

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**MİLNASİPRAN VE SERTRALİN'İN AĞRI VE İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİSİNİN FARKLI İKİ
MODELLE ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ECZ. MELİS NAZLI YANIK

TRABZON-2011

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

MİLNASİPRAN VE SERTRALİN'İN AĞRI VE İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİSİNİN
FARKLI İKİ MODELLE ARAŞTIRILMASI

ECZ. MELİS NAZLI YANIK

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 18.05.2011

Tezin Sözlü Savunma Tarihi: 15.07.2011

Tezin Danışmanı: Doç. Dr. S. Murat Kesim

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Ersin Yarış

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Nuri İhsan Kalyoncu

Enstitü Müdürü: Prof.Dr. Ahmet Kalkan

Temmuz, 2011

TRABZON

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER	vi
ÖNSÖZ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 AĞRI	2
2.1.1 AĞRININ SINIFLANDIRILMASI (15)	2
2.1.2 AKUT AĞRI.....	3
2.1.3 KRONİK AĞRI	3
2.1.4 NÖROPATİK AĞRI.....	3
2.1.5 NOSİSEPTİF AĞRI.....	4
2.1.6 AĞRININ ALGILANMASI	4
2.1.7 KAPI-KONTROL TEORİSİ	5
2.1.8 AĞRI MESAJINI İLETEN ÇIKICI SİSTEMLER.....	6
2.1.9 AĞRI MESAJINI İLETEN İNİCİ SİSTEMLER	8
2.2 AĞRIDA ROL OYNAYAN MADDELER	10
2.2.1 OPİOİDLER:	10
2.2.2 SEROTONİN (5-Hidroksitriptamin, 5-HT):	11
2.2.3 NORADRENALİN:.....	13
2.2.4 NİTRİK OKSİT	16
2.3 İNFLAMASYON	17
2.3.1 AKUT İNFLAMASYON	17
2.3.2 İNFLAMASYONUN KİMYASAL MEDİYATÖRLERİ.....	18
2.3.3 KRONİK İNFLAMASYON	18
2.3.4 KRONİK İNFLAMASYON HÜCRELERİ	19
2.4 ANTİDEPRESAN İLAÇLAR.....	19
2.4.1 ETKİ MEKANİZMALARI	19
2.4.2 SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ.....	19
2.5 ANTİDEPRESANLARIN AĞRI VE İNFLAMASYONDA KULLANILMASI.....	20

2.6 ETKEN MADDELER.....	22
2.6.1 MİLNASİPRAN.....	22
2.6.2 SERTRALİN.....	23
3. MATERYAL VE METOD	25
3.1 KUYRUK ÇEKME TESTİ (Tail-flick):	25
3.2 FORMALİN TESTİ:	26
3.3 KİMYASAL MADDE	26
3.4 İLAÇLARIN HAZIRLANMASI	26
3.5 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	26
3.6 DENEY GRUPLARI.....	29
3.7 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	31
4. BULGULAR	32
4.1 MİLNASİPRAN VE SERTRALİN'İN TAIL FLICK TESTİNDE KUYRUK ÇEKME SÜRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ:	32
4.2 MİLNASİPRAN VE SERTRALİN'İN FORMALİN TESTİNDE GEÇ FAZDA OLUŞAN ETKİLERİ.....	34
4.3 MİLNASİPRAN VE SERTRALİN'İN ANALJEZİK ETKİLERİNİN MEKANİZMASININ ARAŞTIRILMASI.....	40
4.4 MİLNASİPRAN'IN ANTİİNFLAMATUAR ETKİSİNİN MEKANİZMASININ ARAŞTIRILMASI	42
4.5 AĞRI ÜZERİNE OLAN ETKİNİN KRONİK OLARAK GÖZLENMESİ.....	45
4.6 İNFLAMASYON ÜZERİNE OLAN ETKİNİN KRONİK OLARAK GÖZLENMESİ.....	47
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. ÖZET.....	61
8. İNGİLİZCE ÖZET	62
9. KAYNAKLAR.....	63
10. ÖZGEÇMİŞ	69

KISALTMALAR DİZİNİ

SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
SNRI	: Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü
SG	: Substantia gelatinosa
PAG	: Periaqueductal gri cevher
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NRM	: Nükleus rafe magnus
TRH	: Tirotropin salıverici hormon
GABA	: Gamaaminobütirik asit
5-HT	: Serotonin
MAO	: Monoamin oksidaz
CGRP	: Kalsitonin geni ile ilişkili peptid
SSS	: Santral sinir sistemi
L-DOPA	: L-Dihidroksifenilalanin
KOMT	: Katekol O metil transferaz
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
L-NMMA	: NG-monometil-L-arginin
L-NA	: N-nitro-L-arginin
L-NAME	: N-nitro-L-arginin metil ester
L-NIO	: N-iminoetil-L-ornitin
L-NAA	: N-amino-L-arginin
ADMA	: N-N-dimetilarginin
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör nekroz faktörü

ŞEKİLLER

Şekil 1: Ağrının algılanması (20)	5
Şekil 2: Kapı kontrol sistemi (21)	6
Şekil 3: Ağrı mesajını ileten çıkıcı sistemler (22).....	8
Şekil 4: Ağrı mesajını ileten inici sistemler (22).....	9
Şekil 5: Serotonin sentezi	11
Şekil 6: Adrenalin sentezi	14
Şekil 7: Lökositlerin olayları (36)	18
Şekil 8: Milnasipran'ın kimyasal yapısı (48)	22
Şekil 9: Sertralin'in kimyasal yapısı (56).....	23
Şekil 10: Analjezik etki ve mekanizmanın tail-flick testinde çalışılmasının protokolü.....	27
Şekil 11: Antiinflamatuvar etki ve mekanizmanın formalin testinde çalışılmasının protokolü.	28
Şekil 12: Milnasipran (10, 30, 50 mg/kg)'ın tail-flick testinde hayvanların kuyruk çekme süresi üzerine olan etkileri [*=ilaç vermeden önceki değere göre karşılaştırma ($p<0,05$)] ...	32
Şekil 13: Sertralin (10, 20, 50 mg/kg)'ın tail-flick testinde hayvanların kuyruk çekme süresi üzerine olan etkileri [*=ilaç vermeden önceki değere göre karşılaştırma ($p<0,05$)]	33
Şekil 14: Kontrol grubu ve milnasipran gruplarında formalin verildikten sonra hayvanların ayak pençe kalınlıkları [*= Kontrol değerine göre karşılaştırma ($p<0,05$)].....	34
Şekil 15: Kontrol ve milnasipran gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı kaldırma sayısı [*=Kontrol grubuna göre karşılaştırma ($p<0,05$)]	35
Şekil 16: Kontrol ve milnasipran gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı yalama sayısı [*= Kontrole göre karşılaştırma ($p<0,05$)]	36
Şekil 17: Kontrol grubu ve sertralin gruplarında formalin verildikten sonra hayvanların ayak pençe kalınlıkları	37
Şekil 18: Kontrol ve sertralin gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı kaldırma sayısı [*= Kontrol değerine göre karşılaştırma ($p<0,05$)].....	38
Şekil 19: Kontrol ve sertralin gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı yalama sayısı	39
Şekil 20: Milnasipran (30 mg/kg)'ın antagonist varlığında tail-flick testinde hayvanların kuyruk çekme süresi üzerine olan etkileri [*=ilaç vermeden önceki değere göre karşılaştırma	

(p<0,05) **=ilaç verildikten 2 saat sonra antagonist ortamda yokken ki değere göre karşılaştırma (p<0,05)]	40
Şekil 21: Sertralin (50 mg/kg)'in antagonist varlığında tail-flick testinde hayvanların kuyruk çekme süresi üzerine olan etkileri [*=ilaç vermeden önceki değere göre karşılaştırma (p<0,05) **=ilaç verildikten 2 saat sonra antagonist ortamda yokken ki değere göre karşılaştırma (p<0,05)]	41
Şekil 22: Kontrol grubu ve milnasipran gruplarında formalin verildikten sonra hayvanların ayak pençe kalınlıkları [*= Kontrol değerine göre karşılaştırma (p<0,05)].....	42
Şekil 23: Kontrol ve milnasipran gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı kaldırma sayısı [*= Kontrol değerine göre karşılaştırma (p<0,05), *= Antagonist yokken ki değere göre karşılaştırma (p<0,05).....	43
Şekil 24: Kontrol ve milnasipran gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı yalama sayısı [*= Kontrole göre karşılaştırma (p<0,05), **= Antagonist yokken ki değere göre karşılaştırma (p<0,05)]	44
Şekil 25: Akut ve kronik olarak uygulanan milnasipran (30mg/kg)'ın tail-flick testinde hayvanların kuyruk çekme süresi üzerine olan etkisi [*=ilaç vermeden önceki değere göre karşılaştırma (p<0,05)]	45
Şekil 26: Akut ve kronik olarak uygulanan sertralin (50mg/kg)'ın tail-flick testinde hayvanların kuyruk çekme süresi üzerine olan etkisi [*=ilaç vermeden önceki değere göre karşılaştırma (p<0,05)]	46
Şekil 27: Kontrol grubu ve milnasipran gruplarında formalin verildikten sonra hayvanların ayak pençe kalınlıkları [*= Kontrol değerine göre karşılaştırma (p<0,05)].....	47
Şekil 28: Kontrol, milnasipran akut ve kronik gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı kaldırma sayısı [*= Kontrol değerine göre karşılaştırma (p<0,05)]	48
Şekil 29: Kontrol, milnasipran akut ve kronik gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı yalama sayısı [*= Kontrole göre karşılaştırma (p<0,05)]	49
Şekil 30: Kontrol grubu, sertralin'in akut ve kronik gruplarında formalin verildikten sonra hayvanların ayak pençe kalınlıkları.....	50
Şekil 31: Kontrol, sertralin akut ve kronik gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı kaldırma sayısı [*= Kontrol değerine göre karşılaştırma (p<0,05)]	51
Şekil 32: Kontrol, sertralin akut ve kronik gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı yalama sayısı.....	52

ÖNSÖZ

Öncelikle tez dönemimde ilgi ve yardımları benden esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Murat Kesim'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca yanımda olan ve deneylerde desteğini ve yardımını esirgemeyen sevgili yüksek lisans arkadaşım Ecz.Dilanur Pepeoğlu'na; kronik çalışma esnasında deney hayvanlarımızı beslememizde yardımcı olan Cerrahi Araştırma Merkezi çalışanlarından İbrahim Aydın ve Osman Çakır'a, yardımlarından ötürü Sayın veteriner hekim Sait Al'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezi hazırlama sürecinde desteklerini benden esirgemeyen Farmakoloji Ana Bilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma da teşekkür ederim.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) serotonin geri alımını güçlü bir şekilde bloke eden ilaçlardır. Psikiyatrik bozuklukların (obsesif-kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, posttravmatik stres bozukluğu, jeneralize anksiyete bozukluğu ve sosyal fobi gibi) tedavisinde kullanılırlar. Antidepresan ilaçlardan bazıları serotonin yanında noradrenalin geri alımını da inhibe ederler. Bunlara serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) denir. Milnasipran, duloksetin, reboksetin SNRI özelliği taşıyan ilaçlardır (1).

Major depresyon inflammatuar sistem cevabının up-regülasyonu (artarak düzenlenmesi) ile ilişkilidir. İnflammatuar sistemin cevabında major faktörlerden biri proinflammatuar sitokinlerin fazla salınımıdır. Antidepresanlar depresif semptomları düzenlemeleri sonucu proinflammatuar sitokinlerin üretimini ve/veya etkilerini baskırlar. Antidepresanların interferon- γ , tümör nekroz faktörü- α gibi proinflammatuar sitokinlerin üretimini azalttıkları; interlökin-10 ve antiinflammatuar sitokinlerin üretimini ise artırdıkları gösterilmiştir (2).

Antidepresanlarla ilgili yapılan çalışmalar bu ilaçların analjezik (3-8) ve antiinflammatuar (9-12) etkilerinin olduğunu göstermiştir. Serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterler; supraspinal merkezlerden omuriliğin arka boynuzuna inen ve orada substantia gelatinosa (SG)'da birinci sıra ağrı nöronu ile ikinci sıra ağrı nöronu arasındaki sinapslarda aşırı presinaptik ve postsinaptik etkileri ile inhibe eden inisiyasyon-baskılama yollarının aktive edilmesinde rol oynarlar (1). Noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörleri ise beraber kullanıldıklarında birbirlerinin etkilerini artırarak ağrıyı gidermektedirler (13). Ayrıca SSRI grubu antidepresan ilaçların trisiklik antidepresan ilaçlara nazaran yan etkileri daha azdır (3). Biz bu çalışmamızda SSRI olan sertralin ile SNRI olan milnasipranın analjezik ve antiinflammatuar etkilerini ve bu etkilerinin mekanizmasını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 AĞRI

Uluslararası ağrı araştırmaları derneğinin tanımına göre; ağrı, gerçek veya potansiyel doku hasarı ile birlikte olan veya böyle bir hasar gibi tanımlanan, nahoş bir duyusal ve emosyonel deneyimdir (14). Nosisepsiyon terimi noci (Latince zarar, yara)'den gelme olup travmatik veya ağrılı uyaranlara (noxious stimuli) nöral yanıtı belirlemektedir. Tüm nosisepsiyonlar ağrıyı oluşturur, fakat tüm ağrılar nosisepsiyon sonucu değildir. Noksikus stimuluslar olmasa da bazı hastalar ağrıdan yakınmaktadır (3).

2.1.1 AĞRININ SINIFLANDIRILMASI (15)

***Başlama süresine göre;**

- Akut ağrı
- Kronik ağrı

***Mekanizmalarına göre;**

- Nosiseptif ağrı
- Nöropatik ağrı
- Deafferantasyon ağrısı
- Reaktif ağrı
- Psikosomatik ağrı

***Kaynaklandığı bölgeye göre**

- Somatik ağrı
- Visseral ağrı
- Sempatik ağrı
- Periferik ağrı

2.1.2 AKUT AĞRI

Akut ağrı; duyuşal, algısal ve emosyonel deneyimlere verilen otonomik, psikolojik emosyonel ve davranışsal cevapları içerir. Ağrının algılanması ya doğrudan ağırlı uyarının ya da hasara uğrayan dokudan salgılanan mediyatörlerin nosiseptörleri aktive etmesi sayesinde olur (4). Akut ağrı daima nosiseptif nitelikte olup, vücuda zarar veren mekanik, termal veya kimyasal bir olayın varlığını gösterir (14). Akut ağrı üzerinden 3-6 ay süre geçtiğinde kronik ağrı özellikleri gösterir (15).

2.1.3 KRONİK AĞRI

6 hafta süreyle ağrının kesintisiz devam etmesi klinik olarak kronik ağrı sınıfında değerlendirilebilir. Kronik ağrı nosiseptif, nöropatik veya her ikisi birden olabilir (3). Kronik ağrının nedenleri arasında travmanın, nedbeleşme ve sinir hasarı gibi geç sonuçları; dejeneratif, otoimmün, metabolik, neoplastik, enfeksiyöz hastalıklar ile psikojen etkenler sayılabilir. Bazen de hiçbir neden bulunamaz (14).

2.1.4 NÖROPATİK AĞRI

Nöropatik Ağrı; IASP (International Association for the Study of Pain) tarafından "sinir sisteminde primer bir lezyon ya da fonksiyon bozukluğunun başlattığı ya da neden olduğu ağrı olarak tanımlanır (16). Nöropatik ağrı periferik nosiseptörlerin uyarımı olmaksızın santral veya çevresel sinir sisteminin yapısal lezyonları ve fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişir. Nöropatik ağrının hayat kalitesi üzerine büyük bir etkisi vardır. Hastaların çoğu ılımlı ve ciddi kronik ağrı nedeniyle bağımsız hayatlarını sürdüremezler ve sıklıkla depresyon hastalığı ağırlaşır (17). Nöropatik ağrı opioid ilaçlara ve nörolitik işlemlere nosiseptif ağrıdan daha az yanıt verir. Sinir kompresyonuna veya inflamasyonuna bağlı mononöropati, şimşek çakar gibi nevraljiler, diyabetik polinöropatiler ve deafferantasyon ağrısı nöropatik ağrı çeşitlerindendir (15).

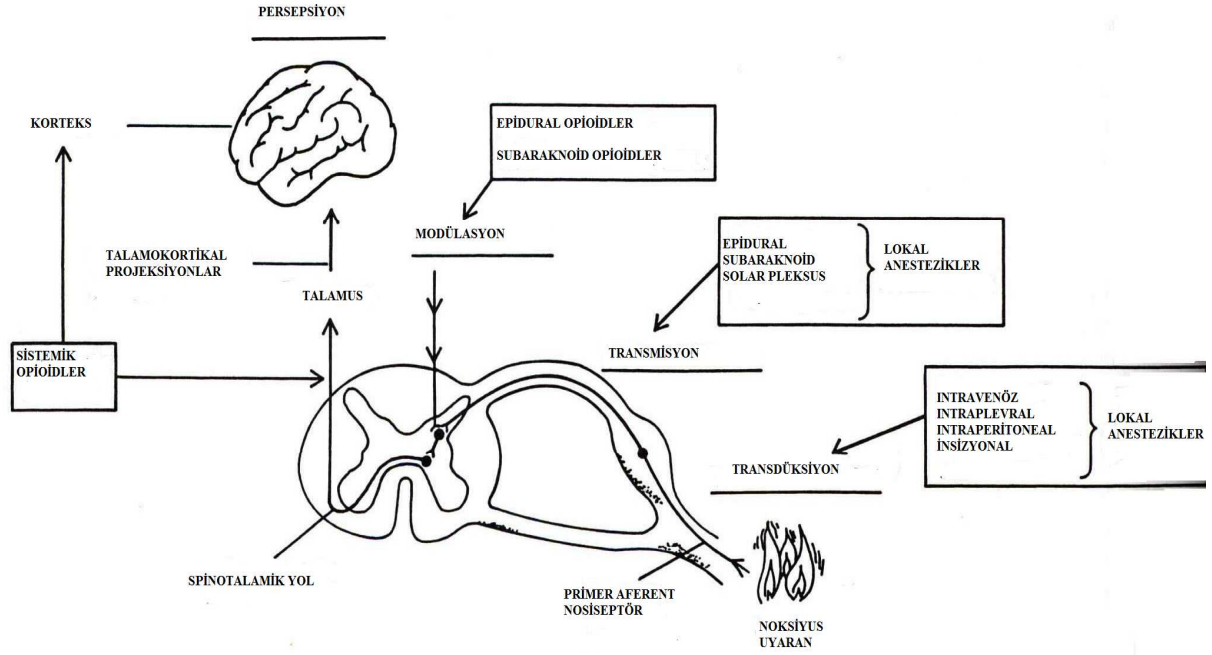
2.1.5 NOSİSEPTİF AĞRI

Fizyopatolojik olayların deri, kas, bağ dokusu ve iç organlardaki ağrı algılayıcıları olan nosiseptörleri uyarmaları sonucu ortaya çıkan ağrıdır (18). Nosiseptörler miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta liflerinin distal uzantılarından oluşmuşlardır. A-delta liflerinin uçları uyarıldıkları tipe göre termal veya mekanik nosiseptörler adını alır ve 30m/sn hızda ileti oluştururlar. 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 uyaranlarla aktive olurlar (15).

2.1.6 AĞRININ ALGILANMASI

Ağrılı uyaran 4 aşamada üst merkezlere doğru iletilir.

- 1)Transdüksiyon: Bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir (4).
- 2)Transmisyon: Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin daha üst merkezlere doğru iletilmesidir. Bu iletilmede miyelinli A-delta lifleri ve miyelinsiz C lifleri etkin rol üstlenirler (4).
- 3)Modülasyon: Santral sinir sistemi içerisinde iletilen ağrı bilgisinin, santral sinir sistemi içerisinde yer alan başka bir sistem ile selektif olarak inhibe edilmesine denir (19). Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen kapı-kontrol teorisi ile ağrılı uyaranın omurilikte ciddi bir engel ile karşılaştığı anlaşılmıştır. Ağrılı uyaran omurilik düzeyinde bir değişime uğramakta ve bunun sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir (4).
- 4)Persepsiyon: İletilen ağrı bilgisi ile sosyal, psikolojik ve humoral faktörlerin etkileşiminin sentez edilip algılandığı son aşamadır (19).



Şekil 1: Ağrının algılanması (20)

2.1.7 KAPİ-KONTROL TEORİSİ

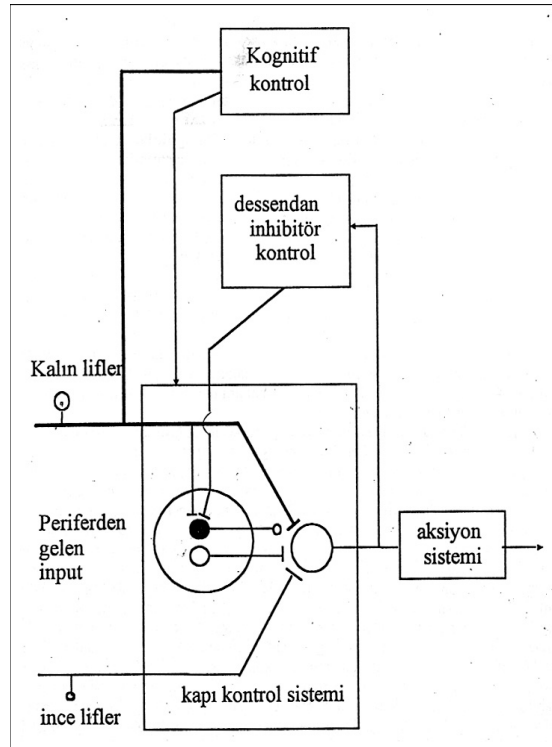
İlk kez 1965'te Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen bu teoriye göre, ağırlı uyarılar ağrı şeklinde algılanmadan önce bir kapı kontrol mekanizması ile düzenlenmektedir. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir. Bu laminaların kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2., 3., ve 5. laminalarlardır. 2. ve 3. laminadaki küçük hücreler SG (Substantia Gelatinosa)'yı oluşturmakta ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanmaktadır. Bu hücreler 5. Laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmektedir. Bunu da 5. laminada bulunan ve sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan Transmission (T) hücrelerini frenleyerek yapmaktadır. Buna göre SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi arttırmakta inhibe edilmesi ise azaltmaktadır. Bu bilgilere dayanarak kapı kontrol teorisi şu aşamalarda toplanabilir:

1-Afferent sinirlerle taşınan uyarıların 5. Laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmekte ve SG hücreleri T hücrelerini frenleyici etki yapmaktadır.

