

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**FARELERDE OLUŞTURULAN DENEYSEL
NÖROPATİK AĞRIDA PREGABALİN VE
AGMATİN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. CEREN AYGÜN MUÇUOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2017

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**FARELERDE OLUŞTURULAN DENEYSEL
NÖROPATİK AĞRIDA PREGABALİN VE
AGMATİN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. CEREN AYGÜN MUÇUOĞLU

Danışman Öğretim Üyesi: PROF. DR. AYŞE KARCI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	1
SUMMARY.....	3
1. GİRİŞ	5
2. AMAÇ	6
3. GENEL BİLGİLER	7
3.1.Ağrının Tanımı.....	7
3.2.Ağrı Mekanizmaları ve İletimi	7
3.3.Ağrının Sınıflaması.....	8
3.3.1. Süreye Göre Sınıflama.....	8
3.3.2. Kaynaklanan Bölgeye Göre Sınıflama	9
3.3.3. Mekanizmalara Göre Sınıflama.....	9
3.3.3.1. Nöroseptif Ağrı	9
3.3.3.2. Nöropatik Ağrı	11
3.3.3.2.1. Nöropatik Ağrı Oluşum Mekanizmaları.....	11
3.3.3.2.2. Nöropatik Ağrı Semptomları.....	14
3.3.3.2.3. Nöropatik Ağrı Nedenleri	15
3.3.3.2.4. Nöropatik Ağrı Tedavisi	15
3.4. Pregabalin.....	17
3.5. Agmatin	18
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22

4.1. Deney Hayvanı ve Barındırma Koşulları	22
4.2. Anestezi Uygulaması.....	22
4.3. Cerrahi Girişim	22
4.4. Nöropatik Ağrının Değerlendirilmesi.....	23
4.4.1. <i>Hot Plate</i> Testi	23
4.4.2. Aseton Evaporasyon Testi	24
4.5.Kullanılan İlaçlar ve Uygulama Şekilleri	25
4.6. Deney Grupları ve Protokol.....	25
4.7. İstatistiksel Analiz.....	25
5. BULGULAR.....	27
5.1. <i>Hot Plate</i> Testi Sonuçları	27
5.2. Aseton Evaporasyon Testi Sonuçları	28
6. TARTIŞMA.....	31
7. SINIRLAMALAR	36
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
9. KAYNAKLAR	38
10. EKLER.....	50
10.1 Etik Kurul Onayı.....	50

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimlik sanatının ve anesteziyolojinin temel ilkelerini öğrendiğim değerli hocalarım, Sayın Prof. Dr. Atalay Arkan'a, Sayın Prof. Dr. Erol Gökel'e, Sayın Prof. Dr. Semih Küçükgülü'ye, Sayın Prof. Dr. Sermin Öztekin'e, Sayın Prof. Dr. Bahar Kuvaki Balkan'a, Sayın Prof. Dr. Deniz Özzeybek'e, Sayın Prof. Dr. Leyla İyilikçi Karaoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Hasan Hepağuşlar'a, Sayın Prof. Dr. Fikret Maltepe'ye, Sayın Prof. Dr. Uğur Koca'ya, Sayın Prof. Dr. Çimen Olguner'e, Sayın Prof. Dr. Sevda Özkardeşler'e, Sayın Doç. Dr. Volkan Hancı'ya, Sayın Doç. Serhan Yurtlu'ya, Sayın Doç. Dr. Ferim Güneç'e, Sayın Doç. Dr. Yüksel Erkin'e, Sayın Doç. Dr. Aydın Taşdoğan'e, Sayın Doç. Dr. Mert Akan'a, Sayın Doç. Dr. Dilek Ömür Arça'ya, Sayın Doç. Dr. Elvan Öçmen'e, Sayın Doç. Dr. Şule Özbilgin'e, Sayın Doç. Dr. Hale Aksu Erdost'a, değerli bilgilerinden yararlandığım, eğitime katkıda bulunan uzmanlarımız, Uzm. Dr. Nilay Boztaş'a, Uzm. Dr. İçten Ezgi İnce'ye, Uzm. Dr. Sibel Büyükçoban'a, Uzm. Dr. Mine Sarı'ya

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin her aşamasında emek ve yardımlarını hiç esirgemeyen, destekleyen, katkı sunan, büyük bir özveriyle iş yoğunluğu içerisinde bana sürekli zaman ayıran, her konuda benimle sevgi, şefkat, sabır ve anlayışla ilgilenen çok değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Ayşe Karcı'ya ve bu dönemde gösterdikleri hoşgöründen ötürü değerli ailesine,

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Ali Necati Gökmen'e

Tezimin tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, büyük bir sabır ve özveriyle katkıda bulunan Uzm. Dr. Gül İnal'a, tezimin deneysel uygulamasında bilgi ve deneyimlerini özveri ile paylaşan Uzm. Dr. Ceren Kızmazoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca hayatın her anını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, dostluğunu ve desteğini her zaman hissettiğim Uzm. Dr. Sezin Kızıl ve değerli ailesine, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD sekreteri Emine Çetinkaya'ya,

Hayatımın her aşamasında desteklerini hiç esirgemeyen ve sabır gösteren aileme,

Hayatı benimle paylaşan, her zaman yanımda olan, sevgisini her zaman hissettiğim canım eşim Ali Osman Muçuoğlu'na

Sevgi ve saygılarımla sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Ceren Aygün Muçuoğlu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ağrının sınıflaması	8
Tablo 2. Periferel duyarlılıkta oluşın taşıkininler	10
Tablo 3. Nöropatik ağrı nedenleri	15
Tablo 4. Nöropatik ağrı tedavisi.....	16
Tablo 5. Kullanılan ilaçlar ve uygulama şekilleri.....	25
Tablo 6. Deney grupları ve protokol.....	26
Tablo 7. Tüm grupların HPL sonuçlarının karşılaştırılması	27
Tablo 8. Tüm grupların aseton evaporasyon testi sonuçlarının karşılaştırılması	29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ağrı oluşum süreçleri.....	11
Şekil 2. Nöropatik ağrı oluşum mekanizmaları.....	14
Şekil 3. Agmatinin yapısı	18
Şekil 4. Agmatinin sentez ve metabolizması	19
Şekil 5. Agmatin içeren nöronun sinaptik olarak gösterilmesi.....	20
Şekil 6. Cerrahi girişim aşamaları.....	23
Şekil 7. Hot plate testi	24
Şekil 8. Grupların 14. ve 28. günlerdeki HPL değerleri	28
Şekil 9. Grupların 14. ve 28. günlerdeki aseton evaporasyon değerleri.....	30

KISALTMALAR

ADC	Arginin dekarboksilaz
AG	Agmatin
CGRP	Kalsitonin gen ilişkili peptid
D-CPP	<i>R-3-(2-Carboxypiperazine-4-yl)- propyl-1-phosphonic Acid</i>
DEÜ İBG-HADYEK	İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü Deney Hayvanları Etik Kurulu
EAA	Eksitator aminoasitler
GABA	Gamma-aminobütirik asit
GABOB	Gamma-amino-beta, hidroksibütirik asit
HPL	Hot plate latens
IASP	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
i.c. v	Intraserebroventriküler
i.h	Intrahipokampal
i.p	Intraperitoneal
LHRH	Luteinize edici hormon
NGF	Sinir büyüme faktörü
NMDA	N-metil-D-aspartat
NOS	Nitrik oksit sentaz
NSAİİ	Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar
PG	Pregabalin
PSL	Parsiyel sinir ligasyon
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSS	Santral sinir sistemi
STZ	Streptozosin
TNF- α	Tümör nekrozis faktör-alfa
5HT1A/1B	Serotonin reseptörleri

ÖZET

FARELERDE OLUŞTURULAN DENEYSEL NÖROPATİK AĞRIDA PREGABALİN VE AGMATİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ceren Aygün Muçuoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
İzmir

E-mail: cerenaygun@gmail.com

Amaç: Nöropatik ağrı tedavisinde primer analjeziklerin yanısıra, adjuvan ajanlar da yaygın olarak kullanılır. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünü etkileyen ilaçların kronik ağrı tedavisinde önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. Çalışmamızda kronik ağrı modelinde agmatinin antinosiseptif etkisini araştırmayı ve pregabalinin antinosiseptif etkisi ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Balb/c farelerde anestezi verilmesini takiben sağ siyatik sinirin parsiyel ligasyonu (PSL) uygulandı. Çalışmaya her birinde 7 denek bulunan 6 grup dahil edildi. Denekler Grup 1 Kontrol (n=7), Grup 2 Sham (n=7), Grup 3 Nöropati (PSL, n=7), Grup 4 Nöropati (PSL, 50mg/kg pregabalin, n=7), Grup 5 Nöropati (PSL, 50mg/kg agmatine, n=7), Grup 6 Nöropati (PSL, 50mg/kg pregabalin&50mg/kg agmatine, n=7) gruplarına ayrıldı. 14. günde her gruba *hot plate* ve aseton evaporasyon testleri uygulandı, bazal değerler [*Hot plate latens* (HPL), aseton evaporasyon yüzde] kaydedildi. Ardından 14 gün boyunca grup 4, 5 ve 6'ya ilaçlar intraperitoneal (i.p) olarak uygulandı. 28 günlük süre sonunda tüm grupların testleri tekrarlandı.

Bulgular: Bazal HPL değerlerinde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$). Kontrol ve sham gruplarında HPL değerleri birbirine yakın, kontrol grubunda en yüksek; agmatin grubunda en düşük saptandı. Diğer gruplar da birbirlerine yakın sonuçlar elde edildi. 28.günde HPL değerlerinde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Tüm gruplarda iki ölçüm değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Grupların bazal ve 28. Gün aseton evaporasyon yüzdeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunun test sonuçları, nöropati oluşturulan gruplara göre düşük bulundu. İlaç uygulanan grupların sonuçları birbirinden farklı çıkmadı.

Bazal ve 28. gün aseton evaporasyon testi ölçümleri arasındaki fark, sadece agmatin ve pregabalin&agmatin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Bir NMDA reseptör antagonisti olan agmatinin, antinosiseptif etkilerinin bulunduğu ve bu etkilerinin pregabalin ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu saptandı. Nöropatik ağrıda tedaviye agmatin eklenmesinin allodini semptomları üzerinde tek pregabalin tedavisinden daha etkili olduğu gösterildi.

Anahtar Kelimeler: nöropatik ağrı, agmatin, pregabalin, allodini, hiperaljezi

SUMMARY

Comparison of Pregabalin and Agmatine Effects on Experimental Neuropathic Pain in Mice

Ceren Aygün Muçuoğlu, MD,

Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, İnciraltı, İzmir – TÜRKİYE

E-mail: cerenaygun@gmail.com

Purpose: In addition to primary analgesic agents various adjuvant agents have been used in treatment of neuropathic pain. Evidence has been gathered that drugs affecting the NMDA receptors play an important role in treatment of chronic pain. The aim of this study was to investigate the anti-nociceptive effects of agmatin and compare these effects with pregabalin in a chronic pain model.

Material and Method: The neuropathic pain was induced by partial ligation of right sciatic nerve (PSL) in Balb/c mice under general anesthesia. The study was performed on six groups of mice including 7 animals in each one. The animals were grouped as follows: Group 1 Control (n=7), Group 2 Sham (n=7), Group 3 Neuropathy (PSL, n=7), Group 4 Neuropathy (PSL, 50mg/kg pregabalin, n=7), Group 5 Neuropathy (PSL, 50mg/kg agmatin, n=7), Group 6 Neuropathy (PSL, 50mg/kg pregabalin&50mg/kg agmatin, n=7). The baseline measurements of hot plate latency (HPL) and acetone evaporation tests were performed on the 14. post-surgical day and the results were recorded. The study drugs were injected intraperitoneally (i.p) during the following 14 days to groups 4, 5 and 6th. At the end of the 28th day the tests were repeated in all groups.

Results: The significant difference between groups in baseline values for the HPL test showed the presence of neuropathic pain in mice who had sciatic nerve ligation ($p<0.05$). The HPL values were similar in control and sham groups; highest values were obtained in the control group and the lowest ones were in the agmatin group. The results were similar between the other groups. On the 28th day the difference in the HPL results were not statistically significant ($p>0.05$). The difference between the two measurements were found to be statistically significant in all groups ($p<0.05$). Comparison of the baseline acetone evaporation percentage and its measurement on the 28th day showed a significant difference ($p<0.05$). The test results of the control group were lower compared to the groups with neuropathy. The results did not differ in groups receiving the study drugs.

The difference of the baseline and 28th day measurement of acetone evaporation test were only significant in the agmatin and pregabalin&agmatin groups ($p<0.05$).

Conclusion:

Our results have shown that agmatin a NMDA receptor antagonist has remarkable antinociceptive effects in neuropathic pain and this effect is comparable to pregabalin. Addition of agmatin to treatment in neuropathic pain was more effective in relieving allodynia symptoms compared to administering only pregabalin.

Key words: neuropathic pain, agmatin, pregabalin, allodynia, hyperalgesia



1.GİRİŞ

İnsanoğlu için yüzyıllardır ağrı ve ağrının giderilmesi önemli bir uğraşı alanı olmuştur. Olası ağrı mekanizmalarının anlaşılması ve analjezi yöntemlerinin gelişmesine karşın ağrı halen araştırmacıların en büyük ilgi alanlarından biri olmaya devam etmektedir.^[1]

Akut ağrı ile karşılaştırıldığında kronik ağrının koruyucu bir fonksiyonu yoktur. Kronik ağrı genel tedavi yöntemleri veya doğal iyileşme ile çok az düzeltilebilen persistant bir ağrıdır ve önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.^[2]

Farklı fizyolojik özelliklerinden dolayı bütün ağrı türleri için etkili tek bir ilaç kullanılmamaktadır. Ağrının ve semptomların en iyi şekilde kontrol edilebilmesi için farklı ilaç kombinasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Ağrı tedavisinde analjezikler; opioidler, non-opioidler ve yardımcı ilaçlar (adjuvan) olarak üç sınıfa ayrılabilir. Narkotik analjezikler olarak da bilinen opioidlerin bağımlılık ve tolerans yapması yanında solunum depresyonu, konstipasyon gibi kullanımını kısıtlayan ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Yaygın kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ise ciddi gastrointestinal yan tesirleri yanında böbrek hasarına neden olmaktadır. Bu durum araştırmacıları alternatif yeni ilaçlar üzerinde çalışmalara yönlendirmektedir. Araştırmalar, analjezik etkili yeni ilaçların bulunmasına yönelik olmanın yanı sıra analjezik etkisi olmayan ancak bir analjeziğin etkisini artırabilecek dolayısıyla daha düşük dozlarda kullanılarak yan tesirlerini azaltabilecek yardımcı ilaçların bulunması üzerine de yoğunlaşmaktadır.^[2]

Analjezik dozun azaltılması ve ağrı tedavisinin desteklenmesi amacıyla sıklıkla adjuvanlar kullanılmaktadır. Antikonvülsanlar özellikle nöropatik ağrı tedavisinde tercih edilmektedir. İyi bir etkinlik göstermesi, rahat tolere edilebilmesi ve düşük ilaç etkileşimi nedeniyle pregabalin nöropatik ağrı tedavisinde ilk tercih edilen ilaç olmaya devam etmektedir.^[2] Öte yandan santral sinir sisteminde yeni bir nörotransmitter olarak ilgi çeken agmatin-ağrı ilişkisi de son zamanlarda ilgi çeken konulardan biri haline gelmektedir. Agmatinin NMDA reseptörleri üzerindeki etkisinin araştırılması ile nöroprotektif etkinliği ile önemli sonuçlara ulaşılmıştır.^[3]

2. AMAÇ

Çalışmamızda PSL yöntemiyle oluşturduğumuz kronik ağrı modelinde agmatinin antinosiseptif etkisini araştırmayı ve pregabalinin antinosiseptif etkisi ile karşılaştırmayı amaçladık. Elde edilen sonuçların kronik nöropatik ağrı tedavisinde alternatif yardımcı ilaçlar hakkındaki araştırmalara katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.



