilmiştir (Patil and Kulkarni 1999). Nikotinic antagonist olan dihidro- $\beta$ -eritroid hidrobromür'ün intratekal uygulaması arı zehiri ile indüklenen antiallodinik etkiyi bloke etmiştir (Yoon, Kim ve ark. 2015).

## **2.6. Ağrının İletiminde Serotonerjik Sistemin Rolü**

Nosiseptif bilgilerin düzenlenmesinde serotonerjik sistemin rolü birçok yayında bildirilmiştir (Roberts 1984, Berge 1986). Serotonin (5-hidroksitriptamin) kullanan afferentlerin çoğu, medyan rafe çekirdeğinden kaynaklanır. Serotonin iştah, uyku mekanizmaları, cinsel davranış, sıcaklık düzenlenmesi, motor aktivite, bellek ve öğrenme gibi birçok MSS fonksiyonuna aracılık eder. 5-HT reseptörleri 5-HT'nin pre ve postsinaptik etkilerine aracılık eder. Antinosiseptif mekanizmalarda ve uyarıların modülasyonunda serotoninin rolü kanıtlanmıştır (Shyu and Lin 1985, Pini, Sandrini ve ark. 1995). Özellikle 5-HT<sub>1A</sub> (K. 1991) ve 5-HT<sub>2</sub> (Meller, Lewis ve ark. 1991) ve 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin ağrı modülasyonunda rolü olduğu bilinmektedir. Bu etkinin opioid ve gamma-aminobütirik asit (GABA) yolları ile etkileşimler yoluyla olduğu iddia edilmiştir (Tunnicliff 1991). Hot-plate testinde fenazon ve asetilsalisilik asidin (ASA) antinosiseptif etkisi triptofan hidroksilaz inhibitörü olan paraklorofenilalanin (PCPA) ile engellenmektedir (Pini, Vitale ve ark. 1993, Pini, Sandrini ve ark. 1995). Karandikar ve ark. tarafından yapılan çalışmada hot plate ve formalin testinde 5-HT<sub>1A</sub> reseptör agonisti buspiron, parasetamolün antinosiseptif etkisini azaltmaktadır. 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti ondansetron da hot-plate testinde parasetamolün analjezik etkisini zayıflatmıştır (Karandikar, Belsare ve ark. 2016).

## **2.7. Ağrının İletiminde GABAerjik Sistemin Rolü**

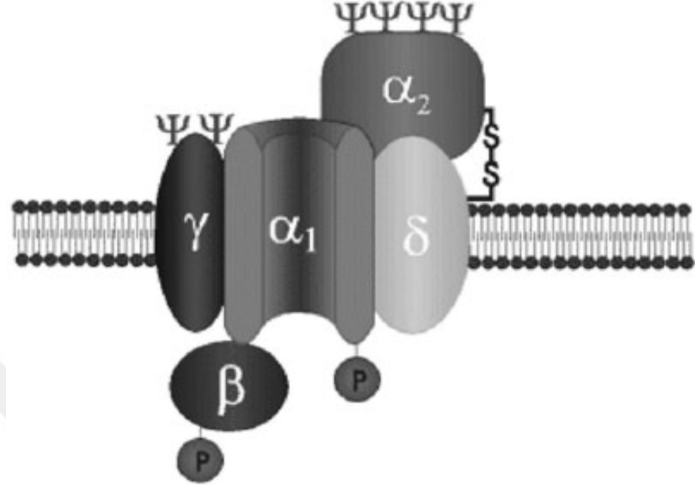
GABAerjik sistem, omurilik seviyesindeki nosisepsiyonun modülasyonunda rol oynayan inen sistemlerden biridir (Hole and Berge 1981). GABA reseptör agonistleri çeşitli hayvan modellerinde antinosiseptif etki göstermiştir. GABA reseptör agonistlerinin yanı sıra GABA alımının ya da metabolizma inhibitörlerinin ağrı

tedavisinde klinik olarak etkili olduğu gösterilmiştir (Enna and McCarson 2006). Araştırmalar, omurgalıların merkezi sinir sisteminde GABA'nın bir inhibitör nörotransmitter olduğunu göstermiştir (Roberts 1984). GABA reseptörlerinin, GABA-A ve GABA-B olmak üzere iki tipi vardır (Bowery, Price ve ark. 1984). Bu reseptörler merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunur (Nicoll, Malenka ve ark. 1990). Hayvanlarda ve insanlarda GABA-A agonistleri güçlü bir antinosiseptif etki göstermiştir (Krogsgaardlarsen 1984). GABA agonisti müsımolün kemirgenlerdeki hot-plate ve tail-flick testlerinde morfin analjezisini güçlendirdiği ileri sürülmüştür (Biggio 1977). GABA-B agonisti CGP 35024'ün, sedasyona neden olan dozların çok altında dozlarda antinosiseptif olduğu saptanmıştır (Enna and McCarson 2006) Ayrıca, baklofenin aksine, antinosiseptif yanıtla toleransın, daha güçlü bir GABA-B reseptör agonisti olan CGP 44532'de gözlenmediği de bildirilmiştir (Enna, Harstad ve ark. 1998).

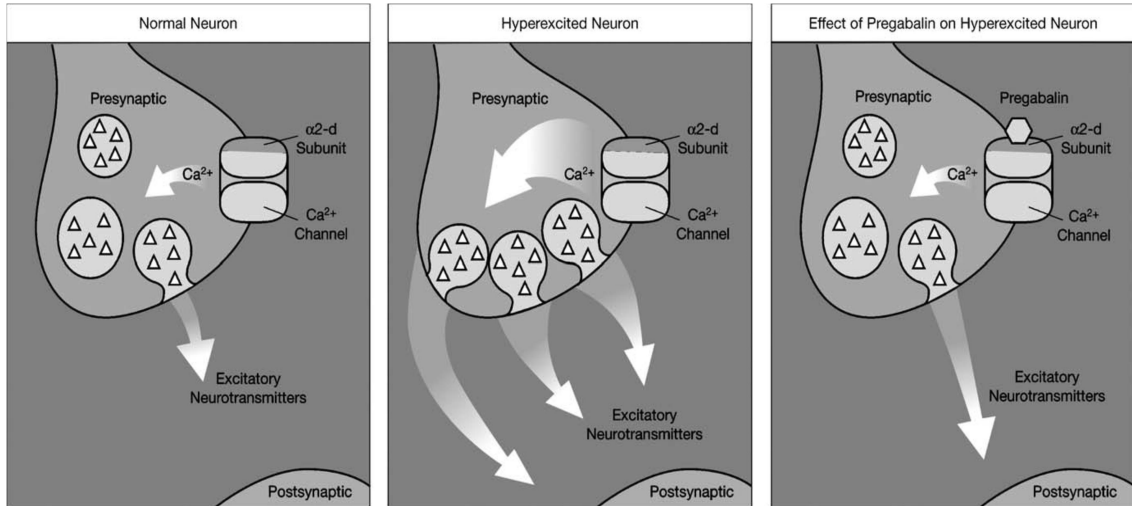
### **2.8. Pregabalin:**

Pregabalin presinaptik uçta voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının (VGCCs) alfa-2-delta alt ünitesine bağlanır. "Aşırı uyarılmış" nöronlarda nörotransmitter salıverilmesinde azalmaya neden olur. Pregabalinin önemli bir özelliği etkisinin duruma bağımlı olmasıdır. Sonuç olarak, sadece aşırı uyarılmış nöronların aktivitesini modüle eder (Dooley 2000, Fehrenbacher 2003). Voltaj kapılı kalsiyum kanalları bir alfa-1 alt-birimi ve alfa-2-delta, beta ve gama yardımcı proteinleri olmak üzere 4 alt birimden oluşmaktadır (Şekil 4). Pregabalin  $\alpha_2\text{-}\delta$  alt birime güçlü bir şekilde bağlanır ve sinir terminallerindeki kalsiyum akışını modüle eder ve böylece glutamat, norepinefrin, serotonin, dopamin ve substans P de dahil olmak üzere birçok nörotransmitterin salıverilmesini azaltır (Dooley 2000, Cunningham M 2004). Bunun sonucu olarak ise uyarıcı nörotransmitter salıverilmesinde azalma meydana gelir. Bu da, postsinaptik reseptörlerin uyarılmasında bir azalmaya neden olur ve nöronları normal fizyolojik duruma geri getirir (Şekil 5). Pregabalinin anksiyolitik özelliklerinin yanı sıra analjezik ve antikonvülsan etkisinin bu azalmış uyarılmadan ileri geldiği düşünülmektedir. Pregabalinin hiperaljeziyi tersine çevirmek için naproksenle sinerjik olarak etkileşime girdiğini göstermiştir (Hurley, Chatterjea ve ark. 2002). Bel ağrısı tedavisinde

selekoksinin etkinliğini artırır (Romano, Romano ve ark. 2009) ve cerrahiden sonra ağrı ve opioid tüketimini azaltır (Freedman 2008).



**Şekil 4.** Kalsiyum kanalının yapısı.  $\Psi$  işaretli bölgeler, N-bağlı glikozilasyon alanlarını göstermektedir. P ile işaretlenmiş bölgeler, cAMP'ye bağımlı protein kinaz fosforilasyon alanlarını göstermektedir (Gajraj 2005)



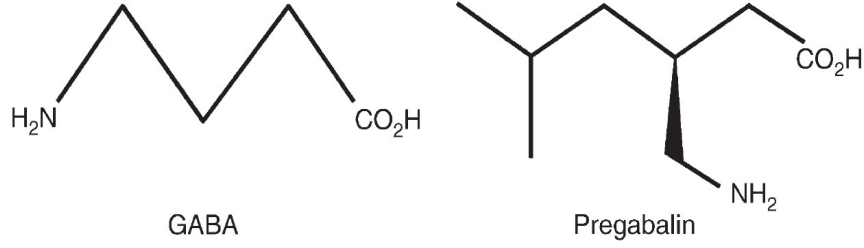
**Şekil 5.** Pregabalin etki mekanizması (Kavoussi 2006)

Pregabalin aç karnına alındığı zaman hızlı bir şekilde absorbe edilir ve hem tek hem de çoklu doz uygulama sonrasında doruk plazma konsantrasyonuna 1 saat içinde ulaşır. Pregabalinin oral biyoyararlanımı  $\geq$  %90 olup dozdan bağımsızdır. Tekrarlı doz

uygulamasý sonrasında kararlı duruma 24-48 saat içinde ulaşır. Pregabalinin absorpsiyon hızý besinlerle birlikte alındığı zaman düşer ve  $C_{maks}$ 'ta yaklaşık %25-30 bir azalma ve  $T_{maks}$ 'ta ise yaklaşık 2,5 saatlik gecikme görülür. Yine de besinlerle birlikte alınmasının pregabalinin absorpsiyon miktarý üzerinde klinik açıdan anlamlý bir etkisi bulunmamaktadır. Preklinik çalışmalarda pregabalinin fareler, sıçanlar ve maymunlarda kan beyin bariyerini geçtiğı gösterilmiştir. Sıçanlarda plasentaya ve süte geçtiğı bulunmuştur. İnsanlarda oral uygulamasý sonrasında görünen dağılım hacmi 0,56 l/kg'dır. Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmamaktadır (Chew, Alvey ve ark. 2014). İnsanlarda çok az biyotransformasyona uğrar. Radyoaktif işaretli pregabalin uygulamasý sonrasında, idrardaki radyoaktivitenin yaklaşık %98'ini değişmemiş pregabalin oluşurmaktadır. Pregabalinin idrarda bulunan ana metaboliti olan N-metillenmiş türevi, dozun %0.9'unu oluşturur. Sistemik dolaşımdan esas olarak böbrekler yoluyla değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü 6.3 saattir. Pregabalinin plazma klerensi ve renal klerensi kreatinin klerensiyle doğru orantılıdır. Böbrek fonksiyonlarında azalma olan veya hemodiyaliz gören hastalarda doz ayarlaması gereklidir (Kavoussi 2006).

