

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MELATONİN VE AGOMELATİNİN ANTİNOZİSEPTİK  
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Ali Okan YÜCEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2018-ANTALYA

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MELATONİN VE AGOMELATİNİN ANTİNOSESİPTİK**  
**ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Ali Okan YÜCEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

**Dr. Öğr. Üyesi Devrim DEMİR DORA**

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2010.02.0122.008 Proje No ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2018-ANTALYA

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;**

Bu çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Tıbbi Farmakoloji Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 27 / 06 / 2018

İmza


Tez Danışmanı : Dr. Öğretim Üyesi Devrim DEMİR DORA  
Akdeniz Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. Çoşkun USTA  
Akdeniz Üniversitesi



Üye : Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Kürşat DERİCİ  
Kırıkkale Üniversitesi



Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Narin DERİN**

**Enstitü Müdürü**

## ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.



Öğrenci

Ali Okan YÜCEL



Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Devrim DEMİR DORA

## TEŐEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőmesinde bana bilgi ve tecrübeleriyle yardımcı olan, her zaman fikirleriyle beni aydınlatan çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Ferit İSBİR'e,

Çalıőmamı devralıp tamamlamamda çok büyük katkıları ve emeği olan çok değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Devrim DEMİR DORA'ya

Çalıőmalarımıza verdiği destek için Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Sadi ÖZDEM'e,

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda görev alan tüm değerli hocalarıma ve kıymetli arkadaşlarıma,

Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü alıőanlarına,

Hayatım boyunca desteklerini her zaman hissettiğim her zaman yanımda olan başarılarımda en büyük paya sahip olan aileme ve çok kıymetli eőime,

Teőekkür ederim.

## ÖZET

**Amaç:** Bu tez çalışmasında, yeni antidepresanlar olan MT1 ve MT2 reseptör agonisti Melatonin ile hem MT1 ve MT2 reseptör agonisti aynı zamanda 5-HT<sub>2c</sub> reseptör antagonisti olan Agomelatinin antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu amaçla, ortalama 260-320 gr ağırlığında 64 erkek wistar rat kullanılmıştır. Kontrol grubu dahil her bir grupta (n=8) hayvan olacak şekilde hayvanlar 8 gruba ayrılmıştır. Antinosiseptif etkinin değerlendirilmesi için hot plate metodu (50°C) kullanılmıştır. Bütün ilaçlar ve taşıyıcı i.p. uygulanmıştır. Gruplara ait tepki süreleri ölçümleri ilaç uygulamasından 30 dakika sonra yapılmıştır.

Grup 1: Kontrol Grubu, Grup 2: Agomelatin 25 mg/kg (Ago25), Grup 3: Agomelatin 35 mg/kg (Ago35), Grup 4: Agomelatin 50 mg/kg (Ago50), Grup 5: Agomelatin 35 mg/kg + Luzindole 10 mg/kg (Ago35+Luz10), Grup 6: Melatonin 60 mg/kg (Mel60), Grup 7: Melatonin 90 mg/kg (Mel90), Grup 8: Melatonin 60 mg/kg+Sertralin 10 mg/kg (Mel60+Sert10).

**Bulgular:** Agomelatin her 3 dozda (25,35,50 mg/kg) kontrol grubuna göre hayvan tepki sürelerini anlamlı olarak yükseltti. Melatonin kontrol grubuna göre ancak 90 mg/kg dozda hayvanların tepki sürelerini anlamlı olarak yükseltti. Melatoninin 60 mg/kg dozda kontrol grubuna göre hayvan tepki sürelerinde sağladığı artış anlamlı değildir. Melatoninin 60 mg/kg dozuna Sertralin (SSRI) 10 mg/kg eklenmesi melatoninin antinosiseptif etkisini potansiyelize etti ve antinosiseptif etkiyi kontrol grubuna göre anlamlı seviyeye yükseltti. Agomelatinin antinosiseptif etkisi MT1 ve MT2 reseptör antagonisti Luzindol kullanılması ile anlamlı olarak bloke edildi.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları Agomelatin ve Melatoninin nosiseptif sistem üzerinde analjezik etkinliğinin olabileceğini ortaya koymaktadır. Agomelatin ve Melatoninin ağrı sendromlarının tedavisinde potansiyeli olduğunu göstermektedir. Melatonerjik sistem ve sirkadiyen ritmin ağrı tedavisinde yeni hedefler olabileceğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Melatonin, Agomelatin, antinosiseptif etki, ağrı.

## ABSTRACT

**Objective:** In the thesis, it is aimed that novel anti depressans which is MT1 and MT2 receptor agonist melatonin and which is MT1 and MT2 receptor agonist and at the same time 5-HT2c receptor antagonistic agomelatin will be compared in terms of their antinociceptive effects.

**Method:** In order to reach the aim, 64 male wistar rat which are 260-320 grams average weight, was used. Include control group, every group(n=8) has 8 rats. So as to evaluate antinociceptive effect, hot plate (50°C) method was used. All drugs and vehicles are applied by intraperitoneal way. The assessments of drug's effects were controlled after 30 minutes the drug was administered. Group 1: The control group, Group 2: Agomelatin 25 mg/kg (Ago25), Group 3: Agomelatin 35 mg/kg (Ago35), Group 4: Agomelatin 50 mg/kg (Ago50), Group 5: Agomelatin 35 mg/kg + Luzindole 10 mg/kg (Ago35+Luz10), Group 6: Melatonin 60 mg/kg (Mel60), Group 7: Melatonin 90 mg/kg (Mel90), Group 8: Melatonin 60 mg/kg+Sertralin 10 mg/kg (Mel60+Sert10).

**Results:** Agomelatin, according to the control group, has reasonably reached animal's reaction period in every 3 dosages(25,35,50 mg/kg). Nevertheless, Melatonin according to the control group, has reasonably reached animal's reaction period in 90mg/kg dosage. Melatonin's 60 mg/kg dosage has some reaction on animal but this change was not reasonable at all. When Sertralin 10 mg/kg was added to Melatonin 60 mg/kg dosage potansIALIZED Melatonin's antinociceptive effect and the affermented effect has reached reasonable level according to the control group. Agomelatin's antinociceptive effect MT1 and MT2 receptor antagonist was reasonably controlled by using Luzindol.

**Conclusion:** The outcomes of the research have figured out that Agomelatin and Melatonin might have analgesic effects on rats nociceptive system. Agomelatin and Melatonin have a potential to cure some pain syndromes. Melatonergic system and circadian circle might have effect on the therapy of the pain syndromes.

**Key Words:** Melatonin, Agomelatin, antinociceptive effect, pain.

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	i
<b>ABSTRACT</b>	ii
<b>İÇİNDEKİLER</b>	iii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	vi
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	viii
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b>	ix
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Ağrının Tanımı	3
2.1.1. Ağrı ile İlgili Kavram ve Tanımlar	3
2.1.2. Ağrının Nedenleri	4
2.1.3. Ağrının Sınıflandırılması	4
2.2. Ağrı Algılanmasının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi	7
2.2.1. Nosisseptör ve Çevresi	9
2.2.2. Ağrı İleti Sistemi (Nosisepsiyon)	11
2.2.3. Sinir Lifi Tipleri	12
2.2.4. Arka Boynuzun Anatomi Ve Fizyolojisi	14
2.2.5. Ağrı Kontrol Mekanizması	18
2.2.6. Ağrı Teorileri	18
2.3. Hayvanlarda Deneysel Ağrı Modelleri	20
2.3.1. Akut Nosisseptif Ağrı Modelleri	20
2.3.2. Termal Uyarının Kullanıldığı Testler	22
2.3.3. Mekanik Uyarının Kullanıldığı Testler	24
2.3.4. Patolojik Ağrı Modelleri	25
2.4. Deneysel Ağrı Hayvan Modelleri	25
2.5. Deneysel İnflamasyon Modelleri	25
2.6. Santral Ağrı Mekanizması	26
2.6.1. Opiadlar	26



2.7. Melatonin	27
2.7.1. Sirkadiyen Sistem, Melatonin ve Depresyon	31
2.7.2. Melatoninin Etki Mekanizması ve Melatonin Reseptörleri	33
2.7.3. Migrende Melatonin	39
2.7.4. Küme Tipi Baş Ağrısında Melatonin	40
2.7.5. Gerilim Tipi Baş Ağrılarında Melatonin	40
2.7.6. Kronik Sırt Ağrısında Melatonin	41
2.7.7. İrritabl Bağırsak Sendromunda (İBS) Melatonin	41
2.7.8. Fibromiyalji'de Melatonin	42
2.7.9. Melatonin ve Romatoid Artrit	43
2.8. Agomelatin	44
2.8.1. Pre-Klinik Çalışmalar	47
2.8.2. Agomelatin Tolerasyonu	51
2.8.3. Agomelatin ve Uyku	51
2.9. Sertralin	52
2.10. Antidepresanların Analjezik Özellikleri	53
2.11. Luzindol	56
<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	<b>58</b>
3.1. Deney Hayvanları	58
3.2. İlaçlar	58
3.2.1. Agomelatin	58
3.2.2. Melatonin	58
3.2.3. Luzindole	58
3.2.4. Sertralin	58
3.3. Aletler	59
3.3.1. Hot plate testi	59
3.4. Deney Protokolü	59
<b>4. BULGULAR</b>	<b>61</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>72</b>

<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	84
<b>KAYNAKLAR</b>	86
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	96



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b>	Nöron yapısı	8
<b>Şekil 2.2.</b>	Deri reseptörleri ile ağrı iletimi	9
<b>Şekil 2.3.</b>	Zararlı (noxious) stimulusun nosiseptörü uyarma mekanizması	10
<b>Şekil 2.4.</b>	Ağrı oluşum süreçleri	12
<b>Şekil 2.5.</b>	Uyarıların izlediği yollar	12
<b>Şekil 2.6.</b>	Sinir liflerinin sınıflandırılması	13
<b>Şekil 2.7.</b>	Omurilik enine kesiti	15
<b>Şekil 2.8.</b>	Gri cevher ve laminaları	16
<b>Şekil 2.9.</b>	Beyaz cevher	17
<b>Şekil 2.10.</b>	KKT Teorisi 1	19
<b>Şekil 2.11.</b>	KKT Teorisi 2	20
<b>Şekil 2.12.</b>	Tail flick aygıtı fotoğrafı	22
<b>Şekil 2.13.</b>	Tail immersiyon testi	23
<b>Şekil 2.14.</b>	Hot plate testi	24
<b>Şekil 2.15.</b>	Pençe çekme testi aleti	24
<b>Şekil 2.16.</b>	Plazma Melatonin Düzeyinin Sirkadiyen Ritmi	28
<b>Şekil 2.17.</b>	Melatonin kimyasal yapısı	28
<b>Şekil 2.18.</b>	Gözlerle pineal bez arasındaki bağlantı ve pineal bezde melatonin biyosentezi	29

<b>Şekil 2.19.</b>	Melatonin Sentez Basamakları	29
<b>Şekil 2.20.</b>	Melatonin kaynaklı antinosisepsiyonun olası mekanizmaları	39
<b>Şekil 2.21.</b>	Agomelatinin kimyasal yapısı	46
<b>Şekil 2.22.</b>	Sertralin kimyasal yapısı	53
<b>Şekil 2.23.</b>	Luzindol kimyasal yapısı	56



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b>	Akut ağrı modellerinde melatonin ve blokajı	56
<b>Tablo 2.2.</b>	İnflamatuvar ağrı modellerine melatonin etkisi ve blokajı	57
<b>Tablo 4.1.</b>	Levene İstatistiği Sonuçları	61
<b>Tablo 4.2.</b>	Anova Anlamlılık Seviyesi	61
<b>Tablo 4.3.</b>	Tamhane's Post-Hoc testi sonuçları	62
<b>Tablo 4.4.</b>	Hayvanların hot plate üzerinde tepki süreleri	66
<b>Tablo 4.5.</b>	Grupların ortalama hot plate üzerindeki tepki süreleri	66
<b>Tablo 4.6.</b>	Kontrol, Ago 25, Ago 35 ve Ago 50 gruplarının karşılaştırılması	67
<b>Tablo 4.7.</b>	Kontrol, Mel 60, Mel 90, Mel 60+Sert 10 gruplarının karşılaştırılması	68
<b>Tablo 4.8.</b>	Ago 25, Mel 60, Mel 90 gruplarının karşılaştırılması	69
<b>Tablo 4.9.</b>	Kontrol, Ago 35, Ago 35+Luz 10 gruplarının karşılaştırılması	69
<b>Tablo 4.10.</b>	Kontrol, Ago 25, Ago 35, Ago 50, Ago 35+Luz 10 gruplarının karşılaştırılması	70
<b>Tablo 4.11.</b>	Kontrol, Ago 50, Mel 90 gruplarının karşılaştırılması	71

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>°C</b>	:Santigrat Derece
<b>5-HT1a</b>	: 5-Hidroksitriptamin1A Reseptörü
<b>5-HT2c</b>	: 5-Hidroksitriptamin2c Reseptörü
<b>5-LOX</b>	: 5-Lipoksijenaz
<b>ACTH</b>	: Adenokortikotropik Hormon
<b>BDNF</b>	: Beyin Kaynaklı Nörotropik Faktör
<b>CaM</b>	: Kalmodulin
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
<b>cGMP</b>	: Siklik Guanozin Mono Fosfat
<b>COX-2</b>	: Siklooksijenaz-2
<b>CREB</b>	: Siklik AMP Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DMSO</b>	: Dimetilsülfoksit
<b>DN</b>	: Diabetik Nöropati
<b>Fos</b>	: Proto-Onkogen, AP-1 Transkripsiyon Faktörü Alt Birimi
<b>GABA</b>	: Gamma Aminobütirik Asit
<b>GTP</b>	: Guanozin Trifosfat
<b>HAM-D</b>	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
<b>IASP</b>	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
<b>IP3</b>	: İnozitol Tri Fosfat
<b>İBS</b>	: İrritabl Bağırsak Sendromu
<b>İL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>İL-2</b>	: İnterlökin-2
<b>iNOS</b>	: Nitrik Oksit Sentaz
<b>İP</b>	: İntraperitoneal
<b>KKT</b>	: Kapı Kontrol Teorisi
<b>LTP</b>	: Long Term Potansiyalizasyon
<b>MAO</b>	: Mono Amin Oksidaz
<b>MMP</b>	: Matriks Metalloproteinaz

<b>mRNA</b>	: Mesajcı Ribonükleik Asit
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>MT1</b>	: Melatonin 1 Reseptörü
<b>MT2</b>	: Melatonin 2 Reseptörü
<b>NMDA</b>	: N-Metil-D-Aspartat
<b>nmol</b>	: Nanomolar
<b>NSAİİ</b>	: Non Steroid Anti İnflamatuvar
<b>PKC<math>\alpha</math></b>	: Protein Kinaz C alfa
<b>PLA2</b>	: Fosfolipaz A2
<b>PMS</b>	: Premenstrüel Sendrom
<b>PSS</b>	: Periferik Sinir Sistemi
<b>PTSD</b>	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
<b>REM</b>	: Rapid Eye Movement (Hızlı Göz Hareketi)
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>SCN</b>	: Suprakyiazmatik Nukleus
<b>SG</b>	: Substansia Gelatinosa
<b>SNRI</b>	: Serotonin Noradrenalin Reuptake İnhibitörü
<b>SSRI</b>	: Selektif Serotonin re-uptake İnhibitörü
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>TrkB</b>	: Tropomiyozin Reseptör Kinaz B
<b>TSA</b>	: Trisiklik Antidepresan
<b>VAS</b>	: Vizüel Analog Skoru

## 1. GİRİŞ

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), epifizden (pineal bez) sentezlenip salıverilimi sirkadian (gün içi) ritm gösteren prekürsörü triptofan olan bir nörohormondur. Uyku-uyanıklık siklusu, immün fonksiyonlar, antioksidan ve serbest radikal süpürücü etkiler, onkogenenin inhibisyonu, duygudurumun düzenlenmesi, vazoregülasyon ve ağrı duyumsanması gibi sirkadian (gün içi) ritm gösteren birçok fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde melatoninin rol aldığı bilinmektedir (Xu ve ark.1996). Ağrı duyumsanmasının sirkadian (gün içi) ritm gösterdiği, 24 saat aydınlık uygulaması ile ağrı duyumsanmasına ait amplitütün azaldığı, oral melatonin uygulaması ile amplitütün normale döndüğü ve melatoninin farmakolojik dozlarında antinosiseptif etkili olduğu daha önce yapılan birçok deneysel ağrı modellerinde gösterilmiştir. Melatoninin birçok ağrı sendromu ile ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Woolf 2004). Migren, küme tipi baş ağrısı, nöropatik ağrı, gerilim tipi baş ağrısı, kronik sırt ağrısı, fibromiyalji, romatoid artrit bu ağrı sendromlarına örnek olarak verilebilir. Melatoninin antinosiseptif etkisini, luzindol isimli Melatonin-1 (MT1) ve Melatonin-2 (MT2) reseptör antagonistinin tamamen ortadan kaldırması, MT2 blokörü K185'in kısmen ortadan kaldırması melatoninin antinosiseptif etkisini MT1 ve MT2 reseptörleri aracılığı ile oluşturduğunu göstermektedir. 2-bromomelatonin adlı melatonin analogunun antinosiseptif etki göstermesi ve bu etkinin luzindol ile ortadan kaldırılması yukarıdaki bulguları desteklemektedir.

Melatonin, 55 yaş üstündeki primer insomnia hastalarında kullanılan, Avustralya, İsrail, Hırvatistan ve Şili'de ruhsat almış bir ilaçtır. Elektif prostatektomi yapılacak olan hastalarda preoperatif 6 mg melatonin uygulanması ile plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, melatonin alan hastalarda VAS (Vizüel Analog Skoru) skorları daha düşük bulunmuştur (Carol 2014). Agomelatin (S20098, beta-metil-6-kloromelatonin), melatonerjik MT1 ve MT2 reseptörlerinde agonist, serotonerjik 5HT2c reseptörlerinde antagonist etkili, ülkemizde ve birçok ülkede ruhsat almış depresyon tedavisinde kullanımda olan bir ilaçtır. Agomelatinin depresyonda bozulmuş olan uyku-uyanıklık ritmini ve diğer sirkadian ritimleri düzeltmesi MT1 ve MT2 reseptörlerindeki potent agonist aktivitesi ile, antidepresan, anksiyolitik ve depresyonda azalmış olan yavaş-dalga uyku süresini uzatma etkisi ise serotonerjik 5HT2c reseptörlerindeki antagonist aktivitesi ile açıklanmaktadır (Millan ve ark



2003). 5HT2c reseptörlerinin dopaminerjik ve noradrenerjik yollarda inhibitör rolünden dolayı agomelatin noradrenalin ve dopamin disinhibötörü olarak da adlandırılmaktadır (Sun ve ark 2008). 5-HT reseptörlerinin aktivasyonunun hiperaljeziye neden olduğu bilinmektedir. Melatonin ve bazı antidepresanlar (mianserin, mirtazapin ve amitriptilin), 5-HT2c reseptörleri üzerinde antagonist etkilere sahiptir ve ayrıca analjezik etkiye sahiptir. Bununla birlikte, literatürde agomelatinin antinosiseptif etkisi hakkında çok kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı melatonin ve agomelatinin nosiseptif sistem üzerine olası etkisini belirlemek ve karşılaştırmaktır.

Hot-plate yöntemi de dahil olmak üzere deneysel akut ağrı modellerinde melatoninin antinosiseptif etkinliği ve melatonin reseptör antagonisti luzindol ile antinosiseptif etkinliğin ortadan kaldırıldığı gösterilmiştir. Bu tez çalışmasında amaç, agomelatinin melatonine benzer antinosiseptif etkisinin olup olmadığını bir akut ağrı modeli olan hot-plate yöntemi ile göstermek ve agomelatinin 5-HT2c antagonizmasının antinosiseptif etkinlikteki katkısını değerlendirebilmektir. 5-HT2c antagonizmasının antinosiseptif etkiye katkısını ve melatonin ile agomelatinin antinosiseptif etkisini karşılaştırmak adına sertralin adlı selektif serotonin re-uptake inhibitörü (SSRI) kullanılmıştır. Melatonin sadece MT1 ve MT2 reseptör agonistidir. Melatonin ile sertralin beraber kullanılarak antinosiseptif etkinlikte 5-HT2c antagonizmasının katkısı araştırılmıştır. Melatonin ve sertralin birlikte uygulanarak agomelatinine benzer etki profili oluşturulmuştur. Hem melatonin agonizması hem de 5-HT2c antagonizması bir arada kullanılmıştır. 5-HT2c antagonizmasının melatoninin antinosiseptif etkinliğine katkısı ve sadece melatoninin antinosiseptif etkinliği ile karşılaştırılması sağlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ağrının Tanımı

Ağrının insanın oluşumundan beri varolagelen, dolayısıyla onun zihnini meşgul eden bir algılama olduğu söylenebilir. Buna bağlı olarak da insanların çağlar boyunca bilgi ve teknik kapasitelerine bağlı olarak ağrıya çareler aradıklarını/ürettiklerini bilmekteyiz. Ağrılarını dindirmek için insanlar, doğadan topladıkları bitkilerden ilaçlar yapmaktan akupunktura, büyü ve dinsel inanışlara kadar birçok yöntem geliştirmişlerdir.

Ağrı için bugün de kullanılan en kapsamlı tanımı, 1979'da Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (International Association for the Study of Pain-IASP) Taksonomi Komitesi yapmıştır. Bu tanıma göre, bedenin herhangi bir bölgesinde başlayan, herhangi bir doku hasarı gibi organik bir sebebe bağlı olsun ya da olmasın, aynı zamanda kişinin geçmiş tecrübeleri ile de alakalı sensoryal, duyusal, nahoş bir his olarak tarif edilmiştir. Ağrı duyusu, ağrı reseptörleri olan serbest sinir uçlarının bu “nahoş duygu”yu algılamaları ve cevap vermeleriyle gerçekleşir. Ama ağrı her zaman doku hasarından kaynaklanmaz. Ağrının kültürden kültüre de değişim gösterebildiği gözlenmiştir. Bu durum ağrının kişisel deneyimler, kültürel değerler, anksiyete ve diğer sosyal süreçlere de bağlı olduğunu göstermektedir. Ağrı duyusu kişiyi panik ve kaçış davranışına yöneltebilir. Ayrıca kişinin ağrı hakkındaki inançları ağrıyı algılamasını ve ağrıya dayanma durumunu da etkilemektedir (Tan 2009).

#### 2.1.1. Ağrı ile İlgili Kavram ve Tanımlar

IASP ağrı ile ilgili aşağıdaki kavramların tanımını yapmıştır:

- *Analjezi*: Normalde ağrılı olan bir stimulusa karşı ağrı cevabının olmaması.
- *Allodynia*: Normalde ağrı oluşturmayacak bir stimulus sonucu ağrı oluşması.
- *Nosiseptif ağrı*: Dokulardaki travmanın sinirler tarafından SSS' (Santral Sinir Sistemi) ne iletilmesi sonucu oluşan ağrı (nocere: yaralanma, Latince).
- *Noxious stimulus*: Normal dokuya hasar veren stimulus.
- *Nociceptor*: Zararlı (noxious) ya da uzarsa zararlı olabilecek bir uyarıya duyarlı reseptör.

- *Ağrı eşiği*: Ağrıyı tanıyabilecek en düşük deneyim.
- *Ağrı tolerans düzeyi*: Tolere edilebilecek en yüksek ağrı düzeyi.
- *Hyperalgesia*: Normalde ağrılı bir uyarana verilen artmış (anormal) cevap.
- *Hypoalgesia*: Normalde ağrılı uyarana verilen düşük cevap.
- *Hyperaesthesia*: Uyarana karşı artmış duyarlılık.
- *Hypoaesthesia*: Uyarana karşı azalmış duyarlılık.
- *Dizestezi*: Kendiliğinden veya tetiklenmiş, hoş olmayan anormal duyu.
- *Paraesthesia*: Kendiliğinden veya tetiklenmiş anormal duyu (Tan 2009).

### 2.1.2. Ağrının Nedenleri

Ağrı duyumunu ortaya çıkaran nedenleri mekanik, termal ve kimyasal uyarılar olarak sınıflandırabiliriz. Daha çok vücudun herhangi bir bölgesine yönelik dışardan gelen mekanik (çarpma, vurma, ezilme vb. gibi) ve termal (ani ve yüksek sıcak-soğuk duruma maruz kalma) etkilerden doğan ağrılar hızlı ağrılar olmaktadır. Kronik ağrı ise her üç nedenden de ortaya çıkabilmektedir. Ama kimyasal nedenler bir doku harabiyetinden sonra ortaya çıktığı için daha ızdırap verici ağrılar yaratır.

### 2.1.3. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrının sınıflandırılması birçok farklı şekilde yapılmıştır.

IASP Taksonomi Alt Komitesi, ağrıyı beş farklı eksene göre sınıflandırmıştır:

- Ağrının vücudun hangi bölgesinde yer aldığı
- Ağrının vücudun hangi sistemlerini etkilediği
- Ağrının oluşum süreleri arasındaki farklar
- Ağrının şiddeti ve ne kadar sürdüğü
- Ağrının etiyolojisi.

Raj (Raj PP, 2000) ise ağrıyı dört temel sınıfa ayırmıştır:

*Nörofizyolojik mekanizmaya göre*: Bunlar da beş alt başlıkta toplanır:

- Nosisseptif
- Somatik
- Visseral
- Nöropatik (nonnosisseptif)
- Postherpetik.

*Süreyeye bağlı:*

- Akut
- Kronik.

*Etiyolojik:*

- Kansere ağrısı
- Postherpetik nevralkji
- Orak hücre anemisine bağlı ağrı
- Artrit ağrısı.

*Bölgesel ağrı:*

- Baş ağrısı
- Yüz ağrısı
- Bel ağrısı
- Pelvik ağrı.

Başka bir sınıflandırma da, ağrının vücudun yüzeyinden mi yoksa iç bölgelerden mi kaynaklandığına bağlı olarak yapılmaktadır. Buna göre;

- *Yüzeysel Ağrı:* Vücudun yüzeysel kısımlarından kaynaklanır.
- *Derin Ağrı:* Kaslardan, tendonlardan ve eklemlerden kaynaklanır.
- *Visseral Ağrı:* İç organlardan kaynaklanan ağrıdır. Kalp, yemek borusu, mide, böbrek, safra kesesi ağrısı vb.

Ağrı tanımlamalarında en sık kullanılan sınıflandırma ise başlama süresi, kaynaklandığı bölge ve mekanizması dikkate alınarak yapılan sınıflandırmadır.

### **Başlama Süresine Göre Ağrılar**

Ağrı başlama süresine göre akut, kronik ve santral ağrı olarak üçe ayrılır.

- *Akut Ağrı:* Ani ve şiddetli olarak başlayan ağrılardır. Genelde travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve inflamasyon sonucu oluşan ağrılardır. İğne batması, postoperatif ağrı gibi 3-6 ay süresini aşmayan ağrılar da akut ağrı sınıfına dahil edilir.

- *Kronik Ağrı*: Kronik ağrı, genellikle yavaş yavaş gelişen, altı aydan fazla süren ve gittikçe dayanılmaz hale gelebilen ağrı çeşididir. Kronik ağrı kişinin hayat kalitesini bozar, anormal davranışlara iter. Bu tür ağrılarda psikolojik etkenler de rol oynar.
- *Santral Ağrı*: Santral ağrı, diğer ağrıları duyumsayan sinir sisteminin herhangi bir bölümündeki hasardan kaynaklanan, şiddetli, batıcı ve yanıcı ağrıdır.

### **Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrılar**

Ağrı vücudun hangi bölgesinde kaynaklandığına göre dörde ayrılır.

- *Somatik Ağrı*: Bu tür ağrılar genellikle mekanik ve termal kaynaklı ağrılardır. Ağrının bölgesi deri ve yüzeysel dokular, kas ve kemiklerdir. Somatik sinirlerden kaynaklanır. Ani ve keskin başlayan ama kolaylıkla tanı konabilen ağrılardır. Ağrı sadece sınırlı bir bölgededir.
- *Visseral Ağrı*: Bu tür ağrılar iç organlardan ve otonom sistemlerden kaynaklıdır. Kimyasal uyarıcılar, uzuvlardaki ani spazmlar, aşırı gerilmeler, kan akımı azalması sebepler arasındadır. Visseral ağrı yaygın, lokalizasyonu güç, yansıyan tipte gerçekleşebilir. Tansiyon ve nabızda değişme, kas katılığı ve hiperestezi de visseral ağrıya eşlik eder.
- *Sempatik Ağrı*: Bu tür ağrılar sempatik sinir sisteminin uyarılması ile oluşan ve damarsal kaynaklı ağrılardır. Genellikle yanma şeklinde duyumsanır. Hasta ağrı bölgesindeki solukluk, üşüme ve trofik belirtilerle ilgili şikayetlerde bulunur (Araç 2010).

### **Mekanizmalarına Göre Ağrılar**

- *Nosiseptif Ağrı*: Nosiseptif ağrı, mekanik, termal veya kimyasal noksius uyarılar sonucu deri, kas, bağ dokusu ve iç organlardaki nosiseptörlerin aktivasyonu ile olan ağrıdır. Nosiseptif ağrı somatik ve visseral olmak üzere ikiye ayrılır. Somatik nosiseptif ağrı, künt veya keskin biçimde yaşanan ağrıdır. İyi lokalize edilir ve genelde dinlenme ile azalır. Kemik metastazı, artrit, postop ağrı örnek gösterilebilir (Araç, 2010).  
Visseral nosiseptif ağrı, içi boş organların gerilmesiyle ortaya çıkar ve oldukça zor lokalize olur. Sıkıştırma ve kramp tarzındadır. Pankreas kanseri, barsak tıkanıklığı, intraperitonel metastaz ağrıları örnek verilebilir.

- *Nöropatik Ağrı*: Nöropatik ağrı önceleri psikojenik olarak değerlendirilmiştir. Yeni çalışmalarda ise santral temelli bir ağrı olduğu gösterilmiştir. IASP santral ağrıyla, “merkezi sinir sisteminde işlev bozukluğu veya primer lezyonun başlattığı veya neden olduğu ağrı” olarak tanımlamıştır. Bu tür ağrılara örnek omurilik yaralanmaları, multipl sklerozis, inme (felç) ve epilepsi gibi yapısal değişikliklere bağlı ağrılar gösterilebilir. Ağrı kendiliğinden ortaya çıkabilir ve ağrı eşiği düştüğü için normal şartlar altında ağrıya yol açmayacak olan uyarı ağrı oluşturabilir. Nöropatik ağrı opioid ilaçlara ve nörolitik işlemlere daha az yanıt verir (Tan, 2009).
- *Deafferantasyon Ağrısı*: Sinir sistemindeki yaralanmalara bağlı somatosensoryal uyarı iletiminin santral sinir sistemine ulaşımının engellenmesi ile ortaya çıkan ağrılardır. Bu tür ağrılara örnek olarak talamik (posterior serebral arterden yetersiz kan akışıyla ilişkili ağrı) ve fantom (kesilen bir uzuvda uzuv varmış gibi ağrı hissedilmesi) ağrılar verilebilir.
- *Reaktif Ağrı*: Motor veya sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılması ile oluşur. Miyofasyal ağrılar örnek verilebilir.
- *Psikosomatik Ağrı (Psikojenik ağrı)*: Anksiyete ve depresyon gibi psikolojik durumlarda doku hasarı varmış gibi ağrı algılanmasıdır.

## 2.2. Ağrı Algılanmasının Nöroanatomi Ve Nörofizyolojisi

Bir bilginin sinir sistemi tarafında işlenmesi üç aşamada gerçekleşir: duyunun alınması, bütünleştirilmesi ve motor çıktının verilmesi. Bütünleştirmeyi yapan nöronlar, beyin ve uzun bir sinir kordonunu içeren merkezi sinir sistemi (MSS) halinde organize olmuştur. MSS’ne bilgi getiren ve götüren nöronlar, periferik sinir sistemini (PSS) oluştururlar. Duyu nöronları, dış uyarıları (ışık, ses, dokunma, ısı, koku ve tat) algılayan gözler ve diğer algılayıcılardan gelen ya da iç ortamlarla ilgili (kan basıncı, kan karbondioksit düzeyi ve kas gerilimi gibi) bilgileri iletirler. Tipik bir nöronun dendrit adı verilen (Yunanca dendron, ağaç) çok sayıda dallanmış uzantıları vardır. Hücre gövdesiyle birlikte, dendritler diğer nöronlardan uyarı alırlar. Nöron, aynı zamanda diğer hücrelere uyarı iletimini sağlayan bir tane aksone sahiptir. Aksonun dallanmış olan her bir ucu bilgiyi, sinaps adı verilen bağlantı yerinde diğer hücreye aktarır (Laste ve ark. 2012).



**Şekil 2.1.** Nöron yapısı  
(www.bilimvesaglik.com)

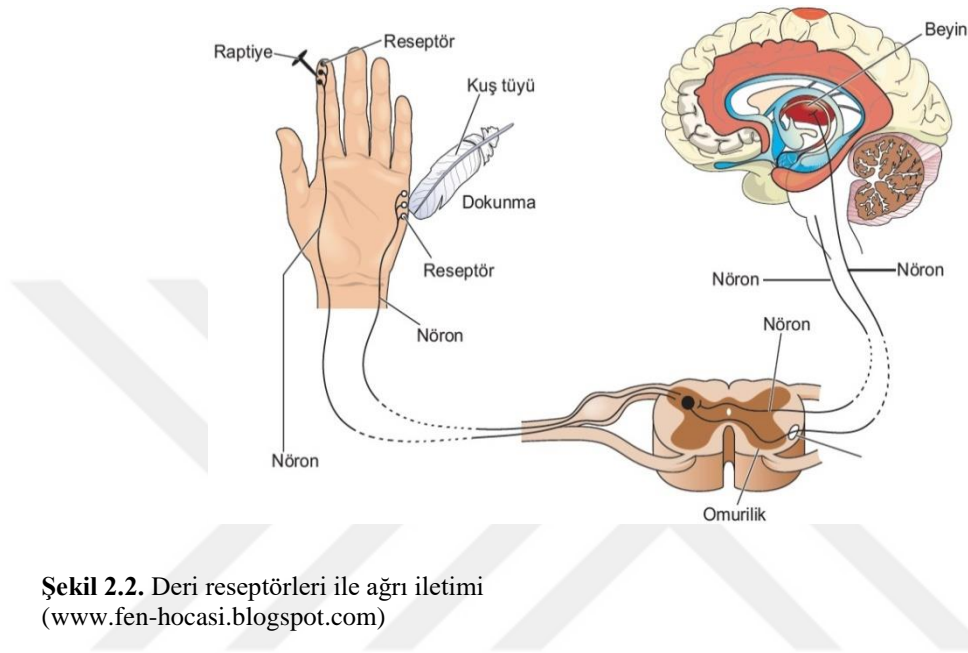
Duyusal bilgiler merkezi sinir sistemine, afferent denilen çevresel sinir sistemi nöronları aracılığıyla ulaşır. Merkezi sinir sisteminde bilgilerin işlenmesinden sonra, uyarılar kaslara, bezlere ve endokrin hücrelere efferent denilen çevresel sinir sistemi nöronlarıyla taşınırlar.