3. GENEL BİLGİLER

3.1. Ağrının Tanımı

‘‘Ağrı’’ terimi kökenini Latince ‘‘*poena*’’ (ceza, işkence) sözcüğünden alan, çok faktörlü kompleks bir olgu olup yıllar boyunca farklı tanımlar yapılmıştır. Merskey^[4] ağrıyı; gerçekte mevcut olan veya potansiyel doku hasarı ile birlikte bulunan, hoş olmayan duyuşsal ve emosyonel tecrübe olarak tanımlamıştır. Esener’e^[5] göre ağrı; herhangi bir dokuda hasar oluştuğunda ortaya çıkan, kompleks ve hoş olmayan bir algılama olup, hastayı doktora getiren en önemli nedendir. Bu tanımlamalardan sonra Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği (*International Association for the Study of Pain*=IASP) ağrıyı; ‘vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duyuşsal ve duygusal deneyim’ olarak tarif etmiştir.^[1]

Çok bileşenli ve kişinin deneyimlerini içeren bir algı olan ağrının başlaması, algılanması, iletimi ve ağrıya karşı verilen cevap bir dizi karmaşık mekanizmalar sonucu ortaya çıkmaktadır:

3.2. Ağrı Mekanizmaları ve İletimi

Ağrı mekanizmasını anlamak için yapılan çalışmalar, fizyolojik ve psikolojik mekanizmalar ile ilgili olarak ikiye ayrılır. Ondokuzuncu yüzyılda deneysel çalışmalardaki artış ile birlikte Mueller, ‘spesifik sinir enerjisi’ öğretisini ortaya atmıştır. Buna göre bilgi yalnızca duyu sinirleri ile beyine iletilir ve duyunun niteliği beyinde sonlanan sinirler tarafından belirlenir.^[1] Ağrı ile ilgili fizyolojik mekanizmaların açıklayan ilk görüş Von Frey^[6] tarafından ileri sürülen *spesifite* teorisidir. Frey 1895 yılında ciltte sıcak, soğuk, dokunma ve ağrı duyularını algılayan spesifik reseptörler olduğunu belirtmiştir. Ancak duyu niteliği spesifik sinir impulsları ile beyine iletilirken, psikolojik komponent hiç düşünülmemiştir. Frey’in teorisindeki bu eksiklikler daha sonraki yıllarda araştırmacıları farklı çalışmalara teşvik etmiştir. Goldscheider’e ^[7] ait diğer görüş , ağrı duyusunun cilde uygulanan basınç veya ısı impulslarının toplamı sonucu olduğunu belirtir. Bu görüş, özgün olarak *intensitive* teorisi daha sonra *pattern* veya *sumasyon* teorisi olarak isimlendirilmiştir. ^[8] 1965 yılında Ronald Melzack ve Patrick Wall^[9] tarafından ileri sürülen kapı kontrol teorisi ağrı konusunda bir devrim olarak tanımlanmıştır; bu teoriye göre sadece bir ara

durak olarak kabul edilen medulla spinalisde, ciddi bir engelle karşılaştığı ortaya konmuştur.^[10] Kapı kontrol teorisi Şekil 1’de şematize edilmiştir.^[1]

3.3. Ağrının Sınıflaması

Ağrı tanımında sık kullanılan sınıflandırmada başlama süresi, mekanizması ve kaynaklandığı bölge dikkate alınmaktadır (Tablo 1).^[11]

Tablo 1: Ağrının başlama süresi, mekanizması ve kaynaklandığı bölgeye göre sınıflaması

I. Başlama süresine göre	
a.	Akut ağrı
b.	Kronik ağrı
II. Kaynaklandığı bölgeye göre	
a.	Somatik ağrı
b.	Visseral ağrı
c.	Sempatik ağrı
d.	Periferik ağrı
III. Mekanizmalarına göre	
a.	Nosiseptif ağrı
b.	Nöropatik ağrı
c.	Deafferantasyon ağrısı
d.	Reaktif ağrı
e.	Psikosomatik ağrı (Psikojenik ağrı)

3.3.1. Süreye Göre Sınıflama

3.3.1.1. Akut Ağrı

Daima nosiseptif nitelikte olup, vücuda zarar veren bir olayın varlığını gösterir. Doku hasarı ile ani olarak başlayan, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişki bulunan, iyileşme süresince giderek azalan ve daha sonra kaybolan ağrı tablosudur. Nedenleri arasında travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve enflamasyon sayılabilir. Postoperatif ağrılar akut ağrıya en iyi örnektir.^[11, 12]

3.3.1.2. Kronik Ağrı

Akut ağrılı hastalığın olağan seyrinden veya bir yaralanmanın iyileşme süresinden çok daha uzun aylar, hatta yıllar boyu, aralıklarla devam eden ağrıya kronik ağrı adı verilir. Kronik ağrı çoğu

kez nosiseptif nitelikte olmakla birlikte uyarıcı işlevi geçtikten sonra, kişinin hayat kalitesini değiştiren, kişileri anormal davranışlara yönelten, psikolojik etkenlerin de rol oynadığı kompleks bir tablodur. ^[11, 12]

3.3.2. Kaynaklanan Bölgeye Göre Sınıflama

3.3.2.1. Somatik Ağrı

Somatik ağrı duyusu, daha çok somatik sinir lifleriyle taşınır. Ani olarak başlar, keskindir, iyi lokalize edilir, batma, sızlama, zonklama tarzındadır. Sinirlerin yayılım bölgesinde algılanır. Genellikle travma, kırık, çıkık gibi durumlarda görülür. ^[11, 12]

3.3.2.2. Visseral Ağrı

İç organların veya zarlarının (plevra, perikard, periton) anormal işlevi veya hastalığına bağlı olarak gelişen akut ağrıdır. Yavaş başlar, künt ve sızlayıcıdır, yaygın, lokalizasyonu güç ve yansıyan tipte olabilir. ^[11, 12]

3.3.2.3. Sempatik Ağrı

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkan sempatik ağrıya, damarsal kökenli ağrılar ve refleks sempatik distrofi örnek verilebilir. Bu ağrılar yanma tarzındadır. ^[12]

3.3.3. Mekanizmalara Göre Sınıflama

3.3.3.1. Nosiseptif Ağrı

Nosiseptörler sinir sistemi dışında tüm doku ve organlarda bulunan reseptörlerdir.^[1] Nosiseptif süreçlerin başlangıç noktası olan primer afferent nosiseptörler, mekanik, termal ve kimyasal uyarılara yanıt veren sinir uçlarıdır.^[13] Nosiseptörün yanıt özelliğine bağlı olarak medulla spinalise doğru bir yayılım ortaya çıkar.

Nosiseptif sistem; periferden kortekse kadar zararlı uyarın bilgisini birbirlerine sinapslarla ileten, üç ana duyuşal nöron grubunu kapsar. ^[14-16] Mekanik ya da termal uyarılar ile oluşan ağrı sinyalleri, periferik sinirler içinde ince Aδ tipi liflerle medulla spinalise taşınarak, ağrının başlangıcında hissedilen keskin, iğneliyici ve iyi lokalize edilebilen duyudan sorumludur. ^[16, 17] Bu liflerin nörotransmitteri santral sinir sisteminde eksitatör nörotransmitter olan glutamattır.

Mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk gibi termal uyaranlarla aktive olabilen C lifleri yaygın, inatçı ve yanıcı ağrı duyusunda rol alırlar. Bu liflerin nörotransmitteri substant P ve glutamattır. Ayrıca kalsitonin genine bağlı nöropeptid (CGRP), beyin kökenli sinir büyüme faktörü (NGF), nörokinin I ve somatostatin gibi nöropeptidler de olduğu bilinmektedir.^[14, 16]

Periferik sinir uçlarının uyarılması, nörotransmitter salınımına yol açar.^[11, 18-20] Substant P ve diğer taşıkininlerin (Tablo 2) lokal olarak salınmasıyla vazodilatasyon ve plazma ekstrasvazasyonu sonucu ödem oluşur.^[11, 21] Vazodilatasyonu takiben kan hücrelerinden serbestleşen histamin ve bradikinin, nosiseptörleri sonraki uyarılar için sensitize eder (hiperaljezi).

Tablo 2: Periferik duyarlılıkta oluşan taşıkininler^[11]

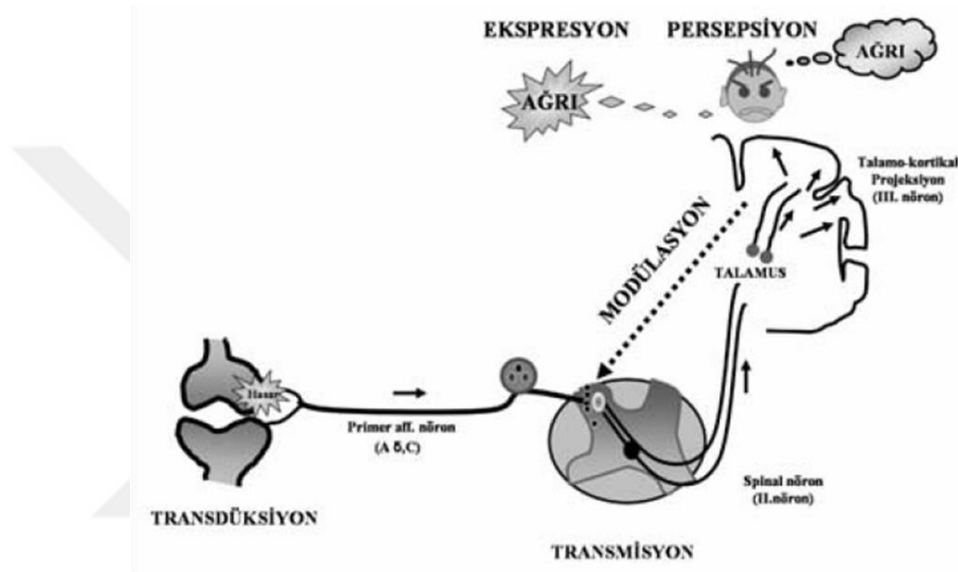
Madde	Kaynak	Sinir sonundaki etkileri
Substant P	Sinir terminalleri	Sensitizasyon
Bradikinin	Plazma kininojen	Aktivasyon
Histamin	Trombositler, mast hücresi	Aktivasyon
Protonlar (düşük pH)	İskemi, zedelenmiş hücreler	Aktivasyon
Prostaglandinler	Araşidonik asit, zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
Lökotrienler	Araşidonik asit, zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
Interlökinler	Mast hücreleri	Aktivasyon & Sensitizasyon
TNF-α	Mast hücreleri	Aktivasyon & Sensitizasyon

İnce liflerin çoğu eksitator amino asitleri (EAA), aspartat, glutamat ve nöropeptidleri (substant P, kalsitonin, kolesistokinin, galanin, somastatin vb.) içerir. Bu maddeler sıklıkla aynı afferent terminalde toplanmışlardır.^[11, 21-23] Eksitator amino asit reseptörlerinin, NMDA ve non-NMDA (AMPA/kainate ve metabotropik) reseptörleri gibi postsinaptik ve medulla spinalis dorsal boynuz hücrelerinde bulunan birçok alt tipi vardır.^[14, 24, 25] Çeşitli çalışmalarda, NMDA ve non-NMDA reseptör agonistlerinin intratekal olarak uygulanmasında nosiseptif davranış olduğu bildirilmiştir.^[11, 26, 27] Nosiseptif dorsal boynuz nöronlarının büyük kısmı, substant P içeren sinapsların önemli kısmıyla bağlantılıdır.^[11, 28]

Ağrının iki komponenti vardır. Birincisi periferik veya fizyolojik komponenttir ve santral sinir sistemine giden anatomik yolları içerir. Bu duyuşal inputtur ve sinir liflerinin özellikleri ile

birlikte üst merkezlerde gerçek uyarıyı oluşturmaktadır. Santral veya psikolojik komponent ise duyusal ayırt etme, motivasyon-afektif değerlendirme ve kognitif değerlendirme olarak üçe ayrılır.

Ağrılı uyaran dört aşamada üst merkezlere doğru bir yol izler. Bu aşamalar transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon'dur (Şekil 1).^[1]



Şekil 1: Ağrı oluşum süreçleri^[1]

3.3.3.2. Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı, periferik veya santral sinir sisteminin (SSS) bir kısmının zedelenmesi, fonksiyonunun bozulması veya uyarılabilirliğinin değişmesi ile ilgilidir. Patofizyolojisinin net olarak tanımlanamaması nedeniyle klinisyenler ve araştırmacılar açısından ilgi odağı olmuştur.^[29] Nöropatik ağrının nosiseptif ağrıdan en belirgin farkı, sürekli bir nosiseptif uyarının bulunmaması ile birlikte santral ve periferik mekanizmaların rolüdür. Sorunu başlatan bir malfonksiyondur ve diyabet, immün yetmezlikler, inflamatuvar süreçler, malign, travmatik ve iskemik durumlar gibi, periferik ya da santral nedenlerden de kaynaklanabilir. Nöropatik ağrı hasardan veya hasarın şiddetinden bağımsız olarak devam edebilir ve haftalar, aylar, yıllar içinde şiddetlenebilir. Ağrının yanlış tanımlanması, yanlış lokalize edilmesi, algılamının gecikmesi ve yayılma söz konusudur.^[29]

^{30]} Sinir sisteminin disfonksiyonu veya primer lezyonu sonucu, inflamatuvar ağrının aksine

genellikle sinir hasarından uzunca bir süre sonra ortaya çıkar. Toplumun %1^[31]-8'inin^[32] yaşam kalitesini etkiler.^[33]

3.3.3.2.1. Nöropatik Ağrı Oluşum Mekanizmaları

Nöropatik ağrıda patofizyolojik mekanizmalar; periferik ve santral mekanizmalar olmak üzere iki gruba ayrılır. Ektopik deşarj, nosiseptör sensitizasyonu, lifler arası anormal etkileşim, katekolaminlere artmış duyarlılık periferik mekanizmaları oluşturur ve tüm mekanizmalar primer afferentlerde değişikliklere bağlıdır. Santral mekanizmalar ise; duyuşal yolların irritasyonu, sempatik sistem irritasyonu, hipotalamik bozukluk, inen inhibitör mekanizmaların kaybı ve alternatif sekonder çıkan yolların aktivasyonu olarak tanımlanabilir.^[34, 35]

Yapılan çalışmalarda, sürekli ağırlı uyarana maruziyet sonucu sinir sisteminde, ağırlı uyarının algılanması ile ilgili, normalden sapmaların ortaya çıktığı gösterilmiştir. Sinir sistemindeki bu plastisite periferik nosiseptörlerden medulla spinalise, hatta beynin korteksine kadar gösterilmiştir.^[29, 36-39]

A. Periferik Mekanizmalar

Sinir hasarı sonrası primer afferent nosiseptif nöronlarda patolojik sensitizasyon ve ektopik sinyaller oluşur. Ağrı duyusu normalde primer afferent nöronlarda bulunan miyelinsiz C lifleri ve ince miyelinli Aδ liflerinin aktivasyonuna yol açar. Aδ liflerinin nöropatik ağrıya katkıları hakkında bilgiler sınırlıdır.^[40] C nosiseptörleri normalde uyarıcı olmadığında sessizdirler ve noksiyöz uyarılara yanıt verirler. Bununla birlikte sinir hasarı sonrası bu nöronlar anormal duyarlı hale gelirler ve patolojik spontan aktivite geliştirirler.^[40, 41]