Pregabalin iyi tolere edilebilen (Hindmarch I), hafif-orta derecelerde doza bağımlı yan etkiler meydana getirebilen ve etkisi genellikle geçici olan bir ilaçtır. Klinik çalışmalarda, baş dönmesi ve uyku hali en sık bildirilen advers etkileridir. Plasebo ile karşılaştırıldığında pregabalin ile tedavi edilen hastaların %29'unda baş dönmesi, % 22'sin de ise uyuklama hali olduğı gözlenmiştir (Sabatowski R 2004). İlaveten doza bağılı kilo alımını tetiklediğı bildirilmiştir.

Pregabalin GABA'nın yapısal analogudur (şekil 6). Mevcut kanıtlar, pregabalinin, yapısal ve fonksiyonel olarak GABA ile ilişkili olmadığını ve etkisini GABAerjik sistem vasıtasıyla ortaya çıkarmadığını göstermektedir. Pregabalin GABA-A, GABA-B ve benzodiazepin reseptörlerine bağlanmamakta ve metabolik olarak GABA'ya veya bir GABA agonistine dönüştürülememektedir (Ben-Menachem E 2002, Kugler AR 2002.). Buna ek olarak, klinik olarak etkili pregabalin konsantrasyonlarının GABA alımı veya parçalanması üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Ayrıca sıçan ön beyinde ve sıçan optik sinirinde gerçekteştirilen deneyler, pregabalinin bu dokularda GABA seviyelerini akut olarak yükseltmediğini ortaya koymaktadır (Errante LD 2002).



Şekil 6. GABA ve pregabalin kimyasal yapıları (Kavoussi 2006)

Gabapentinoidler ve yeni antikonvülsan ilaçların farklı ağrı sendromlarının tedavisinde antinosiseptif etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (NM 2007). Klinik olarak kullanılan gabapentinoidler arasında gabapentin ve pregabalin vardır. Bunlar günümüzde kronik nöropatik ağrı, epilepsi ve anksiyete (sadece pregabalin) tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca perioperatif analjezi için de kullanılmaya başlanmıştır (Freedman 2013).

Pregabalin 1990'lı yılların başında antikonvülsan bir madde olarak sentezlenmiştir (Feng, Turluck ve ark. 2001, Lauria-Horner and Pohl 2003). Antikonvülzan ilaçlar, nöropatik ağrıda sıklıkla kullanılmaktadır (Dickenson, Matthews ve ark. 2002, Dubinsky, Kabbani ve ark. 2004). Pregabalinin gabapentin gibi, nöropatik ağrı (Jun and Yaksh 1998), insizyonel yaralanma (Field, Holloman ve ark. 1997), inflamatuvar yaralanma (Field, Oles ve ark. 1997, Houghton, Lu ve ark. 1998) ve formaline bağlı yaralanma (Field, Oles ve ark. 1997) gibi çeşitli durumlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Pregabalinin hiperaljezi ve anksiyete de dahil olmak üzere bazı hastalıkların tedavisinde etkili olduğu ve aynı zamanda bir uyku düzenleyici ajan olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Frampton and Scott 2004, Pande, Feltner ve ark. 2004). 2004 yılında tüm Avrupa Birliği üye ülkelerinde periferik nöropatik ağrı tedavisinde ve epilepsi hastalarında kısmi nöbetler için ilave bir tedavi yöntemi olarak pregabalin kabul görmüştür. Yine aynı yıl Gıda ve İlaç İdaresi, diyabetik periferik nöropati (DPN) ile ilişkili nöropatik ağrı tedavisinde ve postherpetik nevralji (PHN) tedavisinde pregabalinin kullanılabilirliğini onaylamıştır. 2005'te ise, pregabalinin yetişkinlerde epilepsinin başlangıcında ek tedavi olarak kullanılabilirliği kabul edilmiştir (Noor M. Gajraj 2007).

Pregabalinin antinosiseptif etkisi nöropatik ağrı, insizyonel ağrı ve inflamatuvar ağrı modellerinde gösterilmiştir. Ancak somatik ağrıdaki olası etki mekanizmaları açık değildir. Bu çalışmanın amacı somatik akut ağrı modeli olan hot-plate ve tail-flick testinde pregabalinin antinosiseptif etkisini ve bu etkide kolinerjik ve serotonerjik sistemin olası etkisini araştırmaktır.

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Materyal

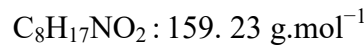
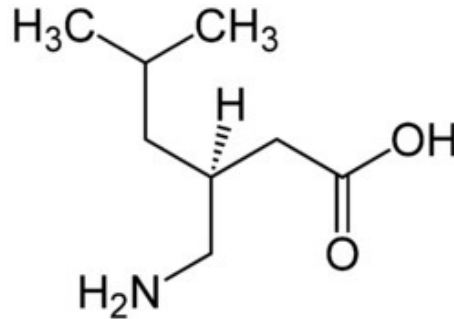
Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nde (DEHAM) gerçekleştirildi. OMÜ Hayvan Deneyle Yere Etik Kurulu'nun 03.10.2016 tarih ve HEK/177 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra deneyle başlandı.

##### 3.1.1. Deney Hayvanları

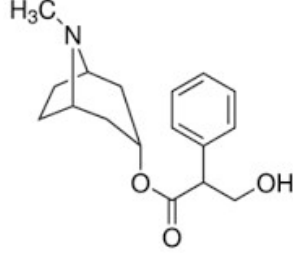
Çalışmada, 12 haftalık 25-40 gr ağırlığında, yem ve suya erişimin serbest olduğu, erkek Balb-C fareler kullanıldı. Tüm deney süresince standart laboratuvar koşulları ( $22 \pm 1^\circ\text{C}$  oda sıcaklığı, %60 nem oranı, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ritim) sağlandı. Çalışmalar Helsinki Deklarasyonu'na ve "Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IAPS)'nin öngördüğü etik kurallara uygun olarak gerçekleştirildi.

##### 3.1.2. Kullanılan İlaçlar

**Pregabalin:**

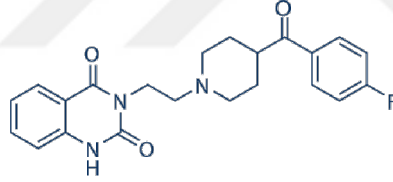


**Atropin (Sigma, USA):** Muskarinik reseptör antagonisti



$C_{17}H_{23}NO_3$ : 289.369 g.mol<sup>-1</sup>

**Ketanserin (Sigma) :** Selektif olmayan 5-HT<sub>2</sub> antagonisti



$C_{22}H_{22}FN_3O_3$  : 395.43 g.mol<sup>-1</sup>

Tüm ilaçlar distile suda çözüldü ve 10ml/kg olacak şekilde intraperitoneal uygulandı.



### 3.2. Metot

#### 3.2.1. Testler:

##### Hot plate test (Sıcak Zemin Testi)

Tabanı metal zeminden oluşan cihazla yapılır (Ugo Basile, İtalya). Metal zemin 55°C'ye kadar ısıtıldı. Sabit sıcaklık sağlandıktan sonra zemine konulan farenin hayvanın arka ayağını çekmesi, yalması ve sıçraması değerlendirildi. Bu hareketler olduğu anda test sonlandırıldı ve geçen süre kaydedildi. Sıcak zemin testi spinal düzeyde ağrının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Şekil 7).



Şekil 7. Hot plate test

##### Tail Flick Testi (MAY TF 211-01)

Farenin bir lambadan gelen ve şiddeti ayarlanabilir odaklanmış ısığa, kuyruğunu çekmek sureti ile verdiği yanıtın değerlendirilmesi ile yapıldı. Radyant ısı kuyruğun belli bir bölümüne uygulandı. Isıya maruz kalmanın başlangıcından kuyruk çekilmesine kadar geçen süre ölçüldü. Dokuların hasar görmesini önlemek için ısı uyarını 10 saniye sonra kesildi (Şekil 8).



Şekil 8. Tail flick test

### Lokomotor aktivite

Farelere ilaç uygulanmasından sonra 5 dakika süreyle lokomotor aktivite cihazı (Ugo Basile, İtalya) ile motor aktiviteleri ölçüldü.

### 3.2.2. Çalışma Grupları

Her grupta 6 hayvan olmak üzere toplam 8 grup oluşturuldu (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma grupları

Gruplar	Kullanılan maddeler
1. Grup	Serum Fizyolojik (Salin)
2. Grup	Pregabalin 10 mg/kg
3. Grup	Pregabalin 30 mg/kg
4. Grup	Pregabalin 100 mg/kg
5. Grup	Atropin 1 mg/kg
6. Grup	Ketanserin 1 mg/kg
7. Grup	Atropin 1 mg/kg + Pregabalin 30 mg/kg
8. Grup	Ketanserin 1 mg/kg + Pregabalin 30mg/kg

### Pregabalinin Hot Plate Testinde Antinosiseptif Etkisinin Araştırılması

PGB (10,30,100 mg/kg, i.p) uygulandı. 30, 60, 90 dakika sonra hot plate testte PGB'nin antinosiseptif etkisi değerlendirildi. Hot plate testte 60. ve 90. dakikada testin fare tarafından öğrenilmesinin tespiti üzerine mekanizma çalışmaları sadece 30. dakikadaki değerler esas alınarak yapıldı.

### **Pregabalinin Hot Plate Testte Antinosiseptif Etkisinde Ketanserinin Rolünün Araştırılması**

Ketanserin 1 mg/kg, intraperitoneal (i.p) uygulandıktan 15 dakika sonra PGB 30 mg/kg, i.p uygulandı. Enjeksiyondan 30 dakika sonra hot plate test yapıldı.

### **Pregabalinin Hot Plate Testte Antinosiseptif Etkisinde Atropinin Rolünün Araştırılması**

Atropin 1 mg/kg, i.p uygulandıktan 15 dakika sonra PGB 30 mg/kg, i.p olarak uygulandı. Enjeksiyondan 30 dakika sonra hot plate test yapıldı.

