



T.C.

ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



BUPROPİONUN VİSSERAL AĞRIDAKİ
ANTİNOSİSEPTİF ETKİSİNDE OMURİLİKTEKİ ALFA
ADRENERJİK, DOPAMİN VE OPIOİDERJİK
RESEPTÖRLERİN ROLÜ

Dr. İSA YEŞİLYURT
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2021



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BUPROPİONUN VİSSERAL AĞRIDAKİ ANTİNOSİSEPTİF
ETKİSİNDE OMURİLİKTEKİ ALFA ADRENERJİK, DOPAMİN
VE OPIOİDERJİK RESEPTÖRLERİN ROLÜ**

Dr. İsa YEŞİLYURT
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ayhan BOZKURT

SAMSUN-2021

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecim boyunca bilgi ve tecrübesiyle rehberlik eden tez danışmanım Prof. Dr. Ayhan BOZKURT'a;

Uzmanlık eğitimim süresince birikimlerinden istifade ettiğim hocalarım Prof. Dr. Erdal AĞAR, Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ ve Doç. Dr. Gökhan ARSLAN'a;

Aynı laboratuvarı paylaşıp birbirimizi desteklediğimiz çalışma arkadaşlarım Fırat AYÇIK ve Özge DARAKCI SALTIK'a;

Asistanlık dönemlerimizin kesişmesini şans addettiğim çalışma arkadaşlarım Emre Soner TİRYAKİ, Sinem TOSUN, Fatma Banu AYÇIK, Süleyman Emre KOCACAN, Elif ALAPALA IŞIKLAR, Elif DOĞAN, Elif TÜRKDÖNMEZ, Burcu HATİPOĞLU, Büşra OKUYUCU, Çiğdem ÇİÇEKLİ ve Farmakoloji A.D.'de doktora eğitimini sürdüren Bahar AKYÜZ'e;

Laboratuvar malzemesi temininde imdadıma yetişen meslektaşım ve dostum Dr. Ahmet GENÇER'e;

Her şeyden daha önce de başta beni Samsun'da yalnız bırakmayan annem Mezlime YEŞİLYURT ve kız kardeşim Ayşenur YEŞİLYURT olmak üzere aileme, teşekkürlerimi sunarım...

EKİM, 2021

İsa YEŞİLYURT

BEYAN

“Bupropionun Viseral Ağrıdaki Antinositif Etkisinde Omurilikteki Alfa Adrenerjik, Dopamin ve Opioiderjik Reseptörlerin Rolü” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışının olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışının olmadığını beyan ederim.



ÖZET

Giriş ve Amaç: Bupropion, noradrenalin ve dopamin geri alımını inhibe eden bir antidepresandır. Bupropionun ağrı üzerine etkileri hakkında literatürde oldukça sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu bilgiler, büyük oranda somatik ağrı çalışmalarından elde edilmiştir. Viseral ağrı ise somatik ağrıdan pekçok açıdan farklılıklar gösterir. Bu çalışmanın amacı: Bupropionun kolorektal distansiyon ile indüklenen viseral ağrı modelindeki etkisi ve bu etkide ağrının düzenlenmesinde önemli rolleri olan omurilik seviyesindeki alfa, dopamin ve opioid reseptörlerin rollerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada 275-320 gram ağırlığında erkek Sprague-Dawley sıçanlar kullanıldı. Viseral ağrı, sıçanların kolorektal bölgelerine yerleştirilen balonun hava ile şişirilmesiyle oluşan viseromotor yanıtlar (dış oblik kastan elde edilen elektromiyografik kayıtlar) ile değerlendirildi. Bupropion 5, 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarında gastrik yolla uygulanarak doz-yanıt ilişkisi araştırıldı. Bupropionun seçilen etkin dozundan 10 dakika önce $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ adrenoseptörlerin, D1 ve D2 dopamin ve opioid reseptörlerinin antagonistleri intratekal yolla uygulanarak bupropionun omurilik seviyesindeki etki mekanizması araştırıldı.

Bulgular: Bupropion, intragastrik 20 ve 40 mg/kg dozlarında belirgin antinosiseptif etkili bulundu, bu iki doz grubu arasında anlamlı fark gözlenmedi. İntratekal yolla uygulanan $\alpha 2$ adrenoseptör antagonisti yohimbin, D2 antagonisti sulpirid ve opioid reseptör antagonisti nalokson, bupropionun antinosiseptif etkisini azalttı. Ancak bu antinosiseptif etki $\alpha 1$ adrenoseptör ve D1 reseptör antagonisti ile değişmedi.

Tartışma: Elde edilen bulgular, bupropionun kolorektal distansiyon ile oluşturulan viseral ağrıdaki antinosiseptif etkisini ve bu etkide omurilikteki $\alpha 2$ adrenerjik, D2 dopaminerjik ve opioid reseptörlerin rol oynadığını göstermektedir. Bu reseptör antagonistlerinin bupropionun antinosiseptif etkisini tamamen engelleyememesi, bupropionun antinosiseptif etki mekanizmasına dair ilave çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: bupropion, viseral ağrı, kolorektal distansiyon

ABSTRACT

Aim: Bupropion is an antidepressant that inhibits noradrenaline and dopamine reuptake. There is very limited information in the literature about the effects of bupropion on pain. This information is mainly derived from somatic pain studies. Visceral pain differs from somatic pain in many respects. The aim of this study; to investigate the effect of bupropion in the CRD-induced visceral pain model and to reveal the involvement receptors that play essential roles in the regulation of pain, which are α , dopamine, opioid receptors at the spinal cord level, in the action of bupropion.

Methods: Male Sprague-Dawley rats weighing 275-320 grams were used in the study. Visceral pain was assessed by visceromotor responses produced by inflating a balloon placed in the colorectal regions of rats with air. The dose-response relationship was investigated by gastric administration of bupropion at doses of 5, 10, 20, 40 mg/kg. The mechanism of action of bupropion at the spinal cord level was investigated by intrathecal administration of antagonists of α 1 and α 2 adrenoceptors, D1 and D2 dopamine and opioid receptors 10 minutes before the effective dose of bupropion.

Results: Bupropion showed significant antinociceptive effects at 20 and 40 mg/kg intragastric doses, and no difference was found between these two doses. The antinociceptive effect of bupropion was diminished by intrathecally administered yohimbine (α 2 adrenoceptor antagonist), sulpiride (D2 receptor antagonist), and naloxone (opioid antagonist). The administration of α 2 adrenergic and D1 receptor antagonists did not alter the antinociceptive effect of bupropion.

Discussion: The findings show the antinociceptive effect of bupropion in visceral pain induced by colorectal distension and that α 2 adrenergic, D2 dopaminergic, opioidergic receptors in the spinal cord play a role in this effect. The inability of these receptor antagonists to completely block bupropion's antinociceptive effect suggests that more research is needed on the antinociceptive mechanism of action.

Keywords: Bupropion, visceral pain, colorectal distension

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE İŞARETLER DİZİNİ	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı	3
2.2. Ağrının Sınıflandırılması	4
2.2.1. Gelişim süresine göre	4
2.2.2. Nörofizyolojik mekanizmasına göre	5
2.2.3. Etiyolojisine göre: kanser ağrısı, kanser dışı ağrı	8
2.2.4. İletim hızına göre: hızlı ve yavaş	9
2.3. Ağrının Algılanması ve Düzenlenmesi	9
2.3.1. Ağrı reseptörleri	9
2.3.2. Kapı kontrol teorisi	13
2.3.3. Supraspinal ağrı merkezleri	14
2.3.4. Ağrının Emosyon ile İlişkisi	16
2.4. Ağrı Mekanizmasında Rol Alan Sistemler	17
2.4.1. Opioidler	18

2.4.2. Monoaminler	20
2.4.3. İnflamasyon ilişkili kimyasallar	26
2.4.4. Diğer önemli kimyasallar	26
2.5. Deneysel Ağrı Modelleri	28
2.5.1.Viseral ağrı modelleri	31
2.6. Ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar	34
2.6.1 Steroit olmayan anti-inflamatuvarlar	35
2.6.2. Opioidler	35
2.6.3. Aduvan (Yardımcı) analjezikler	36
2.7. Ağrı ve Antidepresanlar	37
2.8. Bupropion.....	39
2.8.1. Bupropion'un farmakolojik özellikleri	39
2.8.2. Bupropionun klinik kullanımı	40
2.9. Bupropion ve Ağrı.....	41
2.9.1. Deneysel çalışmalar.....	41
2.9.2. Klinik veriler	42
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	44
3.1. Deney Hayvanları	44
3.2. Cerrahi İşlemler	44
3.3. Deney Protokolü	47
3.4. Kullanılan İlaçlar	49
3.5. Deney grupları	50
3.6. İstatistiksel Analiz	53
4. BULGULAR	54
4.1. Bupropionun KRD ile Oluşturulan Viseral Ağrıdaki Etkisi	54

4.2. Bupropionun Antinosseptif Etkisinde Omurilikteki $\alpha 1$ Adrenoseptörlerin Olası Rolünün Araştırılması.....	57
4.3. Bupropionun Antinosseptif Etkisinde Omurilikteki $\alpha 2$ Adrenoseptörlerin Olası Rolünün Araştırılması	59
4.4. Bupropionun Antinosseptif Etkisinde Omurilikteki D1 Dopamin Resepörlerin Olası Rolünün Araştırılması.....	61
4.5. Bupropionun Antinosseptif Etkisinde Omurilikteki D2 Dopamin Resepörlerin Olası Rolünün Araştırılması.....	63
4.6. Bupropionun Antinosseptif Etkisinde Omurilikteki Opioid Reseptörlerin Olası Rolünün Araştırılması	65
5. TARTIŞMA	68
6. KAYNAKLAR	80
7.EKLER.....	115

SİMGELER VE İŞARETLER DİZİNİ

ACC	: Anterior singulat korteks
Alfa1AR	: Alfa-1 adrenerjik reseptör
Alfa2AR	: Alfa-2 adrenerjik reseptör
BPR	: Bupropion
DOR	: Delta opiyat reseptörü
DRG	: Arka kök gangliyonu
EAA	: Eğri altındaki alan
EMG	: Elektromiyografi
FTS	: Fizyolojik tuzlu su
GPCR	: G protein kenetli reseptör
GSA	: Genel somatik aferent
GVA	: Genel viseral aferent
GVE	: Genel viseral eferent
KOR	: Kappa opiyat reseptörü
KRD	: Kolorektal distansiyon
MOR	: mü opiyat reseptörü
NSAİ	: Steroid olmayan antiinflamatuvar
PAG	: Periakuaduktal gri madde
PKA	: Protein Kinaz A
POMC	: Preopiyomelanokortin

RGS	: Yüz buruşturma skalası
RN	: Rafe nükleus
RVM	: Rostral ventromediyal medulla
SNRİ	: Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü
SSRİ	: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
TCA	: Trisiklik Antidepresan
TRP	: Geçici reseptör potansiyeli
TNBS	: 2,4,6-trinitrobenzenesülfonik asittir
VMY	: Viseromotor yanıt

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Ağrı oluşturan ligantlar, bunların reseptörleri ve etki mekanizmaları.....	12
Tablo 2 Antidepresanların antinosiseptif etkilerinden sorumlu olması muhtemel etki mekanizmaları.....	40
Tablo 3 Deney gruplarında kullanılan ilaçların çeşitli özellikleri.....	49
Tablo 4 Deney gruplarının 90 dakika boyunca 10 dakikada bir alınan viseromotor yanıtları.....	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Ağrının sınıflandırılması.....	4
Şekil 2 Periferik sinir sisteminin organizasyonu.....	8
Şekil 3 Ağrının motivasyon-karar modeli.....	17
Şekil 4 Katekolaminlerin sentez basamakları.....	22
Şekil 5 Kapı kontrol teorisi ve inen inhibitör sistemin bazı önemli üyeleri.....	28
Şekil 6 Yıllara göre bupropion reçete edilen hasta ve toplam reçete sayısı...41	
Şekil 7 Dış oblik kasa fikse edilen elektrotlar, kafatasına dental akrilik yardımıyla sabitlenmesi.....	45
Şekil 8 İntragastrik kanül, mide büyük kurvatürüne sütur yardımıyla sabitlenmesi.....	46
Şekil 9 LabChart programı yardımıyla verilen basınç ve elde edilen EMG kaydının alınması.....	48
Şekil 10 Doz-yanıt gruplarının kayıtlarının zaman çizelgesi.....	50
Şekil 11 Bupropionun antinosiseptif etki mekanizmasının araştırıldığı deney gruplarının kayıtlarının zaman çizelgesi.....	52
Şekil 12 Çeşitli dozlarda intragastrik yolla uygulanan bupropionun viseromotor yanıtı etkisi.....	55
Şekil 13 Bupropionun antinosiseptif etkisine intratekal $\alpha 1AR$ antagonisti prazosinin etkisi.....	58
Şekil 14 Bupropionun antinosiseptif etkisine intratekal $\alpha 2AR$ antagonisti yohimbinin etkisi.....	60
Şekil 15 Bupropionun antinosiseptif etkisine intratekal D1 antagonisti SCH 23390 etkisi.....	62

Şekil 16 Bupropionun antinosiseptif etkisine intratekal D2 dopamin antagonisti sulpiridin etkisi.....64

Şekil 17 Opioid agonisti morfinin intratekal yolla tek başına viseromotor yanıtı etkisi ve onun etkisini geri çeviren antagonist dozun araştırılması.....66

Şekil 18 Bupropion antinosiseptif etkisine intratekal naloksonun etkisi.....67



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı; bireyleri ve toplumları sosyal, ekonomik yönlerden etkileyen, birçok farklı hastalığın semptomu olabileceği gibi, kendisi de başka komplikasyonlara yol açabilen oldukça önemli bir sağlık problemidir.

Çok nadir görülen herediter duyuşal-otonomik nöropatili bireyler gibi özel durumlar dışındaki tüm toplum, zaman zaman ağrı şikayetinden muzdarip olmaktadır (1). Bununla birlikte ağrı, önemli oranda kronik bir sağlık sorunu halini alabilmektedir. Kronik ağrının sıklığına yönelik çalışmalar, belirlenen kriterlere bağlı olarak çok değişken sonuçlar verse de toplumda orta şiddette veya şiddetli kronik ağrı sıklığının %10'un üzerinde olduğu anlaşılmaktadır (2, 3). Hem akut hem kronik ağrının, bireylerin günlük, sosyal ve iş yaşamına etkisinin boyutları bu veriler ışığında tahmin edilebilir. Ağrı azaltılmasına/ortadan kaldırılmasına yönelik dünya genelindeki toplam harcamalar; kalp hastalıkları, kanser ve diyabetten daha yüksektir (4). Ancak bu maliyetine rağmen günümüzde kullanılan analjezik ilaçlar ciddi yan etkiler barındırmakta, ayrıca; bağımlılık ve tolerans gelişme gibi kullanımını sınırlayabilen güvenlik riskleri taşımaktadır (5). Üstelik bu ilaç grubu, farklı mekanizmalar üzerinden etki gösteren çok çeşitli üyeler içerse de ağrı tedavisinde sıklıkla tatmin edici başarı elde edilememektedir (3, 6). Bu nedenlerle klinik öncesi ağrı çalışmaları, önemini hala korumaktadır.

Viseral ağrı, iç organlardaki kimyasal ve mekanik değişiklikleri algılayan ağrı reseptörlerinin (nosiseptörlerin) uyarılması sonucunda meydana gelir. Bağırsaklar, safra kesesi, mesane gibi içi boş organların gerilmesi ve iskemi sonucu açığa çıkan maddeler, ağrı sinyallerini başlatan en önemli uyaranlardır (7). İyi lokalize edilemeyen ve yansıyan ağrıya neden olabilen viseral ağrının nörofizyolojik gelişim mekanizması, somatik ağrıdan pek çok açıdan farklıdır (8, 9). Ancak, ağrı mekanizması ile ilgili bilgilerimizin büyük çoğunluğu somatik ağrı çalışmalarından elde edilmiş olup viseral ağrı hakkındaki bilgilerimiz oldukça sınırlıdır.

Kolorektal distansiyon (KRD) ile indüklenen viseral ağrı modeli, deney hayvanlarında ağrı araştırmalarında kullanılan, nicel ve objektif veri sunan bir yöntemdir (10, 11). Deney hayvanlarında KRD'ye karşı gelişen kan basıncı veya karın kaslarının kasılması yanıtları (sırasıyla, viseroviseral ve viseromotor yanıt) üzerinden araştırılmakta olan ilacın etkisi izlenebilmektedir (11).

Birincil olarak ağrı dışındaki durumlar için geliştirilen, ancak antinosiseptif etkileri zamanla ortaya çıkarılan ilaçlar, kimi ağrı ilişkili klinik durumlarda ilk tedavi seçeneği dahi olabilmektedir (12). Bu amaçla başarıyla kullanılmakta olan bir grup ilaç klonidin ve dexmedetomidine gibi α -2 adrenerejik agonistlerdir. (12). Ayrıca, antidepresanlar da beraberinde depresyon olmasa da çeşitli ağrı tiplerinin tedavilerinde yaygın olarak kullanılır (13, 14). Bu veriler ışığında; antidepresan etkinliği ayrıntılı olarak ortaya çıkarılmış nöronal dopamin ve noradrenalin geri alım inhibitörü olan bupropion'un (BPR) da antinosiseptif etkisi araştırılmıştır (15, 16).

BPR'nin ağrı ile ilişkisine dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar, çoğunlukla somatik veya nöropatik ağrı modellerinde yapılmış olup BPR'nin bu ağrı tiplerinde antinosiseptif etkili olduğunu işaret etmektedir. Bununla birlikte, BPR'nin antinosiseptif etki mekanizması bu çalışmalardan yalnızca bir tanesinde nöropatik ağrı modelinde araştırmıştır (17).

Viseral ağrıda BPR'nin etkisine yönelik ise literatürde yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, farede intraperitoneal (i.p.) olarak uygulanan kimyasal bir ajanla inflamatuvar viseral ağrı oluşturulmuştur. Bu viseral ağrı çalışmasında da BPR'nin antinosiseptif etkisinin başlangıç zamanı, ne kadar sürdüğü ve mekanizması ile ilgili veri bulunmamaktadır (16).

Bu tezin amacı, sıçanda KRD ile oluşturulan viseral ağrı modelinde bupropionun etkisi ve bu etkide omurilikteki α adrenoreseptörlerin, dopamin ve opioid reseptörlerin rollerinin aydınlatılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

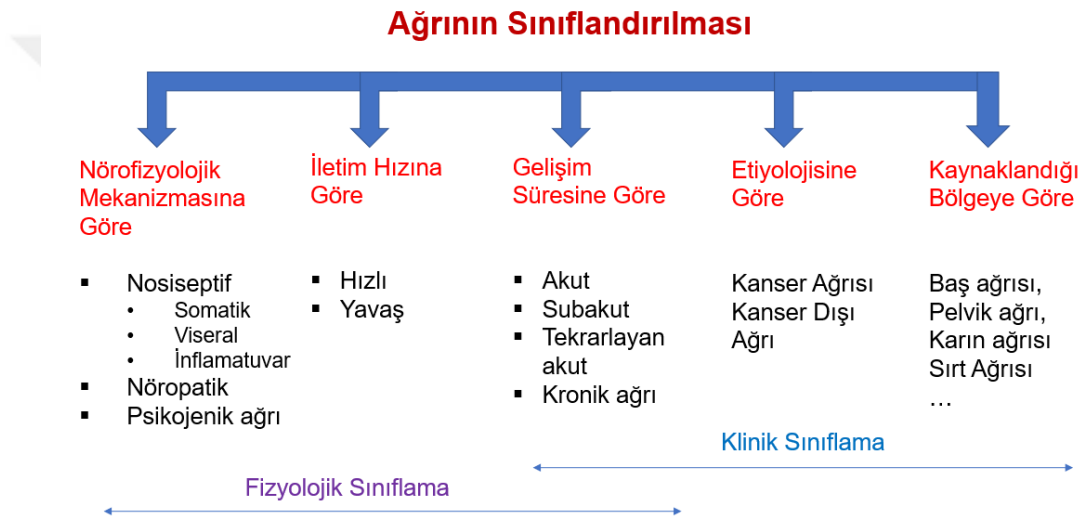
Ağrı, var olan ya da potansiyel bir doku hasarına karşı ortaya çıkan nahoş duyuşsal ve emosyonel bir tecrübedir (18). Bu tecrübe, kişisel nitelikte olduğundan ağrının tanımlaması, gelişiminin ortaya konması ve tedavisinde bireyler arasında değişkenlikler olabilmektedir. Zararlı bir uyarana karşı ortaya çıkan ağrı, koruyucu bir fonksiyona sahiptir. Bu koruyucu özelliği ile uyumlu olarak; diğer duylarda görülebilen adaptasyon, ağrı duyusunda çok az miktarda olur ya da hiç olmaz (19). Aksine, bazı durumlarda ağrıya sebep olan uyaran devam ettiği takdirde, ağrı reseptörleri daha duyarlı hale gelebilir; bu duruma hiperaljezi denir (20).

Ağrı, en sık hastane başvuru sebeplerinin başında gelir (21). Oldukça nadir görülen hereditör duyuşsal-otonomik nöropati gibi ağrı duyusunun olmadığı hastalıklar dışında tüm bireyler ağrı duyusunu tecrübe ederler (1).

Ağrı ile ilgili yapılan epidemiyoloji çalışmaları, ağrının doğası gereği değişken sonuçlar vermektedir. Swain ve arkadaşları, genç erişkinlerde baş ağrısının aylık prevalansının %54,1, karın ağrısının %49,8, sırt ağrısının ise %37 olduğunu bulmuştur (22). Fayaz ve ark., İngiltere'deki kronik ağrı prevalansının %35,0-51,3 arasında olduğunu saptamıştır (2). Bir diğer çalışmada ise orta şiddetli ya da şiddetli kronik ağrının erişkin Avrupalılarda %19 oranında görüldüğü belirlenmiştir (3). Hem akut hem kronik ağrının, bireylerin günlük, sosyal ve iş yaşamına etkisinin boyutları bu veriler ışığında tahmin edilebilir. 2010 yılında dünya genelinde ağrı ile ilgili klinik durumların tetkik, tanı ve tedavileri nedeniyle yapılan toplam harcamanın yaklaşık 600 milyar doları bulması ise bu epidemiyolojik verileri doğrulamaktadır. Bu maliyet, kalp hastalıkları ve kanser için harcanan paranın yaklaşık iki katı, diyabet için harcanan paranın ise yaklaşık üç katıdır (4).

2.2. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı; kaynaklandığı bölgeye göre (baş ağrısı, pelvik ağrı, karın ağrısı vb.), etiyolojisine göre (kanser ağrısı, kanser dışı ağrı), gelişim süresine göre (akut, subakut, tekrarlayan akut, kronik ağrı), nörofizyolojik mekanizmasına göre (nosiseptif, somatik, viseral, nöropatik, psikojenik ağrı) ve iletim hızına göre sınıflandırılabilir (Şekil 1) (23).



Şekil 1 Ağrının Sınıflandırılması

2.2.1. Gelişim süresine göre

Geleneksel tanımlamaya göre akut ağrı, yakın zamanda başlayan ve kısa süreli; kronik ağrı ise ağrıya sebep olan durum ortadan kalksa dahi ağrının devam etmesini ifade eder (24). Ancak bu ayrımı yapabilmek için ne uzunlukta süreyi eşik değer kabul etmek gerektiği tartışılmıştır. Önceleri, ortalama doku iyileşmesi öngörülerek bir ay eşik kabul edilmiş, ancak etiyolojiye bağlı olarak değişiklik gösteren iyileşme süresini öngörmek yeterince objektif bulunmamıştır. Ancak ağrı çalışmalarının ve eğitiminin standardizasyonu için bir süre belirleme gereğinden günümüzde çoğunlukla üç aylık süre ağrının kronikleştiğini kabul etmek için eşik değer olarak kabul edilmektedir. Altı hafta

ile üç ay arasında süren ağrı için ise subakut ağrı denilmektedir. Ancak, belirlenen sürelerle rağmen en akılcı ayrımın ağrıya sebep olan durumun ortadan kalkması ile ağrının sona ermesi ya da devam etmesi şeklinde belirlenmesi olduğu belirtilmektedir. (25).

Kronik ağrı, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği (IASP) iş birliği ile “kronik ağrı ile ilişkili hastalıklar ve klinik durumlar” ismi altında 7 başlığa ayrılmıştır: Primer Ağrı, Kanser Ağrısı, Travma Sonrası ve Cerrahi Sonrası Ağrı, Nöropatik Ağrı, Baş Ağrısı/Orofasiyal Ağrı, Viseral Ağrı, İskelet-Kas Ağrısı (26). Ancak bu klinik sınıflama yerine burada tezin hazırlandığı uzmanlık alanına ve çalışmaya daha uygun olarak düşünülen ve bir önceki bölümde belirlenen sınıflandırma biçimi kullanılmıştır.

2.2.2. Nörofizyolojik mekanizmasına göre

Nörofizyolojik gelişim mekanizmasına göre ağrıyı öncelikle nosiseptif ve nöropatik ağrı şeklinde ikiye ayırmak, oldukça yaygın kullanılan bir tasnif biçimidir. İnflamasyon, mekanik uyaran gibi bir faktör sonucu sinirsel yollarının uyarılması ile ortaya çıkan ağrı için nosiseptif; ağrı yollarının kendi hasarı veya fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkan ağrıya ise nöropatik ağrı denir (27).

Diyabetes mellitus, Herpes zoster enfeksiyonu, travma, çeşitli ilaçlar, alkolizm, kanserler, epilepsi gibi birçok durum nöropatik ağrıya sebep olabilir (28). Nöropatik ağrıyı somutlaştıracak en iyi örneklerden biri olan Fantom ağrısı, amputasyon sonrası dahi devam eden ekstremité ağrısını ifade eder (29). Bu durumun altındaki mekanizma üzerine yaygın kabul gören teoriler, santral ve periferel ağrı yollarının plastisitesi ile ortaya çıktığını ne sürer (29, 30). Ancak ağrıyı nörofizyolojik mekanizmasına göre iki alt başlık altında sınıflandırma biçimi yetersiz kalmaktadır. Nosiseptif ağrı; somatik, inflamatuvar ve viseral ağrı şeklinde üç alt gruba ayrılır (31).

Patojenlere karşı koruma ve doku iyileşmesi süreçlerini sağlayan inflamasyon, vücudun temel koruyucu yanıtlarının başında gelir. Ancak kronikleşen inflamasyon yanıtının kendisi de doku hasarına yol açar. İmmün sistem

hücrelerinden salınan bazı moleküller ya da eksojen olarak verilen kimyasallar, inflamasyon kaynaklı akut ağrıya neden olabilirken aynı zamanda ağrı yollarının duyarlılığını artırarak kronik inflamatuvar ağrıya neden olabilir. Vazoaktif intestinal peptit, P maddesi, formalin, Prostaglandin E2, bu şekilde duyarlanmaya sebep olabilen maddeler arasındadır (32). Ancak ağrı oluşması için inflamasyon şart değildir.

Ağrıya ilgili mevcut bilgilerin büyük kısmı, somatik ağrı üzerine yapılan araştırmalardan elde edilmiştir. Ancak gelişim mekanizması ve karakteristikleri bakımından somatik ve viseral ağrı birbirinden farklı değerlendirilmelidir (33).

Viseral ağrı: İç organlardan veya bu organların etrafındaki derin dokulardan kaynaklanan ağrıyı ifade eder (34). Somatik nosiseptörler; mekanik, termal ve inflamatuvar uyaranlara duyarlı iken viseral nosiseptörler genellikle iskemi, gerim ve inflamasyon yoluyla uyarılırlar (25).

Viseral ağrı, görece yakın zamanda tanımlanmıştır. 1887 yılında Brain dergisinde yayımlanan makalede, içi boş organlarda oluşturulan gerimin karşılık gelen dermatom alanında ağrıya neden olduğu saptanmıştır (35). Kısa bir zaman sonra ise tarihsel olarak sahip olunan bir bilgi, bilimsel olarak da tespit edilmiş ve bağırsağın kesilme ya da travmatize edilmeye karşı duyarsız olduğu gözlenmiştir (36). Araştırma amaçlı içi boş organlarda balonla gerim oluşturup viseral ağrıya neden olma fikri ise bu yayınları takip etmiştir (37).

Viseral ağrının bazı nitelikleri ona özgünlük katar:

- Bazı iç organların ağrı duyusu yoktur (veya zayıftır),
- Ağrı, organ hasarı anlamına gelmez,
- Farklı ve uzak lokalizasyonlarda yansıyan ağrıya neden olabilir,
- Yaygın ve zayıf lokalize edilebilir bir ağrıdır,
- Motor ve otonomik yanıtlara neden olur (33).