Cerrahi girişim veya travmadan sonra hasarlı hücrelerden salınan taşıkininler sonucu prostaglandin ve lökotrienlerin yapımı artar. Prostaglandinler hassaslaşmış sinir uçlarından substant P salınımına sebep olur. Prostaglandinler ve serotonin vasküler geçirgenliği artırır; bu durum bradikinin salınmasını tetikler. Artan bradikinin daha çok prostoglandin ve substant P salınımına sebep olur. Bunlar da hasara yakın dokulardaki nosiseptörleri sensitize ederek hiperaljezi meydana getirir. Sonuçta düşük şiddetteki mekanik uyarının daha ağırlı olarak

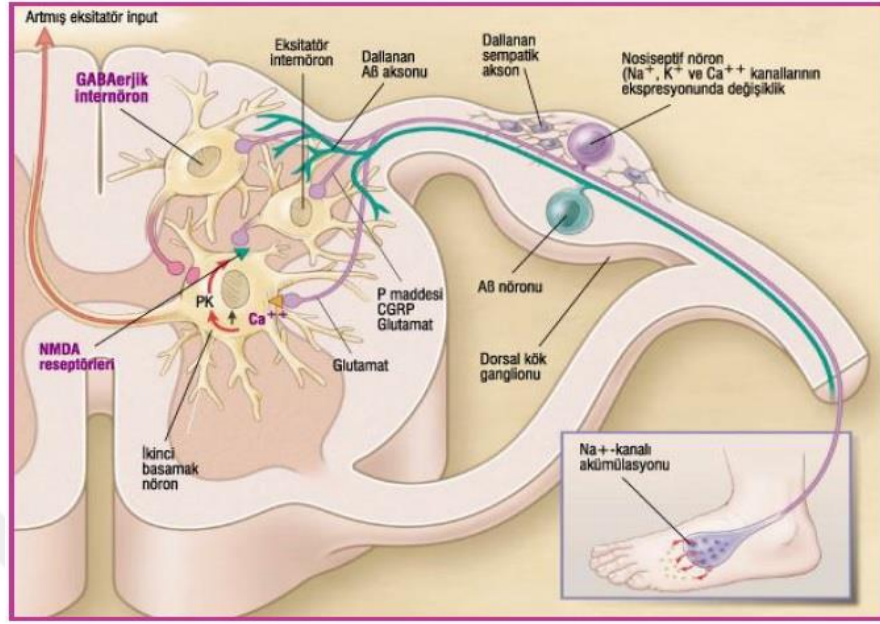
algılanması **periferik sensitizasyon** olarak adlandırılır ve ortaya çıkan fenomene de **primer hiperaljezi** denir.^[29, 42]

B. Santral Mekanizmalar

Ağrı kontrol sistemlerinde bozulma, medulla spinalis seviyesinde segmenter, supraspinal oluşumlar seviyesinde ise supraspinal veya desendan inhibitör kontrolün kaybı şeklinde görülür. Spinal seviyede presinaptik inhibisyon azalması ile segmenter kontrol bozulur.^[43-46] Sürekli olan nosiseptif impulslar ile beyin sapı nöronlarının aktivitesindeki değişiklikler, ağrının fasilitasyonuna ve nöropatik ağrının devamına yardım eder. Burada desendan liflerin inhibisyon yerine fasilitasyon görevi yaparlar. Supraspinal oluşumlar arasında talamusta ağrı bağımlı değişiklikler, kortikal somatosensoryal alanlarda reorganizasyon, bazal gangliyonlarda bölgesel kan akımı değişikliklerinin nöropatik ağrının oluşum ve gelişiminden sorumlu oldukları düşünülmektedir.^[47, 48]

C liflerini uyarmak seviyede ağırlı bir impuls, arka boynuz nöronları dışında, ilerleyici bir şekilde bütün nöronal aktiviteyi de artırmaktadır. Bu nedenle sadece basit bir uyarıcı ve uyarana karşı yanıt ilişkisi değil, medulla spinalis nöronal aktivitesindeki NMDA reseptörleri aktivasyonunun önemli rol oynadığı *wind-up* fenomeni ortaya çıkar. Santral sensitizasyon sırasında arka boynuzda oluşan değişiklikler ile algılama alanındaki genişleme sonucu, spinal nöron sadece kendi alanında değil diğer alanlarda da etkili olur. Ayrıca yanıtın şiddet ve süresinde uzama ve eşik değerde de düşme söz konusudur.^[1]

Medulla spinalis dorsal boynuzunda bulunan lamina II'deki nöronlar Aδ ve C liflerinden girdileri doğrudan alır ve noksiyöz uyarıcıya yanıt verirler. Periferik sinir hasarı lamina II'deki C liflerinin dejenerasyonuna neden olabilir.^[49] Hasarsız A beta liflerinin lamina III ve IV'deki santral projeksiyonları lamina II'ye yönelir ve ikincil ağrı ileten nöronlarla sinaps yapar. Bu şekilde ağrısız uyarıcılar ağrılı hale gelir ve bu durum **allodini** olarak tanımlanır.^[50] Nöropatik ağrı oluşum mekanizmaları Şekil 2'de şematize edilmiştir.^[51]



Şekil 2: Nöropatik ağrı oluşum mekanizmaları [51]

3.3.3.2.2. Nöropatik Ağrı Semptomları

Nöropatik ağrının oluşumunda ve devamlılığında rol oynayan patofizyolojik değişiklikler nöropatik ağrıya özgün özellikler kazandırmıştır.^[1, 34]

- a. *Spontan Ağrı*: Bir uyarı olmadan oluşan zonklayıcı, yanıcı, keskin ağrıdır.
- b. *Parestezi*: Kendiliğinden veya bir uyarı ile meydana gelen anormal, ağrılı olmayan duylardır (uyuşukluk gibi). Bu duruma duyu kaybı eşlik edebilmektedir.
- c. *Dizestezi*: Kendiliğinden veya bir uyarı ile meydana gelen anormal ağrıyı tanımlamaktadır (hoş olmayan yanma ve karıncalanma gibi).
- d. *Hiperestezi*: Özel duylar haricinde herhangi bir uyarıya karşı duyarlılığın artmasıdır.
- e. *Allodini*: Ağrısız uyarılara verilen ağrı cevabıdır. Mekanik ve termal uyarılarla ortaya çıkabilir. Mekanik uyarılar sonucu gelişen allodiniden Aδ lifleri veya yüksek eşikli mekanoreseptörler sorumludur.
- f. *Hiperaljezi*: Periferik reseptörlerin sensitizasyonuna bağlı olup ağrılı uyarıya verilen yanıtın artışıdır ve lezyon bölgesinde gelişir. Hiperaljezinin aynı bölgede daha geniş alanlara yayılması ile tanımlanan sekonder hiperaljezi ise santral sensitizasyon sonucudur.

3.3.3.2.3. Nöropatik Ağrı Nedenleri

Nöropatik ağrı periferik ya da santral sinir sisteminde primer bir hasarlanmaya bağlı olabilir. Bu nedenle, klinik sınıflandırma yaparken hasarlanma bölgesine göre, “santral nöropatik” ve “periferik nöropatik” olarak isimlendirilir.^[52] Nöropatik ağrı nedenleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Nöropatik ağrı nedenleri^[1]

Periferik Nedenler	Santral Nedenler
Mononöropatiler/multipl nöropatiler	Arka kök ve ganglion
Travma: bası, kesi, skar Diabetik nöropati Amniotrofi Konnektif doku hasarı Malign/radyasyon pleksopati	Disk prolapsı Araknoidit PHN Trigeminal nevralji
Polinöropatiler	Medulla spinalis
Metabolik Nutrisyonel: alkolik, pellegra, beri beri, amiloid	Travma Siringomyeli Multipl skleroz Vasküler nedenler B12 eksikliği HIV Sifiliz
İlaç/toksik İzoniazid, sisplatin, disulfiram	
Enfektif HIV, Guillian barre	Beyin sapı Multipl skleroz Syrinks
Hereditör Fabry hastalığı	Talamus Enfarkt Kanama

3.3.3.2.4. Nöropatik Ağrı Tedavisi

Klinikte nöropatik ağrıya sık rastlanmasına karşın, benzer lezyonlarda ortaya çıkan semptomlardaki değişkenlik, tedaviye yanıtındaki farklılık ve sinir sistemi yaralanması veya disfonksiyonu olan her hastada nöropatik ağrı sendromunun gelişmemesi nöropatik ağrının

anlaşılmasını zorlaştıran faktörlerdir. Nöropatik ağrı tedavisinde en sık önerilen tedavi şekilleri iki başlık altında incelenebilir:

- a. İlaç tedavisi
- b. Nörostimülasyon tedavisi

İlaç Tedavisi

Nöropatik ağrı tedavisinin en önemli kısmını farmakoterapinin oluşturduğu söylenebilir.^[53, 54] Nöropatik ağrı primer analjezik tedavilere kısmen veya tamamen yanıtsız olabileceğinden, tedavide antiepileptik ilaçlar, antiaritmikler ve antidepresanlar gibi adjuvan analjezikler yaygın olarak kullanılmaktadır.^[53, 54] Dworkin ve ark.'nın^[55] 1997 ve 2007 yılları arasındaki nöropatik ağrı yönetimi konusundaki makale taraması ve çalışmacı deneyimlerinden yararlanarak oluşturdukları bildiride nöropatik ağrı tedavisi üç basamaktan oluşmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4: Nöropatik ağrı tedavisi^[55]

Birinci Basamak	İkinci Basamak	Üçüncü Basamak
Trisiklik antidepresanlar (TCA)	Opioid agonistler	Antiepileptikler
Sekonder amin TCA Desipramin Nortriptilin	Morfin Oksikodon Metadon Levorfanol	Karbamazepin Lamotrijin Okskarbazepin Topiramet Valproik asit
Serotonin ve norepinefrin gerialım inhibitörleri (SNRI)		Antidepresanlar
Venlofaksin Duloksetin		Bupropion Sitolopram Paroksetin
Kalsiyum kanallarının α_2 ligandı	Tramadol hidroklorür	Meksiletin
Gabapentin Pregabalin		NMDA antagonisti
Topikal lidokain		Topikal kapseisin

3.4. Pregabalin

Pregabalin ((S)-3(aminometil)-5-metileksanoik asit) bir gama-aminobütirik asit (GABA) analogu yapısında, lipofilik, güçlü gapapentinoid türevi bir ilaçtır.^[56-58] Gabapentin, gamma-amino-beta-hidroksibütirik asit (GABOB), baklofen, fenibut gibi GABA'nın yakın yapısal analoglarından biridir.^[59] Santral sinir sistemi depresan özelliği nedeniyle suistimal potansiyeli bulunan bir ajandır. Epilepsi, nöropatik ağrı, fibromyalji, anksiyete, uyku bozukluklarında kullanılmaktadır.^[60-64] Avrupa'da 2004 yılından beri periferik nöropatik ağrı ve parsiyel epilepside kombinasyon tedavisinde, Amerika'da da diyabetik nöropati ile ilişkili ağrı tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır.^[65]

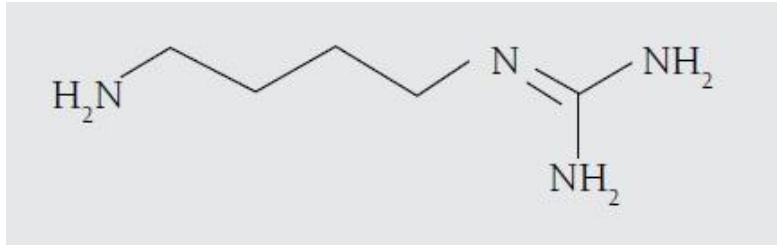
Pregabalin, santral sinir sisteminde bulunan voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının $\alpha_2\delta$ subünitine bağlanarak glutamat, norepinefrin ve substant P gibi değişik nörotransmitterlerin salınımını azaltır ve analjezik, anksiyolitik, antikonvulzan etki gösterir.^[66-70] Sodyum kanallarını ve opioid reseptörlerini aktive etmemektedir.^[71-74] Pregabalin'in esas olarak medulla spinalis düzeyinde etkili olduğu ve intratekal yoldan uygulandığında daha güçlü antiallodinik etki oluşturduğu yönünde deneysel bulgular bulunmaktadır.^[75, 76]

Pregabalin, Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu tarafından 2006 yılında yayınlanan "Nöropatik ağrının farmakolojik tedavi rehberi"nde 1.sınıf A grubu ilaç olarak değerlendirilmiş ve ağrılı polinöropati ve postherpetik nevraljilerde ilk seçeneklerden biri olarak kabul edilmiştir.^[77-79] Bir dizi randomize kontrollü çalışmada, post-herpetik nevralji^[80, 81], diyabetik nöropati^[82], fibromiyalji^[83], ve medulla spinalis hasarı ağrısı^[84] gibi nöropatik ağrı durumlarında, pregabalinin etkinliği gösterilmiştir. Kronik nöropatik ağrı ve fibromiyaljide gabapentine yanıt vermeyen veya yüksek doz gabapentin kullanımını gerektiren tedavilere önemli bir üstünlük sağladığı belirtilmektedir.^[85]

Pregabalin'in post operatif ağrıya etkisi, morfin gereksinimi ve yan etkilerinin derlendiği iki yayında farklı bulgular bildirilmiştir. Bir meta analizde post-operatif ağrı şiddetini azaltmadığı, ancak, ilk 24 saat içinde opioid gereksinimini ve opioid yan etkilerini azalttığı bildirilmiştir.^[86] Başka bir meta-analizde ise postoperatif ağrı şiddetini azalttığı ancak morfine bağlı yan etkilerde çok az azalma sağladığı sonucuna ulaşılmıştır.^[85]