### **Pregabalinin Tail Flick Testinde Antinosiseptif Etkisinin Araştırılması**

PGB (10,30,100 mg/kg, i.p) uygulandı. Enjeksiyondan 30, 60, 90 dakika sonra tail flick uygulanarak PGB'nin antinosiseptif etkisi değerlendirildi. Tail flick testte 60. ve 90. dakikada testin fare tarafından öğrenilmesinin tespiti üzerine mekanizma çalışmaları sadece 30.dakikadaki değerler esas alınarak yapıldı.

### **Pregabalinin Tail Flick Testte Antinosiseptif Etkisinde Ketanserinin Rolünün Araştırılması**

Ketanserin 1 mg/kg, i.p uygulandıktan 15 dakika sonra PGB 30 mg/kg, i.p olarak uygulandı. Enjeksiyondan 30 dakika sonra tail flick test yapıldı.

### **Pregabalin'in Tail Flick Testte Antinosiseptif Etkisinde Atropinin Rolünün Araştırılması**

Atropin 1 mg/kg, i.p uygulandıktan 15 dakika sonra PGB 30 mg/kg, i.p olarak uygulandı. Enjeksiyondan 30 dakika sonra tail flick test yapıldı.

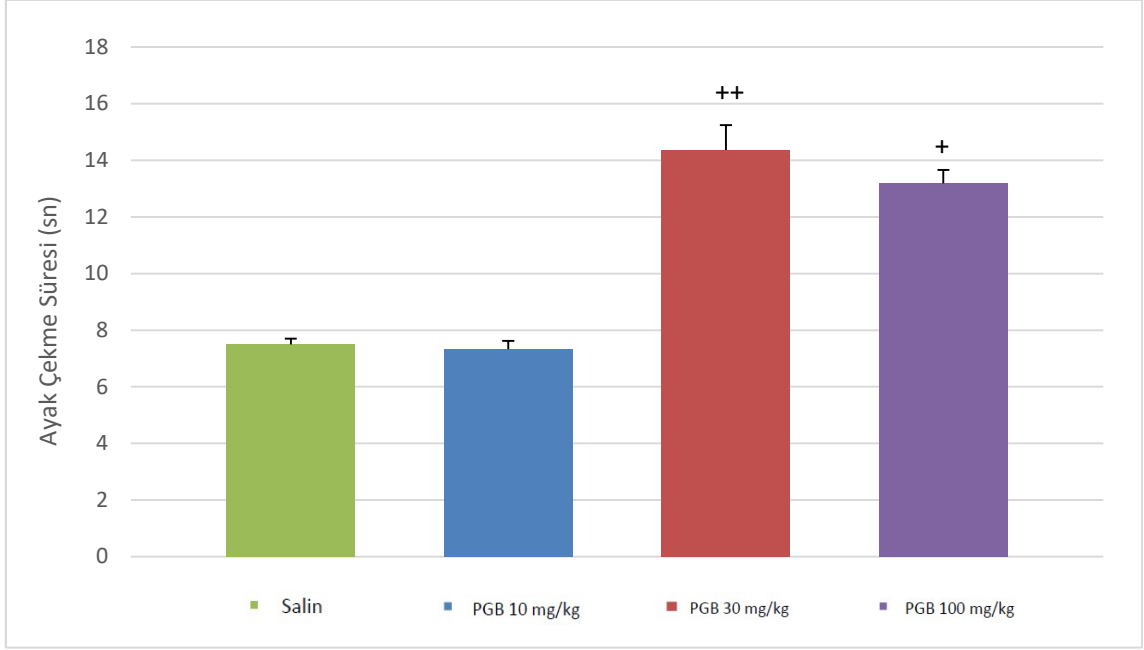
### **3.2.3. İstatistiksel Değerlendirme**

Tüm değerler ortalama  $\pm$  ortalamanın standart hatası olarak verildi. Normal dağılıma uyan çoklu grup analizlerinde tek yönlü ANOVA ve post-hoc Tukey-Kramer testi uygulandı. Anlamlılık değeri olarak  $p<0.05$  değeri esas alındı. Tüm istatistiksel analizler için Graphpad Instat (v3.06, GraphPad Software, San Diego, CA, USA) yazılımı kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Pregabalinin Hot-Plate Testte Antinosiseptif Etkisi

Pregabalin 10 mg/kg, i.p dozunda hot-plate testte ayak çekme süresinde değişiklik yapmazken, 30 ve 100 mg/kg, i.p dozunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak ( $p<0.05$ ,  $p<0.005$ ) antinosiseptif etki gösterdi (Şekil 9).

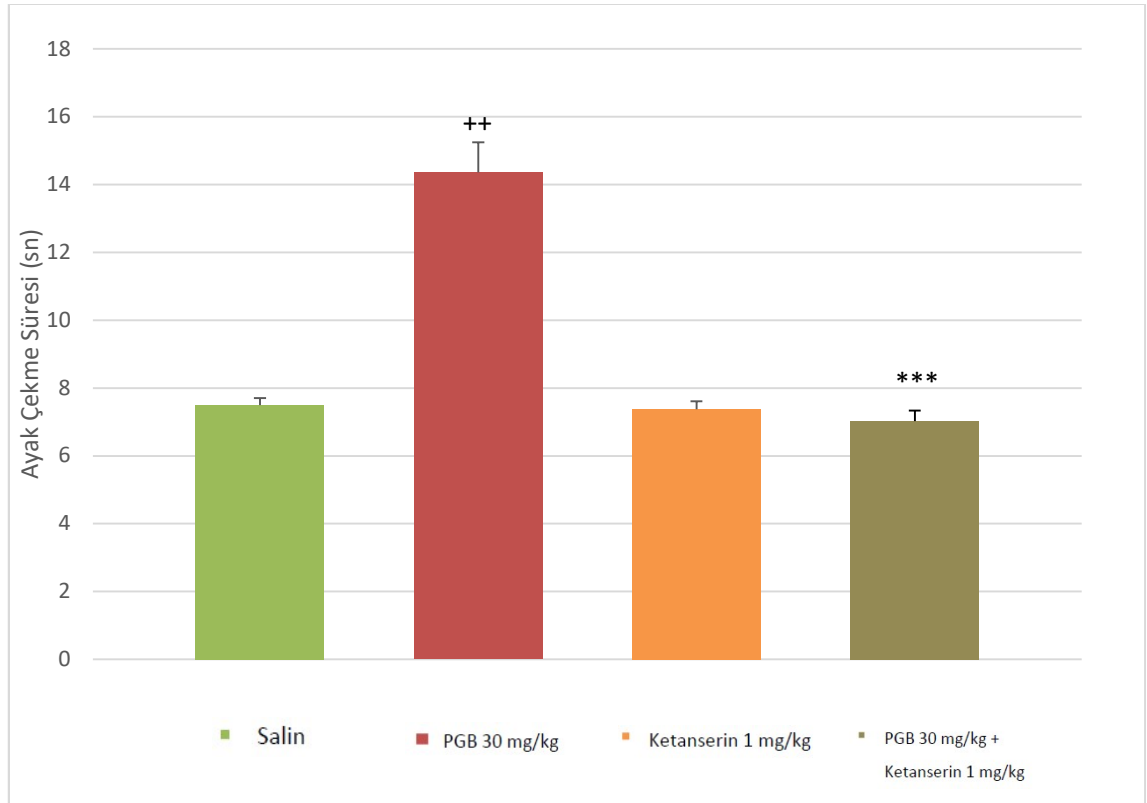


Şekil 9. Pregabalin 30. dakika (10, 30, 100 mg/kg, i.p)'in hot-plate testte antinosiseptif etkisi.

+ $p<0.05$  ve ++ $p<0.005$  salin grubuna göre

## 4.2. Pregabalinin Hot-Plate testte Antinosiseptif Etkisinde Ketanserinin Rolü

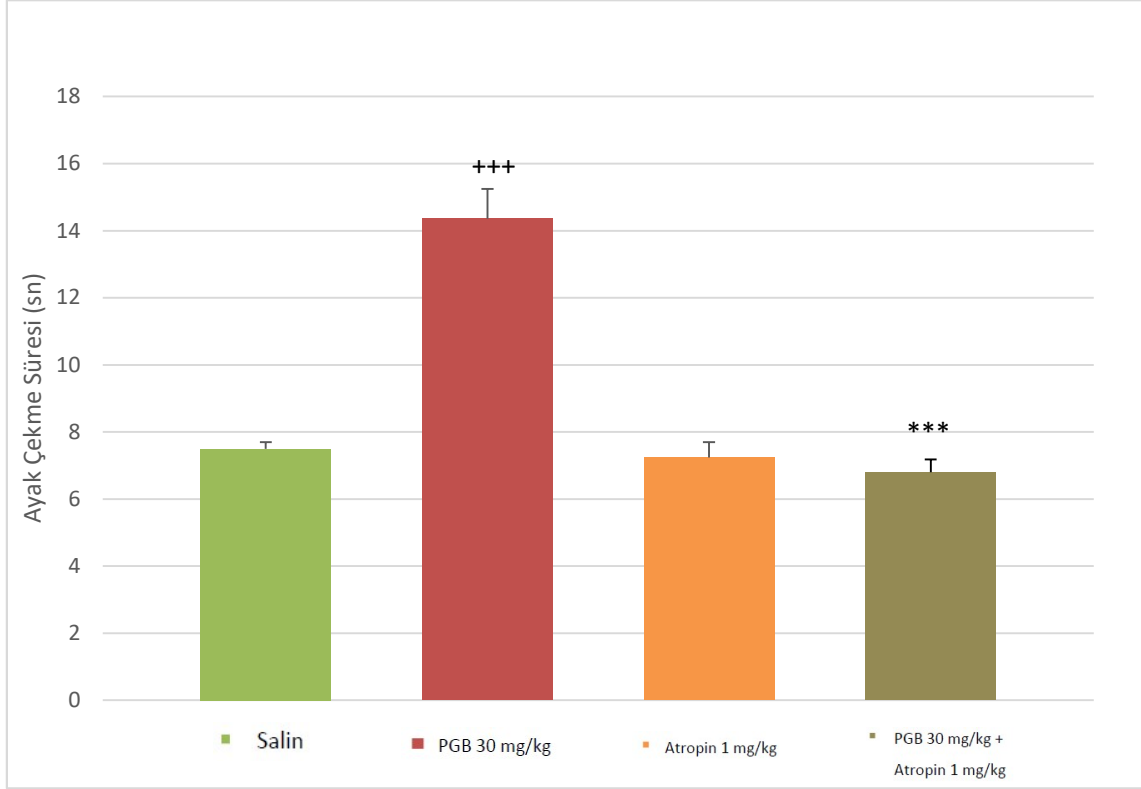
Ketanserin 1 mg/kg, i.p uygulandığında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ayak çekme süresinde anlamlı bir değişiklik meydana getirmedi. Ketanserin 1 mg/kg, pregabalin 30 mg/kg'ın meydana getirdiği antinosiseptif etkiyi anlamlı olarak azalttı ( $p<0.0005$ ) (Şekil 10 ).