SSS'de özel bir ağrı merkezi yoktur. Ağrı duyumu belirli anatomik yapılar ve biyolojik sistemlerin varlığına ve bunlar arasındaki karşılıklı etkilerine dayanmaktadır. Deri ve derialtı dokuları uyarıldığı zaman bunun duyum şeklinde algılanması ve bu uyarıya karşı cevap verilmesi bir seri fizyolojik olaylar sonucu olur. Duyum şekli ne olursa olsun bu olaylar belirli anatomik yapıların ve sistemlerin varlığına ve bunların arasındaki karşılıklı cevaba dayanmaktadır. Bu yapıları şöyle sıralayabiliriz:

- Çevresel reseptörler ( nosiseptörler)
- Çevresel afferent (duyusal) sinirler

Reseptörler, birinci duyusal nöronların periferik uçlarıdır. Medulla spinalisin (omurilik) arka kordonundan çıkan birinci duyusal nöronların bir tek uzantısı vardır, daha sonra bu iki life ayrılır. Santrale ayrılan lif medulla spinalise arka kordondan girer. Perifere giden ikinci lif birçok dallara ayrıldıktan sonra reseptörlerde sonlanır. Reseptör veya sinir uçları uygun bir stimülüsü bir enerji tipinde alarak bir aksiyon potansiyeli haline çevirir. Aksiyon potansiyeli de sinyal olarak bir afferent sinirle SSS'ne gider. Reseptörlerin belirli uyarılara cevap verecek derecede farklılaştıkları gösterilmiştir. Yani belirli reseptörler belirli uyarılara cevap vermektedir. Deri reseptörleri genel olarak üç grupta incelenebilir: Mekanoreseptörler, Termoreseptörler ve Nosiseptörler.

- *Mekanoreseptörler*: Deriye hafifçe sürtme veya bası gibi mekanik uyarılara duyarlı olan reseptörlerdir. Genellikle geniş çaplı miyelinli, iletim hızları yüksek A-β lifleri tarafından innerve olurlar.
- *Termoreseptörler*: Soğuk ve sıcak uyarıyı algılayan reseptörlerdir. Mekanik uyarılara cevap vermezler. İnce çaplı miyelinli veya miyelinsiz C lifleri ile devam edebilirler.



Şekil 2.2. Deri reseptörleri ile ağrı iletimi  
(www.fen-hocasi.blogspot.com)

### 2.2.1. Nosisseptör ve Çevresi

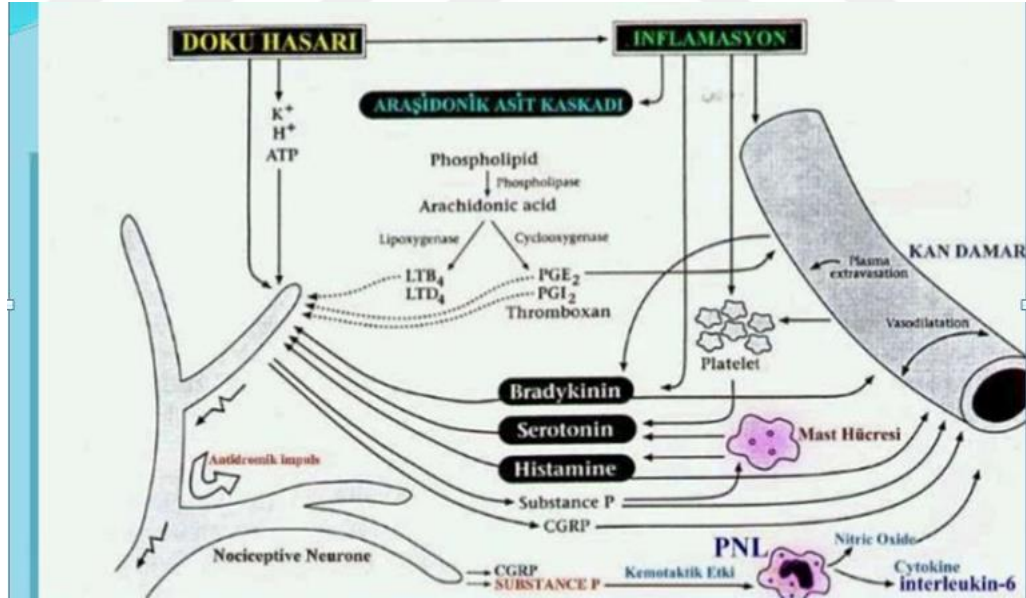
Ağrının oluşumu ve algılanması, yani merkezi sinir sistemi aracılığıyla beyne iletilerek bilinç düzeyine erişmesi, hala bütün yönleriyle açıklanamamıştır. Doku harabiyeti ile ağrının algılanması arasındaki karışık elektrokimyasal sürecin tümüne ağrı süreci (Nosisepsiyon) denir. Cilt ve diğer dokularda mekanik, kimyasal ve termal uyarıları algılayan serbest sinir uçlarına nosisseptör adı verilir. Nosisseptörler, insan bedeninde yaygın dağılımlarına rağmen cilt, kemik zarı, arter duvarları, dişler, eklemler, tentoryum (kafatasında anabeyin (cerebrum) ile küçük beyin (cerebellum) arasındaki zar gibi bölüm) ve falks (Beynin sağ ve sol yarı kürelerini birbirinden ayıran, orağa benzediği için bu isim verilen kalın zar) dokularında daha yoğun; derin dokularda daha seyrek bulunurlar. Ayrıca visseral nosisseptörler olarak adlandırılan nosisseptörler; testisler, üreter ve bilier sistemde bulunmaktadır. Beyin dokusunda nosisseptör bulunmamaktadır.

Visseral duyu reseptörleri, yüksek ağrı eşiğine sahip nosisseptörler, şiddeti algılayan (Intensity- Encoding) nosisseptörler, sessiz nosisseptörler olarak sınıflandırılabilir



(Kozanhan, 2008). Nosisseptörler sadece basit sensoryal bilgi iletimini gerçekleştirmezler. Yeni yapılan araştırmalar periferik sinirlerde de bir tahribat yaşandığında çeşitli fizyolojik, morfolojik ve biyokimyasal farklılıkların belirdiğini ve tek başlarına ağrı oluşturabildiklerini göstermiştir. Ağrının algılanmasındaki ilk basamak nosisseptörlerin algojenik maddelerle uyarılmasıdır. Bu algojenik maddelerden en önemlileri histamin, serotonin, kininler ve prostaglandinlerdir. Histamin ve serotonin bütün dokularda yaygın olarak bulunur. Bu maddelerin serbest kalışı ağrı ve inflamasyona neden olur. Kininler ve bradikinin çok güçlü ağrılı uyaran maddelerdir (Yamamoto ve ark 1998). Zararlı uyarının nosisseptörü uyarma mekanizmasının adımları şöyledir:

- 1) Zararlı uyarı doku hücre zarı permeabilitesini bozar ve kininler ve bradikinin oluşumuna neden olur.
- 2) Bradikinin çevredeki damarlarda vasodilatasyon ve nosisseptörlerde ağrılı uyarı başlatır.
- 3) Çevre dokulardan histamin ve serotonin salgısı olur.



**Şekil 2.3.** Zararlı (noxious) stimulusun nosisseptörü uyarma mekanizması  
(Dr. Akcan AKKAYA Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Bu maddelerin saliverilmesiyle oluşan kimyasal değişiklikler nosisptörlerde uyarılma meydana getirirler. Eşik değeri aşan implus (sumasyon) merkezi sinir sistemine aktarılmak üzere sinir liflerine iletilir. Bu lifler uyarıyı omuriliğe ileterek ara beyne

ulaştırır. Nosiseptörlerin uyarılması ile başlayan nosisepsiyon dört basamakta merkezi sinir sistemine iletilir.

Bu basamaklar transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon olarak isimlendirilir.

### 2.2.2. Ağrı İleti Sistemi (Nosisepsiyon)

*“Transdüksiyon: Bir enerjinin başka bir enerjiye geçiştir. Ağrılı uyarının belli bir yoğunlaşmaya erişerek ağrı reseptörünü uyarması süreci olarak tanımlanabilir.”*

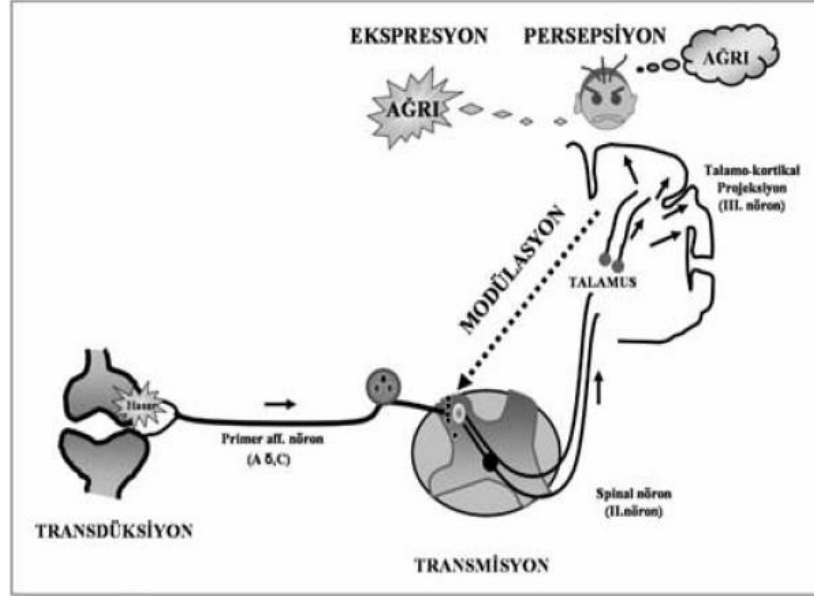
*“Transmisyon: Ağrı impulsunun omurilik ve daha üst kortekse iletilmesidir. Bu iletimde Aδ ve C lifleri etkin rol oynamaktadır. Ağrı implusu ilk önce omurilikte değerlendirilir ve ağrının bastırılması için çaba gösterilir.”(Edirne, 2007)*

*“Modülasyon: Ağrı impulsunun inhibisyonu; merkezi sinir sistemi içerisinde iletilen ağrı bilgisinin, santral sinir sistemi içerisinde yer alan başka bir sistem ile seçici olarak inhibe edilmesine “ağrının modülasyonu” denilir. 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından öne sürülen kapı kontrol teorisi ile ağrılı uyarının omurilikte ciddi bir engel ile karşı karşıya kaldığı ortaya konmuştur. Ağrılı uyarın bu düzeyde değişime uğramakta ve bu değişim sonunda üst merkezlere iletilmektedir.” (Edirne, 2007)*

*“Persepsiyon: Ara beyinde bazı güdüsel ve biyokimyasal mekanizmalar devreye girerek bilinç düzeyine erişir. İletilen ağrı bilgisi ile sosyal, psikolojik ve humoral faktörlerin etkileşiminin sentez edilip algılanmasına persepsiyon adı verilmektedir. Bu nedenle kişinin ağrıyı algılaması ve tepkisi sosyo-kültürel özelliklerine göre değişebilmektedir.”(Babadağ, 2014)*

*“Nosiseptörlerin çevresindeki düz kaslar, kapillerler ve efferent sempatik sinir uçları, nosiseptör mikro çevresini oluşturmaktadır. Çeşitli impulslarla nosiseptörün nasıl aktive olabildiği yeterli düzeyde anlaşılamamıştır. Çok çeşitli ağrı tipi primer afferent nöronların özellikle C polimodal nosiseptörlerin uyarılması ile başlar. Bu etkilenme bazen direkt olabileceği gibi bazen de endojen ağrı araçları denilen biyokimyasal maddeler ile (histamin, serotonin, prostoglandinler, lökotrienler, bradikinin, H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, adozin trifosfat) olmaktadır.” (Babadağ, 2014)*

İnsan sinir sistemi ağrılı uyarıları algılayan ve bunlara yanıt oluşturan bir yapı içerir. Bu yapı ağrılı uyarıları algılayan reseptörler, bunları yukarı merkezlere ileten “ağrı yolları”, bir santral ve cevap mekanizması bölümlerinden oluşur.



Şekil 2.4. Ağrı oluşum süreçleri  
(Betül Kozanhan 2008, uzmanlık tezi)



Şekil 2.5. Uyarıların izlediği yollar  
(www.acilveilkyardim.com)

### 2.2.3. Sinir Lifi Tipleri

Ağrı hissini alan reseptörlere bağlı afferent lifler ağrıyı önce medulla spinalise oradan da beyine iletirler. Gasser ve Erlanger'e göre, sinir lifleri miyelinli ve miyelinsiz olarak, büyüklüklerine (kalın/ince) bakılarak sınıflandırılmışlardır. Sinir lifleri en kalın çaplılardan başlayarak, inceye doğru A, B, C şeklinde sınıflandırılır. Sınıflandırma bununla da bitmez, A grubu olan sinirler de Alfa, Beta, Gama, Delta olarak alt sınıflara ayrılır (Kozanhan 2008 ).

## SINIR LIFLERİNİN SINIFLANDIRMASI

<u>Lif Tipi</u>	<u>Fonksiyonu</u>
A alfa ( miyelinli ) propriosepsiyon	Motor,
A beta ( miyelinli )	Dokunma
A gama ( miyelinli )	Dokunma, basınç
<b>A delta ( miyelinli )</b>	Keskin ağrı, ısı
B ( miyelinli )	Preganglionik otonomik modülasyon
<b>C ( miyelinsiz )</b>	Postganglionik Künt ağrı, ısı, dokunma

**Şekil 2.6.** Sinir liflerinin sınıflandırılması  
(Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Yüksel ERKİN)

### Kalın Lifler Ve Görevi

Sinyal iletimini en çabuk çapı ve miyelin kılıfı kalın olan sinirler yapmaktadır. A- Alfa afferent lifler temel olarak ağrı oluşturmeyen uyarıları iletirler. A-alfa sinir lifleri vücudun uyarılara karşı en süratli cevabı veren kasları olan iskelet kaslarının motor uyarılarını ve bu kasların proprioseptif(vücut pozisyonumuzdan bilinçsiz haberdar olma durumudur) duyularını taşır. Bu sinirler sadece ağrı eşiği çok düşük mekanoreseptörlere cevap verirler. Nöronlar ciltten köken alır, nöron gövdeleri arka kök ganglionundadır, omuriliğe arka taraftan girer ve 3 farklı dallanma gösterirler; dorsal lemniskal traktus, ventrolateral (neospinotalamik) traktus ve dorsolateral traktus (Babadağ 2014).

Dorsal lemniskal traktus içindeki lifler bulbusdaki Gracile ve Cuneate nükleuslarda (ikinci nöron) sonlanır. İkinci nöronlar orta hattı geçerek medial lemniscusu oluşturur ve talamusun ventrobazal nükleusunda sonlanırlar. Üçüncü nöronlar somatosensoryal kortekse yayılır (Amatov, 2014).

Dorsolateral traktusu yapılandıran lifler farklı yüksek spinal düzeylerde (sekondar nöron) biter. Sekondar nöronlar orta hattı geçerek ventrolateral (neospinotalamik) traktus ve medial lemniscuaya dahil ederek talamusta sona erer. Talamustan zühür eden nöronlar ise kortekse dağılır (Amatov, 2014).

Kimi lifler, arka boynuz içine giriş yaptıkları yerde sinaps yaparak (sekondar nöron) orta hattı geçer ve ventrolateral traktusu yapılandırır (Amatov, 2014).

Bu şekilde beyine ulaşan uyarı diskriminatif (ayrıştırılmış) olarak fark edilir. Beyin, ısı, lokalizasyon, dokunma ve pozisyon gibi konularda farkındalığa ulaşır. Bu sistem

aracılığıyla taşınan uyarılar, ağrı uyandırmamasına karşın, ağırlı stimulus tarafından aktifleştirilen küçük liflerden zuhur eden uyarının düzenlenmesi için bilgi aktarır (Amatov, 2014).

### **İnce Lifler ve Vazifeleri**

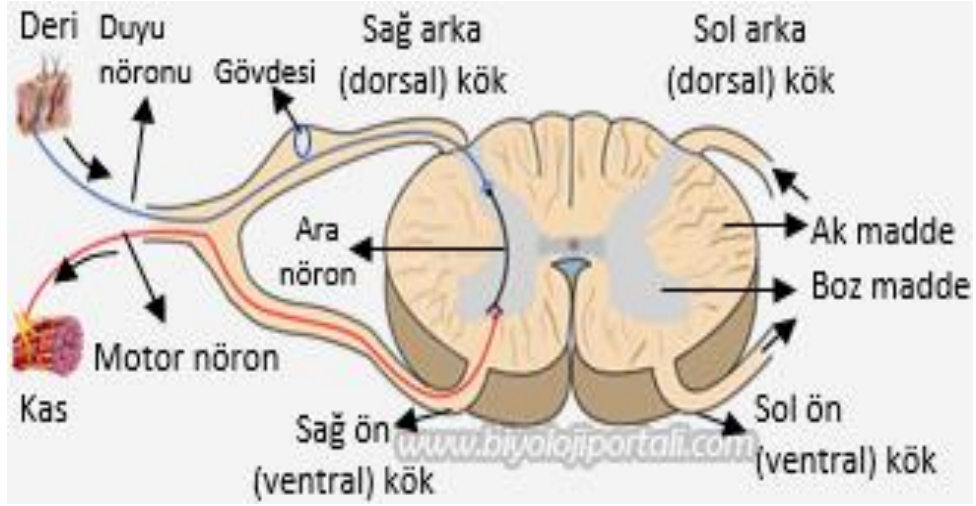
İnce sinir lifleri noksiuous stimulusu santral merkezine iletiminden sorumludur. Bu lifler kendi içinde iki tipe ayrılır. Bu tipler, miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleridir (Amatov, 2014). Bu lifler eşik değeri yüksek ağırlı uyarılara özgüdür ve iletim hızı da yavaştır. Miyelinli A-delta liflerinin bazıları orta ve/ya düşük değerdeki uyarıları da algılayabilir. Miyelinli C lifleri ise eşik değeri yüksek reseptörlere sahiptir. Şiddetli ve tekrarlayan uyarılarla aktif hale geçer. C liflerinin bazıları yalnızca bir uyarıcıya (yüksek sıcaklık, ağır mekanik harabiyet) özgüdür. Diğer C lifleri ise daha az spesifiktir ve birden fazla stimulusa cevap verir. Misal; önemli ısı farklılıkları, sıcak ve soğukta agresif değişiklik, mekanik distorsiyon veya kimyasal tahriş ediciler. Bu ve benzeri reseptör birlikleri akut ağrıların aktarılmasına yardımcı olurlar. Bu tip lifler dirençli ağırlarda önemli bir rol oynamazlar (Amatov, 2014).

Bahsettiğimiz afferent lifler paleospinotalamik mekanizmanın başlangıcıdır. İnce lif reseptör üniteleri (A-delta ve C Lifler) primer nörondur, hücre bedenleri arka kök ganglionunda bulunur. Bu lifler arka boynuza duhul ettikten sonra, dallar oluşturarak sinaps yaparlar (sekondar nöron). Pek çok sinapsın ardından sekondar nörona ait lifler orta hattı geçer ve ventrolateral kolonda yukarı giderek beyin sapı, talamus ve orta beyine erişir. Birçok kaynaktan gelen uyarılar talamusta birbirine yakınlaşır. Üçüncü nöronlar ise talamustan kortekse dağılır (Amatov, 2014).

İnce lif mekanizması aracılığıyla beyne aktratılan uyarılar bir ağrıyı tetikler. A-Delta liflerinin harekete geçmesi, sert ve bölgesel bir ağrı ortaya çıkarırken, C liflerinin tekerrür eden ağırlı uyarıların aktivasyonu, bölgeselleşmeyen ve dayanılmaz ağırlara neden olur (Amatov, 2014).

### **2.2.4. Arka Boynuzun Anatomi Ve Fizyolojisi**

Medulla spinalis (omurilik) şekil ve fonksiyonlarına göre iki farklı bölgeye ayrılır. İç tarafta substantia grisea (gri cevher), dış tarafta ise substantia alba ( beyaz cevher) adı verilir. Gri cevherin aslını hücre gövdeleri ve miyelinsiz sinir lifleri oluşturur. Beyaz cevher ise miyelinli sinir liflerinden oluşur (Emek, 2010).



**Şekil 2.7.** Omurilik enine kesiti  
(<http://www.biyolojiportali.com>)

### **Substantia Grisea (Gri Cevher)**

Substantia grisea, hücre uzantıları, sinir hücreleri ve glialardan oluşmuştur. Burada bulunan hücreler radiküler, funiküler ve iç hücreler olmak üzere üç gruba ayrılırlar (Nergiz, 2012-2013).

Medulla spinalis'in substantia grisea bölümü hücre biçimlerine, afferent bağlantılarına ve histokimyasal durumlarına göre laminalar olarak tasnif edilirler. Bunlara Rexed laminaları adı verilir ve on lamina vardır (Yılmaz 2008).

*“Lamina I:* Arka boyunuzun yüzeyindeki gri maddeden mürekkep tabakadır. Bu bölgeye II. Laminadan ve arka kökten lifler gelir ve bunların asli fonksiyonu ufak çaplı afferent liflerden ulaşan ağırlı uyarıların almaktır (Nergiz, 2012-2013). Burada bulunan az sayıdaki hücre, hem mekanik bası ile oluşan, A-delta ve C lifleri ile iletilen impulsları hem de aynı zamanda A-alfa ve A-beta liflerinden gelen ağrı yapmayan diğer ivedi iletimle uyarıları alırlar.

*Lamina II:* Substantia gelatinosa olarak da adlandırılan ve küçük hücrelerden oluşan bu tabaka medulla spinalis'in tümünde vardır. Basınç, temas, ağrı ve ısı duyusunu taşıyan birçok afferent lif burada sona erer. Bu bölgede üst –alt tabakalar arasında pek çok bağlantı noktaları vardır. Wall ve Melzack'ın tanımladığı iki tabaka, duyu sinirlerinin taşıdığı uyarıların beyne aktarılmasını sağlayan lamina V'deki T hücrelerine uyarı aktarımını koordine eden bir ara birimdir. Substantia gelatinosa mekanizması T hücreleri üzerinde frenleyici bir etki yapar ve inhibitör bir sistem gibi çalışır.

*Lamina III:* Bu laminanın yapısı sekonder laminayı andırır. Ne var ki hücreler biraz daha büyükçedir. Bu Laminada hücreler daha fazla sayıda arka kök lifi ile sona erer. Yani bu laminanın hücreleri bir çeşit ara nöron işlevindedir.



**Lamina IV:** Bu lamina, arka boynuzdaki dörtlünün en genişidir. Bu hücre küçük lokal cilt bölgelerinden gelen, ağrı oluşturmeyen, duyuşal uyarıları aktaran kalın kutaneal afferent liflerle bağlantılıdır. Bu laminaların hücreleri düşük nicelikteki uyarılara yanıt verir. Kibar dokunuşlar ve miyelinli A-beta liflerinin uyarısı ile mekanizma çalışır.

**Lamina V:** Bu tabaka, birçok yerden uyarı almasına karşılık özellikle ağırlı stimuluslara spesifiktir. Lamina V'daki hücreler visseral, kaslar, kan damarları ve derin dokulardan küçük çaplı, yavaş iletim hızlı A-delta ve C lifleri ile gelen uyarıları aldıkları için lamina V visseral duyuşal uyarıların ulaştığı omurilik noktası olarak kabul edilir. Bu hücreler hem substantia gelatinosa, hem de üst merkezlerle bağlantılıdır.

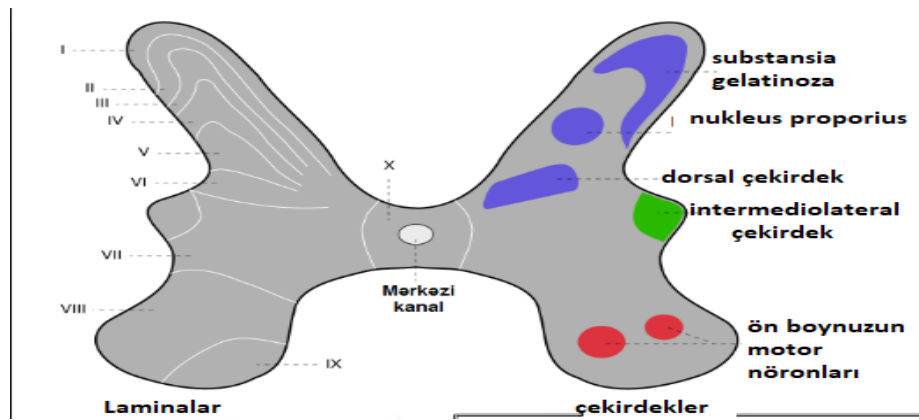
**Lamina VI:** Sadece intumescentia cervicalis ve lumbosacralis ile arka boynuzun taban kısmında bulunur. Buradaki uyarılmalar ve uyarılmalara verilen yanıtlar ağrı vermeyen uyarılarla alakalıdır. Geniş çaplı A-beta, gama lifleri burada sona erer. Tendon, kas, eklemlerden gelen proprioception duyuşu bu lifler aracılığıyla aktarılır. Hareket esnasında bu tabakaya ait hücreler aktifleşir. Visseral duyuşlar da, keza burada algılanır. Beşinci Lamina gibi, iç ve dış bölümlerden oluşmuştur.

**Lamina VII:** Ön ve arka boynuzlar arasında bulunan gri maddeye ait en büyük laminadır. Bu laminaya substantia grisea intermedia (zona intermedia) da denilir. Üç hücre sütunu içerir. Bu hücreler ağrı iletimini sağlayan çıkan (ascending) yollara katılır.

**Lamina VIII:** Ön boynuzun tabanında yer alır ve tr. reticulospinalis ve tr. vestibulospinalis'e ait liflerin büyük bir kısmı burada sonlanır.

**Lamina IX:** Bu lamina hücreleri motor nöronlardır. Aksonları ön kökler aracılığı ile çizgili kas liflerine giden alfa ve kas içciklerini innerve eden gamma efferent liflerdir.

**Lamina X:** Burada hücreler santral kanal civarında yoğunlaşır ve şiddetli uyarılara cevap verirler. Bu hücreler, omurilikte nosiseptif bilgiyi beyine getiren multisinaptik bir zincir oluşturur” (Nergis, 2012-2013).



**Şekil 2.8.**Gri cevher laminaları  
(<http://physiologymam.com/neuroscience/spinal-cord-and-sensory-receptors/>)

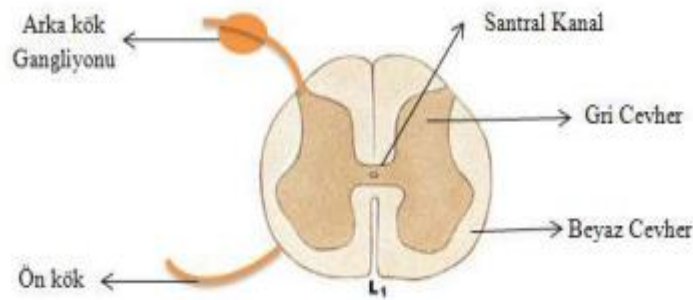
### **Substantia Alba (Beyaz cevher)**

Beyaz cevher, miyelinli ve miyelinsiz sinir lifleri, nöroglia hücreleri ve kan damarlarından oluşur. Büyük bölümünü miyelinli liflerin oluşturması nedeniyle beyaz (albus) görünür. Uzunlamasına seyreden liflerin çoğu commissura alba anterior'da orta hattı geçerek karşı taraftan gelen liflerdir. Aynı yere giden, aynı işlevi yapan, aynı yerden çıkan bu lifler, birlikte seyrederek demetler şeklindeki traktusları oluşturur. Substantia alba funiculus anterior, funiculus posterior, ve funiculus lateralis olmak üzere üç sınıfta tasnif edilirler (Nergis, 2012-2013).

*Asosiasyon yolları:* Aynı yerdeki değişik, kortikal bölgeleri birbirine ekleyen sagittal seyirli liflerdir. İki bitişik girusu ya da birbirlerinden uzak konumdaki girusuları birbirlerine bağlarlar. Buradaki faciculus arcuatus, temporal lobdaki işitilen sözcükleri anlama alanı ile frontal lobdaki motor konuşma alanını birbirine bağlar.

*Komissural yollar:* İki hemisferin aynı veya farklı kortikal alanlarını bağlayan transvers seyirli liflerdir.

*Projeksiyon yolları:* Afferent ve efferent yollar tarafından yapılan vertikal seyirli liflerdir. Cortex cerebri ile beyin sapı ve medulla spinalis arasında geniş bir lif mekazinmasıdır. Cortex cerebri'nin altında ışınal bir şekilde görünür ve bu nedenle corona radiata adı verilir (Oğuz,2015).



**Şekil 2.9.** Beyaz cevher  
(Dr. Hasan Emre AYDIN Uzmanlık Tezi 2013)



### 2.2.5. Ağrı Kontrol Mekanizması

Medulla Spinalis seviyesinde primer uyarıları kontrol altında tutan bu mekanizma, inen kontrol sistemleridir. Periaquaduktal gri cevher nöronları, formasyon retikülaris ve lokus cereleus vb. supraspinal ilerleyen sistemleri, endojen peptitler serotonin, noradrenalin, GABA vb. pek çok nörotransmitter barındırır (Oğuz,2015).

Antinosiseptif inici sistemler: Bu sistemler ağrılı uyarılara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinerjik ve monoaminerjik bir engel olmaya çalışır. Üç grupta toplanırlar:

- 1) Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde yer alan enkefalinerjik nöronlardır. Bunlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantılıdır.
- 2) Retiküler formasyonun kimi çekirdeklerinden başlayan, medulla spinalis arka boynuzunda sona eren noradrenerjik biçimli liflerdir.
- 3) Antinosiseptif spinal segmental sistemde bilhassa, spinal enkefalinerjik nöronlar etkilidir. Spinotalamik yol nöronlarındaki aktivite inen yollar tarafından yeniden biçimlendirilir. İnen yolların rafe nükleus, periaquaduktal ve beyin sapı retiküler formasyon, periventriküler gri madde, VPL talamik nükleus ve parietal korteksten başladığı bilinmektedir (Oğuz,2015).

### 2.2.6. Ağrı Teorileri

#### Spesifite Teorisi

“Spesifik bir uyarının beyinde temsil edilen özel bir reseptörü vardır. Spesifik lokalizasyon ağrının niteliğini belirler. Böylece cilde uygulanan ağrılı uyarı ağrı duyusuna yol açar. Ağrının tipinin değerlendirilmesi beyinde gerçekleşir”(Babacan, 1999).

#### Patern Teorisi:

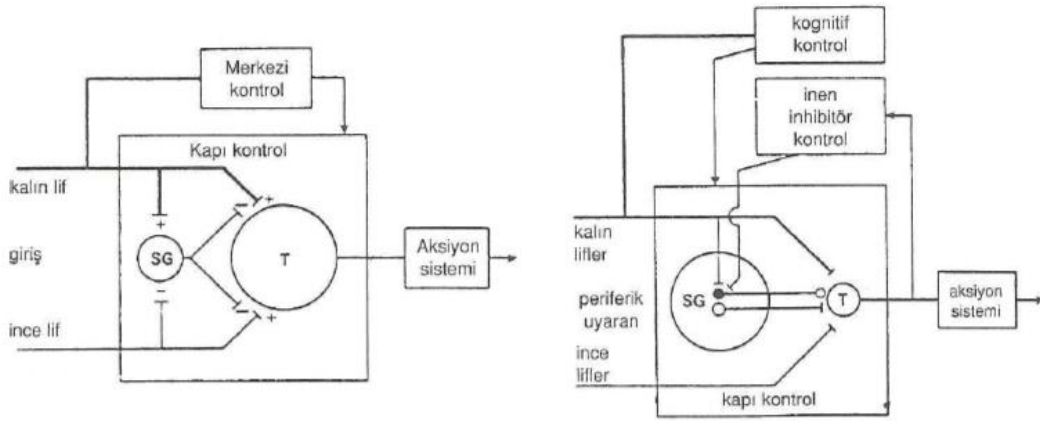
“İmpuls spinal korda girdikten sonra ağrı duyusunun başlaması için uyarının birikmesi gerektiği şeklinde özetlenebilir” (Babacan, 1999).

#### Kapı Kontrol Teorisi (KKT)

Melzack ve Wall tarafından 1965’te önerilen kapı kontrol teorisi spinal kanal düzeyinde inhibitör ağrı modülasyonunu tanımlamaktadır.

“Belirli sinir lifleriyle omuriliğe taşınan ağrılı uyarılarla ilgili bilgiler önce omurilikte değerlendirilir. Buradaki nöronlar ağrılı uyarının omurilik seviyesinde durdurulması için çaba gösterir. Kalın afferentler başlangıçta T-hücrelerinde artış

oluşturur, ardından aktivitede azalma oluşur. Başlangıçtaki artış primer afferentler tarafından ikinci derece nöronların direkt aktivasyonuna bağlıdır. Aktivitede azalma indirekt sonuçtur ve kapının kapanmasını sağlayan substantia gelatinosa (SG) hücrelerinin kalın afferentlerle aktivasyonuna bağlıdır. Önce afferentler T-hücrelerinin aktivitesini artırır, ayrıca bu primer afferentler kapının açılmasına neden olan substantia gelatinosa hücre aktivitesini azaltan inhibitör internöronları aktive eder. İnce ve kalın sinirler arasındaki sensorinöronal input arasındaki denge korunamaz ve kritik seviyeye ulaşılarak ikinci derece nöronlar aktive olur. Asendan (yukarı çıkan) sistemin bu aktivasyonu ağrı algılanmasına neden olur ve sonuçta davranışsal yanıt oluşur. Desendan (inen) kontrol sisteminde emosyon ve geçmişteki deneyimler desandan inputu başlatarak spinal seviyede ağrı duyusunu bloke eden kapı mekanizmasını etkiler. Substantia gelatinosa aktive olduğunda kapı kapanır ve T-hücresine giren duyu iletisi miktarı azalır. Substantia gelatinosa inaktif olduğunda “kapı” açıktır. Kalın ve ince duyu nöronlarının aktivitesi arasındaki denge kapının konumunu belirler” (Yılmaz, 2008).



**Şekil 2.10.** KKT Teorisi 1  
(Yağmur KARA 2015 Uzmanlık Tezi)

“Kapının açılması ve kapanmasında üç faktör etkilidir, bunlar ağrı liflerinin aktivite derecesi, diğer periferik liflerin aktivite derecesi ve beyinden inen mesajlardır. Fiziksel, mental ve duygusal değişimler de burada kapının açılıp kapanması aşamasında rol oynar”(Kara,2015).

Bu teorinin temeli, ağrı nosiseptör aktivasyonunun doğrudan sonucu değildir, modülasyon şarttır. Kalın liflerin inhibitör I hücrelerini uyardığı ve T hücrelerinin presinaptik inhibisyonuna yol açtığı, tersine, ince ağrı afferentlerinin I hücrelerini inhibe ederek T hücrelerini uyarılmış durumda bırakmasıdır. Arka boynuzdan gelen ağrı uyarılarının beyin sapı, talamus ve limbik sistemin inen liflerinin de kontrolü altında olduğu belirtilir (Kozanhan 2008).