2-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 kolaylaştırmakta (kapıyı açmakta) dır.

3-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, dolayısı ile T hücrelerinin doğrudan uyarılması kısa sürer. Aksine ağrılı uyarıyı taşıyan ince lifler SG hücrelerini inhibe ederken, T hücrelerini uyarır ve bu uyarılar daha şiddetli olup uzun sürer. A rının periferik sinir stimülasyonu ve akupunktur ile kontrol yöntemi bu teorinin direkt sonucu olup, amaç ağrının yukarı iletilmesini önleyici etkisi olan kalın lifler boyunca uyarıları arttırmaktır.

4-Kalın liflerce iletilen uyarıların bir kısmıda dorsal kolon içinde ilerleyerek, neospinotalamik yolla talamusa ulaşır (14).



şekil 2: Kapı kontrol sistemi (21)

2.1.8 AĞRI MESAJINI İLETEN ÇIKICI SİSTEMLER

SPİNOTALAMİK YOL: Spinotalamik yol hücreleri primer olarak Rexed laminalarından 1 ve 5'te bulunmaktadır. Aksonların çoğu anterior komisuradan geçer ve

kontralateralde anterolateral kadranda yukarıya çıkar. Spinotalamik yol aksonları talamik nükleus'un ventroposteriorunda somatotopik tabakada sonlanır. Buradaki hücrelerden postsentral girustaki somatosensitif kortekse aksonlar gitmekte ve noksiyus stimulusları taşımaktadır. Bazı spinotalamik yol aksonları ise mediyal talamustaki intralaminar çekirdeklerde sonlanır. Bu hücreler küçük yer işgal etmelerine rağmen geniş reseptif alana sahiptirler. Medial talamustaki nöronların aktivitesi davranışsal durumla etkilenir. Dikkati başka yönde toplanmış insanlarda ağrının azalması ile bu durum paralellik gösterir. Nosiseptif girdiyi alan mediyal talamus bölgeleri bunu limbik ve motor bölgeleri de kapsayacak şekilde çok çeşitli kortikal ve subkortikal alanlara yansıtır (projeksiyon). Diğer spinotalamik yol aksonları posterior talamusta sonlanmaktadır (3). Bu yol ağrının yer, şiddet ve zaman gibi özellikleri ile birlikte algılanmasını sağlar. Bu tanımlayıcı yolak, ağrının yeri hakkındaki bilgiyi bilinç düzeyine ulaştırır (15).

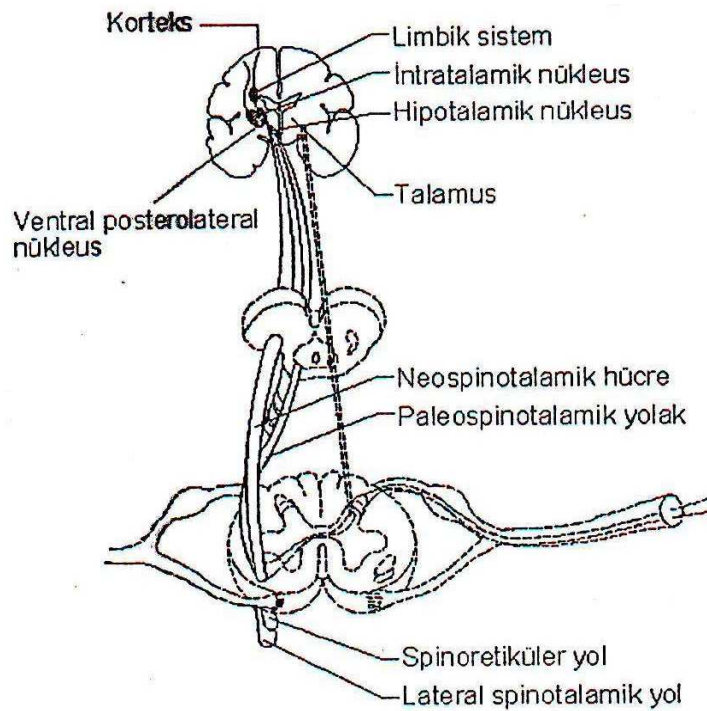
SPİNORETİKÜLER YOL: Anterolateral kadranda yer almaktadır. Bazı spinoretiküler yol hücreleri inen ağrı modülasyonuna ait kontrol sistemindeki hücrelerde sonlanmaktadır. Klinik olarak bir ağrının diğer ağrının şiddetini azaltması ilkesinden yola çıkarak kontra-iritasyon fenomeninden yararlanılmaktadır. Diğer spinoretiküler yol aksonları mediyal talamusta sonlanan spinotalamik yol ile birlikte gitmektedir (3). Acı yolağı olarak isimlendirilir. Korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklılık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel bir alarm hali yaratmakla görevlidir (15).

SPİNOMEZENSEFALİK YOL: Primer olarak superior kollikül ve periakuaduktal gri cevherde (PAG) sonlanır. PAG'e projeksiyon sonucu, inen kontrol sistem aktive olur. Ağrılı uyarılar PAG'deki nöronları aktive ederek otonomik ve somatomotor yanıtlar ortaya çıkarır. Superior kolliküldeki nosiseptif aktivite olası mültisensitif integrasyonu, davranışsal reaksiyonları ve ağrılı uyarılara karşı oryantasyonu başlatır (3). Bu yolun periakuaduktaya bağlantı yapması nosisepsiyonda çok önemlidir. Çünkü burada analjezik etki sağlayan enkefalinerjik nöronlar vardır. Preaquaduktal gri cevher antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biridir (15).

DORSAL KOLON YOLU: Kalın afferent liflerin kollateral aksonları arka kökte yukarıya çıkarak bu yolağın büyük bir bölümünü oluşturur; lamina 5'teki bazı nosiseptif

nöronların aksonları da katılım gösterir; yukarıda nükleus cuneatus ve gracilis'e sonlanır. Son çalışmalar bu yolağın özellikle visseral ağrı iletiminde önemli olduğunu göstermektedir (3).

SPİNOPONTOAMİGDAL SİSTEM: Arka kökteki lamina 1 ve 5'ten başlar, dorsolateral funikulusta yukarıya çıkar. Önce pontaki parabrakial alana gelir, oradan da amigdaloid komplekse gider. Normalde bu sistem ağrıya karşı bağırma, kaçma, hareketsiz kalma, midriyazis ve kalp-solunum yanıtları gibi davranışsal ve otonomik reaksiyonları içeren ağrı korkusu ve hafızası ile ilgilidir (3).



Şekil 3: Ağrı mesajını ileten çıkıcı sistemler (22)

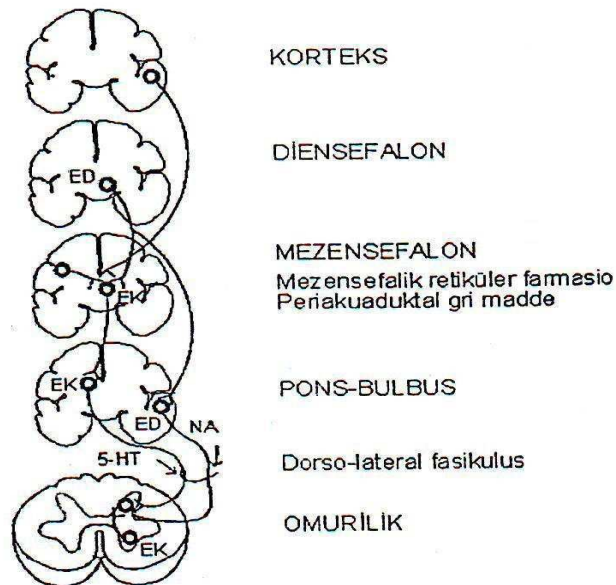
2.1.9 AĞRI MESAJINI İLETEN İNİCİ SİSTEMLER

Mezensefalonda Sylvius kanalının (aqueductus Sylvii) çevresinde yerleşmiş nöronlardan oluşan periakvaduktal gri maddenin (PAG) elektriksel stimülasyonu veya opioid reseptörlerinden zengin olduğu saptanan bu bölgeye morfin injeksiyonu, glutamat veya N-metil-D-aspartat (NMDA) injeksiyonu analjezik etki oluşturur. Çevredeki diğer mezensefalik yapıların (süperior colliculus'un derin tabakaları gibi) elektriksel stimülasyonu da analjezi yapar. Sözü edilen etkenlere bağlı analjezi, supraspinal merkezlerden omuriliğin arka boynuzuna inen ve orada substantia gelatinosa (SG)'de birinci sıra ağrı nöronu ile ikinci sıra

ağrı nöronu arasındaki sinapslarda aşırımı presinaptik ve postsinaptik etkileri ile inhibe eden inisi ağrı-baskılama yollarının aktive edilmesine bağlıdır. Bu yollar SG'deki sinaptik etkilerini salıverdıkları serotonin ve noradrenalin gibi nöromediyatörlerle direkt olarak yapabilecekleri gibi, oradaki kısa aksonlu enkefalinergic ara nöronları aktive ederek indirekt biçimde de yapabilirler. Bu yolların en az 3 bölümü vardır:

- 1) **PAG'deki nöronlardan başlayan ve medulla oblongata retiküler formasyonundaki nükleus rafe magnus (NRM)'da sinaps yapan yolak:** PAG'den NRM'ye gelen aksonların oradaki uçlarında nöromediyatör olarak enkefalinlerin salıverildiği sanılmaktadır. NRM'deki akson uçlarında P maddesi ve tiotropin salıverici hormon (TRH) gibi nöromediyatörler de bulunmuştur. NRM'deki nöronların aksonları omuriliğin arka boynuzuna ve trigeminus sinirinin duyusal çekirdeğine uzanırlar. Bu aksonların ucundan nörotransmitter olarak serotonin salıverilir.
- 2) **Pons ve medulla oblongata'da retiküler formasyonun medyal kısmındaki nükleus retikularis gigantocellularis ve nucleus reticularis paragigantocellularis'tan başlayan ikinci yolak:** Bu yolağı oluşturan lifler noradrenergik nitelikte olup omurilik arka boynuzunda sonlanırlar.
- 3) Locus coeruleus da, inisi bir noradrenergik yolak aracılığı ile omurilik arka boynuzunda ağırlı impulsların aşırımını modüle eder.

Son zamanlarda beyin sapındaki dorsal raphe çekirdeğinden omurilik arka boynuzuna inen serotonergic ve enkefalinergic bir yolağın varlığı da gösterilmiştir (1).



Şekil 4: Ağrı mesajını ileten inisi sistemler (22)

2.2 AĞRIDA ROL OYNAYAN MADDELER

Başlıca opioidler, serotonin, noradrenalin ve nitrik oksittir. Bunların haricinde NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörleri, GABA (gamaaminobütirik asit), adenozin ve P maddesi de ağrıda rol oynayan endojen maddelere örnek verilebilir (3).

2.2.1 OPİOİDLER:

Opioidler morfin reseptörlerine bağlanan peptidlerdir. Opioid peptidler arasında metenkefalin, löenkefalin, dinorfin ve β -endorfin yer almaktadır. Opiyat peptidler opioid reseptörlerini aktive ederek analjezik özellik gösterirler. Opiyat reseptörlerinin birkaç alt tipi bilinir. Bunlar μ (mü), κ (kapa), δ (delta), σ (sigma) ve ϵ (epsilon) reseptörleridir (23).

μ -reseptörleri: Morfinin yüksek bir afinite ile bağlandığı reseptörlerdir. μ_1 ve μ_2 olarak isimlendirilen iki alt tipi vardır. μ_1 reseptörleri analjezide rol alan yapılardaki nöronlarda bulunur; bu bölgelere morfin enjeksiyonu ağrıyı giderir. μ_2 reseptörleri analjezide rol oynamazlar; morfin ve diğer opioid ilaçların yaptığı solunum depresyonu, barsak peristaltizminin inhibisyonu, öfori ve bağımlılıktan sorumlu etkileri bu reseptörler aracılığı ile olur.

κ -reseptörleri: Bu reseptörler serebral korteks nöronlarında ve ağrı duyusunu taşıyan nöronların akson uçlarında bulundukları gösterilmiştir. κ reseptörlerinin uyarılmasının spinal analjezi, miyozis ve sedasyon yaptığı düşünülmektedir. κ reseptörlerinin seçici agonisti dinorfin ve sentetik bir opioid olan ketosiklazosin'dir.

σ reseptörleri: N-Allilnormetazosin ve diğer benzomorfan türevi opioidlerin psikometrik etkilerine aracılık eden opioid reseptörleridir. σ reseptörlerinin uyarılması huzursuzluk, halüsinasyon ve vazomotor uyarıya neden olur. Bu reseptörlerle ilgili etkiler nalokson ile bloke edilemez.

ϵ reseptörleri: Bu reseptörler β endorfine selektif reseptörlerdir, nalokson ile bloke edilirler. Fonksiyonel önemleri belli değildir.

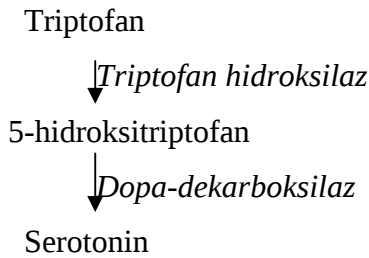
δ reseptörleri: Enkefalinlere selektif olan reseptörlerdir. Bu reseptörler κ reseptörleri ile birlikte spinal düzeydeki analjezik etkide rol oynarlar.

Morfin bu reseptörler üzerine tam agonist etki yapar. Nalokson σ reseptörleri hariç antagonisttir ve diğer opiyat reseptörlerin tümünü bloke eder (23).

Ağrı, ya nosiseptif reseptörlerin stimülasyonu ve intakt nöronal yollardan iletişi ile ortaya çıkar (nosiseptif ağrı) ya da nöronal yapıların haraplanması sonucu görülür (nöropatik ağrı). Nosiseptif ağrı opioidlere iyi yanıt verirken, nöropatik ağrıda pek etkili değildirler. Opioidler analjezik etkilerini santral sinir sisteminde hem spinal, hem de supraspinal düzeyde pek çok bölgeyi etkileyerek gösterirler. Opioidler nosiseptif mesajın santral sinir sisteminde iletişini bloke ederler. Omurilikteki ağrıyı modüle eden nöronları etkileyerek primer afferent nosiseptörlerden duyuşal dorsal boynuz projeksiyon hücrelerine olan iletişiyi duraklatırlar (4).

2.2.2 SEROTONİN (5-Hidroksitriptamin, 5-HT):

Hücrelerde besin ile alınan bir aminoasit olan triptofan'ın önce 5 numaralı karbonundan hidroksillenmesi ve böylece oluşan 5-hidroksitriptofan'ın daha sonra dekarboksillenmesi ile iki basamakta sentez edilir. İlk olay serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve triptofan hidroksilaz enzimi tarafından katalize edilir. İkinci basamak vücutta yaygın olarak bulunan aromatik L-aminoasid dekarboksilaz (dopa-dekarboksilaz) enzimi tarafından katalize edilir (Şekil 5). Serotonin hücrelerde mitokondriyel monoamin oksidaz (MAO) A ve B tarafından oksidatif deaminasyon suretiyle yıkılır (1)



Şekil 5: Serotonin sentezi

Orta beyin raphe nükleusunun yakın komşuluğundan kaynaklanan 5-HT içeren yolların stimülasyonu ile arka boynuz nosisepsiyonunun desendan(inen) inhibisyonu üzerine yapılan fizyolojik çalışmaların sonucunda serotonin ağrı duyusunun kontrolünde rol oynar (5).

Serotonin nosiseptif iletişiyi sinir sisteminde çeşitli seviyelerde düzenler. Periferik serotonin'in aljezik özellikleri vardır ve bradikinin gibi maddelerin ağrıya yol açan etkilerini artırır. Fakat hücresel düzeyde bu artışın mekanizması tam anlaşılamamıştır. Serotonin'in aljezik etkisinin 5-HT₃ reseptörleri aracılığı ile oluştuğu düşünülmektedir. Bu nedenle

metizerjid gibi 5-HT₃ reseptör agonistleri klinikte migren, miyokard infarktüs ve inflamasyon tipi ağrılarda kullanılabilir. Serotonin beyin kökünde ve omurilikte ise ağrı transmisyonu üzerinde inhibitör rol oynar ve analjezik etki gösterir. Serotonin'in omurilikteki etkisinden çoğunlukla 5-HT₁ reseptörü, beyin kökündeki etkisinden ise 5-HT₂ reseptörü sorumludur. Serotonin'in beyin kökü, omurilik ve periferdeki etki farklılığından 5-HT reseptör tipleri ve bu tiplerin ağrı transmisyonundaki değişik düzeyleri sorumludur (24).

AĞRIDA ROL OYNAYAN SEROTONERJİK RESEPTÖRLER

5-HT₁ RESEPTÖRLERİ

5-HT₁ reseptörlerinin 5 alt tipi vardır. 5-HT₁ reseptörlerinden 5-HT_{1A} serotonerjik nöronların gövdelerinde inhibitör olarak işlev görür, otoreseptördür. Beyin sapındaki raphe nükleuslarında bulunur (25). 5-HT_{1A} reseptörlerinin uyarılması antinosiseptif etki yapabileceği gibi pronosiseptif etki de yapabilir (26). Diğer bir alt tip olan 5-HT_{1D} reseptörleri akson terminallerinde serotonin salınmasını inhibe ederek otoreseptör olarak işlev görürler. 5-HT_{1D} reseptörleri substantia nigra ve bazal gangliyonlarda fazla miktarda eksprese edilirler (25). Bu reseptörler omurilikte P maddesi ve CGRP(kalsitonin geni ile ilişkili peptid) salıverilmesini azaltarak antinosiseptif etki yapmaktadırlar (26).

5-HT₂ RESEPTÖRLERİ

5-HT₂ reseptörlerinin 3 alt tipi vardır. 5-HT_{2A} reseptörleri başlıca serotonerjik terminal bölgelerde olmak üzere SSS'de yaygın olarak bulunur. Prefrontal, paryetal, somatosensör korteks, klastrum ve trombositlerde yüksek miktarda 5-HT_{2A} reseptörü bulunur. 5-HT_{2B} reseptörleri orijinal olarak mide fundusunda tanımlanmıştır. 5-HT_{2C} reseptörleri serebrospinal sıvının birincil olarak yapıldığı yer olan epitelyal dokuda, koroid pleksusta yüksek miktarda bulunur (25). Omurilikte pronosiseptif etkilere aracılık ederler (26).

5-HT₃ RESEPTÖRLERİ

Bu reseptörler gastrointestinal sistemde vagal ve splankinik afferentleri kapsayan parasempatik terminallerde bulunur. SSS(santral sinir sistemi)'de soliter traktus çekirdeğinde ve area postrema'da yüksek miktarda 5-HT₃ reseptörü bulunur. 5-HT₃ reseptörleri viseral ağrı mekanizmasında rol oynarlar (26).

5-HT₄ RESEPTÖRLERİ

SSS'de superior ve inferior kollikuluslar ve hipokampustaki nöronlarda bulunurlar. Gastrointestinal sistemde myenterik pleksustaki nöronlarda, düz kaslar ve sekretuvar hücrelerde bulunurlar (25). Supraspinal düzeyde bulunan 5-HT₄ reseptörlerinin uyarılmaları inen serotonerjik inhibitör yolağı aktive edip serotoninin salıverilmesini artırır. Omurilikte pronosiseptif etkilere aracılık ederler (26).

5-HT₅ RESEPTÖRLERİ

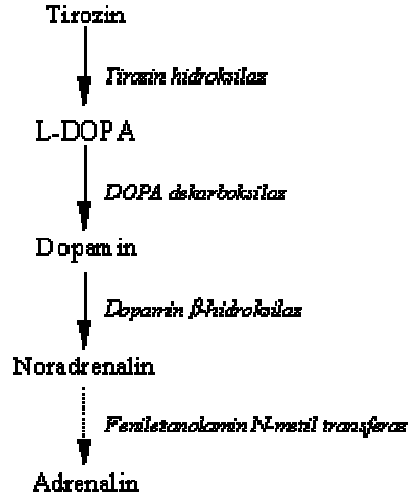
5-HT₅'in iki alt tipi vardır. Bu reseptörlerin fizyolojik fonksiyonları bilinmediği için henüz gerçek reseptör olarak tanımlanmamışlardır (1). Omurilikte pronosiseptif ve antinosiseptif etkilere sahiptirler (26).

5-HT₆ VE 5-HT₇ RESEPTÖRLERİ

Bu reseptörlerin de fizyolojik fonksiyonları bilinmemektedir. 5-HT₇ reseptörlerinin uyarılmaları omurilikte pronosiseptif etkilere aracılık eder (26).

2.2.3 NORADRENALİN:

Noradrenalin postgangliyonik sempatik sinir lifleriyle SSS'deki bazı sinir yollarının pek çoğunda başlıca transmitter olarak işlev görür (25).



Şekil 6: Adrenalin sentezi

Sitoplazmada bulunan tirozin hidroksilaz enziminin etkisi altında L-tirozin'den L-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) oluşur. L-DOPA'da yine sitoplazmada bulunan L-DOPA dekarboksilaz enzimi tarafından L-Dopamin'e dönüştürülür. Adrenerjik sinir uçlarında ve kromafin hücrelerde sitoplazmada oluşan dopamin'in yaklaşık yarısı aktif transport suretiyle sitoplazma içinden noradrenalin vezikülleri içine alınır ve onların içinde bulunan dopamin β-hidroksilaz enzimi tarafından noradrenaline çevrilir ve depolanır (şekil 6). Noradrenalin sentezinde hız kısıtlayan basamak tirozin hidroksilaz enzimidir. Sentez sonucu sitoplazmada konsantrasyonu artan serbest noradrenalin bu enzimin inhibisyonuna neden olur ve sentezi yavaşlatır. Bu bir negatif feed back kontrol mekanizmasıdır. Adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin'in depolanması özel veziküller içinde olur. Bunun dışında küçük bir miktar noradrenalinde sitoplazmada serbest halde bulunur (1).

Kavşak aralığına salıverilen noradrenalin'in eliminasyonunda ve böylece etkisinin sona erdirilmesinde en önemli mekanizma sinir ucu tarafından geri alınmasıdır (re-uptake). Noradrenalin'in sinapslar düzeyinde yıkılması monoamin oksidaz (MAO) ve katekol O metil transferaz (KOMT) enzimi tarafından yapılır. MAO noradrenalin'in adrenerjik sinir ucunda yıkılmasından, KOMT efektör hücrelerdeki ve ekstraselüler sıvıdaki yıkılmasından sorumludur. MAO ve KOMT enzimleri tarafından yapılan enzim yıkım salıverilen noradrenalin'in eliminasyonu açısından nöronal up-take yanında önemsizdir (1).