Şekil 10. PGB'nin hot-plate testte antinosiseptif etkisinde ketanserin'in rolü. ++ $p<0.005$  salin grubuna göre, \*\*\*  $p<0.0005$  PGB 30 mg/kg grubuna göre

#### 4.3. Pregabalinin Hot-Plate Testte Antinosiseptif Etkisinde Atropinin Rolü

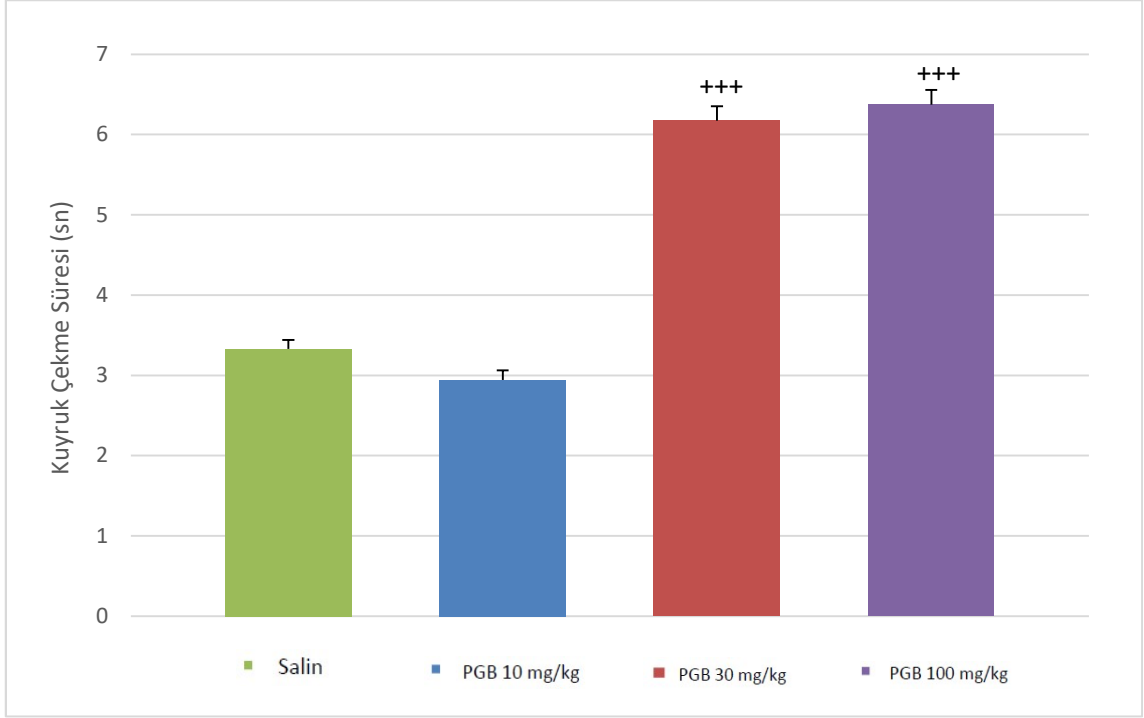
Atropin 1 mg/kg, i.p kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ayak çekme süresinde anlamlı bir değişiklik meydana getirmedi. Atropin 1 mg/kg, i.p pregabalin 30 mg/kg'ın antinosiseptif etkisini anlamlı olarak azalttı ( $p<0.0005$ ) (Şekil 11).



**Şekil 11.** PGB'nin hot-plate testte antinosiseptif etkisinde ketanserin rolü. +++ $p<0.0005$  salin grubuna göre, \*\*\*  $p<0.0005$  PGB 30 mg/kg grubuna göre

#### 4.4. Pregabalin'in Tail-Flick Testinde Antinosiseptif Etkisi

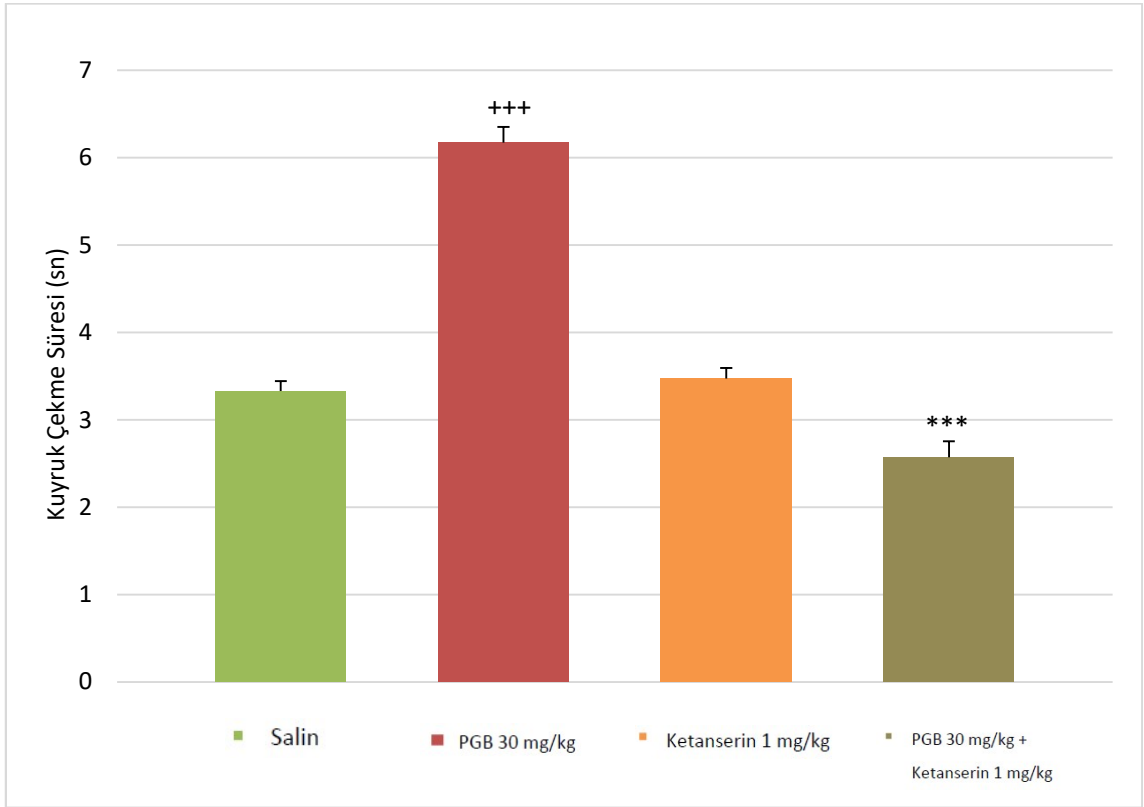
Pregabalin 10 mg/kg, i.p dozunda tail-flick testte kuyruk çekme süresinde değişiklik yapmazken, 30 ve 100 mg/kg, i.p dozunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak antinosiseptif etki gösterdi ( $p<0.0005$ ) (Şekil 12).



Şekil 12. Farklı dozlarda uygulanan pregabalinin 30. dakika tail-flick testte antinosiseptif etkisi. +++ $p<0.0005$  salin grubuna göre

#### 4.5. Pregabalinin Tail-Flick Testte Antinosiseptif Etkisinde Ketanserinin Rolü

Ketanserin 1 mg/kg, i.p kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kuyruk çekme süresinde anlamlı bir değişiklik meydana getirmedi. Ketanserin 1 mg/kg, i.p, pregabalin 30 mg/kg'ın antinosiseptif etkisini anlamlı olarak azalttı ( $p<0.0005$ ) (Şekil 13).



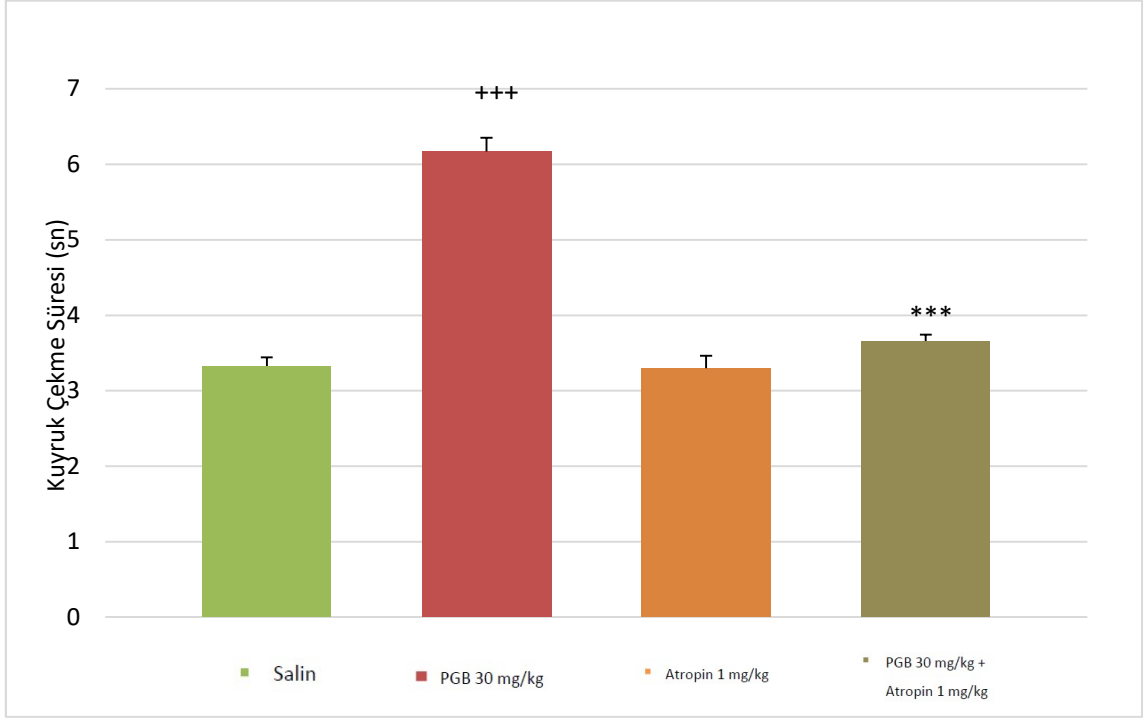
**Şekil 13.** PGB'nin tail-flick testte antinosiseptif etkisinde ketanserin'in rolü. +++ $p<0.0005$  salin grubuna göre, \*\*\*  $p<0.0005$  PGB 30 mg/kg grubuna göre



#### 4.6. Pregabalinin Tail-Flick Testinde Antinosiseptif Etkisinde Atropinin Rolü

##### Rolü

Atropin 1 mg/kg uygulandığında kontrol grubu (salin) ile karşılaştırıldığında kuyruk çekme süresinde anlamlı bir değişiklik meydana getirmedi. Atropin 1 mg/kg, pregabalin 30 mg/kg'ın antinosiseptif etkisini anlamlı olarak azalttı ( $p<0.005$ ) (Şekil 14).