Kapı Kontrol Teorisi’ ne göre ağrının yok edilmesinde;

“Ağrı uyarılarını küçük çaplı lifler taşır. Deride çok sayıda bulunan büyük çaplı lifler dokunma ile harekete geçerek, ağrı uyarılarını taşıyan liflere karşı kapıyı kapatırlar.

Masaj yapmak, sıcak-soğuk kompres, akupunktur ve tens aracılığıyla ağrı büyük lifleri uyarır ve giderilir. Beyin sapındaki retiküler mekanizma duyuşal girdileri düzene koyar. Yeterli veya aşırı duyuşal uyarı gelmesi ile beyin sapında ağrı uyarılarının geçişi inhibe olur ve kapı kapanarak ağrı hissedilmez. Hastanın dikkatini başka yöne çevirme, düşünme gibi duyuşal girdilerle ağrının giderilmesi bu teoriyle açıklanabilir. Ağrı nedenleri ve nasıl giderileceği konusunda hastanın doğru bilgilendirilerek kontrol duygusunun sağlanması ve anksiyetenin azaltılmasıyla ağrı giderilebilir”(Kara 2015).



Şekil 2.11. KKT Teorisi 2  
(Dr. Yağmur Kara, Uzmanlık Tezi, 2015)

### 2.3. Hayvanlarda Deneysel Ağrı Modelleri

Deneysel ağrı araştırmalarında amaç, ağrının niteliklerini açıklamak veya denek üzerinde kullanılan bir maddenin ağrının algılanmasındaki olası etkisinin açığa çıkarılmasıdır. Ağrı araştırmalarında genellikle hayvanlar, özellikle de sıçan (rat) ve fare kullanılmaktadır. Ağrı kavramının subjektif yönlerinin olmasından dolayı, hayvanlarda yapılan ağrı deneylerinin değerlendirilmesi bazı güçlüklerle sahiptir. Bu deneylerde hayvanların benzer etkilere benzer motor davranışlarla verdiği yanıtların değerlendirilmesi üzerine ağrı ile ilgili sonuçlara varılmaktadır. Hayvan bu deneylerde uygulanan uyarılara genellikle basit refleksler, kaçma veya vokalizasyon ile cevap verir. Hayvanlarda kullanılan birçok deneysel ağrı modeli vardır(Zahn ve ark. 2003).

#### 2.3.1. Akut Nosisseptif Ağrı Modelleri

Ağrı deneyleri değişik açılardan değerlendirilir. Anatomik, ontogenetik, nörokimyasal, farmakolojik ve genetik bulgular bir veya birkaç özelliğın değişkenliğine bağlı olarak değerlendirilir. Bu deneylerde objektif bir değerlendirme yapılması için uyarının derecesinin ölçülebilirliği, tekrarlanabilirliği ve non-invazif olması kriterleri vardır. Ağrı deneylerinde kullanılan temel uyarılar elektiriksel,

termal, mekanik ve kimyasal uyarılar olarak sınıflandırılır. Bunlardan kriterlere en çok uygun olanları termal ve elektriksel uyarılardır.

Elektriksel uyarı: Elektriksel uyarılar niceleyici, tekrarlanabilir ve invaziv özelliklere sahiptir. Bununla beraber, doğal tipte bir uyarı olmaması ve bütün periferik sinirlerde uyarıya sebep olduğundan bazı dezavantajları söz konusudur.

Termal uyarı: Bu uyarılar daima deri altı reseptörlerin uyarılmasında etkili bir yöntemdir. Termosensitiv ve nosiseptif lifler de dâhil olmak üzere periferik aksonu uyarırlar. Kütanöz ısınma hızı yavaş ( $<10 \text{ }^{\circ}\text{C/s}$ ) olmasından dolayı periferik ve santral nöronlarını uyarması asenkron dur.

Mekanik uyarı: Mekanik uyarı hem nosiseptörleri hem de düşük eşikli mekanoreseptörleri harekete geçirir. Bu nedenle lokalize edilmesi zor, spesifik değildir. Uyarının yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak refleks motor davranış ve/veya vokalizasyonla sonuçlanır. Mekanik uyarının, sinir lifinde eşzamanlı bir uyarılma yaratması teknik olarak kısıtlıdır. Ayrıca deneylerde kullanılan küçük hayvanlar rodentlerde stimüle edilen bölge çok küçük olduğu için stimulusa bağlı davranışın ölçülebilmesi zordur.

Kimyasal uyarı: Deneğe bazı kimyasal ajanların enjekte edilmesiyle yaratılan bir uyarıdır. Diğer uyarılardan temel farklılıkları şunlardır: etkisi uzun sürede ortaya çıkar, progresiftir ve kimyasal ajan bir kere vücuda uygulandıktan sonra geri dönüşüm imkânsızdır. Visseral veya peritonel ağrı da bu grupta değerlendirilebilir.

Ağrı deneylerinde kullanılan uyarı hangisi olursa olsun, ideal akut ağrı modellerinde bulunması gereken temel özellikler şunlardır:

Uyarı nosiseptif yani spesifik olmalıdır.

Model ağrılı uyarıya verilecek cevabı seçebilmeye imkân tanımalıdır, yani amaca uygun olmalıdır.

Model yanıtı nicel olarak ölçmeye elverişli olmalıdır.

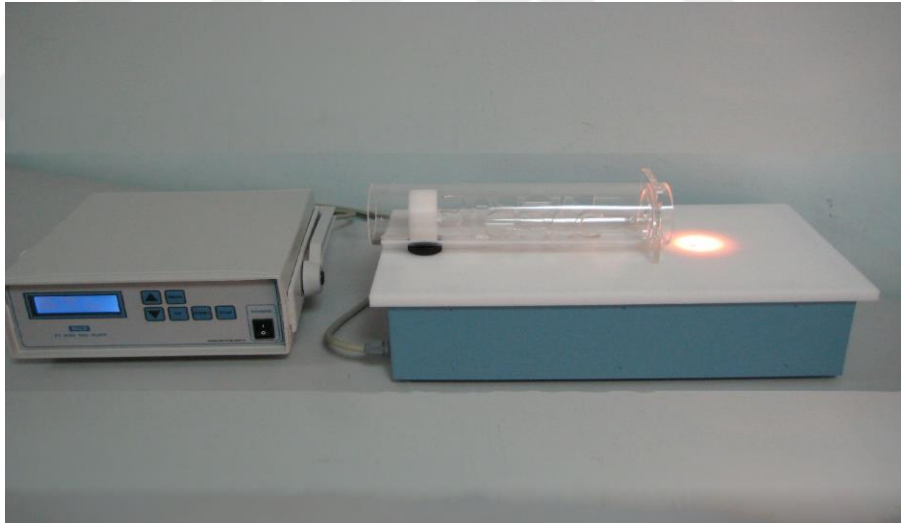
Model, hangi davranışın uyarıya bağlı olup hangisinin bağımsız olduğunu ayırt etmeye elverişli özellikte olmalıdır.

Deneyin tekrarlanması durumunda da sonuçların benzer olması gereklidir.

Sonuçlar başka laboratuvarlarca da elde edilebilmelidir.

### 2.3.2. Termal Uyarının Kullanıldığı Testler

Termal uyarının kullanıldığı testlere örnek *tail flick*, *tail immersiyon* ve sıcak tabaka testi (hot plate test) testleridir. Bu testler daha çok fare ve sıçanlar için kullanılır. *Tail flick* testinde hayvanın kuyruğunda belirli bir noktaya lamba ile ısı uygulanır. Kuyruğun yerleştirildiği bölgenin altında bir fotosensör vardır. Radyant ısının kuyruğa uygulanmasıyla hayvan ağrıyı hissettiği zaman kuyruğunu çeker. Hayvanın kuyruğu çekmesi ile fotosensör sayesinde devre kapanır. Uyarının verilmesinden devrenin kapandığı an arasındaki süre kaydedilir. Hayvanın kuyruğunu çekme süresi spinal refleks olarak kabul edilir ve analjezik uygulamalar bu kuyruk çekme süresinin uzatılmasını amaçlar. Termal uyarının uygulandığı bölgede bir doku tahribatı oluşmaması için uygulama 20 saniyeyi geçmemelidir (Tokunaga ve ark 1998).



Şekil 2.12. Tail flick aygıtı fotoğrafı

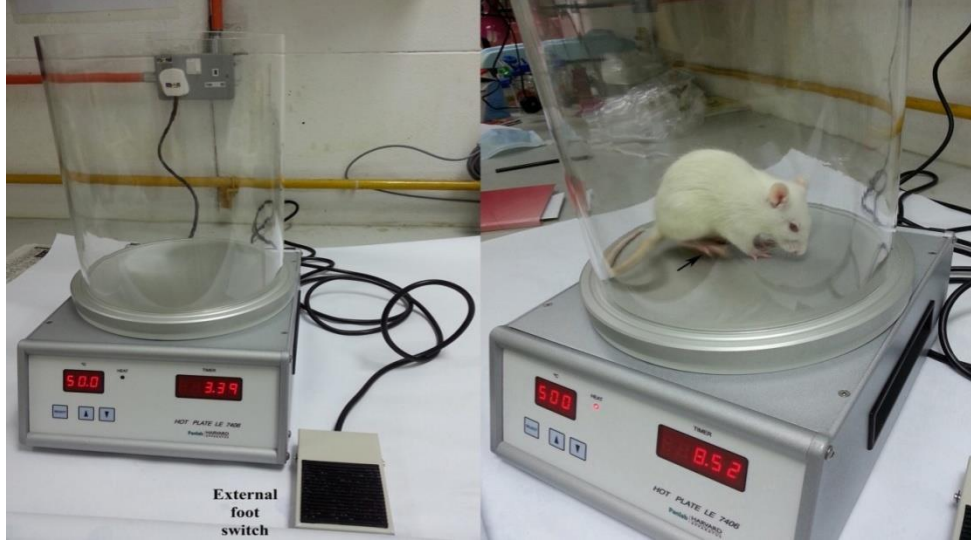
*Tail immersiyon* testinde ise hayvanın kuyruğu sabit sıcaklıkta tutulan suya veya çözeltiliye sokulur. Kuyruğun sıcak su veya çözeltili ile teması bir kaç saniye sonra kuyruğun veya tüm vücudun çekilmesi ile sonuçlanır. Hayvanın tepki süresi onun ağrı eşiğini belirler. Bu testin *tail flick* yönteminden farklı ve avantajlı tarafı düşük sıcaklıklar ile çalışabilmesi sonucu düşük analjezi potansiyeline sahip madeler için de kullanılabilmesidir (İbrahim, 2008).



**Şekil 2.13.** Tail immersiyon testi

Sıçanların ağrı eşiğinin değerlendirilmesinde en fazla kullanılan bir diğer yöntem de *hot-plate testi* yöntemidir. Hayvanın 50-56 C'ye kadar ısıtılmış (bakır veya alüminyum) zemin üzerinde belli bölge sınırlarında tutulması şeklinde uygulanır. Hayvanın sıcak zemine bırakılmasından sonra levha ısıtılarak hayvanın ne kadar sürede tepki vereceği gözlemlenir. Levhanın ısıtılması ile hayvan, ayağı çekme ve yalama, tekmeleme, ayağı sallama, dans etme veya sıçrama şeklinde tepkiler gösterebilir. Tepkilerin çeşitli olması hangisinin ağrı belirtisi olduğunu tespit etmeyi güçleştirmektedir. Ayrıca hayvanın ısıya gösterdiği tepki süresi bireysel olması bu testin en büyük dezavantajı olarak değerlendirilir. Zemin üzerindeki fare davranışı stereotipiktir, bu sıçanda daha karmaşıktır. Günümüze kadar tanımlanmış 12 farklı davranış vardır. Hot-plate testinde ayak çekme refleksi spinaldir, fakat modülasyonu supraspinaldir(Bair ve ark. 2003).

Testin hassasiyeti, sıcaklık düşürülmesi ve ilk uyarılan davranışın reaksiyon süresinin ölçülmesi ile arttırılabilir, tepki sürelerindeki değişim anksiyolitik etki açısından belirleyici olmaktadır.



Şekil 2.14. Hot plate aleti

### 2.3.3. Mekanik Uyarının Kullanıldığı Testler

Pençe çekme testi (Paw withdrawal/ paw pressure test) mekanik uyarıcılar aracılığı ile ağrı eşiğinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Hiperalejinin çoğunlukla inflamasyon benzeri nedenlere bağlı olarak geliştiği bu test idealdir. Mekanik uyarın hayvanın pençesinde belli bir noktaya uygulanmaktadır ve hayvanın pençesine zamanla artan bir basınç uygulanmaktadır. Temel yanıt vokalizasyondur ve pençeyi çekme davranışı eşlik eder. Bu model ağrı hassasiyetinin çok fazla değişmediği akut ağrı deneyleri, bununla birlikte nöropatik ağrı, kronik ağrı ve uzun süreli inflamasyonun eşlik ettiği hiperalejide kullanılabilir. Yöntemin duyarlılığı ile ilgili şüpheler olmasına rağmen en fazla kullanılan yöntemlerden biridir (Walker ve ark 2003).



Şekil 2.15. Pençe çekme testi aleti



### **2.3.4. Patolojik Ağrı Modelleri**

Bu ağrı modellerini şu şekilde sıralayabiliriz (Babacan, 1999):

- İnflamatuar ağrı modelleri – kapsaisin, formalin
- Kronik inflammatuar modeller – FCA, karragenan
- Kronik nöropatik ağrı modelleri
- Sinir hasarı oluşturulmasına yönelik modeller
- Omurilik ve beyin hasarı modelleri
- Hastalığa bağlı modeller – diyabetik nöropati
- Visseral ağrı modelleri

### **2.4. Nöropatik Ağrı Hayvan Modelleri**

Nöropatik ağrının tedavisinde kullanılan ilaçların yetersizliği ve etki mekanizmalarının net olarak açıklanamaması, deneysel nöropatik ağrı modellerinin önemini arttırmıştır. Son yıllarda oldukça fazla nöropatik ağrı hayvan modeli geliştirilmiş ve bu modeller nöropatik ağrı mekanizmalarının aydınlatılmasına katkıda bulunmuştur. Fakat etkili ilaçların geliştirilmesinde bu modellerle yeterli başarı henüz elde edilememiştir. Deneysel nöropati modellerinde deney hayvanı olarak en çok sıçanlar kullanılmaktadır. Bu modeller dört ana başlık altında toplanabilir(Ulugöl ve ark. 2006).

- Santral uygulamalara bağlı modeller
- Sistemik uygulamalara bağlı modeller
- Total denervasyon modelleri
- Parsiyel denervasyon modelleri

### **2.5. Deneysel İnflamasyon Modelleri**

Tedavide en yaygın olarak kullandığımız ilaç gruplarından bir tanesiantinflamatuarilaç grubudur. Bu ilaçlar genel olarak steroid yapıdaki kortizonlar ve non-steroidantiinflammatuar ilaçlar (NSAİİ) olarak sınıflandırılmaktadır. NSAİİ ilaçlar istenmeyen etki (advers etki) profili olarak daha masumdur ve analjezik ve antipiretik etkileri de bulunmaktadır. Bu sebepten steroid yapıdaki kortizon ilaçlara göre daha fazla tercih edilmektedir. NSAİİ ilaçların etki mekanizması net olarak aydınlatılamamıştır ve bu sürece dahil olan yolaklar ve endojen nöromediatör maddeler hala araştırılmaktadır. Çok çeşitli deney modelleri



kullanarak NSAİİ ilaçların etkinliklerini, yan etki profillerini, oluşan ara sentez maddelerini araştırmak olasıdır. NSAİİ ilaçların etki mekanizmasını daha iyi ortaya çıkarmak, inflamasyonun akut (damarsal) ve kronik (hücresele) dönemde ortaya çıkan etkilerini araştırmak, daha etkin ve daha düşük yan etki profiline sahip ilaçlar geliştirmek büyük önem arz etmektedir.

NSAİİ'lerin etki mekanizmalarını daha iyi anlamak için geliştirilmiş deneysel hayvan modellerinden en sık kullanılanları: Arka pençe, kulak kepçesi, sırt (air-pouch), yanak (cheek pouch) plevra, periton, mesane, barsak ve eklem içine inflamatuvar bir maddenin uygulanması ile oluşturulan modellerdir.

İnflamasyon oluşturmak üzere en sık tercih edilen madde Lambda karragenan (chondrus ekstresi)'dir. Karragenan sıçan pençe içine enjekte edildiğinde aseptik inflamatuvar bir yanıtı neden olmaktadır ve neden olduğu hacimsel büyümenin denemeye tabi tutulan maddelerle azaltılması antiinflamatuvar etki olarak kabul görmektedir. Genellikle %1'lik çözeltisi (distile su veya serum fizyolojik içinde) 0.05 ml hacimde (deney hayvanının ağırlığı ne olursa olsun) uygulanmaktadır (Erkeç ve Arıhan, 2014).

İnflamasyonun şiddeti veya kullanılan antiinflamatuvar ilacın etkinliği Statham basınç transdüseri, Pletismometre, pençe ağırlığının ölçülmesi, kulak kepçesi volümünün ölçülmesi, intraplevral/ cilt altı sıvı hacminin ölçülmesi, eksudadaki polimorfonükleer lökosit sayısı, proinflamatuvar sitokin miktarı, serbest oksijen radikallerinin ölçülmesi ve damar permeabilitesinin ölçülmesi gibi kriterlerle değerlendirilir.

Karagenin dokuya enjekte edildiğinde akut inflamatuvar yanıtı neden olur. Ratlarn pençesine enjekte edildiğinde çeşitli fizyolojik ve biyokimyasal reaksiyonlara neden olur ve bu hayvanın pençesiyle sınırlıdır. Enjeksiyon yapılan pençede ödem, ağrı ve hiperaljeziye neden olur.

## **2.6. Santral Ağrı Mekanizması**

### **2.6.1. Opiadlar**

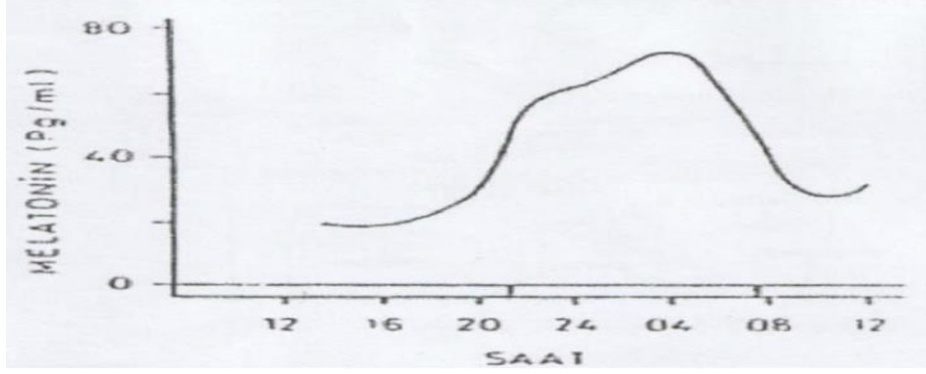
Opiadlar, ağrının iletimini inhibe ederler. Ağrının algılanmasını sağlayan, limbik sistem, periaquaduktal yapılar, omuriliğin arka laminaları özel ağrı reseptör yöreleridir. Bu yöreler, opiad ve ilişkili ilaçların stereospesifik bağlanma yöreleridir.

Opiad ilaçlar ve endojen opioidlerin merkezi sinir sistemi ve diğer organlarda bağlandığı özel bölgelerde bu reseptörlerin varlığı gösterilmiştir. Bu reseptörlerin morfin ve enkefalinlerin bağlanması için farklı özellikler gösterir. Merkezi sinir sisteminde beş tip opioid reseptörü belirlenmiştir: mü ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ), sigma ( $\sigma$ ), delta ( $\delta$ ) ve epsilon ( $\epsilon$ ). Opiad reseptör antagonisti naloksanın tüm bu reseptörlere afinitesi vardır. Bir ajan opioid reseptörlerde agonist, antagonist veya kısmi agonist–antagonist etki gösterebilir (Li ve ark, 2005).

Güncel çalışmalarda antidepresan maddelerin meydana getirdiği analjezinin opioid reseptör blokörü Naloksan tarafından antagonize edildiği gösterilmiş ve bu antagonizma enkefalinlerjik inhibitörler tarafından potansiyelize edilmiştir. Radyoligant bağlanma yöresi çalışmaları; kronik antidepresan tedavisinin, endojen opioid reseptör yoğunluğunu etkileyebileceğini, opioidleri reseptör bağlanma yöresinden uzaklaştırabileceğini ve endojen opioid seviyesini yükseltebileceğini göstermiştir. Antidepresan ilaçlar direkt veya dolaylı yollardan analjezi üretiminde çok önemli role sahip olan opioid sistemi ile etkileşim içinde olabilir.(Amatov, 2014).

## **2.7.Melatonin**

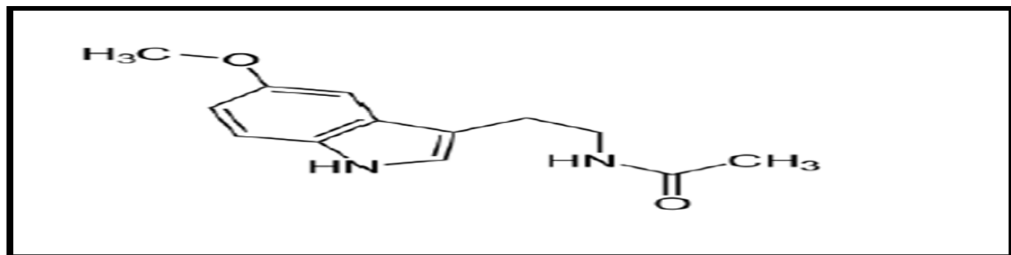
Pineal bez (epifiz) ve ürettiği en hayati madde olarak bilinen melatonin son yıllarda dikkat çekici bir biçimde çok sayıda çalışmaya konu olmaktadır. Melatonin ile yapılan çalışmalar, bu hormonun plazmadaki değişen düzeyinin birçok fizyolojik süreçte ve çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde önemli roller üstlendiğini göstermiştir. Pek çok faktör pineal bezde melatonin sentez ve salınımını dolayısı ile plazma melatonin düzeyini etkiler. Bu faktörlerden en önemlisi ve en dikkat çeken, ortamdaki ışık durumu yani aydınlık ya da karanlık olmasıdır. Sentez ve salınım, karanlıkta superiyor servikal gangliondan gelen sinyallerin pinealositleri uyarıcı etkisi ile artarken, aydınlıkta azalmaktadır. Plazma melatonin düzeyinde ilk önce saat 22.00-24.00 aralığında bir artış görülür, plazma melatoni düzeyi 01.00-04.00 aralığında zirve noktasına ulaşır ve 06.00-10.00 arasında tekrar gündüz seviyelerine düşer. Pek çok faktör pineal bezde melatonin sentez ve salınımını dolayısı ile plazma melatonin düzeylerini etkiler. Ortamdaki aydınlık karanlık durumu, bireyin yaşı, mevsim durumu, ortamın sıcaklık derecesi, hormonlar, manyetik alanlar vb. (Kızılkoca, 2013).



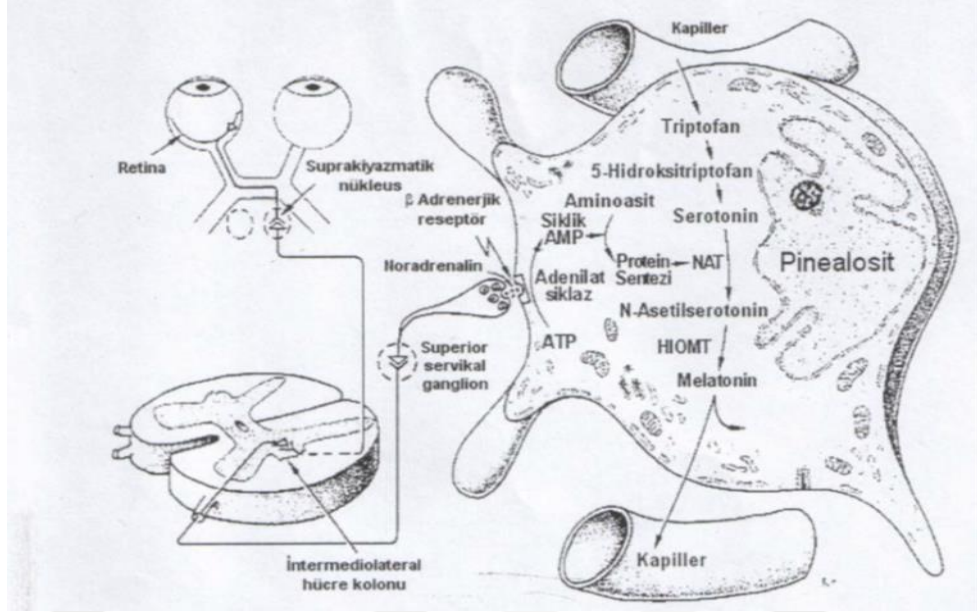
**Şekil 2.16.** Plazma Melatonin Düzeyinin Sirkadiyen Ritmi  
(Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2013;5(2):179-203  
doi:10.5455/cap.20130512)

Superiyor servikal gangliondaki aksonları pineal beze giden sempatik postganglioner nöronların deşarj frekansları ortamın aydınlık derecesi ile ters orantılıdır. Bu nöronların deşarj frekansları gündüz azalır, gece artar. Dolayısıyla melatonin sentez ve salınımı gündüz azalır, gece artar. Bu nedenle melatonin sentez ve serum melatonin düzeyi konusunda sirkadiyen bir ritim söz konusudur (Tututi ve ark. 2009).

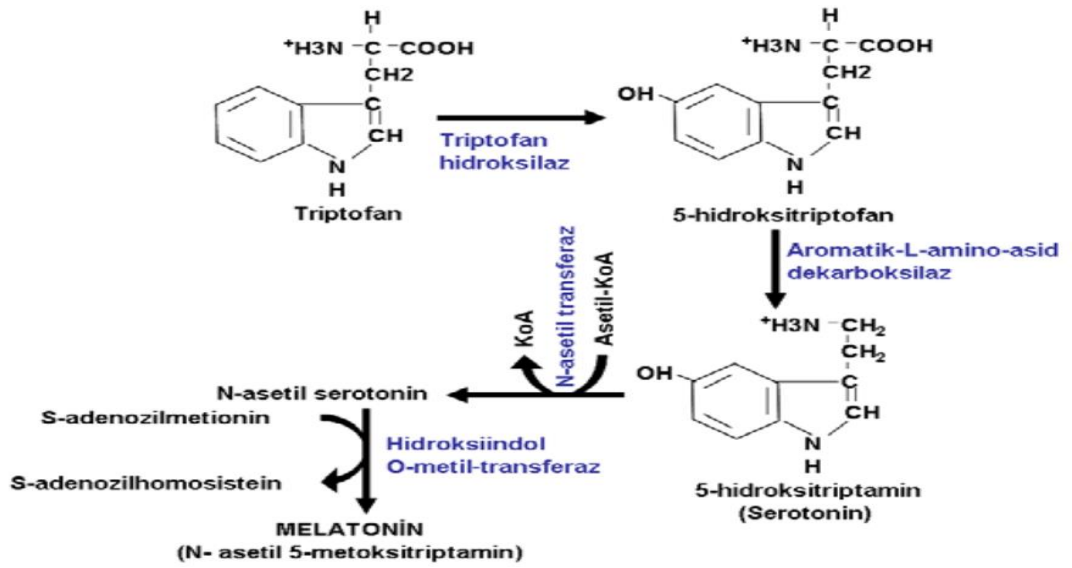
Pineal bezin inervasyonunu superiyor sempatik gangliondan gelen sempatik postganglioner lifler sağlar. Pineal bezin inervasyonunda ışık ve görme yolları da önemlidir. Işık enerjisi retinadaki fotoreseptörlerce elektrik enerjisine dönüştürülür ve aksiyon potansiyelleri şeklinde görme merkezine iletilir. Görme reseptörlerinde oluşan bilgiyi taşıyan lifler suprakiazmatik nukleustaki nöronlarla sinaps yapar. Bu nukleustaki nöronların aksonları ise görme merkezine gider; ancak bazı lifler, aşağı doğru inerek torakal omurilikteki sempatik preganglioner nöronlarda sonlanırlar. Söz konusu sempatik preganglioner nöronların aksonları superiyor servikal gangliondaki belirli nöronlarda, superiyor servikal ganglionlardaki ilgili nöronların aksonları ise pineal bezde sonlanırlar (Tututi ve ark. 2009).



**Şekil 2.17.**Melatonin Kimyasal Yapısı



**Şekil 2.18.** Gözlerle pineal bez arasındaki bağlantı ve pineal bezde melatonin biyosentezi (Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2013;5(2):179-203doi:10.5455/cap.20130512)



**Şekil 2.19.** Melatonin Sentez Basamakları (Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2013;5(2):179-203 doi:10.5455/cap.20130512)

Memelilerde biyolojik ritim, hipotalamusun suprakiazmatik nukleusu (SCN) tarafından kontrol edilmektedir. Suprakiazmatik nukleus gelen ışık sinyallerini doğrudan alamaz, bunları retinadan gelen optik sinirler aracılığıyla alabilir. Biyolojik ritmin düzenlenmesiyle ilgili olan bir diğer organ ise epifiz veya diğer adıyla pineal bezdir. Epifiz, orta beynin superior kolikülünün üzerindeki diensefalon alanında bir endokrin bezdir. Epifiz melatonin adlı nörohormonu salgılar ve sentezler. Epifizin

melatoninin %80'ini salgılamasına rağmen, melatoninin extrapineal kaynakları da vardır. Bunlar gastrointestinal sistem hücreleri, akciğer, renal kotreks, göz retinası, lenfositler, trombositler, mastositler vb. olarak sayılabilir (Xu ve ark 1996).

Epifizde son bulan sempatik postganglioner liflerden noradrenalin salınmaktadır. Pinealositlerdeki  $\beta 1$  reseptörleri ile noradrenalinin etkileşmesi sonucu hücre zarındaki adenilat siklaz aktif hale gelir ve sitoplazmada cAMP düzeyi yükselir. cAMP yükselmesi ilgili enzimlerin aktivasyonu ile melatonin sentezinin artışına sebep olur. Melatonin sentezinin yaklaşık % 85'inden  $\beta 1$  reseptör uyarımı, yaklaşık % 15'inden ise  $\alpha 1$  reseptör uyarımı sorumludur (Atasoy ve Erbaş 2017).

$\alpha 1$  reseptörlerinin uyarılması kalsiyum kanallarının açılmasına ve inositoltrifosfat (IP3) oluşumuna yol açar. Endokrin bezlerin çoğu salgıladığı hormonları depolamaktadır. Epifiz için bu durum söz konusu değildir. Epifizde melatonin sentezi arttığı anda plazmada melatonin düzeyi artmaktadır. Melatonin sentezlenir sentezlenmez hemen kan dolaşımına verilir, böylece epifizde melatonin sentezi ile plazmadaki melatonin seviyesi arasında kuvvetli kolerasyon vardır (Brzezinski 1997).

Melatonin çoğunlukla kanda plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur. Melatoninin albümine bağlı bulunması idrarla atılmasını sınırlamaktadır. Melatoninin idrarda ancak % 1 kadarı değişmemiş olarak bulunur (Aydın ve ark. 2016). Serotoninin N-asetilasyonu melatonin sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır. Omurgalılarda, melatonin esas olarak epifiz bezinden sentezlenir, fakat retina, deri ve mide bağırsak dahil olmak üzere diğer organlar ve hücreler, belli bir uyarana spesifik olarak melatonin sirkülasyonuna katkıda bulunur. Melatoninin özgüllüğünü ve seçiciliğini belirleyen iki önemli fonksiyonel grubuna sahiptir 5-metoksi grubu ve N-asetil yan zinciri. Lipofilik doğası ve pKa değerine bağlı olarak melatonin kolaylıkla kan-beyin bariyerini geçer. Melatonin sentezlendiğinde büyük bir kısmı beyin omurilik sıvısında yayılır ve beynin 3.ventrikülüne geçer az bir kısmı da diğer dokulara dağıtım için kan dolaşımına verilir.

Melatonin primer olarak karaciğerde metabolize olur. En önemli metaboliti hidroksilasyonla oluşan 6-hidroksimelatoninidir. Sülfürik asit ve daha az olarak glukuronik asitle konjuge olur ve idrarla atılır. Melatonin oluşumunda prekürsör olan

N-asetilserotoninin de insanlarda melatonin metaboliti olduğu bulunmuştur. Böylece melatonin metabolizmasında, 6-hidroksilasyon gibi demetilasyonun da spesifik bir yol olduğu bulunmuştur. Melatoninin kendi prekürsörüne dönüşmesi melatonin sentezinin kompleks bir feed back mekanizma ile kontrol edildiğini göstermektedir. Metabolize olmayan melatonin ve metabolitleri idrarla atılır. İdrardaki metaboliti olan 6-sulfatoksimeletonin serum melatonin düzeyi ile yakın ilişkilidir (Ackermann ve ark. 2006).

### **2.7.1. Sirkadiyen sistem, Melatonin ve Depresyon**

Retina, retinohipotalamik yol, epifiz ve SCN sirkadiyen sistemin parçalarıdır. Ön hipotalamusta bulunan SCN sirkadiyen ritimlerin ortaya çıkmasında ve idaresinde ana bölgedir. Gün ışığı başta olmak üzere günlük aktivite, efor, çalışma saatleri, yeme-içme zamanı gibi dış etmenler SCN'nin ritmini ve amplitüdünü etkiler. SCN bu uyarılara göre merkezi bir biyolojik pacemaker olarak çalışır (Karamustafaoğlu ve Baran, 2012).

Melatonin, epifiz bezi ve extrapineal yapılardan salgılanan bir nörohormondur. Vücudun biyolojik saatini koruyup, ritmini ayarlamakla görevli olan melatoninin, kronobiyotik, antioksidan, onkostatik, immunmodulator, normotermal ve anksiyolitik fonksiyonları bulunmaktadır. Melatonin ayrıca, kardiyovasküler sistemi ve gastrointestinal sistemi etkiler, hücre yenilenmesine, metabolizmaya ve vücut kitle indeksinin düzenlenmesine katkı sunar (Garcia-Cebrian ve ark 2006).

Günümüzde, dünyada yaşayanların %4,4'ü depresyondan muzdarip durumda, 2020'ye gelindiğinde ise, depresyonun dünyada ikinci morbidite nedeni olması öngörülmektedir. Avrupalılarda depresyon yaygınlığı %14 ve bu oranın %12,3'ü majör depresyon olarak seyretmektedir. Depresyonun yüksek seviyede disfonksiyon ile alakası vardır ve bu durum hem hastanın hem de ailesinin yaşamında ciddi problemlere neden olmaktadır. Depresyon tablosuna genellikle koroner kalp rahatsızlıkları, serebrovasküler bozukluklar, solunum yolları enfeksiyonları ve ağrı gibi rahatsızlıklar da eşlik eder (Bair ve ark. 2003).