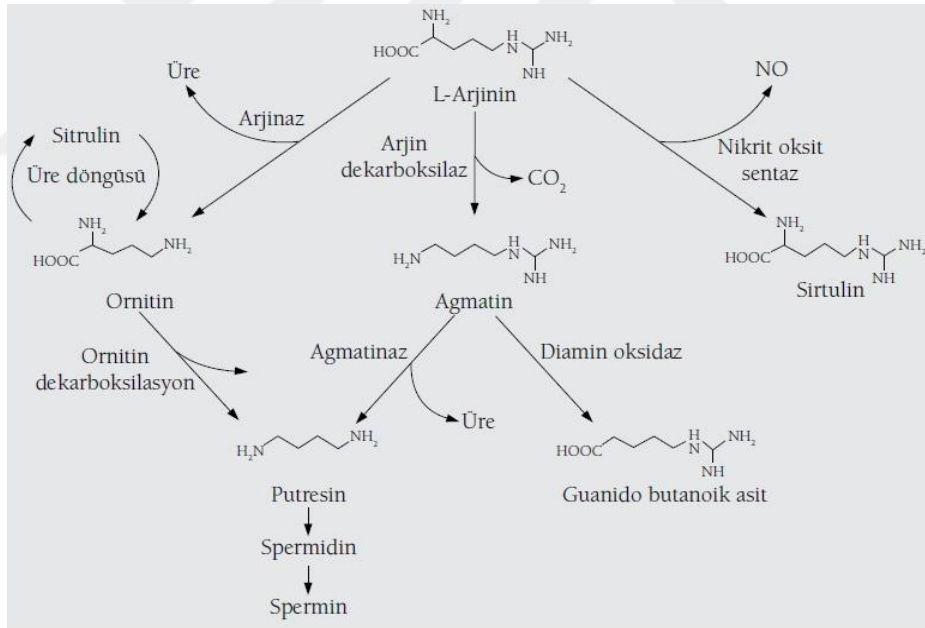
3.5. Agmatin

İlk kez 1910 yılında balık, bitki, kurtçuk ve bakterilerde varlığı gösterilen agmatin hakkında 1980’li yıllara kadar pek bilgi bulunmamaktadır. Daha sonra adipositlerde antilipolitik etki gösterdiği, sempatik ganglion ve retinada nikotinik asetilkolin reseptörlerini bloke ettiği, pankreasın β - hücrelerinden insülin salınımını kontrol ettiği, sıçan ve tavşanda sempatik aktiviteyi arttırdığı, adrenal kromaffin hücrelerinden katekolamin salınımını kontrol ettiği, hipotalamus ve pitüiterden lüteinize edici hormon salıverici hormon (LHRH) salınımına neden olduğu, gastrik asit sekresyonunu arttırdığı, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu inhibe ettiği ve böbrekte nöroprotektif olduğu gibi birçok etkisi gösterilmiştir.^[87-90] Science dergisinde 1994 yılında agmatinin beyinde sentezlenen bir endojen madde olduğu ve antihipertansif olarak tanıdığımız klonidini bağlandığı bölgeden uzaklaştırdığının yayınlanması bir dönüm noktası olmuştur.^[87, 91] Daha sonraki yıllarda klonidin, moksonidin, rilmenidin gibi sempatik tonusu azaltan, plazma katekolamin düzeyini azaltarak kan basıncını düşüren α_2 -adrenoseptör ligandlarının bazı etkilerinin (trombosit agregasyonunun blokajı, mide asit sekresyonunun stimülasyonu gibi) antagonistleri ile bloke edilemezken simetidin ile engellenebilmesi bu konuda ikinci önemli aşamayı başlatmıştır.^[87] O güne kadar sadece α_2 -adrenoseptörlere bağlanarak etki gösteren bu ilaçların adrenerjik olmayan bağlanma bölgelerine bağlandıkları gösterilmiş ve daha sonra da bu bölgelere ‘‘imidazolin bağlanma bölgeleri’’ veya ‘‘imidazolin reseptörleri’’ denmiştir. İmidazolin reseptörleri hem santral hem de periferik olarak yaygın dağılım göstermekte, dolayısıyla bu sistemlerle ilgili bir dizi cevaba aracılık etmektedir.^[87, 92, 93] Agmatin, imidazolin reseptörlerinin endojen ligantı olarak tanımlanmıştır.^[87, 94] (Şekil 3)



Şekil 3: Agmatinin yapısı^[87]

Agmatin; bir semi-esansiyal aminoasid olan L-arginin'in mitokondriyal arginin dekarboksilaz (ADC) ile dekarboksilasyonu sonucu oluşan, endojen guanidoamin yapısında bir moleküldür.^[87, 95-97] (Şekil 4) Agmatin ve ADC; bakteriler, bitkiler ve omurgasızlarda sentezlenmektedir. Bu nedenle doğada yüksek oranda bulunurlar.^[87, 96] 1995 yılında Regunathan^[97] ve arkadaşlarının bir çalışmasında agmatinin memelilerde sentezlendiği ve enterik bakteri veya diyet kaynaklı olmadığı anlaşılmıştır.^[87, 96, 98, 99] ADC beyinde en fazla striatum ve beyin sapında, en az ise kortekste bulunmaktadır. Memelilerdeki ADC aktivitesi Mg^{+2} ile artar, Ca^{+2} tarafından inhibe edilir. Damarlarda, agmatinin endotel ve düz kas hücrelerinde depolandığı, fakat sadece endotelde, büyük olasılıkla nöronlarda eksprese edildiği bilinmektedir. Glia hücrelerinde de ADC aktivitesinin olduğu; ayrıca agmatinin sentez edildikten sonra nöronal ve glial havuzlar arasında transfer edildiği bilinmektedir. Diğer transmitterler gibi sinaptozomlardan depolarizasyonla Ca^{+2} bağımlı olarak salınmaktadır.^[87, 98, 100, 101]



Şekil 4: Agmatin sentez ve metabolizması^[96]

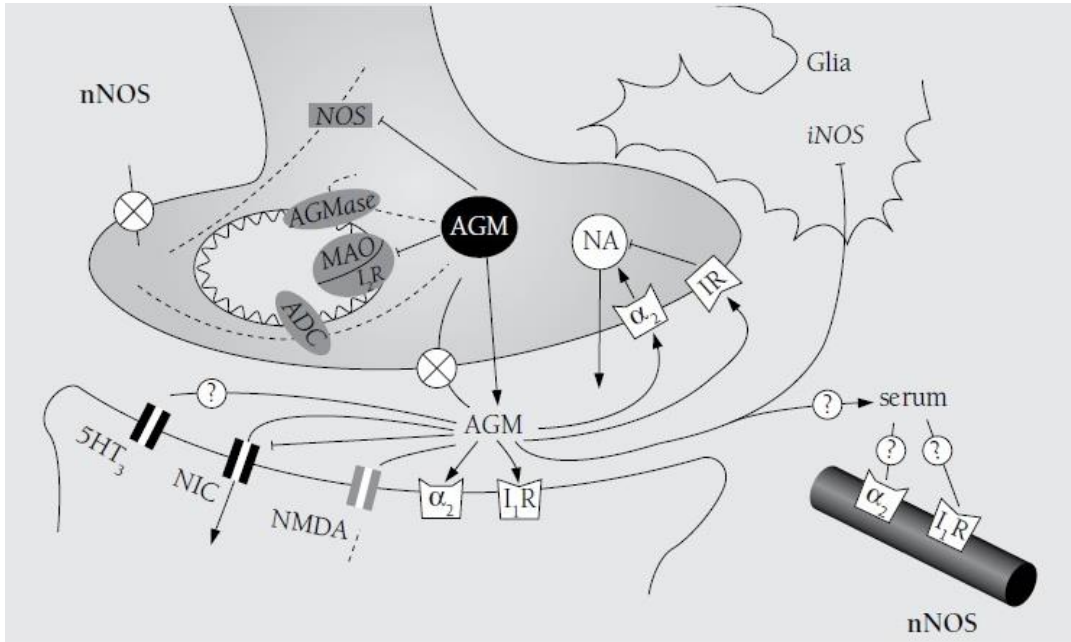
Agmatinin beyindeki biyolojik inaktivasyonu, agmatinaz (agmatin üre hidrolaz) aracılığı ile enzimatik parçalanma ve geri-alınım yoluyla olur; bakterilerde bu enzim aracılığı ile putresin ve üreye dönüştürülür. Agmatin-putresin kaskadının, memelilerde poliamin sentezi için özel bir metabolik yolak olduğu düşünülmektedir. Agmatinaz ve ADC'nin spesifik inhibitörlerinin bulunmaması agmatinin beyindeki fonksiyonunun araştırılmasını kısıtlamaktadır.^[87, 102]

Agmatin memeli dokularında büyük miktarda bulunmakla birlikte dokular arası dengesiz bir dağılım göstermektedir. Ratlarda beyin konsantrasyonlarının (2,40ng/g) diğer dokulara oranla daha düşük olduğu gösterilmiştir. [103, 104]

Beyinde agmatin lokal olarak sentez edilir ve sinaptik veziküllerde depolanır.^[96, 98] Rat hipokampal piramidal hücrelerde perikarya, dentritler, akson ve akson terminallerinde dağılım gösterdiği saptanmıştır.^[96] Agmatinin beyindeki konsantrasyonu diğer bazı nörotansmitterlerle kıyaslanabilecek düzeydedir^[91]

Agmatin çeşitli reseptörlerle etkileşerek periferik ve santral sinir sisteminde birçok fonksiyonun düzenlenmesinde rol alır ve bazen nöromodülatör olarak adlandırılır.^[87, 105] (Şekil 5) Düşük konsantrasyonlarda poliamin bağlanma yerine bağlanıp, NMDA, α_2 adrenerjik ve serotonerjik reseptörleri pozitif yönde uyarır, yüksek konsantrasyonlarda ise α_2 adrenerjik reseptörleri kompetitif inhibe ederek ve 5-HT_{1A} / 1b reseptörleriyle antagonist ilişkisi gösterir.

Agmatin ayrıca yüksek afiniteye sahip bir imidazolin reseptör agonistidir. İmidazolin reseptörlerinin aktivasyonu endorfin düzeylerinde artışa yol açar. Bu da analjezi ve kan şekeri düzeyindeki azalma ile ilişkilidir.^[106]



Şekil 5: Agmatin içeren bir nöronun sinaptik olarak gösterilmesi^[87, 94]

Agmatinin NMDA reseptörleri üzerindeki etkisinin araştırılması ile önemli sonuçlara ulaşılmıştır.^[87, 107] Nörotravma oluşturulan modellerde NMDA reseptör inhibisyonunun, nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir. Gilad ve ark.'nın^[105] yaptığı çalışmada sıçanlarda iskemik yaralanma sonrası motor fonksiyonlarda iyileşme sağladığı ve medüller motor nöronların kaybını önlediği belirtilmiştir. Gadotti ve ark.'nın^[108] yaptığı bir çalışmada agmatin'in glutamat reseptörleriyle etkileşiminde, nitrik oksit inhibitörlerindeki mekanizmaya benzer bir şekilde antinosiseptif etki oluşturduğu belirtilmiştir. Sezer ve ark.^[109] periferik sinir hasarında agmatinin belirgin nöroprotektif etkinliğini göstermiştir. Park ve ark.^[110], medulla spinalis hasarında agmatin ile tedavinin nöron kaybını önlediğini ve doku kaybında rejenerasyon sağladığını bildirmişlerdir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Deney Hayvanı ve Barındırma Koşulları

Deneylerde Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edilen, 8 haftalıktan büyük, 25-30 gram ağırlıklarında 42 adet Balb/C türü fareler kullanıldı. 7'şerli gruplar halinde toplam 6 gruba ayrılan fareler kafeslere yerleştirilerek, standart laboratuvar koşullarına ve İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu (DEÜ İBG-HADYЕК) yönergesinde belirlenen etik kurallara uygun olarak barındırıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda, farelere aseptik koşullarda cerrahi girişimler uygulandı. Fareler girişim sonrasında 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsünde, ses yalıtımlı, sıcaklık ve nemi sabit tutulan laboratuvarında, istedikleri kadar içip yiyebilecekleri su ve yem sağlanarak barındırıldı.

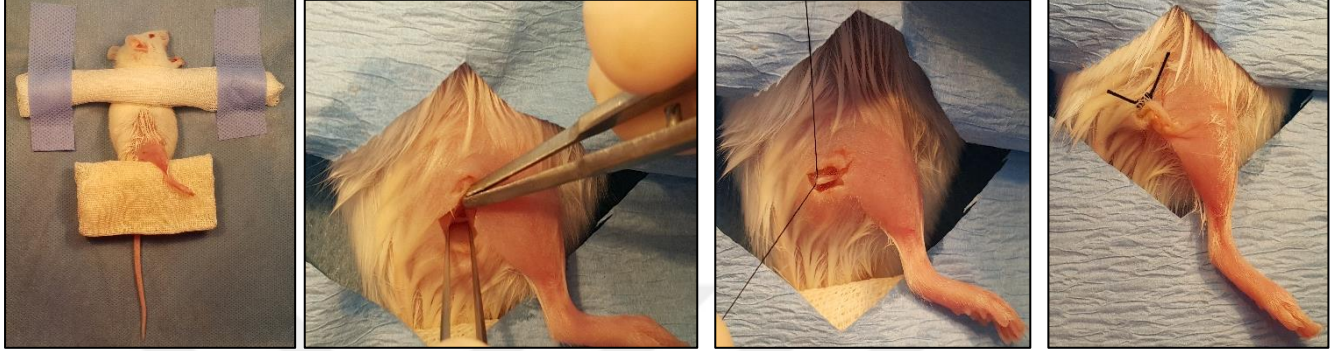
4.2. Anestezi Uygulaması

Farelerde anestezi intraperitoneal 150 mg/kg ketamin (Ketalar flk., *Pfizer Pharma GMBH, Germany*) ve 5-10 mg/kg arası ksilazin hidroklorid (Alfazyne %2, *Alfasan International, Holland*) ile sağlandı. Gerekğinde farelerin anestezi derinliğini sabit tutmak için ketamin (yarı dozda, 75 mg/kg) refleks yanıtlara (pensetle ayağa ağırlı uyaran verilmesi-pedal refleks) bakılarak tekrarlandı.

4.3. Cerrahi Girişim

Farelerde nöropatik ağrı oluşturmak için siyatik sinirin parsiyel ligasyon (PSL) modeli^[111] kullanıldı. Anestezi altındaki farelerde, sağ bacak siyatik sinirine ulaşabilmek için aseptik şartlar altında, biceps femorise yaklaşık 1cm'lik (siyatik sinirin arka kısmının 1/2 ila 1/3 kısmı) kesi uygulanıp kas diseksiyonu yapıldıktan sonra, siyatik sinir uyluk düzeyinde ortaya çıkarıldı. Bu işlemten sonra siyatik sinir, altındaki dokulardan temizlenip eğimli pens ile vücut dışına

esnetilerek 8.0 emilmeyen iplik ile modele uygun düğüm atıldıktan sonra, açılan kesi 4.0 ipek iplik ile kapatıldı. (Şekil 6)



Şekil 6: Cerrahi girişim aşamaları

Sham Operasyonu

Kas diseksiyonu yapıldıktan sonra siyatik sinir görülüp bağlanmadan kesi yeri 4.0 ipek ile kapatıldı. Bu grubun çalışmadaki amacı, deney hayvanında oluşturulması planlanan kronik ağrının, kas diseksiyonundan oluşacak ağrıdan ayırt edilmesi ve modelin etkinliğinin ölçülmesiydi. Cerrahi girişim sonrası fareler, gruplarına göre ayrı kafeslere bırakıldı ve 14. günde testler uygulandı.

4.4. Nöropatik Ağrının Değerlendirilmesi

4.4.1. *Hot Plate Testi*

Hot plate testi termal hiperaljezinin dolaylı bir göstergesidir. Test sıcak zemin üzerine yerleştirilen hayvanın sıcaklık uyarısına verdiği yanıt süresi ölçülerek ağrı eşiğinin tespitine göre yapılır. Temel olarak 50-56°C'ye ısıtılmış bir yüzeyden (bakır veya alüminyum) oluşur. Hayvanın ısıtılan yüzey üzerinde belli bölge sınırlarında kalması için hareket kabiliyetini sınırlamayacak büyüklükte cam silindirler kullanılır. (Şekil 7) Farelerin tablaya bırakıldıkları andan itibaren, ekstremitelerini hızla çekmelerine veya yalamalarına kadar geçen süre saniye cinsinden kronometre ile belirlenir. Davranış sadece ayağın çekilmesi olabileceği gibi ayak çekme ve yalama, tekmeleme, sallama veya sıçrama şeklinde de olabilir. Bir farenin normal reaksiyon süresi ortalama 5-20 saniye arasında değişir. Doku hasarına sebep olacağı için test 30 saniyeden fazla uygulanmamalıdır.^[112]



Şekil 7: Hot Plate test uygulaması

Çalışmamızda, hiperaljezinin değerlendirilmesi için hot plate test kullanıldı. Tanımlanan davranışlardan birini gösterene kadar geçen süre kronometre ile saniye (sn) cinsinden kaydedildi ve *hot plate* latens (*HPL*) olarak tanımlandı. *Cut-off* zamanı olarak 30 saniye ayarlandı ve her bir fare bir test için kullanıldı.