Viseral ağrının zayıf lokalize edilmesinin nedenleri; inervasyon yoğunluğunun düşük olması ve yavaş iletimden sorumlu liflerden salınan peptid yapılı nörotransmitterlerin sinaptik aralıktan geri alınmayıp ve enzimatik olarak yıkılmadan çevredeki duyu sinirlerini de uyarmasıdır (38).

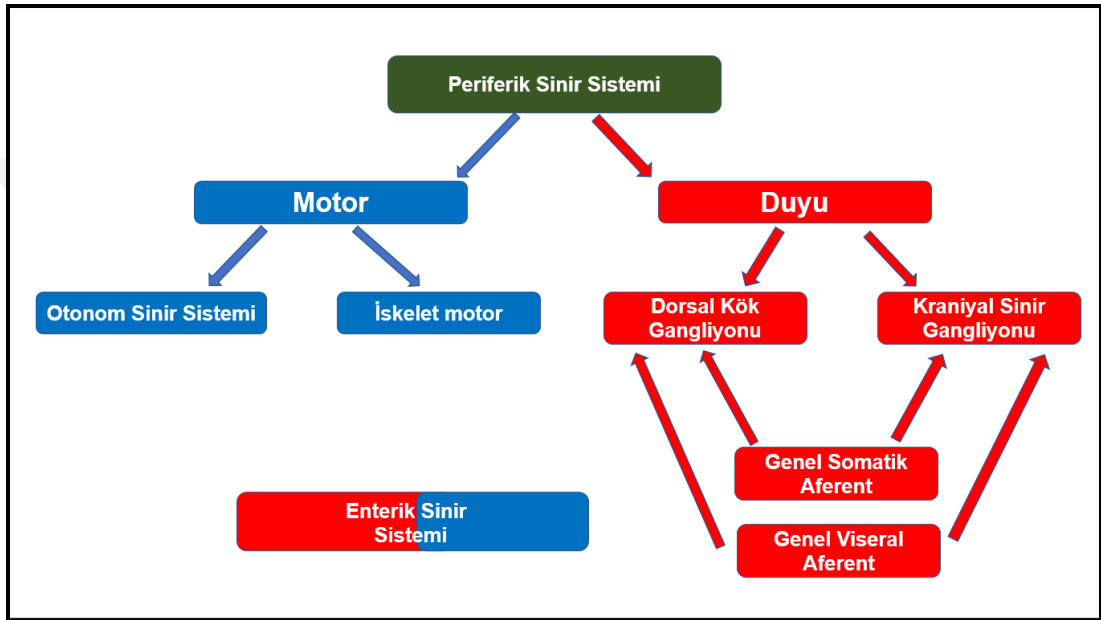
Viseral ağrı, çoğunlukla abdominal, pelvik ve torasik boşlukta yer alan organlardan kaynaklı ağrıyı çağırırsa da son zamanlarda kapsamının daha genişletilmesi gerektiği belirtilmektedir. Örneğin; ataklarla seyreden ve geri dönüşlü beyin disfonksiyonuna sebep olan migrenin somatik ağrıdan daha çok viseral ağrı karakteristiğinde olduğu yorumlanmaktadır (39). Karaciğer, böbrekler, akciğer parankimi gibi soliter yapılı organların viseral ağrı oluşturmadığı kabul edilmektedir (40).

Viseral ağrıya karşı oluşan motor yanıt viseromotor yanıt (VMY) denir. Viseroviseral yanıt ise, kalp hızı ve kan basıncı değişiklikleri, bulantı ve kusmanın gelişmesini ifade eder. Viseromotor yanıt, iskelet kası tonusunda tonik artış olarak ortaya çıkarken; viseroviseral yanıt, -deneysel ağrı modelleri bölümünde inceleneği gibi- daha değişkendir (41).

Bbu çalışmada, “viseral ağrının viseromotor yanıtı neden olduğu” bilgisinden yararlanılmıştır.

Viseral ağrıyı taşıyan aferent sinirler, vagus içinde ya da spinal sempatik ve parasempatik sinir lifleriyle birlikte taşındığından dolayı önceleri sempatik ve parasempatik aferent tabirleri kullanılmaktaydı. Ancak günümüzde sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin yalnızca eferentlerinin olduğu görüşü kabul edilmekte ve viseral duyuyu taşıyan liflere “genel viseral aferent (GVA)” denilmektedir (7). GVA’ların sinir sisteminin sınıflandırılmasındaki yeri günümüzde tartışmalıdır. Kimi kaynaklar, otonom sinir sistemini eferent (sempatik ve parasempatik) ve aferent olarak (GVA) ayırmaktadır (42). Yenilikçi bir sınıflandırma görüşü ise periferik sinir sistemini öncelikle motor ve duyu şeklinde ikiye ayırmaktadır. “Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology” dergisinde yer alan bir derlemeden uyarlanarak hazırlanan Şekil 2’de bu yenilikçi sınıflandırma biçimi gösterilmektedir (43).

Bazı ağrı vakalarında ağrının gelişim mekanizmasını yukarıdaki tanımlamalarla açıklamak mümkün olmaz. Klinik tablonun bilinen ağrı paternlerine uymadığı, organik bir kaynağın saptanamadığı bu durumlar önceleri Psikojenik İdiyopatik Ağrı olarak isimlendiriliyordu (44). Ancak bu tanımlamanın hastayı suçlu hissettirdiği ve hasta-hekim ilişkisine zarar verdiği düşünülmüş; DSM-5 ile birlikte bu olgular, somatik semptom bozukluğu olarak isimlendirilmiştir (45).



Şekil 2 Periferik Sinir Sisteminin Organizasyonu (43)

2.2.3. Etiyolojisine göre: kanser ağrısı, kanser dışı ağrı

Kanser hastalarının %70 kadarında ağrı ortaya çıkmakta, bunun da yarısına yakınında yeterli ya da sürekli analjezi sağlanamamaktadır (47). Tek başlarına kullanıldıklarında opioidler, sıklıkla tedavide yetersiz kalmakta ve adjuvan analjeziklere başvurulmaktadır (48). Bu nedenle kanser ağrısı, algoloji klinik pratiğinde diğer etiyolojilerden ayrı olarak değerlendirilir (49).

2.2.4. İletim hızına göre: hızlı ve yavaş

Bir ağrı oluştuğunda bazen önce keskin bir ağrı, arkasından da daha uzun ve yanmaya benzeyebilen ağrı hissedilir. Uyarının bu şekilde ikili ağrı duyusu oluşturmasının sebebi sinyali taşıyan iki farklı lif tipi olan ince miyelinli Adelta ve miyelinsiz C lifleridir (19).

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir deneyde Adelta lifleri uyarıldığında ortaya çıkan ağrının iğne batması şeklinde tanımlandığı; C lifleri uyarıldığında ise sıkıştırıcı, baskı yapıcı karakterde ağrı tanımlandığı gözlenmiştir (50).

Adelta ile taşınan ağrı duyusu hızlı ve iyi lokalize edilebilir hüviyette iken, C lifleri yavaş ve daha kötü lokalize edilebilen ağrı duyusu taşır (51). Tonik ağrı, çoğunlukla C lifleri ile taşınmakta iken fazık ağrı, büyük oranda Adelta lifleri ile iletilmektedir (52).

2.3. Ağrının Algılanması ve Düzenlenmesi

Ağrı dahil olmak üzere periferik duyular, spinal korda (ve kraniyal sinir gangliyonlarına) gelir, burada işlenir (ilerleyen bölümlerde tartışılacak), işlenen bilgi ise çıkan yollar ile somatosensöryel kortekse, limbik yapılara ve diğer supraspinal merkezlere taşınır. Somatosensöryel korteks, ağrının şiddeti ve lokalizasyonunu belirlerken, limbik sistem ise bu tecrübeye affektif, kognitif ve otonom anlamlar kazandırır (53)

2.3.1. Ağrı reseptörleri

Somatik duyuşal reseptörlerin büyük kısmının aksine nosiseptörler, serbest sinir sonlanmalarıdır. Bu grubun üyeleri termal, mekanik, polimodal, sessiz nosiseptörlerdir. Sessiz nosiseptörler, normalde uyarıya duyarsızken, hiperaljezi veya santral duyarlanma durumlarında aktive olurlar (19).

Ağrının reseptörü ve iletimi görevini yerine getiren primer aferent sinirler, psödounipolar yapıda olup hücre gövdeleri trigeminal gangliyonda, gangliyon nodosumda veya dorsal root (kök) gangliyonda (DRG) bulunur (54). Gövdeden çıkan tek bir aksonun her iki yöne doğru ayrıldığı psödounipolar nöronların periferik sonlanması ile santral sonlanması hemen hemen aynı yapıdadır,

dolayısıyla aferent nöron her iki sonlanmadan da duysal bilgi alabilir. DRG veya trigeminal ganglionsdan eksprese edilen proteinler her iki sonlanmaya da ulaşarak nosisepsiyonu etkileyebilir. Periferik sonlanma, bu endojen uyarıya ek olarak ağırlı ısıya veya soğuya, ayrıca mekanik uyarıya yanıt verir (51, 55).

2.3.1.1. Pürinerjik Reseptörler

ATP'nin bir nörotransmitter olarak görev yaptığı, non-kolinerjik non-adrenerjik otonom sinirlerin araştırılması ile bulunmuştur (56). Ancak takip eden çalışmalarda santral sinir sisteminde, duyu ganglionlarında ve periferik sinir sisteminde ko-transmitter olarak daha sık görev aldığı anlaşılmıştır (57).

Pürinerjik reseptörler, sinir sisteminin yanı sıra inflamatuvar hücrelerde, vasküler endotelde ve plateletlerde de bulunmakta; inflamasyona ve inflamatuvar ağrıya katılmaktadır (58). Bu reseptörler, inflamasyonun kemotaksis ve fagositoz aşamalarında görev alırlar (59). Visceral ağrıya ise üreter, mesane ve intestinal sistemde pürinerjik mekanoseptör olarak görev yaparlar. Epitel hücreden gerime yanıt olarak salınan ATP'nin nosiseptörleri uyardığı düşünülmektedir. (60).

2.3.1.2. TRP Kanalları

Geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanal ailesi, ilk olarak meyve sineğinin (*Drosophila*) fotoreseptörlerinin araştırılmasıyla bulunan altı transmembran segmenti olan iyon kanallarıdır (61). TRP süper ailesi, 7 alt aileye ayrılır: TRPC, TRPV, TRPM, TRPN, TRPP, TRPML. Bu kanallar hem uyarılabilen hem de uyarılamayan hücrelerde eksprese edilip dış çevreden ve iç çevreden duysal bilgi alabilirler (62).

TRPV1, bu grubun tüm üyeleri içinde en iyi bilinenidir. Bu kanal; sıcaklık, proton ve fosfolipaz C ile aktive olur. TRPV1 inhibitörleri; zararlı sıcaklığı algılama kabiliyetini bozup vücut sıcaklığının yükselmesine ve antinosisepsiyona neden olmaktadır. Ancak ilginç bir şekilde bu kanalın agonisti olan kapsaisin algenik olmasına rağmen dilüe edilmiş

formülasyonları topikal olarak başta artrit olmak üzere çeşitli klinik durumlarda analjezik olarak kullanılmaktadır (63, 64). Bu ilginç fenomen, bir sonraki bölümde tartışılan “Kapı Kontrol Teorisi” kapsamına girmektedir.

TRPV1-sıcak duyu ilişkisinin benzeri, TRPM8-soğuk arasında vardır. Mentol, bu reseptörün agonistidir (65). TRPV1’e benzer şekilde bu kanalın hem agonistleri hem de antagonistleri analjezik etkilidir (63).

TRPA1 geninin varyasyonları farklı klinik durumlara yol açabilmektedir. Örnek olarak epizodik ağrı sendromunda bu kanalın mutasyonu saptanmıştır (66). Bu kanalı aktive eden ajanların migren atağını tetiklediği bulunmuştur (67).

Ağrı oluşumunda rol alan reseptörler, bu reseptörlere bağlanan ligantlar ve bunların etki mekanizmaları Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1 Ağrı oluşturan ligantlar, bunların reseptörleri ve etki mekanizmaları (68, 69).

Ligant	Reseptör	Mekanizma
Hidrojen iyonu	TRPV1	Sodyum, Kalsiyum girişi
Protonlar	Asit duyarlı iyon kanalı (ASIC)	Sodyum girişi
Zararlı sıcak ve kapsaisin	TRPV1 TRPV2	Sodyum girişi
Zararlı soğuk	CMR1 TRPM8	Sodyum, potasyum, kalsiyum girişi
Mekanik etki	Katyon kanalları	Sodyum, potasyum, kalsiyum girişi
BDNF	Trk-B reseptörü	MAPK aktivasyonu, transkripsiyon
Prostaglandin E2	Prostanoid reseptör	Protein kinaz aktivasyonu
Serotonin	5-HT3 reseptörü	Sodyum girişi Nitrik oksit üretimi NK1reseptör duyarlanması
Adenozin	A2 purinoreseptör	Sodyum kanal duyarlanması
ATP	PTX3 reseptörü P2X3, P2X4, P2X7 reseptörleri	Sodyum kanal duyarlanması
Glutamat	NMDA reseptörü AMPA reseptörü mGlu reseptörü	Sodyum ve kalsiyum girişi PLC aktivasyonu Trk-B duyarlanması
Bradikinin	B2 reseptör	Katyon girişi

2.3.2. Kapı kontrol teorisi

Duyusal bilgiyi medulla spinalis veya kraniyal sinir gangliyonlarına taşıyan ilk sıra nöronlar genel somatik aferent (GSA) ve genel viseral aferent (GVA) olarak isimlendirilir (70). Primer aferent sinir lifleri, ağrı duyusunu medulla spinalis arka boynuzuna iletir; Adelta lifleri lamina I ve V'e, C lifleri ise lamina I ve II'ye ulaştırır (51). Duyusal bilginin DRG ve kraniyal sinirlerin duyu gangliyonlarında işleme mekanizması bu bölümde tartışılacaktır.

Duyuların; reseptörlerin uyarılması, iletimi ve algılanması süreçlerini açıklayan dört farklı teori geliştirilmiştir. Ağrının özgülüğü teorisi; her bir duyunun spesifik birer reseptörü ve aferent siniri olduğunu, Sumasyon Teorisi; ağrının normalden şiddetli uyarının varlığında ortaya çıkan bir emosyon olduğunu iddia etmiştir. Örüntü Teorisi ise önceki teorileri gözden geçirip yeniden ele almış ve her bir hücrenin uyarın için farklı dinamik aralığa sahip olduğunu ortaya atmıştır (71). Bu teoriler belli oranlarda doğrulanmış ve yanlışlanmış olsa da günümüzde ağrı iletimini en iyi açıklayanın "Kapı Kontrol Teorisi" olduğu kabul edilmektedir. Bu teorinin tezin planlama sürecinde esas göz önünde bulundurulacak fizyolojik temel olması nedeniyle üzerinde daha ayrıntılı durulacaktır.

"Kapı kontrol teorisi" adını 1965 yılında "Science" dergisinde "Pain Mechanism: A New Theory" ismiyle yayımlanan devrimsel makale ile duyurmuştur (72). Bu makalede, omuriliğin arka bölgesinde yer alan substantia gelatinosa'nın ağrı iletimini inhibe eden uyarılara neden olduğu; ağrının geçmiş tecrübeler, duygudurum, dikkat gibi fizyolojik faktörlerden etkileneceği; miyelinli (hızlı) duyusal lifleri uyarmanın ince liflerle iletilen duyuyu baskılayacağı ve bunun teröpatik bir hedef olabileceği vurgulanmıştır. Ağrıyı etkileyen fizyolojik faktörler, supraspinal alanlardan kaynaklanan inen nöronların rolünü gösterir. Ağrı duyusunun kortekse ulaşmasını etkileyen "kapının" bileşenleri arasında kalın miyelinli duyu nöronları, omuriliğin arka boynuzundaki kimi ara nöronlar ve supraspinal bölgelerden kaynaklanan inen nöronlar bulunur (71).

Ağrıyan yerin ovuşturulduğunda, üzerine sıcak/soğuk nesneler konulduğunda ya da heyecanlı ve öfkeli anlarda ağrı duyusunun azalması bu mekanizmaları somutlaştıran örneklerdendir.

Bu nöroanatomik bilgilerden yararlanılarak ağrı tedavisinde intratekal pompa ile ilaç verilmesi zaman zaman kullanılmaktadır. 2019 yılında yayımlanan bir çalışmada dirençli ve şiddetli ağrı yakınması olan 140 hastanın 71'inde intratekal infüzyon ile verilen analjeziklerin tatmin edici analjezi sağladığı belirtilmiştir (49).

Kaşıntı, ağrı ile ilişkili ve henüz tam aydınlatılmamış olan bir fenomendir. Histamin ve kapsaisin, lokal uygulandığında ağrı duyusunu taşıyan C lifleri tarafından algılanıp kaşıntı oluşturur (73, 74). Diğer yandan bunun aksine μ -opioid agonist, antinosisepsiyon oluştururken, kaşıntıya da sebep olur. Kapsaisin ile ağrı duyusu uyarıldığında endojen analjezik üretiminin arttığı; ancak kaşıntı oluşturulduğunda artmadığı gözlenmiştir (75).

2.3.3. Supraspinal ağrı merkezleri

Ağrı, soğuk, sıcak, kaba dokunma, gıdıklanma, kaşınma ve cinsel duyular; omuriliğe girdikten sonra karşı tarafa geçip anterolateral sistem ismi verilen yol ile beyaz cevherde yukarı taşınır. Bu duyuların, dorsal kolon mediyal lemniskal sistemde taşınan duyulara nazaran lokalizasyon ve şiddet bilgileri daha zayıftır (20).

Nosisepsiyon bilgisi 5 farklı çıkan yol ile spinal korddan supraspinal merkezlere iletilir. Bu yollar spinotalamik, spinoretiküler, spinomesensefalik (spinoparabrakial), servikotalamik ve spinohipotalamik traktuslardır. Baskın yol, omurilik orta hatta çarpaz yapan ve talamusa ulaşan spinotalamik yoldur. Spinomesensefalik traktus ise ağrının affektif bilgisini mesensefalon ve periakuaduktal gri cevhere (PAG) taşır (19, 76, 77)

Talamusta başlıca lateral ve mediyal çekirdek grupları olmak üzere birçok nükleus, ağrı duyusunu alır. Lateral grup, akut ağrının yeri ve lokalizasyon

bilgisini alır. Mediyal grup ise zarar verici uyarılara yanıt verip; bazal ganglionlar ve diğer korteks alanlarına eferentler verir (76).

Hangi spesifik beyin bölgelerinin ağrı ile ilişkili olduğu elektriksel uyarım veya mikroenjeksiyon ile opioid verilmesi yöntemleri uygulanana kadar ortaya konamamıştır. İlk olarak bunu gösteren çalışmalardan birinde Tsou ve Jang, tavşan beyninin çeşitli noktalarına morfin enjekte ettikten sonra yalnızca PAG'nin morfine kuvvetli bir antinosisepsiyon ile yanıt verdiğini göstermiştir (78, 79). Birkaç yıl sonra ise Reynolds, sıçan PAG'sini elektriksel yöntemle uyarılmış, bu uyarım sırasında yapılan cerrahi işlemde sıçanların nosiseptif yanıt göstermediğini saptamıştır (79, 80).

Yaklaşık 50 yıl önce ortaya konan kapı kontrol teorisinin ve üzerine inşa edilen yeni çalışmaların ortaya koyduğu fizyolojik mekanizmaların sonucunda nosisepsiyonun periferden santrale iletimini otomatik olmadığı, birçok değişik yolla kolaylaştırıldığı ya da engellendiği artık kabul edilmektedir. Supraspinal merkezlerden omurilik dorsal kök gangliyonla -benzer şekilde kranial sinirlerin duyu ganglionlarına- ulaşan inhibitör ve kolaylaştırıcı sinyaller "inen inhibitör sistem" ve "inen kolaylaştırıcı sistem" isimleriyle sınıflandırılır (81).

İnen inhibitör nöronların önemli bölümü periaquaduktal gri cevherden orijin alır. Buradan kaynaklanan aksonların bir bölümü direkt dorsal kök gangliyonla sinaps yaparken, daha büyük bölümü ise rostroventral medulladaki serotoninerjik nöronlar üzerinden bu etkisini gösterir. Nükleus retikülaris gigantoseptalis ve Locus ceruleus'tan kaynaklanan aksonlar da benzer şekilde doğrudan veya dolaylı olarak omurilik seviyesine inhibisyon sinyallerini gönderir (76, 82).

Ağrı duyusunun işlenmesi üzerinde nöron dışında glial hücrelerin de rolü olduğu görüşü zamanla güç kazanmaktadır. Örnek olarak mikrogliaların, astrositlerin ve gangliyonların etrafındaki uydu hücrelerinin kronik ağrı patofizyolojisinde rolü olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmuştur (83).

2.3.4. Ağrının Emosyon ile İlişkisi

Ağrı, önceki bölümlerde bahsedildiği gibi, fiziksel olmanın yanında emosyonel bir tecrübedir. Bunu destekleyen bir çalışmada Montoya ve ark., fibromiyalji hastalarında termal uyarı ile ağrı oluşturmuş, hastaların yalnız başlarına iken ağrı eşiklerinin daha düşük olduğunu saptamıştır (84). Bir başka çalışmada ise gönüllü insanlarda korku, kaygı, nötr duygu durum oluşturup termal uyaran karşısında ağrı oluşturan eşik değerler karşılaştırılmış; korkunun ağrı eşiğini yükselttiği, kaygının ise düşürdüğü bulunmuştur (85). Ağrı duyusunu etkileyen bir diğer durum ise geçmiş tecrübelerdir; benzer ağrıyı daha önce deneyimleyen kişilerin ağrı toleranslarının değiştiği klinik ve pre-klinik çalışmalarda gösterilmiştir (86).

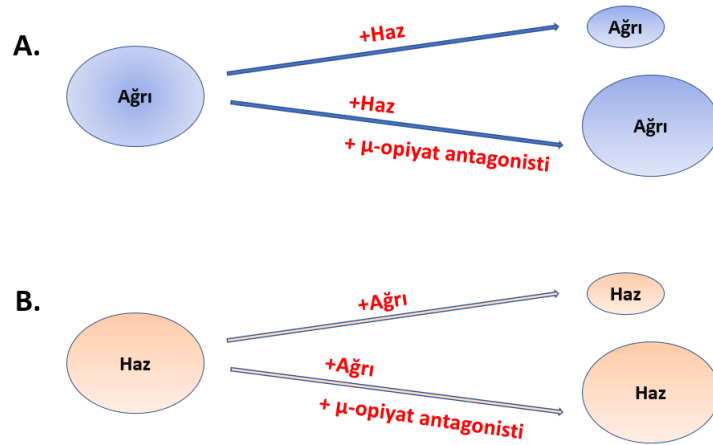
Omurilikten çıkan aksonlar sinapslarını talamus dışında amigdala, hipotalamus, retiküler formasyon ve limbik kortikal alanlar ile yapar. Ayrıca talamus çekirdeklerine gelen duyuşsal bilgi buradan somatosensöryel kortekse ve duyuşsal korteksten de insulat korteks ve anterior singular korteks gibi limbik kortikal alanlara ulaşır (87).

Zarar verici duyuşsal uyarlardan kaçınmayı sağlayarak koruyucu görevi olan ağrıya, ilginç bir şekilde eğilimin olduğu durumlar vardır. Bugünkü kriterlere göre patoloji olarak sınıflandırılan mazoşizm ve kişilerin kendilerine ağrı/zarar verici cinsel deneyimlere eğilimi, ağrının emosyonel yönü üzerinden açıklanmaya çalışılmıştır. Kişi, stres yaşadığında ve noziseptörler uyarıldığında geçmiş tecrübelerin de etkisiyle çok sayıda kimyasal salgılanır. Bunların başlıcaları dopamin, oksitosin, kortizol, opioidler ve endokanabinoidlerdir (88).

Ağrının motivasyon-karar modeline göre potansiyel olarak ağrıdan daha büyük olan herhangi bir şey antinosiseptif etki gösterebilir (Şekil 3). Bu şey, büyük bir tehlike ya da büyük bir ödül olabilir. Ağrı ve hazzın her ikisinin de orbitofrontal korteks, amigdala, nükleus akumbens ve nükleus pallidustan opioid salınımını artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca haz ve ödül beklentisi sonucu fazik dopamin salgılanmasının, nükleus akumbensten opioid sekresyona neden olduğu ortaya konmuştur (89). Bu bilgileri destekleyen bir çalışmada; erkek sıçanlarda

ağrılı uyarana duyarlılık seksüel aktivite ile baskılanmış, ancak bu baskılanma opioid antagonisti ile geri çevrilmiştir (90).

Obsesif-kompulsif bozukluk tipi olan trikotillomani (Saç yolma bozukluğu), yoğun anksiyete ve komorbit hasatlıklarla ilişkili bulunmuştur (91). Saç yolma eyleminin ağrı verici olmasına ve estetik sorunlara yol açmasına rağmen gerçekleştirilmesi, bu başlık altında değinilme gereğini doğurmuştur.



Şekil 3 Ağrının motivasyon-karar modeli (89). Bu modele göre potansiyel olarak ağrıdan büyük olabilecek ödül veya tehlike, antinosisepsiyona neden olur. A. Ağrılı uyarana verilen yanıt, haz duyusu uyarıldığında inhibe olur. Bu inhibisyon μ -opioid antagonisti ile ortadan kalkar. B. Haz oluşturan uyarana verilen yanıt, ağrılı uyarana verildiğinde inhibe olur. Bu inhibisyon μ -opioid antagonisti ile ortadan kalkar

2.4. Ağrı Mekanizmasında Rol Alan Sistemler

Endojen bir kimyasal ajanın nosisepsiyondaki rolünü, ağrı yollarındaki reseptör ya da da transmitter miktarının ölçülmesi, ilgili genin çıkarıldığı ya da mutasyonlu olduğu deneklerdeki değişikliklerin araştırılması, ilgili transmitterin üretiminin inhibe edilmesi, o reseptörün antagonistinin eksojen olarak verilmesi gibi yöntemler ile ortaya koymak mümkün olmaktadır (92, 93).

Merkezi sinir sistemindeki sinapsların yaklaşık %50'sine katılan ve ekstitator bir nörotransmitter olan glutamat, duyu iletiminin de en önemli transmitteridir. Serbest sinir sonlanmasından salgılanan nosiseptif bilgi; aferent nöronun salgılanan glutamat, P maddesi, CGRP, ATP, takinik gibi kimyasal ajanlar vasıtasıyla 2.sıra nöronuna iletilir (94). Ağrı kontrolünde görevli maddeler; başta duyu gangliyonu seviyesi olmak üzere iletimin herhangi bir seviyesindeki sinapsın postsinaptik ucundan, presinaptik ucundan veya bu sinapsı etkileyen ara nöronun nörotransmitter salgılanmasını, ya da bu nöronların uyarılabilirliği değiştirerek düzenleyici görev alırlar.

“Kapı kontrol teorisi”ni merkeze almak üzere nosisepsiyonun çeşitli seviyelerindeki modülasyonunda görevli kimyasal ajanlar ve reseptörleri bu bölümde tartışılacaktır. Şekil 5'te de görüldüğü gibi tezle yakından ilgili olan monoaminler ve opioidler daha detaylı olarak ele alınacakken inflamatuvar medyatörlere ve diğer nörotransmitterlere daha kısa yer verilecektir.

2.4.1. Opioidler

Büyük öncül proteinlerin parçalanması ile ortaya çıkan 3 adet endojen opioid ailesi bulunur: Proopiomelanocortin'in (POMC) yıkılmasıyla Beta Endorfin, Preproenkefalin'in (PENK) yıkılmasıyla Lösin-Enkefalin ve Metiyonin-Enkefalin, preprodinorfin'in yıkılması ile dinorfinler (dinorfin A, dinorfin B ve neoendorfin) oluşur. Ayrıca henüz fonksiyonları yeterince anlaşılmamış olan endomorfine 1 ve endomorfine 2 bu grubun diğer üyeleridir. (76, 95, 96)

Santral sinir sisteminde opioidler; duygulanımda, motivasyon, ruh hali, nöroendokrin ve stres yanıt süreçlerinde rol oynar. Santral sinir sistemi dışında ise gastrointestinal hareketler, solunum, endokrin ve bağışıklık sisteminde fizyolojik olaylarda görev yapar. Ayrıca periferik ve santral sinir sisteminde ağrının modülasyonunda kritik öneme sahiptirler (97)

Endojen opioidler; mü (MOR), delta (DOR), kappa (KOR) ve non-opioid reseptör olan nosiseptin cinsi G protein kenetli reseptörlerine bağlanıp voltaj kapılı kalsiyum kanallarını inhibe ederek ve/veya potasyum kanallarını açarak nöronal eksitabilitiyi engeller ve bu yolla antinosisepsiyon oluştururlar (95).