Oldukça geniş çaplı araştırmalara rağmen, nörobiyolojik düzeyde depresyonun tam olarak nedeni ve depresyonun tedavi edilmesini sağlayacak mekanizma tam olarak anlaşılmış değildir. Bununla birlikte yıllar boyunca yapılan çalışmalarda major

depresyonun nedeni açısından monoamin eksikliği/dengesizliğinin ötesindeki faktörlerin dikkate alınması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Son zamanlarda, depresif bozuklukları internal ritmin bozukluğu ile ilişkili olarak gösteren klinik bulgular sirkadiyen ritmin yeniden düzenlenmesinin muhtemel antidepresan potansiyele sahip olabileceğini göstermiştir (Rijavec ve ark. 2012).

İnsan hayatında sirkadiyen ritmin etkisi uzun zamandan beri gayet iyi bir şekilde bilinmektedir. Sirkadiyen ritim kavramı Franz Halberg tarafından 1959 yılında ortaya konulmuş ve araştırmacılar için insan vücudundaki pek çok sürecin anlaşılmasında tam bir dönüm noktası olmuştur. Sirkadiyen ritmin, uyku-uyanıklık, vücut sıcaklığının düzenlenmesi, hormonların salınımı, hücre bölünmesi ve prelüferasyonu, gastro-instestinal sistem fonksiyonları gibi pek çok fizyolojik süreç ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Pek çok hastalık sirkadiyen ritim bozukluğuna sebep olurken, sirkadiyen ritim bozukluğu da pek çok patolojiyi tetikleyebilmektedir. Örneğin, kronik ağrı sendromları daima biyolojik ritim bozukluğunun değişik dereceleriyle alakalıdır (Atasoy ve ark.2017).

Melatoninin bazı özellikleri gayet iyi bilinmektedir, öte yandan bazı özellikleri ise hala çalışılmaktadır. Melatonin kronobiyojik özellikleri ile sirkadiyen ritmi düzenlemekte ve uykuyu normalize etmektedir. Öte yandan, melatonin, parkinson ve alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklara karşı antioksidan etkinlik göstererek hücre dejenerasyonunu önlemektedir. Pek çok deneysel ve klinik çalışma melatoninin, onkostatik, immün sistemi düzenleyici, duygu-durumu iyileştirici, anksiyolitik, kardiyovasküler sistemi ve GİS'i etkileyerek vücudun ve metabolizmanın yenilenmesi ve düzenlenmesi gibi etkileri olduğunu göstermiştir.

SCN'deki GABA'erjik sistemler melatonin tarafından situmile edilir ve akabinde SCN'nin uyarma gücü azaldığı için uykunun tetiklenmesine yardımcı olur. SCN uyku ile alakalı parametrelerin düzenlenmesinde merkezi bir konumdadır ve uykuya dalmayı başlatır. Sirkadiyen sistemin temel görevi gün ışığı veya termal değişkenler gibi çevresel uyarılara uyum sağlayabilmesi ve çeşitli ritimleri devam ettirebilmesidir. Günün erken saatlerinde gün ışığına maruziyet uyku-uyanıklık ve termal döngüde ilerlemeye sebebiyet verirken, günün geç saatlerinde aydınlığa maruziyet bu döngülerde gecikmeye sebep olur. Aksine, melatonin, gecenin ilk

saatlerinde sirkadiyen ritimlerde ilerlemeye, sabah ise sirkadiyen ritimlerde ötelenmeye neden olmaktadır (Akıncı ve Orhan, 2016).

Melatoninin sirkadiyen sistem üzerindeki etkinliği SCN'de bulunmakta olan melatonerjik reseptörler (MT1/MT2 reseptörleri) ile ilişkilidir. MT1 ve MT2 reseptörleri G proteini ile kenetli reseptörlerdir. Melatonin, SCN'nin nöronal aktivitesinin bilhassa yüksek olduğu gündüz saatlerinde akut olarak SCN'nin nöronal aktivasyonunu engellemektedir. Melatonin reseptörlerinin sirkadiyen ritim süresince SCN'deki ekspresyonu geceleri artan melatonin salgılanması ile kolerasyon gösterir ve geceleri melatonin reseptör ekspresyonu artarken, gündüzleri azalmaktadır (Karamustafaoğlu ve Baran, 2012).

Ayrıca, yakın zamanda yapılmış olan çalışmalarda, melatonin ağrı ile ilgili sendromlarda da etkili bulunmuştur. Melatoninin, fibromiyalji, baş ağrısı, irritabl bağırsak sendromu, kronik sırt ağrısı ve romazitmal ağrılara karşı kullanımına ilişkin çalışmalar yayınlanmıştır. Melatoninin, bir yandan sirkadiyen ritimlerin normalleştirilmesi ile kronik ağrılar sonucu kaçınılmaz bir şekilde bozulmuş olan uykunun kalitesini ve metabolizmanın adaptif kapasitesini arttırdığına öte yandan da melatonin reseptörlerini ve pek çok nörotransmitteri de içeren melatonin-bağımsız yolları etkileyerek analjezik etkiye katkıda bulunduğuna ilişkin pek çok kanıt bulunmaktadır (Tututi ve ark. 2009).

Melatoninin antinosiseptif etkileri daima çok ilgi çekici bir alan olmuştur. Günümüzde kronik ağrı tedavisinin mükemmel olmadığı bilinmektedir, analjezik yeterliliği olan yeni moleküllere, yeni tedavi stratejilerine ve tedavide kullanılan mevcut maddeleri geliştirmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalarda belirleyici faktör, ilacın yüksek etkinlik ve iyi güvenlik profili kombinasyonudur. Melatoninin, birçok deneysel nöropatik ağrı hayvan modelinde ve klinik çalışmalarda antinosiseptif etkinliği ve güvenliği gösterilmiştir.

### **2.7.2. Melatoninin Etki Mekanizması ve Melatonin Reseptörleri**

Melatoninin pek çok deneysel çalışmada ve klinik araştırmada analjezik etkili olduğu gösterilmiştir. Peki, bu etkinin arkasında yatan mekanizma nedir? Melatonin bir yandan kronik ağrılarda kaçınılmaz bir şekilde bozulan sirkadiyen ritmin normalleşmesi ile uyku kalitesinin artmasını ve diğer yandan adaptif kapasitenin



artmasını sağlamaktadır. Öte yandan, reseptörler ve çeşitli nörotransmitter sistemler aracılığıyla gerçekleşen melatoninin analjezik etkinliğine dair kanıtlar vardır (Williams ve ark. 1995).

Melatonin bağlanma bölgeleri klonlanmış ve bariz farmakolojik profili birçok dokuda gösterilmiştir. Kabul edilen yaygın görüş, melatoninin bazı önemli etkilerine G-proteinine yüksek afiniteli özel reseptörlerinin aktivasyonu aracılık etmektedir. Melatonin reseptörlerinin dağılımı ve farmakolojik özellikleri geniş bir biçimde daha önce gösterilmiştir. Bu nedenle sadece ağrı ile ilgili yönleri üzerinde kısa bir özet verilecektir. Melatonin 500 pM altında reseptörlerine yüksek afinite gösterir. Dört farklı melatonin reseptör alt tipi vardır. İki tanesi çekirdek reseptörü, diğer ikisi hücre membranına bağlı reseptörlerdir (Chen ve ark. 2014).

Membran melatonin reseptörleri kinetik özellikleri ve farmakolojik profillerine göre MT1 (Mel 1a) ve MT2 (Mel 1b) reseptör alt tiplerine sınıflandırılmıştır. I-melatonin ile yapılan çalışmada melatoninin MT1 reseptörlerine MT2 reseptörlerine göre afinitesi daha yüksek bulunmuştur. Bazı yazarlar, bir varsayım olarak MT3 melatonin reseptör alt tipinin varlığını savunuyor olsa da, son zamanlarda yapılan çalışmalarda MT3 melatonin reseptörünün aslında bir sitosolik kinin redüktaz-2 enzim membran reseptörü olduğuna dair kanıtlar vardır (Sumaya, Masana, Dubocovich 2005).

Melatonin yağda çözünür profilinden dolayı hücre içine kolay girebilir. Bu nedenle hem hücre içi etkisi hem de hücre zarı üzerindeki reseptörleri üzerinden etkisi bulunmaktadır. Kısmi derecede suda çözünürlüğü ile hücre içi etkinliğe de sahiptir. Son çalışmalar melatoninin hücre çekirdeğinde yoğun olarak bulunduğuna ve melatonine özgü reseptörler bulunduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar göz önüne alındığında melatoninin, hormonlara özgü biçimde etkilerini hücre çekirdeğindeki moleküler düzeydeki etkileşimler üzerinden gösterebileceği söylenebilir.

İn vitro otoradyografik çalışmalar ve reseptör yöresi tayinleri ile insan beyninin ve perifer dokuların çeşitli kısımlarında G-poteini kenetli melatonerjik reseptör varlığı bildirilmiştir. MT1 reseptörleri SCN, hipokampus, cerebellum, talamus, preoptik alan, serebral korteks, hipotalamus, retinanın pleksiform tabakası dahil bir çok

yörede tespit edilmiş. Periferde ise, serebral ve kaudal arterler, yumurtalık, ince bağırsak ve hipofizer pars tuberalisde MT1 reseptör varlığı gösterilmiştir.

MT1 reseptörlerine göre düşük afiniteli MT2 reseptörlerinin MT1 reseptörlerine benzer sinyal iletim mekanizması ile G-proteini kenetli olduğu ve aynı zamanda MT1 reseptörlerinden farklı olarak MT2 reseptörlerinin aktivasyonunun fosfoinozitol hidrolizi ile de kenetli olduğu ve bu kenetlenmenin seçici MT2 reseptör antagonistleri tarafından inhibe edildiği ileri sürülmüştür (Karamustafaoğlu ve Baran, 2012).

MT2 reseptörlerinin fizyolojik açıdan önemi net olarak açıklanmamıştır. Melatonin reseptörlerinin 3 grubu tanımlanabilmiştir. MT1, yüksek afiniteli, guanozin trifosfat (GTP) bağlama proteinleri ailesine mensuptur. MT1 reseptörlerinin aktivasyonu hedef hücrelerde adenilat siklaz aktivitesinin baskılanmasına neden olur. Bu reseptörler olasılıkla retina işlevine, sirkadiyen ritme ve üreme işlevine katılmaktadır. MT2 ve MT3 reseptörleri ise düşük afiniteli, fosfoinositol hidrolizi ile etki gösterir ancak dağılımları henüz tam olarak belirlenmemiştir (Vural, 2015).

İnsan beyninin çeşitli bölgelerinde, bağırsakta, overlerde ve kan damarlarında melatonin reseptörleri bulunur. Daha önce belirtildiği gibi, melatonin antinosiseptif ve antiinflamatuvar etkilerini ağırlıklı olarak özel hücre membranlarının aracılık ettiği negatif adenilat siklazla ilişkili reseptörler üzerinden göstermektedir. Bu durum çeşitli deneysel modellerde gösterilmiştir. Örneğin, Çin sıçanları ile yapılan bir çalışmada MT1 ve MT2 melatonin reseptörlerini eksprese eden yumurtalık hücreleri, forskolinle indüklenen cAMP birikimini engellemiştir ve bu cevap Gi/Go proteini aktivasyonunun aracılık ettiği pertussis toksini kullanımı ile durdurulmuştur. Melatonin reseptör aktivasyonu cGMP düzeyini artırmaktadır. Örneğin  $Ca^{++}$ , diaçilgliserol, inositol fosfat ve arşidonik asit gibi diğer araçlar da farelerin ön hipofiz bezinde melatonin tarafından olumsuz yönde modüle edilir. Melatonin etkileri MT1 ve MT2 melatonin reseptörlerini eksprese eden *Xenopus* oositlerinde elektrofizyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu durum, fosfolipaz C aracılığı ile kalsiyuma bağımlı içeri doğru akımlı klorür kanallarının aktivasyonu ile ortaya çıkar ve belirli MT1 ve MT2 melatonin reseptör antagonistleri tarafından inhibe edilebilir. Bundan başka, melatonin tarafından protein kinaz C alfa ( $PKC\alpha$ ) fosforilasyon induksiyonu yoluyla hedef enzimleri ile kalmodülin (CaM) etkileşiminin

engellendiği öne sürülmüştür. Bu durumu CaM kinaz II' nin çevresel zararlı uyarılara merkezi sinir sisteminin cevabı olarak omurilikte CREB (siklik AMP yanıt elemanı bağlayıcı protein) fosforilasyonunun düzenlenmesinde rol alması desteklemektedir (Zahn ve ark. 2003).

MT1 - MT2 membran melatonin reseptörleri ve nükleer melatonin reseptörleri RZRa -RZRb vardır. Melatonin analjezik etkisinde rol alan membran MT1-MT2 reseptörlerinin talamus, hipotalamus, omurilikteki dorsal boynuzlar, spinal trigeminal yol ve trigeminal sinir çekirdeğindeki lokalizasyonu analjezi ile ilintisini ortaya koymaktadır. Dahası deneysel çalışmalar luzindolün MT1-MT2 melatonin reseptör antagonisti veya 4-P-PODT - R-185 MT2 reseptör seçici antagonistlerinin verilmesinin antinosiseptif etkiyi azalttığını göstermiştir. Çalışmalar melatoninin esas olarak spinal nosisepsiyon inhibisyonuna dayanan kompleks bir analjezik etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Melatonin reseptör aktivasyonu hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve siklik guanosin monofosfat (cGMP) seviyelerini azaltır. Melatonin farelerin anterior hipofizinde Ca<sup>++</sup>, diaçilgliserol, inositol fosfat ve araşidonik asit gibi mediyatörleri inhibe eder (Weaver, Rivkees, Reppert 1989).

Elektrofizyolojik çalışmalar melatoninin fosfolipaz yoluyla kalsiyum bağımlı Cl<sup>-</sup> iyon kanallarını aktive ettiğini ve bu etkinin spesifik melatonin MT1-MT2 reseptör antagonistleri tarafından inhibe edilebildiğini göstermiştir. Melatoninin spesifik enzimler ile kalmodulin (CaM) etkileşimini bloke edebileceği gösterilmiştir. CaMkinaz'ın santral sensitizasyonda çok önemli rol oynadığına dair bu kanıt çok önemlidir. Sıçan L5-L6 spinal sinir ligasyonu ve sinir yaralanması modelinde UCM924 selektif MT2 reseptör agonisti (subkutan olarak 20-40 mg/kg) uygulanması; uzamış bir antinosiseptif etki yaratmış, antinosiseptif etki doza bağımlı ve seçici MT2 reseptör antagonisti 4-fenil-2-propionamidotetralin ile bloke edilmiş yüksek dozda melatonininden (150 mg/ kg) daha üstün ve Gabapentin (10 mg / kg) ile karşılaştırılabilir bulunmuş ancak rotarod testinde motor koordinasyonda anlamlı bir iyileşme göstermemiştir. İmmünohistokimyasal boyamada MT2 reseptörlerinin, rostral ventrolateral periaqueductal greyde glutamaterjik nöronlar tarafından eksprese edildiği ortaya çıkmıştır (Wan ve ark. 1999).

Akut ve inflamatuvar ağrı modelleri olan hot-plate ve formalin testlerinde maksimum antinosiseptif etki, 20 mg/kg seçici MT-2 reseptör agonisti UCM924 ile oluşturulmuş

ve 200 mg/kg parasetamol ve 3 mg/kg ketorolak ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur. Bu veriler seçici MT2 reseptörü kısmi agonistlerinin beyin sapında antinosiseptif yolların modülasyonu yoluyla antinosiseptif özelliklere sahip olduğunu ve MT-2 reseptörlerinin nöropatik ağrının tedavisinde yeni bir hedefi temsil edebileceğini göstermiştir (Penev 1997). İlginç bir şekilde MT-1 ve MT-2 reseptör lokalizasyonu farklıdır. MT-1 reseptörleri dalakta, hipokampuste dentat girus, Calleja adaları (striatumda), suprakiazmatik nükleuslar, corpora quadrigemina'nın üst kolikülleri, siyah madde, vb. bulunur. MT-2 reseptörleri ise ağırlıklı olarak hipokampus CA3 alt bölgesinde talamik retiküler çekirdek, supraoptik nükleus, corpora quadrigemina alt koliküsü ve periaqueductal grinin ventrolateral kısımlarında bulunur (Browning ve ark. 2000).

MT-1 ve MT-2 melatonin reseptörleri ağrı iletimi ile ilgili merkezi sinir sistemi yapılarında tespit edilmiştir. Otoradyografi çalışmalarda, talamus, hipotalamus, ön hipofiz, spinal kord, dorsal boynuz, spinal trigeminal yol ve trigeminal nükleusda melatonin reseptörleri tespit edilmiştir. Melatonin reseptör bağlayıcı alanları yüksek yoğunlukta spinal dorsal boynuzun yüzeysel tabakası boyunca yer almaktadır. mRNA ve MT-1 ve MT-2 melatonin reseptör proteini omuriliğin dorsal boynuzunda bulunmuştur. Bu durum mRNA ve MT-1 ve MT-2 melatonin reseptör proteinlerinin ikinci dereceden nöronlarda varlığını göstermektedir. Melatonin reseptörleri özellikle ağrı kontrolünde önemli bölgeler olan omuriliğin I-V ve X. Laminalarında dağılmaktadır. Melatonin reseptörlerinin omurilik ve duyuusal nöronlardaki anatomik dağılımı bu hormonun ağrı iletimindeki rolünü desteklemektedir. Gerçekten de, davranışsal ve elektrofizyolojik çalışmalar melatoninin spinal nosisepsiyonda ağırlıklı inhibitör olan karmaşık etkilere sahip olduğunu göstermiştir.

MT-1 ve MT-2 reseptörlerinin farklı lokalizasyonu, farklı işlevlerde rol oynadıklarını göstermektedir. Nükleer reseptörlere gelince, RZRb duyuusal sistemde transkripsiyon faktörünün özel bir rolünü oynar diğer yandan, RZRa melatonin reseptörleri inflamatuvar reaksiyonlarda rol oynar. Steinhilber ve arkadaşları melatoninin RZRa reseptörleri aracılığıyla B lenfositlerde önemli bir inflamatuvar mediyatör olan 5-lipoksijenaz (5-LOX) ekspresyonunu azaltabileceğini bildirmişlerdir (Mickle ve ark. 2010).

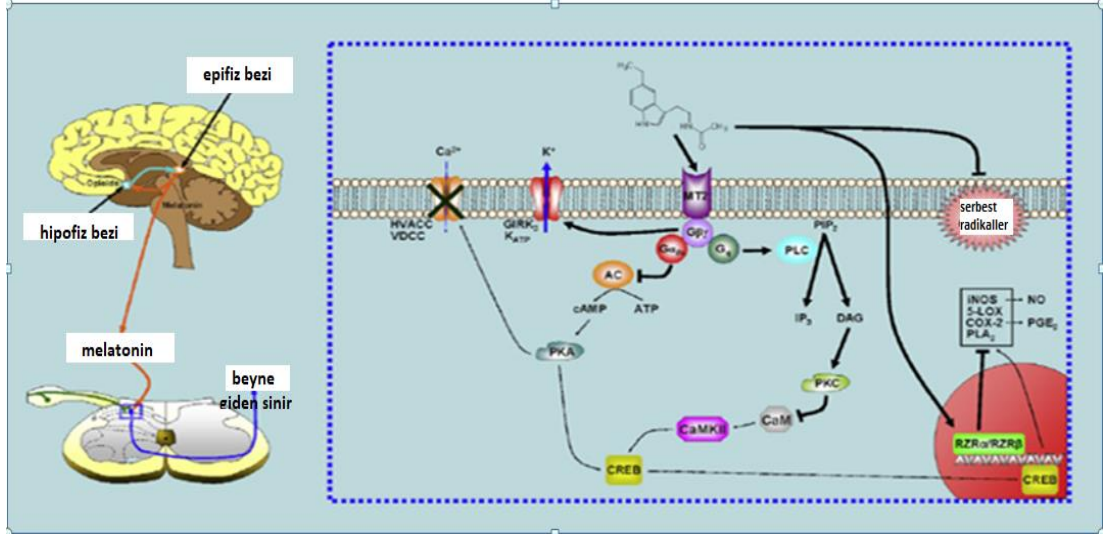
### **Melatoninin İyon Kanallarına Etkisi**

Deneyleler, melatoninin antinosiseptif etkisinin en azından kısmen kalsiyum kanallarının aktivasyonuna bağlı olduğunu göstermiştir. Hücree seviyesinde melatonin, nöronlarda bir dizi aksiyon potansiyelini inhibe eden G proteini kenetli olan Kir-3 kanallarını aktive eder. Bundan başka melatonin, hücre içine doğru K<sup>+</sup> iyonlarının salınımının cerebellum hücrelerinde, suprakiazmatik çekirdekte ve sinir sisteminin diğer bölgelerinde aktive edilmesini sağlar.

Kalsiyum kanalları inflamasyon ve nöropatik ağrı ile ilişkili merkezi duyarlılığın gelişmesinde ve sürdürülmesinde belirleyici bir rol oynar. Nöropatik ağrı tedavisi için yaygın olarak kullanılan Gabapentin'in etkisine aracılık etmeleri bu duruma çok önemli bir örnektir. Çalışmalar melatoninin, dorsal kök gangliyonu nöronlarına Ca<sup>++</sup> girişini inhibe ettiğini göstermiştir. Bu durum CA<sup>++</sup> kanallarının bloke edilmesinin sonucu olarak hücre içi CA<sup>++</sup> düzeyinin düşmesine yol açar (Ayar ve ark 2001).

### **Melatonin ve GABA (Gamma Aminobütirik Asit)**

GABA reseptör modülasyonu tarafından yapılan GABA-erjik transmisyonun melatonin tarafından kolaylaştırıldığına dair yayınlar bulunmaktadır. Epifiz, subparaventriküler bölge ve dorsomedial çekirdek ile bağlantılı olan suprakiazmatik çekirdeğe afferent sinirler ile bağlıdır. Suprakiazmatik çekirdekdeki nöronlar hem subparaventriküler çekirdeğin hem de ventrolateral preoptik çekirdeğin uyarılmasını ve inhibisyonunu sağlayabilir (bu mekanizmalara sırasıyla glutamat ve GABA aracılık eder). Melatoninin, suprakiazmatik çekirdeğin nöronlarında inhibisyon kaybına neden olabilecek bir dizi aksiyon potansiyelini veya eksitasyon kaybını inhibe ettiği belirtilmiştir. Bundan başka melatoninin GABA reseptörlerinin fonksiyonlarını modüle edebileceği bildirilmiştir. Deneyleler melatoninin fare beyin reseptörlerinde GABA afinitesini arttırdığını bildirmiştir. Melatonin ve türevleri GABA reseptörleri ile bağlanabilir. Ayrıca melatonin GABA konsantrasyonunu %50 civarında arttırmaktadır. Böylelikle elimizdeki veriler melatonin-GABAerjik sistem arasında oldukça güçlü bir bağlantı bulunduğunu ve melatoninin bazı nörofarmakolojik etkilerinin (hipnotik aktivite dahil) GABA reseptörleri üzerinden olabileceğini ve belki de GABA antagonistleri tarafından bloke edilebileceğini göstermektedir (Dhanaraj, Nemmani, Ramarao 2004).



**Şekil 2.20.** Melatonin kaynaklı antinosisepsiyonun olası mekanizmaları<sup>1</sup>  
(Monica Ambriz Tututi ve Arkadaşları, 2009)

Melatonin, hipofiz hücrelerinden endojen opioidlerin salınımını indükleyebilir ve bunlar klasik yoldan antinosisepitif etkiyi üretir. Melatonin, primer afferent liflerde olduğu gibi ikinci dereceden nöronların post-sinaptik membranında bulunan MT-2 melatonin reseptörlerini aktive eder. Bu şekilde melatonin hücre içi cAMP, Ca<sup>++</sup> ve cAMP yanıt elementi bağlayıcı protein (CREB) aktivasyon seviyelerini negatif olarak modüle edebilir. Potasyum kanalları aktive edilir ve muhtemelen Gβγ alt ünite aktivitesi ile kalsiyum kanalları melatonin tarafından bloke edilir. Melatonin hücre içine girdiğinde serbest radikal süpürücü gibi davranır. Ayrıca melatonin nükleer melatonin reseptörlerini (RZRα / RZRβ) aktive edebilir ve muhtemelen bu şekilde indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS, 5-LOX, COX-2) ve fosfolipaz A2 (PLA2) ekspresyonunu azaltabilir (Bettahi ve ark. 1996).

### 2.7.3. Migrende Melatonin

Sirkadiyen ritim bozukluğunun baş ağrısı patogenezinde önemli rolüne dair, son zamanlarda oldukça çok tartışma vardır. Analjezik etkinliği ve sirkadiyen ritim üzerindeki etkisi ile melatonin doğal olarak migren ağrısının yoğunluğunu ve sıklığını azaltma potansiyeline sahiptir. Melatonin reseptörlerinin ganglia ve

<sup>1</sup>HVACC = yüksek voltaj aktive edilmiş Ca<sup>++</sup> kanalı, VDCC = voltaja bağlı Ca<sup>++</sup> kanalları, GIRK3 = G Proteini kenetli hücre içine K<sup>+</sup> kanalı, KATP = ATP'ye duyarlı K<sup>+</sup> kanalı, AC = adenilat siklaz, PLC = fosfolipaz C, PKC = protein kinaz C, CaM = kalmodulin, CaMKII = Ca<sup>++</sup> / kalmodulin bağımlı protein kinaz

trigeminal inirlerin çekirdeğinde bulunması melatoninin trigeminal vasküler nosisepsiyonu azalttığını göstermektedir. Gece melatonin salgılanması ve migren arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma vardır. 146 migren hastasının katıldığı çalışmada, migren hastası olanların idrar 6-hidroksimelatoninsülfat (temel melatomin metaboliti 6-HMS) seviyesi, migren hastası olmayan sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında oldukça düşük seviyede bulunmuştur(Tututi ve ark. 2009).

34 hastanın katıldığı bir başka çalışmada, melatoninin migren ataklarından korunmada etkili olduğu gösterilmiştir. Peres ve ark yaptığı çalışmada, uykudan önce alınan 3 mg melatoninin migren ağrısının süresini, yoğunluğunu ve sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Güncel bir çalışmaya göre, melatonin agonisti agomelatini üç ay boyunca günde 25 mg kullanan hastalarda migren ataklarının, sıklığı ve süresinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca agomelatini tedavisi bu hastaların depresyon seviyelerinin düşmesine ve uykularının düzene girmesine de yardımcı olmuştur.

#### **2.7.4. Küme Tipi Baş Ağrısında Melatonin**

Küme tipi baş ağrısının patofizyolojisi halen belirsiz bir durumdadır, fakat güncel görüşler sirkadiyen ritim ile hastalığın patogenezi arasındaki ilişkiye işaret etmektedir. Yapılan çalışmalarda sağlıklı kişilere göre küme baş ağrısı hastalarında ve küme baş ağrısından iyileşme evresinde olanlara göre küme baş ağrısı hastalarında, melatonin seviyeleri düşük bulunmuştur. Bir klinik çalışmada, küme baş ağrısı hastaları uyumadan önce 14 gün boyunca 10 mg melatonin ya da plasebo almışlar. Çalışmada, melatonin gurubunda kontrol grubuna göre ağrının yoğunluğunda ve ağrı ataklarının sıklığında düşme olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında melatonin gurubunda ağrının sıklığı ve süresinde anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen, analjezik alımına eğilimde azalma gözlenmiştir. Başka bir çalışmada, küme baş ağrısı hastaları 2 mg melatonin almışlar fakat kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, küme tipi baş ağrısında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Çalışmada sonuçların böyle gerçekleşmesi, melatonin dozunun düşüklüğüne bağlanmıştır (Tututi ve ark. 2009).

#### **2.7.5. Gerilim Tipi Baş Ağrılarında Melatonin**

Melatonin tansiyon baş ağrılarında etkili bulunmuştur. Miano ve arkadaşları, çocuklarda tansiyon baş ağrısını önleme ihtimalleri üzerine çalışmışlar. Çalışmaya 21 hasta dahil edilmiş ve katılımcılar 3 ay boyunca uyumadan önce 3 miligram

melatonin almışlar. Tedaviden sonra 21 katılımcının 14'ü ağrılarının yoğunluğunda yarı yarıya azalma olduğunu bildirmişler, geri kalanların 4 tanesi de bu süre boyunca herhangi bir ağrı atağına yakalanmadıklarını beyan etmişler.

#### **2.7.6. Kronik Sırt Ağrısında Melatonin**

Kronik sırt ağrısında melatoninin etkinliği, en az 12 ay boyunca görsel analog ölçeğinde üç nokta üzerinde sırt ağrısı olan 178 hasta (40-65 yaş) içeren bir çalışmada değerlendirilmiş. Hastalar 6 grupta 3'erli karşılaştırma grupları oluşturacak şekilde sınıflandırılmış. 1. gruptaki hastalar (n=31) bir tablet ARTRA (500 mg glukozamin ve 500 mg kondroitin sülfat)'yı bir ay boyunca günde iki defa olacak şekilde kullanmışlar sonra iki ay boyunca günde bir tablet ARTRA'ya ilaveten MELAXEN (3 mg melatonin) uykudan 30-40 dakika önce almışlar. Karşılaştırma grubundaki hastalar (n=29) yalnızca ARTRA almışlar. 2. karşılaştırma grubundaki hastalar (n=30) günde iki defa ARTRA almışlar (25 mg diklofenak günde 2-3 kez) (n=30) hastaları ayrıca (3 mg melatonin uyumadan 30-40 dakika önce) MELAXEN almışlar. Üçüncü karşılaştırma grubundaki hastalar (n=29) MELAXEN almamışlar. 1. grubun sonuçları 3 ayda 2. ve 3. gruptakiler ise bir ayda değerlendirilmiş. Sonuçlar çalışma grubunda kontrol grubuna oranla, ağrının gözle görülür bir şekilde düştüğünü göstermiş. Bunun ötesinde, hastalar gündelik aktivitelerinde daha az ağrı hissetmişler, anksiyete ve depresyonlarında da düşüş gözlenmiş ve uykuları da normalleşmiş. Bu sonuçlar melatoninin sırt ağrısının tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir(Zeng ve ark. 2008).

#### **2.7.7. İrritabl Bağırsak Sendromunda (İBS) Melatonin**

Epifiz bezinin yanı sıra GİS'de enterokromaffin hücreler tarafından melatonin sentezlenmesi, GİS fizyolojisi ve patolojileri ile melatoninin ilgisini düşündürmektedir. GİS'de melatonin sentezi ve salgılanması 24 saatlik bir döngüyü takip etmez. Melatonin, GİS mukozasını ülserden ve bağırsakları yaralanmalardan makrofaj inhibisyonunu stimule ederek ve inflamatuvar araçları azaltarak korur. Melatonin abdominal ağrıları azaltır ve dışkılamayı (defekasyon) hızlandırır. Öte yandan İBS hastalarının anksiyete ve uyku durumlarını ise etkilemez. İki tane, rastgele plasebo-kontrollü çalışmada melatoninin, İBS üzerindeki analjezik etkinliği çalışılmış. İki çalışmada da hastalar 3 mg melatonin almışlar. Birinci çalışma 40 kişiden oluşmuş 2 hafta boyunca hastalar ya melatonin ya da plasebo almışlar. Diğer



çalışma 17 kişiden oluşmuş ve 4 haftası iskalama periyodundan oluşan (washout) 8 hafta boyunca plasebo ya da melatonin almışlar. Çalışmaların her ikisinde de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında melatonin grubunda ağrının yoğunluğunda önemli bir düşüş olduğunu gözlemlenmiş. Chojnacki ve arkadaşlarının çalışması 6 ay melatonin uygulamasının bağırsak hareketlerini ve abdominal ağrıyı düzelttiğini göstermiş (Dong ve ark.2003).

### **2.7.8.Fibromiyaljide Melatonin**

Melatonin salgılanmasındaki düzensizlik muhtemelen fibromiyalji patogenezinin bir parçasıdır. Ne var ki klinik sonuçlar oldukça tartışmalı görünmektedir. Bu konuda yapılan pek çok çalışma fibromiyalji hastalarında melatonin salgılanmasını ve sirkadiyen ritmi analiz etmeye çalışmıştır. Bir çalışmada sağlıklı gönüllüler ile fibromiyalji hastalarının melatonin seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemiş. Öte yandan diğer bir çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fibromiyalji hastalarında idrarda melatonin düzeyi anlamlı düzeyde düşük bulunmuş (Tututi ve ark. 2009).

Rusya'da yürütülmüş olan bir çalışmada 11 fibromiyalji hastasının gece uyku kalitesinin subjektif değerlendirmesi üzerine 10 gün boyunca akşamları 1,5 miligram melatonin (Melaxen) alımının etkileri değerlendirilmiş. Polisomnografik ölçümler hastalarda gece uykusu düzensizliğini doğrulanmış; uykuya dalmakta zorlanma, paradoksik ve yüzeysel uykunun (tavşan uykusu) uzun sürmesi, derin uykunun baskılanması, tamamlanmış uyku döngüsü sayısında azalma, uyanıklık periyodu sayısında artış gibi durumlar kaydedilmiş. Tedavi sonrası, hastalar kişisel uykularının iyileştiğini beyan etmiş ve hastaların beyanları da polisomnografi kayıtları ile doğrulanmış (uykuya dalmanın düzene girmesi, uyku esnasında daha kısa uyanma periyodları vb.). Ayrıca, hastalar kendilerini daha iyi hissettiklerini, depresyonlarının azaldığını ve gün boyu ellerinin motor fonksiyonlarını daha iyi bir şekilde kullandıklarını beyan etmişler. Sonuçlar melatoninin uyku düzensizliği çeken hastalarda pozitif bir etki gösterdiğini ve uyku kalitelerini arttırdığını göstermiştir. Aynı hastalar ağrılarında ve depresyon düzeylerinde belli bir düşüş olduğunu da beyan etmişler.

21 kadın hastanın yer aldığı bir başka açık/rastgele (open randomize) çalışmada hastalara uykuya dalmadan önce 4 hafta boyunca 3 mg melatonin verilmiş. Hastalar

bu tedaviden sonra uyku kalitelerinde gözle görülür bir artış ve ağrı tetikleme noktalarda ciddi bir düşüş hissettiklerini beyan etmişler. Yazarlar ayrıca ağrı, yorgunluk ve depresif belirtilerin tedavisi ile ilgili olarak istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte iyileşme bildirmişler (Calandre ve ark. 2014).

101 fibromiyalji hastasının yer aldığı plasebo kontrollü, çift kör (double-blinded ) çalışmada melatoninin hem tek başına hem de fluoksetin ile kombine edilmiş farklı dozlarını çalışmışlar. Hastalar dört gruba bölünmüş: A grubundakiler 20 mg/gün fluoksetin, B grubundakiler 3 mg/gün melatonin, C grubundakiler günde 20 mg fluoksetin ve 3 mg/gün melatonin, D grubundakiler günde 20 mg fluoksetin ve 5 mg/gün melatonin almışlar. Yalnızca fluoksetin ile tedavi yorgunluğun, sabah katılığının, anksiyetenin ve depresyonun azalmasında etkili olmuş. Melatonin tedavisi, ağrı, depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları açısından anlamlı olmasına rağmen diğer semptomlar üzerinde daha az etkili bulunmuş. Fluoksetin ve Melatoninin tedavisi anksiyete, yorgunluğu azaltılması depresif semptomları anlamlı bir şekilde azaltmış (Dengve ark.2015).