Şekil 14. PGB'nin tail-flick testte antinosiseptif etkisinde atropinin rolü. +++ $p<0.0005$  salin grubuna göre, \*\*\*  $p<0.0005$  PGB 30 mg/kg grubuna göre

#### 4.7. Pregabalin ve kullanılan antagonistlerin lokomotor aktivite üzerine etkisi

Pregabalin 100 mg/kg dışındaki dozlarda ve tüm antagonistler lokomotor aktivitede değişiklik yapmadı (Tablo 5)

**Tablo 5.** Locomotor aktive

	<b>Locomotor aktive (sayım/5 dak.)</b>
Serum Fizyolojik (Salin)	212,3 ± 14,4
Pregabalin 10 mg/kg	194,6 ± 21,5
Pregabalin 30 mg/kg	226, 5 ± 24,4
Pregabalin 100 mg/kg	89, 4 ± 22,3*
Atropin 1 mg/kg	203,1 ± 11,3
Ketanserin 1 mg/kg	222,8 ± 25,7
Pregabalin 30 mg/kg + Atropin 1 mg/kg	198,0 ± 15,2
Pregabalin 30mg/kg + Ketanserin 1 mg/kg	202,4 ± 23,4

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada pregabalin 30 ve 100 mg/kg dozunda hot plate ve tail flick testlerinde antinosiseptif etki göstermiş ve bu etkiyi muskarinik reseptör antagonisti atropin ve 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti ketanserin azaltmıştır.

Antiepileptik ilaçların ağrı tedavisinde kullanımı özellikle nöropatik ağrıya yoğunlaşmıştır. Karbamazepin, fenitoin, lamotrijin ve gabapentin bu alanda en sık kullanılan ilaçlardır. Nöropatik ağrıya duyuşal sınırlarda ve nosiseptörlerde sodyum (Na<sup>+</sup>) kanalı ekspresyonundaki değişimin neden olduğu ileri sürülmektedir. Antiepileptik ilaçların nöropatik ağrıdaki etkisinin Na<sup>+</sup> kanal blokajına bağlı olduğu düşünölmektedir. Yine nöropatik ağrıya T tipi kalsiyum kanallarının önemli role sahip olduğu ve antiepileptik ilaçların (etosüksimid, zonisamid) Ca<sup>+2</sup> kanal blokajı yoluyla etki gösterdiği ileri sürölmektedir (Rogawski and Loscher 2004).

Gabapentin benzeri bir bileşik olan pregabalin, antikonvölsan tedaviye dirençli olan hastalarda kullanılan güçlü bir antikonvölsan ilaçtır. Pregabalin gabapentin ile kıyaslandığında yeni sentetik bir molekül ve daha iyi farmakokinetik profile sahiptir. Nöropatik ve inflamatuvar ağrıya, pregabalin ve gabapentin gibi gamma-amino bütirik asit analoglarının; antihiperalejzik, antinosiseptif ve antiallodinik özelliklerinin olduğu gösterilmiştir (Akarsu T 2012). Esas etkisini, presinaptik voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitelerine bağlanarak göstermektedir. Antinosiseptif etkisinin, bu kanallar aracılığı ile kalsiyum girişinin ve takibinde primer afferent sinir liflerinden uyarıcı nörotransmitterlerin salıverilmesinin inhibisyonu ile olduğu ileri sürölmektedir (Agarwal, Gautam ve ark. 2008, Akarsu T 2012). Bu alt ünitelere bağlanma afinitesi ve etki gücü gabapentinden altı kat daha fazladır. Bu nedenle daha etkin bir ilaçtır (Saraswat V 2008).

Pregabalinin antinosiseptif etkisi birçok ağrı modelinde gösterilmiştir. Pregabalinin bu etkisi daha çok formalin testi (Salat, Gawlik ve ark. 2013) ve writhing testi gibi kimyasal stimölasyon kullanılarak oluşturulan viseral ağrı modellerinde gösterilmiş olsa da, tail clip testi gibi mekanik stimölasyon (Kaygisiz, Kilic ve ark. 2015) ve tail-flick testi (Meymandi, Keyhanfar ve ark. 2015) gibi termal stimölasyon kullanılarak oluşturulan çeşitli ağrı modellerinde de araştırılmıştır. Pregabalin farelerde asetik asit ile indüklenen viseral ağrı modelinde doza bağımlı antinosiseptif etki göstermiştir (Shamsi Meymandi and Keyhanfar 2013). Ayrıca pregabalin, ağrıya bağlı

viseromotor yanıtı ve sıçanlarda kolonun mekanik uyarımı ile ilişkili otonomik yanıtları azaltmıştır (Ravnefjord, Brusberg ve ark. 2008). Luszccki ve ark. tarafından yapılan somatik ağrı çalışmasında ise pregabalin, farelerde akut termal ağrı modelinde (hot plate testi) doza bağlı olarak antinosiseptif etki göstermiştir (Luszccki 2010). İlâveten pregabalinin hot plate testinde 200 ve 400 mg/kg dozlarında antinosiseptif etki gösterdiği ancak 100 mg/kg dozunda antinosiseptif etki göstermediği bildirilmiştir (Meymandi and Keyhanfar 2012).

Kaygısız ve ark. tarafından yapılan çalışmada pregabalinin, merkezi spinal seviyedeki nosisepsiyonu değerlendiren tail clip ve tail flick testlerinde ve periferik antinosiseptif aktiviteyi ölçmek için yapılan asetik asit ile indüklenmiş kıvrınma (writhing) testinde antinosiseptif etkisinin olduğu ileri sürülmüştür (Kaygısız, Kilic ve ark. 2015). Bu çalışmada pregabalin 100 mg/kg dozda tail flick testinde kuyruk çekme süresini arttırmış ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti MK801, pregabalinin antinosiseptif etkisini değiştirmemiştir (Meymandi, Keyhanfar ve ark. 2015). Pregabalin'in antinosiseptif etkisini araştıran çalışmalarda hemen her uygulama yolunda antinosiseptif etki meydana getirdiği gösterilmiştir. Farelerde formalinle indüklenen ağrı çalışmasında s.c., i.c.v. ve intratekal uygulanan pregabalin'in supraspinal ve spinal seviyede güçlü antinosiseptif etkisi olduğu gösterilmiştir (Martin 2000). Bir başka çalışmada ise sıçanlarda kolonik distansiyon ile indüklenen viseral ağrı modelinde oral yoldan uygulanan pregabalin'in 100 mg/kg dozunda antinosiseptif etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Martin 2000). Eutamene ve ark.'nın sıçanlarda yaptıkları çalışmada ise pregabalin'in intraperitoneal (10 ve 30 mg/kg) ve oral (1, 3, 10 ve 30 mg/kg) yoldan uygulandığında doza bağımlı olarak rektal distansiyonla indüklenmiş nosisepsiyonu azalttığı bildirilmiştir (Eutamene, Coelho ve ark. 2000). Başka bir çalışmada ise intravenöz 10-30 mg/kg pregabalin'in doza bağımlı olarak taktil allodini ve termal hiperaljeziyi azalttığı bulunmuştur (Chen, Xu ve ark. 2001). Bizim çalışmamızda da benzer olarak pregabalin 30 ve 100 mg/kg, i.p dozunda hot plate ve tail flick testlerinde antinosiseptif etki göstermiştir. Ancak 100 mg/kg dozunda lokomotor aktiviteyi azaltmış olması nedeni ile mekanizma çalışmalarında 30 mg/kg doz tercih edilmiştir.

Serotonerjik sistemin antinosiseptif etkide rol aldığını gösteren çok sayıda yayın bulunmaktadır. Hayvan çalışmalarından elde edilen verilere göre, serotonin (5-

HT) ve serotonin reseptörleri, nosiseptif refleksleri karmaşık bir şekilde modüle etmekte ve nosiseptif uyarıların tipine, reseptör alt türüne, agonistlerin ve antagonistlerin dozuna bağlı olarak nosiseptif yanıtları inhibe edebilmektedir (Kurihara, Nonaka ve ark. 2003). Yine aynı şekilde muskarinik kolinerjik reseptörlerin ağrının modülasyonunda rol aldığı bilinmektedir.

Bu nedenle biz de çalışmamızda pregabalinin etkisinde 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin rolünü araştırmayı planladık.

Çalışmamızda 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti ketanserinin (1 mg/kg) tek başına uygulandığında antinosiseptif etki meydana getirmezken pregabalin'in antinosiseptif etkisini azaltmıştır.

5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin birçok ilacın antinosiseptif etki mekanizmasında rol aldığı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada ketanserinin, parasetamolun antinosiseptif etkisini antagonize ettiği bildirilmiştir (Ruggieri, Vitale ve ark. 2008). İlâveten hot plate testi ile yapılan farklı bir çalışmada ise 3 farklı dozda uygulanan ketanserinin (0.2, 1 ve 5 mg/kg ) yalnızca yüksek dozunda, asetilsalisilik asitin antinosiseptif etkinliğini azalttığı gösterilmiştir (Sandrini, Vitale ve ark. 2002). Bunlara zıt olarak ise intratekal yoldan uygulanan gabapentin'in formalin testte antinosiseptif etkisinin serotonin reseptör antagonisti ile önlenmediği ve gabapentin'in antinosiseptif etkisinde serotonin reseptörlerinin rolü olmadığı ileri sürülmüştür (Yoon, Choi ve ark. 2003). Kaygisız ve ark. yaptığı çalışmada selektif olmayan 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti siproheptadin pregabalin'in antinosiseptif etkisini değiştirmemiştir (Kaygisız, Kilic ve ark. 2015). Bu etkisizliğin siproheptadin'in dual etkisinden kaynaklandığı ve kullanılan düşük doz nedeniyle bu sonuca varıldığı ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda ketanserinin reseptör selektivitesinin yüksek olması ve kullanılan doz, ketanserinin pregabalinin antinosiseptif etkisini önlemesini açıklayabilir. Diğer bir olası açıklama ise 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri ile kalsiyum kanallarının ilişkisidir.

Gabapentin ve pregabalin'in etki mekanizması olan kalsiyum kanallarının alfa 2 ünitesinin transmitter salıverilmesi üzerine etkileri olduğu bilinmektedir (Dolphin 2013). Diğer G-protein kenetli reseptörler gibi, 5-HT reseptörleri ve Ca<sup>2+</sup> kanalları arasındaki ilişkiyi gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda 5-HT reseptörlerinin Ca<sup>2+</sup> kanallarının inhibisyonuna (El Manira, Zhang ve ark. 1997) ya da

aktivasyonuna (Dale and Kandel 1990, Delaney, Tank ve ark. 1991) ya da hücre terminaline  $Ca^{2+}$  girişinin inhibisyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Shupliakov, Pieribone ve ark. 1995). İzole ventromedial hipotalamik (VMH) nöronal hücrelerde, serotoninin voltaj kapılı kalsiyum kanallarında içe doğru kalsiyum akımını inhibe ettiği ileri sürülmüştür (Koike, Saito ve ark. 1994). Akut izole dorsal rafe (DR) nöronları ve patch-clamp tekniği kullanılarak, 5-HT reseptör aktivasyonunun,  $Ca^{2+}$  akımında büyük bir azalmaya ve aktifleşme hızında belirgin bir yavaşlamaya neden olduğu gösterilmiştir (Penington and Kelly 1990).