Ayrıca lenfositlerde POMC ve bunun katalizinden sorumlu enzim olan prohormon konvertaz mRNA'larının ekspresyonu izlenmiştir. İmmün hücrelerde üretilen endojen opioidlerin inflamasyonda oluşan ağrıya karşı gelişen analjezikler oldukları düşünülmektedir (98).

Endojen analjezi sisteminin bir üyesi olan opioidlerin reseptörleri hem dorsal kök gangliyon seviyesinde hem de supraspinal seviyede -özellikle nükleus traktus solitarius ve periaqueductal gri cevherde (PAG)- yaygın olarak bulunur (93).

PAG ile omuriliğin rostral ventromediyal medullasına (RVM) birlikte "analjezi devresi" denir. Analjezi devresi kavramı, PAG'nin ventrolateral bölgesine opioid agonisti morfin, mikroenjeksiyon yöntemi ile uygulandığında RVM'deki kimi özellikli nöron grubunun uyarıldığı ve analjezi oluştuğunun belirlenmesiyle ortaya çıkmıştır (99). İlginç bir şekilde PAG'den orijin alıp RVM'ye inen aksonların yoğunluğu ve karakteri cinsiyete göre değişim göstermektedir. Örneğin PAG-RVM projeksiyonlarının dişi sıçanlarda erkeklere nazaran opioidlere daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir. Kronik ağrı ile karakterize sendromların kadınlarda erkeklerden daha sık görülmesinin endojen opioid sistemdeki bu dağılımla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (100).

PAG-RVM arasındaki analjezi devresi, fizyolojik koşullarda GABA aracılığıyla tonik inhibitör sinyaller alır. Lokal uygulanan GABA antagonistleri ile bu inhibisyonun kaldırılması (disinhibisyonu), antinosisepsiyona sebep olur. Bu konuda yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar hem analjezi devresini hem de disinhibisyon mekanizmasına kanıtlamaktadır (101, 102).

RVM'den kaynaklanan projeksiyonlar, omuriliğin dorsolateral funikulusu yoluyla dorsal kök gangliyonuna ulaşır. PAG gibi RVM'nin de elektriksel yolla uyarılması ya da bu bölgeye MOR agonisti uygulanması antinosisepsiyon oluşturur (103). RVM'den kaynaklı inen nöronların yaklaşık %20'si serotonerjik olup bunlar üzerinde de MOR ekspresyonu saptanmıştır (104).

Limbik sistemin bileşenlerinden olan amigdala'da da enkefelin ve endorfin sekresyonunun olduğu bilinmektedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda amigdala'dan kaynaklanıp hipotalamusa ulaşarak endorfin sekrete eden nöronlar gösterilmiştir (105, 106). Amigdala, anterior singulat korteks gibi ağrının affektif yönüyle ilişkili merkezlerden biridir (107). Burada değinilen verilerin işaret ettiği üzere opioidler, bu tezde olduğu gibi ağrı çalışmalarının önemli bir komponenti olagelmıştır.

2.4.2. Monoaminler

Monoaminler; triptofan, tirozin ve fenilalanin gibi aromatik amino asitlerden üretilen dopamin, adrenalin, noradrenalin, histamin, melatonin ve serotoninidir. Bu moleküller, büyük oranda retiküler formasyondaki hücre gruplarından sentezlenip geniş dağılım gösterir ve çok çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynarlar (108).

Sitozolde sentezlenen dopamin, serotonin ve noradrenalin; veziküler monoamin taşıyıcıları VMAT1 ve VMAT2 ile veziküllere alınıp, aksiyon potansiyeline yanıt olarak ekzositozla salınır (109). Her iki taşıyıcı da embriyonik süreçte rol alırken yetişkinlerde santral sinir sisteminde VMAT2 baskındır. VMAT1 ise yetişkinlerde adrenal medulla ve intestinal epitelde saptanmıştır (110). VMAT2 inhibitörleri, hipertansiyon ve Huntington koreisi gibi hiperkinetik durumların tedavisinde kullanılmaktadır (111).

Sinaptik aralığa salınan monoaminlerin etkileri, büyük oranda presinaptik uçtan monoamin taşıyıcılar vasıtasıyla geri alım ile sonlandırılır. "Sodyum ve klor bağımlı substrat spesifik nöronal taşıyıcı ailesi"ne ait olan monoamin taşıyıcıları, ileriki bölümlerde antidepressanlar ve bupropion üzerinden değinileceği gibi çok sayıda ilacın hedef maddesidir (112). Sırasıyla dopamin, serotonin ve noradrenalin taşıyıcıları DAT, SERT ve NET, nöron içine taşımada enerji kaynağı olarak iyon gradientlerinden faydalanır. SERT, serotonerjik nöronların yanı sıra plateletlerde de bulunur (109).

2.4.2.1. Serotonin

Serotoninin ağrı modülasyonundaki rolü uzun dönem netleştirilememiş, periferik yolla uygulanan serotoninin pronosiseptif, direkt olarak omuriliğe uygulanan serotoninin ise antinosiseptif etkili bulunması, reseptör alt tiplerinin ve bunların dağılımlarının anlaşılmasına değin açıklanamamıştır (113). Serotonin temel olarak üç tip hücrede sekrete edilir: a) santral sinir sistemi ve myenterik pleksustaki nöronlar b) gastrointestinal trakttaki enterokromafin hücreler c) trombositler. Çoğunluğu G protein kenetli olan serotonin reseptörlerinden 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT1F adenilat siklazı inhibe eder; 5-HT6 ve 5-HT7 adenilat siklaz enzimini aktive eder; 5-HT2 grubu reseptörler fosfolipaz C'yi aktive eder; M reseptörü ismi de verilen 5-HT3 reseptörü ise bu grubun tek iyon kanalı olan üyesidir (114).

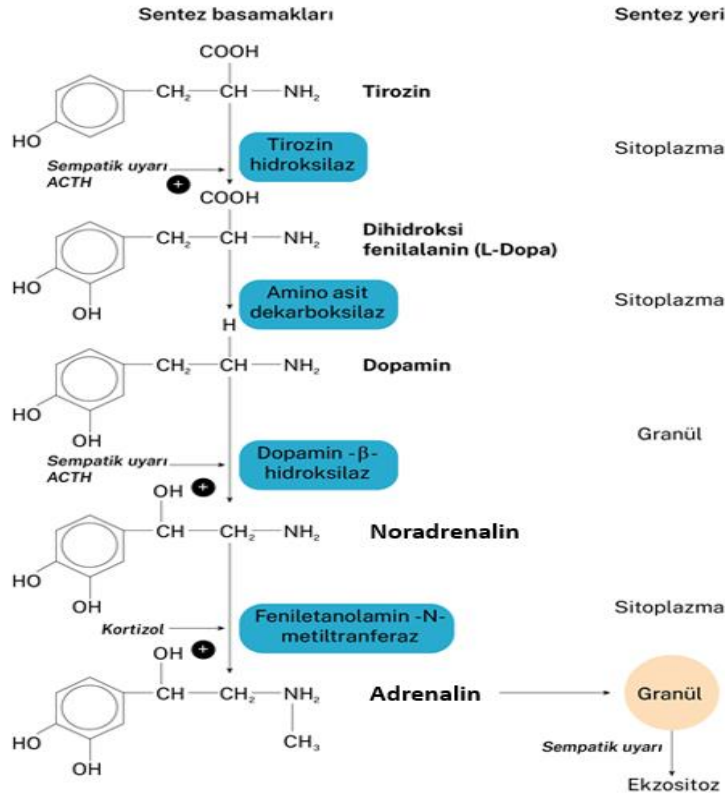
Serotoninin ağrı ile ilişkisi; ağrılı uyarana yanıt olarak serotonin seviyelerinin yükselişi, 5-HT3 reseptör geni çıkarılmış hayvanların ağrılı uyarana davranış yanıtlarının düşmesi, 5-HT3 reseptör blokörleri verildiğinde nosiseptif yanıtın artması ve ağrı yollarında çeşitli serotonin reseptör tiplerinin yoğun ekspresyonu (5-HT2A, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT7) ile tekrarlayan çalışmalarda gösterilmiştir (113, 115, 116)

Raphe çekirdek kompleksinden kaynaklanan serotoninergic nöronlar, DRG'deki Lamina I, Lamina II ve Lamina V'e inhibitör projeksiyonlar gönderir (19, 81). Serotonin ve noradrenalin reseptörlerinin DRG'de eksprese edilip ağrı modülasyonuna katıldığı gösterilmiştir (117).

2.4.2.1. Katekolaminler

Diyetle alınan fenilalaninin tirozine dönüşü ve tirozin amino asidinin bir dizi reaksiyondan geçmesiyle sırasıyla DOPA, dopamin, Noradrenalin ve Adrenalin elde edilir (Şekil 4). Son üçüne katekolaminler denir. Noradrenalin-adrenalin dönüşümünü sağlayan enzim olan fenilalanin N-metil transferaz, adrenal medullada eksprese edildiği için adrenal medulladan kana çoğunlukla

adrenalin sekrete edilirken, nörotransmitter olarak ise büyük oranda noradrenalin salgılanır (118).



Şekil 4 Katekolaminlerin sentez basamakları (76). Reaksiyonun son basamağındaki noradrenalin – adrenalin dönüşümü katalizleyen enzmin FNMT, adrenal medullada bulunduğundan adrenalin, çoğunlukla kana salgılanırken; noradrenalin çoğunlukla sinaptika aralığa salınır.

Noradrenalin ve adrenalinin reseptörleri α ve beta şeklinde her ikisi de G protein kenetli reseptörler olan iki gruba ayrılır. Alfa adrenoreseptörler 1A, 1B, 1D, 2A, 2B, 2C alt tiplerine, beta adrenoreseptörler ise 1, 2 ve 3 alt tiplerine ayrılır (119). Her bir adrenerjik reseptör, G protein kenetli (GPCR) olup etkilerini ikincil haberciler yoluyla gösterir. GPCR, hücre membranının en büyük ailesi olup membranı yedi kez kat eder, reseptör agonisti bağlandığında

membran iç yüzündeki G proteinin türüne göre bir dizi hücresel olay başlatılır. Örnek olarak beta adrenerjik reseptöre adrenalin bağlandığında stimulan G proteini G α s, adenilat siklazı uyarır. Adenilat siklaz, cAMP'yi artırarak protein kinaz A'yı (PKA) aktive eder; PKA ise bir dizi proteini fosforilleyerek (çoğunlukla) aktive eder (120). Ancak genelde bir reseptörün uyarılması bahsedilen mekanizmadan çok daha karmaşık bir süreç başlatır. Örneğin kalp miyositlerindeki beta2 reseptörü hem stimulan hem inhibitör G proteini kenetlidir (121). Ayrıca adrenerjik uyarı bu hücrelere ulaştığında G proteinlerden bağımsız başka yollar da devreye girer (122).

Her üç α 1AR de Gq kenetli olup fosfolipaz C enzimini aktive ederek etki gösterir (123). Bu reseptörler, çoğunlukla kardiyovasküler sistem ve diğer organlar üzerindeki etkileriyle bilinmektedir. Yüksek seçicilikteki antikorları, son yıllarda sentezlenebildiğinden santral sinir sistemindeki rolleri ancak yakın zamanda anlaşılmaya başlamıştır (124).

α 2 adrenerjik reseptörler hem post hem de pre-sinaptik nöronda yer alır. Bu reseptör alt ailesinin her bir üyesi inhibitör G proteini aracılığıyla adenilat siklaz enzimini inhibe eder (125). Bunun yanı sıra α 2AR üzerinden L-tipi kalsiyum kanallarının aktive olup hücre içine kalsiyum girişinin olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur (126). Presinaptik noradrenerjik nöronda yer alan α 2AR'ler, negatif geri bildirim ile noradrenalin salınımını inhibe ederler. Bu reseptörler, otoreseptör sınıfında yer alır. Özellikle psikiyatrik bozukluklarla ilgili çalışmalarda teröpatik hedef olan, non-noradrenerjik nöronlardaki heteroreseptör sınıfındaki α 2AR'ler buradaki nörotransmitter salınımını inhibe ederler (127). Dolayısıyla bu reseptörü hedef alan ilaçların etkilerinin hem presinaptik hem postsinaptik nöron vasıtasıyla ortaya çıkabileceği ve bu nedenle çok fazla sayıda nörotransmitter ile etkileşim gösterebileceği anlaşılmaktadır.

İnen noradrenerjik sinyaller locus coeruleus ile çeşitli pons ve medulla çekirdeklerden orijin alarak direkt veya dolaylı olarak lamina I ve Lamina V'e inhibitör etki gösterirler (19, 81). Buradaki sinapsları, duyu iletiminin hem presinaptik hem de postsinaptik üyeleriyle yapar (128).

Nosisepsiyon süreçlerinde rol oynayan adrenoseptörler, literatürdeki birbirinden bağımsız ve farklı yöntem kullanılan çalışmalarla ortaya konulmaya çalışılmıştır. Maruo ve arkadaşları, siatik sinir hasarı uyguladıkları sıçanlarda $\alpha(1b)$, $\alpha(2a)$, $\alpha(2d)$, ve $\beta(2)$ adrenoseptör mRNA seviyelerinin yükseldiğini saptamıştır (129). Bir başka çalışmada ise dorsal kök gangliyonunda $\alpha(2c)$ daha az olmak üzere her üç $\alpha 2$ adrenoseptörün de intakt sıçanlarda ekspresse edildiğini ve bu reseptörlerin inflamatuvar süreçle ilgisiz olup, nosisepsiyonla ilişkili oldukları saptanmıştır (130).

Adrenerjik inervasyonun talamus, PAG ve duyusal korteks alanları gibi nosisepsiyonun supraspinal merkezlerine de projeksiyonlar verdiği gösterilmiştir (131, 132, 133).

2.4.2.3. Dopamin

Dopamin; öğrenme, dikkat, motivasyon ve hareketlerin kontrolünde görev alan bir nörohormon ve nörotransmitterdir (134). Dopamin, ödül sistemi ile ilişkisi nedeniyle popüler kültürde “haz hormonu” olarak sıklıkla anılsa da bu kavram, bilimsel yayınlarda pek kabul görmemektedir.

D1 ve D5 dopamin reseptörleri adenilat siklazı aktive eden “D1 benzeri reseptör ailesi” şeklinde isimlendirilir. “D2 benzeri reseptör ailesi” olarak isimlendirilen D2, D3 ve D4 reseptörleri ise inhibitör G proteine kenetli olup adenilat siklazı inhibe eder ve potasyum kanallarını aktive eder. Memeli beynindeki baskın katekolamin, dopamindir. (135).

Dopaminerjik nöronların başlıca orijin bölgeleri substantia nigra (kara madde), ventral tegmantal alan ve hipotalamustur. Buradan kaynaklanan nöronlar serebral korteks, hipotalamus, striatum başta olmak üzere çok çeşitli beyin alanlarında sinaps yapar (136). Dopaminin sinir sistemi yanında dolaşım sisteminde de önemli rolleri bulunmaktadır. Örneğin hemodinami üzerine etkisinden dolayı hipotansiyon, şok, bradikardi ve atriyoventriküler blokta klinik kullanım endikasyonu bulunmaktadır (137).

Lokomotor kontrol amacıyla bazal gangliyonlardan çıkan dopaminerjik sinyallerinin bilinen inhibitör etkisinin yanı sıra, beyin sapına da inhibitör projeksiyonlar gönderdiği anlaşılmıştır (138). Bunun yanı sıra diensefalondan omuriliğe inen dopaminerjik sinyallerin lokomotor sistem dışında duyu iletimini de düzenlediği artık bilinmektedir (139). Hipotalamus'taki A11 çekirdeği, inen dopaminerjik nöronların ana kaynağıdır. Bu çekirdekten kaynaklanıp omuriliğe uzanan uzun aksonların lokomasyon ve ağrı kontrolü ile migren ve huzursuz bacak sendromu ile ilişkileri bulunmuştur (140). Aynı merkezden kaynaklanan diğer nöron gruplarının talamusa, beyin sapına ve spesifik olarak beyin sapındaki serotonerjik nöronların kaynağı olan rafe çekirdeğine ulaştığı saptanmıştır. Talamusa gelen dopaminerjik nöronların migren ve fotofobi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (141, 142). Bu alanların dışında dopaminerjik iletimin, ağrının affektif ve bilişsel yönleriyle ilgili olan merkezlerinden anterior singulat korteksi (ACC) de etkilediği ortaya konmuştur. Bir sıçan çalışmasında; mikroenjeksiyon ile ACC'ye dopamin ve dopamin antagonistleri verilmiş ve ağrı skoru incelenmiş; dopaminin nosisepsiyonun uzun süreli kontrolüne katıldığı gösterilmiştir (143).

Omuriliğe inen dopaminerjik inhibitör nöronların araştırıldığı bir çalışmada sıçanlarda tail-flick test ile termal ağrı oluşturulmuş, latens süreleri incelenmiştir. İntratekal yolla yapılan dopamin enjeksiyonu, latensi uzatarak antinosiseptif etki gösterirken, bu etki; D2 antagonisti ile ve α adrenerjik antagonist ile geri çevrilmiş, D1 antagonisti, opioid antagonisti ve serotonin antagonisti ise dopaminin etkisini değiştirmemiştir (144). Omurilikteki "D1 benzeri reseptör ailesinin" nosisepsiyondaki rolünün, D2'nin zıttı olduğuna dair çalışmalar vardır. Bu çalışmalardan birinde farelerde mekanik hipersensitivite geliştirilmiş, D1/D5 antagonistleri bu hipersensitiviteyi geri çevirmiştir (145). Bu doğrultuda yapılan çok sayıda çalışma neticesinde ağrı yollarının omurilik ve supraspinal seviyelerinde yaygın bulunan dopaminin D1 reseptörlerinin pronosiseptif olduğu -PAG'de istisnai olarak bunun zıttıdır-, D2 reseptörlerinin çoğu alanda nosisepsiyonu baskılayıcı olduğu kabul edilmektedir (146).

2.4.2.4. Melatonin

Melatonin, serotoninin metabolize edilmesiyle elde edilen bir nörohormondur. Bu nörohormonun uyku, sirkadiyen ve mevsimsel ritim, kan basıncı, hafıza, antioksidan sistem, puberte gelişimi gibi çok farklı fizyolojik süreçte rolü vardır (147, 148).

Melatoninin opioid ve GABA reseptörleri üzerinden olduğu tahmin edilen ve yeterince açıklığa kavuşturulmamış antinosiseptif etkisi, çeşitli in vivo ve klinik çalışmalarında gösterilmiştir (149).

2.4.3. İnflamasyon ilişkili kimyasallar

İnflamasyon, herhangi bir sebeple ortaya çıkan doku hasarına karşı vücudun geliştirdiği bir savunma mekanizmasıdır. Prostaglandinler, tromboksanlar, prostasiklinler, lökotrienler gibi medyatörler inflamatuvar süreçten sorumludur. İnflamatuvar süreçte ortaya çıkan ağrıdan temel olarak sorumlu olan bradikinin ve histamin gibi kimyasallar iken, prostaglandin E2'nin sinir uçlarındaki reseptörlerin bu ağrı oluşturan kimyasallara daha duyarlı hale getirdiği düşünülür (150).

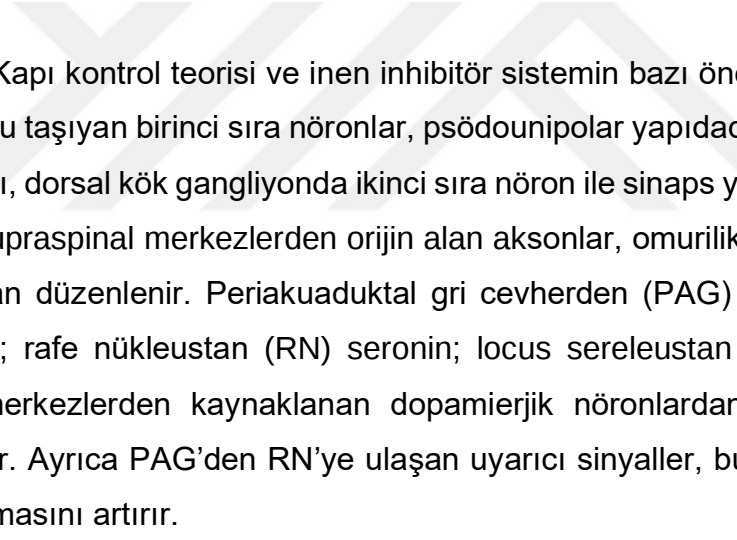
2.4.4. Diğer önemli kimyasallar

Endokannabinoidler: Hücre membranı lipitlerinden elde edilen endokannabinoidlerin en iyi bilinenleri Anandamide (AEA) ve 2-Araşidonoilgliseroldür (2-AG). Endokannabinoidlerin hem inflamasyon üzerinden hem de saf ağrı yollarında rol alarak fizyolojik ağrı süreçlerini etkilediği bilinmektedir. (92, 151). Ancak buna zıt olarak Klooker ve arkadaşlarının yaptığı bir insan çalışmasında sağlıklı gönüllüler ve irritabl barsak sendromu olan hastalarda yapılan çift kör viseral ağrı çalışmasında, kannabinoid agonisti delta-9-tetrahidrokanabinol, ağrı oluşturan eşik değeri değiştirmemiştir (152). Kannabinoidlerin, nosisepsiyondaki rolünde viseral ağrının ve kanser ağrısının istisna olabileceği iddia edilmektedir (153).

Kolinomimetikler: Asetilkolin reseptörleri, temel olarak muskarinik (M1-5) ve 17 alt tipi olan nikotinik reseptör grubu olarak ayrılır. Hem muskarinik hem de

nikotinik kolinerjik aktivite ile $\alpha 2$ adrenerjik agonistlerin antinosiseptik etkisi arasında sinerjik ilişki bulunmaktadır (81). Çeşitli asetil kolin öncülleri, muskarinik ve nikotinik agonistler, kolin geri alım artırıcılar hayvan çalışmalarında antinosiseptif etki gösterirken, reseptörlerinin antagonistleri ise antinosiseptif etkileri azaltmış/geri çevirmiştir. Bu çalışmalar endojen kolinerjik sistemin ağrıda rolü olduğunu ortaya koymaktadır. (154, 155, 156, 157, 158)

Gama-amino Bütirik Asit (GABA): GABA, santral sinir sisteminin majör inhibitör nörotransmitteridir. GABA'nın iyonotropik GABAA ve metabotropik GABAB reseptörleri, sinir sisteminde çok yaygın dağılım gösterip ağrı iletimi de dahil olmak üzere pek çok fizyolojik süreçte rol alırlar. Kemirgenlerde yapılan 3 farklı ağrı modelinde rostral ventromedial medullaya GABA agonisti verildiğinde, ağrı eşik değerinin düştüğü, GABAerjik aktivitenin inen inhibitör nöronlardan nörotransmitter salınımını engelleyerek nosiseptif iletimi kolaylaştırdığı bulunmuştur (159). Buna zıt olarak bir başka çalışmada ise formalinle indüklenen ağrı modelinde serebral ventriküllere uygulanan (i.c.v.) GABA agonistleri, antinosiseptif etki göstermiştir (160). GABAerjik aktivitenin inhibitör doğası gereği sinaps yaptığı nöronun fonksiyonuna bağlı olarak antinosiseptif veya pronosiseptif olabileceği anlaşılmıştır (159, 161).



2.5. Deneysel Ağrı Modelleri

İdeal bir deneysel modelin nicel veriler sunması, insandaki ağrıyı taklit etmeyi başarması gerekmektedir (8).

Ölçülebilir, nicel değerler sunan bir model olarak “elektriksel uyarım” ile ağrı oluşturma metodu, kemirgenlerde zaman zaman kullanılmaktadır. Genellikle kuyruğa veya pençeye subkutan olarak yerleştirilen iğne elektrot yardımıyla sabit frekans ve kademeli olarak yükselen voltaj ile elektriksel uyarım verilir. Voltaj yükseltilirken kuyruk çekmeye veya ses yanıtına sebep olan voltaj değeri eşik değeri olarak kabul edilir. İlaç sonrası eşik değerin yükselmesi antinosisepsiyon oluşturduğu çıkarımını yaptırır (163). Bu model; non-invaziv olması ve eşik değerin nicel ölçümü nedeniyle belirli avantajlar barındırır. Ancak normal ağrıyı taklit etmemekte, elektriksel uyarım sonrası sadece nosiseptörleri değil bütün sinir liflerini uyarmakta ve periferik sinirleri mutlaka uyardığı için verilen ilacın periferik etkilerini gölgelemektedir (164).

“Termal ağrı” metotları hem farelerde hem de sıçanlarda kullanılabilir. “Hot plate (sıcak zemin)” test prosedürü, 52-55 °C sıcaklıktaki genellikle alüminyumdan yapılmış zemin üzerine deney hayvanının konulması ve zıplama veya ağrı oluşan pençesini yalama/ovuştirma yanıtlarının ilk saptandığı anın kaydedilmesi şeklindedir. Deney hayvanı, belirli aralıklarla - örnek olarak ilaç uygulamasını takiben 30.-60.90.120.dakikalar- platforma konur (165, 166). Diğer bir termal ağrı modeli olan tail-flick (kuyruk çekme) testi ise en eski nosisepsiyon modellerinden biridir. 1941 yılında D’amour ve Smith tarafından tanıtılan bu model, geliştirilerek hala günümüzde kullanılmaktadır (167). Kemirgenin kuyruğu radyan (elektromanyetik radyasyon) ısıya maruz bırakılır, deney hayvanının reaksiyon zamanı eşik değeri olarak belirlenir. Hot-plate testinde de benzer şekilde ilaç uygulamasını takiben belli aralıklarla deney protokolü tekrarlanır (168). Bu iki termal ağrı modelinde de eşik değeri, hayvan davranışı gözlemlenerek belirlenir. Uygulanan sıcaklık, maruziyet süresine bağlı olarak doku hasarına sebep olabileceğinden prosedürü kesme zamanı (cut-off noktası) belirlenmelidir. Örneğin Zargarani ve ark., yaptığı çalışmada 10. saniyeyi cut-off noktası olarak belirlerken, Kırıkkale Üniversitesi’nde sunulan bir yüksek lisans tezinde ilaç verilmeyen sıçanların tail-flick testteki eşik değerlerinin 2,4 saniye ile 15 saniye arasında değiştiği ve antinosisepatif etki gösteren maddenin çoğu sıçanda eşik değeri 10 saniye üzerine taşıdığı görülmektedir (168, 169). Cut-off belirleme, zorunlu bir ihtiyaç olsa da değinilen

iki çalışmadan birinde belirlenen cut-off noktasının diğerine adapte edilmesi halinde verilerin doğru ölçülemeyeceği anlaşılmaktadır. Bu durum, termal ağrı metotlarının yeterince standardize edilmediği yorumunu doğurmaktadır.

Bir diğer termal ağrı metodunda ise uyaran olarak soğuk kullanılır. Ancak bu metot, saf ağrı değil allodini/nöropatik ağrı metodu olarak kullanılmaktadır (170).

Nöropatik ağrılı hastaların klinik muayenesinden yola çıkarak geliştirilen Von-frey testi, kemirgenlerde “mekanik uyarı” ile nosisepsiyon oluşturma amacıyla en sık kullanılan metottur. Plastik yapıdaki Von frey filamanları, deney hayvanının deri üzerine basınç uygulamak amacıyla uygulanıp çekme yanıtı gözlenir (171). Bu metodun ancak allodini varlığında anlamlı sonuçlar verdiği ve kemirgenlerde çekme eşik değerinin oldukça değişkenlik gösterdiği anlaşılmaktadır (162, 172).

Kimyasal ajanlarla oluşturulan ağrı ise diğer metotlardan birçok yönden ayrılır. Genellikle bu ajanlarla oluşturulan nosisepsiyon; daha yavaş, progresif ve zaman zaman bir kez uygulandıktan sonra değiştirilemez karakterdedir (164). Formalin, bu amaçla oldukça sık kullanılan bir kimyasaldır. Sıçanların arka pençesine subkutan yolla dilüe formalin uygulanıp hayvanlar gözlem kafesine alınır. Sıçanların kaçınma/fleksiyon yanıtı ya da formalin uygulanan pençesini yalama/ovuşturma zamanı gözlenir. Bu yanıtların ilk dakikaları inflamasyona bağlı oluşan ağrı ile ilişkilendirilirken ilerleyen dakikaları -çoğunlukla 5. dakikadan itibaren- nöropatik ağrı ile ilişkilendirilir (173, 174). Benzer şekilde subkutan yolla carragenin verilerek inflamasyon oluşturulmaktadır (175).