4.4.2. Aseton Evaporasyon Testi

Aseton evaporasyon testi soğuk allodiniyi değerlendirmek amacıyla kullanılır.^[113, 114] Testin uygulanması için, tabanında küçük delikleri bulunan transparan bir kap içerisinde fareler 30 dakika boyunca ortama alışmaları için serbest hareketine bırakılır. Serbest süre sonunda farelerin mononöropati oluşturulan ayaklarının plantar yüzüne enjektör yardımıyla 1 mL asetondamlatılarak kronometre çalıştırılır. Aseton uygulanmasından sonraki 60 saniye boyunca deney hayvanının yanıtı gözlenir ve pençenin hızlıca bir kere veya daha çok sayıda çekilmesi, sallanması, pençesini zemine bastırması ve pençeyi yalama hareketlerinden bir veya birkaçının gözlenmesi pozitif, herhangi bir tepkinin görülmemesi ise negatif olarak değerlendirilir. Test her deney hayvanında 5' er dakikalık arayla olmak üzere toplam 5 kere uygulanır.

Mononöropatiye bağlı kronik ağrı (allodini) ise asetondamlatılma testi ile değerlendirildi. Test sonunda elde edilen veriler aşağıdaki formül kullanılarak yüzde olarak hesaplandı.

$$(\text{Pozitif yanıt test sayısı}) \times 100 / (\text{Toplam test sayısı})$$

4.5. Kullanılan İlaçlar ve Uygulama Şekilleri

Deneylerde agmatin sülfat (Sigma-Aldrich) ve pregabalin (Sigma-Aldrich) kullanıldı. (Tablo 5) Kullanılan ajanların dozları, literatür bilgilerinden yararlanılarak belirlendi^[109, 115, 116] ve bütün ilaçların %0,9 luk NaCl içerisindeki çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltiler her bir fareye 0,1 ml/10g intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonla uygulandı.

Tablo 5: Kullanılan ilaçlar ve uygulama şekilleri

İlaç İsmi	Doz	Uygulama Şekli
Agmatin Sülfat (AG)	50mg/kg	Intraperitoneal
Pregabalin (PG)	50mg/kg	Intraperitoneal

4.6. Deney Grupları ve Protokol

14 günlük takibin ardından tüm gruplara *hot plate* ve aseton evaporasyon testleri uygulanarak sonuçları kaydedildi (bazal değerler). Daha sonraki 14 gün boyunca ilaç uygulanacak gruplara günde bir kez i.p olarak ilaçları verildi. Toplam 28 günlük süre sonunda *hot plate* ve aseton evaporasyon testleri tekrarlanarak yeni sonuçlar kaydedildi. İşlem sonunda hayvanlar yüksek doz anestezi verilerek kurban edildi. Oluşturulan deney grupları, uygulanma sıraları, uygulamalar arasındaki süreler ve deney hayvanlarına yapılan testin adı Tablo 6'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

4.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; medyan, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edildi. Pregabalin ve agmatin uygulanan fare gruplarında; *hot plate* ve aseton evaporasyon testlerinin sonuçlarını karşılaştırmak için non-parametrik test olan *Kruskal-Wallis* testi yapıldı. Ardından farklı grupları belirlemede *Duncan* testi kullanıldı. Grupların 14. ve 28. günlerdeki *hot plate* ve aseton evaporasyon testlerinin sonuçlarının karşılaştırılmasında non-parametrik test olan *Wilcoxon Rank* testi yapıldı. Hesaplamalarda $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, Ver.21) istatistik paket programı kullanıldı.

Tablo 6: Deney Grupları ve Protokol

Gruplar	Ağrı modeli	Hayvan sayısı	İyileşme süresi	Ağrı testi	Uygulanan Ajan	İlaç uygulama süresi	Ağrı testi	Değerlendirme
Grup 1	Kontrol grubu	N=7	-	<i>Hot Plate & Aseton</i> Evaporasyon	-	-	<i>Hot Plate & Aseton</i> Evaporasyon	<i>HPL & Aseton</i> Evaporasyon Yüzde
Grup 2	<i>Sham</i> grubu	N=7	14 gün	<i>Hot Plate & Aseton</i> Evaporasyon	-	-	<i>Hot Plate & Aseton</i> Evaporasyon	<i>HPL & Aseton</i> Evaporasyon Yüzde
Grup 3	Nöropati grubu	N=7	14 gün	<i>Hot Plate & Aseton</i> Evaporasyon	-	-	<i>Hot Plate & Aseton</i> Evaporasyon	<i>HPL & Aseton</i> Evaporasyon Yüzde
Grup 4	Nöropati grubu	N=7	14 gün	<i>Hot Plate & Aseton</i> Evaporasyon	PG	14 gün	<i>Hot Plate & Aseton</i> Evaporasyon	<i>HPL & Aseton</i> Evaporasyon Yüzde
Grup 5	Nöropati grubu	N=7	14 gün	<i>Hot Plate & Aseton</i> Evaporasyon	AG	14 gün	<i>Hot Plate & Aseton</i> Evaporasyon	<i>HPL & Aseton</i> Evaporasyon Yüzde
Grup 6	Nöropati grubu	N=7	14 gün	<i>Hot Plate & Aseton</i> Evaporasyon	PG+AG	14 gün	<i>Hot Plate & Aseton</i> Evaporasyon	<i>HPL & Aseton</i> Evaporasyon Yüzde

5. BULGULAR

Toplam 42 fare ile başladığımız çalışmanın 18. gününde grup 3 içerisinde bir farenin exitus olduğu görüldü. 28 günlük süre sonunda toplam 41 fareye ait veriler değerlendirildi.

5.1. Hot Plate Testi Sonuçları

Deneysel nöropatik ağrı oluşturulan farelerde 14. gün HPL değerlerinde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0.05$). Kontrol ve sham gruplarında HPL değerleri birbirine yakındır. Bu değerler kontrol grubunda en yüksek; agmatin grubunda ise en düşük saptanmıştır. Diğer gruplar da birbirlerine yakın sonuçlar elde edilmiştir. (Tablo 6)

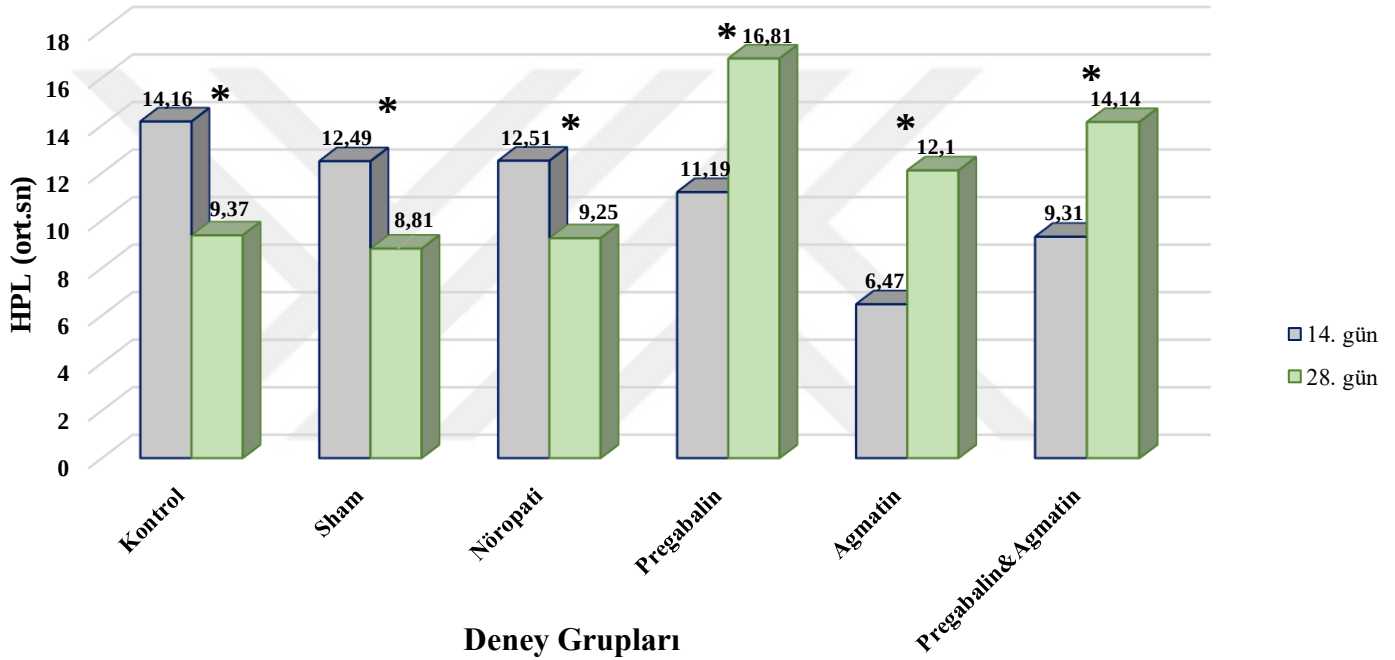
28.günde ölçülen HPL değerlerine bakıldığında gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). 28.günde en yüksek HPL değeri pregabalin grubunda gözlenmiştir. Agmatin ve pregabalin&agmatin gruplarının HPL sonuçlarıyla pregabalin grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tüm ilaç uygulamalarının benzer etki gösterdiği gözlenmiştir.

Tablo 7: Tüm grupların HPL sonuçlarının karşılaştırılması

	GRUP	Medyan	Ort.	Std.Sap.	Min.	Max.	*p.
HPL 14.gün	Kontrol	14,00	14,16	2,30	11,20	18,00	,002
	Sham	12,00	12,49	1,96	10,00	15,00	
	Noropati	12,00	12,51	1,97	10,40	15,20	
	Pregabalin	11,00	11,19	4,37	7,10	18,90	
	Agmatin	6,90	6,47	2,57	2,90	10,10	
	Pregabalin&Agmatin	10,80	9,31	3,74	3,70	13,20	
	Total	11,50	11,02	3,77	2,90	18,90	
HPL 28.gün	Kontrol	10,30	9,37	2,15	5,90	11,30	,056
	Sham	9,10	8,81	2,24	5,90	11,70	
	Noropati	10,55	9,25	4,43	3,10	14,90	
	Pregabalin	16,10	16,81	7,53	8,40	26,40	
	Agmatin	12,20	12,10	2,75	9,30	16,10	
	Pregabalin&Agmatin	14,70	14,14	4,12	8,00	20,20	
	Total	10,80	11,81	5,00	3,10	26,40	

* Kruskal-Wallis Testi sonuçları

İlaç etkilerinin değerlendirildiği 28. günde ölçülen HPL değerlerinin bazal değerlerle karşılaştırılma sonuçları şekil 8’de verilmiştir. Tüm gruplarda iki ölçüm değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). 28. günde; kontrol, *sham*, nöropati gruplarında HPL değerleri 14.güne göre kıyasla daha düşük, pregabalin, agmatin, pregabalin & agmatin gruplarında daha yüksek saptanmıştır.



Şekil 8: Grupların 14. ve 28. günlerdeki HPL değerleri

5.2. Aseton Evaporasyon Testi Sonuçları

DeneySEL nöropatik ağrıda tüm grupların aseton evaporasyon testi ölçümlerine ait karşılaştırmalı sonuçları tablo 11’de verilmiştir. Grupların bazal aseton evaporasyon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol ve *sham* gruplarında birbirine benzer sonuçlar görülürken; nöropati, pregabalin, agmatin, pregabalin&agmatin grupları da kendi içinde benzer sonuçlar göstermiştir.

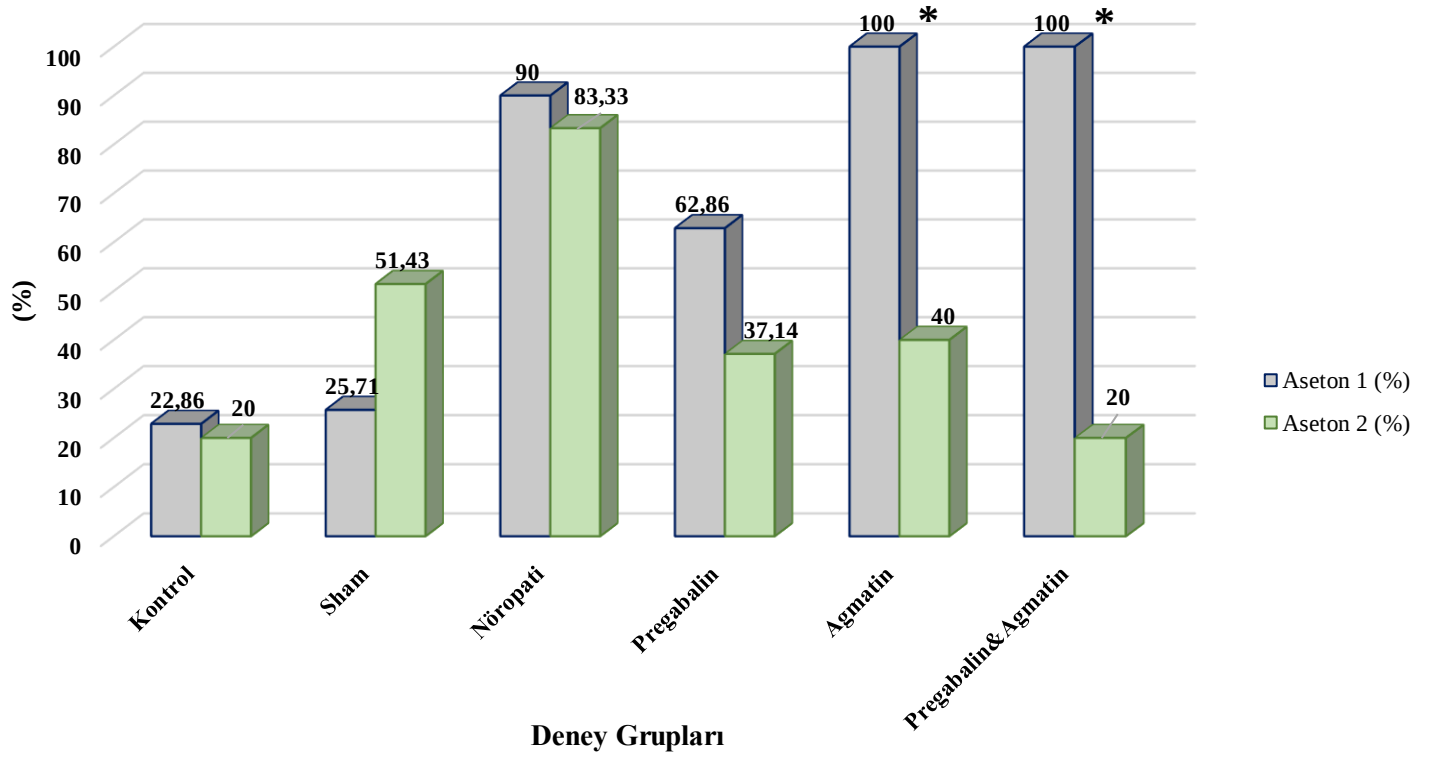
28. günde ölçülen aseton evaporasyon değerlerine bakıldığında; gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Sonuçlar incelendiğinde kontrol grubunun test sonuçları, nöropati ve agmatin grubuna göre düşük bulunmuşken; ilaç uygulanan grupların sonuçları birbirleriyle farklı çıkmamıştır. Veriler değerlendirildiğinde uygulanan ilaçlar aseton evaporasyon testi sonuçları bakımından aynı derecede olumlu etki göstermiştir. (Tablo 7)

Tablo 8: Tüm grupların aseton evaporasyon testi sonuçlarının karşılaştırılması

	GRUP	Medyan	Ort.	Std.Sap.	Min.	Max.	*p.
Aseton1 (%) 14. gün	Kontrol	20,00	22,86	17,99	,00	40,00	,001
	Sham	40,00	25,71	25,07	,00	60,00	
	Noropati	90,00	90,00	10,95	80,00	100,00	
	Pregabalin	80,00	62,86	35,46	20,00	100,00	
	Agmatin	100,00	88,57	15,74	60,00	100,00	
	Pregabalin&Agmatin	100,00	85,71	22,25	40,00	100,00	
	Total	80,00	61,95	36,00	,00	100,00	
Aseton2 (%) 28. gün	Kontrol	20,00	20,00	20,00	,00	40,00	,013
	Sham	40,00	51,43	32,37	,00	100,00	
	Noropati	80,00	83,33	15,06	60,00	100,00	
	Pregabalin	40,00	37,14	35,46	,00	100,00	
	Agmatin	40,00	57,14	35,46	20,00	100,00	
	Pregabalin&Agmatin	20,00	25,71	29,92	,00	80,00	
	Total	40,00	44,88	34,58	,00	100,00	

* *Kruskal-Wallis Testi sonuçları*

Grupların 14. ve 28. günlerdeki aseton evaporasyon ölçümlerinin grup içerisindeki karşılaştırma sonuçları tablo 12’de görülmektedir. Buna göre; sadece agmatin ve pregabalin&agmatin gruplarının bu iki ölçümleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer gruplarda yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Sonuç olarak *sham* grubu hariç diğer tüm gruplarda, 28. gün aseton evaporasyon ortalama değerleri 14. güne göre düşmüşken; sadece agmatin ile pregabalin&agmatin gruplarında bu ölçüm değerleri anlamlı şekilde düşmüştür. Agmatin uygulamasının ya da tedaviye agmatin eklenmesinin aseton evaporasyon değerleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. Şekil 9’da grupların 14. ve 28. günlerdeki aseton evaporasyon değerleri gösterilmiştir.