AĞRIDA ROL OYNAYAN ADRENERJİK RESEPTÖRLER:

Adrenerjik reseptörler α_1 , α_2 , β_1 , β_2 olmak üzere 4 tiptir. α adrenerjik reseptörler; beyin korteksi ve hipotalamusta yoğun olarak bulunurlar. β adrenerjik reseptörler; limbik sistemin hipokampus, amigdala ve septum bölümleri, serebral korteks ve bazal gangliyonlarda bulunurlar. Hipotalamusta ise orta derecede bulunur (23).

Opioiderjik ve serotonerjik sistemler gibi adrenerjik sistem de ağrı modülasyonunda etkilidir. Santral sinir sisteminde bulbus ve pons'ta temel nörotransmitter noradrenalin'dir. Dorsolateral funikulus yolu ile dorsal boynuz nosiseptif nöronları üzerine projekte olurlar. Noradrenalin nöronları dorsal boynuz projeksiyon nöronları üzerine etkili inhibitördürler (19). Genelde ağrı modülasyonunda α_2 noradrenerjik reseptörlerin etkisi incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda noradrenalin reseptör agonistleri analjezik/antinosiseptif etkiler göstermiştir (27).

Alfa adreno reseptörlerin spinal kordaki aktivasyonu ya endojen olarak beyin sapından inen yollarda noradrenalin salgılanması ile ya da klonidin gibi ajanların spinal bölgeye verilmesi ile ortaya çıkar. Alfa-adreno reseptör agonistlerinin opioid agonistleri ile sinerjistik etki yaptığı gösterilmiştir (4). α_2 adreno reseptör agonisti klonidin hem sistemik hem de spinal verildiğinde diğer farmakolojik özelliklerinden ayrı olarak farklı analjezik özelliklere sahiptir. Klonidinin opioidlerin ve lokal anesteziğin etkilerini güçlendirdiği gösterilmiştir (5). Klonidin ile sağlanan analjezik etki alfa-2-reseptör antagonisti olan yohimbin ile ortadan kaldırılabilir. Diğer taraftan alfa-2 adreno reseptörlerin, endorfin salınımını stimüle ettikleri de bilinmektedir. Bu nedenle analjezinin opioid sistem ile ilişkili olarak da meydana geldiği ileri sürülmektedir (4). Omuriliğin arka boynuzundaki α_2 reseptörlerin A,B ve C alt tiplerinin lokalizasyonlarını belirlemek için selektif antikorlar kullanılarak yapılan çalışmalar analjezik özelliklerden α_{2A} reseptörlerinin sorumlu olduğunu göstermektedir (5). Gray ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada amitriptilin ve doksepin analjezisi α_2 adreno reseptör antagonisti RX821002 tarafından önlenmiş fakat α_1 adreno reseptör antagonisti prazosin tarafından önlenememiştir. Araştırmacılar trisiklik antidepresan analjezisinde α_2 adreno reseptörlerinin rolü olabileceğini düşünmüşlerdir (28). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, spinal verilen alfa-2 agonistlerinin oluşturduğu analjezide spinal kolinerjik nöronların aktivasyonunun da payı olduğu gösterilmiştir (4).

2.2.4 NİTRİK OKSİT

İlk olarak 1980’de Furchgott ve Zawadzki tarafından asetilkolin etkisi altında tavşan aortası endotel hücrelerinden salıverildiği gösterilen çok labil bir vazodilatör otakoiddir. Daha sonra insan dahil, çeşitli memeli türlerinde çeşitli kimyasal ve fiziksel etkenlerin endotelden EDRF (entotelyum kaynaklı gevşetici faktör) salıverdikleri bulunmuştur. EDRF’nin kimyasal yapısının nitrik oksid (NO) veya ona çok benzeyen bir madde olduğunu gösteren birçok deneysel kanıt ortaya konulmuştur. NO endotel hücrelerinde L-arginin’in guanidino nitrojeninin kalsiyuma bağımlı konstitütif bir enzim olan endotelyal NO sentaz (eNOS) enzimi aracılı ile oksidlenmesi sonucu sentez edilir (1).

Nitrik oksit sentaz (NOS)’ın 3 farklı biçimi belirlenmiştir (4).

1. **eNOS:** Endotel hücreleri içinde bulunur, reseptör aracılığı ile hücre içi kalsiyum artışı bu enzimin kısa süreli NO sentezlemesine neden olur.
2. **nNOS:** Kalsiyuma bağımlı bir biçimde sinir hücrelerinde NO sentezinde sorumludur.
3. **iNOS:** Sitokin ve bakteri endotoksinlerinin hücrelerde aktivasyon yapmasıyla oluşur, iNOS hücre içinde ortaya çıkınca uzun süre NO sentezler. Kalsiyumdan bağımsız bu NOS biçimi sözü edilen NO’nin toksik etkilerinden sorumludur.

Yapılan in vitro çalışmalarda bir L-arjinin analogu olan NG-monometil-L-arjinin (L-NMMA)’ in NO sentazın inhibitörü olduğu anlaşılmıştır. Diğer L-arjinin analogu NO sentaz inhibitörleri; NG-nitro-L-arjinin (L-NA), N-nitro-L-arjinin metilester (L-NAME), N-iminoetil-L-orinitin (L-NIO), N-amino-L-arjinin (L-NAA) ve N-N-dimetilarjinin (ADMA)’dır (1,29).

Omurilik arka boynuzunda ağırlı impulsların NO tarafından potansiyelize edildiğini, NOS inhibitörlerinin antinosiseptif etkilerinin olduğunu, öte yandan çeşitli bileşiklerin analjezik etkilerine NO’nin aracılık ettiğini ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (30). Nitrik oksit donörü olan NOC-12 sıçanlarda intratekal uygulandığında tail-flick testinde hiperaljezik etki göstermiştir (31). NOS inhibitörü olan L-NAME ise sıçanlarda tail-flick testinde intratekal ve epidural uygulandığında analjezik etki göstermiştir (32). Kawabata ve ark. yaptıkları çalışmada periferel dokulardaki L-arginin/NO/sGMP yolağında hem nosiseptif hem de antinosiseptif etki oluşturduğunu göstermişlerdir (33).

2.3 İNFLAMASYON

İnflamasyon tehlikeli ve zararlı iç ve dış uyarılara karşı verilen doğrudan bir doku yanıtı olup organizmayı korumaya yönelik mekanizmalarından birisidir (29). Başlatan uyarı ne olursa olsun klasik inflamatuvar yanıt calor (sıcaklık), dolor (ağrı), rubor (kızarıklık) ve tumor (şişlik) öğelerini kapsar (25).

İnflamasyonlarla ilgili birçok sınıflandırma olsa da kabul gören sınıflandırma inflamatuvar sürecin süresi göz önüne alınarak yapılan sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmaya göre inflamasyon akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır (29).

2.3.1 AKUT İNFLAMASYON

Akut inflamasyon kısa sürelidir, birkaç dakika ile birkaç gün içinde sonlanır. Akut inflamasyon eksudasyon (vasküler) ve lökosit akümülyasyonu (hücrel) ile karakterizedir (34,35).

Vasküler olaylar

Vasküler akım ve permeabilite ile ilgili iki değişiklik söz konusudur.

1- Vasküler akım ve damar çapındaki değişiklikler:

Arteriollerin birkaç saniyelik kısa süreli vazodilatasyonu oluşur ve erken dönemde ısı ve kızarıklığın artmasına neden olur.

2- Vasküler permeabilite artışı:

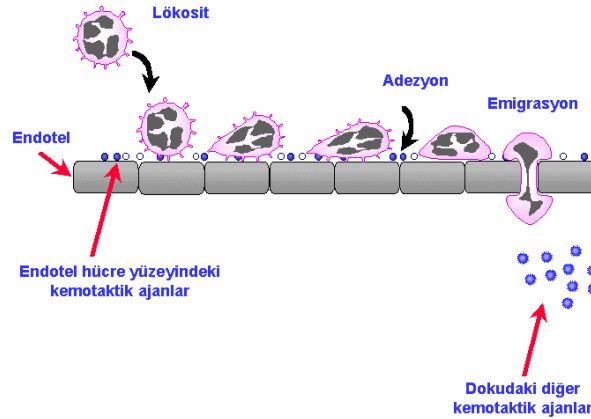
Vazodilatasyon ve artmış kan akımı intravasküler hidrostatik basıncı, bu da kapillerden sıvı filtrasyonunu artırır. Bu sıvı başlangıçta transuda niteliğinde olmakla birlikte, kısa sürede damar duvar geçirgenliğinin artması ile değişir ve proteinden zengin sıvı yani eksudanın kaçmasına neden olur (36).

Hücrel olaylar

Akut inflamasyondaki önemli olaylardan biri zedelenme bölgesinde belirgin lökosit birikimi olmasıdır (34,35).

Lökosit olayları sırasıyla (36) :

- a) Marjinasyon ve yuvarlanma
- b) Adezyon
- c) Emigrasyon
- d) Fagositoz ve intravasküler yıkım
- e) Lökosit ürünlerinin ekstrasellüler salınımıdır



Şekil 7: Lökositlerin olayları (36)

2.3.2 İNFLAMASYONUN KİMYASAL MEDİYATÖRLERİ

İnflamasyon süreci sırasında yanıtın kontrolünden sorumlu olan birçok madde sentezlenir ve salınır. Bu maddeleri vazoaktif aminler, plazma faktörleri, araşidonik asidin siklooksijenaz ve lipooksijenaz metabolitleri, lökosit maddeleri ve lenfokinler olarak sınıflandırabiliriz (29).

2.3.3 KRONİK İNFLAMASYON

Kronik inflamasyon, akut inflamasyonun tam iyileşmemesine bağlı zarar verici etkinin sürmesi, yinelenmesi veya immünolojik reaksiyonlara yanıt olarak ortaya çıkar. Bu tür inflamasyonun temel karakteri akut inflamasyon gibi doğal bir korunma mekanizması olmayıp her zaman patolojik özellik göstermesidir (29).

2.3.4 KRONİK İNFLAMASYON HÜCRELERİ

Kronik inflamasyon proliferatif hücrelerin oluşmasıyla ortaya çıkar. Bunlar makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleridir (37). Aktive makrofajlar çok sayıda madde salgılayabildiği için kronik iltihapta merkezi rol oynarlar. Hem B hem de T lenfositler monositlerde olduğu gibi adezyon molekülleri ve kemokinler yolu ile iltihap odaklarına göç ederler. Plazma hücreleri B lenfosit aktivasyonu sonucunda oluşurlar. İnflamasyon bölgesindeki antijenlere karşı veya değişen doku komponentlerine karşı antikor oluştururlar (37,38).

2.4 ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

Antidepresan ilaçlar 6 ana başlıkta sınıflandırılmaktadır (1) ;

- 1)Trisiklik antidepresanlar(imipramin, desipramin, klomipramin)
- 2)Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) (sertralin, fluoksetin)
- 3)Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) (moklobemid)
- 4)Lityum tuzları
- 5)Diğer ilaçlar: valprooik asit, karbamazepin, nöroleptikler
- 6)Elektrokonvülsif tedavi (EKT)

2.4.1 ETKİ MEKANİZMALARI

Antidepresan ilaçların çoğu beyinde noradrenerjik ve/veya serotonerjik sinapslarda nörotransmitter geri-alımını (re-uptake'ini) inhibe ederler; böylece aşırımı güçlendirirler ve nörotransmitter metabolizmasını ve turn-over'ını yavaşlatırlar (1). Ancak bu özelliği göstermeyen antidepresan ilaçlar da vardır. Örneğin mianserin presinaptik α_2 -reseptörlerini bloke ederek noradrenalin salıverilmesini artırmaktadır (29).

2.4.2 SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ

Trisiklik antidepresanların ortak yan tesirleri olan konvülsiyon eşiğini düşürme, antikolinerjik etkiler gösterme, yüksek dozda daha belirgin direkt kardiyotoksisite ve

hipotansiyon gibi sakıncalarından dolayı geliştirilmiş bir ilaç grubudur (1). Etkilerini merkezi sinir sisteminde sinaps aralığına salıverilerek nörondan nörona impuls iletimini gerçekleştiren nörotransmitterlerden serotoninin presinaptik hücreye geri-alımını engelleyerek gösterirler. Sonuçta daha fazla serotonin sinapsta kalır ve bunlar daha fazla reseptöre bağlanırlar. Bu durum beyindeki sinyali uzatır (39). Bu grupta sertralin, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram, essitalopram gibi ilaçlar yer alır. Mirtazapin, reboksetin, atomoksetin, milnasipran ve duloksetin ise SSRI benzeri ilaçlar olarak adlandırılır. Bunlardan çoğu serotonin yanında noradrenalin geri alımını da inhibe etmektedir. Bu ilaçlara SNRI (serotonin noradrenalin re-uptake inhibitörleri)'lar da denmektedir (1). Bu grup ilaçlar trisiklik antidepresanlara nazaran daha az kardiyotoksik ve antikolinerjik yan etkiler içermesine rağmen bulantı, ishal, anksiyete, uykusuzluk ve seksüel disfonksiyon yapıcı etkileri görülebilir (40).

2.5 ANTİDEPRESANLARIN AĞRI VE İNFLAMASYONDA KULLANILMASI

Antidepresan ilaçlar antidepresan etkilerine ilave olarak analjezik (1,3-7) ve antiinflamatuvar (8-11) etkinlik de gösterirler. Bu ilaçların analjezik etkileri antidepresan dozlarından daha düşük dozlarda ortaya çıkar (1,3,4,12). Antidepresanların analjezik etki mekanizmalarında sinaptik aralıktaki 5-HT ve noradrenalin düzeylerindeki artmanın temel teşkil ettiği düşünülmektedir. Bu etki bahsedilen bu iki monoamin'in (ve dopamin) presinaptik membrandan geri alımının inhibisyonuna dayanır. Noradrenalin, 5-HT ve reseptörleri sinir sisteminde değişik seviyelerdeki nosiseptif uyarının düzenlenmesinde rol oynarlar. Antidepresanlar endojen ağrı kontrol mekanizmalarından inen inhibitör bulbospinal yolağın aktivitesinin artmasını sağlarlar (7). Klasik trisiklik antidepresanların analjezik etkileri selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin yaptığı analjezik etkiden daha etkindir (3,41). Fakat trisiklik antidepresanların ortak yan tesirleri olan konvülsiyon eşiğini düşürme (prokonvülsif etkinlik), antikolinerjik etkiler gösterme, yüksek dozda daha belirgin direkt kardiyotoksisite ve hipotansiyon gibi sakıncalarından dolayı günümüzde selektif serotonin geri alım inhibitörleri tercih edilmektedir (1).

Antidepresan ilaçlar antidepresif etkileri ile idiopatik ağrıda (psikolojik ağrı), belirgin veya maskeli depresyon zemininde gelişen ağrı sendromlarında (miyofasiyal ağrı, bel ağrısı) veya organik kökenli ağrı sendromlarına sekonder gelişen depresyonda (kanser ağrısı, iskemik ağrı) veya bu organik ağrı sendromlarının afektif komponentlerinin tedavisinde belirgin faydaları saptanmıştır (indirekt analjezik etki). Trisiklik antidepresanların özellikle dizestezi

ve parestezi ile seyreden, devamlı nitelikteki nörojenik kökenli (diabetik nöropati, herpes zoster) veya sempatik kökenli (refleks sempatik distrofi) ağrı sendromlarında etkili oldukları saptanmıştır. Genelde bu tip ağrı sendromlarında antidepresanlardan analjeziklere göre daha iyi sonuç alınmaktadır. Ağrı tedavisinde antidepresan uygulanmasında en yeni olarak denenilen bir selektif serotonin re-uptake inhibitörü ile düşük dozda bir trisiklik antidepresan'ın kombine kullanılmasıdır (4).

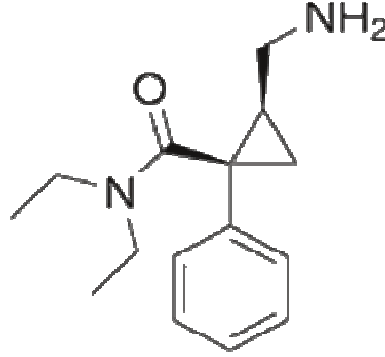
Ağrıda serotonin ve noradrenalin yolağı önemli rol oynar. Serotonin periferde aljezi oluştururken, santral sinir sisteminde analjezik etkilidir (24). Hem α -adrenoseptörleri hem de 5-HT reseptör antagonistleri antidepresanların oluşturduğu antinosisepsiyonu inhibe ederler. Benzer şekilde santral noradrenerjik sistemlerinin α -metil-p-tirozin ile ve 5-HT sistemlerinin p-klorofenilalanin ile azaltılması antidepresanların oluşturduğu antinosisepsiyonu inhibe eder (8). Çalışmalar antidepresanların oluşturduğu analjezinin opioid reseptör antagonistleri ile önlendiği (42-44), ve enkefalinaz inhibitörleri ile arttığını göstermektedir (45). Bu çalışmalar antidepresanların analjezik etkilerinde çeşitli mekanizmaların rolü olduğunu göstermektedir.

Major depresyon inflamatuvar sistem cevabının up-regülasyonu ile ilişkilidir. İnflamatuvar sistemin cevabında major faktörlerden biri proinflamatuvar sitokinlerin fazla salınımıdır. Antidepresanlar depresif semptomları düzenlemeleri sonucu proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve/veya etkilerini baskırlar. Antidepresanların sitokin üretimi üzerine etkileri in-vitro kültür sistemlerinde ve hayvan depresyon modellerinde çalışılmıştır. Sonucunda değişik sınıflardaki antidepresanların interferon- γ , tümör nekroz faktörü- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttıkları; interlökin-10 ve antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini ise artırdıkları gösterilmiştir (2). Deprese hastalarda proinflamatuvar sitokinler, akut faz proteinleri, kemokinler ve hücrel adezyon molekülleri yüksek düzeylerde bulunmuştur. Proinflamatuvar sitokinler; nörotransmitter metabolizması, nöroendokrin fonksiyon, sinaptik plastisite ve davranış gibi depresyonla karakterize proinflamatuvar alanlarla etkileşim halindedirler (46).

Sutçigil ve ark. IL-1, IL-12 ve TNF- α gibi sitokinlerin major depresyonlu hastalarda sağlıklı kontollere göre yüksek; IL-4, TGF- β 1 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin ise düşük olduğunu ve Th-1 (T hepler 1), Th-2 ve Th-3 düzeylerinin depresyonlu hastalarda yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuçlar depresif bozuklukların immün cevap, immünoaktivasyon ve immünosupresyonda değişikliklere yol açtığını göstermektedir (47).

2.6 ETKEN MADDELER

2.6.1 MİLNASİPRAN



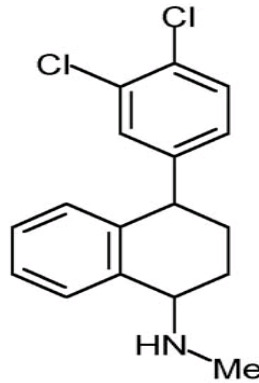
Şekil 8: Milnasipran'ın kimyasal yapısı (48)

Milnasipran (mildasipran olarak da adlandırılır) kimyasal olarak siklopropan türevidir, 1-fenil-1-dietilaminokarboksil-siklopropan (z) hidroklorid yapısındadır. 2 enantiyomerin rasemik karışımıdır (49). Venlafaksin gibi selektif serotonin ve noradrenalin gibi geri-alım inhibitörüdür (1). Fakat venlafaksinden farklı olarak noradrenalin ve serotonin pompalarının ikisini de eşit derecede inhibe eder (49). Serotonin ve noradrenalin taşıyıcılarına bağlanmasının haricinde, milnasipran dopamin taşıyıcılarına ve asetilkolin, dopamin, noradrenalin, serotonin reseptörlerine düşük derecede afinite gösterir. Milnasipran iyon kanallarını etkilemez, monoamin oksidazı inhibe etmez (50). Sıçan beyinde milnasipran'ın serotonin inervasyonu içerisinde spesifik olarak bağlandığı yerler dorsal raphe, bazal gangliyon, serebral korteks ve kollikuli'dir (51). Milnasipran sitokrom P450 (CYP) enzim aracılı biyotransformasyonla metabolize olmaz. Milnasipran'ın eliminasyonu böbreklerden olur. Böbrek hasarı olan hastalarda milnasipran'ın klerensi artmaktadır. Normal insanlara göre yarılanma ömrü 3 kat daha uzar (52). Bunun tersine milnasipran'ın farmakokinetiği şiddetli karaciğer hastalığı olan kişilerde değişmemektedir (53). Eliminasyon yarı-ömrü 8 saat kadardır (1). Milnasipran'ın proteinlere bağlanma oranı düşüktür (%13) ve doyurulabilir değildir. Milnasipranın dağılım hacmi yaklaşık 5 l/kg, total klirensi yaklaşık 40 l/saat'tir (54). Milnasipran oral olarak verildiğinde iyi absorbe olur, biyoyararlanımı %85'dir. Oral verildikten sonra pik plazma konsantrasyonuna 2 saatte erişir. Milnasipran inaktif glukronide konjuge olur ve idrara değişmemiş ilaç veya konjuge halde atılır (55). Milnasipran CYP

enzimi ile metabolize olmadığı için bu enzimle metabolize olan ilaçlarla etkileşmez (49). Ancak alkol, dijitaller, klonidin, MAO inhibitörleri, 5-HT₁ reseptör agonistleri ile etkileşebilir (55).

Milnasipran kullanımına bağlı görülen yan etkilerin başlıcaları; baş dönmesi, disüri, sıcak basması ve aşırı terlemedir. Milnasipran depresyon haricinde fibromiyalji gibi kronik ağrılarda ve çocukların dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğunda da kullanılmaktadır (1). Milnasipran'ın depresyon tedavisi için önerilen dozu ilk 4 günlük başlangıç periyodunda 25mg/gün olmak üzere; günde 100mg'dır (günde 2 kez 50mg). Böbrek hasarı olan hastalarda doz azaltılır. Fibromiyalji için önerilen dozu 100mg/gün'dür. Bu doz hastalardan alınan kişisel yanıtlara göre 200mg/gün'e çıkartılabilir. Depresyonun tekrar etmemesi için hastalar milnasipranı aylar boyunca (normal olarak 9 ay) kullanmalıdır (55).