“Ağrının Emosyonel Yönü” başlığında değinildiği gibi ağrı; çevresel faktörlerden ve emosyonel durumdan etkilenir. Bu durum, özellikle gözlemsel ölçüm yapılan ağrı çalışmalarının güvenilirliğine gölge düşürmektedir. Örnek olarak hot-plate testte, deney protokolü süresince tekrar aynı platforma konulan deney hayvanı, bu platformu hatırlayacak ve bu nedenle deney ortamına alınırken stres yaşayacaktır. Stres ve bellek ise nosisepsiyon sürecini etkileyecektir.

Yukarıda sayılan metotlar, nöropatik, somatik ve inflamatuvar ağrı oluşturmakta ancak viseral ağrıda kullanılmamaktadır.

2.5.1.Viseral ağrı modelleri

Viseral ağrının somatik ağrıdan farklılıkları bölüm 2.2.2’de tartışılmıştı. Bu farklılıklardan dolayı ve mekanizması görece daha yakın zamanlı anlaşılmaya başlandığı için viseral ağrıda kullanılacak deneysel yöntem geliştirilmeye hala devam edilmektedir. Hem ağrı oluşturma hem de oluşan ağrıyı ölçmede kullanılan yöntemler somatik ağrıdan oldukça farklılaşmaktadır.

Oluşan viseral ağrıyı ölme yöntemleri arasında: Dinamik Ağırlık Taşıma (DWB), Yüz Buruşturma Skalası (RGS), otonomik yanıtların ölçümü, elektromiyografi, telemetri, elektrokortikografi/elektroensefalografi ve ağrıyla ilişkili biyomarker seviyelerin ölçümü vardır (176).

DWB, romatoloji kliniğinde kullanılan bir muayene tekniğinden uyarlanmıştır. İnflamatuvar ağrı oluştuktan sonra deney hayvanının postür değişimleri/ayak kullanım tercihi üzerinden ağrının şiddetini öngörmeyi amaçlayan oldukça yeni bir ölçüm yöntemidir. Farelerde artrit, derin doku enflamasyonu, kemik kanseri gibi durumlarda faydalı olmaktadır. Ölçüm, subjektif olmasa da kullanım alanının sınırlı olduğu ve saf ağrı duyusunun araştırılmasında uygun olmadığı anlaşılmaktadır (177, 178).

RGS, önceleri konuşma becerisi olmayan insanlarda kullanılan bir muayene yöntemi iken zamanla deney hayvanlarına uyarlanmıştır. Yüz ifadesi üzerinden ağrı yok ise “0”, şiddetli ağrı “2” olacak şekilde gözlemsel bir ölçüm yapılır. Genellikle viseral dokuya inflamatuvar ajan uygulandıktan sonra kullanılır (179, 180). Bu yöntemin de gözlemsel somatik ağrı metotlarının dezavantajlarını taşıyacağı, kullanım alanının sınırlı olacağı anlaşılmaktadır.

Az sayıda örneği olan bir diğer yeni metot ise viseral ağrı oluşturup santral sinir sisteminin ağrıyla ilişkili bölge veya hücrelerinden kayıt alma şeklindedir (181). Ancak daha önce tartışıldığı gibi, ağrı çok sayıda merkezin dahil olduğu oldukça kompleks bir sürecin sonucudur. Bir duyu nöronuna ulaşan bilgi ağrı

olmadığı gibi, sadece talamusa ulaşan bilgi ya da sadece somatosensöryel kortekse ulaşan bilgi ağrının kendisi değildir. Bu nedenle standart bir elektrokortikografi metodu henüz geliştirilmemiştir.

Telemetri yöntemi ise, deney hayvanlarının nabız, vücut sıcaklığı, kan basıncı gibi fizyolojik parametrelerini ölçmeyi amaçlamaktadır. Arras ve ark., kalıcı EKG yerleştirdikleri farelere laparotomi uygulamış, bu farelerin bir grubuna analjezik verirken diğer gruba vermemiştir. Gerçek zamanlı nabız ve vücut sıcaklığı bilgisine ulaşan araştırmacılar, analjezik almayan farelerin nabızların sıklıkla düşüş ve yükseliş gösterdiğini, vücut sıcaklıklarının yükseldiğini tespit etmiştir (182). Nijsen ve ark. ise bu tezde kullanılan KRD ile telemetriyi birleştirmiş, fazık ya da basamaklı olarak duodenumdaki gerim balonunu şişirmiş, aynı anda hem EMG kaydını hem de sıçanların fizyolojik parametrelerini takip etmiştir (183).

Telemetri yöntemi ile kardiyovasküler sistemle ilgili nabız, kan basıncı, vücut sıcaklığı verilerini takip etmek her ne kadar objektif olsa da literatürde bu verileri takip eden viseral ağrı çalışmaları arasında uyumsuzluklar gözlenebilmektedir. Nabzın viseral gerim ile kimi çalışmalarda yükseldiği, kimilerinde düştüğü, kimi çalışmalarda ise düzensizleştiği bulunmuştur (8, 41, 184). Shafford ve ark., uyanık tavşanlarda yaptıkları kolorektal basınç çalışmasında KRD ile kan basıncı ve nabzın yükseldiğini, solunum sayısının ise düştüğünü gözlemlemiştir (185). Lembeck ve Skofitsch ise sıçanların jejunumlarında gerim oluşturmuş, bradikardi yanıtının oluştuğunu gözlemlemiştir (184). Benzer şekilde probiyotiğin antinosiseptif olabileceğini öne süren bir çalışmada sıçanlara uygulanan KRD ile bağırsağa uygulanan basınç seviyesine bağlı bradikardi ortaya çıkmış; probiyotik sonrası bu bradikardi yanıtının kalkması antinosiseptif yanıt olarak değerlendirilmiştir (186). İnsanda viseral ağrı türlerinden biri olan anjina pectoriste, göğüs ağrısına kan basıncı yüksekliği ve taşikardi eşlik ederken, gönüllü bireylerde sigmoid kolonda balon ile gerim oluşturulduğunda kan basıncı yüksekliğine bu kez bradikardinin eşlik ettiği görülmüştür (8).

Çok sayıda çalışmada anestezi altındaki sıçanlarda duodenum, jejunum ve proksimal ileumda balon ile gerim oluşturulduğunda kan basıncının düştüğü tespit edilmiştir (41).

Yukarıda sayılan çok sayıdaki veriye dayanılarak viseroviseral yanıtın değişim gösterebileceği, viseromotor yanıtın (VMY) ise tutarlı sonuçlar doğurduğu yorumunu yapılabilecektir. Bu nedenle bu tezde VMY, ağrı ölçüm yöntemi olarak kullanılmıştır.

Literatürde çok sayıdaki deneysel viseral ağrı modeli varlığına rağmen, 2019'da düzenlenen "Terapötik Geliştirme için Deneysel Ağrı Modellerinin Eleştirel Değerlendirmesi" çalıştayında çok azının uygun ve standardize edilmiş olduğu vurgulanmıştır (187). Bu çalıştayda öne çıkarılan viseral ağrı oluşturma yöntemlerinin başında KRD gelir.

Kimyasal ajanların viseral organlara uygulanması şeklindeki modeller, saf ağrıyı taklit etmekten ziyade nosiseptörlerin hipersensitivitesine neden olmakta ve esas olarak irritabl barsak sendromu benzeri durum oluşturmaktadırlar (188, 189). Bu şekilde en sık kullanılan maddelerden biri 2,4,6-trinitrobenzenesülfonik asittir (TNBS). İntrakolonik yolla TNBS uygulanan sıçanlara birkaç hafta sonra ağrı yanıtını ölçme amacıyla abdominal çekme refleksi testleri uygulanır (190). Viseral ağrı oluşturan bir diğer kimyasal ajan ise asetik asittir. İ.p. olarak uygulanan asetik asit, abdominal kasların ve arka bacakların kasılması yanıtına neden olur (191). Asetik asitin irritan doğası nedeniyle doku hasarı olma ihtimali yüksektir. Her ne kadar hayvan çalışmalarında çok sık kullanılsa dahi bu metot etik tartışmalar barındırmaktadır. Örneğin, asetik asit writhing (kivranma) testinin deney hayvanlarında kullanımı, 2004 yılında Hindistan Çevre ve Orman Bakanlığı Hayvan Refahı Departmanı tarafından durdurulmuştur (192).

Mide, mesane, barsak, ekstrahepatik safra kanalı gibi içi boş organların gerimi ağrı oluşturur. Ray ve Neill, 1947'de yayımlanan öncü insan çalışmalarında; bu yapılar bir balon yardımıyla gerilerek ağrı oluşturulmuş, aynı zamanda viseral ağrının iletimi ile ilgili oldukça verimli bilgiler literatüre kazandırılmıştır.

Bu iki bilim insanı, zamanla geliştirilerek yaygın kabul görececek ve çok sayıda - bu çalışmada da kullanılmış olan KRD dahil olmak üzere- viseral ağrı modelinin temelini atmışlardır (37). KRD yöntemi, Gebhart ve Ness tarafından tanıtılmıştır (10).

Bu çalışmada kullanılan KRD ile sıçanların ağrılı uyarana yanıtları EMG ile kaydedilip tamamıyla nicel olan veriler LabChart programı yardımıyla otomatik elde edilir. Bu yolla gözlemcinin müdahalesinin en aza indirilmesi amaçlanmıştır.

Ağrı, karakteri gereği ölçümünün oldukça güç olduğu bir duyudur. Önceki bölümlerde değinildiği gibi aynı uyarıcı; çevresel faktörlere, geçmiş tecrübeler ve emosyonel faktörlere bağlı olarak farklı duyular oluşturabilir. Hayvanlarda çalışılan deneysel ağrı metodları, çoğunlukla ağrıyı vücudun oluşturduğu yanıt üzerinden ölçmeyi amaçlar. Örnek olarak, formalinin subkutan olarak uygulandığı ağrı metodunda, deney hayvanlarının enjeksiyon bölgelerini ovuşturma ve yalama süreleri gözlemlenerek ağrı yanıtları elde edilir (Landa-193, 194). Termal ağrı modeli olan hot-plate ve tail-flick testlerde ise sıcak platform ya da sıcak sudan kaçınma latensleri gözlemlenerek ağrı eşik değerleri belirlenir (195). Bu tezde kullanılan metodun verilerin gözlemlenerek değil, dijital olarak elde edilmesi avantajı söz konusudur.

2.6. Ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar

Antik Mısır ve Mezopotamya'da ağrı ve ateş gibi şikayetlerin sağaltımı için çeşitli bitki yapraklarının yara yerine uygulandığı ya da kaynatılarak içildiği günümüze ulaşan papirüslerden anlaşılmaktadır (196). Ağrı tedavisinin eski zamanlardan beri bilinen bir diğer aktörü de afyondur. Daha sonraları afyonun alkolde çözülerek kullanımı yaygınlaşmıştır (afyon tentürü). Cerrahi işlemler öncesinde anestezi amacıyla kloroform kullanılmaya başlanmasına bazı cerrahlar, "ağrının engellenmesi, iyileşmeyi engeller" düşüncesiyle önceleri karşı çıkmıştır (197).

Günümüzdeki ağrı tedavisinde kullanılan ilaç seçenekleri giderek çoğalmaktadır. Bu durum, bir yandan da modern tıbbın tüm gelişmelerine rağmen ağrı tedavisinde henüz yeteri başarı sağlanamadığını da göstermektedir (198).

Bu bölümde ağrı tedavisinde kullanılan antiinflamatuvarlar, opioidler, antidepresanlar, adjuvan ilaçlar ve diğer analjezik ajanlara değinilecektir.

2.6.1 Steroit olmayan anti-inflamatuvarlar

Grubun ilk örneği olan aspirinden dolayı bu gruptaki ilaçlara önceleri “aspirin benzeri ilaçlar” denmekteydi. Steroit olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİ), siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini engeller. Bu yolla antipiretik, analjezik ve antiinflamatuvar etkileri ortaya çıkar (199, 200).

Bu grup ilaçlar reçetesiz de kullanılabildiğinden oldukça sık kullanılmaktadır. (201).

Karaciğer ve böbrek yetersizlikleri, konjestif kalp yetmezliği, gastrik ülser gibi patolojiler NSAİ ilaçların kullanımını sınırlamaktadır (202). Bu ilaçlar, narkoz hali oluşturmama avantajına sahip olsalar da sıklıkla tedavide yetersiz kalabilmektedir, özellikle inflamasyon kaynaklı ağrıda etkilidirler (198, 199, 203).

2.6.2. Opioidler

Opioid grubu ilaçlar; ağrı, öksürük, diyare ve akut pulmoner ödemde kullanılır. Bağımlılık, tolerans ve yoksunluğa sebep olmaları ve sinir sistemi üzerine ciddi depresan etkileri (narkoz hali oluşturmaları), opioidlerin kullanımını kısıtlamaktadır (150, 204). Tolerans gelişimi, ilaçtan aynı etkiyi almak için daha yüksek doz kullanma gereksinimini ifade eder. Tolerans gelişmesi sonucunda zamanla doz artırımı, “opioidle indüklenen hiperaljezi” ismi verilen bir fenomene yol açar (205). Tolerans gelişimin muhtemel mekanizmaları; ilaç metabolizmasının artması, sinyal yollarının duyarsızlaşması, reseptör down-regülasyon gelişimidir (206).

Opioidlere tolerans gelişimini engellemek ve mümkün ise analjezik etkilerini potansiyelize etmek amacıyla başta NMDA reseptör antagonistleri olmak üzere kimi “yardımcı ilaçlarla kombine etme stratejisi” geliştirilmiştir (207). ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri verileri, yıllık yaklaşık 70,000 kişinin opioid kötüye kullanımı veya doz aşımı nedeniyle hayatını kaybettiğini söylemektedir (208). Bu nedenle ağrı tedavisinde “ancak potansiyel analjezik etkisi, risklerinden daha fazla ise kullanılması gerektiği” vurgulanmaktadır (209).

2.6.3. Aduvan (Yardımcı) analjezikler

Adjuvan (yardımcı) analjezikler, birincil kullanım alanı ağrı olmayan ancak analjezik etkileri bilinip bu amaçla da reçete edilebilen ilaçları tanımlar. Bu heterojen grubun çok sayıdaki üyelerinden bazıları: ketamin, lidokain, α -2 adrenoseptör agonistleri, steroidler, gabapentinoidler (Pregabalin, Gabapentin) (2010, 211).

Adjuvan analjezikler, kanser ağrısı ve nöropatik ağrı gibi oldukça dirençli ağrılı olan durumlarda tedavi kılavuzlarında uzun yıllardır yer almakta ve opioidlerle kombine edildiklerinde başarı oranlarını önemli düzeyde artırmaktadır (212, 213).

Gabapentinoidler, epilepsi tedavisi amacıyla piyasaya sürülmüş ancak zamanla ağrı kontrolündeki etkilerinin saptanması nedeniyle önemli analjezikler arasında sayılmışlardır (214). Bu grup ilaçlar, birinci sıra aferent nöronun dorsal kök gangliyonunda yer alan sonlanmasındaki inhibitör özellikli N-tipi voltaj kapılı kalsiyum kanallarına bağlanarak ağrı iletimini engellerler (215). Ayrıca kemirgenlerde yapılan mekanizma araştırmalarında gabapentinoidlerin inen noradrenerjik ve serotoninerjik nöronları aktive ederek antinosisepsiyon sağladıkları saptanmıştır (216, 217).

Selektif α 2 adrenoseptör parsiyel agonisti klonidin, kanser ağrısı ve nöropatik ağrıda kullanılmaktadır. Morfin ile kombine edilerek özellikle intratekal infüzyon pompası yoluyla yaygın olarak kullanılmaktadır (218, 219).

Lidokain, başlıca voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke eden amid yapılı bir lokal anesteziktir. 1980'lerden sonra akut ve kronik ağrı tedavisinde sistemik veya topikal yolla kullanım alanı bulmuştur (220, 221).

Kronik ağrı tedavisinde birincil ve ikincil seçenekler başarısız olduğunda ketamin tercih edilmektedir (222). Disosiyatif anestezik olan ketamin, oldukça çeşitli mekanizmalar üzerinden etki eder. Bu mekanizmalardan bazıları: NMDA reseptörü antagonizması, opioid reseptör agonistliği (yalnızca yüksek dozlarda), sodyum kanal depresyonu (lokal anestezik etki), serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonudur (223).

2.7. Ağrı ve Antidepresanlar

Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların sınıflandırılması; trisiklik antidepresanlar (TCA), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ve bunlar dışında kalan atipik antidepresanlar şeklindedir. Bu ilaçlar, istisnaları olmakla birlikte, doğrudan ya da dolaylı olarak beyindeki serotonin ve noradrenalin aktivitesini artırır. Nörotransmitterler üzerinde etkileri kısa sürede başlamasına rağmen antidepresan etkileri, 2-4 haftalık kullanım sonrasında ortaya çıkar (150).

Antidepresanların analjezik amaçla kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Fibromiyalji sendromunda en sık SSRI ve SNRI grubu ilaçlar kullanılır (224). Trisiklik antidepresanlar (TCA), nöropatik ağrıda ilk seçenek analjeziklerden biri haline gelmiş durumdadır. Bu ilaçların analjezik etkilerinin antidepresan etkilerinden bağımsız mekanizma ile oluştuğu bilinmektedir (225).

Depresyon ve ağrı tedavisinde en sık kullanılan ilaç gruplarından biri olan TCA, sık ve önemli yan etkilerinden dolayı sıklıkla yerlerini görece yeni olan monoaminlerle ilişkili ilaçlara bırakmaktadır. Bu yan etkileri kolinerjik, histaminerjik ve $\alpha 1AR$ blokajı yollarıyla ortaya çıkar (226, 227). TCA grubunun kimi yan etkilerinden sorumlu olan H1-histamin reseptör blokajı, aynı zamanda analjezik etkisinden de sorumlu tutulmaktadır (228). Ayrıca TCA'ların opioid

reseptörlerine çok zayıf da olsa agonist etkili, NMDA reseptörlere ise antagonist etkili olduğu saptanmıştır (229).

Antidepresanların analjezik etkilerinde çok sayıda mekanizma sorumlu tutulmuştur. Bu konuda yapılan çalışmalardan birinde SSRI grubu fluoksetin, termal ve viseral ağrı modellerinde antinosiseptif etkili bulunurken; selektif olmayan opioid antagonisti, bu antinosisepsiyonu tamamen geri çevirmiştir (230). Aynı grubun bir diğer üyesi paroksetinin termal ağrıdaki antinosiseptif etkisi opioid antagonisti ve 5-HT₃ antagonisti ile geri çevrilmiştir (231). Diyabetik nöropati oluşturulan sıçanlarda ise SSRI'lerin oluşturduğu antinosisepsiyon; opioid ve muskarinik antagonist ile geri çevrilirken α 2AR antagonisti ile değişmemiştir (232). Fluoksetinin bir diğer muhtemel antinosisepsiyon mekanizması, sinaptik terminalde sodyum kanalları üzerine inhibitör etkileridir. Ancak bu etki diğer SSRI ilaçlarda gözlenmemiştir (233).

SNRI grubu antidepresanların analjezik potansiyellerinin, SSRI grubundan daha fazla olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (234). Bu gruptan duloksetin ve venlafaksin ağrı çalışmalarında çok sık yer almıştır. SNRI'lerin özellikle inflamatuvar ve nöropatik ağrıdaki belirgin antinosiseptif etkileri tekrarlayan çalışmalarda tespit edilmiştir (235, 236, 237). Duloksetin, sinir ligasyonu modelinde mekanik eşik değeri belirgin şekilde yükseltmiş, bu etki α 2AR antagonisti yohimbin ile geri çevrilmiştir (238). Venlafaksin antinosiseptif etkisi diyabetik nöropati modelinde de ortaya çıkarken; bu etki, α 2AR antagonisti ve serotonerji nöronları etkileyen bir toksin olan p-koloroamfetamin ile antagonize edilmiştir (239). Sıçanlarda yapılan bir başka deneyde venlafaksin, nöropatik ağrıda antinosiseptif etki gösterirken; güçlü bir analjezik olan gabapentin ile kombine edildiğinde beklenmedik şekilde onun antinosiseptif etkisini azaltmıştır (240). Khalifa ve ark., venlafaksin sodyum kanalları üzerine inhibitör etkisi olduğunu ve bu etkinin diğer antidepresanların sodyum kanalları üzerine kullandıklarından daha farklı bir mekanizma ile gerçekleştiğini belirlemiştir (241).

Bu çok sayıda yayın, antidepresan ve ağrı ilişkisini defalarca ortaya koymuş ve mekanizmasına dair nemli veriler kazandırmıştır. Antidepresanların

antinosiseptif etkisine aracılık etmesi muhtemel etki mekanizmaları Tablo 2’de özetlenmiştir. Yukarıdaki antidepresan gruplarına dahil olmayan bupropionun ağrı ilişkisine ise ilerleyen bölümlerde değinilecektir.

Tablo 2 Antidepresanların antinosiseptif etkilerinden sorumlu olması muhtemel etki mekanizmaları (242).

		TCA Amitriptilin İmipramin Klomipramin	TCA Nortriptilin Desipramin Maprotilin	SSRİ Fluoksetin Paroksetin Sitalopram	SNRİ Venlafaksin Duloksetin	DNRİ Bupropion
Geri alım inhibisyonu	Serotonin	+	-/+/-	+	+	-
	Noradrenalin	+	+	-	+	+
	Dopamin	-	-	-	-	+
Reseptör Blokörülüğü	Alfa adrenoseptör	+	+	-	-	-
	H1 histamin	+	+	-	-	-
	Muskarinerjik Resepötr	+	+	-	-	-
	NMDA	+	+	-	-	-
İyon kanalı blokaı	Sodyum	+	+	-	+/-	+/-/-
	Kalsiyum	+	+	-	-	-

2.8. Bupropion

Bupropion (BPR), ilk defa 1969’da üretilen ve 1985 yılında majör depresyon tedavisi için FDA onayı alan bir atipik antidepresandır (243). İlaç, *catha edulis* yapraklarından elde edilen *cathinone* yapısında sentetik bir kimyasaldır (244). BPR, “Wellbutrin”, “Wellbutrin SR”, “Wellbutrin XR”, “Zyban” ve “Bupropion Hydrochloride” jenerik isimleri ile piyasada yer almaktadır (245).

2.8.1. Bupropion’un farmakolojik özellikleri

Oral yolla verilen BPR, çok hızlı bir şekilde plazmada gözlenebilir. Kanda, büyük oranda (%85) plazma proteinlerine bağlanarak taşınır (243).

BPR, çok azı hariç üç metabolite dönüştürülür: threohydrobupropion, erythrohydrobupropion, aktif metaboliti olarak kabul edilen hidroksibupropion. İlaç, ilk geçiş metabolizmasına uğrar (246).

Antidepresan etkisini serotonin geri alımı üzerine etkisiz iken dopamin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek gösterir. Serototonerjik etki göstermemesi, serotonin ile ilişkili antidepresanların yaygın yan etkilerinden seksüel disfonksiyon, kilo alma ve sedasyona neden olmasını sağlar (247).

Amfetamine benzer etki mekanizmasına sahip olan BPR, amfetamin kötüye kullanım geçmişi olan gönüllülere standart dozlarında uygulandığında, d-amfetaminden farklı olarak vital değerlerde anlamlı değişikliğe neden olmamıştır. Bu sonuç, ilacın kötüye kullanım riskinin düşük olduğunu düşündürmüştür (248).

BPR, aynı zamanda nöronal nikotinik reseptörler üzerine antagonist etkiye sahiptir. Bu etkisi, nikotin bağımlılığındaki etkisinde rol oynuyor olabilir (249).

BPR'nin yan etkileri diğer antidepresanlar göz önüne alındığında sık görülmez ve çoğunlukla iyi tolere edilir. Yan etki olarak; ağız kuruluğu, baş ağrısı, aşırı uyarılma, baş dönmesi, bulantı ve uykusuzluk gözlenebilir (249, 250). BPR kullanımının kontraendike olduğu durumlar ise ilaç alerjisi, nöbet bozuklukları, MAO inhibitörü kullanımı ve yeme bozukluğudur (251, 252).

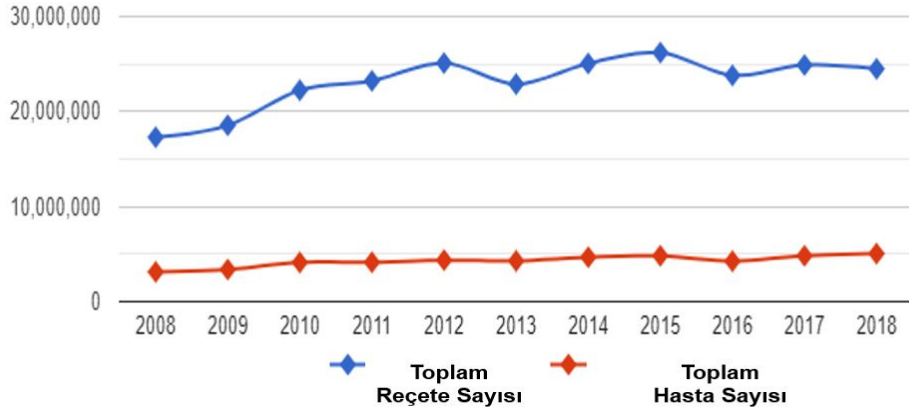
2.8.2. Bupropionun klinik kullanımı

Majör depresyon tedavisinde seksüel disfonksiyon yan etkisinden kaçınmak isteyen hastalar için ya da depresyona eşlik eden nikotin bağımlılığında antidepresan olarak BPR seçilebilmektedir (252, 253).

Amerikan Halk Sağlığı Derneği'nin kılavuzunda sigara bırakma amacıyla kullanımı önerilen ilk seçenek ilaçlardan biri BPR'dir (254). Kokain kötüye kullanımının tedavisinde tek başına, metamfetamin kötüye kullanımının tedavisinde ise naltrekson ile kombine edilerek kullanılmaktadır (255, 256, 257). Ayrıca literatürdeki çok sayıda çalışmada dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde yararlı etkileri ortaya konmuştur (258).

BPR, psikiyatrik bozukluklar dışında ağrı ve obezitede de reçete edilebilmektedir. Obezite tedavisinde naltrekson ile kombine edilerek kullanımı anlamlı kilo kaybı sağlamaktadır (259).

Sayılan endikasyonlarla yalnız Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010'dan sonraki her yıl yirmi milyondan fazla kez BPR reçete edilmektedir ve bu süre boyunca en çok reçete edilen ilk 40 ilaçtan biri olagelmektedir (260).



Şekil 6 Yıllara göre bupropion reçete edilen hasta ve toplam reçete sayısı (260)

2.9. Bupropion ve Ağrı

2.9.1. Deneysel çalışmalar

BPR'nin ağrı üzerine etkileri, çoğunlukla in vivo somatik ağrı modellerinde araştırılmıştır.

Bu konudaki ilk çalışmalardan birinde; Rhesus cinsi maymunların kuyrukları sıcak su dolu kaba sokulup kuyruk çekme süreleri incelenmiş, BPR'nin tek doz ya da sürekli enjeksiyon ile uygulanması, kuyruk çekme latensini değiştirmemiştir (261).

İnflamatuvar ve termal ağrılara i.p. BPR'nin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada Croton yağı testi ve Carregenan testi ile inflamatuvar ağrıda, hot-plate testte ise termal ağrıda antinosiseptif etki bulunmuştur (16).

BPR'nin en sık araştırıldığı ağrı tipi nöropatik ağrıdır. Sinir ligasyonu, kronik konstriksiyon hasarı ve subkutan formalin uygulaması ile oluşturulan nöropatik

ağrı modellerinde bupropion, antinosiseptif etkili bulunmuştur (16, 17, 262, 263, 264, 265). Bu çalışmalarda BPR, çoğunlukla sistemik yolla (oral ve i.p.) uygulanırken, Jahanbani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada formalinle ağrı oluşturulmuş, BPR ise noradrenerjik projeksiyonların en önemli orijin bölgesi olduğu bilinen locus sereleusa uygulanmıştır. Bu çalışmada BPR, doz bağımlı olarak antinosiseptif etki göstermiştir (263).