Şekil 9: Grupların 14. ve 28. günlerdeki aseton evaporasyon değerleri

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda kullandığımız deneysel nöropatik ağrı modelinde, çeşitli alanların deneysel çalışmalarında yaygın olarak kullanılan, son yıllarda klinik araştırmalarda da yer bulan agmatinin antihiperaljezik etki sağladığını ve bu etkinin pregabalin ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu saptadık. Aynı modelde iki ajanın allodini üzerindeki etkileri karşılaştırıldığında agmatinin, antinosiseptif etkileri deneysel ve klinik olarak kanıtlanmış ve bu etkileri nedeniyle klinik kullanımda olan pregabaline üstün olduğu görülmüştür.

Son yıllarda ağrılı, periferik nöropati konusunda yeni modellerin gelişmesi ve sinir sisteminde somatosensoriyal uyarıların algılanmasına yönelik araştırmalar kronik ağrı mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. ^[117] Bu çalışmada uyguladığımız deneysel nöropatik ağrı modeli Malmberg ve Basbaum^[111] tarafından tanımlanan, farelerde siyatik sinir parsiyel sıkı ligasyonu modeli örnek alınarak gerçekleştirilmiştir. Bu nosisepsiyon modelinin önemli özelliği, hasarlı bölgeye uygulanan mekanik ve termal uyarılara karşı hipernosiseptif yanıtlar oluşturmastır. Kronik ağrı modelinde birçok pro-inflamatuar mediyatörün serbestleşmesi santral sensitizasyona, bu da periferik ve santral duysal yollarda duyarlılığın artmasına neden olur. Ayrıca, sıçanlarda ve farelerde siyatik sinir hasarı ile üretilen mononöropati deneysel modelleri, periferik nöropati hastalarında görülen önemli semptomları taklit edebilir ve kronik ağrı araştırmalarında yoğun şekilde kullanılmaktadır. ^[118]

İnsanlarda uzun süren inflamasyon ve sinir yaralanması genellikle hiperaljezi ya da allodini olarak adlandırılan bir nosiseptör duyarlılığına neden olur. Sözü edilen santral sensitizasyon NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu içerir ve NMDA reseptör antagonistleri ile kontrol altına alınabilir. Deneysel çalışmalar da nöropatik ağrı durumlarında NMDA reseptörlerinin etkisini göstermektedir. ^[119, 120]

Analjezik, anksiyolitik ve antikonvulzan özelliklere sahip olan pregabalin nöropatik ağrıda ilk aşamada önerilen ilaçlardan olsa da NMDA reseptörünü etkileyen ilaçların özellikle periferik sinir hasarından kaynaklanan kronik ağrı tedavisinde önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. ^[66, 121-124] Agmatinin NMDA reseptör kanalını bloke ederek, analjezik etkinlik gösterdiği bilinmektedir. ^[107, 125] Aynı zamanda opioid toleransının modülasyonunda NMDA reseptörü/ NOS basamağında rol alan birçok ajan arasında yer alır. ^[126, 127] Literatürde, endojen bir nöromodülatör

olan agmatinin nöropatik ağrıyı ortadan kaldırdığı gösterilmiş ve tedavide yer alabileceği bildirilmiştir.^[128]

Farklı mekanizmalardan kaynaklanan ve farklı semptomlar gösteren nöropatik ağrı, opioid ve non-steroid antiinflamatuvar gibi geleneksel analjezik ajanlara dirençli olması nedeniyle, klinisyenler açısından tedavisi zor ağrı sendromlarından biridir^[53] ve bu güçlü analjeziklerin ancak ciddi yan etkilerinin belirgin olarak ortaya çıktığı yüksek dozlarıyla etkinlik gösterebildikleri kabul edilmektedir. Bu kompleks ve dirençli durumda, iki yada daha fazla ilacın kombine kullanılması yüksek doza bağlı yan etkilerin azalmasını sağlayabilir. Nöropatik ağrıda etkinliği kanıtlanmış bir ajan olan pregabalin, plazma proteinlerine bağlanmaz, karaciğerde metabolize edilmez, böbreklerden değişmeden atılır ve bilinen ilaç etkileşimi bulunmamaktadır. Bu farmakokinetik özelliklerinden dolayı karaciğer fonksiyon bozukluğunda sorunsuz kullanılabilse de kreatin klirensi düşük hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekmektedir.^[65, 129] Pregabalin tedavisi alan hastaların %21.7sinde yan etki görüldüğü bilinmektedir. Bu yan etkilerin %22 oranında tedavinin ilk haftasında ortaya çıktığı ve tedavinin kesilmesi gerektiği bildirilmiştir. Pregabalin ile görülen yan etkiler arasında en sık olarak baş dönmesi (%37.5), sersemlik (%12.5) ve kabızlık (%8.3) bulunmaktadır. Genel olarak pregabalin oldukça iyi tolere edilen ve çok ciddi yan etkilere neden olmayan bir ilaç olarak değerlendirilebilir.^[65] Literatürde agmatinin opioid ve NMDA reseptör antagonistleri ile antinosiseptif etkisinin incelendiği çalışmalar bulunmasına rağmen, pregabalin ile karşılaştırılmasının araştırıldığı bir çalışma tespit edilmemiştir.

Parsiyel sinir ligasyonu yapılan farelerde literatürde önerildiği^[130, 131] gibi 14 günlük süre sonunda nöropati testlerini uyguladık. Hiperaljezinin değerlendirilmesinde hot plate test sonuçları agmatin ve pregabalin&agmatin gruplarında hot plate latensinin kontrol grubundan farklı olduğunu gördük. Ancak nöropati ve pregabalin gruplarında ise kontrol ve sham grubuna kıyasla hot plate latensinde istatistiksel olarak fark saptanmadı. 3. grupta (nöropati grubu) bir farenin kaybedilmesinin sonuçları etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz. Allodininin değerlendirilmesinde ise sinir ligasyonu uygulanan 4 grup farede aseton evaporasyon yüzdeleri kontrol ve sham gruplarından daha yüksekti. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. 14. günde ölçülen bazal HPL ve aseton evaporasyon değerlerinin kontrol ve sham gruplarına göre

anlamalı farkı termal hiperaljezi ve soğuk allodini semptomları açısından nöropatik ağrının başarıyla indüklendiğini göstermiştir.

14 gün süreyle tedavi uyguladığımız farelerde en uzun HPL değerlerinin pregabalin grubunda elde edilmesi, daha önceki çalışmalarda^[132-135] belirtildiği gibi sözü edilen ajanın nöropatik ağrıdaki etkinliğini desteklemektedir. Çalışmamızda agmatin ve pregabalin&agmatin gruplarının HPL sonuçları ile pregabalin grubu arasında anlamlı fark saptanmaması her iki ajanın benzer etki gösterdiğini desteklemektedir. Buna göre, pregabalin ve agmatinin hiperaljezide etkin olduğu ve HPL değerleri arasında bir miktar farklılık bulunsa da, birbirlerine üstünlükleri bulunmadığı tespit edilmiştir. Ancak sonuçlarımız pregabalin tedavisine agmatin eklenmesinin etkinliği arttırmadığını telkin etmektedir. Benzer bir şekilde Arıcıoğlu ve ark.^[130] tarafından Balb/c fareler üzerinde yapılan nöropati çalışmasında, farklı dozlarda i.p olarak uygulanan agmatine; *tail* immersiyon testinde anlamlı antinosiseptif etki göstermişken, intra serebro ventriküler (i.c.v) uygulamada ise aynı test ile herhangi bir etki elde edilmemiştir. *Hot plate* testinde ise i.c.v uygulanan agmatin, doza bağlı bir antinosiseptif etki gösterirken, i.p olarak uygulandığında etkisiz bulunmuştur.

Soğuk allodini, normalde ağrılı olmayan soğuk uyarana karşı artmış hassasiyet olarak tanımlanır ve klinik nöropatik ağrı durumlarının karakteristik bir özelliğidir. Soğuk uyarana termal allodiniyi değerlendirmek üzere Paszcuk ve ark.^[118] nın da önermiş olduğu aseton evaporasyon testini kullandık. Bazal değerlerle karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar, agmatinin tek veya pregabalin ile birlikte uygulanmasının, termal allodini semptomları üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Bu iki grup farede termal allodiniye verilen yanıtlar tamamen ortadan kalkmasa da şekil 9'da da görüldüğü gibi anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. Pregabalin uyguladığımız deneklerin sonuçlarını ilk ölçümleriyle karşılaştırdığımızda ise yanıtlarda bir miktar azalma olsa da, bu farkın agmatinle elde edilen sonuçlara kıyasla anlamlı olmadığı görülmüştür.

Mete ve ark.^[136] nın çalışmamıza benzer şekilde farelerde siyatik siniri bağlayarak nöropatik ağrı oluşturdıkları modelde, tramadol ve agmatin uygulamasının antiallodinik etkileri olduğu ve *cold-plate* latensini uzattıkları gösterilmiştir. Çalışmacılar iki ajanı birlikte uyguladıklarında daha yüksek bir antiallodinik etki elde ettiklerini belirtmişlerdir.

Agmatinin antihiperaljezik ve antiallodinik etkinliği ile ilgili olarak elde ettiğimiz bu veriler, Kotagale ve ark.^[128] nın sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir. I.p ve intrahipokampal (i.h) agmatin uygulanmasının termal allodini, mekanik ve termal hiperaljezi üzerine etkisinin değerlendirildiği bu çalışmada, her iki uygulama yönteminde de doz- bağımlı olarak nöropatik ağrının azaldığı bildirilmiştir. Ancak i.p olarak 80-120 mg/kg dozlarında uygulanan agmatinde antinosiseptif etki gözlenirken, 40mg/kg dozda bu etki gözlenmemiştir. Dahance sözü edilen Arıcioğlu ve ark.^[130] nın çalışmasında i.p 40, 80 ve 100 mg/kg dozlarında uygulanan agmatin, anlamlı antinosiseptif etki göstermiştir. Çalışmamızda kullandığımız agmatin dozunu, Sezer ve ark.^[109] nın i.p 50mg/kg dozda antioksidan ve antinrotoksik etkilerini histopatolojik olarak gösterdiği deneysel çalışmasına dayanarak belirledik. Elde ettiğimiz HPL ve aseton evaporasyon verileri ışığında, bu dozun etkin terapötik aralıktadır olduğu söylenebilir.

Bir diyabet komplikasyonu olan nöropatik ağrı; hiperaljezi ve allodininin de dahil olduğu ağrı semptomları ile karakterizedir. Bu nedenle diyabetik nöropati modelleri nosisepsiyon tanı ve tedavi araştırmalarında yaygın olarak kullanılmıştır.^[3, 131, 137] Courteix ve ark.^[3], streptozosin (STZ) ile diyabetize edilen sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, agmatin uygulamasının antiallodinik ve antihiperaljezik etkilerini değerlendirmişlerdir. Intratekal agmatin uygulamasının antiallodinik ve antihiperaljezik etkilerrettiği ve bir NMDA reseptör antagonisti olan *R-3-(2-Carboxypiperazine-4-yl)- propyl-1-phosphonic Acid* (D-CPP) ile birlikte antinosiseptif sinerji yarattığı belirtilmiştir. Sözü edilen antinosiseptif etkinin sağlıklı hayvanlarda görülmemesi, agmatinin etkinliğinin santral sensitizasyonun varlığına bağlı olduğunu telkin etmiştir. STZ ile indüklenen diyabette agmatin prekürsörü olan arjinin eksikliği ve NMDA reseptör fosforilasyonu olduğu bildirilmektedir.^[138] Agmatinin bir NMDA reseptörü antagonisti olduğu gzne alındığında, diyabetik nropatideki rolü daha net açıklanabilir. Bu sonuçların nöropatik ağrı tedavisinde yeni stratejilerin gelişmesine katkıda bulunabileceği ileri sürülebilir.

Agmatinin opioid, serotonerjik, nitrerjik ve glutamaterjik sistemler ile olan etkileşimini içeren karmaşık bir mekanizma yoluyla doza bağımlı antinosisepsiyonrettiği ortaya konmuştur.^[108, 139] Paszcuk ve ark.^[118], agmatinin akut veya uzun süreli sistemik tedavisi ile mekanik hipernosisepsiyonda etkili olmasına rağmen, termal hipernosisepsiyonda aynı etkiyi

göstermediğini bildirmiştir. Yapılan birçok deneysel çalışmada, agmatinin hem sistemik hem spinal uygulamasının akut ağrı modellerinde iyi analjezik etkinliği olduğu belirtilmiştir^[130, 137, 140] olsa da Bhalla ve ark.^[141] agmatinin akut fazık ağrı için etkili bir analjezik olmadığını bildirmişlerdir. Yeşilyurt ve ark.^[142] agmatinin 10-40mg/kg dozlarda tail-flick latensinde değişiklik yapmadığını, fakat morfin ile beraber uygulandığında antinosiseptif etkisini güçlendirdiğini saptamışlardır. Bununla birlikte bu etkinin α -2 adrenerjik reseptörler aracılığı ile olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Arıcıoğlu ve ark.^[130] nın yaptığı çalışmada, idazoksan ve yohimbin gibi α -2 adrenerjik reseptör antagonistlerini agmatin ile birlikte uyguladıklarında analjezik etkinin ortadan kalkması bu görüşü desteklemektedir. Bu veriler, imidazolin/ α -2 adrenoseptör agonistleri ve morfin sistemik olarak uygulandığında antinosiseptif etkinin arttığını gösteren çalışmalarla da vurgulanmıştır. ^[3, 96, 139, 142, 143]

Nöropatik ağrıda opioid analjeziklerin etkisinin diğer anti-nosiseptif ilaçlar kadar olduğu bildirilmektedir. Nöropatik ağrının incelendiği randomize kontrollü birçok çalışmada, opioid analjezikler ve tramadolün etkisi gösterilmiş; birinci basamak tedaviyle yeterli etki sağlanamadığında ikinci basamak olarak opioidlerin de tedaviye eklenebileceği belirtilmiştir.^[129] Agmatin opioid toleransının modülasyonunda NMDA reseptörü/NOS basamağında rol alan birçok ajandan biridir.^[126, 127] Kolesnikov ve ark.^[144], farelerde sistemik uygulama ile agmatinin tek başına nosiseptif eşiğe etkisi olmadığını, bununla birlikte morfin analjezisini doz-bağımlı olarak arttırdığını göstermişlerdir. Ayrıca opioid analjezisi ve toleransı ile agmatin arasında güçlü bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Kronik ve subkronik uygulamalarında toleransının gelişmemesi diğer bir özelliğidir.^[118] Regunathan^[145] ve Reis ve ark.^[96] nın derleme yazılarında, bir endojen molekül olan agmatinin, morfin analjezisi üzerindeki potansiyalize etkisinin yanısıra bağımlılık ve yoksunluk semptomlarını da azalttığına dikkat çekmiştir.