Zanette ve arkadaşları (2014) fibromiyalji hastaları üzerinde melatoninin etkilerini rapor etmişler. 63 kadın hasta 6 haftalık bir çalışmada (18-65 yaş arası) rastgele 3 gruba ayrılmış: grup 1 uykudan önce 25 mg amitriptilin almış, Grup 2 uykudan önce 10 mg melatonin almış ve grup 3 uyumadan önce 25 mg amitriptilin ve 10 mg melatonin kombinasyonu almış. Çalışmanın sonucunda, yalnızca amitriptilin alan guruba göre amitriptilin-melatonin kombinasyonu ve yalnız melatonin alan gurup ağrı, sabah katılığı, uyku bozukluğu gibi semptomlarda fibromiyalji hastaları arasında daha etkili bulunmuş. Sirkadiyen ritim bozuklukları ve fibromiyalji arasındaki patofizyolojik ilişkiler belirsizliğini koruyor olsa da melatoninin etkinliği yüksek düzeyde kanıt içeren çeşitli klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

### **2.7.9.Melatonin ve Romatoid Artrit**

Melatonin romatoid artrit patogenezinde nasıl bir role sahiptir? Sağlıklı insanlarla karşılaştırılınca, romatoid artrit hastalarının geceleri anlamlı düzeyde fazla melatonin salgıladıkları bilinmektedir. Sabahları kan serumu melatonin düzeyi hastalık hikayesi çok eskiye gitmeyen hastalarda daha yüksek seyretmektedir. İnterferon-gamma, İnterlökin-1 (İL-1)ve İnterlökin-6 (İL-6) gibi inflamatuvar sitokinler melatonin uyarımına yanıt olarak periferik kan dolaşımına salgılanır. Ayrıca melatonin

romatoid artrit hastalarının sinoviyal sıvılarında bulunmuştur. Bu veriler melatoninin romatoid artrit hastalarında istenmeyen sonuçlar ortaya çıkardığını göstermektedir. Öte yandan melatonin romatoid artrit hastalarında eklem yıkımına yol açan matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesini inhibe etmektedir. Bu nedenle, melatoninin eklem yıkımındaki rolü ek çalışmalar gerektirmektedir (Barlow-Walden ve ark.1995).

## **2.8.Agomelatin**

Agomelatin N-[2-(7-metoksinaftalen-1-il)etil]asetamid molekülü 2000'li yılların ortalarında, Fransa'da Servier araştırma enstitüsünde daha etkili ve daha güvenli yeni antidepresan ilaçlar geliştirmeye yönelik çalışmalar sırasında sentezlenmiştir. Moleküler formülü C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> şeklindedir. Pineal bezde sentezlenip salıverilen melatonin hormonunun sentetik analogudur. Melatoninden kimyasal yapısında indol grubu yerine bir naftalen bioester grubu ve NH grubu olan yerde HC=CH grubu içermesi ile ayrılır.

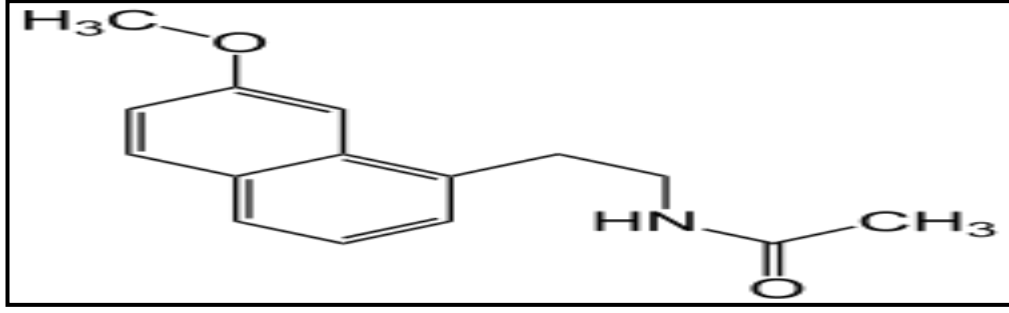
Depresyon hastalarında sirkadiyen ritmindeki bozukluk ortaya çıkmakla birlikte bu bozulma antidepresan tedavisi ile giderilebilmektedir. Agomelatin, melatonerjik reseptörler ve 5-HT<sub>2c</sub> aracılığıyla aktive olan klinik ve prelinik çalışmalarda sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde sonuç verdiği bilinmekte olan yeni bir antidepresandır. Bundan başka, agomelatin, nörotrofik faktörler ve nöroplastisite üzerinde de antidepresan benzeri etkileri olduğu bilinmektedir (Chenaf ve ark. 2017).

Melatonin türevi olan agomelatin, melatonerjik MT-1 ve MT-2 reseptörlerinin yeni geliştirilmiş selektif agonistidir. Melatonin ile karşılaştırıldığında, agomelatin hem SCN'de hem de diğer beyin bölgelerinde MT-1 ve MT-2 melatonin reseptörlerine yüksek afinite gösterir ve nispeten daha uzun bir yarı ömre sahiptir. Ayrıca, melatonin ve agomelatin akşamları kronik hafif stresli farelere uygulandığında hem agomelatin hem de melatonin antidepresan benzeri aktivite göstermiş ancak sadece agomelatin sabah uygulandığında antidepresan benzeri aktivite göstermiştir. Agomelatin ayrıca, serotonerjik 5-HT<sub>2c</sub> reseptör antagonisti aktiviteye sahiptir. Serotonerjik sistemdeki bu etki, başlarda önemsiz ve arzulanmayan bir durum olarak görülse de, sonraları önem kazanmış ve agomelatin anksiyolitik ve antidepresan olarak da bir değer kazanmıştır. 5-HT<sub>2c</sub> reseptör blokajının antidepresan aktivite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir; zira 5-HT<sub>2c</sub> reseptörlerindeki duyarlılığın artışı

depresif hastalarda gözlenmiş ve antidepresanların tedavi edici etkisiyle 5-HT<sub>2c</sub> reseptörlerinin sayısının azalması arasında bir korelasyon gözlenmiştir (Cardinal, Vidal, Vigo 2012).

Agomelatinin MSS'deki antidepresan ve diğer psikotrop etkilerini ve beyin nöroplastisitesini düzenleyici etkilerini melatonin kaynaklı MT-1 ve MT-2 reseptör agonisti ve monoamin kaynaklı serotonerjik 5-HT<sub>2c</sub> reseptör antagonisti etkilerinin sinerjik birlikteliği ile oluşturduğu düşünülmektedir. Agomelatinin adrenerjik, kolinerjik ve histaminerjik reseptörler ile herhangi bir etkileşimi söz konusu değildir. Günümüzde antidepresan ilaçların etkilerini yapısal nöroplastisiteyi etkileyerek oluşturduğu düşüncesi giderek daha fazla kabul görmeye başlamıştır. Kısaca MSS'nin iç ve dış uyarılara adapte olması ve yeniden modellenmesi olarak tanımlayabileceğimiz nöroplastisite ile özgül beyin bölgelerinde nörogenez, apoptozis, nöronların akson ve dendritlerindeki değişiklikler (kırılmalar veya bozulmuş yapının tamiri) ve bunlara bağlı olarak sinaptik etkinlikte değişiklikler söz konusudur. Nöroplastisite hipotezine göre depresyon, akut veya kronik strese bağlı olarak amigdala, hipokampus ve prefrontal korteks gibi yapılarda ve bunların bağlantılarında olumsuz yönde gerçekleşen bir yeniden modellenmedir. Antidepresan ilaçlarla tedavi bu yeniden modellenmeyi tersine çevirerek eski durumuna getirmektedir (Uzay 2008 ve 2011). Bu görüşü destekleyen ve antidepresanların MSS'nin sinyal iletim sistemleri üzerinde hücresel düzeydeki etkilerine işaret eden birçok çalışma yayınlanmıştır (Uzay 2011).

Agomelatin ayrıca sıçan frontal ve prefrontal korteksinde akut stresle indüklenen glutamat salıverilmesini inhibe edici ve yine sıçanlarda kronik stres etkisi altında oluşan Fos proteini ifadesindeki azalmaya bağlı nöronal inhibisyonunu tersine çevirici etkilere de sahiptir. Agomelatin yapısal nöroplastisite üzerine hücresel düzeydeki tüm bu olumlu etkilerinin ilacın melatonerjik MT-1 ve MT-2 reseptör agonisti ve serotonerjik 5-HT<sub>2c</sub> reseptör antagonisti etkilerinin aynı anda ve birlikte çalışması ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Literatürde bu görüşü destekleyen bazı bilgiler mevcuttur. Yukarıda da belirtildiği gibi, agomelatin 5-HT<sub>2c</sub> antagonizması ile dolaylı olarak preforontal kortekste noradrenalin ve dopamin salıverilmesini de artırmaktadır (Millan ve ark. 2003, de Bodinat ve Lemaitre 2011).



Şekil 2.21. Agomelatinin kimyasal yapısı

Agomelatinin farklı reseptör aktivitelerinin antidepresan etkisiyle ilişkili rolü tam olarak aydınlatılamamış olsa da agomelatinin hem melatonerjik reseptörler hem de 5-HT<sub>2c</sub> reseptörleri üzerinden sinerjistik etki gösterdiği görülmektedir. Melatonerjik reseptörlerin ve 5-HT<sub>2c</sub> reseptörlerinin hem SCN'de hem de depresyonun patofizyolojisi ile ilişkili, serebral korteks, hipokampus, amigdala ve talamus, gibi beyin bölgelerinde bulunması bu teoriyi desteklemektedir. Ek olarak, hem MT-1 hem de 5-HT<sub>2c</sub> reseptörleri sirkadiyen dalgalanmalar gösterir. MT-1 reseptörleri hem ışık hem de biyolojik saat tarafından düzenlenir ve 5-HT<sub>2c</sub> reseptörü sirkadiyen ritim sergileyen tek 5-HT reseptörüdür. 5-HT<sub>2c</sub> agonistleri melatonin sentezini önlerken, selektif 5-HT<sub>2c</sub> antagonistleri melatonin sentezinin ışık tarafından kesintiye uğramasını önlediği gözlenmiştir. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde, agomelatın yalnız değildir. Serotenerjik yollarda ortaya çıkan ışık uyarısı da keza sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesine katkı sunar. Hayvan modellerinde, 5-HT<sub>2c</sub> agonistleri, yarı aydınlıkta uygulandıklarında, aynı koşullardaki ışığın yaptığına benzer şekilde melatonin ritminde sekiz gün süren faz kayması ortaya çıkarmıştır. 5-HT<sub>2c</sub> antagonistleri sirkadiyen ritimdeki bu değişimi ortadan kaldıracaktır. MT-1, MT-2 ve 5-HT<sub>2c</sub> reseptörlerinin salgılanması da keza sirkadiyen ritmin düzene sokulmasında oldukça etkilidir (Tuma ve ark. 2005).

Yapılan in vivo çalışmalarda, agomelatinin frontal kortekste norepinefrin ve dopamin düzeylerini yükselttiği bulunmuş. Muhtemelen 5-HT<sub>2c</sub> reseptörlerinin kortikal dopaminerjik ve adrenerjik yollardaki inhibitör özelliğinin sekonder bloklanmasıyla agomelatın nukleus akumbens veya striatumda noradrenalin ve dopamin düzeylerinde artmaya neden olamamaktadır. Agomelatinin herhangi bir monoaminerjik reseptör ya da dopamin, histamin, muskarin reseptörleri ile etkileşimi söz konusu değildir. Agomelatın 5-HT<sub>2c</sub> reseptörleri üzerinden frontal kortekste

dopamin ve noradrenlin seviyesini dolaylı yoldan artırır. 120 dakikalık yarı ömrü ile antidepresanlardan ayrılmaktadır (Karamustafalıoğlu ve Baran, 2012).

### 2.8.1. Pre-Klinik alışmalar

Hayvanlarda agomelatin sirkadiyen ritim modellerinin senkronizasyonunda melatoninin etkilerini taklit eder. Agomelatin, hayvanlarda kesintiye uğramış uyku modelinin sirkadiyen ritmini yeniden dzenler, faz geçişlerini onarır, sabit karanlıkta serbest dolaşan farelerin sirkadiyen ritmini yeniden dzenler. Agomelatin ayrıca günlük lokomotor aktivitede, dönen tekerlek aktivitelerinde (*running Wheel*) ve beden sıcaklığındaki dalgalanmalarda da etkili gibi görünmektedir. Agomelatinin bu davranışsal etkileri (*behaviorial effects*) hipotalamus-hipofiz-adrenal aks aktivitesindeki değişimlerle de ilgili gibi görünmemektedir. Hayvanlarda sirkadiyen ritimlerin yeniden eşzamanlı hale getirilmesi, agomelatinin kısa süreli yarı ömrüne uygun olan agomelatine kısa süreli maruziyetin ardından ortaya çıkmaktadır, uzun süreli maruz kalma ise daha az etkilidir. Agomelatin, yüksek artı labirent paradigması, Vogel atışması testi ve sosyal yenilgi de dahil olmak üzere hayvan kaygı modellerinde anksiyolitik özellikler göstermiştir. Agomelatinin, anksiyolitik etkisinin beklenenin aksine tedavinin tatbik edildiği vakitten bağımsız olduğu gösterilmiştir. Tedavi ncesi selektif melatonerjik antagonist verilmesi agomelatinin anksiyolitik etkisini akşam bloke etmiş fakat sabah blokaj görülmemiş, bu da anksiyolitik etkinin hem melatonerjik agonizma hem de 5-HT<sub>2c</sub> antagonizması ile alakalı olabileceğini göstermiştir (de Bodinat ve Lemaitre 2011).

Agomelatin, aktivitesi monoamin geri alımının veya metabolizmasının önlenmesi gibi klasik mekanizmalara dayanmadığından, tamamen yeni bir etki mekanizmasına sahip bir antidepresandır. Agomelatinin antidepresan aktivitesi melatonin reseptörleri üzerindeki agonist ve 5-HT<sub>2c</sub> reseptörlerindeki antagonist aktivitesine dayanır ve asıl yeniliği sirkadiyen sistem üzerindeki kronobiyotik etkisinde yatmaktadır. Agomelatin diğer antidepresanlar ile benzer etkilere ve remisyon oranlarına sahip etkili bir antidepresandır. Dozajı 25mg/gün den 50 mg/güne arttırmak refrakter depresyon hastalarının iyileştirilmesinde etkili gibi görünmektedir (Fornaro ve ark.2010).

Agomelatinin ğrenilmiş çaresizlik, kronik hafif stres, zorlu yüzme ve fiziksel stresi de içeren hayvan depresyon modellerinde antidepresan etkisi, melatonine üstün

gelmiştir. Agomelatin ayrıca, anksiyete ve duygusal uyaranlara verilen yanıtta yer alan bir bölge olan hipokampüsün ventral dentat girusundaki hücre proliferasyonunu ve nörogenezini de artırmaktadır (Howland 2009).

Yeni bir antidepresan olan agomelatinin strese bağlı nöroplastisite üzerine etkileri de araştırılmıştır. Sekiz hafta süre ile içme suyuna günlük 35 µg/ml kortikosteron konularak stres modeli oluşturulan sıçanlarda, uygulamanın son 4 haftasında intraperitoneal olarak verilen 10 veya 40 mg/kg agomelatin hem strese bağlı davranışsal etkileri düzelttiği, hem de hipokampusta kortikosteron etkisine bağlı olarak gelişen nöron üretimindeki azalmayı tersine çevirerek yeni nöronların üretilmesini arttırdığı gözlenmiştir (Aydın ve ark. 2016).

Nöropatik ağrının tedavi edilmesi özellikle zordur ve önemli bir halk sağlığı problemidir. Genel popülasyonun %6.9 ila %10'unun nöropatik özellikli ağrıdan muzdarip olduğu tahmin edilmektedir. NSAİİ ilaçlar, asetaminofen ve opiatlar gibi geleneksel analjezikler, bu tip ağrıda çok az etkinliğe sahip veya hiç etkinliğe sahip değildir. Bunun aksine, bazı trisiklik antidepresanlar, örneğin amitriptilin, karışık serotonin (5-HT) ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) örneğin venlafaksin veya duloksetin ve antikonvülsanlar (gabapentin, pregabalin) gibi diğer terapötik ilaçlar kısmi de olsa nöropatik ağrıyı önemli ölçüde azaltır. Nöropatik ağrı üzerine yapılan yakın tarihli bir meta-analiz, nöropatik ağrıda birinci basamak tedavi olarak trisiklik antidepresanlar, SNRI'lar, pregabalin ve gabapentin kullanımı için güçlü bir öneri sunmuştur.

Bununla birlikte, trisiklik antidepresanların zayıf tolerasyonu ve güçlü yan etki profiline sahip olmaları nedeniyle tolere edilebilirliği düşük veya orta derecede kabul edilir. Agomelatin yeni bir antidepresandır. Agomelatin, hem MT-1 hem de MT-2 melatonerjik reseptör agonisti olarak ve 5-HT<sub>2c</sub> reseptörlerinde antagonist olarak görev yapar. Melatoninin, hem deneysel hem de klinik çalışmalarda, daha çok MT-2 reseptörleri üzerinden kronik ağrıyı azaltan analjezik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Serotonerjik sistemin ağrı modülasyonunda önemli bir rol oynadığı uzun süredir bilinmektedir. 5-HT<sub>2c</sub> reseptörünün nöropatik ağrıda rol oynadığı düşünülmüştür, farklı ağırlı hayvan modellerinde spinal 5-HT<sub>2c</sub> reseptör yoğunluğunda bir artış gözlemlenmiştir. 5-HT<sub>2c</sub> reseptörleri üzerindeki agomelatinin antagonizması, limbik bölgelerde norepinefrin artışına neden olur. Norepinefrin

nöropatik ağrının patofizyolojisinde rol oynar ve SNRI'lar nöropatik ağrıda etkili olurken, seçici serotonin geri alım inhibitörleri nöropatik ağrıda önerilmemektedir. Bu verilere göre, agomelatinin melatonerjik agonist ve 5-HT<sub>2c</sub> antagonist özellikleri, analjezik bir etkiden sorumlu olabilir ve potansiyel olarak nöropatik ağrı üzerinde bir etkiye sahip olabilir (Chenaf ve ark. 2017).

Diyabetik nöropati (DN), uzun süredir diyabetli hastalarda en sık rastlanan kronik komplikasyonlardan biri olup, diğer faktörlerden bağımsız olarak sadece diabetes mellitus (DM)'de gelişen bir sendromdur. Sinir sisteminin çeşitli bileşenlerini etkiler ve tüm sinir liflerine zarar verebilir. Periferik DN, somatik veya otonom sinirlere verilen hasar sonucu, kalıcı nöropatik ağrıya neden olabilir. Ağrının büyüklüğü arttıkça, hastaların günlük fonksiyonları giderek bozulur ve yaşam kalitesi azalır. Diyabetik nöropatik ağrıları olan hastalar klinikte çeşitli farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemlerle semptomatik olarak tedavi edilir. Antikonvülsanlar (pregabalin, gabapentin, valproat), antidepresanlar (venlafaksin, duloksetin, amitriptilin), opioidler (morfin sülfat, tramadol ve oksikodonun kontrollü salınımı) ve kapsaisin, ağrının farmakoterapisi için en çok tavsiye edilen ilaçlardır. Ayrıca, elektrik stimülasyonu, manyetik alan tedavisi, düşük yoğunluklu lazer tedavisi ve Reiki masajı, en popüler farmakolojik olmayan tedaviler arasındadır. Antidepresanlar, nöropatik ağrının tedavisi için yaygın olarak tercih edilen ilaç gruplarıdır. Bununla birlikte son veriler bazı antidepresanların, kan şekeri düzeylerini etkilediğini ve diyabetli hastalarda glisemik kontrolü bozduğunu göstermiştir. Antidepresan tedavisiyle ilişkili hipoglisemi ataklarının yanı sıra, diyabet hastalarında ilaca bağlı hiperglisemik durumlar da bildirilmiştir. Bu nedenle, farklı antidepresan ilaçların diyabetik deneklerde kan glukoz seviyeleri üzerindeki potansiyel etkilerinin araştırılması klinik açıdan önemlidir. Agomelatin, melatonin reseptörleri (MT-1 ve MT-2) üzerinde agonistik 5-HT<sub>2c</sub> reseptörleri üzerinde antagonistik etki gösteren yeni bir antidepresandır. Yeni bir antidepresan olan agomelatinin benzersiz etki mekanizması ile DN'deki terapötik aktivite potansiyeli, bu ilacın glisemiye muhtemel etkisi, kronik hiperglisemi ve hiperglisemi ile ilişkili metabolik değişiklikler üzerindeki etkisinin araştırılmasını gerektirmektedir. Agomelatinin gözlenen farmakolojik etkilerinin altında yatan muhtemel mekanizmaları açıklığa kavuşturmak için kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır (Aydın ve ark. 2016).



BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) ve reseptörü TrkB nöroplastisite ve duygu durumun düzenlenmesinde çok önemli bir role sahiptir. BDNF ve TrkB'nin sirkadiyen ritmin düzenlenmesine katkılarına yönelik çalışmalar vardır. Sıçan SCN'sinde yoğun olarak BDNF ve TrkB ekspresyonu meydana geldiği, sirkadiyen döngü anında sıçan SCN'sinde BDNF ve BDNF mRNA seviyelerinin değiştiği bildirilmiştir. Agomelatinin diğer grup antidepresanlar gibi hipokampus ve prefrontal kortekste BDNF ekspresyonunu artırdığına dair yayınlar vardır (Karamustafalıoğlu ve Baran, 2012).

BDNF tarafından modüle edilen Arc proteini (Activity-regulated cytoskeleton associated protein), nöronal aktivasyondaki değişimleri idrak yeteneğine sahip kompleks bir sistemdir. Arc proteini LTP (longtermpotential) ile düzenlenmektedir. Arc ekspresyonunun hipokampüste azaltılması LTP'yi sekteye uğratar ve sonuçta uzun süreli hafıza hasar alır. Agomelatinin hipokampüste bu azalmanın önüne geçtiği ve hipokampüste yeniden modellenmeyi düzelttiği ve hücre olgunlaşmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Karamustafalıoğlu ve Baran, 2012).

Agomelatinin depresyon tedavisindeki tesiri kısa dönemli, plasebo kontrollü ve rastgele üç çalışmada izlenmiştir. Bütün çalışmalarda agomelatinin günlük 25 mg doz ile, MDD'de tesirli olmuşsa da, bu dozun günlük 50 miligrama çıkarılması durumunda, tedavi etkisinin azaldığı görülmüştür. Yaşlı sağlıklı erkeklerde çift kör, plasebo kontrollü, çapraz çalışmada, 50 mg/gün agomelatin, 15 günlük tedavi sonunda, 24 saatlik vücut ısısı profillerinde, kortizol ve tiroid stimüle edici hormon seviyelerinde önemli ölçüde faz-kaymasına neden olmuştur. Uyanıklık döneminde büyüme hormonu salgılanmasını ve prolaktin seviyelerini uyarır. Şiddetli depresyonda agomelatinin etkinliğini araştırmak için üç çalışmadan toplanan verilerle yakın zamanda bir meta analiz yapılmıştır. Çalışma agomelatinin, depresyonun en şiddetli alt grubunda etkili olduğunu, agomelatin plasebo farkının büyüklüğünün artan semptom şiddeti ile birlikte arttığını doğrulamıştır. Agomelatinin ileri derecede bipolar depresyonda lityum ya da valproata eklenmesi bipolar depresyonu hızla tersine çevirmiştir. Bipolar bozuklukta agomelatinin daha fazla araştırılmasını destekleyen ön kanıtlar vardır (San ve Arranz, 2008).

Hayvan çalışmalarında agomelatinin sirkadiyen ritmi düzenlediği bölgenin SCN olabileceği gösterilmiştir. Epifizi alınmış hayvanlarda agomelatin sirkadiyen ritimleri düzenlemeye devam etmiş olmasına rağmen SCN'si hasarlanmış hayvan modellerinde agomelatin etkili olamamıştır. 5-HT2c reseptörlerinin frontal korteks seviyesinde dopaminerjik ve adrenerjik iletim üzerinde inhibitör etkisi vardır. Agomelatin 5-HT2c antagonizması ile bu inhibitör etkinliği ortadan kaldırmaktadır. Çalışmalar agomelatinin 5-HT2c antagonizması aracılığıyla nukleus asumbens ve stiratumdaki dopamin seviyesini etkilemeksizin, frontal kortekte dopamin ve noradrenalin seviyesini artırdığına işaret etmektedir. 5-HT2c inhibisyonu depresyon ve anksiyete ile ilintili gibi görülmektedir. Agomelatinin anksiyolitik etkinliğinin melatonerjik antagonistler ile bloke edilemediği bilinmektedir. Bu sonuçlar, anksiyetede melatonin agonistlerinin etkili olamayabileceğine işaret etmektedir. Çalışmalar, anksiyete üzerinde 5-HT2c inhibisyonunun etkili olabileceğine işaret etmektedir (Karamustafaloğlu ve Baran, 2012).

### **2.8.2. Agomelatin Tolerasyonu**

Agomelatin oldukça yüksek bir kabul edilebilirlik ve güvenilirlik profili sergilemiştir. Tedavi sürecindeki yan etki vakaları ortalamanın daha altında hafif, geçici, herhangi bir müdahaleyi gerektirmeyen durumlar olmakla birlikte çoğunlukla ilk iki hafta içerisinde ortaya çıkmıştır. En fazla şikayet edilen yan etki baş ağrısı, bulantı ve halsizliktir. Vücut ağırlığında ya da serotonerjik sendromda klinik olarak geçerli bir değişim gözlenmemiştir. Agomelatin kullanımında herhangi bir cinsel performans kaybı görülmemiş ve kardiyovasküler güvenlik plasebo ile karşılaştırılabilir durumdadır. Laboratuvar verileri herhangi bir karaciğer ve böbrek rahatsızlığına ilişkin bulgu sunmamıştır. Ortalama kalp atışı sayısı ve kan basıncı sabit kalmıştır. Genel olarak, agomelatinin yan etkilerinden dolayı tedaviye son verilmesi durumu, 25-50 mg doz alanlar ile plasebo alanlar arasında neredeyse aynıdır (Morley-Fletcher ve ark. 2011).

### **2.8.3. Agomelatin ve Uyku**

Uyku bozukluğu, depresyonun en yaygın semptomu ve fiziksel sinyalidir. Hastaneye yatırılan, majör depresyonlu hastaların %80'i ve ayakta tedavi gören hastaların %70'inde uykuya dalma, sürdürme, kaliteli uyku uyuma ve vakitli uyanma sorunları bildirilmiştir. Pek çok çalışma göstermiştir ki uyku bozukluğu depresyonun yeni bir

seviyeye geldiğinin habercisidir. Sirkadiyen sistem uykuya dalma, uyanma ve REM aşamasına geçilmesinin düzenlenmesinde hayati bir rol oynamaktadır. Pek çok depresyon hastasında pek çok polisomnografik anomali gözlenmiştir. Depresif hastalarda sirkadiyen ritim anomalisinin şekli, faz ilerlemesi-geç kalması sirkadiyen ritim amplitüdünde artma veya eksilme gibi oldukça değişkenlik arz etmektedir. Ortaya konulmuş olan araştırmalarda, depresyonda, bilhassa sirkadiyen ritimlerde faz ilerlemesi olduğu gösterilmiş bu durum REM latensinde kısalma, sabah erkenden uyanmayı müteakip ACTH ve kortizol solunumundaki yükselme süresinin günün erken saatlerine kaymış olması ve prolaktin ve büyüme hormonu salınım saatlerindeki kaymaların gösterilmesi ile desteklenmiştir. Depresif hastaların uykusu bilhassa kortizol ve vücut ısısının arttığı dönemlere bağlı olarak ya erken ya da geç saatlere kaymış olmaktadır. Depresyonda sirkadiyen ritim amplitüdlерinin; vücut sıcaklığı azalması, motor atkivite, troid uyarıcı hormon, noradrenalin ve kortizol sirkadiyen amplitüdlерinde olduğu gibi daha da eksilmiş bulunduğuna ilişkin oldukça tatmin edici deliller bulunmaktadır. Bu eksilmiş amplitüdlер endojen biyolojik saatin zayıf kontrolü sonucu ortaya çıkmış olabilir ve bu amplitüdlерin azalması antidepresan tedavi ile giderilebilen depresyonun kronoiyolojik anomalileri olarak sayılabilir (San ve Arranz, 2008).

İnsan uykusunda ve sirkadiyen ritminde agomelatinin etkisini gözlemleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Sonuç olarak agomelatin uyku gecikmesini azaltmakta, uykunun sürekliliğini arttırmakta, yavaş dalgalı uykunun toplam süresini artırmakta ve gece boyunca delta enerjinin dağılımını düzenlemektedir. Sirkadiyen ritim ve uykuda agomelatinin etkisi onun MT-1 ve MT-2 reseptörlerindeki agonist etkisine işaret etmektedir (Tardito ve ark).

Agomelatin, uyku gecikmesi ve uyku bozukluğu yaşayan MDD hastalarında oldukça belirgin bir etkiye sahiptir. Ayrıca uykunun mimarisini etkiler, non-Rem uyku evresinin süresini arttırır. Uyku yapılarındaki bu değişiklikler tedavinin ilk aşamalarından itibaren gözlenebilir ve HAM-D skorlarını daha verimli hale getirir(Rouillon 2006).

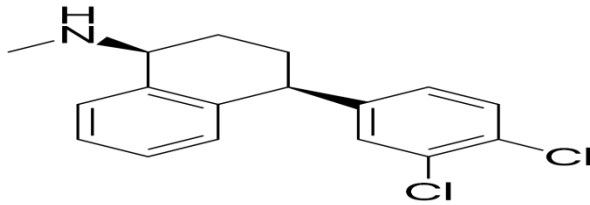
## **2.9. Sertralin**

Sertralin bir merkezi selektif serotonin geri alım inhibitörüdür (SSRI) ve temel olarak depresyon, anksiyete ve obsesif düşünce belirtilerinin tedavisinde kullanılmaktadır.

1991 yılında Pfizer firması tarafından kullanıma sunulmuştur. Ayrıca sosyal anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu (PTSD), panik bozukluk, PMS ve mevsimsel duygu-durum bozukluğunun tedavisi için kullanılmaktadır.

Zimelidin üretilen ilk SSRI olma özelliğini taşımaktadır. Daha sonra, fluoksetin, sertralin, fluvoksamin, paroksetin, sitalopram ve essitalopram üretilmiştir. Sertralin, presinaptik uçtan serotonin geri alımını seçici biçimde engelleyen bir maddedir ve sonuç olarak sinaptik aralıkta serbest serotonin düzeyini artırmaktadır. Amipriptilin kadar etkin plaseboya oranla anlamlı olarak daha etkilidir. SSRI'lar trisiklik antidepresanlara kıyasla çok daha iyi tolerasyona sahiptirler (Tarhan, 1992).

Sertralinin yan ömrü takriben 26 saattir ve bu da bu ilacın tatbikinin günde bir kere şeklinde gerçekleşerek, tatbikinde büyük bir kolaylık sağlamaktadır. Sertralin, nöronal serotoninin (5-HT) in vivo ve in vitro etkili ve spesifik bir geri alım inhibitörüdür. Noradrenalin ve dopamin nöronal geri alımı üzerinde oldukça minimal bir etkiye sahiptir. Sertralin sedasyon yapmaz ve psikomotor performans üzerinde bir etkisi yoktur. 5-HT geri alımını üzerine yaptığı selektif inhibisyon ile uyumlu olarak sertralin katekolaminerjik aktiviteyi artırmaz. Sertralinin muskarinik, kolinerjik, dopaminerjik, adrenerjik, histaminerjik, GABA veya benzodiazepin reseptörleriyle bağlantısı yoktur (Tarhan, 1992).



Şekil 2.22 Sertralin kimyasal yapısı

## 2.10. Antidepresanların Analjezik Özellikleri

Günümüzde birçok kronik ve nöropatik ağrı tedavisinde antidepresanlar kullanılmaktadır. Zira ağrı ile depresyon arasında kimi zaman doğrusal bir ilişki olabileceği bilinmektedir. Klinik depresyonlu pek çok hastada değişik ağrı tipleri teşhis edildiği gibi kimi kronik ağrı sendromlarından muzdarip hastalarda da bu ağrıların depresyonu tetiklediği bilinmektedir. Bu iki mekanizma arasındaki korelasyon ağrı ile depresyon arasında ortak bir patolojik sistemin olabileceği fikrini doğurmaktadır. Sürdürülen araştırmalar, antidepresanların inflamatuvar ve nöropatik

ağrı modellerinde antinonosisepsiyonu tetiklediğini göstermiştir (Carhart-Harris ve Nutt2017). Pek çok araştırmada antidepresanların ağrı kesici tesirlerinin ağrı ile ilgili yollarda serotonin faaliyetini artırmalarına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Bir ihtimal olarak duran bu patolojik sistem ile ilgili olarak Johanson ve arkadaşları kronik ağrılarından muzdarip hastalarda serotonerjik bozukluk olabileceği düşüncesini ortaya koymuşlardır. Fuxe ve arkadaşları da depresyon ve kronik ağrı sendromunun ikisi için de benzer genel patogeneze den dolayı beyin serotonin seviyesindeki farklılıkları araştırmışlar ve kronik ağrıda beyin nörotransmitter düzeylerinin farklılık gösterdiği ve bilhassa dorsal raphe nukleusunda serotonin seviyesinin eksildiğini iddia etmişlerdir (Tu, Sun, Willis 2004).

Yapılan araştırmalarda serotonin antagonistlerinintrisklik antidepresanların analjezik etkinliğini büyük oranda giderdiği gözlenmiş ve raporlanmıştır. Zira, yalnızca trisiklik antidepresanların değil, bununla birlikte selektif serotonin re-uptake inhibitörlerinin (SSRI) de analjezik antinosiseptif tesiri olduğu görülmüştür (Escames ve ark. 2004).

Zarrindast ve arkadaşlarının çalışmalarında GABA'nın antinosisepsiyondaki rolünü incelemişlerdir. GABA reseptör agonisti baklofenin imipramin ile oluşan antinosiseptif etkiyi artırdığını, GABA-B reseptör blokeri ile bu artışın ortadan kalktığını bildirmişler. GABA'nın trisiklik antidepresanların analjezik etkisini değiştirebileceğini bildirmişler. Başka bir çalışmada trisiklik antidepresanların NMDA reseptörleri üzerindeki haberleşmeyi baskıladığı ve desipraminin uyarıcı aminoasitler ile etkileşerek antinosisepsiyonu NMDA reseptörleri üzerinden modüle edebileceği gösterilmiştir (Dalgıç ve Papak, 2003).