Bir başka çalışmada 5-HT<sub>2A</sub> reseptör aktivasyonunun, voltaj kapılı  $Ca^{2+}$  kanallarını düzenleyerek hücrelerde  $Ca^{2+}$  sinyallerini değiştirdiği gösterilmiştir. 5-HT<sub>2</sub> agonistleri voltaja bağlı  $Ca^{2+}$  girişini inhibe etmiştir (Day, Olson ve ark. 2002). Bu bulgular, 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin kalsiyum kanalları ile ilişki olduğunu ve 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti ketanserin'in kalsiyum girişini etkileyerek pregabalin'in antinosiseptif etkisini azaltmasını açıklayabilir.

Kolinerjik sistemin antinosiseptif etkide rol aldığını gösteren çok sayıda yayın vardır. Antinosiseptif etkiye özellikle spinal kordun dorsal boynuzundaki muskarinik reseptörlerin katkısı olduğu (Eisenach 1999) ve bu reseptörlerin omurilikteki GABAerjik, opioiderjik, serotonerjik ve adrenerjik sistemler ile etkileştiği bilinmektedir (Honda, Murao ve ark. 2003, Abelson 2004, Chen and Pan 2004, Kommalage and Høglund 2005). Muskarinik reseptör agonistleri ve asetilkolinesteraz inhibitörlerinin hem sistemik hem de spinal uygulanması ile antinosisepsiyon meydana getirdiği gösterilmiştir (Buerkle, Boschin ve ark. 1998, Chen and Pan 2004, Kommalage and Høglund 2005). Sıçanlarda yapılan çalışmada fizostigmin intratekal uygulanması ile kuyruk çekme testinde doza bağlı olarak antinosisepsiyon meydana getirmektedir (Hartvig, Gillberg ve ark. 1989). Muskarinik reseptör alt tipi olan M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> ve M<sub>4</sub> reseptörlerinin antinosisepsiyona katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Bartolini, Di Cesare Mannelli ve ark. 2011). Seçici M<sub>1</sub> reseptör toksini olan MT-7 ve seçici M<sub>4</sub> reseptör toksini olan MT-3'ün supraspinal olarak uygulanması sonucu bir kolinerjik agonist olan ksanomelin'in antinosiseptif etkisini tamamen ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (Chen and Pan 2004, Martino, Puma ve ark. 2011). Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada ise morfin uygulanması ile meydana gelen kuyruk çekme yanıt gecikmesindeki artışın muskarinik reseptör antagonisti olan atropin tarafından

azaltıldığı gösterilmiştir (Fang and Proudfit 1996). Yoon ve ark. tarafından sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada formalin testinde atropin intratekal olarak uygulandığında gabapentinin antinosiseptif etkisini antagonize etmiştir (Yoon, Choi ve ark. 2003). Keiko ve ark. yaptıkları çalışmada ise farelerde muskarinik reseptör antagonisti atropin (0.3 mg kg<sup>-1</sup>, i.p veya 0.1 µg, i.t.) veya selektif M<sub>1</sub> muskarinik reseptör antagonisti olan pirenzepin (0.1 µg, i.t.) uygulandığında gabapentin'in (100 µg, i.c.v.) mekanik aşırı duyarlılık üzerindeki etkisini tamamen önlemiştir (Takasu, Honda ve ark. 2006). Oral gabapentin asetilkolinesteraz inhibitörü donezepil ile birlikte verildiğinde gabapentin'in antiallodinik etkisinde artış olduğu gösterilmiştir (Hayashida, Parker ve ark. 2007). İntratekal yoldan uygulanan pregabalin intratekal neostigmin ile birlikte verildiğinde sinerjistik etki görülmüş ve bu etki atropin ile blok edilmiştir (Kroin JS 2008). Bizim çalışmamızda atropin'in pregabalin'in etkisini önlüyor olması atropin'in ağrı yolağındaki etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Ancak çalışmamızda atropin tek başına antinosiseptif etki göstermemiştir.

Pregabalin'in etki mekanizması olarak ileri sürülen kalsiyum kanallarının  $\alpha 2\delta$  subuniti'nin kolinerjik sistem ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Nitekim yapılan çalışmalarda Pregabalin'in kalsiyum kanallarının  $\alpha 2\delta$  subunit'e bağlanmasıyla spinal kolinerjik aktivasyona neden olduğu ve primer duyuşal aferentlerde inhibitör muskarinik reseptör up-regülasyona neden olduğu ileri sürülmüştür (Hayashida, Bynum ve ark. 2006).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hot-plate ve tail flick indüklenen somatik ağrı modelinde pregabalin antinosiseptif etki gösterdi.

2. Pregabalin'in antinosiseptif etkisinde 5-HT<sub>2</sub> ve muskarinik reseptörlerin rolü olduğu gösterildi.

3. Olası antinosiseptif mekanizmanın pregabalin'in Ca<sup>2+</sup> kanallarına bağlanması ile nörotransmitter salıverilmesi olduğunu düşünülmektedir.

4. Mekanizmanın aydınlatılması için ağrı yolağında rolü olan tüm sistemlerin araştırılması öncelikli çalışma alanımız olarak belirlenmiştir.





## KAYNAKLAR

- Abelson, K. S. H., A. U. "The effects of the alpha2-adrenergic receptor agonists clonidine and rilmenidine, and antagonists yohimbine and efaroxan, on the spinal cholinergic receptor system in the rat." *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;94(4): 153-160.
- Agarwal, A., S. Gautam, D. Gupta, S. Agarwal, P. K. Singh and U. Singh. "Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy." *Br J Anaesth* 2008;101(5): 700-704.
- Akarsu T, T. H., Bolat C, Özkaynak İ, et all. "Comparison of preemptive pregabalin with placebo and diclofenac combination for postoperative analgesia and cognitive functions after laparoscopic cholecystectomy." *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32: 963-970.
- Martin L. ve ark. "Pregabalin. ." *Drugs of the Future* 2000;25(8): 877-879.
- Attal, N., G. Cruccu, R. Baron, M. Haanpaa, P. Hansson, T. S. Jensen, T. Nurmikko and S. European Federation of Neurological. "EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision." *Eur J Neurol* 2010;17(9): 1113-e1188.
- Attal, N., G. Cruccu, M. Haanpaa, P. Hansson, T. S. Jensen, T. Nurmikko, C. Sampaio, S. Sindrup, P. Wiffen and E. T. Force. "EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain." *Eur J Neurol* 2006;13(11): 1153-1169.
- Aydın, O. N. "ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış." *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;3(2): 37-48.
- Aydınlı, I. "Ağrının Fizyopatolojisi- Derleme." *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*: 2005;Cilt:51.
- Baldwin DS, A. K., Masdrakis VG, Nowak M, Rafiq R. "Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder." an update. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9: 883–892.
- Bardin, L., M. Bardin, J. Lavarenne and A. Eschalier. "Effect of intrathecal serotonin on nociception in rats: influence of the pain test used." *Exp Brain Res* 1997;113(1): 81-87.
- Bardin, L., J. Lavarenne and A. Eschalier. "Serotonin receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of 5-HT in rats." *Pain* 2000;86(1-2): 11-18.
- Bardin, L. "The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain." *Behav Pharmacol* 2011;22(5-6): 390-404.
- Bartolini, A., L. Di Cesare Mannelli and C. Ghelardini. "Analgesic and antineuropathic drugs acting through central cholinergic mechanisms." *Recent Pat CNS Drug Discov* 2011;6(2): 119-140.

- Basbaum, A. I., D. M. Bautista, G. Scherrer and D. Julius. "Cellular and molecular mechanisms of pain." *Cell* 2009;139(2): 267-284.
- Ben-Menachem E, K. A. P. Antiepileptic drugs. Philadelphia:, Lippincott Williams & Wilkins,. 2002;
- Berge, O. G. "Regulation of pain sensitivity, influence of prostaglandins." *Cephalgia Supplementarius* 1986;4: 21-31.
- Biggio, D., Dell Bella, D., Frigcni, V. and Guidotti, A. "Potentiation of morphine analgesia by mucimol." *Neuropharmacology* 1977;16: 149-150.
- Bowery, N. G., G. W. Price, A. L. Hudson, D. R. Hill, G. P. Wilkin and M. J. Turnbull. "GABA receptor multiplicity. Visualization of different receptor types in the mammalian CNS." *Neuropharmacology* 1984;23(2B): 219-231.
- Buerkle, H., M. Boschin, M. A. Marcus, G. Brodner, R. Wusten and H. Van Aken. "Central and peripheral analgesia mediated by the acetylcholinesterase-inhibitor neostigmine in the rat inflamed knee joint model." *Anesth Analg* 1998;86(5): 1027-1032.
- Cao, Y., H. Wang, C. Y. Chiang, J. O. Dostrovsky and B. J. Sessle. "Pregabalin suppresses nociceptive behavior and central sensitization in a rat trigeminal neuropathic pain model." *J Pain* 2013;14(2): 193-204.
- Chen, S.-R., and Pan, H-L. "Spinal endogenous acetylcholine contributes to the analgesic effect of systemic morphine in rats." *Anesthesiology*, 2001;9: 525-530.
- Chen, S. R., Z. Xu and H. L. Pan. "Stereospecific effect of pregabalin on ectopic afferent discharges and neuropathic pain induced by sciatic nerve ligation in rats." *Anesthesiology* 2001;95(6): 1473-1479.
- Chen, S. R. and H. L. Pan. "Activation of muscarinic receptors inhibits spinal dorsal horn projection neurons: role of GABAB receptors." *Neuroscience* 2004;125(1): 141-148.
- Chen, S. R. a. P., H.L. "Up-regulation of spinal muscarinic receptors and increased antinociceptive effect of intrathecal muscarine in diabetic rats." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003;307: 676-681.
- Chew, M. L., C. W. Alvey, A. Plotka, V. W. Pitman, T. Alebic-Kolbah, J. M. Scavone and H. N. Bockbrader. "Pregabalin controlled-release pharmacokinetics in healthy volunteers: analysis of four multiple-dose randomized clinical pharmacology studies." *Clin Drug Investig* 2014;34(9): 627-637.
- Cunningham M, W. G., Thompson S, Dooley D, Jones R. "Dual effects of gabapentin and pregabalin on glutamate release at rat entorhinal synapses in vitro." *Eur J Neurosci.* 2004;20: 1566–1576.