Tüm bu ağrı çalışmaları içerisinde BPR'nin antinosiseptif etki mekanizması ise çok nadir araştırılmıştır. Hoshino ve arkadaşları, erkek Wistar sıçanlarda sinir ligasyonu ile hiperaljezi oluşturmuş, intratekal yolla uygulanan BPR, antihiperaljezik etki göstermiştir. BPR'nin oluşturduğu antinosiseptif etki, intratekal yolla uygulanan $\alpha 2$ adrenoseptör antagonisti idazoxan ve D2-dopamin reseptör antagonisti sulpirid ile doz bağımlı olarak azaltılmıştır (17).

Diğer taraftan, BPR'nin viseral ağrıdaki etkisine yönelik, literatürde sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, farede i.p. olarak uygulanan asetik asit ile oluşturulan viseral ağrı modelinde, i.p. BPR'nin antinosiseptif etkili olduğu gösterilmiş, ancak bu etkinin mekanizması araştırılmamıştır (16).

2.9.2. Klinik veriler

Daha önceki bölümlerde tartışıldığı gibi ağrı tedavisinde -özellikle nöropatik ağrıda- antidepressanlar kullanılmaktadır. BPR'nin her ne kadar serotonerjik aktivitesi olmasa da noradrenerjik etkisi, bu endikasyonla kullanımı için bir potansiyel vadetmiştir. Ancak bu konu, henüz literatürde sınırlı sayıda klinik çalışmada yer bulmuştur.

Semenchuk ve arkadaşları, 2000 yılında yaptıkları pilot çalışmada 22 nöropatik ağrı hastasında BPR'nin faydalı olabileceğini göstermiştir (266). Yaklaşık bir yıl sonra ise daha kapsamlı hale getirdikleri yeni araştırmalarında depresyonu olmayan nöropatik ağrılı hastalara uzun süreli günlük BPR tedavisi uygulamış; tedavi, iyi tolere edilebilmesinin yanında plasebo grubuna nazaran anlamlı şekilde antinosisepsiyon sağlanmıştır (267).

Bir diğ er çalışmada ise en az altı aydır s urmekte olan sırt ağrısı olan hastalar, günlük BPR tedavisi almış, ancak plaseboya karşı herhangi anlamlı bir üstünlük oluşturmadığı gözlenmiştir (45).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından 14/07/2020 tarih ve 2020/25 kabul numarası ile uygun bulunmuştur. Çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.TIP.1904.20.012 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.1. Deney Hayvanları

Deneylerde, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde (DEHAM) yetiştirilen 275-320 gram ağırlığındaki Sprague-Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Menstrüel dönemin farklı dönemlerinde ağrının algılanmasının değişebileceği göz önünde bulundurularak erkek sıçanların kullanılmasına karar verilmiştir. Sıçanlar deney süresince ortam sıcaklığı ($24 \pm 2^{\circ}\text{C}$) ve nem oranı (%60) sabit olan bir ortamda tutulmuş ve standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslenmiştir. Çalışmalar Helsinki Deklarasyonu'na ve "Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IAPS)"nin öngördüğü etik kurallara uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Cerrahi İşlemler

Deney hayvanlarının cerrahi, alıştırma ve kayıt süreçlerinin tamamı, OMÜ Tıp Fakültesi Fizioloji Anabilim Dalı bünyesinde bulunan araştırma laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Cerrahi uygulamalar, aseptik şartlarda ketamin ve klorpromazin (100 mg/kg ketamin ve 0,75 mg/kg klorpromazin; intraperitoneal) anestezisi altında uygulanmıştır.

a) Elektrotların yerleştirilmesi: Sıçanların sol dış oblik kaslarına emaye kaplı suda erimeyen Nikel/Krom (80 mm çapındaki) tel elektrotlar, ucundaki yalıtımın sıyrılmasından sonra ince uçlu bir enjektör iğnesi yardımıyla tespit edilmiştir. Bipolar kayıt alınması amacıyla 10 mm aralıklı 2 adet elektrot yerleştirilmiştir. Deri altından ilerletilerek sıçanların ensesinde ağzılaştırılan elektrotlar küçük bir fişe lehimlenerek dental akrilikle kafatası üzerine tespit edilmiştir (Şekil 7) (268).



Şekil 7 Dış oblik kasa fikse edilen elektrotlar, kafatasına dental akrilik yardımıyla sabitlenmesi.

b) İntragastrik kanülasyon: İntragastrik (i.g.) bubropion veya bupropionun çözücüsünün verilmesi amacıyla tüm sıçanlara i.g. kanül yerleştirilmiştir. Bu amaçla, abdomen orta hatta üst 2,5 cm'lik alan insizyonu sonrasında mide disseke edilerek büyük kurvatürün proksimaline iç çapı 1,5 mm olan polietilen bir kateter yerleştirilerek sütur ile sabitlenmiştir (Şekil 8). Kateterin serbest ucu, yakılarak kapatılmasının ardından cilt altından ilerletilerek sıçanların ense bölgesinde dışarı ağızlaştırılmıştır.



Şekil 8 İntragastrik kanül, mide büyük kurvatürüne suture yardımıyla sabitlenmesi.

c) İntratekal (i.t.) kanülasyon: Kafa derisi posteriorda foramen magnum çevresi 2 cm ön-arka doğrultusunda insize edilmiştir. Kas dokusu kesilmeksizin künt eğri uçlu penset ile disseke edilmiş, atlantookspital membran ortaya çıkarılmıştır. Gri enjektör ucu ile açılan küçük delikten PE10 (0,28 mm x 0,61 mm) politetilen kateter subaraknoid aralıkta 8,5 cm ilerletilmiştir. Kateter, suture ile sabitlenmiş, kafa derisi dikilen sıçan, iyileşmeye bırakılmıştır (269). İ.t. kanüllerin iç hacimleri ölü hacim olarak kabul edilerek verilecek ilaç hacminin arkasından ölü hacim kadar SF ilave edilerek maddeler uygulanmıştır. Bu yolla ilaçlar sabit 5 µL hacimde verilmiş, ölü hacim ise 8 µL olarak belirlenmiştir.

İ.t. kanülasyonun doğrulaması amacıyla lidokain testi uygulanmıştır. Lokal anestezi bir ilaç olan lidokain i.t. yolla (15 µL %2'lik) uygulandığında paraplejiye neden olmaktadır. Bu parapleji, lidokainin geri dönüşlü bağlanma etkisi nedeniyle kısa sürede çözülmetedir (270). İ.t. kanül takılı sıçanlardan lidokain uygulaması ile geri dönüşlü parapleji oluşan sıçanlar, kanülün işlevsel

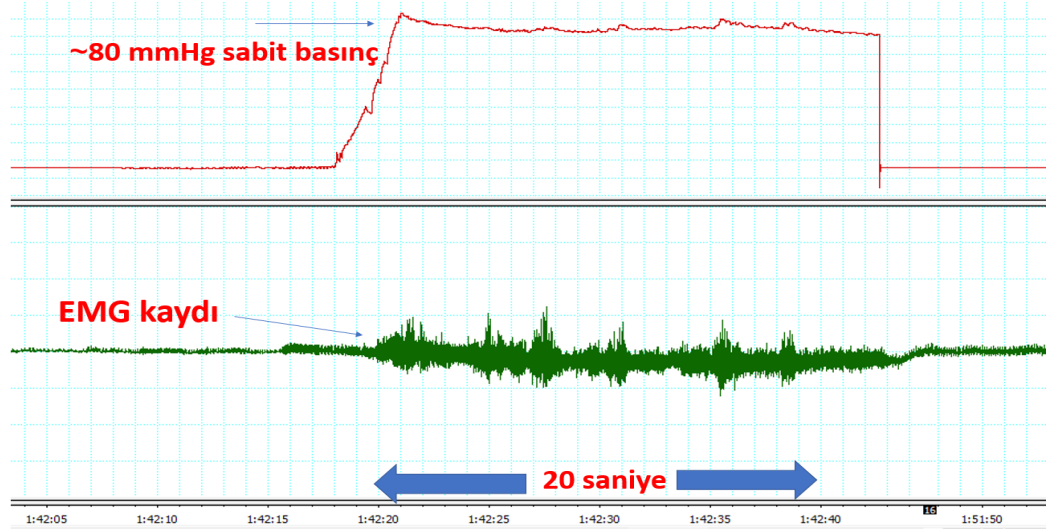
olduğunun gösterilmesi nedeniyle deney için kullanılmıştır. Parapleji oluşmayan ya da oluşsa dahi geri dönüşlü olmayan paraplejik sıçanlar, deneyden çıkarılmıştır.

Cerrahi işlemler tamamlandıktan sonra sıçanlar ayrı kafeslerde deneylerden önce 7-8 gün bekletilmiştir. Sıçanlara cerrahiye takip eden ilk üç gün antibiyotik (Ampisilin; 100 mg/kg; intramüsküler) ve analjezik (Metamizol Sodyum; 100 mg/kg; intraperitoneal) tedavisi yapılarak iyileşme sürecine katkı sağlanması amaçlanmıştır. Sıçanlar, deneylerin başlayacağı güne kadar, deneylerin yapılacağı Bollman kafeslerine günde 2 saat oturtularak deney koşullarına alıştırmıştır.

3.3. Deney Protokolü

Bu tezde, insandaki mekanik uyarıya bağlı oluşan ağrıyı taklit ettiği kanıtlanmış olan ve literatürde sık kullanılan kolorektal distansiyon modeli kullanılmıştır (8, 10, 271). KRD için, beslenme sondasının 7 cm'lik uç kısmına bir prezervatif geçirilip iplikle bağlanarak şişirilebilir kolorektal basınç aparatı kullanılmıştır. Deney günü kolorektal aparatın ucundaki balon hafif eter anestezisi altında sıçanların anüsünden penetrasyonu yapılmış ve geri çıkmasını engellemek için tıbbi flaster ile kuyruğa sabitlenmiştir. Sıçanlar, daha sonra deney sırasında içinde duracakları Bollman kafeslerine alınmış ve elektrotların bağlı olduğu fiş bir kablo yardımıyla PowerLab veri kazanım sistemine biyoamplifikatör aracılığıyla bağlanmıştır. Dış oblik kastan alınan elektromiyografik (EMG) sinyaller deney süresince kaydedilmiştir.

Kolorektal distansiyon aparatının diğer ucu üç yollu musluk damar yolu ile istenen kolorektal basınçların oluşturulabilmesi için içi hava dolu bir 10 ml'lik enjektöre ve kolorektal basıncı deney boyunca kaydedebilmek için basınç transdüserine bağlanmıştır. Kolorektal basınç, aparatın ucundaki balonun enjektördeki havayla şişirilmesiyle 80 mmHg'ye çıkartılıp 20 saniye bu değerde tutulmuştur. Deney sonrası da KRD öncesindeki 20 saniyedeki ve KRD sırasındaki 20 saniyedeki dış oblik kastan kaydedilen EMG sinyallerin integralleri alınarak nicel veriler elde edilmiştir (Şekil 9).



Şekil 9 LabChart programı yardımıyla verilen basınç ve elde edilen EMG kaydının alınması.

Deneyler gece açlığını takiben yapılmıştır. Madde uygulamasından önce beşer dakika arayla uygulanan 3 KRD serisindeki 80 mmHg'lik basınca karşı oluşan EMG yanıtlarının ortalaması %100 viseromotor yanıt (0. dakika) olarak kabul edilmiştir. KRD, maddelerin uygulanmasından önce (0. dakika) ve madde uygulamasından 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, ve 90 dakika sonra uygulanmıştır. KRD uygulanan dakikalardaki EMG sinyalleri 0. dakikadaki viseromotor yanıtın (VMY) yüzdesi cinsinden hesaplanmış ve kontrol değerleri ile karşılaştırılmıştır

3.4. Kullanılan İlaçlar

Tablo 3 Deney gruplarında kullanılan ilaçların çeşitli özellikleri.

İlaç	İşlevi	Formülü	Moleküler Ağırlığı	Uygulama Yolu	Çözücü	Dozu
Bupropion (Zyban tablet)	Dopamin ve Noradrenalin geri alım inhibitörü			İ.g. kanül ile	FTS	5-10-20-40 mg/kg i.g.
Nalokson	Selektif olmayan opioid antagonist	$C_{19}H_{22}ClNO_4$	363,84	İ.t. kanül ile	FTS	2,5 µg/sıçan i.t.
Prazosin	selektif α_1 adrenerjik reseptör antagonist	$C_{19}H_{22}ClN_5O_4$	419,9	İ.t. kanül ile	FTS	30 µg/sıçan i.t.
Yohimbin	selektif α_2 adrenerjik reseptör antagonist	$C_{21}H_{27}ClN_2O_3$	390,9	İ.t. kanül ile	DMSO	30 ve 60 µg/sıçan i.t.
SCH 23390	Selektif dopamin-1 reseptör antagonist	$C_{17}H_{19}Cl_2NO$	324,2	İ.t. kanül ile	FTS	25 µg/sıçan i.t.
Sulpirid	Selektif dopamin-2 reseptör antagonist	$C_{15}H_{23}N_3O_4S$	341,4	İ.t. kanül ile	DMSO	30 ve 60 µg/sıçan i.t.

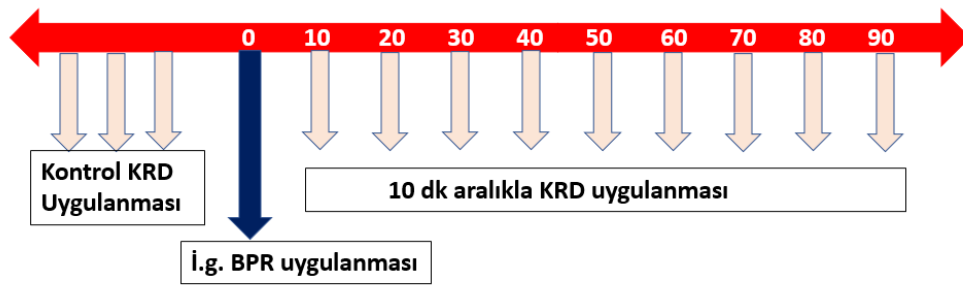
3.5. Deney grupları

Çalışmamızda, intragastrik yoldan uygulanan bupropionun antinosiseptif etkisinde omurilikteki α adrenerjik reseptörlerin, dopamin reseptörlerinin ve opioid reseptörlerin rolleri araştırılmıştır. Kullanılan bupropion ve antagonistlerin dozları literatürde bu maddelerin ağrı mekanizması çalışmalarında kullanılan uygun ve etkili olan dozları dikkate alınarak seçilmiştir (16, 17, 264, 265, 272, 273).

Doz-yanıt çalışması:

1. Kontrol (çözücü) grubu: Bu gruptaki sıçanlara, bupropion'un çözücüsü olan FTS, önceden yerleştirilen i.g. kateterden 2 mL/sıçan hacminde uygulanmıştır.
2. Bupropion 5 mg/kg grubu: Bu gruptaki sıçanlara bupropion 5 mg/kg dozunda 2 ml hacim içinde itragastrik kateterden uygulanmıştır.
3. Bupropion 10 mg/kg grubu: Bu gruptaki sıçanlara bupropion 10 mg/kg dozunda 2 ml hacim içinde i.g. kateterden uygulanmıştır.
4. Bupropion 20 mg/kg grubu: Bu gruptaki sıçanlara bupropion 20 mg/kg dozunda 2 ml hacim içinde i.g. kateterden uygulanmıştır.
5. Bupropion 40 mg/kg grubu: Bu gruptaki sıçanlara bupropion 40 mg/kg dozunda 2 ml hacim içinde i.g. kateterden uygulanmıştır.

Doz-yanıt gruplarında ilaç uygulanma ve kayıt alınma zamanları Şekil 10'da gösterilmektedir.



Şekil 10 Doz-yanıt gruplarının kayıtlarının zaman çizelgesi

Etki Mekanizmasının Araştırıldığı Deney Grupları:

6. İ.t. FTS + i.g. FTS grubu: Bu gruptaki sıçanlara, bupropionun çözücüsünün FTS i.g. yoldan uygulanmasından 10 dakika önce, uygulanacak olan kimi reseptör antagonistlerinin (prazosin, SCH 23390 ve nalokson) çözücüsü FTS 5 µL/sıçan hacminde i.t. yoldan uygulandı.

7. İ.t. DMSO + i.g. FTS grubu: Bu gruptaki sıçanlara, bupropionun çözücüsünün FTS intragastrik yoldan uygulanmasından 10 dakika önce, uygulanacak olan kimi reseptör antagonistlerinin (yohimbin ve sulpirid) çözücüsü DMSO, 5 µL/sıçan hacminde i.t. yoldan uygulandı.

8. İ.t. SF + i.g. bupropion grubu: Bu gruptaki sıçanlara, bupropionun i.g. yoldan uygulanmasından 10 dakika önce, uygulanacak olan kimi reseptör antagonistlerinin (prazosin, SCH 23390 ve nalokson) çözücüsü FTS, 5 µL/sıçan hacminde i.t. yoldan uygulandı.

9. İ.t. DMSO + i.g. bupropion grubu: Bu gruptaki sıçanlara, bupropionun i.g. yoldan uygulanmasından 10 dakika önce, uygulanacak olan kimi reseptör antagonistlerinin (yohimbin ve sulpirid) çözücüsü DMSO, 5 µL/sıçan hacminde i.t. yoldan uygulandı.

10. Bupropion + nalokson grubu: Bu gruptaki sıçanlara intragastrik bupropionun seçilen etkili dozundan 10 dakika önce, opioid reseptör antagonisti nalokson (2,5 µg/sıçan) i.t. yoldan 5 µL/sıçan hacim içinde uygulandı.

11. Bupropion + prozosin grubu: Bu gruptaki sıçanlara intragastrik bupropionun seçilen etkili dozundan 10 dakika önce, α-1 adrenoreseptör antagonisti prozosin (30 µg/sıçan) i.t. yoldan 5 µL/sıçan hacim içinde uygulandı.

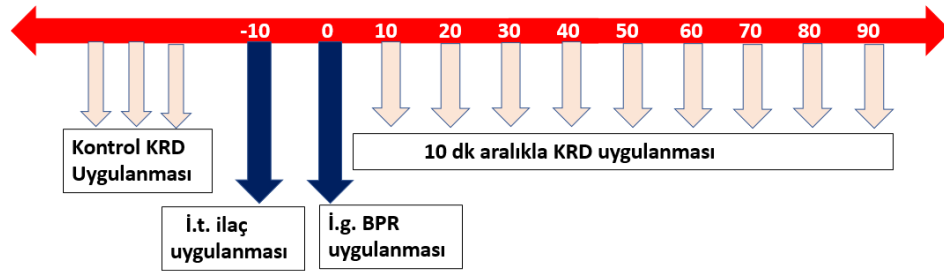
12. Bupropion + yohimbin grupları: Bu gruptaki sıçanlara i.g. bupropionun seçilen etkili dozundan 10 dakika önce, α-2 adrenoreseptör antagonisti yohimbin (30 ve 60 µg/sıçan) i.t. yoldan 5 µL/sıçan hacim içinde uygulandı.

13. Bupropion + SCH 23390 grubu: Bu gruptaki sıçanlara i.g. bupropion'un seçilen etkili dozundan 10 dakika önce, dopamin-1 reseptör antagonisti SCH 23390 (25 µg/sıçan) i.t. yoldan 5 µL/sıçan hacim içinde uygulandı.

14. Bupropion + Sulpirid grupları: Bu gruptaki sıçanlara i.g. bupropionun seçilen etkili dozundan 10 dakika önce, dopamin-2 reseptör antagonisti sulpirid (30 ve 60 µg/sıçan) i.t. yoldan 5 µL/sıçan hacim içinde uygulandı.

15. Antagonist grupları: Bu gruplardaki sıçanlara, mekanizma çalışmalarında BPR'nin antinosiseptif etkisini değiştirdiği belirlenen reseptör antagonistleri yohimbin, sulpirid ve nalokson, tek başlarına i.t. yoldan 5 µL/sıçan hacim içinde verildi.

Bupropionun antinosiseptif etki mekanizmasının araştırıldığı deney gruplarında ilaç uygulanma ve kayıt alma zamanları Şekil 11'de gösterilmektedir.



Şekil 11 Bupropionun antinosiseptif etki mekanizmasının araştırıldığı deney gruplarının kayıtlarının zaman çizelgesi

3.6. İstatistiksel Analiz

Kaydedilen EMG sinyallerinin KRD uygulaması sırasında ve KRD uygulaması öncesindeki 20'şer saniyelik dilimlerdeki Labchart programında hesaplanan integralleri arasındaki farkın bulunması ile VMY'ler elde edilmiştir. Her bir deney öncesinde ilk maddenin uygulamasından önce beşer dakika arayla uygulanan 3 KRD serisindeki 80 mmHg'lik basınca karşı oluşan VMY'lerin ortalaması %100 VMY olarak kabul edilmiş, ilaç uygulaması sonrası elde edilen VMY'ler ise % kontrol olarak hesaplanmıştır.

Madde uygulamalarının 90 dakikalık süre içerisindeki genel etkisi, zaman-VMY fonksiyon eğrisinin %100 VMY çizgisine göre eğri altındaki alanları (EAA), Excel bilgisayar programı kullanılarak hesaplanmıştır.

Veriler, "ortalama $\pm$ standart hata (SEM)" olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel analiz için Graphpad InStat (version 3) programı kullanılmıştır. Her bir gruptaki veriler, normal dağılıma uygunluklarının belirlenmesini takiben ANOVA testi ile değerlendirilmiş ve gruplar arası karşılaştırmada Tukey-Kramer post hoc testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Bupropionun KRD ile Oluşturulan Viseral Ağrıdaki Etkisi

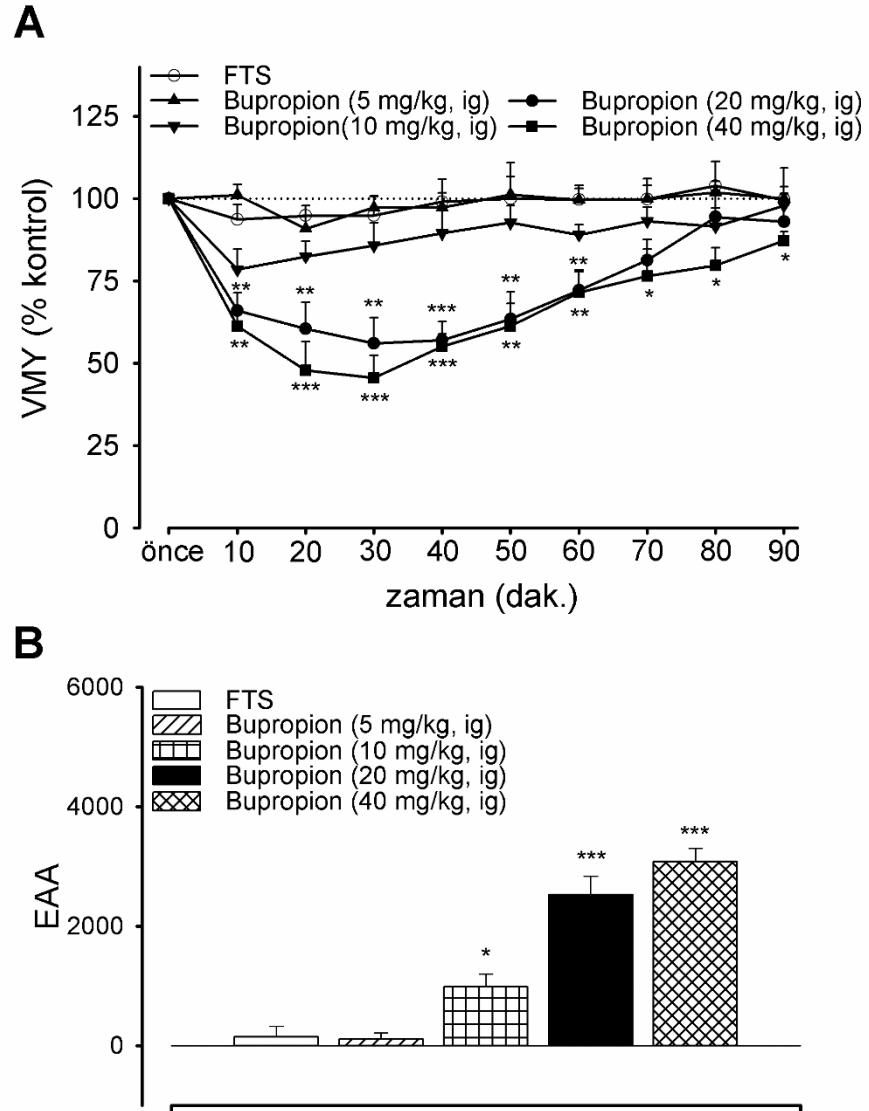
Kontrol grubunda gastrik yolla uygulanan FTS, KRD ile oluşturulan VMY'yi 90 dakika boyunca değiştirmedir.

BPR, i.g. kanül yoluyla 5, 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarında uygulandı (n=7). Doz-yanıt gruplarında BPR'nin 20 ve 40 mg/kg i.g. dozları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VMY'yi azaltarak belirgin şekilde antinosiseptif etki gösterdi ($p<0,05$ - $0,001$) (şekil 12 ve Tablo 4). BPR'nin antinosiseptif etkisi her iki dozda da 10. dakikadan itibaren başladı. 20 mg/kg i.g. dozu 60. dakikaya kadar etki gösterirken, 40 mg/kg i.g. dozunun etkisi deney protokolünün sonuna değin devam etti (şekil 12A ve Tablo 4).

BPR'nin düşük dozda uygulandığı deney gruplarında (5 ve 10 mg/kg i.g.), 90 dakika boyunca alınan VMY'ler göz önüne alındığında kontrol grubuna göre anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Ancak 10 mg/kg i.g. BPR doz grubu, 90 dakika boyunca süren etkinin toplamının değerlendirildiği EAA sonuçlarına göre kontrol grubuna göre anlamlı şekilde etkili bulundu ($p<0,05$) (şekil 12B).

Doz-yanıt grubunun kontrol, 5, 10, 20 ve 40 mg/kg i.g. dozları için EAA $\pm$ SEM değerleri sırasıyla $143,7 \pm 177,2$, $16,8 \pm 103,9$, $984,3 \pm 211,9$, $2524 \pm 314,5$, $3075,6 \pm 227,3$ (Tablo 4).

Her iki bakış yöntemi ile de etkili bulunan 20 mg/kg ve 40 mg/kg i.g. dozlarının EAA değerine etkileri bakımından aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu nedenle BPR'nin antinosiseptif etki mekanizmasını araştırmak için etkin doz olarak 20 mg/kg i.g. dozu seçildi. Dozların belirlenmesi aşamasında 4 hayvana da 80 mg/kg i.g. BPR dozu uygulandı. Ancak bunlardan ikisinde ortaya çıkan ajitasyon nedeniyle kayıt alınamadı. Bu nedenle doz yanıt grubunda bu doz kullanılmadı.