Persistan ağrı modelleri kullanılarak yapılan hayvan deneylerinde antidepresanların tutarlı analjezik etkisi kanıtlanmıştır. Antidepresanların serebral ventriküller içine uygulandığı deneylerde ise santral analjezik etkiye sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Persistan ağrı modeli kullanılarak yapılan deneylerde formalin ile birlikte antidepresan verildiği durumlarda, faz 2 "flinching" ekme davranışı ve yalama davranışında belirgin bir baskılanma olduğu gözlenmiştir. Faz 1 kaçınma davranışının da antidepresanlar tarafından baskılandığı gözlenmiştir. Spinal sinir ligasyonu ağrı modellerinde yapılan deneylerde de antidepresanların lokal antinosiseptif etkileri gözlenmiştir. Bu durum, topikal ağrı tedavisinde kullanılan

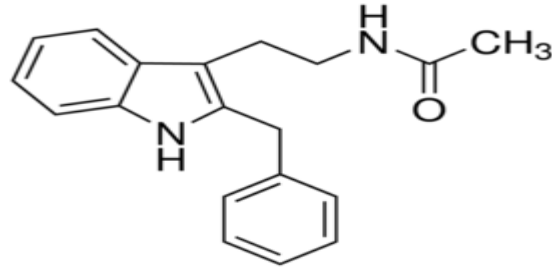
kapsaisin, lidokain ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların yanında antidepresanların insanlarda periferik etkili analjezik olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Carol 2014).

Santral serotonerjik yolların, ağrıyı gidermede, düzenlemede önemli bir etkiye sahip oldukları ve serotonerjik aktarımdaki artışın antinosisepsiyonu tetiklediği bilinen bir şeydir. Sertralinin sinir ucundan, serotoninin geri alımını inhibe ederek, sinir aralığında serotonin seviyesini arttırarak antinosiseptif etki gösterdiği söylenmektedir. Bundan başka, yapılmış olan in vivo ve in vitro araştırmalarda, serotoninin spinal korddan adenzin salınımını tetiklediği gösterilmiştir. Ek olarak, serotoninin yapılandığı antinosisepsiyonun bir adenzin reseptör antagonisti olan 8-fenil teofilin ile antagonize edilebildiği de bildirilmiştir (Pekárková ve ark. 2001).

Endojen adenzinerjik sistem opioidlerin, noradrenalin ve serotoninin antinosiseptif etkilerine güçlendirmektedir. Yapılan araştırmalarda, ayrıca, trisiklik antidepresanların sinir ucunda adenzin reuptake'ini inhibe ettiği de bildirilen bir başka husustur. Ayrıca adenzinin bir akut ağrı modeli olan tailflick testinde amitriptilin ve imipraminin antinosiseptif tesirlerini yükselttiği gösterilmiştir (Dalgıç ve Papak, 2003).

Şimdiye kadar söylediklerimizi toparlamak gerekirse, güncel olarak kullanılan antidepresanlar analjezik farmakopenin etkili bir bileşeni olmuşlar ve bilhassa nöropatik ağrının tedavisinde ilk sırayı işgal etmişlerdir. Öte yandan antidepresanlar kronik ağrılardan muzdarip hastalarda profilaktik ve bilhassa terapötik tatbik için tümüyle güvenilir ilaçlardır. Analjezik tesirlerinin antidepresan etkilerle bir ilişkisinin olmadığı ve analjezik etkinin akut bir etki olduğu ve düşük doz gerektirdiği genel olarak kabul gören görüşler ve yaklaşımlardır. Analjezik olarak kafi olan düşük dozlar iyi tolere edilmekte ve bilinen analjezik ilaçlarla alakalı yan etkiler oluşturmamaktadır. Analjezik - antinosiseptif etki sistemleri, net bir şekilde anlaşılacakla birlikte bu etkinin santral ve oldukça kapsamlı bir etki olduğu, genellikle serotonerjik, opiyaderjik ve adrenerjik mekanizmalardan zuhur ettiği ve bu tesirlerin GABA, adenzin, NMDA, kolesistokinin vb. gibi değişik nöromedyatörlerce ve K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> ve Na<sup>+</sup> gibi iyon kanalları aracılığıyla düzenlenebileceğini söylemekte bir mahsur yoktur (Dalgıç ve Papak, 2003).

## 2.11.Luzindol



Şekil 2.23. Luzindol kimyasal yapısı

Luzindol (N-0774) (CAS 117946-91-5) selektif MT1 ve MT2 reseptör antagonistisi olarak kullanılan bir maddedir. Daha önce yapılmış birçok çalışmada melatonin ve melatonin agonistlerinin MT1 ve MT2 reseptörleri üzerinden ortaya koydukları farmakolojik etkinliği bloke ettiği gösterilmiştir. Melatonine göre MT1 ve MT2 reseptörlerine 11-26 kat afinitesi daha yüksektir (Sumaya, Masana, Dubocovich 2005).Aşağıdaki Tablo 2.1 de luzindolün melatoninin antinosiseptif etkisini çeşitli akut ağrı modellerinde antagonize ettiği çalışmaların bir özeti tablo halinde gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** Akut ağrı modellerinde melatonin ve blokajı

Acute models of pain in which melatonin has shown antinociceptive effects.

Admin. route	Model	Specie	Blocked by antagonists, admin. route	Reference
i.p.	Hot plate	Mice	Naloxone, i.p.	Lakin et al. (1981)
i.p.	Hot plate	Mice	Naloxone, s.c.	Sugden (1983)
i.p.	Hot plate	Mice	-	Ying and Huang (1990)
i.p.	Hot plate	Mice	Flumazenil, i.p.	Golombek et al. (1991)
i.p.	Hot plate	Mice	Naloxone, i.p.	Jeong et al. (2000)
i.p., i.c.v.	Hot plate	Mice	Naloxone, i.p.	Xu et al. (1996)
	Tail flick		Reserpine, i.p.	
			Phentolamine, i.p.	
i.p., i.c.v.	Tail-flick	Rats	Luzindole, i.c.v.	Yu et al. (2000a,b)
			Naloxone, i.c.v.	
i.p.	Tail-flick	Rats	-	Pekárková et al. (2001)
i.p., i.c.v.	Tail-flick	Mice	Luzindole, i.c.v.	Li et al. (2005)
i.c.v, i.p.	Tail-flick	Rats	Naloxone, i.c.v.	Wang et al. (2006)
			Luzindole, i.c.v.	
i.p.	Tail electric stimulation	Rats	-	El-Shenawy et al. (2002)
i.t.	Mechanical stimulation	Rats	Luzindole, i.t.	Onal et al. (2004)
			Naloxone, i.t.	
i.v.	Hind paw pinch	Rats	-	Naguib et al. (2003)

Luzindolün melatoninin MT1 ve MT2 reseptörleri üzerindeki etkisini antagonize ettiği daha önce bir çok çalışmada gösterilmiş olduğu için çalışmamızda luzindolü agomelatinin MT1 ve MT2 reseptörleri üzerindeki etkisini antagonize etmek için kullandık.

Tablo 2.2 de melatoninin çeşitli inflamatuvar ağrı modellerindeki etkisi ve melatonin reseptörlerini blokajının özeti tablo halinde yer almaktadır.

**Tablo 2.2.** İnflamatuvar ağrı modellerine melatonin etkisi ve blokajı

Summary of the effects of melatonin on inflammatory conditions.

Admin. route	Model	Specie	Response	Blocked by antagonists	Reference
i.p.	Writhing test	Rats	Antinociception	-	Sugden (1983)
i.pl.	Carrageenan	Rats	[↓] Inflammation	-	Bilici et al. (2002)
i.p.	Carrageenan	Rats	Antinociception [↓] Inflammation	-	El-Shenawy et al. (2002)
s.c.	Carrageenan	Mice	[↓] Inflammation	-	Cuzzocrea et al. (1997)
s.c.	Carrageenan	Mice	[↓] Inflammation	-	Cuzzocrea et al. (1997)
i.p.	Carrageenan	Rats	[↑] Fluoxetine induced antinociception [↓] Inflammation [↓] Inflammation	-	Abdel-Salam et al. (2004)
i.p.	Carrageenan	Rats	[↓] Inflammation	-	Crisafulli et al. (2006)
i.p.	Carrageenan Complete freund's adjuvant	Rats	[↓] Inflammation	-	Xu et al. (1996)
i.p.	Capsaicin	Mice	Antinociception	-	Mantovani et al. (2003)
i.t.	Capsaicin-induced secondary allodynia	Rats	Anti-allodynia	4P-PDOT, i.t.	Tu et al. (2004)
i.pl.	Lipopolysaccharides induced secondary hyperalgesia	Mice	Anti-hyperalgesia	-	Raghavendra et al. (2000)
i.p, i.c.v, i.pl.	Glutamate	Mice	Antinociception	Naloxone, i.p. Ketanserin, i.p. Sulpiride, i.p., Luzindole, i.p.	Mantovani et al. (2003)
i.p.	Formalin test	Mice	[↑] Morphine and diazepam-induced antinociception	-	Pang et al. (2001)
i.t.	Post-operative pain model	Rats	[↑] Morphine-induced antinociception	-	Zahn et al. (2003)



## 3.MATERYAL VE METOD

### 3.1. DeneY Hayvanları

Çalışmamızda, Akdeniz Üniversitesi DeneY Hayvanları Ünitesi'nde üretilen ortalama 260-320 gr ağırlığındaki erkek Wistar Ratları kullanılmıştır.DeneY hayvanları kullanımını için Akdeniz Üniversitesi DeneY Hayvanları Etik Kurulu'ndan (2013.06.01) sayı numaralı onay alındı.

### 3.2. İlaçlar

#### 3.2.1. Agomelatin

Sigma Aldrich Firması'ndan temin edilen Agomelatinlaboratuvarımızın önceki deneyimlerine ve literatürçalışmalarımız sonucunda 1/3 oranında DMSO ve stok çözeltilisinden oluşan çözücüde çözüldü. Agomelatin literatür çalışmaları ve laboratuvarımızdaki çalışmalar sonucunda 25,35,50 mg/kg dozda intraperitonel (i.p.) uygulandı ve uygulamadan 30 dakika sonra deneysel uygulamalara geçildi.

#### 3.2.2. Melatonin

Sigma Aldrich Firmasından temin edilen Melatoninlaboratuvarımızın önceki deneyimlerine ve literatür çalışmalarımız sonucunda 1/3 oranında DMSO ve stok çözeltilisinden oluşan çözücüde çözüldü. Melatonin literatür taramaları ve laboratuvarımızdaki çalışmalar sonucunda 60 ve 90 mg/kgdozdai.p. uygunlandı ve uygulamadan 30 dakika sonra deneysel ölçümlere geçildi.

#### 3.2.3. Luzindole

Sigma Aldrich Firması'ndan temin edilen Luzindolelaboratuvarımızın önceki deneyimlerine ve literatür çalışmalarımız sonucunda1/3 oranında DMSO ve stok çözeltilisinden oluşan çözücüde çözüldü. Luzindole literatür taramaları ve laboratuvarımızdaki çalışmalar sonucunda melatonin ve agomelatin uygulamasından 10 dakika önce 10mg/kg dozda (i.p.) uygulandı. Daha sonra agomelatin ve melatonin i.p. olarak uygulanmıştır. Uygulamadan 30 dakika sonra hot plate testine geçildi.

#### 3.2.4.Sertralin

Sigma Aldrich Firması'ndan temin edilen sertralin deneyler ve literatür çalışmalarımız sonucunda 1/3 oranında DMSO ve stok çözeltilisinden oluşan çözücüde

çözöldükten sonra kullanıldı. 4 hayvana 60 mg/kg dozda melatonin i.p. olarak uygulandı. 10 dakika beklendikten sonra 10 mg/kg dozda sertralin i.p. olarak uygulandı. Aynı deney protokolü takip edildi. Hayvanlar 30 dakika sonra hot plate testine alındı.

### **3.3. Aletler**

#### **3.3.1. Hot plate testi**

DeneYlerde May Com 9601 Analgesic Marka marka hot plate kullanıldı. Aletin üst tabakası 50±5 °Cayarlandı.Bu yöntem daha önce benzer araştırmalarda kullanılmıştır. Hayvanlar, boyutları 17x20 cm olan açık cam silindirdeki sıcak plaka üzerine yerleştirildi. Plakanın sıcaklığı 50 °C'ye ayarlandı. Hayvan plaka yüzeyine yerleştirildiğinde test başlatıldı ve daha sonra hayvan tepki süresi ölçöldü (arka pençe yalama veya atlama). Yüzey, her ölçömden sonra% 20 etanol ile temizlendi. Hayvanlar, ısı hasarından kaçınmak için maksimum 50 saniye plaka üzerinde tutuldu. 50 saniyenin üzerindeki değerler 50saniye olarak kabul edildi. Deneklerin arka ayaklarını yalaması ve sıçraması temel olarak alındı ve doku hasarının önlemek için 50. saniyede deney sonlandırılmıştır. 50 saniye üst sınır (cut-off time) olarak alınmıştır.

### **3.4. Deney Protokolü**

Deney hayvanları, 1 hafta önceden 12 saat aydınlık-karanlık döngüsüne (12 hour light-dark cycle) tabi tutuldu. Hayvanlar klimalı bir odada (24 ± 1 °C) muhafaza edildi. Hayvanlara yem ve su kısıtlaması olmaksızın istenildiği kadar verildi.Deneyler başlamadan önce hayvanlar doğal ortamlarında bir hafta bekletildi. Önce kontrol hayvanlarına hot plate testi uygulandı, daha sonra diğer bir grup hayvana araştırılacak ilaçlar uygulandı ve her bir hayvan için ayrı ayrı ölçüm yapıldı. Hayvanların arka pençelerini kaldırma hareketi veya arka peneyi yalama ya da zıplama süresi esas alınmış ve 3 gözlemci tarafından not edilmiştir. Agomelatin ve melatonin i.p. uygulamasından sonra ortalama bir saat içinde maksimum plazma seviyesine ulaştığı için hot plate testi i.p. uygulamadan 30 dakika sonra yapıldı.İntraperitoneal uygulamalarda hayvanlara 1 ml yi geçmeyecek hacimde enjeksiyon yapıldı.

Üç gözlemcinin değerlendirmelerinin ortalaması alınmıştır. Deneyler deneklerin doğal ortamlarında yapılmış ve deney süresince standart beslenmelerine devam

edilmiştir. Hot plate testinde, ilaçların santral etkilerinin araştırılması amacıyla, deney hayvanlarına her doz için toplam 8 hayvan kullanılmıştır. Deneyle 50 saniye sonra durdurulmuştur. Testler için aynı hayvan sadece bir kez kullanıldı.



#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada kontrol grubunun yanı sıra 7 farklı deney grubunda antinosiseptif etkinlik değerlendirmesi için; Melatonin ve Agomelatinin farklı dozları, Melatonin + Sertralin kombinasyonu ve antagonizma için Agomelatin+Luzindol kombinasyonu deney hayvanlarında çalışıldı. Bu kapsamda ilaç uygulanmasından sonra her bir grupta hayvanların hot plate üzerindeki tepki süreleri ölçüldü. Kontrol grubuyla ve grupların birbirleri arasındaki süre farklılıkları incelendi. Aritmetik ortalamalar arasında bir takım farklılıklar olduğu gözlemlendikten sonra gruplar arasındaki bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını incelemek için parametrik olan yöntemlerden tek yönlü Anova analizi kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  SEM olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık, tek yönlü ANOVA kullanılarak yapıldı, ardından Tukey'in çoklu karşılaştırma prosedürü izlendi ve Tamhane's T2 testi uygulandı.  $p < 0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde (SPSS IBM 24) programı kullanıldı. Bu kapsamda öncelikle varyansların homojenliği varsayımı Levene testiyle incelendi. Levene testinde anlamlılık seviyesi 0.000 olduğu için varyansların homojen olmadığı anlaşıldı.

**Tablo 4.1.** Levene İstatistiği Sonuçları

<u>Levene Statistic</u>	<u>df1</u>	<u>df2</u>	<u>Sig.</u>
7.962	7	54	.000

Varyanslar homojen olmadığı için bu durumda kullanılan testlerden olan Tamhane's T2 post-hoc testi kullanıldı. Öncelikle tek yönlü Anova analiz sonuçları gruplar arasında anlamlı seviyede farklılıklar olduğunu gösterdi.

**Tablo 4.2.** Anova Anlamlılık Seviyesi

	<b>Tip III Kareler Toplamı</b>	<b>Serbestlik Derecesi</b>	<b>Aritmetik Ortalamalar Karesi</b>	<b>F</b>	<b>Sig.</b>
<b>Gruplar Arası</b>	2326.784	7	332.398	53.909	.000
<b>Gruplar İçi</b>	332.958	54	6.166		
<b>Toplam</b>	2659.742	61			

Tamhane's T2 sonuçları Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Tamhane's T2 Post-Hoc testi sonuçları

(I) Grup	(J) Grup	Aritmetik			95% Güven Aralığı	
		Ortalama Farkı (I-J)	Standart Hata	Sig.	Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	Ago25	-10.87500*	.69276	.000	-13.5366	-8.2134
	Ago35	-15.75000*	.81832	.000	-18.9786	-12.5214
	Ago50	-18.16667*	.66488	.000	-20.8404	-15.4929
	Ago35+luz1 0	-.50000	1.32288	1.000	-6.2847	5.2847
	Mel90	-8.62500*	.80039	.000	-11.7686	-5.4814
	Mel60	-6.50000	1.74233	.148	-14.4350	1.4350
	Mel60+Sert1 0	-13.37500*	.56497	.000	-15.5979	-11.1521
	Ago25	Kontrol	10.87500*	.69276	.000	8.2134
Ago35		-4.87500*	.84911	.002	-8.1798	-1.5702
Ago50		-7.29167*	.70243	.000	-10.0927	-4.4907
Ago35+luz1 0		10.37500*	1.34214	.001	4.6077	16.1423
Mel90		2.25000	.83184	.394	-.9765	5.4765
Mel60		4.37500	1.75700	.647	-3.5254	12.2754
Mel60+Sert1 0		-2.50000*	.60872	.041	-4.9338	-.0662
Ago35		Kontrol	15.75000*	.81832	.000	12.5214
	Ago25	4.87500*	.84911	.002	1.5702	8.1798
	Ago50	-2.41667	.82652	.308	-5.7303	.8969
	Ago35+luz1 0	15.25000*	1.41105	.000	9.4685	21.0315
	Mel90	7.12500*	.93899	.000	3.5256	10.7244
	Mel60	9.25000*	1.81019	.016	1.4264	17.0736
	Mel60+Sert1 0	2.37500	.74851	.242	-.7619	5.5119

**Tablo 4.3.** Tamhane's T2 Post-Hoc testi sonuçları devamı

Ago50	Kontrol	18.16667*	.66488	.000	15.4929	20.8404
	Ago25	7.29167*	.70243	.000	4.4907	10.0927
	Ago35	2.41667	.82652	.308	-.8969	5.7303
	Ago35+luz1 0	17.66667*	1.32797	.000	11.8692	23.4642
	Mel90	9.54167*	.80878	.000	6.3072	12.7762
	Mel60	11.66667*	1.74620	.004	3.7328	19.6006
	Mel60+Sert1 0	4.79167*	.57679	.000	2.3047	7.2786
	Ago35+luz10	Kontrol	.50000	1.32288	1.000	-5.2847
Ago25		-10.37500*	1.34214	.001	-16.1423	-4.6077
Ago35		-15.25000*	1.41105	.000	-21.0315	-9.4685
Ago50		-17.66667*	1.32797	.000	-23.4642	-11.8692
Mel90		-8.12500*	1.40073	.004	-13.8980	-2.3520
Mel60		-6.00000	2.08738	.309	-14.1569	2.1569
Mel60+Sert1 0		-12.87500*	1.28087	.000	-18.7414	-7.0086
Mel90		Kontrol	8.62500*	.80039	.000	5.4814
	Ago25	-2.25000	.83184	.394	-5.4765	.9765
	Ago35	-7.12500*	.93899	.000	-10.7244	-3.5256
	Ago50	-9.54167*	.80878	.000	-12.7762	-6.3072
	Ago35+luz1 0	8.12500*	1.40073	.004	2.3520	13.8980
	Mel60	2.12500	1.80216	1.000	-5.7058	9.9558
	Mel60+Sert1 0	-4.75000*	.72887	.002	-7.7866	-1.7134
	Mel60	Kontrol	6.50000	1.74233	.148	-1.4350
Ago25		-4.37500	1.75700	.647	-12.2754	3.5254
Ago35		-9.25000*	1.81019	.016	-17.0736	-1.4264

	Ago50	-11.66667*	1.74620	.004	-19.6006	-3.7328
	Ago35+luz10	6.00000	2.08738	.309	-2.1569	14.1569
	Mel90	-2.12500	1.80216	1.000	-9.9558	5.7058
	Mel60+Sert10	-6.87500	1.71065	.115	-14.9087	1.1587
Mel60+Sert10	Kontrol	13.37500*	.56497	.000	11.1521	15.5979
	Ago25	2.50000*	.60872	.041	.0662	4.9338
	Ago35	-2.37500	.74851	.242	-5.5119	.7619
	Ago50	-4.79167*	.57679	.000	-7.2786	-2.3047
	Ago35+luz10	12.87500*	1.28087	.000	7.0086	18.7414
	Mel90	4.75000*	.72887	.002	1.7134	7.7866
	Mel60	6.87500	1.71065	.115	-1.1587	14.9087

Buna göre Mel60 ( $p>0.05$ ) ve Ago35+Luz10 ( $p>0.05$ ) grubu hariç diğer tüm gruplardaki hayvanların tepki süreleri istatistiksel olarak kontrol grubundan anlamlı derecede farklıdır. Bu durum, luzindolün 10 mg/kg dozunun agomelatinin 35 mg/kg dozunun etkisini istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalttığı şeklinde yorumlandı. Melatonin 60 mg/kg dozda hayvanların tepki sürelerinde kontrol grubuna göre artış sağlamışsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). Melatonin ancak 90 mg/kg dozda ( $p<0.05$ ) ve melatonin 60 mg/kg+10 mg/kg sertralin (Mel60+Sert10) kombinasyonunda ( $p<0.05$ ) hayvan tepki sürelerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağladı.

Agomelatin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her üç dozda hayvanların tepki sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı doz-bağımlı bir artmaya neden oldu ( $p<0.05$ ,  $p<0.05$  ve  $p<0.05$ ). Luzindol, agomelatin ile gözlenen artmayı kontrol grubu seviyelerine doğru geri döndürdü. Agomelatin 35 mg/kg ve Agomelatin 35mg/kg+Luzindole 10mg/kg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulundu ( $p<0.05$ ). Kontrol gurubu ile Agomelatin 35mg/kg+Luzindol 10mg/kg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Agomelatin 35( $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ) ve 50 mg/kg dozda ( $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ) Melatonin 90 ve 60 mg/kg dozuna göre hayvan tepki sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı süre artışı sağladı. Agomelatin'in 25 mg/kg dozda Melatonin 90 ve Melatonin 60 mg/kg dozuna göre hayvan tepki sürelerinde sağladığı artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ). Agomelatin 25 mg/kg dozda Melatonin 90 ve Melatonin 60 mg/kg dozda'a göre daha etkilidir fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Agomelatin 50 mg/kg dozda Melatonin 60 mg/kg+Sertralin 10 mg/kg dozuna göre hayvan tepki sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış sağladı( $p<0.05$ ). Agomelatin 35mg/kg dozda Melatonin 60 mg/kg+Sertralin 10 mg/kg dozuna göre hayvan tepki sürelerinde daha fazla artış sağlamıştır fakat hayvan tepki sürelerindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). Agomelatin'in 25 mg/kg dozda Melatonin 60 mg/kg+Sertralin 10 mg/kg dozuna göre hayvan tepki sürelerinde sağladığı artış daha azdır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). Melatonin 60 mg/kg+Sertralin 10 mg/kg dozu Agomelatin 25 mg/kg dozuna göre hayvan tepki sürelerinde daha etkili bulunmuştur.

Melatonin, uygulanan 60 ve 90 mg/kg iki dozda hayvan tepki süresinde artışa neden olmakla birlikte, kullanılan iki dozun hayvan tepki sürelerinde sağladığı artış birbirinden istatistiksel olarak farklı değildir ( $p>0.05$ ), dolayısıyla melatoninin etkisinin doza bağımlı olmadığı görülmektedir. Diğer taraftan Sertralin'in Melatoninin etkisini artırdığı saptanmıştır, fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ).

Çalışmada Gruplar aşağıdaki listede olduğu gibi oluşturulmuştur:

Grup 1: Kontrol Grubu

Grup 2: Agomelatin 25 mg/kg (Ago25)

Grup 3: Agomelatin 35 mg/kg (Ago35)

Grup 4: Agomelatin 50 mg/kg (Ago50)

Grup 5: Agomelatin 35 mg/kg+Luzindole 10 mg/kg (Ago35+Luz10)

Grup 6: Melatonin 60 mg/kg (Mel60)



Grup 7: Melatonin 90 mg/kg (Mel90)

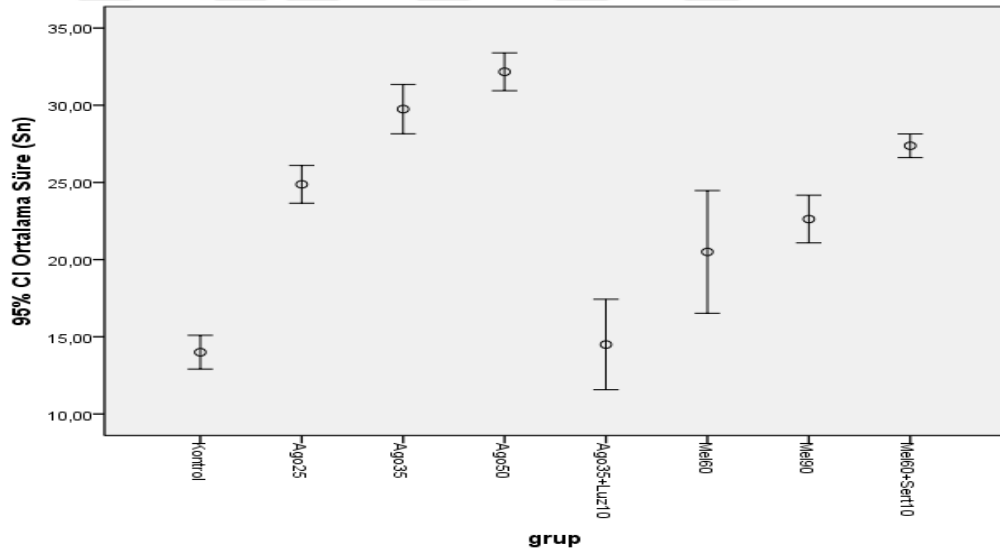
Grup 8: Melatonin 60 mg/kg+Sertralin 10 mg/kg (Mel60+Sert10)

Hayvanların hot plate üzerinde tepki süreleri Tablo4.4’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.**Hayvanların hot plate üzerinde tepki süreleri.

G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8
12 sn	25 sn	32 sn	33 sn	10 sn	18 sn	20 sn	28 sn
13 sn	26 sn	32 sn	32 sn	10 sn	27 sn	24 sn	29 sn
15 sn	27 sn	27 sn	33 sn	17 sn	19 sn	20 sn	27 sn
14 sn	23 sn	30 sn	30 sn	20 sn	27 sn	23 sn	26 sn
16 sn	24 sn	30 sn	uykuda	15 sn	17 sn	22 sn	27 sn
15 sn	26 sn	31 sn	33 sn	17 sn	24 sn	24 sn	28 sn
13 sn	25 sn	28 sn	32 sn	13 sn	16 sn	25 sn	27 sn
14 sn	23 sn	28 sn	uykuda	14 sn	16 sn	23 sn	27 sn

**Tablo 4.5.** Grupların ortalama hot plate üzerindeki tepki süreleri



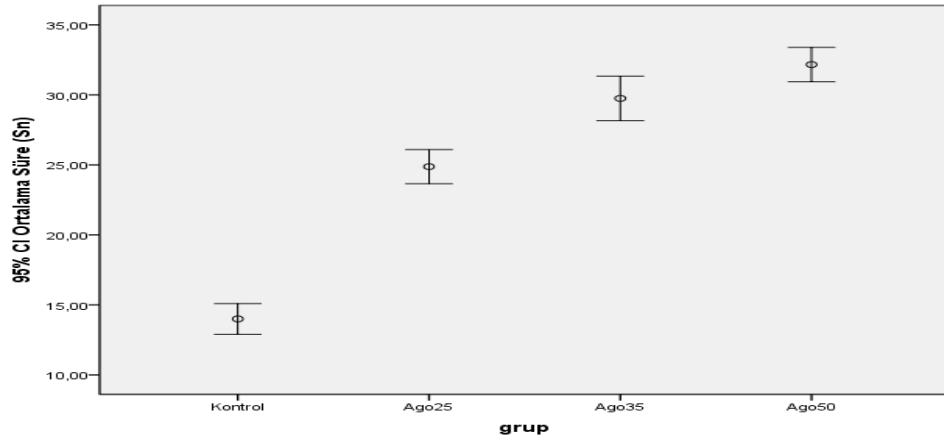
+

(I) Grup	(J) Grup	Aritmetik Ortalama Farkı (I-J)	Standart Hata	Sig.	95% Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	Ago25	-10.87500*	.69276	.000	-13.5366	-8.2134
	Ago35	-15.75000*	.81832	.000	-18.9786	-12.5214
	Ago50	-18.16667*	.66488	.000	-20.8404	-15.4929
	Ago35+luz10	-.50000	1.32288	1.000	-6.2847	5.2847
	Mel90	-8.62500*	.80039	.000	-11.7686	-5.4814
	Mel60	-6.50000	1.74233	.148	-14.4350	1.4350
	Mel60+Sert10	-13.37500*	.56497	.000	-15.5979	-11.1521

Hayvanların bireysel tepki süreleri üzerinden her bir grubun hot plate üzerinde tepki süreleri hesaplandı (Tablo 4.5. Grupların ortalama hot plate üzerindeki tepki

süreleri). Aritmetik ortalamalar incelendiğinde hot plate üzerinde durma süresi en fazla olan grubun G4 gurubu olduğu yani Agoletatin'in 50 mg/kg dozda (Ago50) kullanıldığı deney hayvanları grubu olduğu gözlemlendi. Daha sonra sırası ile G3 Agomelatin 35mg/kg (Ago35), G8 Melatonin 60mg/kg + Sertralin 10mg/kg (Mel60+Sert10), G2 Agomelatin 25 mg/kg (Ago25), G7 Melatonin 90 mg/kg (Mel90), G6 Melatonin 60 mg/kg (Mel60), G5 Agomelatin 35 mg/kg + Luzindole 10 mg/kg (Ago35+Luz10) grubu ve G1 Kontrol Grubu gelmektedir. En kısa tepki süresi ise kontrol grubu olan G1den sonra 14.50 saniye ile G5 Agomelatin 35 mg/kg + Luzindole 10mg/kg (Ago35+Luz10) grubudur.