2.6.2 SERTRALİN



Şekil 9: Sertralin'in kimyasal yapısı (56)

Sertralin presinaptik uçlardan serotonin re-uptake'ini selektif bir şekilde inhibe eden güçlü bir antidepresan ilaçtır. Serotonin re-uptake inhibisyon gücü diğerlerinden yaklaşık 10 kez daha fazladır (57). Kimyasal olarak (1S,4S)-4-(3,4-diklorofenil)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amin yapısındadır. Sertralin SSRI sınıfına ait bir antidepresan ilaçtır. Birincil olarak yetişkinlerde major depresyonun tedavisinde kullanılmak üzere obsesif-kompulsif, panik ve sosyal anksiyete bozukluklarında da yetişkin ve çocuklarda kullanılmaktadır (58). Sertralin'in gastrointestinal kanaldan absorpsiyonu çoğunlukla tam fakat yavaştır. Bu gecikmenin sebebi belirgin değildir fakat enterohepatik döngünün rol oynadığı düşünülür. Sertralin lineer (doğrusal) farmakokinetik gösterir. 50 ve 200mg arasındaki tek dozluk kullanım sonrası tek doz ve steady-state durumu benzerdir (59).

Sertralin'in proteinlere bağlanma oranı %98-99'dur. Oral dozun ardından pik plazma düzeyine 4.5-8 saat arasında erişir. İnaktif veya zayıf aktif metabolit olan desmetilsertralin oral dozlamadanın ardından pik plazma konsantrasyonuna 8-12 saat arasında erişir. Sertralin'in dağılım hacmi 20 l/kg'dır (60). Sertralin'in farmakokinetiği sağlıklı kontroller ve böbrek hasarı olan hastalar arasında farklılık göstermez. Karaciğer sirozu olan hastalarda sertralin klerensi azalmaktadır. Bu durum sertralin klerensinin karaciğer metabolizmasına bağlı olduğunu gösterir (59). Sertralin CYP450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2B6, CYP2C19 ve CYP3A4) izoformları ile metabolize olmaktadır. (58). Sertralin biyotransformasyonunda N-demetilasyon en önemli metabolik basamaktır. N-demetillenmiş metabolit daha yavaş elimine olur ve yarı-ömrü 3 kat daha uzundur (59). Sertralin'in eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 24 saattir. İn-vitro çalışmalar sertralin'in adrenerjik, kolinerjik, GABA, dopaminerjik, serotonerjik veya benzodiazepin reseptörlerine anlamlı afinite göstermediğini gösterir. SSRI grubundaki diğer terapötik ajanlara kıyasla sertralin, serotonin uptake'ini norepinefrin'e kıyasla daha yüksek seçicilikle inhibe eder (60).

Sertralin CYP2D6'nın substratı olan metoprolol, dekstrometorfan, desipramin, imipramin ve nortriptilin ayrıca CYP3A4/CYP2D6 substratı olan haloperidol'ün kan düzeylerini artırır. Bu etki doza bağımlıdır. Sertralin'in düşük dozları bu ilaçların kan düzeylerinde daha az yükselme yapar. Sertralin CYP2C9 ve CYP2C19 substratı olan varfarin, tolbutamid ve diazepam'ın metabolizmaları üzerine olan inhibitör etkisi çok düşüktür. Klinik çalışmalar sertralin ve MAO inhibitörü olan izokarbazid ve tarnilsipromin arasındaki etkileşmenin serotonin sendromuna yol açabileceğine işaret eder (58). Sertralin CYP2C9'un substratı olan fenitoin ile de etkileşmektedir (59). Sertralin kullanımına bağlı oluşabilecek yan etkiler diğer SSRI'larınkine benzer; ağız kuruluğu, sindirim bozuklukları, cinsel disfonksiyon, tremor, terleme, dispepsi v.b. (57). Sertralin'in depresyon ve obsesif kompulsif bozukluk tedavilerinde başlangıç dozu 50 mg/gün'dür. Günlük doz, bir kerede sabah ya da akşam, tercihen yemekle birlikte alınmalıdır. Terapötik doz ile yanıt alınamayan hastalarda günde 200 mg'a kadar çıkılabilir. Yarılanma süresi göz önüne alındığında, doz artırımının 50 mg'lık artışlar halinde ve birer haftalık aralıklarla yapılması önerilir. İdame tedavisi: Sertralin tedavisi genellikle 8 hafta içinde etkisini göstermeye başlarsa da, tedaviyi en az 16 hafta sürdürmenin doğru olacağını gösteren bulgular vardır. 150 mg ya da üzerinde önerilen günlük dozların 12 haftadan daha uzun süre kullanımında hastalar periyodik olarak kontrol edilmelidirler (61).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma KTÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı davranış laboratuvarında yapılmıştır. Çalışma için K.T.Ü. Tıp Fakültesi hayvan deneyleri yerel etik kurulundan onay alınmıştır (Protokol No:2010/14).

Deneylerimizde her iki cinsiyetten ağırlıkları 20-40g olan fareler randomize olarak seçilmiştir. Fareler deneye başlamadan bir gün önce laboratuvar ortamına getirilerek alışmaları sağlanmış ve deney öncesinde hayvanların gürültü vb. stres yaratan koşullardan olabildiğince uzak tutulmasına özen gösterilmiştir. Hayvanlar $22\pm^0\text{C}$ ısı ve $60\pm 5\%$ nem kontrollü ortamda 12 saat aydınlık 12 saat karanlıkta tutulmuştur. Yem ve su ihtiyaçları kısıtlanmamıştır.

Çalışmamız iki aşamada planlanmıştır. Birinci aşamada milnasipran ve sertralin'in analjezik etkilerinin olup olmadığı ve varsa bunun mekanizmaları araştırılmıştır. İkinci aşamada ise bu ilaçların antiinflamatuvar etkilerinin olup olmadığı ve varsa bu antiinflamatuvar etkilerin mekanizmalarının ne olduğu araştırılmıştır. Analjezik etkinin araştırılmasında test yöntemi olarak kuyruk çekme (tail-flick) testi kullanılmış, antiinflamatuvar etkinin araştırılmasında ise formalin testi kullanılmıştır.

3.1 KUYRUK ÇEKME TESTİ (Tail-flick):

Hayvanın kuyruğunda belirli bir noktaya bir lamba aracılığıyla ısı uygulanır. Kuyruğun konulduğu alanın altında bir fotosensör vardır. Radyant ısı kuyruğun belirli bir bölümüne uygulanır ve hayvan ağrıyı hissettiği an kuyruğunu çeker, fotosensör aracılığıyla devre kapanır. Uygulamanın başladığı andan kuyruğun ısı uygulanan noktadan çekilmesine kadar geçen süre tespit edilir. Kuyruk çekme süresi olarak belirlenen bu basit spinal refleks o hayvanın ağrı eşiğini belirler ve analjezik uygulanması bu süreyi anlamlı bir biçimde uzatır (62). Çalışmada bu test spinal düzeydeki ağrı eşiğinin değerlendirilmesi amacı ile kullanılmıştır. Çalışma sırasında kuyruk dokusunun zedelenmemesi için cut-off değeri 30 saniye olarak kabul edilmiştir.

3.2 FORMALİN TESTİ:

Formalin en çok kullanılan kimyasal uyarandır. Formalin solüsyonu subkutan olarak arka ayağın dorsal veya ventral yüzeyine enjekte edilir. Enjeksiyonu izleyen temel davranış hayvanın ayağını yalaması, ısırması ve/veya kaldırmasıdır. Formalin yanıtı iki aşamalıdır. Erken/akut faz enjeksiyondan hemen sonra başlar ve 5-10 dakika sürer. Geç/tonik faz ise enjeksiyondan yaklaşık 15 dakika sonra başlar ve 1 saat kadar sürer. Erken fazda nosiseptörlerin kimyasalla direkt uyarılması söz konusudur, geç fazda inflamasyonda eşlik eder. İki faz arasında kalan süre ise spinal ve supraspinal düzeyde aktif inhibisyona bağlı olarak gerçekleştiği kabul edilen fazdır (62-64). Bu çalışmada %10'luk formalin solüsyonu kullanılmış ve hayvanın sağ arka ayağına 25µl enjekte edilmiştir.

3.3 KİMYASAL MADDE

Nalokson HCl (Sigma chemical co., USA)

Prazosin HCl (Sigma chemical co., USA)

L-NAME HCl (Sigma chemical co., USA)

Ondansetron HCl (Sigma chemical co., USA)

Formalin (%10'luk)

Bu çalışmada piyasada IXEL 50mg kapsül ve SELECTRA 100mg kapsül ismiyle bulunan müstahzarlar kullanılmıştır.

3.4 İLAÇLARIN HAZIRLANMASI

50mg milnasipran 10ml distile suda çözülmüş, 100mg sertralin de 25 ml distile suda çözülerek stok çözelti hazırlanmıştır. 20mg nalokson 20ml distile suda; 10mg prazosin 20ml distile suda; 20mg L-NAME 10ml distile suda ve 0.2mg ondansetron 4ml distile suda çözülerek stok çözelti hazırlanmıştır.

3.5 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

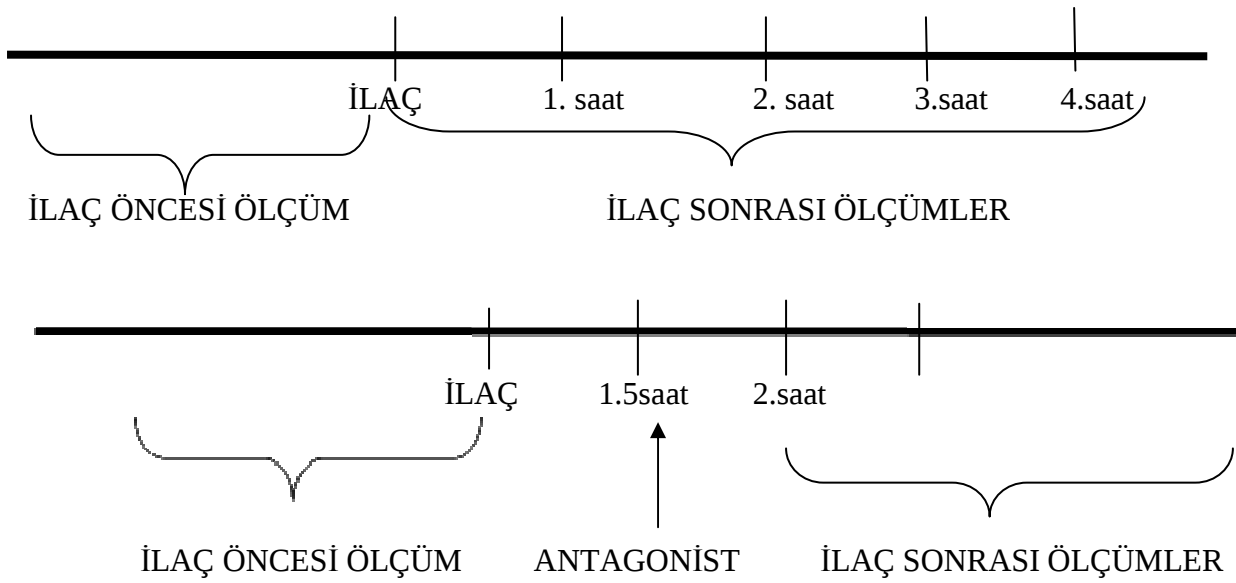
Çalışma iki aşamada planlanmıştır.

1. Aşamada sertraline ve milnasipran'ın analjezik etkileri akut uygulama ve 14 gün boyunca kronik uygulama sonrası tail flick testinde araştırılmıştır.

Çalışmanın 2.aşamasında ise sertralin ve milnasipran'ın antiinflamatuvar etkileri akut ve 14 gün boyunca kronik uygulama sonrası formalin testinde araştırılmıştır.

Analjezik etki ve mekanizmanın tail flick testinde çalışılmasının protokolü:

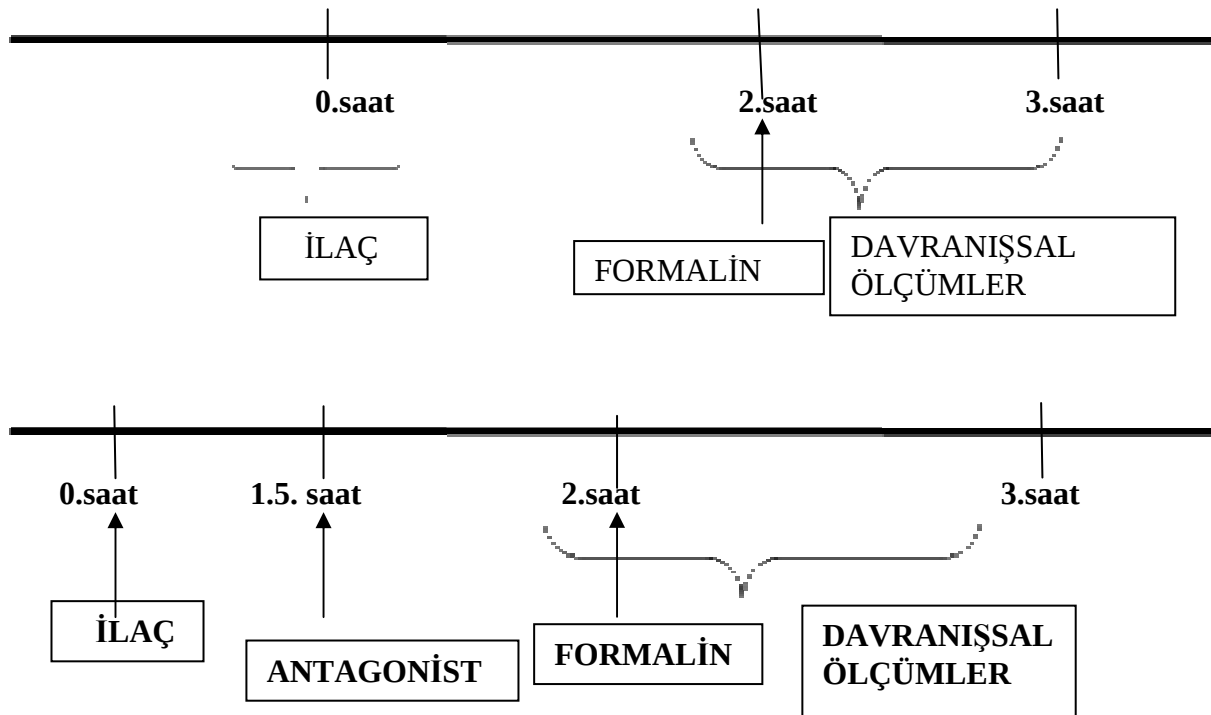
Analjezi çalışmasında ölçümler hayvana ilaç verilmeden önce ve ilaç verildikten 1, 2, 3, 4 ve 6 saat sonra yapılmıştır. Mekanizma çalışmalarında uygulanan antagonist, ilacın maksimum analjezik etki gösterdiği zamandan yarım saat önce uygulanmıştır.



Şekil 10: Analjezik etki ve mekanizmanın tail-flick testinde çalışılmasının protokolü

Antiinflamatuvar etki ve mekanizmanın formalin testinde çalışılmasının protokolü:

İnflamasyon çalışmasında formalin enjeksiyonundan sonra hayvan 0-5dk ve 15-40dk arasında ayağını kaldırması, yalaması/ısırması yönünden gözlemlenmiştir. Ayrıca çalışmada hayvanların ayak çapları formalin verilir 40dk gözlemlendikten sonra kompas yardımıyla ölçülmüştür.



Şekil 11: Antiinflamatuvar etki ve mekanizmanın formalin testinde çalışılmasının protokolü

3.6 DENEY GRUPLARI

Çalışmada deney grupları aşağıdaki gibi oluşturulmuştur.

Akut çalışma

Grup 1 (Milnasipran grubu; 10mg/kg,p.o.)(n=12):Hayvanlara 10mg/kg milnasipran oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve analjezik (n=6) ve antiinflamatuvar (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Grup 2 (Milnasipran grubu; 30mg/kg,p.o.)(n=12):Hayvanlara 30mg/kg milnasipran oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve analjezik (n=6) ve antiinflamatuvar (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Grup 3 (Milnasipran grubu; 50mg/kg,p.o.)(n=12):Hayvanlara 50mg/kg milnasipran oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve analjezik (n=6) ve antiinflamatuvar (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Grup 4 (Sertralin grubu, 10mg/kg, p.o.)(n=12): Hayvanlara 10mg/kg sertralin oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve analjezik (n=6) ve antiinflamatuvar (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Grup 5 (Sertralin grubu, 20mg/kg, p.o.)(n=12)): Hayvanlara 20mg/kg sertralin oral gavaj yöntemiyle uygulanacak ve analjezik (n=6) ve antiinflamatuvar (n=6) etkiler gözlenecektir.

Grup 6 (Sertralin grubu, 50mg/kg, p.o.)(n=12)): Hayvanlara 50mg/kg sertralin oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve analjezik (n=6) ve antiinflamatuvar (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Grup 7 (Kontrol grubu)(n=6)): Hayvanlara uygulanan ilaca uygun hacimde salin oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve antiinflamatuvar (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Analjezik ve antiinflamatuvar etkinin mekanizmasının araştırılması ile ilgili deneysel çalışmalar:

Opioiderjik sistem ile ilişkisini değerlendirmek için;

Grup 1(milnasipran 30mg/kg,p.o. + nalokson 5mg/kg, i.p.(n=12)): Hayvanlara 30mg/kg milnasipran oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve ardından intraperitoneal olarak 5mg/kg nalokson verilmiş ve analjezik (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Grup 2(milnasipran 50mg/kg p.o. +nalokson 5mg/kg, i.p. (n=12)): Hayvanlara 50mg/kg milnasipran oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve ardından intraperitoneal olarak 5mg/kg nalokson verilmiş ve antiinflamatuvar (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Grup 3(sertralin 50mg/kg p.o.+nalokson 5mg/kg, i.p. (n=12)): Hayvanlara 20mg/kg milnasipran oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve ardından intraperitoneal olarak 5mg/kg nalokson verilmiş ve analjezik (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Serotonerjik yolak ile ilişkisini değerlendirmek için;

Grup 1(milnasipran 30mg/kg p.o.+ondansetron 0.1mg/kg, i.p.(n=12)): Hayvanlara 30mg/kg milnasipran oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve ardından intraperitoneal olarak 0,1mg/kg ondansetron verilmiş ve analjezik (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Grup 2(milnasipran 50mg/kg p.o.+ondansetron 0.1mg/kg, i.p. (n=12)): Hayvanlara 50mg/kg milnasipran oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve ardından intraperitoneal olarak 0,1mg/kg ondansetron verilmiş ve antiinflamatuvar (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Grup 3(sertralin 50mg/kg p.o. +ondansetron 0.1mg/kg, i.p. (n=12)): Hayvanlara 50mg/kg sertralin oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve ardından intraperitoneal olarak 0,1mg/kg ondansetron verilmiş ve analjezik (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Nitrerjik sistem ile ilişkisini değerlendirmek için;

Grup 1(milnasipran 30mg/kg p.o.+L-NAME 10mg/kg,i.p. (n=12)): Hayvanlara 30mg/kg milnasipran oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve ardından intraperitoneal olarak 10 mg/kg L-NAME verilmiş ve analjezik (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Grup 2(milnasipran 50mg/kg p.o.+L-NAME 10mg/kg,i.p. (n=12)): Hayvanlara 50mg/kg milnasipran oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve ardından intraperitoneal olarak 10mg/kg L-NAME verilmiş ve antiinflamatuvar (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Grup 3(sertralin 50mg/kg p.o.+L-NAME 10mg/kg,i.p. (n=12)): Hayvanlara 50mg/kg sertralin oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve ardından intraperitoneal olarak 10mg/kg L-NAME verilmiş ve analjezik (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Noradrenerjik sistem ile ilişkisini değerlendirmek için;

Grup 1(milnasipran 30mg/kg p.o.+prazosin 1mg/kg,i.p. (n=12)): Hayvanlara 30mg/kg milnasipran oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve ardından intraperitoneal olarak 1 mg/kg prazosin verilmiş ve analjezik (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Grup 2 (milnasipran 50mg/kg p.o.+prazosin 1mg/kg,i.p. (n=12)): Hayvanlara 50mg/kg milnasipran oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve ardından intraperitoneal olarak 1 mg/kg prazosin verilecek antiinflamatuvar (n=6) etkiler gözlenecektir.

Grup 3 (sertralin 50mg/kg p.o.+prazosin 1mg/kg,i.p. (n=12)): Hayvanlara 50mg/kg sertralin oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve ardından intraperitoneal olarak 1 mg/kg prazosin verilmiş ve analjezik (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Kronik çalışma

İlaçlar 14 gün süreyle oral gavaj yöntemiyle verildikten sonra deneysel çalışma yapılmıştır. Gruplar aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur.

Grup 1 (Milnasipran grubu; 30mg/kg,p.o.)(n=12): Hayvanlara 30mg/kg milnasipran 14 gün boyunca oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve analjezik (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Grup 2 (Milnasipran grubu; 50mg/kg,p.o.)(n=12): Hayvanlara 50mg/kg milnasipran 14 gün boyunca oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve antiinflamatuvar (n=6) etkiler gözlenmiştir.

Grup 3 (Sertralin grubu, 50mg/kg, p.o.)(n=12): Hayvanlara 50mg/kg sertralin 14 gün boyunca oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve analjezik (n=6) ve antiinflamatuvar (n=6) etkiler gözlenmiştir.

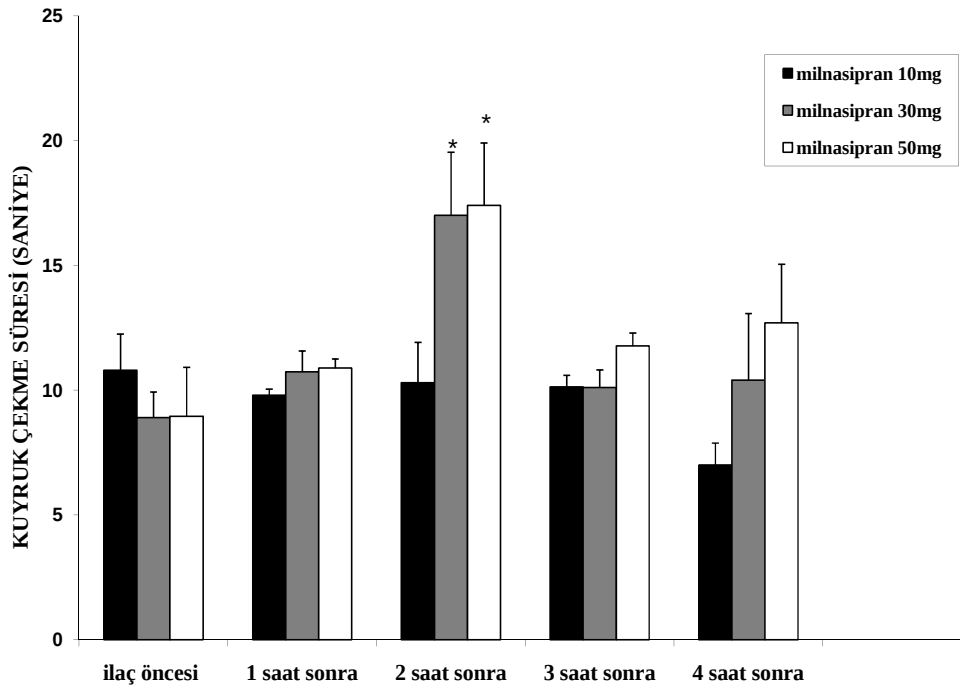
3.7 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel yöntem olarak bağımlı değişkenlerde Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi, bağımsız değişkenlerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Anlamlılık değeri olarak $p < 0,05$ alınmıştır.