Şekil 12 Çeşitli dozlarda (5-40 mg/kg) intragastrik yolla uygulanan bupropionun viseromotor yanıtı etkisi. A) Bupropion uygulaması sonrasındaki 90 dakika boyunca her 10 dakikada bir elde edilen % kontrol viseromotor yanıtları. B) Viseromotor yanıtların eğri altında kalan alan değerleri.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; FTS + FTS uygulanan kontrol grubunda karşılık gelen zaman noktasındaki değere göre (A) ve FTS + FTS uygulanan kontrol grubuna göre (B)

Tablo 4 Deney gruplarının 90 dakika boyunca 10 dakikada bir alınan viseromotor yanıtları
P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001; FTS + FTS veya DMSO + FTS uygulanan kontrol grubuna göre
+P<0,05, ++P<0,01, +++P<0,001; FTS + Bupropion veya DMSO + Bupropion uygulanan gruba göre

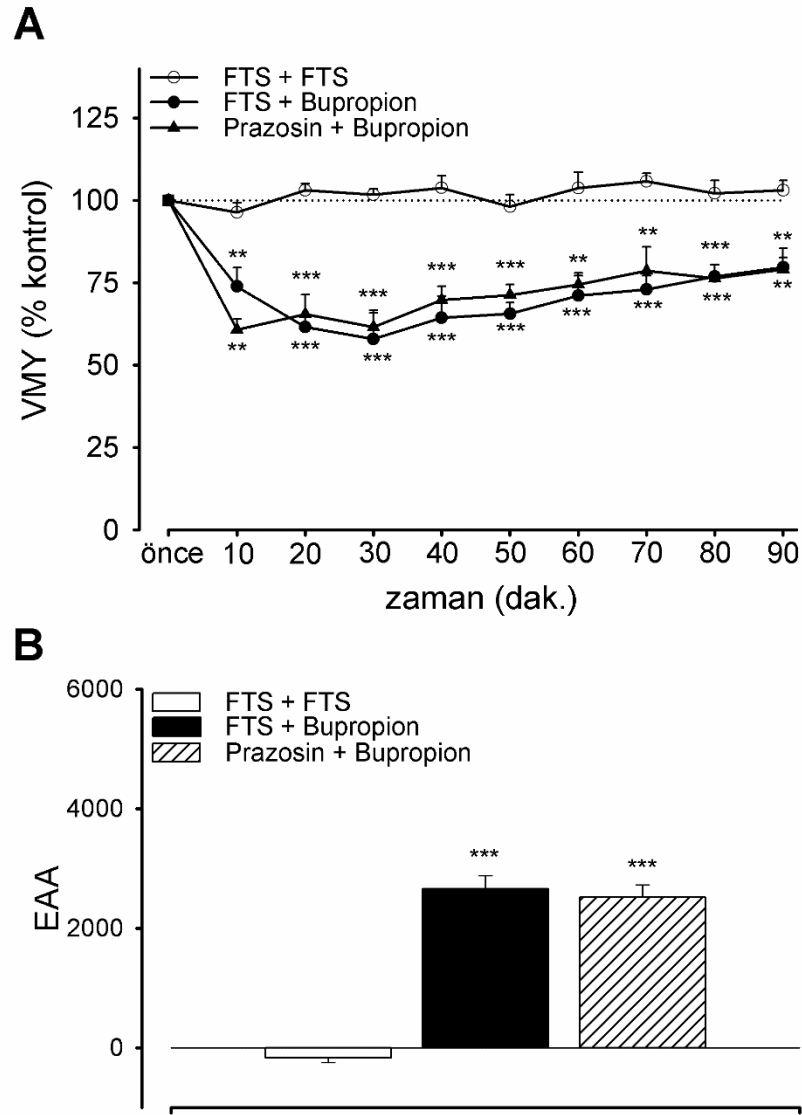
	AUC	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk	70. dk	80. dk	90. dk
FTS (g)	143,7±177,2	93,7±4,6	94,8±3,0	94,9±5,81	99,0±6,9	100,0±6,7	99,8±3,4	99,8±6,2	103,8±7,5	99,7±9,6
BPR 5	1,68±103,9	101,1±3,2	90,9±4,1	97,3±3,6	97,3±4,5	101,2±9,7	99,7±4,3	99,9±4,2	101,9±3,4	100,0±3,7
BPR 10	984,3±211,9*	78,5±6,2	82,4±4,7	85,8±6,8	89,5±8,2	92,7±5,1	89,0±3,0	93,2±4,2	91,5±5,7	97,9±3,6
BPR 20	2524±314,5***	66,0±5,5**	60,5±7,9**	56,0±7,7***	57,1±5,6**	63,5±8,2**	72,2±5,6**	81,3±6,4	94,4±7,9	93,1±8,5
BPR 40	3075,6±227,3***	61,4±5,1**	47,8±8,7***	45,6±6,9***	55,1±3,8***	61,3±6,9**	71,5±6,9**	76,4±8,2*	79,7±5,5*	87,3±2,6*
FTS + FTS	-162,9±84,1	96,4±3,0	103,1±2,0	101,7±1,7	103,8±3,7	98,1±3,7	103,8±4,8	105,8±2,5	102,2±4,0	103,0±3,0
FTS + BPR	2656,2±222,3***	73,9±5,7**	61,6±3,7***	57,9±7,9**	64,4±6,5***	65,6±3,3***	71,1±6,0***	73,0±4,1***	76,9±3,5***	79,8±5,7**
PRA + BPR	2518,9±202,9***	60,8±3,2**	65,5±5,8***	61,6±5,1***	69,8±4,1***	71,3±3,2***	74,5±3,5**	78,7±7,2**	76,3±4,2***	79,1±3,6**
DMSO + FTS	-73,2±74,8	97,5±3,0	102,4±1,7	103,0±3,4	102,6±3,6	101,5±3,6	103,2±3,8	98,0±3,3	99,9±4,7	98,3±3,4
DMSO + BPR	2607,9±157,4***	72,3±3,3**	62,3±5,1***	62,1±5,3***	62,6±5,8***	65,9±3,4***	68,5±3,4*	75,2±5,8	77,6±3,8	85,1±8,6
YOH 30 + BPR	1199,4±169,6*****	87,1±5,4	79,1±3,6***	80,2±5,1**	85,5±3,0***	83,0±3,0***	86,3±6,2**	90,4±4,7	91,5±4,0	93,8±5,5
YOH 60 + BPR	1111,8±87,5*****	85,3±5,9	83,6±4,5***	82,1±1,4**	84,5±3,1***	86,2±4,1**	85,7±5,6**	92,6±2,1*	93,6±2,4	90,0±2,7
FTS + FTS	-162,9±84,1	96,4±3,0	103,1±2,0	101,7±1,7	103,8±3,7	98,1±3,7	103,8±4,8	105,8±2,5	102,2±4,0	103,0±3,0
FTS + BPR	2656,2±222,3***	73,9±5,7***	61,6±3,7***	57,9±7,9**	64,4±6,5***	65,6±3,3***	71,1±6,0***	73,0±4,1***	76,9±3,5***	79,8±5,7*
SCH 23390 + BPR	2487,1±83,6***	70,5±2,6***	69,4±5,9***	62,6±5,1***	66,8±4,1***	64,0±2,9***	70,9±4,9***	74,5±4,9***	79,3±4,8**	86,2±6,1
DMSO + FTS	-73,2±74,8	97,5±3,0	102,4±1,7	103,0±3,4	102,6±3,6	101,5±3,6	103,2±3,8	98,0±3,3	99,9±4,7	98,3±3,4
DMSO + BPR	2607,9±157,4***	72,3±3,3***	62,3±5,1***	62,1±5,3***	62,6±5,8***	65,9±3,4***	68,5±3,4***	75,2±5,8**	77,6±3,8*	85,1±8,6
SULPIRID 30 + BPR	1321,7±86,2*****	84,4±4,5*	84,2±3,6***	84,6±3,1**	79,5±3,1**	80,7±3,5***	80,5±2,8**	88,2±2,7	90,2±5,6	91,2±3,5
SULPIRID 60 + BPR	1342,8±78,6*****	80,8±2,1*	80,1±6,3***	82,6±5,3**	81,9±2,6***	79,1±2,2**	82,4±3,5***	89,4±4,6	92,8±3,2	93,4±3,0
FTS + FTS	-162,9±84,1	96,4±3,0	103,1±2,0	101,7±1,7	103,8±3,7	98,1±3,7	103,8±4,8	105,8±2,5	102,2±4,0	103,0±3,0
FTS + BPR	2656,2±222,3***	73,9±5,7*	61,6±3,7***	57,9±7,9**	64,4±6,5***	65,6±3,3***	71,1±6,0***	73,0±4,1***	76,9±3,5**	79,8±5,7**
NLX + BPR	1286,3±186,1*****	75,3±5,9*	78,8±5,5**	76,8±6,0*	83,7±4,8*	85,1±4,2**	93,8±3,6**	92,1±5,1+	87,9±4,5	95,4±4,7

4.2. Bupropionun Antinosiseptif Etkisinde Omurilikteki α 1 Adrenoseptörlerin Olası Rolünün Araştırılması

α 1 adrenoseptörlerin rolünün araştırılması amacıyla i.g. bupropiondan (20 mg/kg) 10 dk önce α 1AR antagonisti prazosin 30 μ g/sıçan dozunda i.t. yolla (5 μ L hacimde) verildi.

Kontrol grubunda prazosinin ve BPR'nin çözücüsü olan FTS, önce i.t. ve 10 dakika sonra ise i.g. yolla uygulandığında KRD ile oluşturulan VMY'yi etkilemedi. Prazosin, BPR'den önce verildiğinde BPR'nin antinosiseptif etkisini 90 dakika boyunca değıştirmede ($p>0,05$) (Şekil 13 ve Tablo 4).

BPR ile kombine edilen prazosinin bu dozu, tek başına intratekal yolla uygulandığında VMY'yi değıştirmede.



Şekil 13 Bupropionun (20 mg/kg, i.g.) antinosiseptif etkisine intratekal $\alpha 1$ AR antagonisti prazosinin etkisi. Prazosin (30 μ g/sıçan) veya çözücüsü FTS (5 μ L/sıçan), bupropiondan 10 dakika önce intratekal yoldan uygulanmıştır. A) İntragastrik yolla bupropion uygulaması sonrasındaki 90 dakika boyunca her 10 dakikada bir elde edilen % kontrol viseromotor yanıtları. B) Viseromotor yanıtların eğri altında kalan alan değerleri.

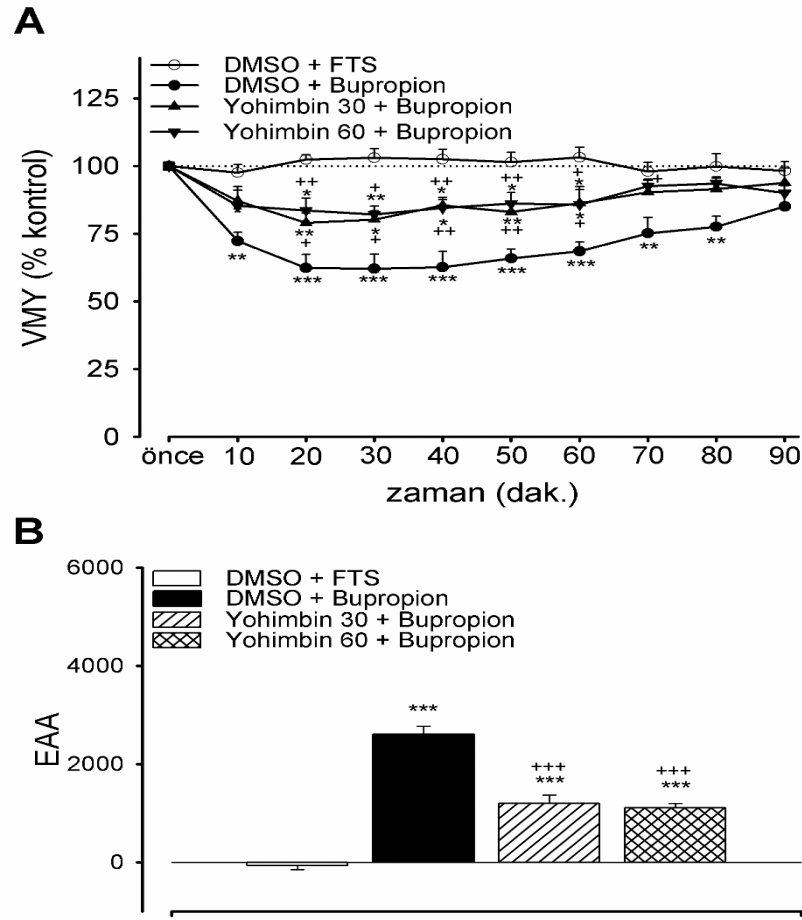
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; FTS + FTS uygulanan kontrol grubunda karşılık gelen zaman noktasındaki değere göre (A) ve FTS + FTS uygulanan kontrol grubuna göre (B)

4.3. Bupropionun Antinosseptif Etkisinde Omurilikteki $\alpha 2$ Adrenoseptörlerin Olası Rolünün Araştırılması

$\alpha 2$ adrenerjik reseptörlerin BPR'nin antinosiseptif etkisindeki rolünün araştırılması amacıyla BPR'den (20 mg/kg, i.g.) 10 dakika önce $\alpha 2AR$ antagonisti olan yohimbin kullanıldı. Yohimbinin çözücüsü DMSO'nun i.t. yolla, BPR çözücüsü FTS'nin ise i.g. yolla uygulandığı kontrol grubu, 90 dakika boyunca VMY değiştirmede.

BPR'dan 30 μ g/sıçan dozunda uygulanan yohimbin, BPR'nin antinosiseptif etkisini belirgin şekilde azalttı ($p < 0,05 - 0,001$) (Şekil 14A ve B), ancak tam olarak engellemedi. Yohimbin'in bu azaltıcı etkisi, 10. dakikadan itibaren başlayıp 80. dakikaya kadar devam etti (Şekli 14A ve Tablo 4). BPR ile kombine edilen yohimbin dozu iki katına çıkarıldığında, yohimbin'nin önceki dozuna benzer azaltıcı etkisi gözlemlendi. BPR ile kombine edilen i.t. 30 μ g/sıçan ve i.t. 60 μ g/sıçan yohimbin grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi. Kontrol grubu, BPR ile birlikte i.t. yohimbin çözücüsü DMSO grubu ve BPR ile kombine edilen i.t. 30 μ g/sıçan ile i.t. 60 μ g/sıçan yohimbin grupları için EAA değerleri sırasıyla $-73,2 \pm 74,8$, $2607,9 \pm 157,4$, $1199,4 \pm 169,6$, $1111,8 \pm 87,5$ olarak tespit edildi (Tablo 4).

Yohimbin, i.t. 30 ve 60 μ g/sıçan dozunda tek başına uygulandığında VMY'yi değiştirmede.



Şekil 14 Bupropionun (20 mg/kg, i.g.) antinosiseptif etkisine intratekal $\alpha 2AR$ antagonisti yohimbinin etkisi. Yohimbin (30 veya 60 $\mu g/sıçan$) veya çözücüsü DMSO (5 $\mu L/sıçan$), bupropiondan 10 dakika önce intratekal yoldan uygulanmıştır. A) İntragastrik yolla bupropion uygulaması sonrasındaki 90 dakika boyunca her 10 dakikada bir elde edilen % kontrol viseromotor yanıtları. B) Viseromotor yanıtların eğri altında kalan alan değerleri.

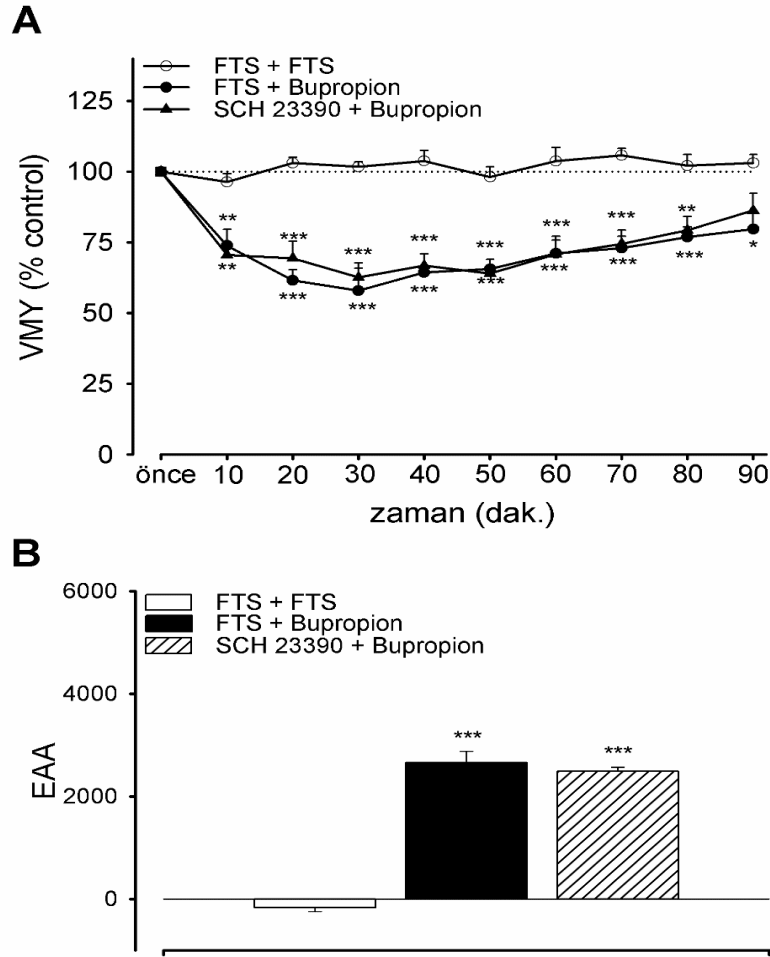
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; DMSO + FTS uygulanan kontrol grubunda karşılık gelen zaman noktasındaki değere göre (A) ve DMSO + FTS uygulanan kontrol grubuna göre (B) + $p < 0,05$, ++ $p < 0,01$, +++ $p < 0,001$; Bupropion uygulanan grupta karşılık gelen zaman noktasındaki değere göre (A) ve bupropion uygulanan gruba göre (B)

4.4. Bupropionun Antinosseptif Etkisinde Omurilikteki D1 Dopamin Resepörlerin Olası Rolünün Araştırılması

Dopamin (D1) reseptörlerin BPR'nin antinosseptif etkisindeki rolünün araştırılması amacıyla i.g. BPR'den (20 mg/kg) 10 dakika önce SCH 23390 25 µg/sıçan dozunda i.t. yolla (5µL hacimde) uygulandı.

Kontrol grubunda SCH 23390 ve BPR'nin çözücüsü olan FTS, önce i.t. ve 10 dakika sonra ise i.g. yolla uygulandığında KRD ile oluşturulan VMY'yi etkilemedi. SCH 23390, BPR'den 10 dakika önce verildiğinde BPR'nin antinosseptif etkisini 90 dakika boyunca değiştirmede ($p>0,05$) (Şekil 15 ve Tablo 4).

BPR ile kombine edilen 25 µg/sıçan dozunda SCH 23390, tek başına intratekal yolla uygulandığında VMY'yi değiştirmede.



Şekil 15 Bupropionun (20 mg/kg, i.g.) antinosiseptif etkisine intratekal D1 antagonisti SCH 23390 etkisi.

SCH 23390 (20 µg/sıçan) veya çözücüsü FTS (5 µL/sıçan), bupropiondan 10 dakika önce intratekal yoldan uygulanmıştır. A) İntragastrik yolla bupropion uygulaması sonrasındaki 90 dakika boyunca her 10 dakikada bir elde edilen % kontrol viseromotor yanıtları. B) Viseromotor yanıtların eğri altında kalan alan değerleri.

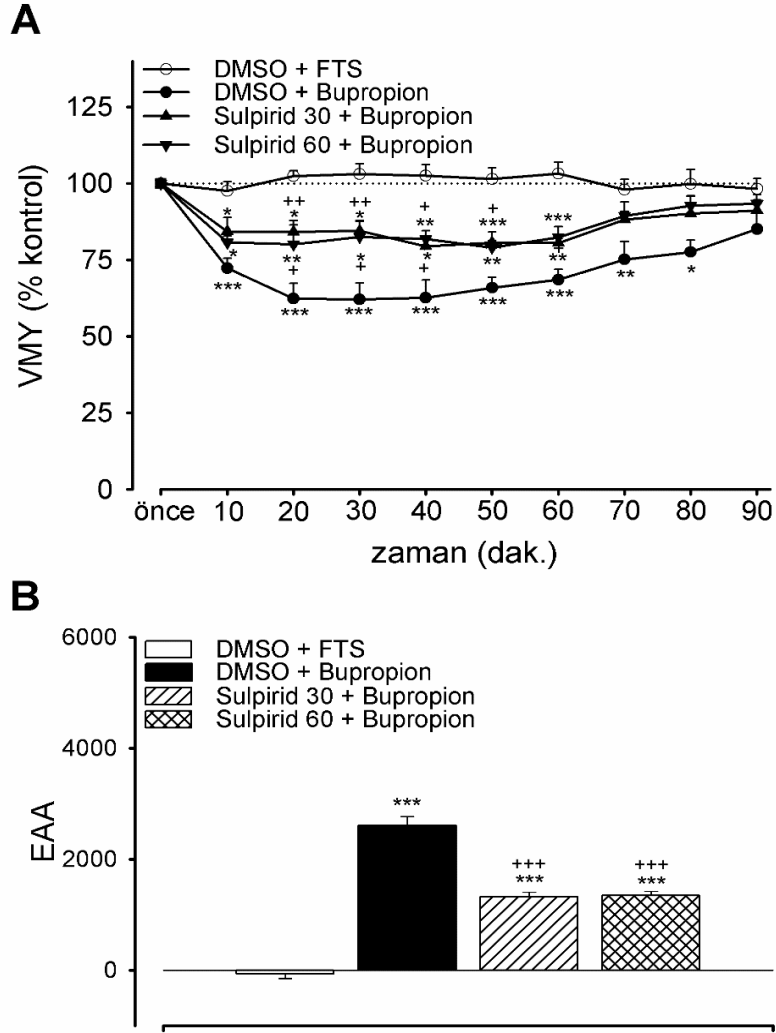
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; FTS + FTS uygulanan kontrol grubunda karşılık gelen zaman noktasındaki değere göre (A) ve FTS + FTS uygulanan kontrol grubuna göre (B)

4.5. Bupropionun Antinosseptif Etkisinde Omurilikteki D2 Dopamin Reseptörlerin Olası Rolünün Araştırılması

Dopamin (D2) reseptörlerin BPR'nin (20 mg/kg, i.g.) antinosseptif etkisindeki rolünün araştırılması amacıyla BPR'den 10 dakika önce D2 reseptör antagonisti olan sulpirid kullanıldı. Sulpirid çözücüsü DMSO'nun i.t. yolla, BPR çözücüsü FTS'nin ise i.g. yolla uygulandığı kontrol grubu, 90 dakika boyunca VMY'yi değiştirmede.

BPR'nin etkin dozundan 10 dakika önce i.t. yolla 30 µg/sıçan dozunda uygulanan sulpirid, BPR'nin antinosseptif etkisini belirgin şekilde azalttı ($p < 0,05 - 0,001$) (Şekil 16 ve Tablo 4), ancak tam olarak engellemedi. Sulpiridin bu azaltıcı etkisi, 10.dakikadan itibaren başlayıp 80. dakikaya kadar devam etti (Şekil 16A). BPR ile kombine edilen sulpirid dozu iki katına çıkarıldığında, sulpiridin düşük dozuna benzer azaltıcı etkisi gözlemlendi. BPR ile kombine edilen i.t. 30 µg/sıçan ve i.t. 60 µg/sıçan sulpirid grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi. Kontrol grubu, BPR ile birlikte i.t. sulpirid çözücüsü DMSO grubu ve BPR ile kombine edilen i.t. 30 µg/sıçan ile i.t. 60 µg/sıçan sulpirid grupları için EAA değerleri sırasıyla $-73,2 \pm 74,8$, $2607,9 \pm 157,4$, $1321,7 \pm 86,2$, $1342,8 \pm 78,6$ olarak tespit edildi (Tablo 4).

Sulpirid, BPR ile kombine edildiği dozlarda tek başına i.t. yolla uygulandığında VMY'yi değiştirmede.



Şekil 16 Bupropionun (20 mg/kg, i.g.) antinosiseptif etkisine intratekal D2 dopamin antagonisti sulpiridin etkisi. Yohimbini (30 veya 60 µg/sıçan) veya çözücüsü DMSO (5 µL/sıçan), bupropiondan 10 dakika önce intratekal yoldan uygulanmıştır. A) İntragastrik yolla bupropion uygulaması sonrasındaki 90 dakika boyunca her 10 dakikada bir elde edilen % kontrol viseromotor yanıtları. B) Viseromotor yanıtların eğri altında kalan alan değerleri.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; DMSO + FTS uygulanan kontrol grubunda karşılık gelen zaman noktasındaki değere göre (A) ve DMSO + FTS uygulanan kontrol grubuna göre (B)

+ $p < 0,05$, ++ $p < 0,01$, +++ $p < 0,001$; Bupropion uygulanan grupta karşılık gelen zaman noktasındaki değere göre (A) ve bupropion uygulanan gruba göre (B)

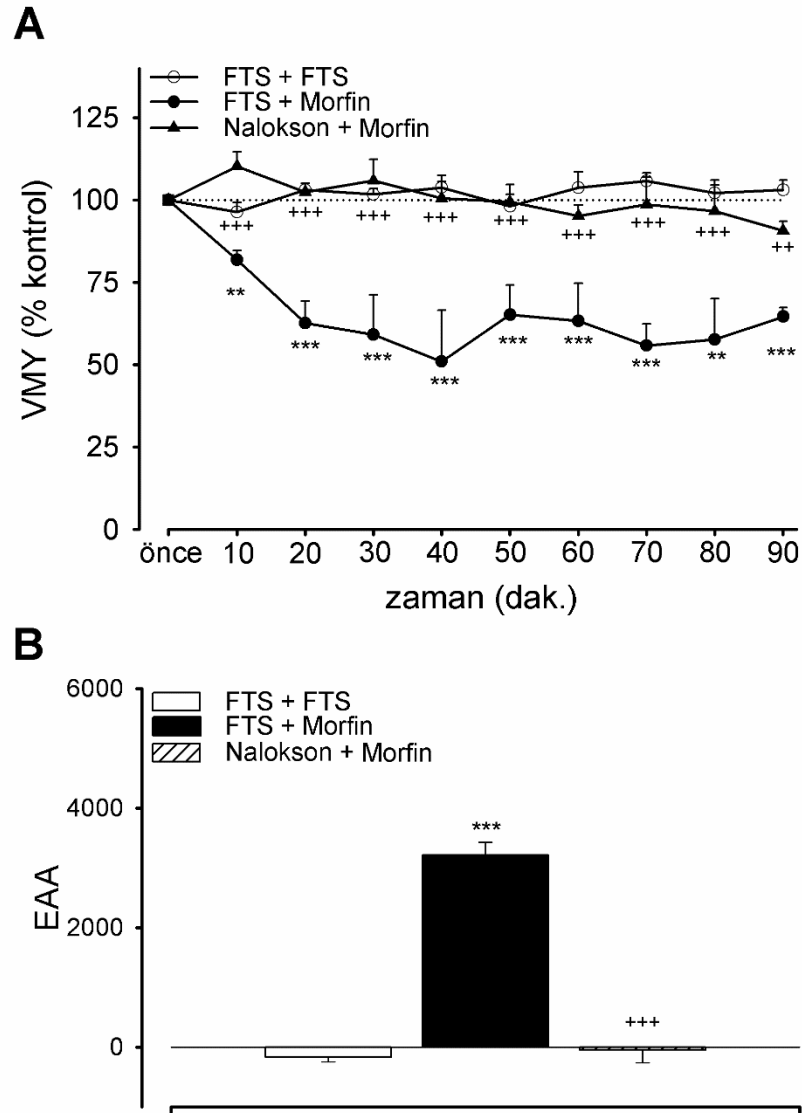
4.6. Bupropionun Antinosseptif Etkisinde Omurilikteki Opioid Reseptörlerin Olası Rolünün Araştırılması

Yapılan ön çalışmalarda, selektif olmayan opioid agonisti morfinin, BPR'nin etkin dozundakine benzer antinosseptif etkili dozu 1 µg/sıçan, i.t. (5µL hacimde) olarak tespit edildi (Şekil 17). Bu dozda tek başına uygulanan morfinin EAA değeri $3209,1 \pm 216,2$ olarak tespit edildi. BPR ile benzer derecede etki gösteren bu morfin dozunun antinosseptif etkisini tamamen geri çeviren nalokson dozu 2,5 µg/sıçan, i.t. (5µL hacimde) olarak bulundu (Şekil 17). Bu nedenle, BPR'nin antinosseptif etkisinde opioid reseptörlerin rolünün araştırılması amacıyla i.g. BPR'den 10 dk önce i.t. yolla nalokson 2,5 µg/sıçan (5µL hacimde) verildi.

Nalokson çözücüsü olarak FTS kullanıldı. Kontrol grubu olarak kullanılan i.t. FTS + i.g. FTS grubunda VMY'de anlamlı değişim gözlenmedi.

BPR'den 10 dakika önce bu dozda i.t. yolla verilen opioid antagonisti nalokson, 20. dakikadan 90. dakikaya kadar BPR'nin antinosseptif etkisini azalttı ($P < 0,05 - 0,001$) (Şekil 18 ve Tablo 4). Sırasıyla kontrol grubu, nalokson antagonistinin çözücüsü olan FTS ile kombine edilen BPR ve i.t. nalokson ile kombine edilen i.g. BPR için EAA $\pm$ SEM değerleri $-162,9 \pm 84,1$, $2656,2 \pm 222,3$, $1286,3 \pm 186,1$ (Tablo 4).

BPR'nin antinosseptif etkisini azaltan nalokson, 2,5 µg/sıçan i.t. dozunda tek başına uygulandığında VMY'yi değiştirmede.