**Tablo 4.6.** Kontrol, Ago25, Ago35 ve Ago50 gruplarının karşılaştırılması

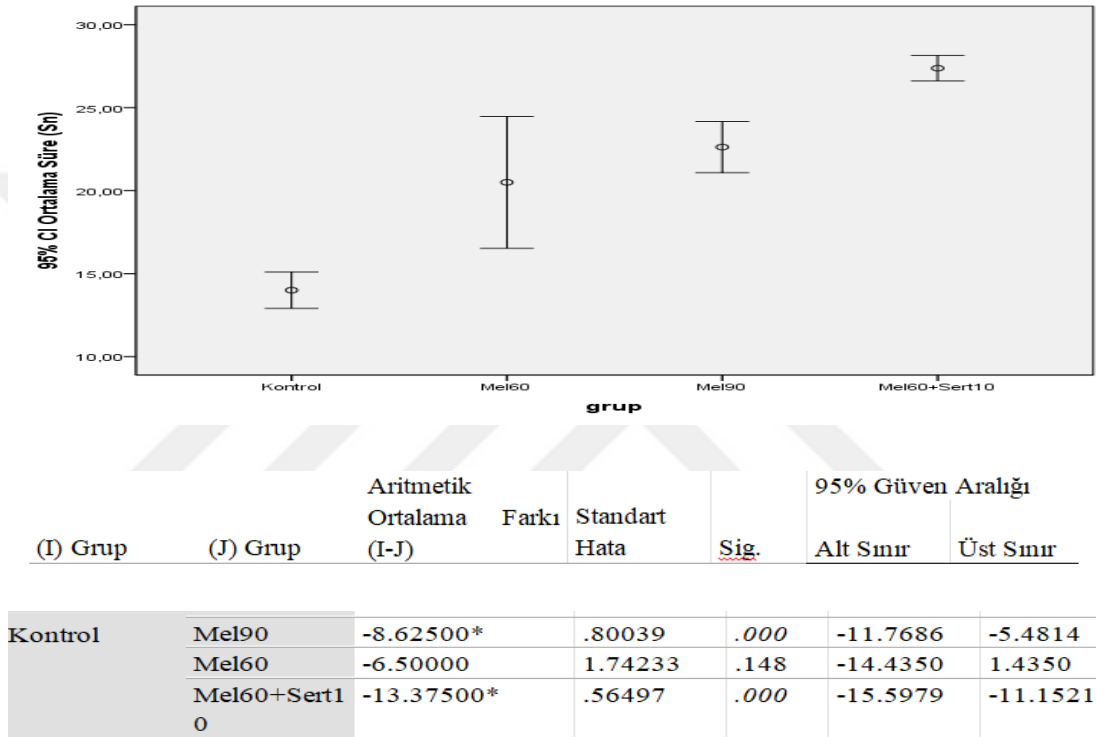


(I) Grup	(J) Grup	Aritmetik Ortalama Farkı (I-J)	Standart Hata	Sig.	95% Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	Ago25	-10.87500*	.69276	.000	-13.5366	-8.2134
	Ago35	-15.75000*	.81832	.000	-18.9786	-12.5214
	Ago50	-18.16667*	.66488	.000	-20.8404	-15.4929
Ago50	Kontrol	18.16667*	.66488	.000	15.4929	20.8404
	Ago25	7.29167*	.70243	.000	4.4907	10.0927
	Ago35	2.41667	.82652	.308	-.8969	5.7303
Ago35	Kontrol	15.75000*	.81832	.000	12.5214	18.9786
	Ago25	4.87500*	.84911	.002	1.5702	8.1798
	Ago50	-2.41667	.82652	.308	-5.7303	.8969

Agomelatin her 3 dozda kontrol grubuna göre hayvan tepki sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$  ve  $p < 0.05$  Tek yön ANOVA Tamhane's T2 post-hoc testi). Agomelatin Melatonine göre hayvan tepki sürelerinde çok daha düşük dozlarda kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış

sağladı. Bu durum Agomelatinin Melatonine göre antinosiseptif etkide daha güçlü olduğuna işaret etmektedir. Agomelatinin 50 mg/kg dozda hayvan tepki süresinde sağladığı artış, 25 mg/kg doza göre istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ) fakat 35 mg/kg doza göre istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). 35 mg/kg Agomelatin dozunun 25 mg/kg dozuna göre hayvan tepki sürelerinde sağladığı artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.7.** Kontrol, Mel60, Mel90, Mel60+Sert10 gruplarının karşılaştırılması



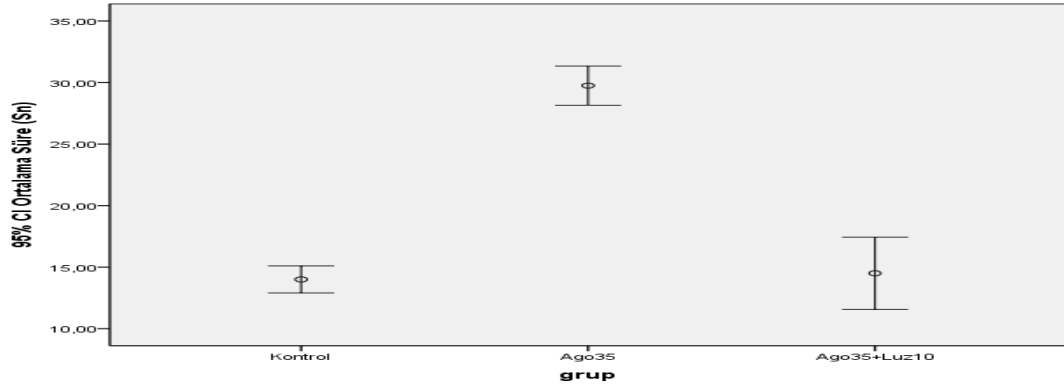
Melatonin, Mel90 ve Me60+Sert10 dozunda kontrol grubuna göre hayvan tepki sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı artma sağlamıştır ( $p<0.05$ ,  $p<0.05$  Tek yön ANOVA Tamhane's T2 post-hoc testi). Melatonin, Mel60 dozunda kontrol grubuna göre hayvan tepki sürelerinde artma sağlamış fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$  Tek yön ANOVA Tamhane's T2 post-hoc testi). Melatonin ancak 90 mg/kg dozda ve 60 mg/kg dozda Melatonine 10 mg/kg dozda Sertralin eklenmesi ile kontrol gurubuna göre hayvan tepki sürelerinde anlamlı farksağlayabildi. Oysa Agomelatin 25,35 ve 50 mg/kg dozlarda kontrol gurubuna göre hayvan tepki sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark sağladı. Agomelatin 25 mg/kg dozda Melatonin 60 ve 90 mg/kg dozu ile karşılaştırılabilir antinosiseptif etkinlik göstermiştir. Agomelatin Melatonine göre daha potent antinosiseptif etkiye

sahiptir. Agomelatin 25 mg/kg dozunun Melatonin 60 ve 90 mg/kg dozuna göre hayvan tepki sürelerinde sağladığı artış birbirinden istatistiksel olarak farklı değildir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.8.** Ago 25, Mel60, Mel90 gruplarının karşılaştırılması

(I) Grup	(J) Grup	Aritmetik Ortalama (I-J)	Farkı	Standart Hata	Sig.	95% Güven Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
Ago25	Mel90	2.25000		.83184	.394	-9.765	5.4765
	Mel60	4.37500		1.75700	.647	-3.5254	12.2754

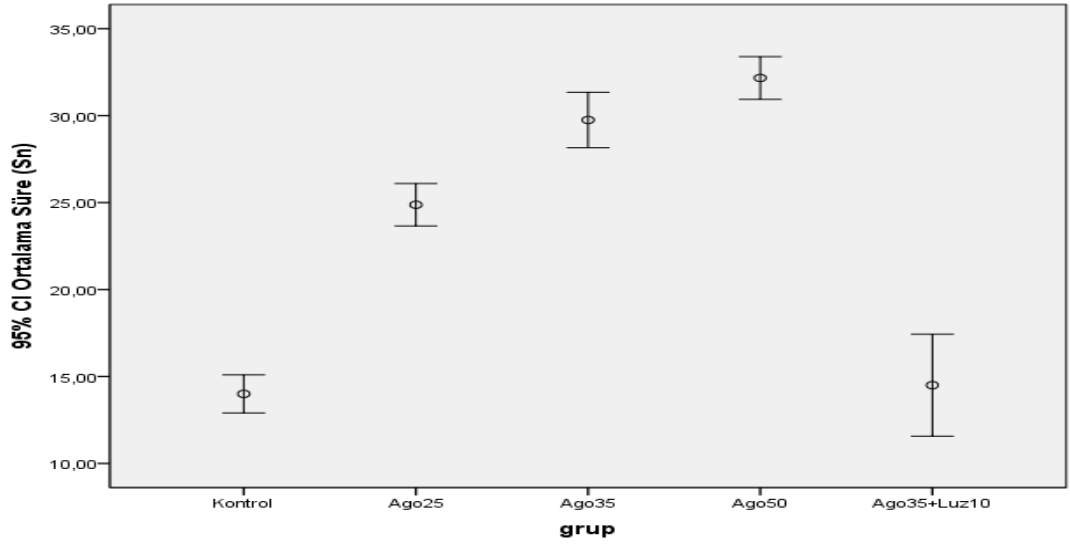
**Tablo 4.9.** Kontrol, Ago 35, Ago 35+Luz 10 gruplarının karşılaştırılması



(I) Grup	(J) Grup	Aritmetik Ortalama (I-J)	Farkı	Standart Hata	Sig.	95% Güven Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	Ago35	-15.75000*		.81832	.000	-18.9786	-12.5214
	Ago35+luz10	-.50000		1.32288	1.000	-6.2847	5.2847

Ago35 ve Ago35+Luz10 grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında hayvan tepki süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$  Tek yön ANOVA Tamhane's T2 post-hoc testi). Kontrol grubu ile Ago 35+Luz10 grubu karşılaştırıldığında, iki grup arasında hayvan tepki süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$  Tek yön ANOVA Tamhane's T2 post-hoc testi). Bu durum Luzindolün Agomelatinin antinosiseptif etkinliğini başarılı bir şekilde geri çevirdiğini yani antagonize ettiğini göstermektedir. Bu bulgu daha önceki literatür çalışmaları ile uyumludur.

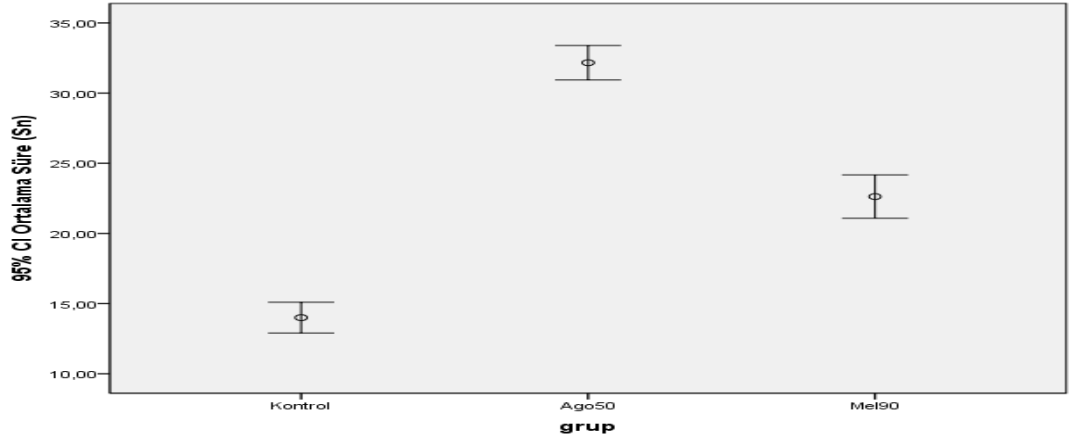
**Tablo 4.10.** Kontrol, Ago 25, Ago 35, Ago 50, Ago 35+Luz 10 gruplarının karşılaştırılması



(I) Grup	(J) Grup	Aritmetik Ortalama (I-J)	Farkı	Standart Hata	Sig.	95% Güven Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	Ago25	-10.87500*		.69276	.000	-13.5366	-8.2134
	Ago35	-15.75000*		.81832	.000	-18.9786	-12.5214
	Ago50	-18.16667*		.66488	.000	-20.8404	-15.4929
	Ago35+luz10	-.50000		1.32288	1.000	-6.2847	5.2847

Ago 25, Ago 35 ve Ago 50 gruplarının kontrol grubu ve Ago 35+ Luz 10 grubunun hayvan tepki süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$  ve  $p < 0.05$  Tek yön ANOVA Tamhane's T2 post-hoc testi). Kontrol grubu ile Ago 35+Luz10 grubu karşılaştırıldığında, iki grup arasında hayvan tepki süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$  Tek yön ANOVA Tamhane's T2 post-hoc testi). Bu durum Luzindolün Agomelatinin etkinliğini başarılı bir şekilde geri çevirdiğini yani antagonize ettiğini göstermektedir. Bu bulgu daha önceki literatür çalışmaları ile uyumludur.

**Tablo 4.11.** Kontrol, Ago 50, Mel 90 gruplarının karşılaştırılması



(I) Grup	(J) Grup	Aritmetik Ortalama Farkı (I-J)	Standart Hata	Sig.	95% Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	Ago50	-18.16667*	.66488	.000	-20.8404	-15.4929
	Mel90	-8.62500*	.80039	.000	-11.7686	-5.4814
Ago50	Mel90	9.54167*	.80878	.000	6.3072	12.7762

Kontrol grubuna göre en yüksek doz çalışılan Agomelatin grubu Ago 50 mg/kg ve Melatonin grubu Mel 90 mg/kg grupları hayvan tepki süreleri açısından istatistiksel olarak kontrol grubundan farklıdır ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$  Tek yön ANOVA Tamhane's T2 post-hoc testi). Ago 50 grubu Mel 90 grubuna göre hayvan tepki süreleri açısından istatistiksel olarak farklıdır ( $p < 0.05$  Tek yön ANOVA Tamhane's T2 post-hoc testi). Agomelatin Melatonine göre yaklaşık yarı dozda daha etkili antinosiseptif etkinlik gösterdi.

## 5. TARTIŞMA

Fonksiyonel ağrı bozuklukları, hastaların mevcut doku hasarı veya görülebilir yaralanmalar ile açıklanamayacak şekilde sürekli veya tekrarlayan fiziksel ağrı veya rahatsızlık hissettikleri klinik sendromlardır. Fonksiyonel ağrı örnekleri arasında fibromiyalji, irritabl bağırsak sendromu, kronik pelvik ağrı, interstisyel sistit, gerilim tipi baş ağrısı ve migren bulunmaktadır (Woolf, 2004). Şimdiye kadar, fonksiyonel ağrı sendromlarının tedavisi birçok hastada yeterli rahatlama sağlamada başarısız olmuştur. Etkili tedavilerin olmayışı, bu durumun altında yatan biyolojik mekanizmaların tam olarak anlaşılmasından kaynaklanmaktadır.

Güncel araştırmalar, migren ve diğer baş ağrılarının sirkadiyen düzensizliğe bağlı olabileceğini çünkü melatonin uygulamasının sirkadiyen döngüyü normalize ettiğini ve çeşitli klinik çalışmalarda hastalardaki baş ağrısı epizodlarını iyileştirdiği kanıtlanmıştır (Elmegeed, Baiuomy, Abdel-Salam 2007). Trigeminal gangliyondaki melatonin reseptörlerinin varlığı ve memelilerin trigeminal nükleusu bu durumu desteklemektedir (Weaver ve ark. 1989). Melatonin ayrıca sıçanlarda kortikal yayılan depresyon ile tetiklenen trigeminovasküler nosisepsiyon sürecini zayıflatmıştır (le Grand ve ark. 2006). Bu çalışma ayrıca melatoninin Fos (Proto-Onkogen, AP-1 Transkripsiyon Faktörü Alt Birimi) ekspresyonunu ve trigeminal nükleus kaudalisinde NO sentaz immünoaktif hücre sayısını azalttığını göstermiştir.

Diğer fonksiyonel ağrılarda, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalar; melatoninin, irritabl bağırsak sendromu üzerinde bazı yararlı etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Melatonin hastalarda ekstra-kolonik semptomları ve karın ağrısını azaltabilmektedir (Arreola-Espino ve ark. 2007). Yakın zamanda yapılan bir açık çalışma, melatoninin fibromiyalji hastalarında ağrı semptomlarını azalttığını göstermektedir (Reiter ve ark. 2007). Bu bilgiler birlikte ele alındığında, literatürdeki raporlar, işlevsel ağrının tedavisi için melatoninin terapötik bir ilaç olarak potansiyel yararlılığına dair kanıtları açıkça ortaya koymaktadır.

Akut ağrının çeşitli deneysel yöntemleri kullanılarak, özgün bir etki tarzına sahip nispeten yeni bir antidepresan ilaç olan melatonin ve analoglarının olası antinositif aktivitesi daha önce birçok çalışmada araştırılmıştır. Bir çalışmada, yaygın kabul gören bir nosiseptif test olan kuyruk klips (tail-flick) testi kullanılmış.

Usulün temeli, kuyruklarına uygulanan sabit mekanik basınca sahip test hayvanlarının reaksiyon süresinin belirlenmesidir. Bu çalışma, agomelatinin (40 ve 60 mg/kg dozlarda) reaksiyon süresinde önemli bir uzamaya yol açtığını ve bu ilacın antinosiseptif etkinliğini ortaya çıkarmıştır (Kasap ve ark 2016). Bu bulgu ayrıca agomelatinin mekanik ağırlı uyaranlara neden olan nöronal yollarda etki ettiğini de göstermektedir. Ayrıca, kuyruk-klips testlerinden elde edilen veriler, sinir sisteminde antinosiseptif etkinin hedefine ışık tutmaktadır, çünkü testin anahtar davranışının (mekanik acıyı algılama ve kelepçeyi ısırma), spinal refleksler ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kuyruk klips testinin ağırlıklı olarak omurilik seviyesinde nosiseptif iletimle ilişkili olduğu bilgisine dayanarak, agomelatinin antinosiseptif etkilerinin, ağrının spinal mekanizmaları ile ilişkili olduğu ileri sürülebilir (Cornélio ve ark 2011).

Aynı çalışmada kuyruk klips testi gibi, antinosiseptif aktivite çalışmaları için yaygın olarak kullanılan hot plate testi kullanılmış. Bu yöntemin temeli, sabit bir sıcaklığa ısıtılmış bir plaka üzerine yerleştirilen kemirgenin reaksiyon süresini belirlemektedir. Bu çalışmada, elde edilen bulgular, agomelatinin (40 ve 60 mg/kg dozlarda) reaksiyon süresinde önemli uzamaya yol açtığını göstermiştir (Kasap ve ark 2016). Bu bulgu, agomelatinin termal ağırlı uyaranlara yol açan nöronal yollar üzerindeki etkinliğini göstermiştir. Hot plate testinden elde edilen veriler bu antinosiseptif etkinin hedefine daha fazla ışık tutmuştur, çünkü bu testin temel davranışlarının (pençe yalama ya da atlama), supraspinal entegre yollar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hot plate testinin baskın olarak supraspinal seviyede nosiseptif iletimle ilişkili olduğu bilgisine dayanarak, agomelatinin antinosiseptif etkisinin, spinal mekanizmaların yanı sıra, ağrıların supraspinal mekanizmaları ile ilişkili olduğu ileri sürülebilir. Hot plate testinden elde edilen bulgularımız, agomelatinin akut antinosiseptif aktivitesini bildiren yakın tarihli bir çalışma ile desteklenmiştir. Bu araştırmacılar 12.5 mg/kg dozda antinosiseptif aktiviteyi gözlemlemiştir. Bu fark, kullanılan hayvanlarda bir duyarlılık farkından veya deneylerde çevresel koşulların farklı etkilerinden kaynaklanabilir.

Bizim çalışmamızda agomelatin 25,35 ve 50 mg/kg dozda i.p. uygulanmıştır. Agomelatin 25,35 ve 50 mg/kg dozda doz bağımlı olarak kontrol grubuna göre hayvantepki sürelerinde anlamlı artışa neden olmuştur. Bu bulgular geçmişte ve



güncel yapılan çalışma sonuçları ile uyumludur. Luzindol, agomelatin ile gözlenen artmayı kontrol grubu seviyelerine doğru geri döndürmüştür. Agomelatin 35 mg/kg ve Agomelatin 35mg/kg+Luzindole 10mg/kg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. MT1 ve MT2 reseptör antagonisti luzindol agomelatinin antinosiseptif etkisini başarılı bir biçimde antagonize etmiştir. Bu bulgular geçmişte ve güncel yapılan çalışma sonuçları ile uyumludur.

Genel olarak, depresyon birçok kronik ağrılı durumla ilişkili olabilir. Bazı antidepresan ilaçların da antinosiseptif etkisi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, antidepresanlar özellikle depresyon eşliğinde ağrılı durumların tedavisinde kullanılabilirler. Ancak günümüzde depresyon tablosu olsun ya da olmasın antidepresanlar ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Agomelatin, MT1 ve MT2 reseptör agonisti, 5-HT<sub>2c</sub> reseptör antagonisti olan bir melatonin türevidir. Melatoninin analjezik etkisi, nosiseptif sistemdeki MT1 ve özellikle MT2 reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. Agomelatinin MT1 ve MT2 reseptörleri üzerinde seçici agonistik etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Hot plate testi kullanılan akut ağrı modelinde akşam uygulanan 20-40 mg/kg melatoninin intraperitoneal enjeksiyonu, en güçlü antinosiseptif etkiyi göstermiştir. Opiyat antagonisti nalokson ya da merkezi benzodiazepin antagonisti flumazenil kullanımı antinosiseptif etkiyi bloke etmiştir (Hardeland, Pandi-Perumal, Cardinali 2006).

Başka bir ağrı çalışmasında, intraperitoneal değişik dozlarda enjekte edilen melatoninin (30,60,120 mg/kg) doz bağımlı antinosiseptif etkisi gösterilmiştir. Melatoninin 60-120 mg/kg dozda antinosiseptif etkisi 15. dakikada başlamış, 30. Dakikada tavan yapmış ve 100 dakika boyunca sürmüştür. Naloksonun intravenöz uygulanması, melatoninin antinosiseptif etkisini 10 dakika içinde bloke etmiştir (Yu ve ark. 2000). Diğer pek çok çalışma melatoninin nosiseptif ağrılarda etkili olduğunu göstermiştir. El-Shenawy ve ark. 2002, Espostive ark. 2010 ve Kıvrak ve ark. 2014 yıllarında melatoninin antinosiseptif etkisini yapmış oldukları çalışmalarda göstermişlerdir. Melatonin prostaglandin sentezini ve inflamasyon bölgesinde polimorfonükleer lökosit entegrasyonunu baskılar ve ayrıca COX-2 ve NO-sentaz'ı inhibe ederek inflamasyonu baskılar.

Melatonin ile yapılan deneysel çalışmalar melatoninin nöropatik ağrıya karşı da etkili olduğunu göstermiştir. 2004 yılında, Tu ve ark. melatonin uygulamasının, kapsaisin

ile indüklenen ikincil mekanik allodina ve hiperaljezinin yoğunluğunu ve süresini azalttığını göstermiştir. 2006 senesinde, Ulugol ve ark. melatoninin nöropatik ağrıya karşı etkili olduğunu göstermişlerdir. Fareler üzerinde yapılan bu çalışmada siyatik sinir ligasyonunun, mekanik allodina ve termal hiperaljezi ile alakalı ağrılara neden olduğu gösterilmiştir. 120 mg/kg yüksek doz melatoninin intraperitonel enjeksiyonu ve 0.1 nmol intravenöz melatonin infüzyonu farelerde ağrı eşiğini yükseltmiş ve termal hiperaljezinin azaldığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda, Melatonin 60 mg/kg dozda hayvanların tepki sürelerinde kontrol grubuna göre artış sağlamışsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Melatonin ancak 90 mg/kg dozda ve 60 mg/kg melatonine 10 mg/kg sertralin (Mel60+Sert10) eklenmesi ile hayvan tepki sürelerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlamıştır. Melatonin, uygulanan iki dozda hayvan tepki süresinde artışa neden olmakla birlikte, kullanılan iki dozun hayvan tepki sürelerinde sağladığı artış birbirinden istatistiksel olarak farklı değildir, dolayısıyla melatoninin etkisinin doza bağımlı olmadığı görülmektedir. Diğer taraftan sertralinin melatoninin etkisini artırdığı saptanmıştır, fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

5-HT<sub>2b</sub> ve 5-HT<sub>2c</sub> reseptörlerinin ayrıca ağrı duyumsamasında bir rolü olduğu bilinmektedir. Mianserin, mirtazapin ve amitriptilin gibi, bazı antidepresanlar da bu reseptörler üzerinde antagonistik bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, bu antidepresanlar nosiseptif sistem üzerinde analjezik etkiler göstermektedir (Millan ve ark 2003). Literatürde agomelatin, 5-HT<sub>2c</sub> üzerinde bir antidepresan olarak antagonistik bir etkiye sahiptir. Bu bilgi, agomelatin gruplarındaki ağrı eşiğindeki artışın nedenini açıklayabilir. Özetle, agomelatinin analjezik etkisinin, 5-HT<sub>2c</sub> reseptörleri üzerinde antagonistik etkilerle birlikte MT<sub>1</sub> ve özellikle MT<sub>2</sub> üzerindeki agonistik etkisine bağlı olduğu söylenebilir. Çalışmamızda agomelatin çok daha düşük dozlarda melatonine göre çok daha iyi antinosiseptif etkinlik göstermiştir (Tablo 4.3: Tamhane's Post-Hoc testi sonuçları). Bu farkın temelinde muhtemelen melatoninde olmayan agomelatinin 5-HT<sub>2c</sub> reseptör antagonizması yer almaktadır. Bu fikri çalışmamızda melatonine sertralin ilavesi (SSRI 5-HT<sub>2</sub>-antagonisti) ile melatoninin antinosiseptif etkinliğindeki önemli artış desteklemektedir.

Asetik asitle indüklenen kıvrınma testi yaygın olarak kabul edilen bir visseral nosisepsiyon modelidir. Bir kimyasal nosiseptif ajan olan asetik asitin i.p. uygulanması, arka bacakların uzamasına eşlik eden vücudun uzaması ve abdominal kasların kasılmasıyla karakterize edilen bir kıvrınma davranışını tetikler. Bir çalışmada, kıvrınma testinden elde edilen veriler agomelatinin (40 ve 60 mg / kg) dozda antinosiseptif aktivite gösterdiğini ve kıvrınma sayısında önemli bir azalmaya yol açtığını bildirilmiştir (Kasap ve ark 2016). Bu bulgu ayrıca agomelatinin kimyasal ağrılı uyaranlara neden olan nöronal yollar üzerindeki etkilerini de göstermiştir(Olié ve Kasper 2009).

Asetik asit kaynaklı tahrişin, çeşitli endojen maddelerin -nöromodülatörler/ nörotransmitterler, prostaglandinler, P maddesi, kininler, histamin ve asetilkolin-salınmasına neden olduğundan, damar geçirgenliğini arttırdığı, nosiseptif nöronları uyardığı ve nosisepsiyon eşliğini azalttığı bilinmektedir. Asetik asitle indüklenen kıvrınma testinde agomelatinin antinosiseptif etkisinin gösterilmesi, agomelatinin merkezi sinir sisteminin yanı sıra periferik mekanizmalar ile de ilişkili olabileceğini göstermektedir. Agomelatin periferik antinosiseptif etkisini, nöronların nosiseptif eşliğini değiştirerek, periferik dokularda enflamatuar mediyatörlerin salınmasını azaltarak veya doğrudan ağrı aracılarının reseptörlerini bloke ederek gösterebilir. Nosiseptif testlerden elde edilen sonuçlar bir araya getirildiğinde, agomelatinin akut nosiseptif uyaranlara karşı önemli bir antinosiseptif aktivite gösterdiği sonucuna varılabilir. Ayrıca, agomelatin mekanik, termal ve kimyasal nosiseptif yollarda etkili olmuştur. Melatonin ve analoglarının, nosiseptif uyaranları taşıdığı bilinen üç kritik sinir sistemi seviyesinde (supraspinal, spinal ve periferik seviyeleri) antinosiseptif etkisini gösterdiği bulunmuştur (Kasper ve Hamon 2009).

Agomelatinin nöropatik ağrıdaki etkisi MT1/MT2 reseptörlerinde agonist, 5-HT<sub>2c</sub> reseptörlerinde antagonist ve 5-HT<sub>2c</sub> antagonizmasının neden olduğu norepinefrin salınımı üzerinden adrenerjik sistemin aktivasyonundan kaynaklanabilir. Melatonerjik sistemin ağrı modülasyonunda yer alması nöropatik ağrıda daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir: bir MT1/MT2 reseptör agonisti olan piromelatin farelerde nöropatik ağrıyı azaltabilmiştir. Sıçanlarda iki nöropatik ağrı modelinde gerçekleştirilen bir başka çalışma, selektif MT2 reseptörü kısmi agonisti beyin sapında azalan antinosiseptif yolların modülasyonu yoluyla analjezik özelliklerini

göstermiştir. Benzer bir etki, daha önce uyku yoksunluğu hayvan modellerinde melatonin ile de bulunmuştur. Uyku yoksunluğu, cuneate çekirdeğinde proinflatuar sitokin salınımını artırmış, serum melatonin seviyelerini düşürmüş, ağrı artışına ve mikrogial aktivasyona sebep olmuştur.

Serotonerjik sistemin, 5-HT reseptör alt tiplerine bağlı olarak farklı yollar üzerinden ağrı modülasyonunda önemli bir rol oynadığı uzun süredir bilinmektedir. Ağrı sonuçlarında 5-HT<sub>2c</sub> reseptörlerinin rolüne ilişkin çelişkili raporlar genellikle pronosiseptif bir etkiden bahsetmektedir. Ayrıca, bu reseptörlerin farklı hayvan nöropatik ağrı modellerinde aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir. Dahası, agomelatin ile 5-HT<sub>2c</sub> reseptör blokajı limbik sistemde norepinefrin salınımını arttırdığı için, analjezik etkinin, en azından kısmen de olsa ağrıya bağlı duygusal tepkiyi arttıran bir supraspinal aksiyona bağlı olabileceği göz ardı edilemez. İlginç bir şekilde, agomelatinin, kemirgenlerde çeşitli anksiyete modellerinde etkili olmasının özellikle 5-HT<sub>2c</sub> reseptör blokajına bağlı olabileceği gösterilmiştir. Noradrenerjik sistemin ağrı modülasyonuna katılımı büyük ölçüde tarif edilmiştir. Nöropatik ağrı bağlamında, antidepresanların analjezik etkisi için noradrenerjik sistemin aktivasyonuna ihtiyaç vardır. Gerçekten de sadece trisiklik veya SNRI antidepresanlar, hem serotonin hem de norepinefrin geri alımını inhibe ederek, nöropatik ağrı hastalarında etkili oldukları gösterilmiştir. Noradrenerjik sistemin nöropatik ağrının patofizyolojisi ve farmakolojisinde yer alması durumunda, söz konusu adreseptörlerin doğası sorgulanır. Geçmiş çalışmalarda klonidin ve deksmedetomidin gibi iki  $\alpha$ -2 reseptör agonistinin analjezik etkisi gösterilmiştir ve  $\alpha$ -2 reseptörleri ağrı inhibisyonuna dahil olan ana reseptörler olarak düşünülmüştür. Ayrıca amitriptilin'in trisiklik antidepresan (TSA) antihiperaljezik etkisinin, idazoxan veya yohimbin gibi iki  $\alpha$ -2 reseptör antagonisti tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir.

Elde edilen sonuçlar birlikte ele alındığında agomelatinin melatonerjik, 5-HT<sub>2c</sub> ve  $\alpha$ -2 adreseptörlerini içeren spesifik bir mekanizma ile etkisini gösterdiği söylenebilir. Bu mekanizmaların yer aldığı alanları kesin olarak belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, fibromiyaljide melatonin ile inen endojen ağrı-modüle edici sistem kontrolünde bir iyileşmesinin gösterilmesi ve bu sistemin genellikle spinal norepinefrinde bir artışa neden olan antidepresanlar tarafından

güçlendirilmesi, bulbospinal inen inhibe edici yolların agomelatinin analjezik etkisi ile ilişkisi  $\alpha$ -2 reseptör antagonistlerinin intratekal enjeksiyonunun inhibe edici etkisi ile doğrulanmıştır. Bu bulgular, tekrarlayan uygulamalardan sonra agomelatinin nöropatik ağrının 3 farklı hayvan modelinde hipersensitiviteyi azaltma yeteneğini ilk kez açıkça ortaya koymaktadır. Agomelatin etkilerini melatonerjik, spinal 5-HT<sub>2c</sub> ve  $\alpha$ -2 adreseptörler aracılığıyla gösterdiği söylenebilir(Aydın ve ark. 2016).

Yakın tarihli bir çalışmada streptozosin kullanılarak oluşturulan diyabet modelinde agomelatinin DN üzerine etkisi araştırılmış. Agomelatin, hiperglisemi üzerinde nötr bir antidepresan olarak görülmüş ve agomelatinin diyabetli hastalarda muhtemelen glisemik kontrol üzerinde hiçbir yan etkisi olmayacağı rapor edilmiştir. Bu sonuç, daha ileri klinik çalışmalar ile doğrulanabilirse, agomelatin ilave klinik önem sağlayabilir. Aynı çalışmada agomelatinin DN ile indüklenmiş hiperaleji ve allodina üzerindeki etkileri incelenmiş. Diyabetik sıçanların Randall-Selitto testinde ağırlı mekanik uyarılara pençeden geri çekilme yanıtları diyabetin başlangıcından önce gözlenenlere kıyasla önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiş. Bu çalışmada nöropatik ağrı deneyleri, agomelatinin, hem mekanik hem de termal uyarıların ürettiği hiperaleji ve allodinayı başarılı bir şekilde azalttığını göstermiştir. Agomelatinin antihiperalejik ve anti-allodinik ilaç olarak etkinliği pregabalin (10 mg / kg) ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuş. Bu çalışmada, ilk kez diyabetik nöropatik ağrı üzerine agomelatinin güçlü terapötik potansiyeli gösterilmiştir. Bu sonuçlar, agomelatinin fibromiyaljinin semptomlarını başarılı bir şekilde hafiflettiğini gösteren önceki çalışmaları desteklemektedir. Dikkate değer bir nokta olarak, agomelatin antihiperalejik ve anti-allodinik etkilerini 40 mg / kg dozda göstermiş ve dozun artırılması farmakolojik etkide bir artışa neden olmamıştır. Bu bulgu, agomelatinin etkisinin bifazik olduğunu ve 40 mg/kg'lık bir dozun tavan doz olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, bu konuyu açıklığa kavuşturmak için çeşitli dozlarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Triptofan hidroksilaz enzimini inhibe ederek serotonin sentezini durduran ve merkezi serotonin depolarını tüketen bir kimyasal ajan kullanımı yapılan testlerin hiçbiri agomelatinin etkisini değiştirmemiştir, bu da sinaptik serotonin seviyesinin, bu ilacın antihiperalejik ve anti-allodinik performansı için kritik olmadığını göstermektedir. Öte yandan, merkezi katekolamin depolarını noradrenalin ve

dopaminin sentezini tirozin hidroksilaz enzimini inhibe ederek tüketen  $\alpha$ -metil-paratirozin metil ester, agomelatinin nöropatik ağrıya karşı terapötik etkisini antagonize etmiştir. Bu veriler, agomelatinin gözlenen etkisinin, en azından kısmen sinaptik katekolamin seviyesindeki artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Katekolaminerjik sistemin agomelatinin antihiperalezik ve anti-allodinik etkilerine ve aynı zamanda adrenerjik reseptörlerin DN'deki kritik rolü, bu ilacın gözlenen etkilerine  $\alpha$  ve  $\beta$  adreseptörlerinin olası katkılarına daha fazla değerlendirilmesini sağlamıştır. Bu amaçla, fentolamin (nonselektif  $\alpha$ -adreseptör antagonisti) ve propranolol (nonselektif  $\beta$ -adreseptör antagonisti) çalışması yapılmıştır. Hem fentolamin hem de propranolol uygulamalarının her ikisi de nöropatik ağrının tümünde agomelatine bağlı antihiperalezik ve anti-allodinik etkilerini antagonize etmiştir. Katekolaminerjik nörotransmisyonun yanı sıra, melatonerjik, opioidderjik, GABAerjik, glutamaterjik ve nitreerjik sistemler gibi diğer nöromediatör sistemler de bu agomelatinin DN üzerine etkilerine katkıda bulunabilir. Bu farklı sistemler arasında melatonerjik sistem, özellikle melatonin üzerinden belirgin sinir rejenerasyon kapasitesine, nöro-protektif potansiyele ve antinöropatik etkilere sahip olduğundan dikkat çekicidir. Ayrıca, melatonerjik reseptörlerin uyarılmasının antinosisepsiyona yol açtığı bildirilmiştir. Aslında, çeşitli makaleler MT2 melatonerjik reseptörlerin ve opioidderjik mekanizmaların melatoninin antinosiseptif etkisine katıldığına işaret etmiştir. Bu nedenle, bu mekanizmaların diyabetik nöropatik ağrıya karşı agomelatinin terapötik etkisine olası katılımına ışık tutmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Aydın ve ark. 2016).

Agomelatinin akut antinosiseptif aktivitesi gösterildikten sonra, bu antinosiseptif etkinin altında yatan olası mekanizmaların araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla, supraspinal, spinal ve periferik seviyelerde nosisepsiyon ile yakından ilişkili olan opioid sistemin, agomelatinin antinosiseptif etkisine olan katkısı araştırılmış(Song, Wu, Zuo 2015). Non selektif opioid reseptör antagonisti Nalokson, daha önce yapılan kuyruk klipsi, hot-plate ve kıvranma testlerinde agomelatin ve melatoninin neden olduğu antinosisepsiyonu başarılı bir şekilde tersine çevirmiştir(Mantovani ve ark. 2006). Bu sonuçlar, opioid sisteminin antinosiseptif etkinin mekanizmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Opioid reseptörlerinin aktivasyonu ve / veya endojen opioid salınımının stimülasyonu olası mekanizmalar olarak düşünülebilir.

Spesifik reseptör alt tipi çalışmalarında  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörlerinden  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörlerinin antinosisseptif etkiye katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu amaçla spesifik reseptör alt tip antagonistleri kullanılan bir çalışmada antinosisseptif etkiye karşı  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  opioid reseptörlerinin katkısı sırasıyla naloksonazin, naltrindol ve nor-binaltorphimin kullanılarak araştırılmış. Nosisseptif testlerden elde edilen veriler, naloksonazin, naltrindol ve nor-binaltorphimin kullanımının agomelatinin yol açtığı güçlü antinosisseptif etkiyi antagonize ettiğini göstermiştir (Sumaya, Masana, Dubocovic 2005). Bu bulgular,  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörlerinin, bu ilacın supraspinal, spinal ve periferik seviyelerde antinosisseptif etkilerine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, orphan reseptörlerinin agomelatin tarafından indüklenen antinosisseptif etkideki muhtemel rolü hala bilinmemektedir ve daha sonraki çalışmalarla açıklığa kavuşturulmalıdır (Tututi ve ark 2007).