4. BULGULAR

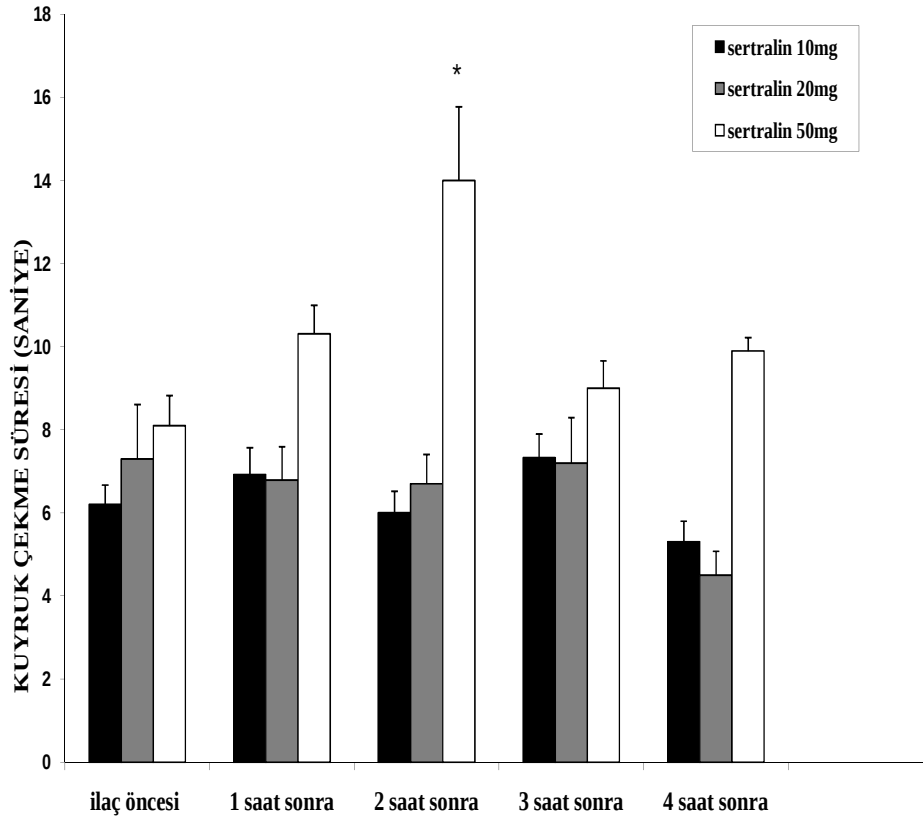
4.1 MİLNASİPRAN VE SERTRALİN'İN TAIL FLİCK TESTİNDE KUYRUK ÇEKME SÜRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ:

Milnasipran tail-flick (termal noisepsiyon) testinde 10mg/kg dozunda analjezik etki göstermezken 30mg/kg ve 50mg/kg dozlarında ilaç verilmesinden 2 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı bir analjezik etki göstermiştir (Şekil 12, $p<0,05$).



Şekil 12: Milnasipran (10, 30, 50 mg/kg)'ın tail-flick testinde hayvanların kuyruk çekme süresi üzerine olan etkileri [*=ilaç vermeden önceki değere göre karşılaştırma ($p<0,05$)]

Sertralin tail flick (termal noisepsiyon) testinde 10mg/kg ve 20mg/kg dozlarında istatistiksel olarak anlamlı bir analjezik etki göstermezken, 50mg/kg dozunda ilaç verilmesinden 2 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı bir analjezik etki göstermiştir (Şekil 13, $p<0,05$).

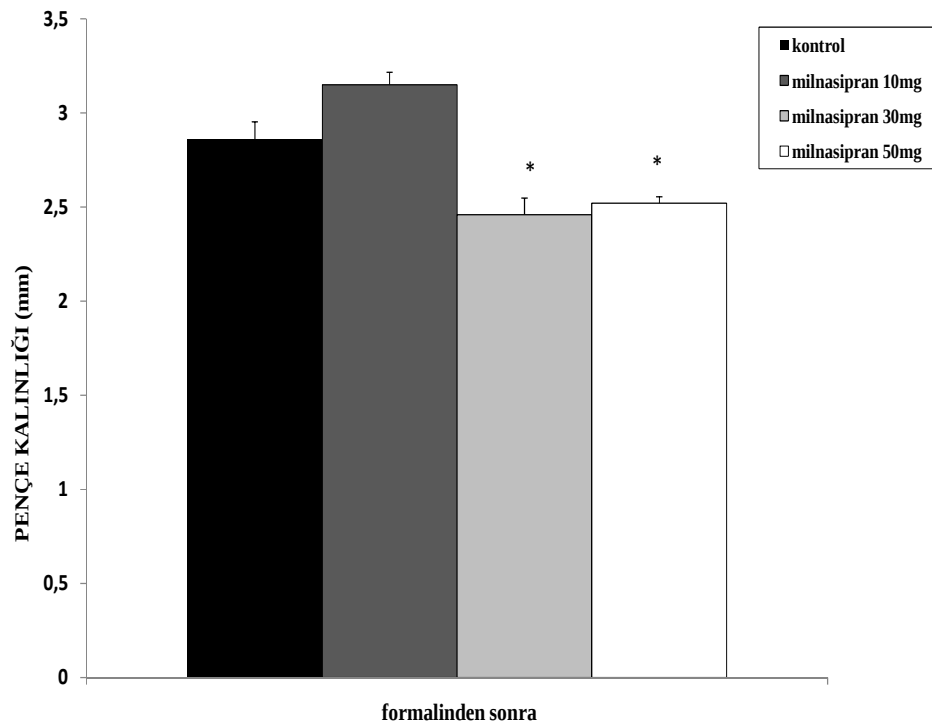


Şekil 13: Sertralin (10, 20, 50 mg/kg)'ın tail-flick testinde hayvanların kuyruk çekme süresi üzerine olan etkileri [*=ila vermeden önceki değere göre karşılaştırma ($p<0,05$)]

4.2 MİLNASİPRAN VE SERTRALİN'İN FORMALİN TESTİNDE GEÇ FAZDA OLUŞAN ETKİLERİ

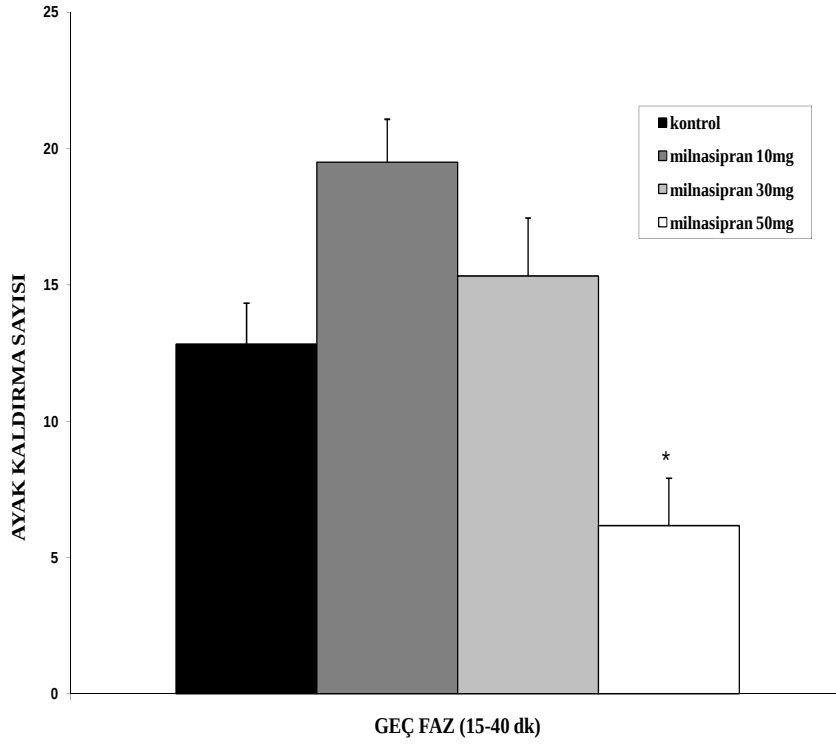
Formalin testinde erken faz nosisepsiyonu geç faz inflamasyonu gösterdiğinden yapılan çalışmada milnasipran ve sertralin'in geç fazda oluşan etkilerine bakılmıştır.

Milnasipran 30mg/kg ve 50mg/kg dozlarında formalin testinde pençe kalınlığında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturmuştur (şekil 14, $p<0.05$).



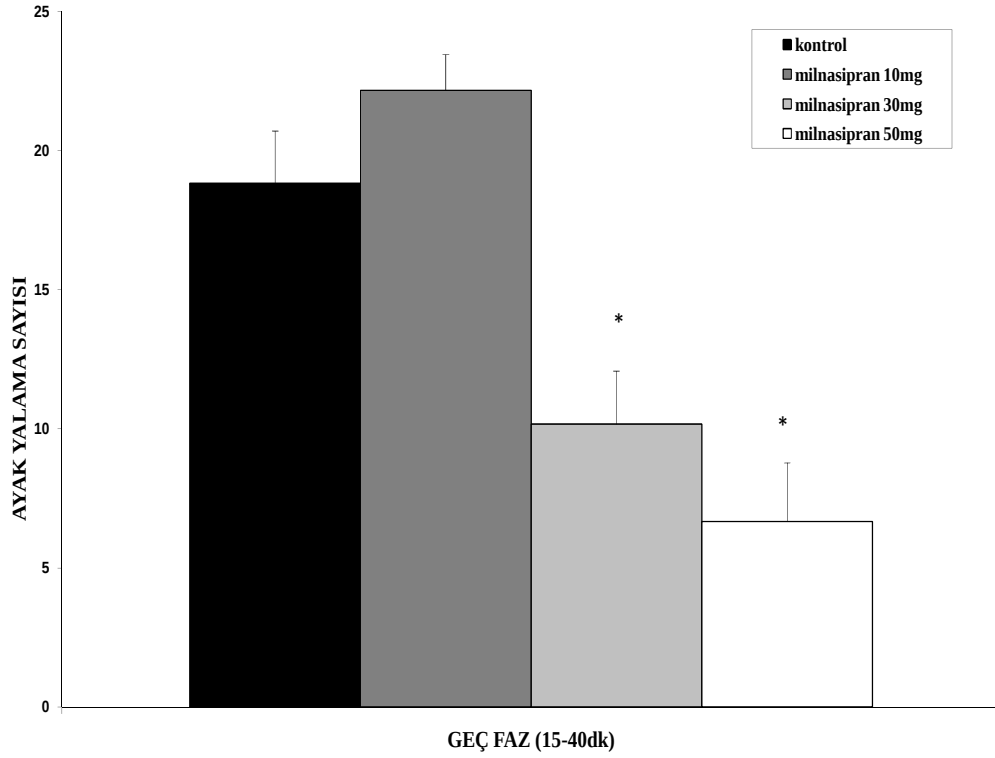
Şekil 14: Kontrol grubu ve milnasipran gruplarında formalin verildikten sonra hayvanların ayak pençe kalınlıkları [*= Kontrol değerine göre karşılaştırma ($p<0,05$)]

Milnasipran 50mg/kg dozunda formalin testinin geç fazında ayak kaldırma sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azaltmıştır (Şekil 15, $p<0,05$)



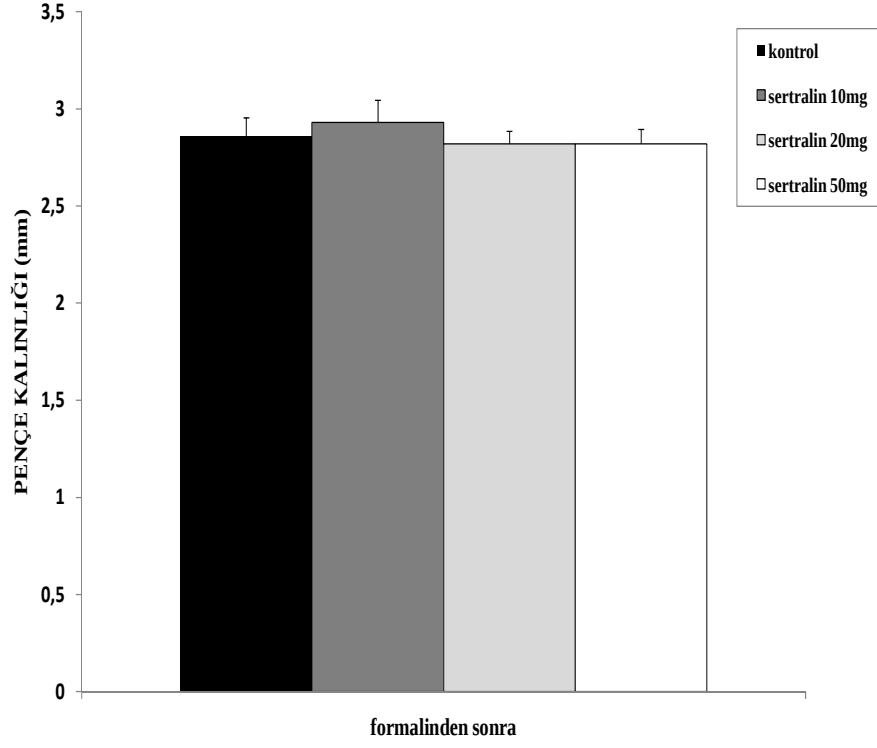
Şekil 15: Kontrol ve milnasipran gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı kaldırma sayısı [*=Kontrol grubuna göre karşılaştırma ($p<0,05$)]

Milnasipran 30mg/kg ve 50mg/kg dozlarında formalin testinin geç fazında ayak yalama sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azaltmıştır (şekil 16, $p<0,05$)



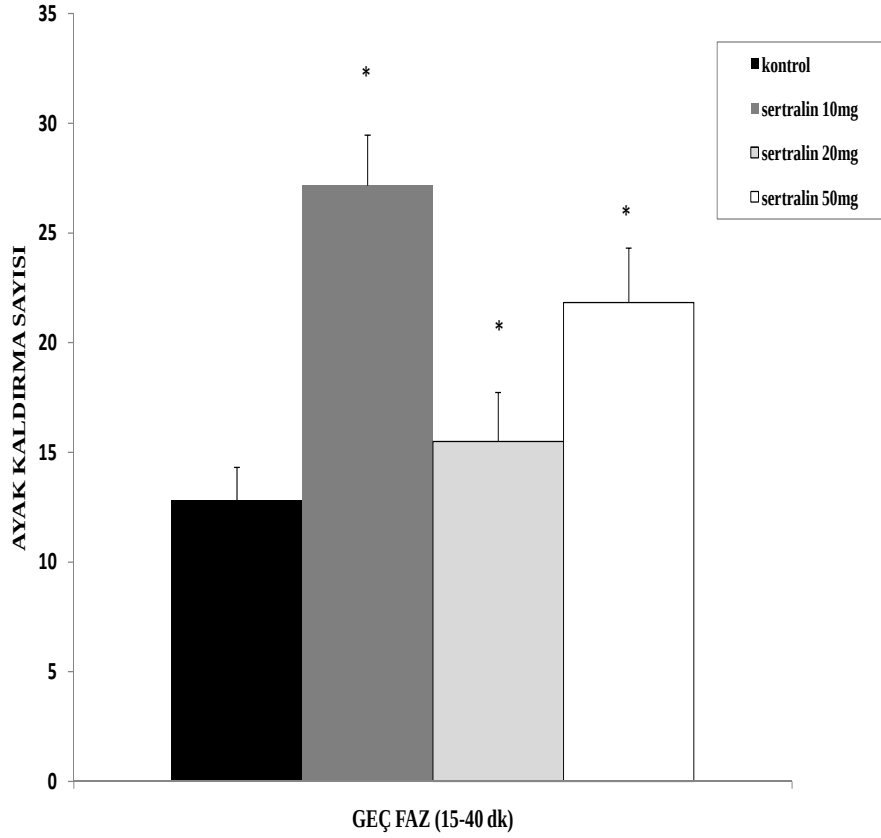
Şekil 16: Kontrol ve milnasipran gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı yalama sayısı [*= Kontrole göre karşılaştırma ($p<0,05$)]

Sertralin çalışılan tüm dozlarda, formalin testinde pençe kalınlığında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturmamıştır (şekil 17, $p<0.05$).



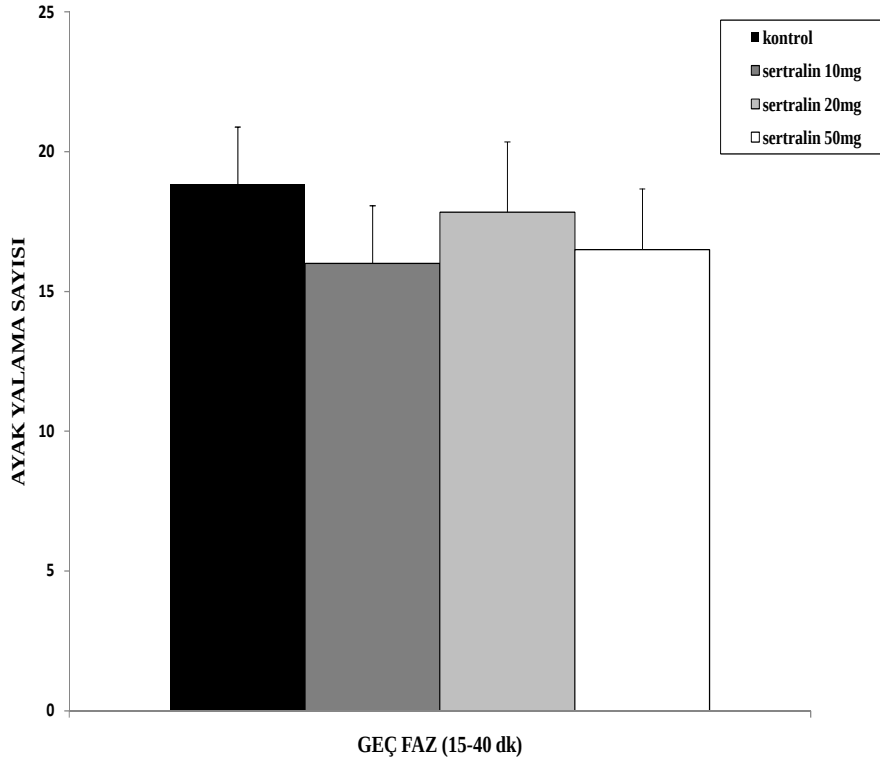
şekil 17: Kontrol grubu ve sertralin gruplarında formalin verildikten sonra hayvanların ayak pençe kalınlıkları

Sertralin çalışılan tüm dozlarda formalin testinin geç fazında ayak kaldırma sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde artırmıştır (Şekil 18, $p<0,05$)



Şekil 18: Kontrol ve sertralin gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı kaldırma sayısı [*= Kontrol değerine göre karşılaştırma ($p<0,05$)]

Sertralin çalışılan tüm dozlarda formalin testinin geç fazında ayak yalama sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde değiştirmemiştir (şekil 19, $p<0,05$)



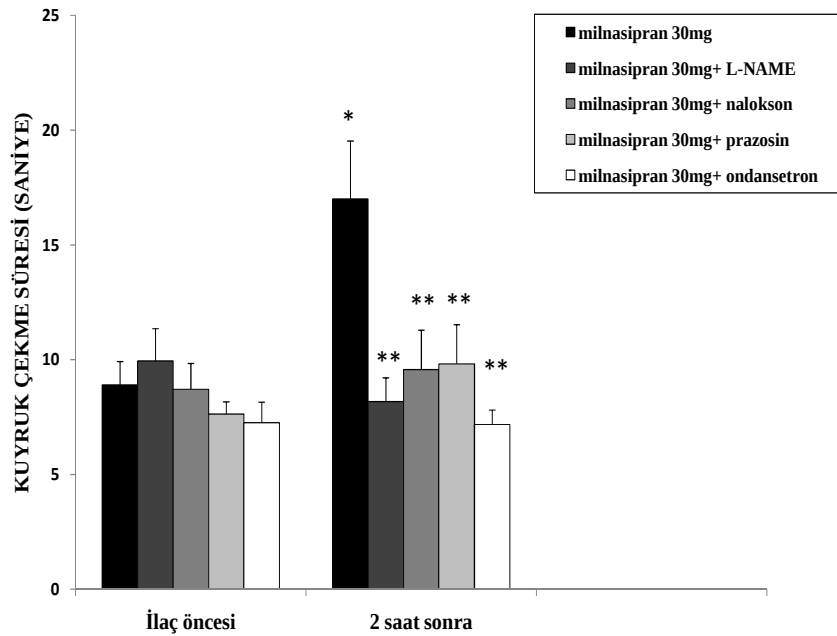
şekil 19: Kontrol ve sertralin gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı yalama sayısı

Yukardaki bulgular ışığı altında milnasipranın 30mg ve 50mg dozlarında analjezik ve antiinflamatuvar etkisi gözlenirken, sertralin'in 50mg dozunda sadece analjezik etkili olduğu gözlenmiştir.

4.3 MİLNASİPRAN VE SERTRALİN'İN ANALJEZİK ETKİLERİNİN MEKANİZMASININ ARAŞTIRILMASI

Mekanizma çalışmalarında minasipran'ın analjezik etkisinin gözlemlendiği en düşük doz olan 30mg/kg dozu çalışılmıştır.