Birçok deneysel çalışmada agmatinin kronik nöropatik ağrı üzerinde hiperaljezi ve allodiniyi hafifletmede etkili olduğu gösterilmişse de, literatürde nöropatik ağrılı hastalar üzerinde klinik araştırma sayısı sınırlıdır. Yakın zamanda lomber diske bağlı radikülopati hastalarında oral uygulanan plasebo ile agmatin sülfat etkisinin karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada, agmatinin ağrı tedavisi ve yaşam kalitesinin iyileşmesinde etkili olduğu belirtilmiştir.^[146]

7. SINIRLAMALAR

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Uyguladığımız nöropatik ağrı modelinde, termal uyaranla test edildiğinde, agmatin ve pregabalinin antinosiseptif etki sağladığı görülmüştür. Benzer deneysel çalışmalarda bu amaçla kullanılan mekanik ve taktıl uyaranlar ile farklı sonuçlar elde edilebilirdi. Çalışmamızın bir kısıtlılığı da ilaçların tek doz olarak uygulanmasıdır. Çalışmalarda artan doz uygulamalarında farklı sonuçlar bildirmekte ve antinosiseptif etkinin dozla ilişkili olduğu ifade edilmektedir. Farklı ilaç dozlarıyla yapılacak çalışmalar, doz bağımlı etkiler konusunda elde edilen sonuçlara katkı sağlayabilir.

Birçok reseptör üzerinden etki ettiği bilinen agmatinin, antinosiseptif etkilerinin mekanizmasına çalışmamızda değinemedik. Reseptör antagonistleri ile yapılacak çalışmaların, bu konuda yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, son yıllarda nöropatik ağrı ile ilgili klinik ve deneysel çalışmalarda popülaritesi artmakta olan agmatinin, antinosiseptif etkilerinin bulunduğunu ve bu etkilerinin pregabalin ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu söyleyebiliriz. Elde ettiğimiz verilere göre nöropatik ağrıda tedaviye agmatin eklenmesinin allodini semptomları üzerinde tek pregabalin tedavisinden daha etkili olduğu kanısına vardık.

Agmatinin nöropatik ağrıda sıklıkla kullanılan bir ve ikinci basamak tedavilerin antinosiseptif etkileri üzerindeki rolünün incelenmesi, kronik ağrı tedavisinde alternatif ajanlar konusunda literatüre katkı sağlayabilir. Uygulama sonrası görülebilecek yan etkileri konusunda bilgimizin sınırlı olması nedeniyle, bu konuda da çalışmaların planlanması gerektirdiği kanısındayız. Bu aşamada ilaç etkileşimlerinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Erdine, S., *Ağrı*, ed. S. Erdine. Vol. Üçüncü Baskı. 2007, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
2. *Temel Anestezi*. Kronik ağrı tedavisi, ed. E.C. Uyar M. Vol. 2. 2016, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
3. Courteix, C., et al., *Agmatine induces antihyperalgesic effects in diabetic rats and a superadditive interaction with R (-)-3-(2-carboxypiperazine-4-yl)-propyl-1-phosphonic acid, a N-methyl-D-aspartate-receptor antagonist*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2007. 322(3): p. 1237-1245.
4. H., M., *Pain terms a current list with definitions and notes on usage*. Pain, 1986. 24: p. 215-221.
5. Z, K., *Klinik Anestezi*. 2. Baskı. Vol. 2. 1997, İstanbul: Logos Yayıncılık. 759-787.
6. Pearce, J., *Von Frey's pain spots*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2006. 77(12): p. 1317.
7. Defrin, R., et al., *Sensory determinants of thermal pain*. Brain, 2002. 125(3): p. 501-510.
8. Wall, R.M.P.D., *Ağrı Tedavisi El Kitabı*. 2006, Ankara: Güneş Kitabevi.
9. Melzack, R. and P.D. Wall, *Pain mechanisms: a new theory*. Survey of Anesthesiology, 1967. 11(2): p. 89-90.
10. John D. Loeser, M.D., *Bonica's Management of Pain*. History of Pain Concepts and Therapies, ed. M.D. John D. Loeser. Vol. 3rd Edition. 2001, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 3-16.
11. Aydın, O.N., *Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış*. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2002. 3(2): p. 37-48.
12. SA, Ö., *Algoloji*. Ağrı, ed. Ö. SA. Vol. Birinci Baskı. 2004, İstanbul: Nobel Tıp. 1-20.
13. Raffa, R.B., et al., *Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1992. 260(1): p. 275-285.
14. Aydınli, I., *Ağrının Fizyopatolojisi*. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, 2005. 51(Özel ek): p. B8-B13.
15. *The Pharmacology of Pain*. Mechanism of Central Hypersensitivity, ed. A. Dickenson. 1997, Berlin: Springer. 167-210.

16. Guyton CA, H.J., *Guyton & Hall Tıbbi Fizyoloji*. Somatik duyular: Ağrı, baş ağrısı ve termal duyular, ed. Ç.B. Çavuşoğlu H. Vol. 11. Basım. 2006, İstanbul: Nobel Matbaacılık 598-609.
17. Ertekin, C., *Ağrı ve Tedavisi*. İbrahim Yegül, ed. İ. Yegül. 1993, İzmir: Yapım Matbaacılık. 1-27.
18. Cervero, F., *Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain*. Physiological reviews, 1994. 74(1): p. 95-139.
19. Ness, T. and G. Gebhart, *Visceral pain: a review of experimental studies*. Pain, 1990. 41(2): p. 167-234.
20. Mense, S., *Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain*. Pain, 1993. 54(3): p. 241-289.
21. Dray, A. and M. Perkins, *Bradykinin and inflammatory pain*. Trends in neurosciences, 1993. 16(3): p. 99-104.
22. *Anesthesiology Clinics of North America*. Basic pharmacology and physiology of acute pain processing, ed. S. LS. 1997, Philadelphia: W.B. Saunders Company. 235-250.
23. John F. Butterworth, D.C.M., John D. Wasnick, *Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji*. 5. Baskı ed. Kronik Ağrı Tedavisi, ed. R. Richard W., Bruce M. Vrooman. 2015, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi. 1023-1085.
24. Salt, T. and R. Hill, *Pharmacological differentiation between responses of rat medullary dorsal horn neurons to noxious mechanical and noxious thermal cutaneous stimuli*. Brain research, 1983. 263(1): p. 167-171.
25. Childs, A.M., R.H. Evans, and J.C. Watkins, *The pharmacological selectivity of three NMDA antagonists*. European journal of pharmacology, 1988. 145(1): p. 81-86.
26. Raigorodsky, G. and G. Urca, *Intrathecal N-methyl-D-aspartate (NMDA) activates both nociceptive and antinociceptive systems*. Brain research, 1987. 422(1): p. 158-162.
27. Aanonsen, L. and G. Wilcox, *Nociceptive action of excitatory amino acids in the mouse: effects of spinally administered opioids, phencyclidine and sigma agonists*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1987. 243(1): p. 9-19.

28. O'Brien, C., et al., *Differences in the chemical expression of rat primary afferent neurons which innervate skin, muscle or joint*. Neuroscience, 1989. 32(2): p. 493-502.
29. Yücel, A. and A. Çimen, *Nöropatik ağrı: Mekanizmalar, tanı ve tedavi*. Ağrı, 2005. 17(1).
30. Jensen T. S., G.H., *Clinical Pain Management; Chronic Pain*. Assessment of neuropathic pain ed. W.P.R. Jensen T. S., Rice A. S. 2003, London: Arnold. 113-124.
31. Bowsher, D., *Neurogenic pain syndromes and their management*. British medical bulletin, 1991. 47(3): p. 644-666.
32. Torrance, N., et al., *The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey*. The Journal of Pain, 2006. 7(4): p. 281-289.
33. Smith, B.H. and N. Torrance, *Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life*. Current pain and headache reports, 2012. 16(3): p. 191-198.
34. Berker, E., *Nöropatik Ağrı Etiyopatogenezi*. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2005. 1(10): p. 37-40.
35. Teng, J. and N. Mekhail, *Neuropathic pain: mechanisms and treatment options*. Pain Practice, 2003. 3(1): p. 8-21.
36. Woolf, C.J., et al., *Towards a mechanism-based classification of pain?* 1998, LWW.
37. Knecht, S., et al., *Plasticity of plasticity? Changes in the pattern of perceptual correlates of reorganization after amputation*. Brain, 1998. 121(4): p. 717-724.
38. Flor, H., et al., *Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees*. Experimental Brain Research, 1998. 119(2): p. 205-212.
39. Davis, K.D., et al., *Phantom sensations generated by thalamic microstimulation*. Nature, 1998. 391(6665): p. 385-387.
40. Mao, J., et al., *The inhibition of nitric oxide-activated poly (ADP-ribose) synthetase attenuates transsynaptic alteration of spinal cord dorsal horn neurons and neuropathic pain in the rat*. Pain, 1997. 72(3): p. 355-366.
41. Costigan, M. and C.J. Woolf, *Pain: molecular mechanisms*. The Journal of Pain, 2000. 1(3): p. 35-44.
42. Devor, M., *Neuropathic pain and injured nerve: peripheral mechanisms*. British Medical Bulletin, 1991. 47(3): p. 619-630.

43. Woolf, C.J. and T.P. Doubell, *The pathophysiology of chronic pain—increased sensitivity to low threshold A β -fibre inputs*. Current opinion in neurobiology, 1994. 4(4): p. 525-534.
44. Attal, N. and D. Bouhassira, *Mechanisms of pain in peripheral neuropathy*. Acta Neurologica Scandinavica, 1999. 100(s173): p. 12-24.
45. Serra, J., *Overview of neuropathic pain syndromes*. Acta Neurologica Scandinavica, 1999. 100(s173): p. 7-11.
46. Baron, R., *Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms*. The Clinical journal of pain, 2000. 16(2): p. S12-S20.
47. Kovelowski, C., et al., *Supraspinal cholecystokinin may drive tonic descending facilitation mechanisms to maintain neuropathic pain in the rat*. Pain, 2000. 87(3): p. 265-273.
48. Apfel, S.C., *Neurotrophic factors and pain*. The Clinical journal of pain, 2000. 16(2): p. S7-S11.
49. Jänig, W. and E. McLachlan, *On the fate of sympathetic and sensory neurons projecting into a neuroma of the superficial peroneal nerve in the cat*. Journal of Comparative Neurology, 1984. 225(2): p. 302-311.
50. Woolf, C.J., P. Shortland, and R.E. Coggeshall, *Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents*. Nature, 1992. 355(6355): p. 75.
51. Mendell, J.R. and Z. Sahenk, *Painful sensory neuropathy*. New England Journal of Medicine, 2003. 348(13): p. 1243-1255.
52. Zimmermann, M., *Pathobiology of neuropathic pain*. European journal of pharmacology, 2001. 429(1): p. 23-37.
53. Orza, F., M.V. Boswell, and S.K. Rosenberg, *Neuropathic pain: review of mechanisms and pharmacologic management*. NeuroRehabilitation, 2000. 14(1): p. 15-23.
54. Chong, M.S. and Z.H. Bajwa, *Diagnosis and treatment of neuropathic pain*. Journal of pain and symptom management, 2003. 25(5): p. S4-S11.
55. Dworkin, R.H., et al. *Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update*. in Mayo Clinic Proceedings. 2010. Elsevier.
56. Feng, M.R., et al., *Brain microdialysis and PK/PD correlation of pregabalin in rats*. European journal of drug metabolism and pharmacokinetics, 2001. 26(1-2): p. 123-128.

57. Field, M., et al., *Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents*. British journal of pharmacology, 1997. 121(8): p. 1513-1522.
58. Lauria-Horner, B.A. and R.B. Pohl, *Pregabalin: a new anxiolytic*. Expert opinion on investigational drugs, 2003. 12(4): p. 663-672.
59. Lapin, I., *Phenibut (β -Phenyl-GABA): A Tranquilizer and Nootropic Drug*. CNS drug reviews, 2001. 7(4): p. 471-481.
60. Pande, A.C., et al., *Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial*. American Journal of Psychiatry, 2003. 160(3): p. 533-540.
61. Yargic, I. and F.A. Ozdemiroglu, *Pregabalin abuse: A case report*. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2011. 21(1): p. 64-66.
62. Jun, J.H. and T.L. Yaksh, *The effect of intrathecal gabapentin and 3-isobutyl gamma-aminobutyric acid on the hyperalgesia observed after thermal injury in the rat*. Anesthesia & Analgesia, 1998. 86(2): p. 348-354.
63. Partridge, B.J., et al., *Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl- γ -aminobutyric acid on substance P-induced thermal hyperalgesia*. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1998. 88(1): p. 196-205.
64. Frampton, J.E., *Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder*. CNS drugs, 2014. 28(9): p. 835-854.
65. Usta, C. and M. Akbaş, *Periferik Nöropatik Ağrı Tedavisinde Pregabalin ile Oluşan İlaç Advers Etkileri*. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2011. 21(3): p. 219-224.
66. Gee, N.S., et al., *The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the subunit of a calcium channel*. Journal of Biological Chemistry, 1996. 271(10): p. 5768-5776.
67. Maneuf, Y.P., J. Hughes, and A.T. McKnight, *Gabapentin inhibits the substance P-facilitated K⁺-evoked release of [3 H] glutamate from rat caudal trigeminal nucleus slices*. Pain, 2001. 93(2): p. 191-196.

68. Dooley, D.J., C.M. Donovan, and T.A. Pugsley, *Stimulus-dependent modulation of [3H] norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2000. 295(3): p. 1086-1093.
69. Dooley, D.J., C.A. Mieske, and S.A. Borosky, *Inhibition of K⁺-evoked glutamate release from rat neocortical and hippocampal slices by gabapentin*. Neuroscience letters, 2000. 280(2): p. 107-110.
70. Fink, K., et al., *Inhibition of neuronal Ca²⁺ influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex*. Neuropharmacology, 2002. 42(2): p. 229-236.
71. Dooley, D.J., et al., *Preferential action of gabapentin and pregabalin at P/Q-type voltage-sensitive calcium channels: Inhibition of K⁺-evoked [3H]-norepinephrine release from rat neocortical slices*. Synapse, 2002. 45(3): p. 171-190.
72. Taylor, C.P., T. Angelotti, and E. Fauman, *Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel $\alpha 2-\delta$ (alpha 2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery*. Epilepsy research, 2007. 73(2): p. 137-150.
73. Vartanian, M.G., et al., *Activity profile of pregabalin in rodent models of epilepsy and ataxia*. Epilepsy research, 2006. 68(3): p. 189-205.
74. Bialer M, J.S., Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E., *Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the fourth Eilat conference (EILAT IV)*. Epilepsy Research, 1999. 34(1): p. 1-41.
75. D ERRANTE, L. and O.A. Petroff, *Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations*. Seizure, 2003. 12(5): p. 300-306.
76. Han, D.W., et al., *Antiallodynic effect of pregabalin in rat models of sympathetically maintained and sympathetic independent neuropathic pain*. Yonsei medical journal, 2007. 48(1): p. 41-47.
77. Attal, N., et al., *EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain*. European journal of neurology, 2006. 13(11): p. 1153-1169.
78. Woolf, C.J. and R.J. Mannion, *Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management*. The lancet, 1999. 353(9168): p. 1959-1964.