“Ağrıların iletilmesi” ve “analjezi” nin birçok nöronal sinyal mekanizmalarından ve düzenleyici yollardan oluşan oldukça karmaşık süreçler olduğu düşünüldüğünde, diğer sistemlerin (kannabinoiderjik, nitregik, kolinerjik sistemler vb.) melatonin ve agomelatinin antinosisseptif etkileri ile ilişkili olabileceği düşünülebilir (Uzbay 2012).

Bu farklı sistemler arasında, melatonerjik sistem, agomelatin ve melatonin MT1 ve MT2 melatonerjik reseptörlerin her ikisini de doğrudan aktive ettiği için özellikle dikkat çekicidir. MT1 ve MT2 reseptörlerinin özellikle omuriliğin torasik ve lomber bölgelerinin ventral ve dorsal boynuzunda lokalize olduğu bilinir; bu bölgeler tam olarak omuriliğin ağrı duyumsamasının düzenlenmesinde rol oynayan I-V ve X. tabakasıdır. Melatonin reseptörleri, talamus, hipotalamus, spinal trigeminal traktüs ve trigeminal nükleus gibi merkezi sinir sisteminin çeşitli ağrı bölgelerinde yer alır (Srinivasan ve ark 2012).

Melatonerjik reseptörlerin endojen ligand melatonin, melatonin analogları veya melatonerjik reseptör agonistleri, örneğin 2-bromomelatonin, 6-kloromelatonin, piridomelatonin analogları, Neu-P11 ve Neu-P12 veya piromelatin ile aktivasyonunun, ağrı iletimini baskıladığı ve analjeziyi indüklediği bildirilmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, birçok çalışmada melatonin veya melatonerjik agonistlerin neden olduğu antinosisseptif etkilere opioid sisteminin de katılımı bildirilmiştir (Tututi ve ark.2007; Li ve ark 2005; Mantovani ve ark.2006). Agomelatinin doğrudan opioid reseptörlerini hedef aldığına veya aktive edip etmediğine ışık

tutmak için radyoligand bağlanma çalışmalarının veya cAMP / Ca<sup>2+</sup> + akış (flux) analizlerinin yapılması gerekliliği düşünülebilir. Bir endojen melatonerjik reseptör agonisti olarak melatoninin, periaqueductal greyde β-endorfin salımını arttırdığı ve sıçanların ağrı eşiğinde önemli bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (Yu ve ark. 2001).

Yu ve arkadaşları, melatoninin antinosisptif etkisini opioid reseptör alt tiplerine bağlanarak değil, kendi reseptörlerine bağlanarak ve β-endorfin salımını artırarak oluşturduğunu bildirmiştir (Yu ve ark. 2000). Bu bağlamda, melatonine benzer şekilde agomelatinin, melatoninin reseptörlerine bağlanarak endojen opioidlerin salınmasını teşvik ederek antinosiseptif etkisini gösterebileceği varsayılabilir. Naloksonazin, Naltrindol ve nor-binaltorphimin gibi opioid antagonistlerinin kullanımına takiben agomelatine bağlı antinosiseptif etkinin antagonize edilmesi, antinosiseptif etkinin spesifik olmayan bir agonist aktivite yerine, endojen opioid salınımındaki bir artışa bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Alternatif olarak, agomelatinin opioid reseptörlerinin pozitif allosterik modülatörü olması da mümkündür. Bununla birlikte, bu hipotezin doğruluğu için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Depresyon, depresif duygu-durum, psikomotor bozukluklar, uyku bozuklukları, somatik ağrı ve anksiyete belirtilerini içeren çok boyutlu bir sendromdur. Bu durum yaş ve cinsiyetten etkilenebilir. Depresyonun yakın gelecekte kardiyovasküler hastalıkları takiben en sık rastlanan ikinci hastalık olacağı öngörülmektedir. Avrupa'da depresyonun yaşam boyu yaygınlığı %14 olarak kayıtlara geçmektedir. "Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Muhasebesi Çalışması"na göre, depresyon Türkiye'deki hastalık yüğü içerisinde dördüncü sırada bulunmaktadır. Ayrıca, Major Depresyon hastalarının üçte biri yapılan tedavilere yanıt vermemiştir.

Ağrı, ayaktan tedavi edilen hastalar içerisinde en sık görülen somatik semptomdur. Ayrıca, depresif hastalarda açıklanamayan ağrılı fiziksel semptomlar ya da tıbbi olarak açıklanamayan ağrı şikayetleri oldukça yaygındır. Ortalama olarak, depresyon hastalarının % 65'i bir veya daha fazla ağrı şikayeti yaşamakta ve ağrı şikayetine sahip hastaların % 5 ila % 85'inde (çalışma ortamına bağlı olarak) depresyon görülmektedir (Ying ve Huang 1990). Geçmişte, ağrılı fiziki semptomların ya da nöropatik ağrı gibi organik ağrının iyileştirilmesinde trisiklik antidepresanlar



kullanılmıştır. Bu ilaçlar, genellikle ağrılı hastalıkları olan ama depresif olmayan hastalara reçete edilmekteydi. Bu esnada, iki etkili antidepresanların (Seçici Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri ve Dopaminerjik etkili maddeler) depresyonu olsun ya da olmasın hastaların ağrılarının (organik kaynaklı ya da kaynağı bilinmeyen) iyileştirilmesinde oldukça etkili olduğuna dair ciddi kanıt birikimi olmuştur. Günümüzde ağrılarının tedavisinde duloksetin, venlafaksin, mirtazapin, milnasipran, bupropiyon, tetrasiklik antidepresanlar ve mono amin oksidaz inhibitörleri (MAO) önerilmektedir. (Rijavec, Grubic,2012).

Melatonin'in antinosiseptif etkisi, akut ağrı, inflamatuvar ağrı ve nöropatik ağrı gibi modelleri içeren çok çeşitli hayvan çalışmalarında oldukça ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir. Yalnızca melatonin değil, aynı zamanda melatonin agonistleri, 2-bromomelatonin, 6-kromomelatonin ve melatoninin diğer pirol-indol türevleri de belirli antiinflamatuvar ve antinosiseptif aktiviteleri olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda, yeni bir melatonerjik antidepresan olan agomelatin, inflamasyon ve sinir hasarı ile ilişkili nöropatik ağrının tedavisinde ümit verici bir role sahip olabilir.

Agomelatin, (N-[2-(7-metoksi-1-naftil)etil] asetamid, S-20098) bir antidepresan olarak psikiyatrik pratiğe yeni dahil olmuş bir melatonin türevidir. Melatonin gibi MT1 ve MT2 reseptörlerinin selektif agonistidir, 5-HT<sub>2c</sub> reseptörleri üzerinde antagonist etkisi vardır. 5-HT reseptörlerinin aktivasyonunun hiperaljeziye yol açtığı bilinmektedir. Melatonin analjezik etkiye sahiptir ve bazı antidepresanlar (mianserin, mirtazapin ve amitriptilin) 5-HT<sub>2c</sub> reseptörleri üzerinde antagonist etkilere sahiptir ve ayrıca analjezik etkiye sahiptir. Agomelatinin antinosiseptif potansiyeli üzerine literatürde kısıtlı bilgiler bulunmaktadır. Bu çalışma, agomelatinin muhtemel antinosieptif etkisini belirlemeye katkı sağlama amacındadır.

Genel olarak depresyon pek çok ağrı durumu ile ilişkilendirilebilir. Bazı antidepresan ilaçların aynı zamanda antinosiseptif etkilere sahip olduğu; böylelikle kimi antidepresanların özellikle depresyonun eşlik ettiği ağrı durumlarının tedavide edilmesinde kullanılabileceği bilinmektedir. Agomelatin, MT1 ve MT2 reseptör agonisti olan melatonin türevidir. Melatoninin analjezik etkileri özellikle MT2 reseptörleri aracılığıyla nosiseptif sistemde ortaya çıkmaktadır. Agomelatinin, MT1 ve MT2 selektif reseptör agonisti olduğu bilinmektedir. Agomelatinin, ağrı eşiğini yükselttiği daha önceki bir çok deneysel ağrı modelinde gösterilmiştir. Bu etkinin

muhtemelen, agomelatinin MT2 reseptörleri üzerindeki etkisinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Yu ve arkadaşları farelere i.p. melatonin uygulaması ile doz bağımlı antinosiseptif etki elde etmişlerdir. Bir başka çalışmada El-Shenwy ve arkadaşları farelerde doz bağımlı olarak melatoninin ağrı eşiğini yükselttiğini bildirmişler. Ayrıca 5-HT2b ve 5-HT2v reseptörlerinin ağrı algılamasında rolü olduğu bilinmektedir. Literatürde agomelatinin 5-HT2c reseptör antagonizması üzerinden antidepresan etkisi bilinmektedir. Bu bilgi, agomelatinin ağrı eşiğini yükseltici etkisinin mekanizmasını açıklayabilir. Özetle, agomelatinin analjezik etkisinin 5-HT2c reseptörleri üzerinde antagonistik etkileri ile birlikte MT1 ve MT2 üzerinde agonistik etkisinin ortaklığına bağlı olduğu düşünülebilir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Melatoninin etkileri hala araştırılmaktadır. Bu etkilerin bazıları hala tartışmalıyken bazıları tümüyle bilinmekte ve tartışma götürmeyecek kadar kesindir. Melatoninin antinosiseptif etkisi tartışılmayacak olanlar arasındadır. Melatoninin antinosiseptif etkisi pek çok deneysel ağrı modelinde ve klinik tedavide çok değişik ağrı türlerinde araştırılmış ve denenmiştir. Bu da melatoninin antinosiseptif etki mekanizmasının oldukça kompleks bir yapıya sahip olduğunu anlamamıza yol açmaktadır. Bir yandan melatonin kronobiyotik olarak vücudun adaptif yeteneklerini arttırarak sirkadiyen ritmi düzenler. Öte yandan melatoninin anksiyolitik etkisi, anksiyete ve istem dışı reaksiyonları azaltarak ağrının azalmasına fayda sağlar. Son olarak melatoninin antinosiseptif etkinliğinden, melatonin reseptörleri üzerinden ağrı algısı ve kontrolünden sorumlu beyin bölgelerinde ve çeşitli nörotransmitter sistemlerde (GABA, opioid sistem, L-arjinin / NO yolu, kannabinooidlerjik, nitregik, kolinerjik sistemler vb.) yakın ilişkisi sorumlu olabilir. Burada ayrıca belirtmek gerekir ki melatonin oldukça güvenli bir profil çizmektedir. Literatürde melatoninin kimi yan etkilerinden bahsedilmektedir. Bunlar arasında gündüz uykusu, baş ağrısı, vertigo, abdominal ağrı, kafa karışıklığı, sinirlilik ve karaciğerde yağlanma vb. sayılabilir. Bununla birlikte pratikte çeşitli ağrı sendromlarında yapılan klinik denemelerde plasebodan farklı olmayan çok düşük bir yan etki profili ortaya koymuştur.

Şüphesiz ki melatoninin analjezik olarak adlandırmak için oldukça erkendir. Bununla birlikte melatoninin hem nöropatik hem de nosiseptif ağrıya ilişkin potansiyeli göz önüne alındığında, melatonin özel dikkati hak eden ve ağrı tedavisi için mevcut ilaçlara ilave etkili bir seçenek haline gelebilir.

Günümüzde selektif olmayan MT1 / MT2 melatonin reseptör agonistleri (ramelteon, agomelatin ve melatonin) uyku regülasyonunda kullanılmıştır (Pandi-Perumal ve ark. 2007, Wade ve ark. 2007). Bu ilaçlar, insanlarda inflamatuvar veya nöropatik ağrı durumlarında test edilmemiştir. Bununla birlikte, prelinik çalışmalara dayanarak, bu ilaçların veya seçici bir MT2 melatonin reseptör agonistinin kullanılması, insanlarda analjezik olarak potansiyele sahip olabilir. Kanıtlar göz önüne alındığında, melatonin çok sayıda farklı etiyoloji bozukluğunda kullanılma potansiyeline sahiptir. Bu çalışma, melatoninin antinosisepsiyona katkıda bulunabilecek çeşitli mekanizmalar sergilediğini göstermektedir. Sıçanlarda ve farelerde yapılan toksikolojik çalışmalar,

melatoninin çok düşük akut toksisite ve yan etkilere sahip büyük dozlarda uygulanabileceğini göstermektedir (Yu ve ark.1999).İlaveten, son çalışmalar melatoninin uyku bozukluklarında ilaç olarak kullanımında hiçbir güvenlik endişesi bildirmemiştir (Bourne ve ark. 2008; Wade ve Downie 2008). Bu nedenle, melatoninin potansiyel klinik değeri ihmal edilemez. Tüm yeni ilaçlarda olduğu gibi klinikte melatonin yararlarına kanıt sağlamak için önemli sayıda çalışma yapılmalıdır. Bununla birlikte, farklı ağrı durumlarını tedavi etmek için melatoninin potansiyel etkinliği, sıçanlarda giderek daha belirgin hale gelmektedir ve insanlarda daha sistematik ve kontrollü klinik denemeler için temel oluşturabilir.

Bu çalışmanın en önemli sonucu, agomelatinin ağrı rahatsızlıklarının tedavisinde potansiyelinin göstermesidir. Başka bir çalışmada, agomelatinin diyabetik nöropatik ağrı üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, klinik bulgular fibromiyaljide agomelatinin etkinliğini göstermektedir ve aynı zamanda bu ilacın terapötik potansiyelini desteklemektedir. Bununla birlikte bu çalışmada elde edilen prelinik bulgular, agomelatin ve melatoninin doğrudan analjezik rolünü veya adjuvan ilaç olarak kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmek için ileri klinik çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Çalışmamızda, bazı kısıtlamalar bulunmaktadır. İlk olarak, daha farklı agomelatin dozları ile bu çalışma yürütülmüş olsaydı sonuçlar daha net hale getirilebilirdi. İkincisi, yeterli hayvan sayısı olmuş olsaydı; agomelatinin etkilerinin daha geniş bir perspektifte ve değişik ağrı modellerinde değerlendirilebilmesi için gruplar daha geniş tutulabilirdi. Üçüncü olarak literatürde agomelatinin ideal antinosiseptif dozunu ve gruplarda olması ideal hayvan sayısını gösteren yeterli çalışma bulunamadı.

Sonuç olarak, agomelatinin kesin analjezik etkilerini gösteren bir çalışma ile literatürde karşılaşmadık ve bu çalışmanın bu konuda sürdürülecek çalışmalara ışık tutacağını değerlendirmekteyiz. Agomelatinin analjezik etkilerinin mekanizmasını anlamak ve etkili dozu değerlendirebilmek için daha kapsayıcı çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışmalar psikiyatrik bozukluklar ve ağrı arasındaki ilişkilerin açıklanmasına katkı yapabilir. Agomelatin, psikolojik olsun ya da olmasın ağrılı semptomlara sahip hastaların iyileşmesinde umut vaat eden bir seçenek olabilir.

## KAYNAKLAR

Ackermann K, Stehle JH., Melatonin synthesis in the human pineal gland: advantages, implications, and difficulties. *Chronobiol Int.* 2006, 23(1-2):369-79.

Akıncı, Erhan; Orhan, Fatma Özlem; Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2016, 8(2):178-189

Amatov, Daniar, Doğumsal Kalp Hastalıklı Çocuklarda Kateter Anjiyografi Laboratuvarında Ağrı Algısı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, 2014

Ambriz-Tututi M1, Rocha-González HI, Cruz SL, Granados-Soto V.; Melatonin: a hormone that modulates pain. *Life Sci.* 2009, 84(15-16):489-98.

Ambriz-Tututi, Granados-Soto V.; Oral and spinal melatonin reduces tactile allodynia in rats via activation of MT2 and opioid receptors. *Pain* 2007, 132 (3): 273–280

Andrei Danilov, Julia Kurganova; Melatonin in Chronic Pain Syndromes, *Pain* 2016, 5:1-17

Araç Nilgün; Nöropatik-Nosiseptif Ağrı Tanımı ve Ayırımı, *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2010, 3(4):30-3

Arreola-Espino R, Urquiza-Marín H, Ambriz-Tututi M, Araiza-Saldaña CI, Caram-Salas NL, Rocha-González HI, Mixcoatl-Zecuatl T, Granados-Soto V.; Melatonin reduces formalin-induced nociception and tactile allodynia in diabetic rats. *European Journal of Pharmacology* 2007, 577 (1–3): 203–210

Atasoy, Özüm Büke; Erbaş, Oytun; Melatonin hormonunun fizyolojik etkileri, *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2017, 3(1):52-62

Ayar A, Duncan JM, Ozcan M, Kelestimur H.; Melatonin inhibits high voltage activated calcium currents in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience Letters* 2001, 313 (1–2): 73–77

Aydın, Taliha H., Can, Özgür D., Özkay, Ümide Demir; Turan, Nazlı; Effect of subacute agomelatine treatment on painful diabetic neuropathy: involvement of catecholaminergic mechanisms *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2016, 30:549–567

Babacan Avni, Ağrı, Ağrı Yolları ve Ağrılı Hastaya Yaklaşım, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 20. Yıl Yayınları No:2 1999  
<http://www.med.gazi.edu.tr/uploading/akademik/anabilimdallari/anestezi/dersnot/ag-ri-avnibabacan.pdf>. Erişim tarihi: 03.04.2018

Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K.; Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003, 163(20):2433-45.

Barlow-Walden LR, Reiter RJ, Abe M, Pablos M, Menendez-Pelaez A, Chen LD, Poeggeler B.; Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity. *Neurochemistry International* 1995, 26 (5):497–502

Bettahi I, Pozo D, Osuna C, Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D, Guerrero JM.; Melatonin reduces nitric oxide synthase activity in rat hypothalamus. *Journal of Pineal Research* 1996, 20 (4): 205–210

Bourne RS, Mills GH, Minelli C.; Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Critical Care* 2008, 12 (2):52

Browning C, Beresford I, Fraser N, Giles H.; Pharmacological characterization of human recombinant melatonin MT1 and MT2 receptors. *British Journal of Pharmacology* 2000, 129 (5): 877–886

Brzezinski A.; "Melatonin replacement therapy" for postmenopausal women: is it justified? *Menopause* 1998, Spring;5(1):60-4.

Babadağ Burcu; Algoloji hastalarının ağrı inançları ile ağrıyla başa çıkma durumları arasındaki ilişki. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Hemşirelik Anabilim Dalı / Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. 2014

Cardinal DP, Vidal MF, Vigo DE., Agomelatine: Its Role in the Management of Major Depressive Disorder. *Clinical Medicine Insights: Psychiatry* 2012, 4: 1–23

Carol A. Landis; Is Melatonin the Next “New” Therapy to Improve Sleep and Reduce Pain?, *SLEEP* 2014, 37:1513-1523

Chouki Chenaf, Eric Chapuyb, Frederic Liberta, Fabien Marchandb, Christine Courteixb, Marianne Bertrandc, Cecilia Gabrielc, Elisabeth Mocae, Alain Eschaliera, Nicolas Authiera Agomelatine: a new opportunity to reduce neuropathic pain—preclinical evidence *PAIN* 158 (2017) 149–160 January 2017·Volume 158·Number 1

Chunqiu Chen, Jakub Fichna, Moshe Laudon, Martin Storr, Antinociceptive effects of novel melatonin receptor agonists in mouse models of abdominal pain *World J Gastroenterol* 2014 February 7; 20(5): 1298-1304

Cornélio AM, Mendes-Gomes J, Fugimoto JS, Morgan MM, Nunes-de-Souza RL.; Environmentally induced antinociception and hyperalgesia in rats and mice. *Brain Res* 2011, 1415:56-62.

Dalgıç, Hülya; Papak, Ömer; Trisiklik Antidepresanların Analjezik/Antinosiseptif, *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 2003, 25 (2): 98-103

de Bodinat D, Lemaitre BG. Agomelatine, First melatogenerjik antidepresant: discovery characterization and development. *Case History, Nature Reviews Drug Discovery* 2011

Dhanaraj E, Nemmani KV, Ramarao P.; Melatonin inhibits the development of tolerance to U-50,488H analgesia via benzodiazepine-GABAergic mechanisms. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2004, 79 (4):733–737

Dong WG, Mei Q, Yu JP, Xu JM, Xiang L, Xu Y.; Effects of melatonin on the expression of iNOS and COX-2 in rat models of colitis. *World Journal of Gastroenterology* 2003, 9 (6):1307–1311

E. P. Calandre, M. Slim, J. M. Garcia-Leiva, C. M. Rodriguez-Lopez, P. Torres, F. Rico-Villademoros, Agomelatine for the Treatment of Patients with Fibromyalgia

and Depressive Symptomatology: An Uncontrolled, 12-Week, Pilot Study  
Pharmacopsychiatry 2014, 47: 67–72

Edirne, Serdar, Ağrı Mekanizmaları, Klinik Gelişim, 2007, Cilt: 20:3, 7-17  
[www.klinikgelisim.org.tr/eskisayi/cilt20sayi3/1\\_agri\\_mekanizmalari.pdf](http://www.klinikgelisim.org.tr/eskisayi/cilt20sayi3/1_agri_mekanizmalari.pdf)

Elmegeed GA, Baiuomy AR, Abdel-Salam OM.; Evaluation of the anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of novel synthesized melatonin analogues. European Journal of Medicinal Chemistry 2007, 42 (10): 1285–1292

El-Shenawy SM, Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, El-Batran S, Arbid MS.; Studies on the inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat. Pharmacological Research 2002, 46 (3), 235–243

Ergül Erkeç, Ö.; Arihan, O.. Tıbbi çalışmalarda hayvan modelleri. International Journal of Human Sciences 2014, 11(2): 50-63

Erlanger, J.; Gasser, H. S., The action potential in fibers of slow conduction in spinal roots and somatic nerves, American Journal of Physiology 1930, 92:43-82

Ersin Tan (ed.); Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Klavuzu Nöropatik Ağrı Platformu 1. Baskı, İstanbul 2009

Escames G, Leon J, Lopez LC, Acuna-Castroviejo D.; Mechanisms of N-methyl-D-aspartate receptor inhibition by melatonin in the rat striatum. Journal of Neuroendocrinology 2004, 16 (11): 929–935

Esposti D, Esposti G, Lissoni P, Paravicini L, Franchini F.; Action of morphine on melatonin release in the rat. Journal of Pineal Research 1988, 5 (1): 35–39

Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G.; A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. Curr Neuropharmacol 2010, 8(3):287-304.

Gabriela Laste, Isabel Cristina de Macedo, Joanna Ripoll Rozisky, Fernanda Ribeiro da Silva, Wolnei Caumo, Iraci LS Torres, Melatonin administration reduces inflammatory pain in rats Journal of Pain Research 2012, 5:359–362



Garcia-Cebrian A, Gandhi P, Demyttenaere K, Peveler R., The association of depression and painful physical symptoms -a review of the European literature. *Eur Psychiatry* 2006, 21(6):379-88.

Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP., Melatonin, *Int J Biochem Cell Biol.* 2006 Mar; 38(3):313-6.

Howland RH., Critical appraisal and update on the clinical utility of agomelatine, a melatonergic agonist, for the treatment of major depressive disease in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009, 5:563-76.

Karamustafalıoğlu, Oğuz; Baran, Elif, Agomelatin ve Etki Mekanizması, *Journal of Mood Disorders* 2012, 2(1):6-S13

Kasap, Merve; Can, Özgür Devrim, Opioid system mediated anti-nociceptive effect of agomelatine in mice *Life Sciences* 2016, 163: 55–63

Kıvrak, Y.; Karademir, B.; Aygun, H.; Ersan, Y.; Ari, M.; Karaahmet, E.; Yagci, I., The Effect of Agomelatine on the Nociceptive System, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni (Bulletin of Clinical Psychopharmacology)* 2014, 24(3): 220-225

Kara Yağmur, Üst Ekstremitte Cerrahisi İçin Ultrasonografı ile İnfraklaviküler Blok Uygulanan Hastalarda Preempitif Pregabalinin Postoperatif Analjeziye Etkisinin Araştırılması 2015 Uzmanlık Tezi.

Kozanhan Betül, Nöropatik Ağrılı Lumbal Disk Hastalarında Preempitif Pregabalinin Anestezik Madde Tüketimine Katkısı ve Postoperatif Analjeziye Etkisi 2008 Uzmanlık Tezi.

le Grand SM, Patumraj S, Phansuwan-Pujito P, Srikiatkachorn A., Melatonin inhibits cortical spreading depression-evoked trigeminal nociception. *Neuroreport* 2006, 6 (16): 1709–1713

Li S, Wang T, Wang R, Dai X, Chen Q, Li R.; Melatonin enhances antinociceptive effects of delta-, but not mu-opioid agonist in mice. *Brain Res* 2005, 1043(1-2):132-8.

Luis San, Belen Arranz, Agomelatine: A novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system, *European Psychiatry* 2008, 23: 396-402

Mantovani M, Kaster MP, Pertile R, Calixto JB, Rodrigues AL, Santos AR., Mechanisms involved in the antinociception caused by melatonin in mice. *J Pineal Res.* 2006 Nov;41(4):382-9.

Mickle A, Sood M, Zhang Z, Shahmohammadi G, Sengupta JN, Miranda A., Antinociceptive Effects of Melatonin in a Rat Model of Post-Inflammatory Visceral Hyperalgesia: A Centrally Mediated Process. *Pain.* 2010 June;149(3): 555–564.

Millan MJ, Brocco M, Gobert A, Dekeyne A.; Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT<sub>2C</sub> receptor blockade. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2005, 177(4):448-58.

Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, et al.; The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003, 306(3):954-64.

Mónica Ambriz-Tututi, Héctor I. Rocha-González, Silvia L. Cruz, Vinicio Granados-Soto; Melatonin: A hormone that modulates pain *Life Sciences* 2009, 84: 489–498

Morley-Fletcher S, Mairesse J, Soumier A, Banasr M, Fagioli F, Gabriel C, Mocaer E, Daszuta A, McEwen B, Nicoletti F, Maccari S., Chronic agomelatine treatment corrects behavioral, cellular, and biochemical abnormalities induced by prenatal stress in rats *Psychopharmacology* 2011, 217:301–313

Olié JP, Kasper S.; Efficacy of agomelatine, a MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptor agonist with 5-HT<sub>2C</sub> antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007, 10(5):661-73

Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R., Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS Journal* 2006, 273: 2813–283

Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Moscovitch A, Hardeland R, Brown GM, Cardinali DP., Ramelteon: a review of its therapeutic potential in sleep disorders. *Adv Ther.* 2009 Jun, 26(6):613-26.

Pekárková I, Parara S, Holeček V, Stopka P, Trefil L, Racek J, Rokyta R.; Does exogenous melatonin influence the free radicals metabolism and pain sensation in rat? *Physiological Research* 2001, 50 (6): 595–602

Raj, PP.; Ağrı taksonomisi, S Erdine (Ed) Ağrı, İstanbul 2000, Alemdar Ofset, s.12-18.

Rijavec N, Grubic VN., Depression and pain: often together but still a clinical challenge: a review. *Psychiatr Danub* 2012; 24(4):346-52.

Ronald Melzack, Patrick D. Wall.; Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965;150:971–9

Rouillon F.; Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21 (1):31-S35.

Siegfried Kasper, Michel Hamon, Beyond the monoaminergic hypothesis: Agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2009, 10(2): 117126

Song L., Wu C., Zuo Y., Melatonin prevents morphine-induced hyperalgesia and tolerance in rats: role of protein kinase C and N-methyl-D-aspartate receptors, *BMC Anesthesiology*, 2015 Jan 28;15:12

Srinivasan V, Lauterbach EC, Ho KY, Acuña-Castroviejo D, Zakaria R, Brzezinski A.; Melatonin in antinociception: its therapeutic applications. *Curr Neuropharmacol* 2012;10(2):167-78.

Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Moscovitch A, Trakht I, Brown GM, Cardinali DP., Potential use of melatonergic drugs in analgesia: mechanisms of action. *Brain Research Bulletin* 2010, 81: 362–366

Sumaya IC, Masana MI, Dubocovich ML. The antidepressant-like effect of the melatonin receptor ligand luzindole in mice during forced swimming requires

expression of MT2 but not MT1 melatonin receptors. J Pineal Res. 2005 Sep; 39(2):170-7.

Tardito D, Molteniö R, Poppolii M, Racagni G., Synergistic mechanisms invovede in the antidepressant effects of agomelatine. Eur Neuropsychopharmacology (Elsevier) 2012; 22: 5482-6

Tarhan, Nevzat; Sertralin Yeni Bir Anti Depresan, Klinik Pskofarmakoloji Bülteni 1992, 2(3):22-38 [http://www.psikofarmakoloji.org/pdf/2\\_3\\_4.pdf](http://www.psikofarmakoloji.org/pdf/2_3_4.pdf)

Tokunaga A, Saika M, Senba E.; 5-HT2A receptor subtype is involved in the thermal hyperalgesic mechanism of serotonin in the periphery. Pain 1998;76(3):349-55.

Tu Y, Sun R-Q, Willis WD.; Effects of intrathecal injections of melatonin analogs on capsaicin-induced secondary mechanical allodynia and hyperalgesia in rats. Pain 2004;109(3):340-50.

Tuma J, Strubbe JH, Mocaër E, Koolhaas JM.; Anxiolyticlike action of the antidepressant agomelatine (S 20098) after a social defeat requires the integrity of the SCN. Eur Neuropsychopharmacol 2005;15(5):545-55.

Ulugol A, Dokmeci D, Guray G, Sapolyo N, Ozyigit F, Tamer M.; Antihyperalgesic, but not antiallodynic, effect of melatonin in nerve-injured neuropathic mice: possible involvements of the L-arginine-NO pathway and opioid system. Life Sciences 2006, 78 (14):1592–1597

Uzbay, İ.Tayfun; Agomelatin: Genel Bilgiler, Farmakolojisi ve Kullanım Güvenliği. Klinik Psikiyatri 2012;15(Ek 1):9-19

Vural, Duygu Fevziye;Karbontetraklorür (CCl4) uygulanmış sıçanların gastrocnemius kasına melatoninin etkisi Ankara Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü / Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, 2015

Wade A, Downie S.; Prolonged-release melatonin for the treatment of insomnia in patients over 55 years. Expert Opinion on Investigational Drugs 2008, 17 (10): 1567–1572

Wade AG, Ford I, Crawford G, Ma Mahon AD, Nir T, Laudon M, Zisapel N.; Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Current Medical Research and Opinion* 2007, 23(10): 2597–2605

Walker KM, Urban L., The VR1 antagonist Capsazepin Reverses Mechanical Hyperalgesia in Models of Inflammatory and Neuropathic Pain. *J of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003; 304: 56-62.

Wan Q, Liao M, Brown GM, Pang SF.; Localization and characterization of melatonin receptors in the rabbit spinal cord. *Neuroscience Letters* 1996, 204 (1–2): 77–80

Wan Q, Pang SF.; Segmental, coronal and subcellular distribution of 2 [125I]iodomelatonin binding sites in the chicken spinal cord. *Neuroscience Letters* 1994, 180 (2): 253–256

Weaver DR, Rivkees SA, Reppert SM.; Localization and characterization of melatonin receptors in rodent brain by in vitro autoradiography. *Journal of Neurosciences* 1989, 9 (7): 2581–2590

Williams LM, Hannah LT, Hastings MH, Maywood ES.; Melatonin receptors in the rat brain and pituitary. *Journal of Pineal Research* 1995, 19 (4): 173–177

Woolf CJ.; Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of Internal Medicine* 2004, 140 (6): 441–451

Wu FS, Yang YC, Tsai JJ.; Melatonin potentiates the GABAA receptor-mediated current in cultured chick spinal cord neurons. *Neuroscience Letters* 1999, 260 (3): 177–180

Xu S, Wei W, Shen Y, Hao J, Ding C.; Studies on the antiinflammatory, immunoregulatory, and analgesic actions of melatonin. *Drug Development Research* 1996, 39 (2): 167–173

Yamamoto H, Tang H.; Effects of 2-amino-7-phosphonoheptanoic acid, melatonin or NG-nitro-L-arginine on cyanide or N-methyl-D-aspartate-induced neurotoxicity in rat cortical cells. *Toxicology Letters* 1998, 94 (1): 13–18

Yılmaz İbrahim, “Farelerde Dipirona Karşı Gelişen Analjezik Toleransta Nitrik Oksidin Rolü” 2008 Yüksek Lisans Tezi.

Ying SW, Huang ZQ.; Effects of pineal body and melatonin on sensitivity to pain in mice. *Acta Pharmacologica Sinica* 1990, 11 (5): 411–414

Yu CX, Weng SM, Zhu LK, Peng XP, Chen CHb.; The analgesic effects of melatonin in rat and mice. *Chinese Journal of Pain Medicine* 1999, 5: 168–172

Yu CX, Wu GC, Xu SF, Chen CHa.; Effect of melatonin on release of endogenous opioid peptides in rat periaqueductal gray. *Sheng Li Xue Bao* 2000, 52: 207–210

Yu CX, Zhu CB, Xu SF, Cao XD, Wu GCb.; Selective MT melatonin receptor antagonist blocks melatonin-induced 2 antinociception in rats. *Neuroscience Letters* 2000, 282 (3):161–164

Yu CX, Weng SM, Chen CHa.; Studies on the analgesic effect and physical dependence of melatonin in mice. *Chinese Journal of Drug Dependence* 1999, 8: 58–60

Yun-Kun Deng, Ji-Fei Ding, Jin Liu, Yong-Yao Yang, Analgesic effects of melatonin on post-herpetic neuralgia, *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(4):5004-5009

Yusuf Nergiz; Sinir Sistemi Histolojisi , <https://www.dicle.edu.tr/Contents/d9cf0b90-43cb-4b41-aaba-7b720ee9c654.pdf> 2012-2013 Erişim Tarihi: 12.02.2018

Zahn PK, Lansmann T, Berger E, Speckmann EJ, Musshoff U.; Gene expression and functional characterization of melatonin receptors in the spinal cord of the rat: implications for pain modulation. *Journal of Pineal Research* 2003, 35 (1): 24–31

Zeng Q, Wang S, Lim G, Yang L, Mao J, Sung B, Chang Y, Lim JA, Guo G, Mao J.; Exacerbated mechanical allodynia in rats with depression-like behavior. *Brain Research* 2008, 20:27–38

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	<b>Ali Okan</b>	<b>Uyruğu</b>	<b>TC</b>
<b>Soyadı</b>	<b>YÜCEL</b>	<b>Tel no</b>	<b>05056492604</b>
<b>Doğumtarihi</b>	<b>25.03.1985</b>	<b>e-posta</b>	<b>aliokanyucel@hotmail.com</b>

### Eğitim Bilgileri

<b>Mezun olduğu kurum</b>		<b>Mezuniyet yılı</b>
<b>Lise</b>	Bucak Adem Tolunay Fen Lisesi	<b>2003</b>
<b>Lisans</b>	İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	<b>2008</b>
<b>Yüksek Lisans</b>	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	<b>2009-devam ediyor</b>

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (yıl-yıl)</b>
Serbest Eczacı	Yeni Çavdır Eczanesi Çavdır-BURDUR	2010- devam ediyor
<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Sınav türü</b>	<b>Puanı</b>
<b>İngilizce</b>	<b>ÜDS</b>	<b>55</b>