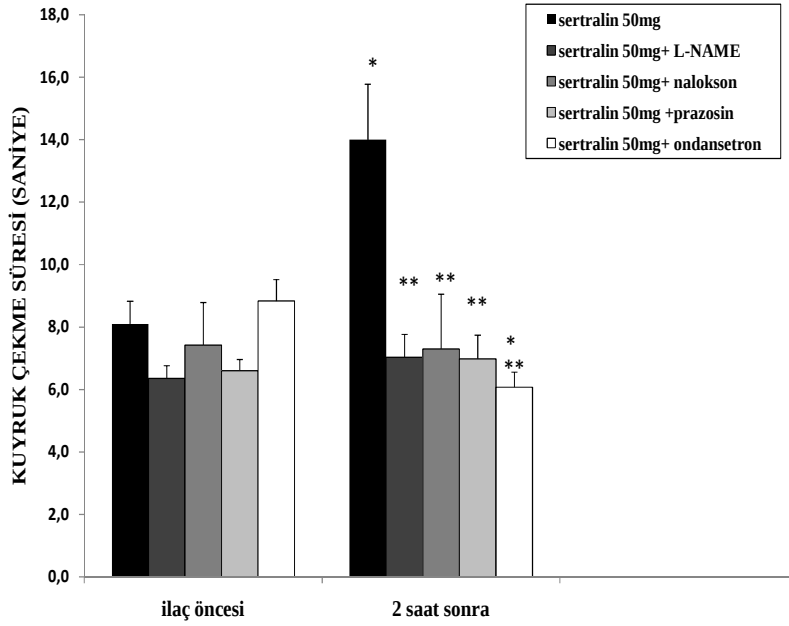
L-NAME (10 mg/kg), Nalokson (5 mg/kg), Prazosin (1 mg/kg), Ondansetron (0,1 mg/kg); Milnasipran (30 mg/kg)'ın tail-flick testinde 2. Saatte oluşturduğu analjezik etkiyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ortadan kaldırmıştır (şekil 20, $p<0,05$).



Şekil 20: Milnasipran (30 mg/kg)'ın antagonist varlığında tail-flick testinde hayvanların kuyruk çekme süresi üzerine olan etkileri [*=ilaç vermeden önceki değere göre karşılaştırma ($p<0,05$) **=ilaç verildikten 2 saat sonra antagonist ortamda yokken ki değere göre karşılaştırma ($p<0,05$)]

Mekanizma çalışmalarında sertralin'in analjezik etkisinin gözlemlendiği 50mg/kg dozu çalışılmıştır.

L-NAME (10 mg/kg), Nalokson (5 mg/kg), Prazosin (1 mg/kg), Ondansetron (0,1 mg/kg); Sertralin (50 mg/kg)'in tail-flick testinde 2. Saatte oluşturduğu analjezik etkiyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ortadan kaldırmıştır (şekil 21, $p<0,05$).

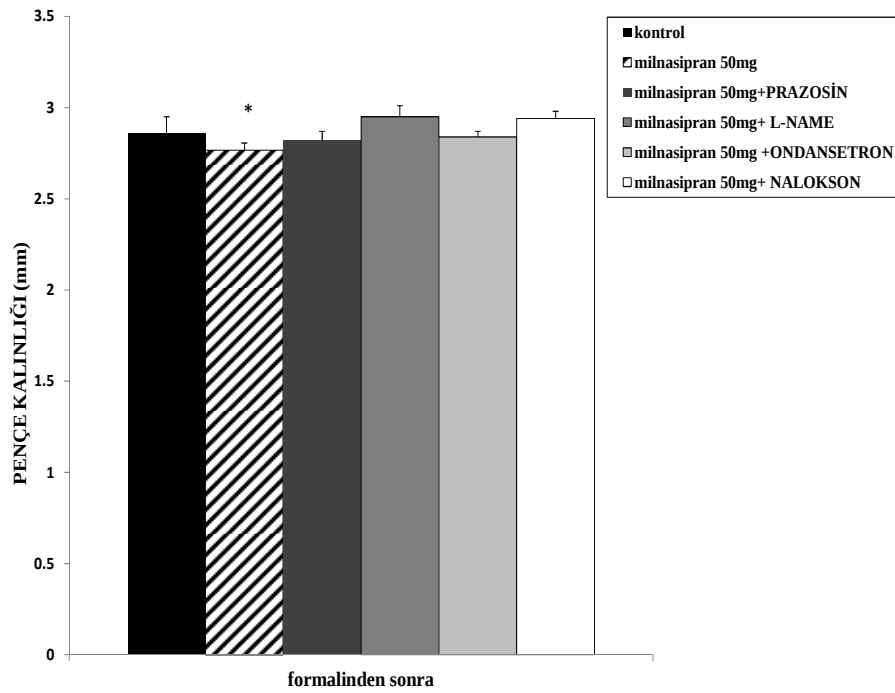


Şekil 21: Sertralin (50 mg/kg)'in antagonist varlığında tail-flick testinde hayvanların kuyruk çekme süresi üzerine olan etkileri [*=ilaç vermeden önceki değere göre karşılaştırma ($p<0,05$) **=ilaç verildikten 2 saat sonra antagonist ortamda yokken ki değere göre karşılaştırma ($p<0,05$)]

4.4 MİLNASİPRAN'IN ANTİİNFLAMATUAR ETKİSİNİN MEKANİZMASININ ARAŞTIRILMASI

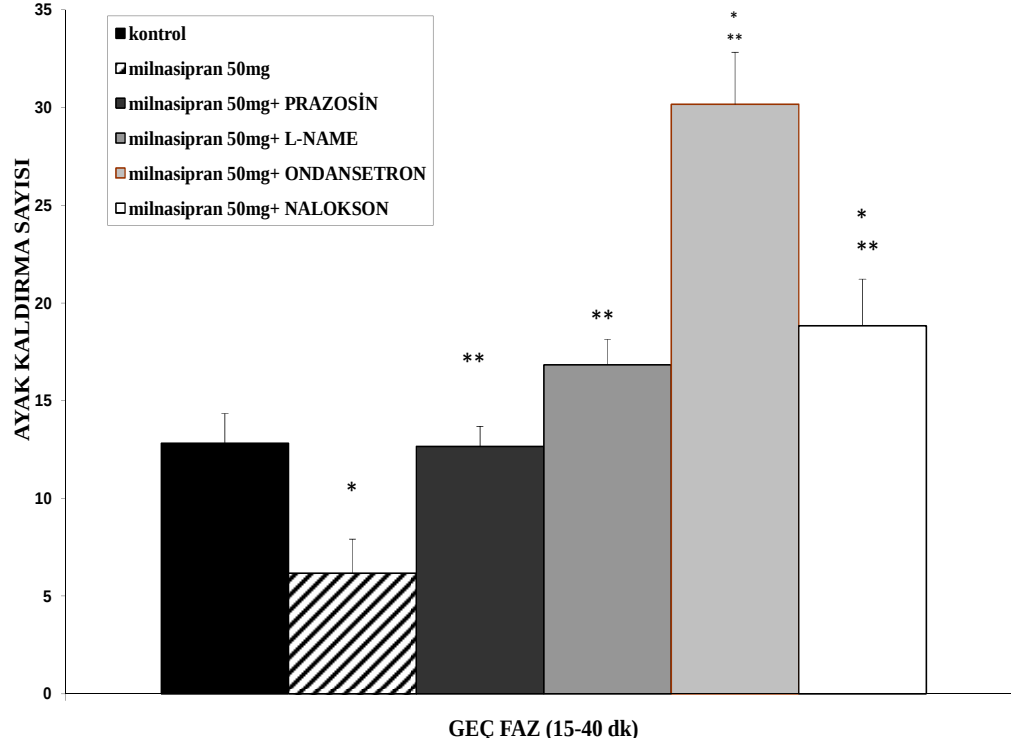
Mekanizma çalışmalarında milnasipran'ın; inflamasyon için değerlendirdiğimiz tüm parametreleri düşürerek belirgin antiinflamatuvar etkili bulunan 50mg/kg dozu çalışılmıştır.

Milnasipran (50mg/kg)'ın formalin testinde pençe kalınlığı üzerine olan antiinflamatuvar etkisi L-NAME (10 mg/kg), Nalokson (5 mg/kg), Prazosin (1 mg/kg), Ondansetron (0,1 mg/kg) tarafından geriye döndürülmüştür (Şekil 22, $p<0,05$).



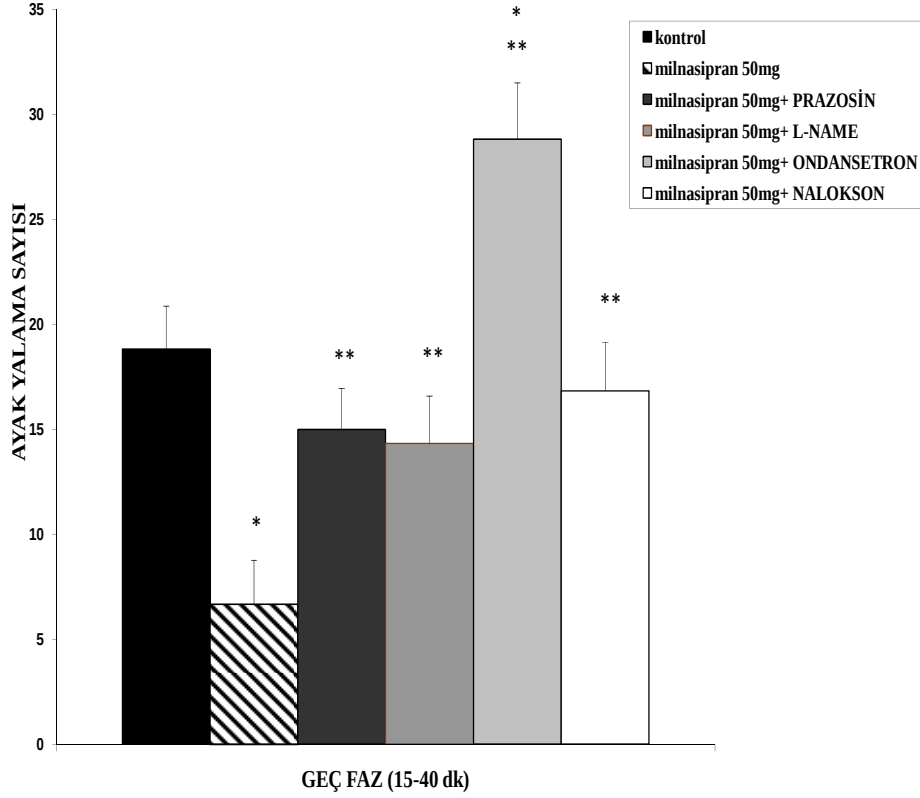
Şekil 22: Kontrol grubu ve milnasipran gruplarında formalin verildikten sonra hayvanların ayak pençe kalınlıkları [*= Kontrol değerine göre karşılaştırma ($p<0,05$)]

Milnasipran (50mg/kg)'ın formalin testinin geç fazındaki ayak kaldırma sayısı üzerine olan etkisini L-NAME (10 mg/kg), Nalokson (5mg/kg), Prazosin (1 mg/kg), Ondansetron (0,1 mg/kg) istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde geriye döndürmüştür (Şekil 23, $p<0,05$).



Şekil 23: Kontrol ve milnasipran gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı kaldırma sayısı [* = Kontrol değerine göre karşılaştırma ($p<0,05$), ** = Antagonist yokken ki değere göre karşılaştırma ($p<0,05$)

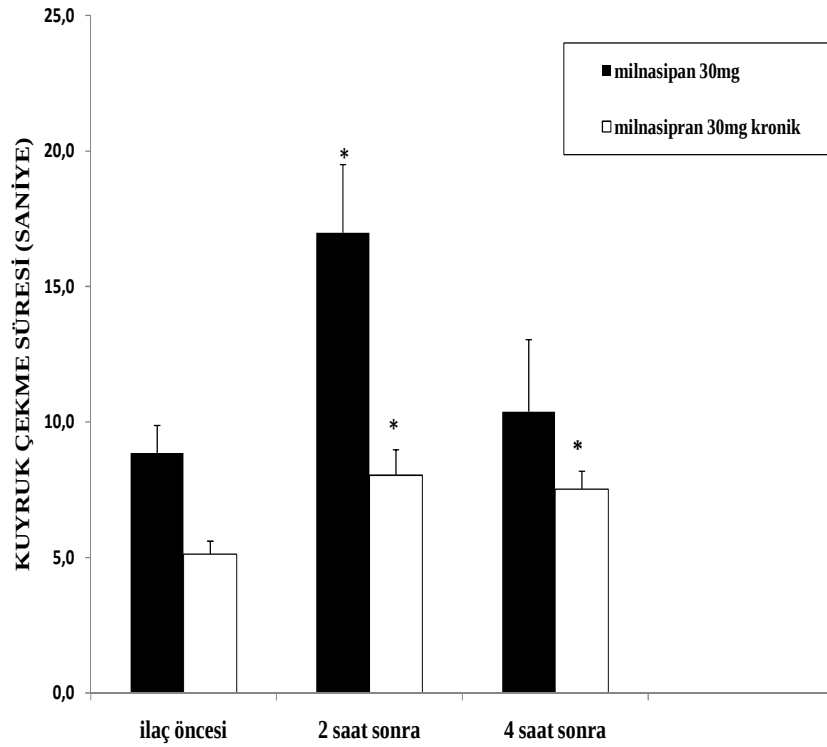
Milnasipran (50mg/kg)'ın formalin testinin geç fazındaki ayak yalama sayısı üzerine olan etkisini L-NAME (10 mg/kg), Nalokson (5 mg/kg), Prazosin (1 mg/kg), Ondansetron (0,1 mg/kg) istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde geriye döndürmüştür (Şekil 24, $p<0,05$).



Şekil 24: Kontrol ve milnasipran gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı yalama sayısı [*= Kontrole göre karşılaştırma ($p<0,05$), **= Antagonist yokken ki değere göre karşılaştırma ($p<0,05$)]

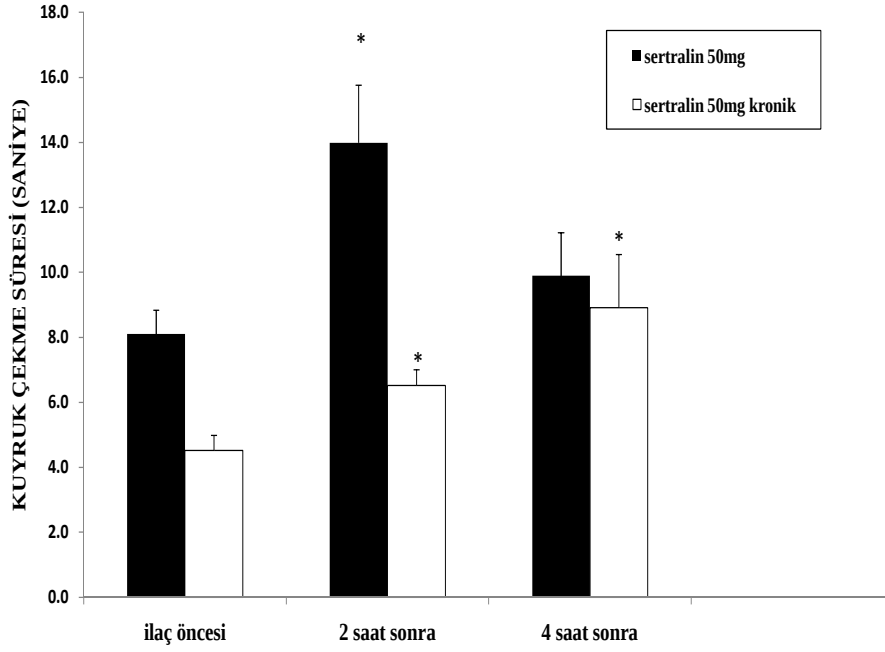
4.5 AĞRI ÜZERİNE OLAN ETKİNİN KRONİK OLARAK GÖZLENMESİ

Kronik uygulanan milnasipran (30mg/kg) 14.günün sonunda tail-flick testinde 2. ve 4. Saatlerde aynı akut uygulamada olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir akut etki oluşturmuştur. (Şekil 25, $p<0,05$).



Şekil 25: Akut ve kronik olarak uygulanan milnasipran (30mg/kg)'ın tail-flick testinde hayvanların kuyruk çekme süresi üzerine olan etkisi [*=ilaç vermeden önceki değere göre karşılaştırma ($p<0,05$)]

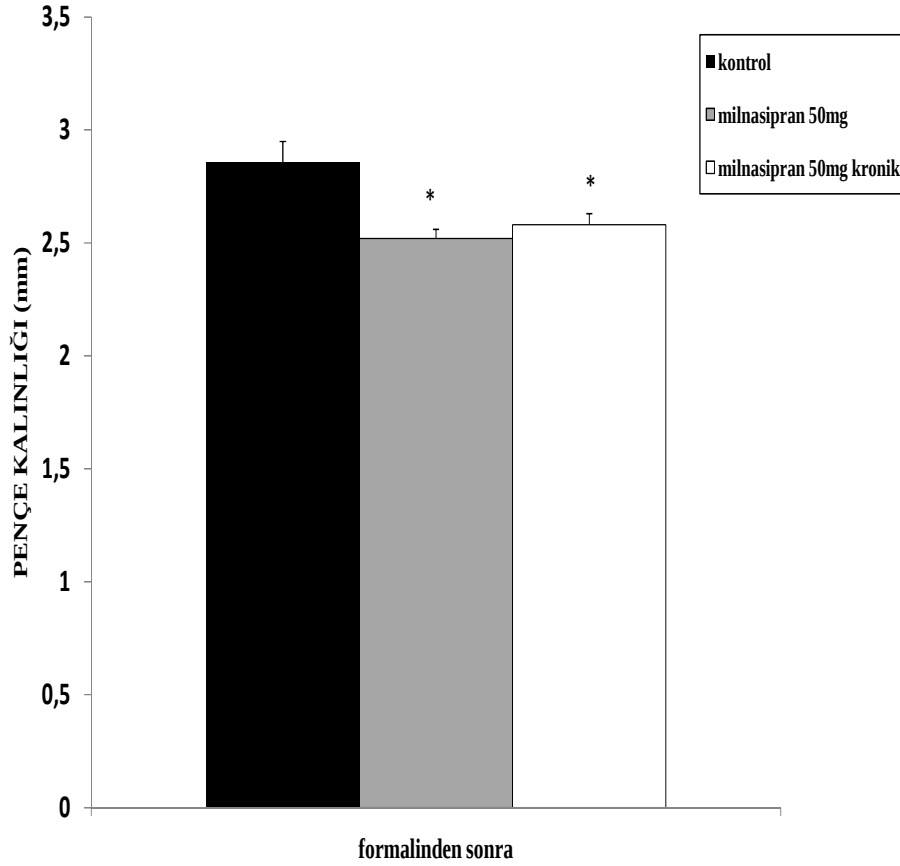
Kronik uygulanan sertralin (50mg/kg) 14.günün sonunda tail-flick testinde 2. Ve 4. Saatlerde aynı akut uygulamada olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir akut etki oluşturmuştur. (Şekil 26, $p<0,05$).



Şekil 26: Akut ve kronik olarak uygulanan sertralin (50mg/kg)'in tail-flick testinde hayvanların kuyruk çekme süresi üzerine olan etkisi [*=ilaç vermeden önceki değere göre karşılaştırma ($p<0,05$)]

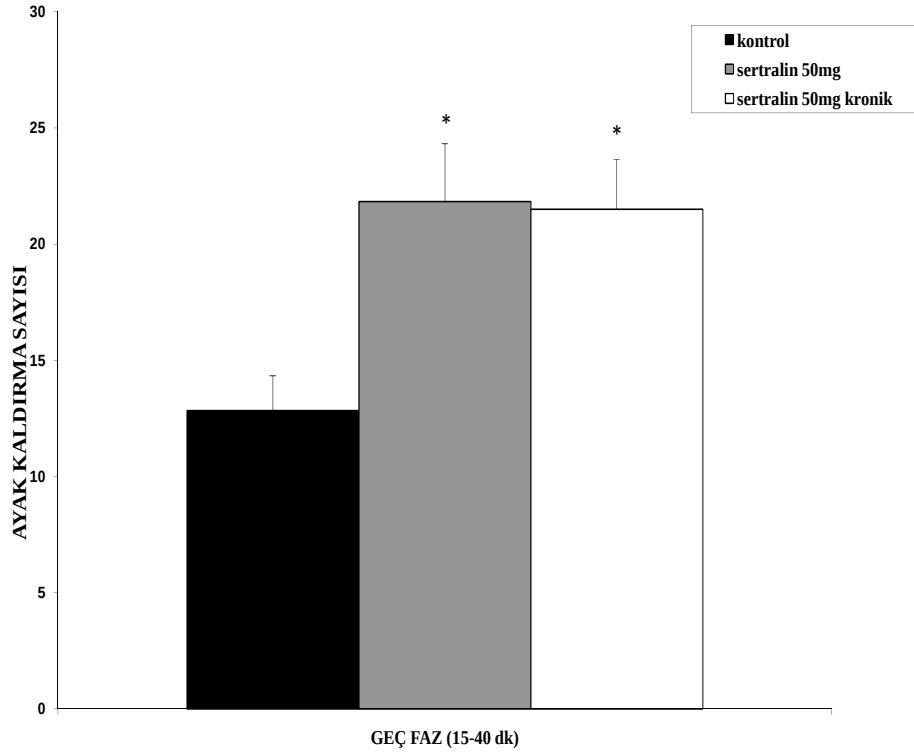
4.6 İNFLAMASYON ÜZERİNE OLAN ETKİNİN KRONİK OLARAK GÖZLENMESİ

Kronik uygulanan Milnasipran (50mg/kg) 14.günün sonunda formalin testinde pençe kalınlığında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturmuştur. (Şekil 27, $p<0.05$).