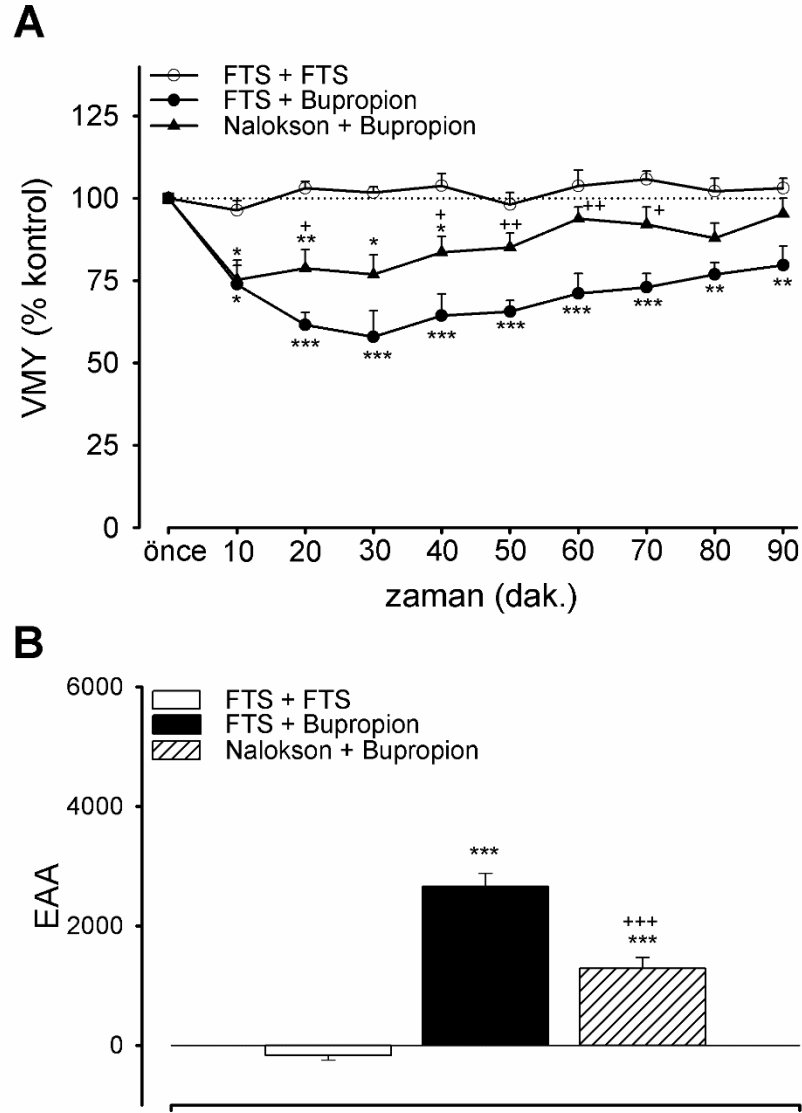


Şekil 17 Morfinin (1 µg/sıçan, i.t.) antinosiseptif etkisine intratekal naloksonun (2,5 µg/sıçan) (5µL hacimde) etkisi.

A) İntratekal morfin uygulaması sonrasındaki 90 dakika boyunca her 10 dakikada bir elde edilen % kontrol viseromotor yanıtları. B) Viseromotor yanıtların eğri altında kalan alan değerleri.

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; FTS + FTS uygulanan kontrol grubunda karşılık gelen zaman noktasındaki değere göre (A) ve FTS + FTS uygulanan kontrol grubuna göre (B)

++p<0,01, +++p<0,001; Morfin uygulanan grupta karşılık gelen zaman noktasındaki değere göre (A) ve morfin uygulanan gruba göre (B)



Şekil 18 Nalokson (2,5 µg/sıçan) veya çözücüsü FTS (5 µL/sıçan), bupropiondan 10 dakika önce intratekal yoldan uygulanmıştır. A) İntragastrik yolla bupropion uygulaması sonrasında 90 dakika boyunca her 10 dakikada bir elde edilen % kontrol viseromotor yanıtları. B) Viseromotor yanıtların eğri altında kalan alan değerleri.

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; FTS + FTS uygulanan kontrol grubunda karşılık gelen zaman noktasındaki değere göre (A) ve FTS + FTS uygulanan kontrol grubuna göre (B)

++p<0,01, +++p<0,001; Bupropion uygulanan grupta karşılık gelen zaman noktasındaki değere göre (A) ve bupropion uygulanan gruba göre (B)

5. TARTIŞMA

Ağrının epidemiyolojik verileri, tedavi başarısı ve mevcut analjeziklerin çeşitli handikapları göz önüne alındığında, ağrı çalışmalarının önemini sürdürdüğü anlaşılmaktadır. Ağrı ile ilgili elde edilen bilgilerin büyük bölümü, pre-klinik somatik ağrı çalışmalarından elde edilmiştir. Viseral ağrının klinik pratikte oldukça yaygın gözleendiği, mekanizmasının somatik ağrıya nazaran daha az anlaşılmış olduğu, klinik olarak modellenerek araştırılmasının güçlüğü bilinmektedir (274).

Bu çalışmanın ilk basamağı olarak, yaklaşık 40 yıldır depresyon tedavisinde kullanılan BPR'nin KRD ile oluşturulan viseral ağrıya etkisi araştırıldı.

İ.g. yolla 5, 10, 20 ve 40 mg/kg BPR uygulanan sıçanlarda belirgin bir yan etki ve ilaca bağlanan ölüm gözlenmedi. BPR'nin yan etki açısından güvenli bir ilaç olduğu ve iyi tolere edildiği literatür tarafından iddia edilmektedir (249).

İ.g. yolla uygulanan BPR, 5 ve 10 mg/kg dozlarında KRD'ye karşı gelişen VMY'yi etkilemedi. Ancak BPR'nin 20 mg/kg ve 40 mg/kg i.g. dozlarında belirgin antinosiseptif gözleendi. Bu antinosiseptif etki, her iki dozda da 10. dakikada başlayıp; 20 mg/kg dozunda 60 dakika, 40 mg/kg dozunda ise 90 dakika devam etti. BPR'nin 20 ile 40 mg/kg dozlarının etkinlikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

BPR'nin ticari formülasyonlarının insandaki intestinal emilimi %100'e yakın olup sitokrom enzimleriyle büyük oranda metabolitlerine dönüşür ve önemli metabolitlerinden biri olan hidroksibupropion üzerinden etkisini gösterir. (15). Ancak kemirgenlerde sistemik infüzyonla uygulanan ilacın insana nazaran çok daha az bölümünün -yaklaşık %10'nun- hidroksibupropion'a metabolize edildiği gözlenmiştir. İnsandaki durumun aksine ilacın metabolize edilmeyen halinin toplam etkideki payının göz ardı edilemeyeceği sonucuna varılmıştır (275). Metaboliti üzerinden dopamin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek etki gösteren BPR'nin metabolize edilmediği takdirde de nörotransmitter salınımını artırdığı ortaya konmuştur (276).

Yapılan hayvan çalışmlarında, BPR'nin deneysel termal, inflamatuvar, nöropatik ağrı modellerinde antinosiseptif etkili olduğu gösterilmiştir (16, 17, 262, 263, 264, 265). 2005'te yayımlanan ve çeşitli monoamin taşıyıcı inhibitörlerin antinosiseptif etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 30 mg/kg i.p. BPR, termal ağrı modeli olan tail-flick testte latens süresini uzatarak antinosiseptif etkili bulunmuştur (265). Hajhashemi ve Khanjani'nin çalışmasında asetik asit-kıvrınma modelinde 40 mg/kg i.p. dozu, formalin modelinde ise 20 ve 40 mg/kg i.p. dozları antinosiseptif etkili bulunmuştur (16). Bir diğerk çalışmada ise formalinle oluşturulan inflamatuvar ağrıda i.p. infüzyon ile uygulanan BPR, 30 mg/kg ve üzerinde doz bağımlı olarak antinosiseptif etki göstermiştir (262).

BPR'nin olası antinosiseptif/analjezij/antihiperaljezik/antiallodinik etkileri, bahsedilen çalışmalarda kullanılan akut ağrı modellerinin yanı sıra sinir ligasyonu ve kronik sinir hasarı yoluyla oluşturulan kronik nöropatik ağrı modellerinde de araştırılmıştır. Pedersen ve ark., yaptıkları çalışmada sıçanlarda hem sinir ligasyonu hem de kronik sinir hasarı modellerinde 30 mg/kg i.p. BPR uygulmış, belirgin antihiperaljezik etki bulmuşlardır (265). Bir diğerk çalışmada ise farelerde kronik sinir hasarı sonrası oluşan mekanik allodinin değerlendirildiğı Von-Frey testte BPR, oral 10 mg/kg ve 30 mg/kg dozlarda verilmiş; 30 mg/kg dozunda belirgin antiallodinik etki ortaya çıkmıştır (264).

Yukarıda değinildiğı gibi BPR'nin, farklı nörofizyolojik gelişim mekanizmalarıyla oluşturulan deneysel ağrı modellerinde antinosiseptif etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmların çoğunluğu somatik veya nöropatik ağrı modellerinde yapılmıştır. Ayrıca bu çalışmalarda BPR'nin etki başlangıç zamanı ile ilgili verilerin yetersiz olduğu görölmektedir. Örneğın Pedersen ve ark., termal ağrı modelinde i.p. BPR uygulamasını takiben 30-120. dakikalar arasındaki ağrı yanıtına etkisinin toplamını, mekanik allodini modelinde ise ilaç uygulamasının ardından 60. dakikadan itibaren BPR etkisini belirtmişlerdir (264). Bir diğerk çalışmada ise formalin testinden 30 dakika önce i.p. yolla BPR uygulanmış, faz 1'de (BPR uygulamasının ardından 30 ile 35 dakikalar arası),

ve faz 2'de (BPR uygulaması sonrası 40-45. dakikalar arası) BPR'nin antinosiseptif etkisi gösterilmiştir (16). BPR'nin oral yolla uygulandığı kronik sinir hasarı modelinde ise, mekanik allodiniyi azaltıcı etkisi, ilaç sonrası 1-2 ve 4.saatlerde ölçülmüştür (264).

Deney hayvanlarındaki viseral ağrı modellerinde BPR'nin etkilerinin araştırıldığı literatürdeki tek örnekte, inflamatuvar viseral ağrı oluşturulmuş, i.p. yolla verilen BPR'nin etkileri ilaç sonrası 40 ile 50. dakikalar arasında değerlendirilmiştir. BPR'nin 40 mg/kg i.p. dozu antinosiseptif etki göstermiş, ancak; BPR'nin etkisinin başlama zamanı ve süresi bu çalışmada da ortaya çıkarılamamıştır (16).

Bu bu tez kapsamında elde edilen veriler ile BPR'nin KRD ile oluşturulan viseral ağrıdaki antinosiseptif etkisi ilk defa gösterilmiştir.

Ayrıca yukarıda bahsedilen çalışmalarda etkinin başlangıç süresi ve ne kadar sürdüğüne dair veriler olmamasına karşın; bu çalışma ile i.g. BPR'nin antinosiseptif etkisinin 10. dakikada başladığının ve bu etkinin 20 mg/kg i.g. dozunda 60 dakika devam ettiğinin gösterilmesi önemli bir bilgidir. Bu bilgi, gastrik yolla uygulanan BPR'nin antinosiseptif etkisinin çok erken bir dönemde başladığını göstermektedir. BPR'nin kemirgenlerde metabolitine dönüşme oranının insandakine kıyasla daha az olması nedeniyle ortaya çıkan toplam etkide metabolitine dönüşmeyen ilacın önemli payı olduğu düşünülmektedir.

Diğer yandan, çalışmamızdaki antinosiseptif etkili BPR dozlarının, bahsedilen referans çalışmalardaki dozlara benzer olması, BPR'nin somatik, nöropatik ve farklı viseral ağrı modellerindeki etkin doz aralığının benzer olduğunu düşündürmektedir.

BPR, temel olarak dopamin ve noradrenalin geri alımını, daha az oranda ise bu nörotransmitterlerin salınımı artırarak ve sonuçta sinaptik aralıktaki noradrenalin ve dopamin konsantrasyonunu yükselterek etki göstermektedir (277). BPR'nin antinosiseptif etkisinde spinal α -1 ve -2 adreseptörlerin, dopamin-1 ve -2 reseptörlerin ve ağrının modülasyonunun mekanizmasında

oldukça önemli rolleri olduğu bilinen opioid reseptörlerinin katılımları, bu reseptörlere selektif olan antagonistlerin BPR'den 10 dakika önce i.t. yolla uygulanması ile araştırılmıştır.

$\alpha 1$ adrenoseptör antagonisti olarak prazosin, $\alpha 2$ adrenoseptör antagonisti olarak ise yohimbin kullanılmıştır.

BPR'nin etkin dozundan 10 dakika önce verilen prazosin, BPR'nin antinosisseptif etkisini değiştirmemiştir. Ancak BPR'den 10 dakika önce uygulanan yohimbin, BPR'nin oluşturduğu antinosisepsiyonu azaltmıştır. Yohimbin dozu iki katına çıkarılarak aynı prosedür tekrarlandığında da düşük doz yohimbinin etkisine benzer etki ortaya çıkmıştır. Bu veriler, BPR ile oluşan antinosisepsiyonda $\alpha 1$ adrenoseptörlerin yer almadığını, buna karşın; $\alpha 2$ adrenoseptörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir. Kullanılan antagonistlerin uygulanan dozları, tek başlarına KRD modelinde etkisiz bulunmuştur.

DRG'deki primer aferent nöronların katekolamin sentez basamaklarında görevli enzimleri içermediği, ancak yıkımında görevli olan MAO'yu bulundurduğu immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir (278). Bu nöronların katekolamin kaynağı değil, ancak hedef hücreleri olabileceği düşünülmektedir. Dorsal kök gangliyon seviyesine ulaşan noradrenerjik nöronlar büyük oranda inen inhibitör sistemin üyesidir. Ancak özellikle nöropatik ağrı oluştuğunda olağandışı sinaptik bağlantıların ortaya çıktığı, torakolumbar sempatik sistemin postgangliyonik liflerinin bu bölgeyi etkilediği gösterilmiştir (279, 280). Bu fizyopatolojik mekanizma, noradrenalin ilişkili ilaçların nöropatik ağrıda tercih edilmesinin rasyonel gerekçelerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Her iki α adrenoseptör tipinin de omurilik seviyesinde yaygın şekilde ekspresse edildiği bilinmektedir (281). Sıçanlarda nöropatik ağrı oluşturmak amacıyla sinir ligasyonu uygulandıktan sonra DRG'de $\alpha 1$ adrenoseptör mRNA seviyesinin yükseldiği gözlenmiştir (282). Bir başka çalışmada ise sıçan pençesine algojenik madde uygulanmış, $\alpha 1$ adrenoseptör antagonisti antinosisseptif etkili bulunmuştur (283). Bir diğer çalışmada ise kolon iritasyonu

ile hipersensitivite oluşturulan sıçanlarda KRD'ye karşı yanıtın $\alpha 1AR$ antagonisti ile azaldığı ancak kolon irritasyonu yapılmayanlar sıçanlarda $\alpha 1AR$ antagonistinin KRD'de etkisiz olduğu gösterilmiştir (284). Bu çalışmamızda KRD ile oluşturulan viseral ağrıda tek başına $\alpha 1AR$ antagonistinin VMY'yi değiştirmemesi, hipersensitivite olmaksızın gerim ile oluşturulan akut viseral ağrı ile $\alpha 1AR$ ilişkisininin zayıf olabileceğini düşündürmektedir.

Prazosin, ağrı çalışmalarında $\alpha 1AR$ rolünün araştırılmasında sıklıkla kullanılan bir $\alpha 1AR$ antagonistidir (284, 285, 286). Fang ve Proudfit, PAG'ye mikroenjeksiyon uygulanan morfinin antinosiseptif etki mekanizmasını araştırmak için termal ağrı modellerinde morfinden önce 15 μg ve 30 μg i.t. prazosin vermiş, düşük dozu herhangi bir değişikliğe neden olmazken yüksek dozunda morfinin etkisi potansiyelize olmuştur (287). Bunun aksine, prazosinin kendi başına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada kolon irritasyonu ile kronik viseral ağrı oluşturulan sıçanlarda 20 μg /sıçan dozunda i.t. yolla verilen prazosin, doz bağımlı olarak antinosiseptif etki göstermiştir (284). Literatürde 30 μg /sıçan dozunun çokça kullanıldığı görülmektedir (288, 289). Bu çalışmalardan birinde Hughes ve ark., tibiyal sinir kesisi uyguladıkları sıçanlarda reboxetinin antiallodinik etkisini göstermiş, bu etkinin mekanizmasını araştırmak için reboxetine ile 30 μg /sıçan i.t. dozunda prazosini kombine etmiştir (289) Bir diğer çalışmada ise elektroakapunktur antinosiseptif etkisinin mekanizmasını araştırmak için akapunktur öncesi çeşitli reseptörlerin antagonistleri i.t. yolla verilmiş, $\alpha 1AR$ 'lerin katılımını araştırmak için prazosinin aynı dozu kullanılmıştır (288). α -1 adrenerjik reseptörlerin ağrı dışındaki mekanizmalardaki rollerinin araştırıldığı çalışmalarda da benzer dozlar kullanılmıştır. Sıçanların ventrolateral pontaki noradrenerjik nöronlar olduğu bilinen A5 alanına mikroenjeksiyon ile NMDA uygulanan bir çalışmada buna karşılık olarak sempatik deşarjin arttığı ve bunun 10 ve 20 μg /sıçan i.t. prazosin ile önlendiği gösterilmiştir (290). Bu bilgiler, çalışmamızda kullanılan prazosin dozunun uygunluğunu ve BPR'nin antinosiseptif etki mekanizmasında $\alpha 1AR$ 'lerin rolünün olmadığını desteklemektedir.

$\alpha 2$ adrenoseptörlerin, ağrı mekanizması ile ilgili rolleri daha yaygın olarak araştırılmıştır. $\alpha 2AR$ agonisti klonidinin formalin testte oluşturduğu antinosisepsiyon, i.t. yohimbin ile geri çevrilmektedir (291). Benzer şekilde termal ağrı modelleri olan hot-plate ve tail-flick testlerde de selektif $\alpha 2AR$ agonisti ST-91'in i.t. yol ile uygulandığında oluşturduğu antinosiseptif etkisi, i.t. yolla verilen yohimbin tarafından engellenmektedir (292).

$\alpha 2AR$ 'ler, KRD ile indüklenen viseral ağrı da sıklıkla çalışılmıştır. Ülger ve ark., sistemik yolla (i.v.) uyguladıkları $\alpha 2AR$ agonisti klonidin ve deksmedetomidinin KRD ile oluşturulan VMY'yi azaltarak antinosiseptif etki gösterdiğini tespit etmiştir (268). Adrenoseptör agonistlerinin intratekal yolla verildiği bir başka çalışmada ise noradrenalin ve selektif $\alpha 2AR$ agonisti, KRD ile oluşturulan viseral ağrı da antinosiseptif etki göstermiş; ortaya çıkan antinosisepsiyon, $\alpha 2AR$ antagonisti yohimbin, i.t. 30 μg /sıçan dozunda uygulandığında geri çevrilmiştir (293).

BPR'nin deneysel ağrı modellerindeki antinosiseptif etkisinin mekanizmasına dair literatürde bulunan tek örnekte, sinir ligasyonu ile nöropatik ağrı oluşturulmuş, intratekal yolla verilen BPR antiallodinik etki göstermiştir. BPR'den 10 dakika önce intratekal yolla i.t. 30 μg /sıçan dozunda uygulanan yohimbin ise onun antiallodinik etkisini geri çevirmiştir (17). Bu sonuç, tez kapsamında yapılan deneylerde elde edilen verilerle uyumluluk göstermekte ve BPR'nin antinosiseptif etkisinde $\alpha 2AR$ 'lerin rolü olduğuna dair fikri desteklemektedir. Çalışmamızda yohimbin, BPR'nin antinosiseptif etkisini tam olarak geri çevirmede yetersiz kalmıştır. Tek başına VMY'yi değiştirmedeği tarafımızca saptanan yohimbin dozu (i.t. 30 μg), aynı zamanda yukarıda belirtilen BPR'nin etki mekanizmasına dair referans makaledeki doz ile aynıdır. Bu noktada a) seçilen yohimbin dozunun yetersiz oluşu b) BPR'nin antinosiseptif etkisinde omurilikteki $\alpha 2AR$ dışındaki reseptör/mekanizmaların da rol oynadığı ihtimalleri ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada yohimbin dozu iki katına çıkarılarak (i.t. 60 μg) BPR'den 10 dk önce verilerek deney prosedürü tekrarlanmış ve yohimbinin düşük dozundakine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu bulgu, BPR'nin antinosiseptif etkisinin bir kısmının omurilikteki

$\alpha 2AR$ 'lerin katılımıyla gerçekleştiğini, etkinin diğer kısmının ise başka mekanizmalar üzerinden gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Omurilik seviyesindeki $\alpha 2AR$ 'ler, presinaptik otoresptör ve heteroresptör olarak oldukça yaygın dağılım göstermektedir. (294, 295, 296). $\alpha 2$ heteroresptörler, başta kolinerjik ve serotonerjik nöronlar olmak üzere ağrı mekanizmasında rol alan nörotransmitterlerin salınımını azaltarak ağrı iletimini dolaylı yoldan etkileyebilir. (297). Bu konuda yapılan bir çalışmada sinir hasarı oluşturulan sıçanlarda klonidinin oluşturduğu antiallodinik etki, selektif olmayan muskarinik antagonist atropin i.t. yolla verilerek kısmen geri çevrilmiştir (298). Bu $\alpha 2AR$ 'ler ayrıca, bahsedilen dolaylı etkinin dışında 1. ve 2. sıra duyu nöronlarında bulunarak doğrudan ağrı iletimini etkileyebilmektedir (299, 300).

Bu bilgiler ışığında i.g. yolla uygulanan BPR'nin antinosiseptif etkisinin bir kısmının; omurilik seviyesindeki heteroresptör olarak işlev gören $\alpha 2AR$ 'lerin aktivasyonu üzerinden çeşitli nörotransmitter salınımını azaltarak ve/veya duyu nöronlarındaki postsinaptik $\alpha 2AR$ 'leri aktivasyonuna yol açması sonucunda nosiseptif iletimi engelleyerek gösterildiği düşünülmektedir.

BPR, etkilerinin bir kısmını sinaptik aralıktaki dopaminin miktarını artırarak göstermektedir (301). Çalışmamızda BPR'den 10 dakika önce dopamin D1 reseptör antagonisti olan SCH 23390 ve D2 reseptör antagonisti sulpirid i.t. yolla uygulanmıştır. SCH 23390, BPR ile oluşan antinosiseptif etkiyi değiştirmezken; sulpirid, azaltmıştır.

Patch-clump yöntemleriyle ortaya konduğu üzere dorsal kök gangliyondaki D2 benzeri reseptörler, nosiseptif iletimde postsinaptik akson ağırlıklı olmak kaydıyla sinapsın her iki ucunda da yer alır (302, 303). Dopaminin D2 benzeri reseptör ailesine afinitesi, D1 benzeri reseptör ailesinde göre daha yüksektir. Bu afinite ilişkisinin dopamin konsantrasyonu düşük olduğunda daha belirgin olması beklenmektedir (304).

Dopaminerjik yolların ağrı ile ilişkisine dair çok sayıda yayın bulunmaktadır. Ağrının inen kontrolünde önemli bir bölge olan A11 çekirdeğinden kaynaklanarak omuriliğe ulaşan dopaminerjik lifler, ağrı iletiminin inhibisyonunda önemli bir pay sahibidir (304). Bu dopaminerjik yolun ağrıdaki rolüne dair yapılan bir çalışmada A11 çekirdeğinin spesifik ablasyonu ağrıya neden olmuştur. Aynı çalışmada trigeminal nöronun kronik hasarı ile nöropatik ağrı oluşturulan hayvanlarda D2 reseptör aktivasyonu antinosiseptif etkili bulunmuştur. (305). Diğer önemli bir dopaminerjik yol olan nigrostriyatal yolun tek taraflı ve iki taraflı hasarlanması da önceki örnekte olduğu gibi ağrı yanıtının artmasına neden olmuştur. Bu çalışmada dopamin agonisti olan bromokriptin sistemik yolla uygulandığında antinosiseptif etkili bulunurken; D2 reseptör antagonisti sulpirid i.p. yolla uygulandığında, bromokriptinin antinosiseptif etkisini engellemiştir (306). Tamae ve ark, sıçanlarda yaptıkları nöropatik ağrı çalışmasında i.t. aralığa uygulanan dopamin ve D2 reseptör agonistinin mekanik allodiniyi azalttığını, ancak bu etkinin D1 agonisti ile ortaya çıkmadığını göstermiştir. Aynı çalışmada sıçanlar sakrifiye edilerek substantia gelatinosa izole edilmiş ve dokunun içinde bulunduğu solüsyona uygulanan dopamin ile potasyum iyonunun hücre dışına çıkışının arttığı, bu iyon akışının sulpirid ile azaldığı, D1 reseptör antagonisti SCH23390 ile değişmediği tespit edilmiştir (307).

Farklı ağrı modellerinin kullanıldığı ağrı çalışmalarında dopaminerjik aktivite üzerinden antinosiseptif etkili bulunan ilaçların D2 reseptör üzerinden etkili olduğu, D1 reseptörlerini ise kullanmadığı birçok çalışmada gösterilmiştir (144, 308, 309). D1 dopamin reseptörlerinin ağrı iletimindeki rolünün D2 reseptörlerinin zıttı şeklinde olduğu iddia edilmektedir. Dopaminerjik agonistlerin inflamatuvar ağrı üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; D2 reseptör agonisti antihiperalezik, D1 reseptör agonisti ise etkisiz bulunmuştur (310). Liu ve ark., sıçanlarda tail-flick yönteminde i.t. yolla verilen dopaminin antinosiseptif etkili olduğunu göstermiştir. Tespit edilen dopaminerjik antinosisepsiyonun aynı bu tezde olduğu gibi D1 reseptör antagonisti SCH 23390 ile değişmediği, i.t. yolla uygulanan 50 µg/sıçan dozundaki D2 reseptör antagonisti sulpirid ile engellendiği görülmüştür (144). Shimizu ve ark. ise P

maddesi uyguladıkları farelerdeki nosiseptif davranışların (yalanma, tırmalama) L-Dopa ile azaldığını göstermiştir. L-Dopa'nın bu antinosiseptif etkisinin ilaç öncesi i.t. yolla verilen sulpirid (10 nmol/sıçan) ile azaldığını, ancak SCH23390 (10 nmol/sıçan) ile değişmediğini tespit etmiştir (308).

Omurilikteki D1 reseptörlerinin D2 reseptörlerine göre ağrı mekanizmasının araştırılmasında daha sınırlı sayıda çalışmada yer bulunduğu görülmektedir. Bu nedenle tezde D1 antagonisti olarak kullanılan SCH 23390'ın dozu hakkında doğru fikir edinebilmek için ağrı dışındaki çalışmalara da ihtiyaç duyulmuştur. D1 reseptör agonisti fenoldopam sıçanlarda i.t. yolla uygulandığında hipotansiyona ve bradikardiye neden olmuş, bu etkiler i.t. 25 µg/sıçan SCH 23390 ile geri çevrilmiştir (273). Bu sonuç, çalışmamızda kullandığımız aynı dozun (i.t. 25 µg/sıçan SCH 23390) D1 reseptörlerinin blokajı yönündeki uygunluğunu göstermektedir.

Referans çalışmalarda görüldüğü gibi dopaminerjik aktivite ile analjezi ortaya çıkıyorsa bu etkinin D2 reseptörleri aracılığıyla olması beklenendir. Bu bilgiyi dopaminin D2 reseptörlerine afinitesinin yüksek olması ile birleştirence tezde bulunan BPR'nin antinosiseptif etkisinde D2 reseptörlerinin katkısı daha çok anlam kazanacaktır. BPR'nin etki mekanizmasının araştırıldığı literatürde ulaşılan tek çalışmada; i.t. olarak verilen BPR'nin nöropatik ağrı modelindeki antiallodinik etkisi, sulpirid (30 µg/sıçan i.t.) ile geri çevrilmiş, D1 reseptörlerin etkisine bakılmamıştır (17). Çalışmamızda da kullanılan aynı sulpirid dozu, BPR'nin antinosiseptif etkisini azaltmış, ancak tam olarak engellememiştir. Bu farklılığın nedeni, kullanılan ağrı modellerinin farklılığı ya da sulpirid dozunun yetersiz kalması olabilir. Bu konuyu daha da aydınlatmak amacıyla çalışmamızda sulpirid dozu iki katına çıkarılmış (60 µg/sıçan i.t.), ancak BPR'nin antinosiseptif etkisi yine tam olarak engellenmemiştir. Bu durum, BPR'nin antinosiseptif etkisinde D2 reseptörlerinin katılımı olduğu, ancak bu katılımın tek başına tüm antinosiseptif etkiden sorumlu olmadığını düşündürmektedir.

Dorsal kök gangliyonda her üç majör (MOR, KOR ve daha az olmak üzere DOR) opioid reseptör ekspresyonu olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (83, 238, 311).