- Dale, N. and E. R. Kandel. "Facilitatory and inhibitory transmitters modulate spontaneous transmitter release at cultured *Aplysia* sensorimotor synapses." *J Physiol* 1990;421: 203-222.
- Day, M., P. A. Olson, J. Platzer, J. Striessnig and D. J. Surmeier. "Stimulation of 5-HT(2) receptors in prefrontal pyramidal neurons inhibits Ca(v)1.2 L type Ca(2+) currents via a PLCbeta/IP3/calcineurin signaling cascade." *J Neurophysiol* 2002;87(5): 2490-2504.
- Delaney, K., D. W. Tank and R. S. Zucker. "Presynaptic calcium and serotonin-mediated enhancement of transmitter release at crayfish neuromuscular junction." *J Neurosci* 1991;11(9): 2631-2643.
- Detweiler, D. J., J. C. Eisenach, C. Tong and C. Jackson. "A cholinergic interaction in alpha 2 adrenoceptor-mediated antinociception in sheep." *J Pharmacol Exp Ther* 1993;265(2): 536-542.
- Dickenson, A. H., E. A. Matthews and R. Suzuki. "Neurobiology of neuropathic pain: mode of action of anticonvulsants." *Eur J Pain* 6 Suppl 2002;A: 51-60.
- Dixit RK, B. V.. "Cholinergic mechanism in gabapentin analgesia." *Indian J Pharmacol.* 2001;33:221.
- Dolphin, A. C. "The alpha2delta subunits of voltage-gated calcium channels." *Biochim Biophys Acta* 2013;1828(7): 1541-1549.
- Dooley, D. J., Donovan, C.M., Pugsley, T.A. "Stimulus-dependent modulation of [(3)H]norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin." *J. Pharmacol. Exp. Ther* 2000;295: 1086–1093.
- Dooley, D. J., C. P. Taylor, S. Donevan and D. Feltner. "Ca<sup>2+</sup> channel alpha2delta ligands: novel modulators of neurotransmission." *Trends Pharmacol Sci* 2007;28(2): 75-82.
- DRP:, G. "Pregabalin in neuropathic pain: a more 'pharmaceutically elegant' gabapentin?" *Am J Geriatr Pharmacother* 2005 ;(3): 274–287.
- Dubinsky, R. M., H. Kabbani, Z. El-Chami, C. Boutwell, H. Ali and N. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of. "Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." *Neurology* 2004;63(6): 959-965.
- Dworkin, R. H., A. B. O'Connor, M. Backonja, J. T. Farrar, N. B. Finnerup, T. S. Jensen, E. A. Kalso, J. D. Loeser, C. Miaskowski, T. J. Nurmikko, R. K. Portenoy, A. S. Rice, B. R. Stacey, R. D. Treede, D. C. Turk and M. S. Wallace. "Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations." *Pain* 2007;132(3): 237-251.

- Dworkin, R. H., A. B. O'Connor, J. Audette, R. Baron, G. K. Gourlay, M. L. Haanpaa, J. L. Kent, E. J. Krane, A. A. Lebel, R. M. Levy, S. C. Mackey, J. Mayer, C. Miaskowski, S. N. Raja, A. S. Rice, K. E. Schmader, B. Stacey, S. Stanos, R. D. Treede, D. C. Turk, G. A. Walco and C. D. Wells. "Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update." *Mayo Clin Proc* 2010;85(3 Suppl): 3-14.
- Eisenach, J. C. "Muscarinic-mediated analgesia." *Life Sci* 1999;64(6-7): 549-554.
- El Manira, A., W. Zhang, E. Svensson and N. Bussieres. "5-HT inhibits calcium current and synaptic transmission from sensory neurons in lamprey." *J Neurosci* 1997;17(5): 1786-1794.
- Enna, S. J., E. B. Harstad and K. E. McCarson. "Regulation of neurokinin-1 receptor expression by GABA(B) receptor agonists." *Life Sci* 1998;62(17-18): 1525-1530.
- Enna, S. J. and K. E. McCarson. "The role of GABA in the mediation and perception of pain." *Adv Pharmacol* 2006;54: 1-27.
- Errante LD, P. O. "Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations." *Seizure* 2002;12: 300–306.
- Eutamene, H., A. M. Coelho, V. Theodorou, M. Toulouse, M. Chovet, A. Doherty, J. Fioramonti and L. Bueno. "Antinociceptive effect of pregabalin in septic shock-induced rectal hypersensitivity in rats." *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295(1): 162-167.
- Fang, F. and H. K. Proudfit. "Spinal cholinergic and monoamine receptors mediate the antinociceptive effect of morphine microinjected in the periaqueductal gray on the rat tail, but not the feet." *Brain Res* 1996;722(1-2): 95-108.
- Fehrenbacher, J. C., Taylor, C.P., Vasko, M.R. "Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C." *Pain* 2003;105: 133–141.
- Feng, M. R., D. Turluck, J. Burleigh, R. Lister, C. Fan, A. Middlebrook, C. Taylor and T. Su. "Brain microdialysis and PK/PD correlation of pregabalin in rats." *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2001;26(1-2): 123-128.
- Field, M. J., E. F. Holloman, S. McCleary, J. Hughes and L. Singh. "Evaluation of gabapentin and S-(+)-3-isobutylgaba in a rat model of postoperative pain." *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282(3): 1242-1246.
- Field, M. J., R. J. Oles, A. S. Lewis, S. McCleary, J. Hughes and L. Singh. "Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents." *Br J Pharmacol* 1997;121(8): 1513-1522.

- Frampton, J. E. and L. J. Scott "Pregabalin: in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy." *Drugs* 2004;64(24): 2813-2820; discussion 2821.
- Freedman, B. M. O. H., E. "Pregabalin has opioid-sparing effects following augmentation mammoplasty." *Aesthet Surg J* 2008;28(4): 421-424.
- Freedman, B.M. "Non-opioid-based adjuvant analgesia in perioperative care." *BJA Education*. 2013;13(5): 152-157.
- Sullivan, N. Ethier, J. Wang, J. Yergey, G.Y. Ng, S. B., R. ve ark. "g-Aminobutyric acid type B receptors with specific heterodimer composition and postsynaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant pregabalin action." *Mol Pharmacol* 2001;59(1): 144–152.
- Gajraj, N. M. "Pregabalin for pain management." *Pain Pract* 2005;5(2): 95-102.
- Gerald F. Gebhart, A. I. B., Stephanie J. Bird, Paul Flecknell, Lyndon J. Goodly, Alicia Z. Karas, Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals. Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals. Washington (DC). 2009;
- Giordano, J. and L. V. Rogers. "Peripherally administered serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists reduce inflammatory pain in rats." *Eur J Pharmacol* 1989;170(1-2): 83-86.
- Gore M, S. A., Tai KS, Stacey B. A. "retrospective evaluation of the use of gabapentin and pregabalin in patients with postherpetic neuralgia in usual-care settings." *Clin. Ther.* 2007;29:1655: 1670.
- Guyton AC, H. J. G. v. H. *Tıbbi Fizyoloji*, 12. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2013; 583-593.
- Hartvig, P., P. G. Gillberg, T. Gordh, Jr. and C. Post. "Cholinergic mechanisms in pain and analgesia." *Trends Pharmacol Sci Suppl*: 1989;75-79.
- Hayashida, K. I., T. Bynum, M. Vincler and J. C. Eisenach. "Inhibitory M<sub>2</sub> muscarinic receptors are upregulated in both axotomized and intact small diameter dorsal root ganglion cells after peripheral nerve injury." *Neuroscience* 2006;140(1): 259-268.
- Hayashida, K., R. Parker and J. C. Eisenach. "Oral gabapentin activates spinal cholinergic circuits to reduce hypersensitivity after peripheral nerve injury and interacts synergistically with oral donepezil." *Anesthesiology* 2007;106(6): 1213-1219.
- Hindmarch I, T. L., Ridout F. "A double-blind, placebo- and positive-internal-controlled (alprazolam) investigation of the cognitive and psychomotor profile of pregabalin in healthy volunteers. ." *Psychopharmacology* 183: 133–143.

- Hole, K. and O. G. Berge. "Regulation of Pain Sensitivity in the Central Nervous-System." *Cephalalgia* 1981;1(1): 51-59.
- Honda, K., Koga, K., Moriyama, T., Koguchi, M., Takano, Y. and Kamiya, H. "Intrathecal  $\alpha_2$  adrenoceptor agonist clonidine inhibits mechanical transmission in mouse spinal cord via activation of muscarinic M<sub>1</sub> receptors." *Neuroscience Letters* 2002;322: 161-164.
- Honda, K., Murao, N., Ibuki, T., Kamiya, H. and Takano, Y. "The role of spinal muscarinic acetylcholine receptors in clonidine-induced anti-nociceptive effects in rats." *Biology and Pharmacology Bulletin* 2003;26: 1178-1180.
- Houghton, A. K., Y. Lu and K. N. Westlund. "S-(+)-3-isobutylgaba and its stereoisomer reduces the amount of inflammation and hyperalgesia in an acute arthritis model in the rat." *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285(2): 533-538.
- Houghton LA, F. C., Whorwell PJ, Jones I, Sudworth DP, Gale JD. "Effect of a second generation  $\alpha_2\delta$  ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome." *Gut* 2007;56: 1218–1225.
- Hudspith, M. J., Siddall, P. J., & Munglani, R. *Physiology of pain*. 2. *Basic*, 2006;267-285.
- Hurley, R. W., D. Chatterjea, M. Rose Feng, C. P. Taylor and D. L. Hammond. "Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia." *Anesthesiology* 2002;97(5): 1263-1273.
- Jenkins, T. M., T. S. Smart, F. Hackman, C. Cooke and K. K. Tan. "Efficient assessment of efficacy in post-traumatic peripheral neuropathic pain patients: pregabalin in a randomized, placebo-controlled, crossover study." *J Pain Res* 2012;5: 243-250.
- Jun, J. H. and T. L. Yaksh. "The effect of intrathecal gabapentin and 3-isobutyl gamma-aminobutyric acid on the hyperalgesia observed after thermal injury in the rat." *Anesth Analg* 1998;86(2): 348-354.
- K., E. P. K. a. H. "Different role 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors in spinal cord in the control of nociceptive responsiveness." *Neuropharmacology* 1991;30: 727–731.
- K.J. Berkley, A. B., A. Pelt, R. Flink. "Differences in the collateralization of neuronal projections from the dorsal column nuclei and lateral cervical nucleus to the thalamus and tectum in the cat: an anatomical study using two different double-labeling techniques." *Brain Res* 1980;202: 273 - 290.
- Karandikar, Y. S., P. Belsare and A. Panditrao. "Effect of drugs modulating serotonergic system on the analgesic action of paracetamol in mice." *Indian J Pharmacol* 2016;48(3): 281-285.