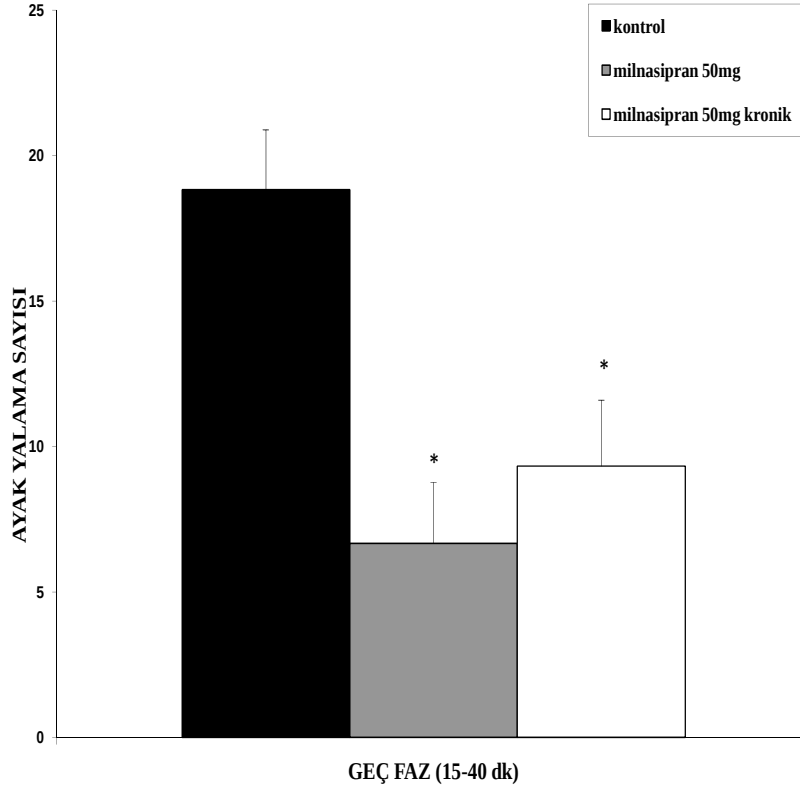
Şekil 27: Kontrol grubu ve milnasipran gruplarında formalin verildikten sonra hayvanların ayak pençe kalınlıkları [*= Kontrol değerine göre karşılaştırma ($p<0,05$)]

Kronik uygulanan Milnasipran (50mg/kg) 14.günün sonunda formalin testinin geç fazında ayak kaldırma sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azaltmıştır (Şekil 28, $p<0,05$)



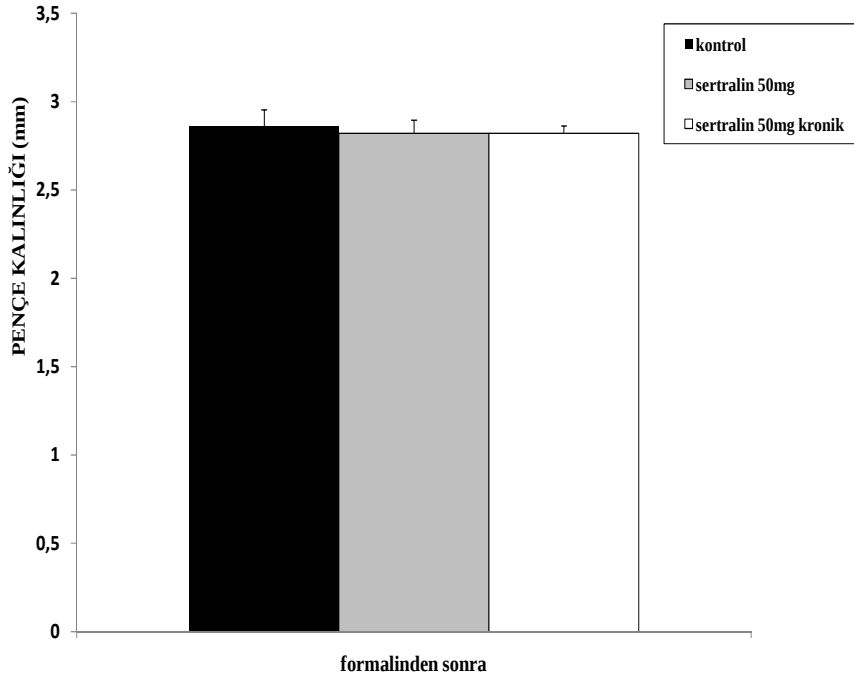
Şekil 28: Kontrol, milnasipran akut ve kronik gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı kaldırma sayısı [*= Kontrol değerine göre karşılaştırma ($p<0,05$)]

Kronik uygulanan Milnasipran (50mg/kg) 14.günün sonunda formalin testinin geç fazında ayak yalama sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azaltmıştır (Şekil 29, $p<0,05$)



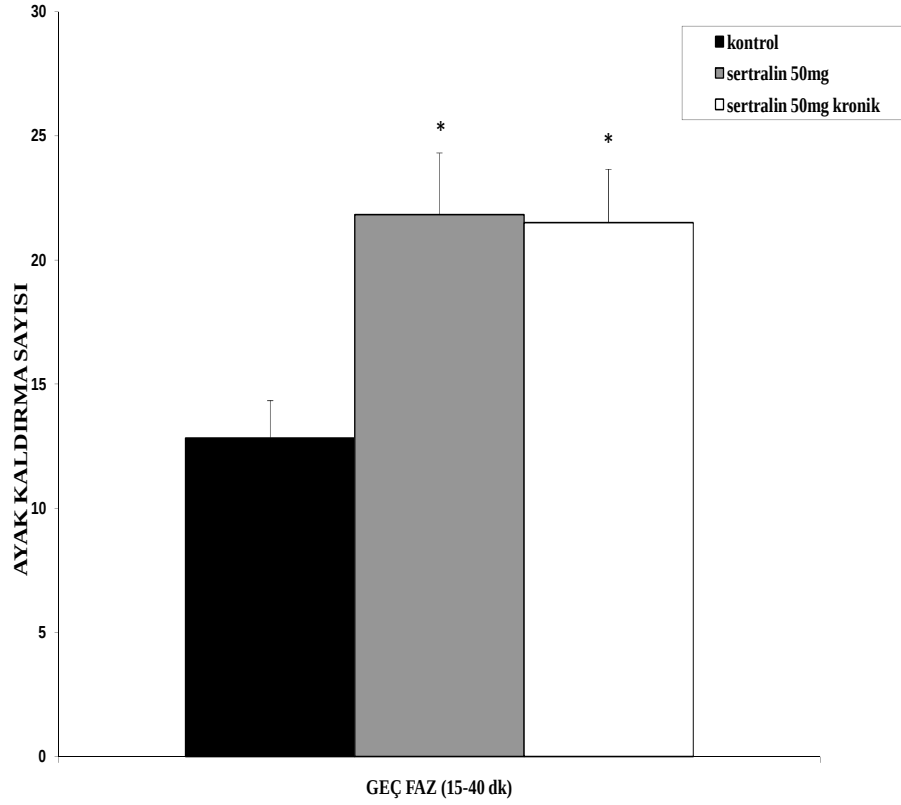
Şekil 29: Kontrol, milnasipran akut ve kronik gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı yalama sayısı [*= Kontrole göre karşılaştırma ($p<0,05$)]

Kronik uygulanan Sertralin (50mg/kg) 14.günün sonunda formalin testinde pençe kalınlığında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmamıştır (Şekil 30, $p<0,05$)



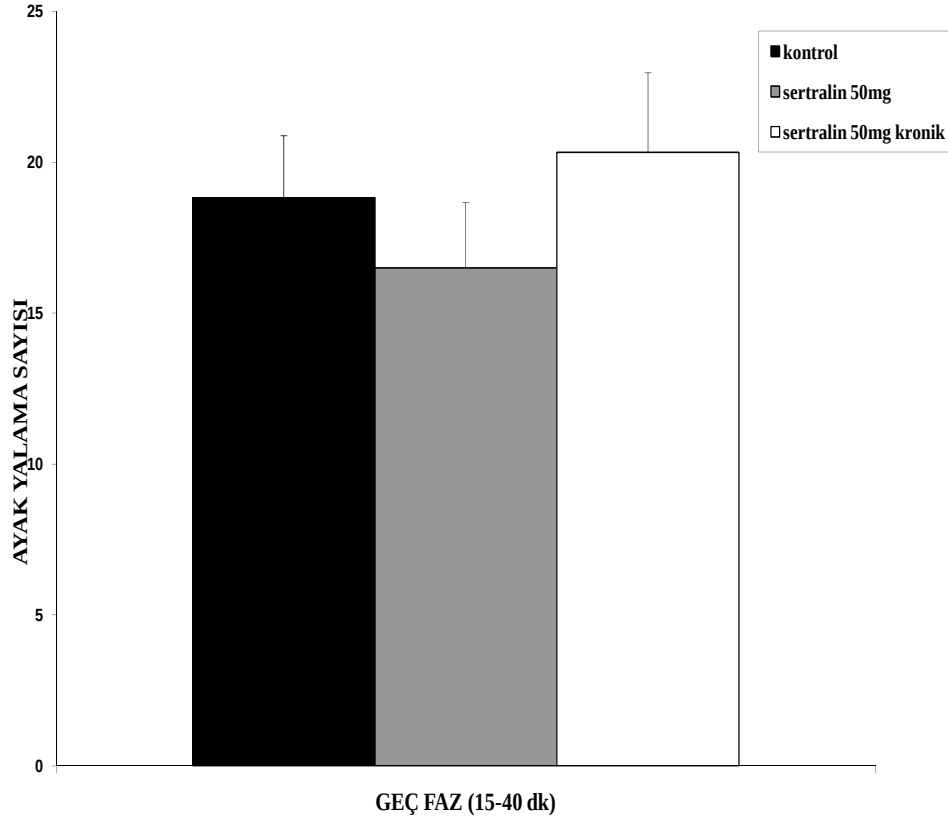
Şekil 30: Kontrol grubu, sertralin'in akut ve kronik gruplarında formalin verildikten sonra hayvanların ayak pençe kalınlıkları

Kronik uygulanan Sertralin (50mg/kg) 14.günün sonunda formalin testinin geç fazında ayak kaldırma sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde artırmıştır (Şekil 31, $p<0,05$)



Şekil 31: Kontrol, sertralin akut ve kronik gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı kaldırma sayısı [*= Kontrol değerine göre karşılaştırma ($p<0,05$)]

Kronik uygulanan Sertralin (50mg/kg) 14.günün sonunda formalin testinin geç fazında ayak yalama sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde değiştirmemiştir (Şekil 32, $p<0,05$)



Şekil 32: Kontrol, sertralin akut ve kronik gruplarında geç faz döneminde formalin enjekte edilen ayağı yalama sayısı

5. TARTIŞMA

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılırlar. SSRI'lar serotonin geri alımını güçlü bir şekilde bloke eden ilaçlardır. Sertralin SSRI bir ilaçtır. Antidepresan ilaçlardan bazıları serotoninin yanında noradrenalin geri alımında inhibe ederler. Bunlara serotonin noradrenalin reuptake inhibitörü (SNRI) denir. Milnasipran ise SNRI özelliği taşıyan bir ilaçtır (1).

Antidepresanlarla ilgili yapılan çalışmalarda bu ilaçların antidepresan etkilerinin yanında analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin de olduğu gösterilmiştir (3-8,9-12). Biz bu çalışmamızda SSRI olan sertralin ile SNRI olan milnasipranın analjezik ve antiinflamatuvar etkilerini ve bu etkilerinin mekanizmasını araştırdık.

Çalışmamızda milnasipran tail-flick (termal noisepsiyon) testinde 10mg/kg dozunda analjezik etki göstermezken, 30mg/kg ve 50mg/kg dozlarında ilaç verilmesinden 2 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı bir analjezik etki göstermiştir. L-NAME, nalokson, prazosin, ondansetron; Milnasipran (30 mg/kg)'ın tail-flick testinde 2. Saatte oluşturduğu analjezik etkiyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ortadan kaldırmıştır.

Sertralin tail flick (termal noisepsiyon) testinde 10mg/kg ve 20mg/kg dozlarında istatistiksel olarak anlamlı bir analjezik etki göstermezken, 50mg/kg dozunda ilaç verilmesinden 2 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı bir analjezik etki göstermiştir. L-NAME, nalokson, prazosin, ondansetron; Sertralin (50 mg/kg)'ın tail-flick testinde 2. Saatte oluşturduğu analjezik etkiyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ortadan kaldırmıştır.

Önal ve ark.'nın yaptıkları çalışmada nöropatik ağrılı sıçanda milnasipran herhangi bir lokomotor ya da stereotipik aktiviteye etki etmeden ağrı eşiğini artırmıştır. Milnasipran'ın bu analjezik etkisi AMPT (α -metil-p-tirozin; noradrenalin sentez inhibitörü), pCPA (paraklorofenilalanin; serotonin sentez inhibitörü) ve nalokson tarafından önlenmiştir (65).

Yokogawa ve ark.'nın yaptıkları çalışmada SSRI'lerden nortriptilin, nisoksetin ve maprotilin ve SNRI'lerden imipramin ve milnasipran sıçanlarda formalin modelinde doza bağımlı olarak antinosiseptif etki göstermişlerdir. Bu etki α_1 antagonisti prazosin, 5-HT₂

reseptör antagonisti ketanserin ile tersine döndürülmüştür. İmipramin'in antinosiseptif etkisi 5-HT₃ reseptör antagonisti ondansetron ile de önlenmiştir (66).

Kesim ve ark. SSRI olan paroksetin'in farelerde writhing test kullanarak antinosiseptif etkili olduğunu göstermişlerdir ve bu etki ondansetron ile geriye döndürülmüştür (67). Duman ve ark.'da hot-plate testinde paroksetin'in antinosiseptif etkisini göstermişler ve bu etki ondansetron ve nalokson ile tersine döndürülmüştür (68).

Shreiber ve ark. farelerde hot-plate testinde fluvoksamin'in belirgin, fluoksetin ve sitolopram'ın ise zayıf antinosiseptif etki gösterdiğini bulmuşlardır. Bu 3 SSRI'nın antinosiseptif etkinliği nalokson ile bloke olmamıştır (69).

Shreiber ve ark. SNRI grubundan olan venlafaksin farelerde hot-plate testinde doza bağımlı olarak antinosiseptif etki göstermiştir. Bu etki hem nalokson hem de yohimbin tarafından antagonize edilmiştir (43).

Shreiber ve ark. selektif noradrenalin geri-alım inhibitörü olan reboksetinin farelerde hot-plate testinde doza bağımlı olarak antinosisepsiyonu etki gösterdiğini bulmuşlardır. Bu etki tüm selektif ve non-selektif opioid antagonistleri ile tamamen antagonize olmuştur. Fentolamin ve yohimbin reboksetin'in antinosiseptif etkisini anlamlı düzeyde etkilememiştir (70).

Aoki ve ark. yaptıkları çalışmada imipramin, fluvoksamin ve milnasipran'ın farelerde asetik asit ile indüklenen writhing testinde antinosiseptif olduğunu göstermişlerdir (71).

Pakulska ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada sertralin farelere morfin uygulanmasından hemen önce tek doz halinde uygulanmış ve tek başına morfin uygulanmasına göre ağrıya reaksiyon zamanını uzatmıştır (72).

Omurilik arka boynuzunda ağırlı impulsların NO tarafından potansiyelize edildiğini, NOS inhibitörlerinin antinosiseptif etkilerinin olduğunu, öte yandan çeşitli bileşiklerin analjezik etkilerine NO'nın aracılık ettiğini ileri süren çalışmalar mevcuttur (73). NO inhibitörü olan L-NAME sıçanlarda tail-flick testinde intratekal ve epidural uygulandığında analjezik etki göstermiştir (32). Biz ise yaptığımız çalışmada sertralin ve milnasipran'ın antinosiseptif etkisini L-NAME ile geri döndürdük. Yani L-NAME antinosiseptif değil nosiseptif etki gösterdi. Bu periferik dokulardaki L-arginin/NO/sGMP yolağının hem nosiseptif hem de antinosiseptif etki gösterebileceğini ifade eder (33).

Çalışmamızın bir diğer kısmında ise milnasipran ve sertralin'in antiinflamatuvar etkinliğini araştırdık. Milnasipran 30mg/kg ve 50mg/kg dozlarında formalin testinde pençe kalınlığında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma

oluşturdu. Yine milnasipran 50mg/kg dozunda formalin testinin geç fazında ayak kaldırma sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azaltırken; 30mg/kg ve 50mg/kg dozlarında formalin testinin geç fazında ayak yalama sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azalttı.

Sertralin çalışılan tüm dozlarda, formalin testinde pençe kalınlığında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturmamıştır. Sertralin çalışılan tüm dozlarda formalin testinin geç fazında ayak kaldırma sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde artırırken; ayak yalama sayısını değiştirmedir.

Salam ve ark.'nın yaptıkları çalışmada sertralin sıçanlarda kuyruğa uygulanan elektriksel stimülasyon testi sonrası antinosiseptif etkiler gösterirken; karrageninle indüklenen ödemi artırmıştır. (10). Bu bulgu bizim bulduğumuz sertralinin antiinflamatuvar etkisinin olmadığına dair bulgumuzu destekler niteliktedir.

Milnasipran (50mg/kg)'ın formalin testinde pençe kalınlığı üzerine olan antiinflamatuvar etkisi L-NAME, Nalokson, Prazosin, Ondansetron tarafından geriye döndürüldü. Milnasipran (50mg/kg)'ın formalin testinin geç fazındaki ayak kaldırma sayısı üzerine olan etkisi L-NAME, nalokson, prazosin, ondansetron tarafından istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde geriye döndürüldü. Milnasipran (50mg/kg)'ın formalin testinin geç fazındaki ayak yalama sayısı üzerine olan etkisi ise L-NAME, nalokson, prazosin, ondansetron istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde geriye döndürdü.

Iyengar ve ark.'nın yaptıkları çalışmada SNRI olan duloksetin formalin modelinin geç fazında ağrıyı gidermede etkili bulunmuştur ve etki gücü aynı gruptan olan venlafaksin ve milnasiprandan daha fazladır. Duloksetin aynı çalışmada L5/L6 spinal sinir ligasyonu modelinde de milnasipran ve venlafaksin'den daha etkili bulunmuştur. Bu sonuç nöropatik ağrıda duloksetin'in bu iki ilaçtan daha etkili olduğunu gösterir. Formalin modelinin geç fazında selektif noradrenalin geri-alım inhibitörü olan tiyonizoksetin veya SSRI olan paroksetin tek başlarına etkili olamamışlardır. Bununla birlikte paroksetin ve tiyonizoksetin'in inaktif dozları kombine edildiğinde formalin modelinin geç fazında anlamlı olmuşlardır. Bu iki ilacın etkilerinin aditif olduğunu gösterir (13).

Jones ve ark. sıçanlarda karragenin modeli kullanarak yaptıkları çalışmalarında SNRI olan duloksetin ve venlafaksin termal hiperaljezi ve mekanik allodiniyi tersine çevirmede etkili bulunmuşlardır. NRI (noradrenalin reuptake inhibitörü) olan tiyonizoksetin ve desipramin de etkilidir. Fakat SSRI olan fluoksetin, paroksetin ve sertralin etkisiz veya çok az etkilidir. Bu çalışma serotonin ve noradrenalin'in geri alımlarının inhibisyonunun sinerjistik

olarak antiallodinik etki gösterdiği bulunmuştur. SNRI'lar SSRI ve NRI'lardan daha etkilidir. SSRI NRI kombinasyonu tek başlarına olduğundan daha etkilidir (74).

Kawabata ve ark. farelerde formalin modelinin geç fazında düşük dozlardaki L-Arginin'in nosisepsiyonu artırdığı fakat yüksek dozlarda antinosiseptif etki gösterdiğini göstermişlerdir. Bunun sonucunda periferel NO nosisepsiyonun modülasyonunda ikili rol oynayabilir diye belirtmişler (33).

Yapılan başka bir çalışmada NO sentez inhibitörü L-NAME sıçan formalin modelinde meloksikam'ın oluşturduğu antinosiseptif etkiyi tersine çevirmiştir. L-NAME'in inaktif izomeri D-NAME meloksikam'ın oluşturduğu antinosisepsiyonu tersine çevirmede etkisiz bulunmuştur. Bu çalışmada L-NAME antinosiseptif etki göstermemiştir. Bunun nedenini araştırmacılar uygulanan formalin çözeltisinin konsantrasyon (%1'lik formalin) farklılığından kaynaklanıyor olabilir şeklinde yorumlamışlardır (75).

Moore ve ark. ise farelerde formalin modelinde L-NAME'in antinosiseptif olduğunu göstermişlerdir (76).

Koç ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada amitriptilin, imipramin, fluvoksamin, tiyaneptin ve moklobemid anlamlı sayılabilecek derece antiinflamatuvar etki göstermişlerdir. Paroksetin ve reboksetin antiinflamatuvar etki göstermezken, en yüksek düzeyde antiinflamatuvar etkiyi klomipramin göstermiştir (9).

Fluoksetin'in inflamasyon üzerine etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada; fluoksetin doza bağlı olarak karrageninle indüklenen pençe ödemi hem akut hem de kronik dönemde baskılamıştır. Anti ödem etkisi fluoksetin ve imipramin beraber uygulandığında tek başlarına uygulandığından daha belirgindir. Nalokson fluoksetin'in anti ödem etkisini kısmen azaltmıştır. Fluoksetin inflamasyonu azaltmada karrageninden önce, karrageninle beraber veya sonra uygulanması sırasında eşit derecede etkilidir (77).

Çalışmamızın bir diğer kısmında ise milnasipran ve sertralin'in kronik uygulama sonucu oluşan analjezik ve antiinflamatuvar etkilerini değerlendirdik.

Kronik uygulanan milnasipran (30mg/kg) ve sertralin (50mg/kg) 14.günün sonunda tail-flick testinde 2. ve 4. saatlerde aynı akut uygulamada olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir analjezik etki oluşturdu.

Kronik uygulanan Milnasipran (50mg/kg) 14.günün sonunda formalin testinde pençe kalınlığında, ayak kaldırma sayısında ve ayak yalama sayısında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturdu.

Kronik uygulanan Sertralin (50mg/kg) 14.günün sonunda formalin testinde pençe kalınlığında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmazken; ayak kaldırma sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde artırdı. Ancak ayak yalama değiştirmedir.

Çalışmamızda milnasipran ve sertralin'in kronik uygulama sonucu gözlenen analjezik etkileri akut uygulama kadar belirgin değildi. Bunun nedeni olarak uzun süreli ilaç uygulanmasına bağlı tolerans gelişmesi olabilir.

Literatürde Pakulska ve ark. 14 gün boyunca sertralin uygulamışlar ve antinosiseptif etkinliği akut uygulamadan daha az bulmuşlardır. Bu durumu uzun süreli sertralin uygulanmasına tolerans gelişmesine bağlamışlardır (73). Bu durum bizim bulgumuzu destekler niteliktedir.