79. Toth, C., *Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain*. Therapeutic advances in drug safety, 2014. 5(1): p. 38-56.
80. van Seventer, R., et al., *Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial*. Current medical research and opinion, 2006. 22(2): p. 375-384.
81. Sabatowski, R., et al., *Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial*. Pain, 2004. 109(1): p. 26-35.
82. Lesser, H., et al., *Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy A randomized controlled trial*. Neurology, 2004. 63(11): p. 2104-2110.
83. Arnold, L.M., et al., *A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia*. The Journal of Pain, 2008. 9(9): p. 792-805.
84. Siddall, P.J., et al., *Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury A placebo-controlled trial*. Neurology, 2006. 67(10): p. 1792-1800.
85. Bromley, L., *Pre-emptive analgesia and protective premedication. What is the difference?* Biomedicine & pharmacotherapy, 2006. 60(7): p. 336-340.
86. Baidya, D.K., et al., *Pregabalin in acute and chronic pain*. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 2011. 27(3): p. 307.
87. Arıcıoğlu, F., *Sinir Sisteminin Fonksiyonlarını modüle Edebilen Yeni Bir Madde: Agmatin*. Psikiyatride Derlemeler, Olgular ve Varsayımlar (RHCP), 2008. 2: p. 3-4.
88. Wang, G., et al., *Evidence for endogenous agmatine in hypothalamo-neurohypophysial tract and its modulation on vasopressin release and Ca²⁺ channels*. Brain research, 2002. 932(1): p. 25-36.
89. Morgan, N.G., et al., *Imidazolines and pancreatic hormone secretion*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1999. 881(1): p. 217-228.
90. Otake, K., et al., *Regional localization of agmatine in the rat brain: an immunocytochemical study*. Brain research, 1998. 787(1): p. 1-14.
91. Li, G., et al., *Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain*. Science, 1994. 263(5149): p. 966-970.

92. Ernsberger, P., et al., *II-Imidazoline Receptors*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1995. 763(1): p. 22-42.
93. Bousquet, P., J. Feldman, and J. Schwartz, *Central cardiovascular effects of alpha adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1984. 230(1): p. 232-236.
94. Raasch, W., et al., *Biological significance of agmatine, an endogenous ligand at imidazoline binding sites*. British journal of pharmacology, 2001. 133(6): p. 755-780.
95. Lortie, M.J., et al., *Agmatine, a bioactive metabolite of arginine. Production, degradation, and functional effects in the kidney of the rat*. Journal of Clinical Investigation, 1996. 97(2): p. 413.
96. Reis, D.J. and S. Regunathan, *Is agmatine a novel neurotransmitter in brain?* Trends in Pharmacological Sciences, 2000. 21(5): p. 187-193.
97. Li, G., S. Regunathan, and D.J. Reis, *Agmatine is synthesized by a mitochondrial arginine decarboxylase in rat brain*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1995. 763(1): p. 325-329.
98. Sastre, M., S. Regunathan, and D.J. Reis, *Uptake of agmatine into rat brain synaptosomes: possible role of cation channels*. Journal of neurochemistry, 1997. 69(6): p. 2421-2426.
99. Grillo, M. and S. Colombatto, *Metabolism and function in animal tissues of agmatine, a biogenic amine formed from arginine*. Amino acids, 2004. 26(1): p. 3-8.
100. Regunathan, S., et al., *Imidazoline receptors and agmatine in blood vessels: a novel system inhibiting vascular smooth muscle proliferation*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1996. 276(3): p. 1272-1282.
101. Regunathan, S., et al., *Agmatine (decarboxylated arginine) is synthesized and stored in astrocytes*. Neuroreport, 1995. 6(14): p. 1897-1900.
102. Sastre, M., et al., *Agmatinase activity in rat brain: a metabolic pathway for the degradation of agmatine*. Journal of neurochemistry, 1996. 67(4): p. 1761-1765.
103. Raasch, W., et al., *Agmatine is widely and unequally distributed in rat organs*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1995. 763(1): p. 330-334.
104. Raasch, W., et al., *Agmatine, the bacterial amine, is widely distributed in mammalian tissues*. Life sciences, 1995. 56(26): p. 2319-2330.

105. Gilad, G.M. and V.H. Gilad, *Accelerated functional recovery and neuroprotection by agmatine after spinal cord ischemia in rats*. Neuroscience letters, 2000. 296(2): p. 97-100.
106. Chang, C.-H., et al., *Increase of β -endorphin secretion by agmatine is induced by activation of imidazoline I 2A receptors in adrenal gland of rats*. Neuroscience letters, 2010. 468(3): p. 297-299.
107. Yang, X.-C. and D.J. Reis, *Agmatine Selectively Blocks the N-Methyl-D-Aspartate Subclass of Glutamate Receptor Channels in Rat Hippocampal Neurons*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1999. 288(2): p. 544-549.
108. Gadotti, V.M., et al., *Contribution of spinal glutamatergic receptors to the antinociception caused by agmatine in mice*. Brain research, 2006. 1093(1): p. 116-122.
109. Aykut Sezer, B.G., Burak Kazancı, Murteza Cakır, Mustafa Kemal Coban and *Neuroprotective effects of agmatine in experimental peripheral nerve injury in rats: a prospective randomized and placebo-controlled trial*. Turkish Neurosurgery, 2014. 24(2): p. 196-201.
110. Park, Y.M., et al., *The multifaceted effects of agmatine on functional recovery after spinal cord injury through Modulations of BMP-2/4/7 expressions in neurons and glial cells*. PloS one, 2013. 8(1): p. e53911.
111. Malmberg, A.B. and A.I. Basbaum, *Partial sciatic nerve injury in the mouse as a model of neuropathic pain: behavioral and neuroanatomical correlates*. Pain, 1998. 76(1): p. 215-222.
112. Łuszczki, J.J., *Dose-response relationship analysis of pregabalin doses and their antinociceptive effects in hot-plate test in mice*. Pharmacological Reports, 2010. 62(5): p. 942-948.
113. Yoon, C., et al., *Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain*. Pain, 1994. 59(3): p. 369-376.
114. Flatters, S.J. and G.J. Bennett, *Ethosuximide reverses paclitaxel-and vincristine-induced painful peripheral neuropathy*. Pain, 2004. 109(1): p. 150-161.
115. Ceyhan, M. and E. Tan, *A New Anticonvulsant Pregabalin: Preclinical Data*. Turk J Neurol, 2008. 14(3): p. 161-171.

116. Akamine, T., et al., *Dosing time-dependent changes in the analgesic effect of pregabalin on diabetic neuropathy in mice*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2015. 354(1): p. 65-72.
117. Andrés, J.D. and G. Garcia-Ribas, *Neuropathic pain treatment: the challenge*. Pain Practice, 2003. 3(1): p. 1-7.
118. Paszcuk, A.F., et al., *Anti-hypernociceptive properties of agmatine in persistent inflammatory and neuropathic models of pain in mice*. Brain research, 2007. 1159: p. 124-133.
119. Mao, J., et al., *Intrathecal MK-801 and local nerve anesthesia synergistically reduce nociceptive behaviors in rats with experimental peripheral mononeuropathy*. Brain research, 1992. 576(2): p. 254-262.
120. Yoshimura, M. and N. Yonehara, *Alteration in sensitivity of ionotropic glutamate receptors and tachykinin receptors in spinal cord contribute to development and maintenance of nerve injury-evoked neuropathic pain*. Neuroscience research, 2006. 56(1): p. 21-28.
121. Smith, G., et al., *Pre treatment with MK-801, a non-competitive NMDA antagonist, prevents development of mechanical hyperalgesia in a rat model of chronic neuropathy, but not in a model of chronic inflammation*. Neuroscience letters, 1994. 165(1): p. 79-83.
122. Mao, J., et al., *Differential roles of NMDA and non-NMDA receptor activation in induction and maintenance of thermal hyperalgesia in rats with painful peripheral mononeuropathy*. Brain research, 1992. 598(1): p. 271-278.
123. Davar, G., et al., *MK-801 blocks the development of thermal hyperalgesia in a rat model of experimental painful neuropathy*. Brain research, 1991. 553(2): p. 327-330.
124. Malcangio, M. and D.R. Tomlinson, *A pharmacologic analysis of mechanical hyperalgesia in streptozotocin/diabetic rats*. Pain, 1998. 76(1): p. 151-157.
125. Fairbanks, C.A., et al., *Agmatine reverses pain induced by inflammation, neuropathy, and spinal cord injury*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000. 97(19): p. 10584-10589.
126. Trujillo, K.A. and H. Akil, *The NMDA receptor antagonist MK-801 increases morphine catalepsy and lethality*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1991. 38(3): p. 673-675.

127. Trujillo, K. and H. Akil, *Opiate tolerance and dependence: recent findings and synthesis*. The New Biologist, 1991. 3(10): p. 915-923.
128. Kotagale, N.R., et al., *Agmatine attenuates neuropathic pain in sciatic nerve ligated rats: modulation by hippocampal sigma receptors*. European journal of pharmacology, 2013. 714(1): p. 424-431.
129. Dworkin, R.H., et al., *Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations*. Pain, 2007. 132(3): p. 237-251.
130. Aricioglu, F., et al., *Effect of agmatine on acute and mononeuropathic pain*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2003. 1009(1): p. 106-115.
131. Önal, A., et al., *Agmatine attenuates neuropathic pain in rats: possible mediation of nitric oxide and noradrenergic activity in the brainstem and cerebellum*. Life sciences, 2003. 73(4): p. 413-428.
132. Sałat, K., et al., *Evaluation of analgesic, antioxidant, cytotoxic and metabolic effects of pregabalin for the use in neuropathic pain*. Neurological research, 2013. 35(9): p. 948-958.
133. Wang, T.-X., et al., *Antinociceptive and hypnotic activities of pregabalin in a neuropathic pain-like model in mice*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2015. 135: p. 31-39.
134. Serpell, M., et al., *Neuropathic pain responds better to increased doses of pregabalin: an in-depth analysis of flexible-dose clinical trials*. Journal of pain research, 2017. 10: p. 1769.
135. Tassone, D.M., et al., *Pregabalin: a novel γ -aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders*. Clinical therapeutics, 2007. 29(1): p. 26-48.
136. Mete, S. and F. Aksu, *Farelerde Oluşturulan Deneysel Nöropatik Ağrıya Karşı Tramadol ve Agmatinin Etkilerinde Nitroerjik Sistemin Rolü*. Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi), 2015. 40(1): p. 42-54.
137. Karadag, H.C., et al., *Systemic agmatine attenuates tactile allodynia in two experimental neuropathic pain models in rats*. Neuroscience letters, 2003. 339(1): p. 88-90.
138. Rondón, L.J., et al., *L-Arginine supplementation prevents allodynia and hyperalgesia in painful diabetic neuropathic rats by normalizing plasma nitric oxide concentration and increasing plasma agmatine concentration*. European Journal of Nutrition, 2017: p. 1-11.

139. Santos, A.R., et al., *Mechanisms involved in the antinociception caused by agmatine in mice*. Neuropharmacology, 2005. 48(7): p. 1021-1034.
140. Yu, C.G., et al., *Agmatine improves locomotor function and reduces tissue damage following spinal cord injury*. Neuroreport, 2000. 11(14): p. 3203-3207.
141. Bhalla, S., V. Rapolaviciute, and A. Gulati, *Determination of α 2-adrenoceptor and imidazoline receptor involvement in augmentation of morphine and oxycodone analgesia by agmatine and BMS182874*. European journal of pharmacology, 2011. 651(1): p. 109-121.
142. Yesilyurt, Ö. and I.T. Uzbay, *Agmatine potentiates the analgesic effect of morphine by an α 2-adrenoceptor-mediated mechanism in mice*. Neuropsychopharmacology, 2001. 25(1): p. 98-103.
143. Fairbanks, C.A., et al., *Moxonidine, a selective imidazoline/ α 2 adrenergic receptor agonist, synergizes with morphine and deltorphin II to inhibit substance P-induced behavior in mice*. Pain, 2000. 84(1): p. 13-20.
144. Kolesnikov, Y., S. Jain, and G.W. Pasternak, *Modulation of opioid analgesia by agmatine*. European journal of pharmacology, 1996. 296(1): p. 17-22.
145. Regunathan, S., *Agmatine: biological role and therapeutic potentials in morphine analgesia and dependence*. The AAPS journal, 2006. 8(3): p. E479-E484.
146. Keynan, O., et al., *Safety and efficacy of dietary agmatine sulfate in lumbar disc-associated radiculopathy. An open-label, dose-escalating study followed by a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Pain Medicine, 2010. 11(3): p. 356-368.

10. EKLER

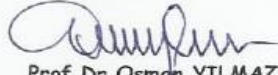
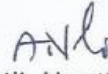
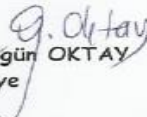
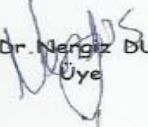
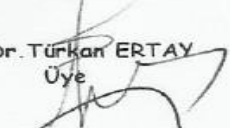
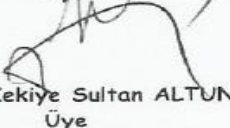
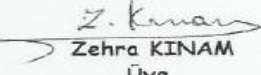
10. 1. Ek 1. Etik Kurul Onayı

 DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ MULTİDİSİPLİN LABORATUVARI HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Gündem No/ Toplantı No/Yıl : 06/20/2016 35340, Inciraltı, İzmir-232 4 122234
Toplantı Tarihi : 01 Kasım 2016

Sayın, Prof.Dr.Ayşe KARCI
DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

59/2016 Protokol No'lu: yürütücüsü olduğunuz "Farelerde oluşturulan deneysel nöropatik ağrıda Pregabalin ve Agmatinin Etkilerinin Karşılaştırılması" isimli; Ceren Aygün, Güven Erbil, Düriye Gül İnal, Ceren Kızmaoğlu, Ali Osman Muçuoğlu, Merve Yıldırım Pişkin, Erdem Erkoyun, Gökçen Bilici'nin araştırmacı olduğu, 42 adet Balb-c farenin verildiği projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

 Prof.Dr.Osman YILMAZ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı	 Prof.Dr.Ali Necati GÖKMEN Başkan Vekili
 Prof.Dr.Safiye AKTAŞ Üye	Prof.Dr. Hatice Nur OLGUN Üye(Topl.Katılamadı)
 Prof.Dr.Gülgün OKTAY Üye	Prof.Dr.Günay KIRKIM Üye
 Doç.Dr.Nergiz DURMUŞ Üye	Prof.Dr.Pembe UYGUN KESKİNOĞLU Üye
 Doç.Dr.Türkan ERTAY Üye	Doç.Dr.Nermin Nüket GÖÇMEN MAS Üye(Topl.Katılamadı)
 Doç.Dr.Zekiye Sultan ALTUN Üye	Yard.Doç.Dr.Orhan KALEMCİ Üye(Topl.Katılamadı)
 Zehra KINAM Üye	Vet.Hekim Adnan SERPEN Üye

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.