- Kavoussi, R. "Pregabalin: From molecule to medicine." *Eur Neuropsychopharmacol* 16 Suppl 2006;2: S128-133.
- Kaygisiz, B., F. S. Kilic, N. Senguleroglu, C. Baydemir and K. Erol. "The antinociceptive effect and mechanisms of action of pregabalin in mice." *Pharmacol Rep* 2015;67(1): 129-133.
- Koike, H., H. Saito and N. Matsuki. "5-HT1A receptor-mediated inhibition of N-type calcium current in acutely isolated ventromedial hypothalamic neuronal cells." *Neurosci Res* 1994;19(2): 161-166.
- Kommalage, M. and A. U. Hoglund. "Involvement of spinal serotonin receptors in the regulation of intraspinal acetylcholine release." *Eur J Pharmacol* 2005;509(2-3): 127-134.
- Krogsgaardlarsen, P. "Thip, a Specific and Clinically Active Gaba Agonist." *Neuropharmacology* 1984;23(7b): 837-838.
- Kroin JS, B. A., Kari M, Jain LA, Tuman KJ: "Anti-allodynic effect of intrathecal pregabalin and neostigmine in rats with neuropathic pain." *Anesthesiology* 2008;109: A599.
- Kugler AR, R. J., Strand JC, ve ark. Pregabalin overview: a novel CNS-active compound with anticonvulsant activity. Poster presented at the Annual Meeting of the American Epilepsy Society,. Seattle, Washington, 2002;
- Kurihara, T., T. Nonaka and T. Tanabe. "Acetic acid conditioning stimulus induces long-lasting antinociception of somatic inflammatory pain." *Pharmacol Biochem Behav* 2003;74(4): 841-849.
- Lauria-Horner, B. A. and R. B. Pohl. "Pregabalin: a new anxiolytic." *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12(4): 663-672.
- Luszczki, J. J. "Dose-response relationship analysis of pregabalin doses and their antinociceptive effects in hot-plate test in mice." *Pharmacol Rep* 2010;62(5): 942-948.
- M, T. Ağrının tanımlanması ve ölçümü. İzmir, Yapım Matbaacılık. 1993;19-27.
- M.L. Baker, G. J. G. "Anatomical studies of the spinocervical tract of the rat." *Somatosens. Res* 1984;2: 1 - 18.
- Martino, G., C. Puma, X. H. Yu, A. K. Gilbert, M. Coupal, N. Markoglou, F. S. McIntosh, M. N. Perkins and J. M. Laird. "The M1/M4 preferring agonist xanomeline is analgesic in rodent models of chronic inflammatory and neuropathic pain via central site of action." *Pain* 2011;152(12): 2852-2860.
- Matthews EA, D. A. 2004; *Pain Pharmacology*. Edinburg, Butterworth- Heinemann.

- Meller, S. T., S. J. Lewis, M. J. Brody and G. F. Gebhart. "The peripheral nociceptive actions of intravenously administered 5-HT in the rat requires dual activation of both 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptor subtypes." *Brain Res* 1991;561(1): 61-68.
- Merskey H, B. N. "Classification of Chronic Pain." *Institute for Clinical Systems Improvement*: 2013;8-11.
- Meymandi, M. S. and F. Keyhanfar. "Pregabalin antinociception and its interaction with tramadol in acute model of pain." *Pharmacol Rep* 2012;64(3): 576-585.
- Meymandi, M. S., F. Keyhanfar, O. Yazdanpanah and G. Heravi. "The Role of NMDARs Ligands on Antinociceptive Effects of Pregabalin in the Tail Flick Test." *Anesth Pain Med* 2015;5(5): 28968.
- Nicoll, R. A., R. C. Malenka and J. A. Kauer. "Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system." *Physiol Rev* 1990;70(2): 513-565.
- NM, G. "Pregabalin: its pharmacology and use in pain management." *Anesth Analg* 2007;105(6): 1805–1815.
- Noor M. Gajraj, M., FRCA, DABPM. "Pregabalin: Its Pharmacology and Use in Pain Management." *Anesth Analg* 2007;105: 1805–1815.
- Pande, A. C., D. E. Feltner, J. W. Jefferson, J. R. Davidson, M. Pollack, M. B. Stein, R. B. Lydiard, R. Futterer, P. Robinson, M. Slomkowski, E. DuBoff, M. Phelps, C. A. Janney and J. L. Wert. "Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study." *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(2): 141-149.
- Patil, C. S. and S. K. Kulkarni. "The morphine sparing effect of physostigmine." *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1999;21(8): 523-527.
- Penington, N. J. and J. S. Kelly. "Serotonin receptor activation reduces calcium current in an acutely dissociated adult central neuron." *Neuron* 1990;4(5): 751-758.
- Pert, A. "Cholinergic and catecholaminergic modulation of nociceptive reactions. Interaction with opiates." In *Neurotransmitters and Pain Control.*: 1987;1-63.
- Pini, L. A., M. Sandrini and G. Vitale. "Involvement of brain serotonergic system in the antinociceptive action of acetylsalicylic acid in the rat." *Inflamm Res* 1995;44(1): 30-35.
- Pini, L. A., G. Vitale and M. Sandrini. "The role of serotonin brain receptors in the analgesic effect of phenazone." *Drugs Exp Clin Res* 1993;19(1): 13-18.
- Ravnefjord, A., M. Brusberg, H. Larsson, E. Lindstrom and V. Martinez. "Effects of pregabalin on visceral pain responses and colonic compliance in rats." *Br J Pharmacol* 2008;155(3): 407-416.



- Reddi, D., N. Curran and R. Stephens. "An introduction to pain pathways and mechanisms." *Br J Hosp Med (Lond)* 74 Suppl 2013;12: 188-191.
- Robert D. Foreman, R. W. B., W. Steve Ammons Neural Mechanisms of Cardiac Pain.
- Roberts, M. H. "5-Hydroxytryptamine and antinociception." *Neuropharmacology* 1984;23(12B): 1529-1536.
- Rogawski, M. A. and W. Loscher. "The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions." *Nat Med* 2004;10(7): 685-692.
- Romano, C. L., D. Romano, C. Bonora and G. Mineo. "Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain." *J Orthop Traumatol* 2009;10(4): 185-191.
- Ruggieri, V., G. Vitale, L. A. Pini and M. Sandrini. "Differential involvement of opioidergic and serotonergic systems in the antinociceptive activity of N-arachidonoyl-phenolamine (AM404) in the rat: comparison with paracetamol." *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008;377(3): 219-229.
- Erdine S. Ağrı ve akılcı analjezik kullanımı. 2. baskı, Ankara:TEB ve Sanovel İlaç, 1999; 1-8.
- Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi. 2. baskı, 2003;1-6.
- Erdine S. Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. 3. baskı, İstanbul, 2007;37-49.
- Sabatowski R, G. R., Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, Versavel M, "Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. ." *Pain* 2004;109: 26–35.
- Sahley, T. L. a. B., G.G. "Antinociceptive effects of central and systemic administration of nicotine in the rat." *Psychopharmacology*. 1979;65: 279-283.
- Salat, K., K. Gawlik, J. Witalis, D. Pawlica-Gosiewska, B. Filipek, B. Solnica, K. Wieckowski and B. Malawska. "Evaluation of antinociceptive and antioxidant properties of 3-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-dihydrofuran-2-one in mice." *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2013;386(6): 493-505.
- Sandrini, M., G. Vitale and L. A. Pini. "Central antinociceptive activity of acetylsalicylic acid is modulated by brain serotonin receptor subtypes." *Pharmacology* 2002;65(4): 193-197.
- Saraswat V, A. V. "Preemptive gabapentin vs pregabalin for acute postoperative pain after surgery under spinal anaesthesia." *Indian journal of anaesthesia* 2008;52: 829-834.
- Shamsi Meymandi, M. and F. Keyhanfar. "Relative potency of pregabalin, gabapentin, and morphine in a mouse model of visceral pain." *Can J Anaesth* 2013;60(1): 44-49.

- Shupliakov, O., V. A. Pieribone, H. Gad and L. Brodin. "Synaptic vesicle depletion in reticulospinal axons is reduced by 5-hydroxytryptamine: direct evidence for presynaptic modulation of glutamatergic transmission." *Eur J Neurosci* 1995;7(5): 1111-1116.
- Shyu, K. W. and M. T. Lin. "Hypothalamic monoaminergic mechanisms of aspirin-induced analgesia in monkeys." *J Neural Transm* 1985;62(3-4): 285-293.
- Stahl, S. M., F. Porreca, C. P. Taylor, R. Cheung, A. J. Thorpe and A. Clair. "The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities?" *Trends Pharmacol Sci* 2013;34(6): 332-339.
- Taiwo, Y. O. and J. D. Levine. "Serotonin is a directly-acting hyperalgesic agent in the rat." *Neuroscience* 1992;48(2): 485-490.
- Takasu, K., M. Honda, H. Ono and M. Tanabe. "Spinal alpha(2)-adrenergic and muscarinic receptors and the NO release cascade mediate supraspinally produced effectiveness of gabapentin at decreasing mechanical hypersensitivity in mice after partial nerve injury." *Br J Pharmacol* 2006;148(2): 233-244.
- Tunnicliff, G. "Molecular basis of buspirone's anxiolytic action." *Pharmacol Toxicol* 1991;69(3): 149-156.
- Tzellos, T. G., G. Papazisis, K. A. Toulis, C. Sardeli and D. Kouvelas. "A2delta ligands gabapentin and pregabalin: future implications in daily clinical practice." *Hippokratia* 2010;14(2): 71-75.
- Xie, D. J., D. Uta, P. Y. Feng, M. Wakita, M. C. Shin, H. Furue and M. Yoshimura. "Identification of 5-HT receptor subtypes enhancing inhibitory transmission in the rat spinal dorsal horn in vitro." *Mol Pain* 2012;8: 58.
- Xu, Z., Tong, C. and Eisenach, J.C. "Acetylcholine stimulates the release of nitric oxide from rat spinal cord. *Anesthesiology*." *Anesthesiology*, 1996;85: 107-111.
- Xu, Z., Chen, S.R., Eisenach, J.C. and Pan, H.L. "Role of spinal muscarinic and nicotinic receptors in clonidine-induced nitric oxide release in a rat model of neuropathic pain." *Brain Research* 2000;861: 390-398.
- Yoon, M. H., J. I. Choi and S. W. Jeong. "Spinal gabapentin and antinociception: mechanisms of action." *J Korean Med Sci* 2003;18(2): 255-261.
- Yoon, H., M. J. Kim, I. Yoon, D. X. Li, H. Bae and S. K. Kim. "Nicotinic Acetylcholine Receptors Mediate the Suppressive Effect of an Injection of Diluted Bee Venom into the GV3 Acupoint on Oxaliplatin-Induced Neuropathic Cold Allodynia in Rats." *Biol Pharm Bull* 2015;38(5): 710-714.

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Mohamad HALLAK

Doğum Yeri: Suriye - Halep

Doğum Tarihi: 02.05.1991

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: Arapça ve İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Lisans Al Zaytoonah üniversitesi. Ürdün,2013

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: -

E-posta: m.hallak.91@outlook.com