Sonuç olarak; sertralin ve milnasipran doza bağımlı olarak analjezik etki göstermiştir. Ayrıca sertralin uygulanan dozlarda antiinflamatuvar etki göstermezken, milnasipran doza bağımlı olarak antiinflamatuvar etki göstermiştir. Bu analjezik ve antiinflamatuvar etkiler L-NAME, naloksan ve prazosin tarafından geriye döndürülmüştür. Bu da bize sertralin ve milnasipran'ın analjezik etkisinde ayrıca milnasipran'ın antinflamatuvar etkisinde nitrerjik, opioidderjik ve adrenerjik sisteminin katkısının olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Milnasipran ve Sertralin'in ağrı ve inflamasyon üzerine olan etkisini tail-flick ve formalin modeli ile test ettiğimiz bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Milnasipran tail-flick (termal nosisepsiyon) testinde 10mg/kg dozunda analjezik etki göstermezken 30mg/kg ve 50mg/kg dozlarında ilaç verilmesinden 2 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı bir analjezik etki göstermiştir ($p<0,05$)
2. Sertralin tail-flick (termal nosisepsiyon) testinde 10mg/kg ve 20mg/kg dozlarında istatistiksel olarak anlamlı bir analjezik etki göstermezken 50mg/kg dozunda ilaç verilmesinden 2 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı bir analjezik etki göstermiştir ($p<0,05$).
3. L-NAME (10 mg/kg), Nalokson (5 mg/kg), Prazosin (1 mg/kg), Ondansetron (0,1 mg/kg); Milnasipran (30 mg/kg)'ın tail-flick testinde 2. Saatte oluşturduğu analjezik etkiyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ortadan kaldırmıştır ($p<0,05$).
4. L-NAME (10 mg/kg), Nalokson (5 mg/kg), Prazosin (1 mg/kg), Ondansetron (0,1 mg/kg); Sertralin (50 mg/kg)'ın tail-flick testinde 2. Saatte oluşturduğu analjezik etkiyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ortadan kaldırmıştır ($p<0,05$).
5. Milnasipran 30mg/kg ve 50mg/kg dozlarında formalin testinde pençe kalınlığında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturmuştur ($p<0,05$).
6. Milnasipran 50mg/kg dozunda formalin testinin geç fazında ayak kaldırma sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azaltmıştır ($p<0,05$)

7. Milnasipran 30mg/kg ve 50mg/kg dozlarında formalin testinin geç fazında ayak yalama sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azaltmıştır ($p<0,05$)
8. Sertralin çalışılan tüm dozlarda (10mg/kg, 20mg/kg, 50mg/kg), formalin testinde pençe kalınlığında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturmamıştır ($p<0.05$).
9. Sertralin çalışılan tüm dozlarda (10mg/kg, 20mg/kg, 50mg/kg), formalin testinin geç fazında ayak kaldırma sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde artırmıştır ($p<0,05$)
10. Sertralin çalışılan tüm dozlarda (10mg/kg, 20mg/kg, 50mg/kg), formalin testinin geç fazında ayak yalama sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde değiştirmemiştir ($p<0,05$)
11. Milnasipran (50mg/kg)'ın formalin testinde pençe kalınlığı üzerine olan antiinflamatuvar etkisi L-NAME (10 mg/kg), Nalokson (5 mg/kg), Prazosin (1 mg/kg), Ondansetron (0,1 mg/kg) tarafından geriye döndürülmüştür ($p<0,05$).
12. Milnasipran (50mg/kg)'ın formalin testinin geç fazındaki ayak kaldırma sayısı üzerine olan etkisini L-NAME (10 mg/kg), Nalokson (5 mg/kg), Prazosin (1 mg/kg), Ondansetron (0,1 mg/kg) istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde geriye döndürmüştür ($p<0,05$).
13. Milnasipran (50mg/kg)'ın formalin testinin geç fazındaki ayak yalama sayısı üzerine olan etkisini L-NAME (10 mg/kg), Nalokson (5 mg/kg), Prazosin (1 mg/kg), Ondansetron (0,1 mg/kg) istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde geriye döndürmüştür ($p<0,05$).
14. Kronik uygulanan milnasipran (30mg/kg) da akut uygulama gibi analjezik etki göstermiştir. Bu etki ilaç verildikten 2 saat ve 4 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı derecede gözlenmiştir ($p<0,05$).

15. Kronik uygulanan sertralin (50mg/kg) de akut uygulama gibi analjezik etki göstermiştir. Bu etki ilaç verildikten 2 saat ve 4 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı derecede gözlenmiştir ($p<0,05$).

16. Kronik uygulanan Milnasipran (50mg/kg) formalin testinde pençe kalınlığında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturmuştur ($p<0,05$).

17. Kronik uygulanan Milnasipran (50mg/kg) formalin testinin geç fazında ayak kaldırma sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azaltmıştır ($p<0,05$)

18. Kronik uygulanan Milnasipran (50mg/kg) formalin testinin geç fazında ayak yalama sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azaltmıştır ($p<0,05$)

19. Kronik uygulanan Sertralin (50mg/kg) formalin testinde pençe kalınlığında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmamıştır ($p<0,05$).

20. Kronik uygulanan Sertralin (50mg/kg) formalin testinin geç fazında ayak kaldırma sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde artırmıştır ($p<0,05$)

21. Kronik uygulanan Sertralin (50mg/kg) formalin testinin geç fazında ayak yalama sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde değiştirmemiştir ($p<0,05$)

Öneriler;

1. Sertralin'in inflamasyon üzerine etkisi farklı modeller ya da farklı deney hayvanları kullanılarak daha detaylı araştırılabilir.

2. Mekanizma çalışmaları daha farklı sistemler de için içine katılarak daha detaylı araştırılabilir.

3. Mekanizma çalışmalarında ağrı ve inflamasyonla ilişkisi bulunan sistemlerin birbiri ile olan ilişkiler araştırılabilir.

7. ÖZET

Trisiklik antidepresan (TCA) ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) psikiyatrik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Antidepresan olarak klinikte kullanılan bu ilaçların aynı zamanda analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin de olduğu hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. Her iki gruptaki ilaçlar klinikte analjezik olarak öncelikle nöropatik ağrı tedavisinde tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalarda hem noradrenalin hem de serotonin geri alımını inhibe eden ilaçların ağrıyı gidermede etkili olduğu halde antiinflamatuvar etkileri konusunda aralarında farklılıklar gözlenmiştir.

Bu çalışmada hem serotonin hem de noradrenalin geri alımını inhibe eden (SNRI) milnasipran ve selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) olan sertralin'in ağrı ve inflamasyon üzerine etkileri ve bu etkilerin mekanizmaları farklı iki model kullanılarak araştırıldı. Çalışmada ağrıyı değerlendirme yöntemi olarak tail-flick; inflamasyonu değerlendirme yöntemi olarak formalin testi kullanıldı. Çalışmanın sonucunda milnasipran'ın istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) analjezik etkisi 30mg/kg ve 50mg/kg dozlarında gözlemlendi. Milnasipran'ın istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) antiinflamatuvar etkisi ise formalin testinde değerlendirdiğimiz tüm parametreleri düşürerek belirgin antiinflamatuvar etkili bulunan 50mg/kg dozunda gözlemlendi. Sertralin'in istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) analjezik etkisi 50mg/kg dozunda gözlemlendi. Sertralin çalışılan dozlarda antiinflamatuvar bulunmadı.

Mekanizma çalışmaları opioidergik, serotonergik, noradrenergik ve nitroergik sistemler üzerinden araştırıldı. Gözlenen analjezik ve antiinflamatuvar etkilerde tüm sistemlerin rolü olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: milnasipran, sertralin, analjezi, inflamasyon

8. İNGİLİZCE ÖZET

Investigation of milnacipran and sertraline's effect on inflammation and pain with two different models.

Tricyclic antidepressant (TCA) and selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) are widely used drugs for the treatment of psychiatric disorders. Used clinically as an antidepressant and anti-inflammatory analgesic effects of these drugs are also shown in animal and human studies. Primarily as an analgesic drugs in the clinic in both groups are preferred in the treatment of neuropathic pain. The studies both noradrenaline and serotonin reuptake inhibitor antidepressants, although it is effective in relieving pain, anti-inflammatory effects have been observed in the differences between them.

In this study both serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI) milnacipran, and selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) sertraline's effect on inflammation and pain and the mechanisms of these effects was investigated by using two different models. In the study, tail-flick was used to assess pain and formalin test was used to assess inflammation. As a result of the study milnacipran's statistically significant ($p<0,05$) analgesic effect was observed at doses of 30mg/kg and 50mg/kg. Statistically significant ($p <0.05$) anti-inflammatory effect of milnacipran was observed at a dose of 50mg/kg which was significantly reduced all the parameters evaluated in the formalin test. Sertraline's statistically significant ($p<0,05$) analgesic effect was observed at a dose of 50mg/kg. Sertraline's anti-inflammatory effect wasn't observed at doses studied. Sertraline wasn't found antiinflammatory at doses studied.

Mechanism studies were investigated over the opioidergic, serotonergic, noradrenergic and nitrenergic systems. The observed analgesic and anti-inflammatory effects all the systems were found to play a role.

Keywords: milnacipran, sertraline, analgesia, inflammation

9. KAYNAKLAR

1. Kayaalp, O. : Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Onbirinci Baskı. Hacettepe-Taş Yayıncılık, Ankara, 2005, s.770-795, 796-815,919-944,1256-1264,1279-1298.
2. Kenis, G. and Maes, M.: Effects of antidepressants on the production of cytokines. International Journal of Neuropsychopharmacology, 5: 401–412, 2002.
3. Önal, A. : Algoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004, s. 1-20, 67-72.
4. Erdine, S. : Ağrı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2000, s. 20-29, 111-125, 494-509, 510-519.
5. Wall, PD ve Melzack, R. : Ağrı tedavisi el kitabı (Çev. S. Erdine). Güneş Kitabevi, İstanbul, 2006, s. 353-375,413-425.
6. Onghena, P. and Van Houdenhove, B.: Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. Pain, 49: 205–219, 1992.
7. Mico, J. A., Ardid, D., Berrocoso, E., Eschaliere, A.: Antidepressants and pain. Trends in Pharmacological Sciences, 27: 348-354, 2006
8. Sawynok, J., Esser, M.J., Reid, A.R.: Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. J Psychiatry Neuroscience, 26(2): 1-9, 2001.
9. Koç, F., Süleyman, H., Polat, B.: The Anti-inflammatory Activity of Antidepressant Drugs in Rats. The Eurasian Journal of Medicine, 39: 169-172, 2007.
10. Abdel-Salam, O.M.E., Nofal, SM., El-Shenawy, SM.: Evaluation of the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of different antidepressants in the rat. Pharmacol Res, 48: 157-165, 2003.
11. Michelson, D., Misiewicz-Poltorak, B., Raybourne, RB., Gold, PW., Sternberg, EM.: Imipramine reduces the local inflammatory response to carrageenin. Agents Actions, 42: 25-28, 1994.
12. Tangri, KK., Saxena, PR., Seth, PK., Bhargava, KP.: Anti-inflammatory activity of imipramine and congeners. Biochemical Pharmacology, 15: 825-831, 1996.

13. Iyengar, S., Webster, A.A., Hemrick-Luecke, S.K., Yu Xu, J., Simmons, R.M.A.: Efficacy of Duloxetine, a Potent and Balanced Serotonin- Norepinephrine Reuptake Inhibitor in Persistent Pain Models in Rats. The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 311:576–584, 2004
14. Kayhan, Z.: Klinik Anestezi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı Yayınları, Ankara, 2004, s. 922-936.
15. Aydın, O.N.: Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış., ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 3(2):37 – 48, 2002.
16. Merskey, H., Bogduk, N.: Classification of chronic pain. IASP Press, Seattle, 1994, pp.209-214
17. Ertaş, M., Bebek, N.: Neuropathic pain. Ağrı, 19(3): 5-10, 2007.
18. Melek, I.M., Serarslan, Y., Duman, T., Nöropatik ağrı mekanizmaları. Osmangazi Tıp Derg., 27(2), 97-105, 2005.
19. <http://www.gata.edu.tr/cerrahibilimler/anestezi/Metin/Ağrı%20tanımı%20ve%20tedavisinde%20genel%20prensipler.doc>
20. <http://www.med.gazi.edu.tr/uploadimg/akademik/.../anestezi/.../agri-avnibabacan.pdf>
21. Gatchel, R.J., Peng, J.B., Peters, M.L., Fuchs, P.N., Turk, D.C.: The biopsychosocial approach to chronic pain: Scientific advances and future directions. Psychological Bulletin, 133(4): 581-624, 2007.
22. Atalan, G.: Lorsikam'ın farelerde preemtif analjezik etkinliği. Doktora Tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Anestezyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul 2007.
23. Erdoğan, H.: Farmasötik Kimya. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2000, s. 191-211, 380-423.
24. Richardson, B.P., Serotonin and Nociception. Annals of the New York Academy of Sciences, 600: Pages 511-519, 2006.
25. Goodman, A. ve Gilman, A.: Tedavinin Farmakolojik Temeli (Çev.Ö. Süzer). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2009, s. 297-315, 137-181, 671-715.
26. İlkaya, F.: Antidepresan İlaçların Analjezik Etkilerinin Mekanizmasının Araştırılması. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun, 2009.
27. Pertovaara, A.: Noradrenergic pain modulation. Prog Neurobiol, 80: 55-56, 2006.
28. Gray, A.M. et al.: Do α_2 - adrenoceptors play an integral role in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds?. Eur. J. Pharmacol, 378: 161-168, 1999.

29. Bökesoy, T.A., Çakıcı, İ., Melli, M.: Farmakoloji ders kitabı. Türk Farmakoloji Derneği Gazi Kitabevi Tic. Ltd. Sti.,Ankara, 2000, s. 221-227, 306-314,473-495.
30. Özbek, H., Karatas, Y., Aksu, F., Özcengiz, D., İnan, S.Y., Isık, G.: L-arjinin ve N-nitro- L-arjinin farelerde tail-flick cevabı ve morfin analjezisi üzerine etkisi. Ağrı, 12(3):19-25, 2000.
31. Tao, Y.X., Johns ,R.A.: Activation of cGMP-dependent protein kinase Ialpha is required for N-methyl-D- aspartate- or nitric oxide-produced spinal thermal hyperalgesia. Eur J Pharmacol, 392:141-145, 2000.
32. Yamaguchi, H., Naito, H.: Antinociceptive synergistic interaction between morphine and n omega-nitro-l-arginine methyl ester on thermal nociceptive tests in rats. Can J Anesth, 43: 975-81, 1996.
33. Kawabata, A., Manabe, S., Manabe, Y., Takagi, H.: Effect of topical administration of L-arginine on formalin-induced nociception in the Mouse: a dual role of peripherally formed NO in pain modulation. Br J Pharmacol, 112(2):547-550, 1994.
34. Akpınar, E.: Ratlarda oluşturulan deneysel inflamasyon modellerinde L-tipi kalsiyum kanal blokörlerinin etkileri.Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, 2003.
35. Halıcı, Z. : Amlodipin, Lasidipin ve Nikardipin'in intakt ve adrenaletomili sıçanlarda karrageninle oluşturulan inflamasyona etkileri. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, 2005.
36. Kuralay, F. ve Çavdar, Z. : İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış. Genel Tıp Derg, 16(3):143-152, 2006.
37. Kumar, V., Cotran, R., Robbins, S.: Temel Patoloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2000,s. 25-46.
38. Kuzey, M.: Temel Patoloji. Güneş Kitabevi, İstanbul, 2007,s. 45-60.
39. Tarhan, G.H.:Antidepresan olarak kullanılan prozac ve paxil ilaçlarının insan lenfosit kültüründeki genotoksik etkileri.Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2006.
40. Süzer, Ö.: Farmakolojinin Temelleri.Nobel Tıp Kitabevi,İstanbul, 2002,163-174.
41. Otsuka, N., Kiuchi, Y., Yokogawa, F., et al.: Antinociceptive efficacy of antidepressants: assessment of five monoamine receptors in rats, J Anesth ,15:154-8, 2001.
42. Biegon, A. and Samuel, D.: Interaction of tricyclic antidepressants with opiate receptors, Biochem Pharmacol ,29:460-462, 1979

43. Schreiber, S., Backer, M.M., Pick, G.G.: The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms, *Neuroscience Letters* 273:85-8, 1999.
44. Dalgıç, H. ve Papak, Ö.: Trisiklik antidepresanların analjezik/antinosiseptif etki mekanizmaları *Erciyes Tıp Dergisi*,25(2)98-103, 2003
45. Gray, A.M., Spencer, P.S.J., Sewell, R.D.E.: The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds. *Brit J Pharmacol*, 124:669-74, 1998.
46. Raison, C.L, Capuron, L., Miller, A.H.: Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, 27:24-31, 2006
47. Sutçigil, L., Oktenli, C., Musabak, U., Bozkurt, A., Cansever, A., Uzun, O., Sanisoglu, S.Y., Yesilova, Z., Ozmenler, N., Ozsahin, A. and Sengul, A.: Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Balance in Major Depression: Effect of Sertraline Therapy. *Clinical and Developmental Immunology*, 2007:7639-7646, 2007.
48. <http://www.milnacipran.com/>
49. Preskorn, S.H.: Milnacipran: A Dual Norepinephrine and Serotonin Reuptake Pump Inhibitor. *Journal of Psychiatric Practice* 10: 119-126, 2004.
50. Briley, M., Prost, J.F., Moret, C.: Preclinical pharmacology of milnacipran. *Int Clin Psychopharmacol*, 11:9–14, 1996.
51. Barone, P., Moret, C., Briley, M., et al.: Autoradiographic characterization of binding sites for [3H] milnacipran, a new antidepressant drug, and their relationship to the serotonin transporter in rat brain. *Brain Research*, 668: 129-143, 1994.
52. Puozzo, C., Pozet, N., Deprez, D., et al.: Pharmacokinetics of milnacipran in renal impairment. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 23:280–286, 1998.
53. Puozzo, C., Albin, H., Vincon, G., et al.: Pharmacokinetics of milnacipran in liver impairment. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* ,23:273–279, 1998.
54. <http://www.ilacabak.com/prosp.php?Id=5059>
55. <http://en.wikipedia.org/wiki/Milnacipran>
56. <http://www.biopsychiatry.com/sertraline/index.html>
57. Dökmeci, İ.: *Farmakoloji ilaçlar ve etkileri*. Alfa yayınları,İstanbul, 2007, s.658-670, 2007.
58. <http://en.wikipedia.org/wiki/Sertraline>

59. Hiemke, C., and Härtter, S.: Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors, *Pharmacology & Therapeutics*, 85: 11–28, 2000.
60. <http://www.antidepressantsfacts.com/sertraline4.htm>
61. <http://www.ilacabak.com/prosp.php?Id=2549>
62. Arıcıoğlu, F.: Ağrı Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri, *Klinik Gelişim*, 1-68, 2007
63. Sufka, K., Watson, S., Nothdurft, R., Mogil, J.: Scoring the Mouse formalin test: validation study, *European Journal of Pain*, 2:351-358, 1998.
64. Milano, J. et al.: Antinociceptive effect of novel trihalomethyl-substituted pyrazoline methyl esters in formalin and hot-plate tests in mice. *European Journal of Pharmacology*, 581 : 86-96, 2008.
65. Onal, A., Parlar, A., Ülker, S.: Milnacipran attenuates hyperalgesia and potentiates antihyperalgesic effect of tramadol in rats with mononeuropathic pain. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 88 : 171-178, 2007.
66. Yokogawa, F., Kiuchi, Y., Ishikawa, Y., Otsuka, N., Masuda, Y., Oguchi, K.: An investigation of monoamine receptors involved in antinociceptive effects of antidepressants. *Anesth. Analg.*, 95:163–168, 2002.
67. Kesim, M., Duman, E.N., Kadioglu, M., Yaris, E., Kalyoncu, N.I., Erciyes, N.: The Different Roles of 5-HT₂ and 5-HT₃ Receptors on Antinociceptive Effect of Paroxetine in Chemical Stimuli in Mice. *J Pharmacol Sci* 97: 61 – 66, 2005.
68. Duman, E.N., Kesim, M., Kadioglu, M., Yaris, E., Kalyoncu, N.I., Erciyes, N.: Possible involvement of opioidergic and serotonergic mechanisms in antinociceptive effect of paroxetine in acute pain. *J Pharmacol Sci.*, 94:161–165, 2004.
69. Schreiber, S., Chaim, G.P.: From selective to highly selective SSRIs: A comparison of the antinociceptive properties of fluoxetine, fluvoxamine, citalopram and escitalopram. *European Neuropsychopharmacology*, 16: 464-468, 2006.
70. Schreiber, S., Frishtick, R., Volis, I., Rubovitch, V., Pick, G.C., Weizman, R.: The antinociceptive properties of reboxetine in acute pain. *European Neuropsychopharmacology*, 19: 735-739, 2009.
71. Aoki, M., Tsuji, M., Takeda, H., Harada, Y., Nohara, J., Matsumiya, T., Chiba, H.: Antidepressants enhance the antinociceptive effects of carbamazepine in the acetic acid-induced writhing test in mice. *European Journal of Pharmacology* 550: 78-83, 2006.
72. Pakulska, W.: Influence of sertraline on the antinociceptive effect of morphine, metamizol and indomethacin in mice. *Acta Polonica Pharmaceutica-Drug Research*, 61:157-163, 2004.

73. Özbek, H., Karatas, Y., Aksu, F., Özcengiz, D., İnan, S.Y., Isık, G.: L-arjinin ve N-nitro- L-arjinin farelerde tail-flick cevabı ve morfin analjezisi üzerine etkisi. *Agrı*, 12(3):19-25, 2000.
74. Jones, K. C., Eastwood, B.J., Need, A. B., Shannon, H.E., Analgesic effects of serotonergic, noradrenergic or dual reuptake inhibitors in the carrageenan test in rats: Evidence for synergism between serotonergic and noradrenergic reuptake inhibition. *Neuropharmacology*, 51: 1172-1180, 2006.
75. A Guirre-Banuelos, P., Granos-Soto, V., Evidence for the participation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway in the antinociceptive action of meloxicam in the formalin test. *European Journal of Pharmacology*, 395: 9-13, 2000.
76. Moore, P., Oluyomi, A., Babbedge, R., Wallace, P., Hart, S.: L-NG-nitro arginine methyl ester exhibits antinociceptive activity in the Mouse. *Br. J. Pharmacol*, 102: 198-202, 1991.
77. Salam, O., Baiuomy, A., Arbid, M.: Studies on the anti-inflammatory effect of fluoxetine in the rat. *Pharmacological Research*, 49:119-131, 2004.

10. ÖZGEÇMİŞ

Melis Nazlı Yanık, 01.11.1986 yılında T.C. vatandaşı olarak Trabzon'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Trabzon'da tamamladı. İlkokulu Özel Neşem İlkokulunda, ortaokulu Yunus Emre Anadolu Lisesinde, liseyi ise Tevfik Serdar Anadolu Lisesinde (isim değişikliği) okudu. Tevfik Serdar Anadolu Lisesi'ni 2004 yılında birincilikle bitirdi. Üniversiteyi Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde okudu. Fakülteyi her eğitim öğretim döneminde üstün başarı belgesi alarak 2008 yılında ikincilikle bitirdi. 2008 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde araştırma görevlisi olarak göreve başladı. Aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Ana Bilim Dalında da yüksek lisans öğrenimine başladı, halen öğrenimine devam etmektedir. 2011 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ndeki görevinden istifa edip, Melis Eczanesi isimindeki eczaneyi açmış ve serbest eczacılık yapmaktadır.