Chang ve ark, tavukların dorsal kök gangliyonundan elde edilen hücre kültüründe elektriksel alan stimülasyonu ile algojenik bir madde olan P maddesinin salınımını uyarmış, spesifik MOR, KOR ve DOR agonistleri bu salınımı önlemiştir. Spesifik agonistlerin her birinin bu önleyici etkileri, spesifik olmayan opioid antagonisti nalokson ile geri çevrilmiştir (312).

İnen opioidderjik nöronlar, nosiseptif iletimi tonik olarak inhibe etmektedir (313, 314). Bu nedenle, tek başına verilecek naloksonun bu tonik inhibisyonu engelleyebileceği öngörülebilir. Coderre ve Rollman., sıçanlarda termal ağrı modelleri olan tail-flick, paw-lick ve sıçrama testlerinde subkutan yolla nalokson uygulaması sonrası hiperaljezik etki elde etmiştir (315). Bu amaçla yapılan bir diğer çalışmada ise tavşanlarda KRD ile ağrı oluşturan eşik değerler ölçülmüş, naloksonun ağrı eşiğini düşürerek hiperaljezik etkili olduğu gösterilmiştir (314).

Bir maddenin antinosiseptif etki mekanizmasında opioid reseptörlerin katılımını tespit etmek amacıyla naloksonun o maddeyle kombine edildiği çok sayıda çalışmada görülmektedir. Bir nöropatik ağrı çalışmasında sıçanlarda kronik sinir hasarı ağrı oluşturulmuş; luteolin, antihiperaljezik etkili bulunmuştur. Luteolinden önce i.t. yolla verilen nalokson (10 µg/sıçan), luteolinin etkisini engellemiş; luteolinin antihiperaljezik etkisinde omurilikteki opioid reseptörlerin aracılık ettiği yorumu yapılmıştır (316).

Opioid reseptörlerin çeşitli antidepresanların antinosiseptif etkilerindeki rolüne dair literatürde pekçok çalışma bulunmaktadır. SSRİ grubu antidepresan olan fluoksetin; asetik asit ile writhing, hot-plate ve tail-flick testlerde antinosiseptif etkili bulunurken; bu etki, i.p. yolla uygulanan nalokson ve naltrekson ile azaltılmıştır (230). SNRİ grubu ilaçların oluşturduğu antinosiseptif etkide ise aksini iddia eden az sayıda çalışma olmakla birlikte birçok çalışma, opioid reseptörlerin rolü olabileceğini işaret etmektedir (239, 317, 318). Gültekin ve

Ahmedov'un yaptığı çalışmada, SNRI grubu bir ilaç olan venlafaksin, hot-plate testte antinosiseptif etkili bulunurken, i.p. yolla verilen nalokson, bu etkiyi belirgin şekilde azaltmıştır (317). Bir başka çalışmada ise diyabetik nöropati oluşturulan sıçanlarda oral yolla verilen venlafaksinin antihiperalezik etkisi, nalokson (i.p.) ile değişmemiştir (239).

Bu çalışma için selektif olmayan ve yarışmalı opioid antagonisti olan nalokson, kullanılmıştır. Bu amaçla kullanılan naloksonun i.t. dozu hakkında literatürde farklılıklar (10-20 mcg/sıçan) görülmektedir (319, 320, 321, 322, 323). Ancak, laboratuvarımızda yaptığımız ön çalışmalarda tek başına uygulanan naloksonun 5,10 ve 20 µg/sıçan i.t. dozlarında KRD ile oluşturulan visceral ağrı modelinde VMY'yi artırarak hiperalezik etkili olduğu saptanmıştır. Diğer yandan, 2,5 µg/sıçan (i.t.) nalokson dozu, VMY skorunu ilaç öncesi döneme göre değiştirmemiştir. Aynı zamanda seçilen bu nalokson dozu (2,5 µg/sıçan i.t.), çalışmadaki etkin BPR dozunun oluşturduğu antinosiseptif etkisine benzer güçte etki eden opioid agonisti morfinin 1 mcg/sıçan i.t. dozundaki etkisini tamamen geri çevirmiştir. Bu bulgu, literatürde kullanılan dozlardan daha düşük dozlarda naloksonun morfinin antinosiseptif etkisini engellediğini göstermektedir. Bu nedenle, BPR'nin antinosiseptif etki mekanizmasında opioid reseptörlerin katılımını araştırmak için bu doz seçilmiştir.

Bu çalışmada, BPR'den 10 dakika önce uygulanan 2,5 µg/sıçan (i.t.) nalokson, BPR'nin oluşturduğu antinosiseptif etkiyi azaltmıştır. Bu sonuç ile BPR'nin oluşturduğu antinosisepsiyonda opioid reseptörlerin rolü olduğu anlaşılmaktadır.

Bu çalışma ile elde edilen sonuçlar, visceral ağrıdaki BPR'nin antinosiseptif etkisini ve bu etkide $\alpha 2$ adrenerjik reseptörlerin, dopamin (D2) ve opioid reseptörlerin rolü olduğunu göstermektedir. Oldukça yüksek sayıda reçete edilen BPR'nin ağrı üzerine etkisini ve bu etkinin mekanizmasını ayrıntılı şekilde araştırdığımız bu tezden elde edilen sonuçlar, literatüre önemli katkılar sağlayacaktır. Ayrıca bu veriler, BPR'nin ağrı dışındaki kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken önemli bilgiler içermektedir.

Diğer yandan elde edilen sonuçlar, yeni çalışmaların gerekliliğini doğurmuştur. Seçilen antagonistlerin kimilerinin BPR'nin antinoseptif etkisini azaltması, muhtemel mekanizmaları aydınlatmakta yarar sağlasa da etkili bulunan her üç antagonistin de antinoseptif etkiyi tamamen geri çevirmemesi bazı soruları cevapsız bırakmaktadır:

1. BPR'nin ürettiği antinoseptif etkide omurilikteki başka reseptörlerin rolü mü vardır?

2. Bu çalışmada seçilen ve tek başlarına antinosepsiyonu tam olarak geri çevirmede yetersiz bulunan antagonistlerin kombinasyonları bunun için yeterli olabilecek midir?

Bu soruların yanıtlanarak sistemik olarak uygulanan BPR'nin KRD ile indüklenen viseral ağrıdaki antinoseptif etkisinin omurilik seviyesindeki mekanizmasının tam olarak aydınlatılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Auer-Grumbach M. Hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:893-906.
2. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*. 2016; 6(6), e010364.
3. Phillips CJ. The Cost and Burden of Chronic Pain. *Rev Pain*. 2009;3(1):2-5.
4. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain*. 2012;13(8):715-724.
5. Hylands-White N, Duarte RV, Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):29-42.
6. Cazacu I, Mogosan C, Loghin F. Safety issues of current analgesics: an update. *Clujul medical*, 2015;88(2), 128.
7. Gebhart GF, Bielefeldt K. Physiology of Visceral Pain. *Compr Physiol*. 2016;15;6(4):1609-1633.
8. Ness TJ, Gebhart GF. Visceral pain: a review of experimental studies. *Pain*. 1990;41.2:167-234.
9. Kraychete DC, de Siqueira JST, Garcia JB, et al. Clinical evidence on visceral pain. Systematic review. *Revista Dor*. 2017;18(1), 65-71.
10. Ness TJ, Gebhart GF. Colorectal distension as a noxious visceral stimulus: physiologic and pharmacologic characterization of pseudoaffective reflexes in the rat. *Brain res*. 1988;450(1-2), 153-169.
11. İlkaya F, Bilge SS, Bozkurt A, et al. The antinociceptive effect of intravenous imipramine in colorectal distension-induced visceral pain in rats:

the role of serotonergic and noradrenergic receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014;122:1-6.

12. Lui F, Ng KFJ. Adjuvant analgesics in acute pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(3), 363-385.

13. Cordel WH, Keene KK, Giles BK, Jones JB, Jones JH, Briendine EJ. 2002. The high prevalence of pain in emergency medical care. *Am. J. Emerg.* 2002;20(3), 65-9.

14. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain: a cochrane review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81, 1372-3.

15. Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Ther.* 2005;27:1685–1695.

16. Hajhashemi V, Khanjani P. Analgesic and anti-inflammatory activities of bupropion in animal models. *Res Pharm Sci.* 2014;9(4):251-7.

17. Hoshino H, Obata H, Nakajima K, Mieda R, Saito S. The antihyperalgesic effects of intrathecal bupropion, a dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg.* 2015;120(2):460-6

18. IASP Terminology. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/> adresinden 31.07.2021 tarihinde erişilmiştir.

19. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbau SA, Hudspeth AJ. PRINCIPLES OF NEURAL SCIENCE. 5.Baskı.The McGraw Hill Companies, 2013; 530-554.

20. Hall JE. GUYTON AND HALL: TEXTBOOK OF MEDICAL PHYSIOLOGY. 13.Baskı. Philadelphia, Elsevier, 2016; 620-632.

21. Kamp EH, Jones RC 3rd, Tillman SR, Gebhart GF. Quantitative assessment and characterization of visceral nociception and hyperalgesia in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;284(3):G434-G444.
22. Swain MS, Henschke N, Kamper SJ, et al. An international survey of pain in adolescents. *BMC Public Health*. 2014;14,447.
23. Kreitler S, Beltrutti D, Lamberto A, Niv D. THE HANDBOOK OF CHRONIC PAIN. New York, Nova Science Publishers. 2007;41-56.
24. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet*. 1999;12;353(9169):2051-8.
25. Gebhart GF ve Schmidt RF. Visceral Nociception and Pain. https://doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4_4787 adresinden 10,08.20121 tarihinde erişilmiştir
26. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-1007.
27. Nicholson B. Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. *Am J Manag Care*. 2006;12(9): 256-62.
28. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-19.
29. Kaur A, Guan Y. Phantom limb pain: A literature review. *Chin J Traumatol*. 2018;21(6):366-368.
30. Subedi B, Grossberg GT. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. *Pain Res Treat*. 2011;2011:864605.
31. Marchand S. The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(2):285-309.
32. Muley MM, Krustev E, McDougall JJ. Preclinical Assessment of Inflammatory Pain. *CNS Neurosci Ther*. 2016;22(2):88-101.

33. Cervero F. Visceral versus somatic pain: similarities and differences. *Dig Dis.* 2009;27:1:3-10.
34. Cherny N, Fallon M, Kaasa S, Russell K. Portenoy, Currow DC. Visceral Pain.
<https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199656097.001.0001/med-9780199656097-chapter-134>) adresinden 07.08.2021 tarihinde erişilmiştir
35. Ross J. On the Segmental Distribution of Sensory Disorders. *Brain.* 1888;10(4),333-361.
36. Lennander KG. Über die Sensibilität der Bauchhöhle und über lokale und allgemeine Anästhesie bei Bruch und Bauchoperationen. *Centralblatt für Chirurgie.* 1901;28, 209-223.
37. Ray BS, Neill CL. Abdominal Visceral Sensation in Man. *Ann Surg.* 1947;126(5):709-23.
38. Sikandar S, Dickenson AH. Visceral pain: the ins and outs, the ups and downs. *Curr. Opin. Support Palliat. Care.* 2012;6(1),17–26.
39. Cortelli P, Montagna P. Migraine as a visceral pain. *Neurological sciences.* 2009; 30(1), 19-22.
40. Zakka TM, Teixeira MJ, Yeng, LT. Abdominal visceral pain: clinical aspects. *Revista Dor.* 2013;14,311-314.
41. Ness TJ. (1999). Models of visceral nociception. *ILAR journal.* 1999;40(3),119-128.
42. Sanvictores T, Tadi P. Neuroanatomy, autonomic nervous system visceral afferent fibers and pain.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560843/> adresinden 15/08/2021 tarihinde erişilmiştir.

43. Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(9), 517-528.
44. Stoudemire A, Sandhu J. Psychogenic/idiopathic pain syndromes. *Gen Hosp Psychiatry*. 1987;9(2):79-86.
45. Katz J, Rosenbloom BN, Fashler S. Chronic Pain, Psychopathology, and DSM-5 Somatic Symptom Disorder. *Can J Psychiatry*. 2015;60(4):160-167.
46. Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(9), 517-528.
47. Neufeld NJ, Elnahal SM, Alvarez RH. Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact. *Future Oncol*. 2017;13(9):833-841.
48. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med*. 2018;33(6):1058-1069.
49. Sica A, Casale B, Dato MTD, et al. Cancer- and Non-cancer Related Chronic Pain: From the Physiopathological Basics to Management. *Open Med (Wars)*. 2019;14:761-766.
50. Beissner F, Brandau A, Henke C, Felden L, Baumgärtner U, Treede RD, Lötsch J. Quick discrimination of Adelta and C fiber mediated pain based on three verbal descriptors. *PLoS one*. 2010;5(9), e12944.
51. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267-284.
52. Ikoma M, Kohno T, Baba H. Differential presynaptic effects of opioid agonists on Aδ-and C-afferent glutamatergic transmission to the spinal dorsal horn. *Anesthesiology*. 2007;107(5), 807-812.

53. Uyar M, Köken İ. Kronik Ağrı Nörofizyolojisi. *TOTBİD Dergisi*. 2017; 16:70–76
54. Bourne S, Machado AG, Nagel SJ. Basic anatomy and physiology of pain pathways. *Neurosurg Clin N Am*. 2014;;25(4):629-38.
55. Traub RJ, Mendell LM. The spinal projection of individual identified A-delta-and C-fibers. *J Neurophysiol*. 1988;59(1), 41-55
56. Burnstock G. Purinergic nerves and receptors. *Biochem. Pharmacol* 1980;16, 141-154.
57. Burnstock G. (2007). Purine and pyrimidine receptors. *Cell. Mol. Life Sci*. 2007;64(12), 1471-1483.
58. Harden TK, Sesma JI, Fricks IP, Lazarowski ER. Signalling and pharmacological properties of the P2Y₁₄ receptor. *Acta physiologica*. 2010;199(2), 149-160.
59. Elliott MR, Chekeni FB, Trampont PC, Lazarowski ER, Kadl A, Walk SF, Park D, Woodson RI, Ostankovich M, Sharma P, Lysiak JJ. Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance. *Nature*. 2009 Sep;461(7261):282-6.
60. Burnstock G. Purinergic mechanisms and pain. *Adv. Pharmacol*. 2016;75, 91-137.
61. Hardie RC. TRP channels and lipids: from Drosophila to mammalian physiology. *J. Physiol*. 2007;578(1), 9-24.
62. Venkatachalam K, Montell C. TRP channels. *Annu Rev Biochem*. 2007; 76,387–417.
63. Moran MM. TRP Channels as Potential Drug Targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018;6;58:309-330.

64. Laslett LL, Jones G. Capsaicin for osteoarthritis pain. *Capsaicin as a Therapeutic Molecule*. 2014;277-291.
65. McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*. 2002; 416(6876), 52-58.
66. Kremeyer B, Lopera F, Cox JJ, Momin A, Rugiero F, Marsh S, Ruiz-Linares A. A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron*. 2010; 66(5), 671-680.
67. Benemei S, Fusi C, Trevisan G, Geppetti P. The TRPA1 channel in migraine mechanism and treatment. *British journal of pharmacology*. 2014;171(10), 2552-2567
68. Giordano J. The neurobiology of nociceptive and anti-nociceptive systems. *Pain physician*. 2005;8(3), 277-90.
69. Bernier LP, Ase AR, Séguéla P. P2X receptor channels in chronic pain pathways. *Br J pharmacol*. 2018;175(12), 2219–2230.
70. Sanvictores T, Tadi P. Neuroanatomy, autonomic nervous system visceral afferent fibers and pain. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560843/> adresinden 15/08/2021 tarihinde erişilmiştir.
71. Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol*. 2013;109(1):5-12.
72. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;19;150(3699):971-9.
73. Shim WS, Tak MH, Lee MH, et al. TRPV1 mediates histamine-induced itching via the activation of phospholipase A2 and 12-lipoxygenase. *J Neurosci*. 2007;27(9), 2331-2337.

74. Green BG, Shaffer GS. The sensory response to capsaicin during repeated topical exposures: differential effects on sensations of itching and pungency. *Pain*. 1993;53(3), 323-334.
75. Sun S, Xu Q, Guo C, et al. Leaky Gate Model: Intensity-Dependent Coding of Pain and Itch in the Spinal Cord. *Neuron*. 2017;93(4), 840–853.e5.
76. Açar E. İNSAN FİZYOLOJİSİ. 1.Baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevleri. 2021;713-21, 941-44
77. Brooks J, Tracey I. From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *J Anat*. 2005;207(1):19-33.
78. Tsou K, Jang CS. Studies on the site of analgesic action of morphine by intracerebral micro-injection. *Sci Sin*. 1964;13:1099-109.
79. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 2010;120(11):3779-3787.
80. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*. 1969;25;164(3878):444-5.
81. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66(6):355-474.
82. Bagley EE, Ingram SL. Endogenous opioid peptides in the descending pain modulatory circuit. *Neuropharmacology*. 2020;15;173:108131.;
83. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013;154 Suppl 1(0 1), S10–S28.
84. Montoya P, Larbig W, Braun C, Preissl H, Birbaumer N. Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):4035-44.
85. Rhudy JL, Meagher MW. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*. 2000;84(1):65-75.

86. Rollman GB, Abdel-Shaheed J, Gillespie JM, Jones KS. (2004). Does past pain influence current pain: biological and psychosocial models of sex differences. *Eur. J. Pain Suppl.* 2004;8(5), 427-433.
87. Price DD. Central neural mechanisms that interrelate sensory and affective dimensions of pain. *Mol Interv.* 2002;2(6):392-403, 339.
88. Cara RD, Craig D, Henshaw, Saira K, Henshaw, Lori A. Brotto. Physical pain as pleasure: a theoretical perspective, *J. Sex Res.* 2020; 57(4), 421-437
89. Leknes S, Tracey I. A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9,314–320.
90. Forsberg G, Wiesenfeld-Hallin Z, Eneroth P, Södersten P. Sexual behavior induces naloxone-reversible hypoalgesia in male rats. *Neurosci Lett.* 1987; 16;81(1-2):151-4.
91. Torales J, Ruiz Díaz N, Ventriglio A, et al. Hair-pulling disorder (Trichotillomania): etiopathogenesis, diagnosis and treatment in a nutshell. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e13466.
92. Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2009;8(6):403-421.
93. Bannister K, Dickenson AH. Central nervous system targets: supraspinal mechanisms of analgesia. *Neurotherapeutics* 2020;17:839–845
94. Budai D. Neurotransmitters and receptors in the dorsal horn of the spinal cord. *Acta Biologica Szegediensis.* 2000;44(1-4):21-38.
95. Holden JE, Jeong Y, Forrest JM. The endogenous opioid system and clinical pain management. *AACN Clin Issues.* 2005;16(3):291-301
96. Benarroch EE. Endogenous opioid systems: current concepts and clinical correlations. *Neurology.* 2012;21;79(8):807-14.

97. Peciña M, Karp JF, Mathew S. Endogenous opioid system dysregulation in depression: implications for new therapeutic approaches. *Mol Psychiatry* 2019;24,576–587.
98. Maddila SC, Busch-Dienstfertig M, Stein C. B Lymphocytes Express Pomc mRNA, Processing Enzymes and β -Endorphin in Painful Inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2017;12(1):180-186.
99. Tortorici V, Morgan MM. Comparison of morphine and kainic acid microinjections into identical PAG sites on the activity of RVM neurons. *J Neurophysiol.* 2002;88(4):1707-15.
100. Loyd DR, Murphy A Z. The neuroanatomy of sexual dimorphism in opioid analgesia. *Exp. Neurol.* 2014;259, 57–63.
101. Behbehani MM, Jiang M, Chandler SD, Ennis M. The effect of GABA and its antagonists on midbrain periaqueductal gray neurons in the rat. *Pain.* 1990;40(2):195-204.
102. Bobeck EN, Chen Q, Morgan MM, Ingram SL. Contribution of adenylyl cyclase modulation of pre- and postsynaptic GABA neurotransmission to morphine antinociception and tolerance. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39(9):2142-52.
103. Jensen TS, Yaksh TL. Comparison of the antinociceptive action of mu and delta opioid receptor ligands in the periaqueductal gray matter, medial and paramedial ventral medulla in the rat as studied by the microinjection technique. *Brain res.* 1986;372(2), 301-312.
104. Gu M, Wessendorf M. Endomorphin-2-immunoreactive fibers selectively appose serotonergic neuronal somata in the rostral ventral medial medulla. *J Comp Neurol.* 2007;10;502(5):701-13.
105. Poulin JF, Chevalier B, Laforest S, Drolet G. Enkephalinergic afferents of the centromedial amygdala in the rat. *J Comp Neurol.* 2006;496(6), 859-876.

106. Gray TS, Cassell MD, Kiss JZ. Distribution of pro-opiomelanocortin-derived peptides and enkephalins in the rat central nucleus of the amygdala. *Brain res.* 1984;306(1-2), 354-358.
107. Neugebauer V. Amygdala pain mechanisms. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;227:261-84.
108. Rhoades RA, Bell DR. TIBBİ FİZYOLOJİ: KLİNİK TIBBIN TEMELLERİ. 4. Baskı, İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2017;647-49.
109. Lin Z, Canales JJ, Björgvinsson T, et al. Monoamine transporters: vulnerable and vital doorkeepers. *Prog Mol Biol Transl.* 2011;98,1-46.
110. Hansson SR, Hoffman BJ, Mezey É. Ontogeny of vesicular monoamine transporter mRNAs VMAT1 and VMAT2: I. The developing rat central nervous system. *Developmental brain res.* 1998;110(1),135-158.
111. Koch J, Shi WX, Dashtipour K. VMAT2 inhibitors for the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Pharmacol. Ther.* 2020;212, 107580.
112. Raul R. Gainetdinov and Marc G. Caron. Monoamine Transporters: From Genes to Behavior. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:1, 261-284
113. Viguier F, Michot B, Hamon M, Bourgoin S. Multiple roles of serotonin in pain control mechanisms--implications of 5-HT₇ and other 5-HT receptor types. *Eur J Pharmacol.* 2013;15;716(1-3):8-16.
114. Pithadia AB, Jain SM. 5-Hydroxytryptamine Receptor Subtypes and their Modulators with Therapeutic Potentials. *J Clin Med Res.* 2009;1(2):72-80.
115. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology.* 1999;38(8):1083-152.
116. Kukushkin ML, Igon'kina SI. Role of 5-HT₃ receptors in the mechanisms of central pain syndrome. *Bull Exp Biol Med.* 2003;135(6):552-5.

117. Victor M. Lopez-Alvarez, Maria Puigdomenech, Xavier Navarro, Stefano Cobianchi. Monoaminergic descending pathways contribute to modulation of neuropathic pain by increasing-intensity treadmill exercise after peripheral nerve injury. *Exp Neurol*. 2018;299,42-55,
118. Murray RK, Granner DK, Meyes PA, Rodwell VW. HARPER'S ILLUSTRATED BIOCHEMISTRY..26. Baski, The McGraw Hill Companies, 2003:447
119. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol*. 2006;80(2):53-83.
120. Rosenbaum DM, Rasmussen SG, Kobilka BK. The structure and function of G-protein-coupled receptors. *Nature*. 2009;459(7245), 356-363.
121. Xiao RP, Cheng H, Zhou YY, Kuschel M, Lakatta EG. Recent advances in cardiac β 2-adrenergic signal transduction. *Circulation research*, 1999;85(11),1092-1100.
122. Shenoy SK, Drake MT, Nelson CD, et al. β -Arrestin-dependent, G protein-independent ERK1/2 activation by the β 2 adrenergic receptor. *J Biol Chem*. 2006;281(2), 1261-1273.
123. Nathanson NM. An array of details on G-protein coupled receptor signaling: differential effects of alpha1-adrenergic receptor subtypes on gene expression and cytokine receptor signaling. *Mol Pharmacol*. 2003;63(5):959-60.
124. Gupta MK, Papay RS, Jurgens CW, Gaivin RJ, Shi T, Doze VA, Perez DM. alpha1-Adrenergic receptors regulate neurogenesis and gliogenesis. *Mol Pharmacol*. 2009;76(2):314-26.
125. Albarrán-Juárez J, Gilsbach R, Piekorz R P, et al. Modulation of alpha2-adrenoceptor functions by heterotrimeric Galphai protein isoforms. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2009; 331(1), 35–44.

126. Dong CJ, Guo Y, Wheeler L, Hare WA. Alpha2 adrenergic receptor-mediated modulation of cytosolic Ca⁺⁺ signals at the inner plexiform layer of the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(3):1410-5.
127. Uys MM, Shahid M, Harvey BH. Therapeutic potential of selectively targeting the α 2C-adrenoceptor in cognition, depression, and schizophrenia—new developments and future perspective. *Frontiers in psychiatry.* 2017;8, 144.
128. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol.* 2006;80(2):53-83.
129. Maruo K, Yamamoto H, Yamamoto S, et al. Modulation of P2X receptors via adrenergic pathways in rat dorsal root ganglion neurons after sciatic nerve injury. *Pain.* 2006;120(1-2):106-112.
130. Shi TJS, Winzer-Serhan U, Leslie F, et al. Distribution and regulation of α 2-adrenoceptors in rat dorsal root ganglia. *PAIN.* 2000;84(2-3), 319-330.
131. Rosin DL, Talley EM, Lee A, Stornetta RL, Gaylinn BD, Guyenet PG, Lynch KR. Distribution of alpha 2C-adrenergic receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *J Comp Neurol.* 1996;12;372(1):135-65.
132. Scheinin M, Lomasney JW, Hayden-Hixson DM, Schambra UB, Caron MG, Lefkowitz RJ, Freneau RT Jr. Distribution of alpha 2-adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 1994;21(1-2):133-49.
133. Condés-Lara M, Zapata IO. Suppression of noxious thermal evoked responses in thalamic central lateral nucleus by cortical spreading depression. *Pain.* 1988;35(2):199-204.
134. Bhatia A, Lenchner JR, Saadabadi A. Biochemistry, Dopamine Receptors. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538242/> adresinden 16,08,2021 tarihinde alındı

135. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*. 1998;78(1):189-225
136. Mishra A, Singh S, Shukla S. (2018). Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. *Neuropathol Exp Neurol*. 2018;12, 1179069518779829.
137. Dopamine: Drug information.
<https://www.uptodate.com/contents/dopamine-drug- adresinden> 16.08.2021 tarihinde erişilmiştir.
138. Ryczko D, Cone JJ, Alpert MH, et al. A descending dopamine pathway conserved from basal vertebrates to mammals. *PNAS*. 2016;113(17), E2440-E2449.
139. Reinig S, Driever W, Arrenberg AB. The descending diencephalic dopamine system is tuned to sensory stimuli. *Current Biology*, 2017;27(3), 318-333.
140. Koblinger K, Füzesi T, Ejdrygiewicz J, Krajacic A, Bains JS, Whelan PJ. Characterization of A11 neurons projecting to the spinal cord of mice. *PloS one*. 2014;9(10).
141. Kagan R, Kainz V, Burstein R, Nosedá R. Hypothalamic and basal ganglia projections to the posterior thalamus: possible role in modulation of migraine headache and photophobia. *Neuroscience*. 2013;17;248:359-68
142. Peyron C, Luppi PH, Kitahama K, Fort P, Hermann DM, Jouvet M. Origin of the dopaminergic innervation of the rat dorsal raphe nucleus. *Neuroreport*. 1995;15;6(18):2527-31.
143. López-Avila A, Coffeen U, Ortega-Legaspi JM, del Angel R, Pellicer F. Dopamine and NMDA systems modulate long-term nociception in the rat anterior cingulate cortex. *Pain*. 2004;111(1-2):136-43.

144. Liu QS, Qiao JT, Dafny N. D2 dopamine receptor involvement in spinal dopamine-produced antinociception. *Life sciences*. 1992;51(19), 1485-1492.
145. Kim JY, Tillu DV, Quinn TL, Mejia GL, Shy A, Asiedu MN, Murad E, Schumann AP, Totsch SK, Sorge RE, Mantyh PW, Dussor G, Price TJ. Spinal dopaminergic projections control the transition to pathological pain plasticity via a D1/D5-mediated mechanism. *J. Neurosci*. 2015;35(16), 6307–6317.
146. Wood PB. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(5):781-97.
147. Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian J Med*. 2016;48(2):135-141.
148. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJ, Zisapel N, Cardinali DP. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol*. 2008;85(3):335-53.
149. Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ, Rosenberg J, Gögenur I. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *J Pineal Res*. 2011;51(3):270-7.
150. Howland RD, Mycek MJ. LIPPINCOTT'S ILLUSTRATED REVIEWS: FARMAKOLOJİ. 2009, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2009;139-49, 157-69
151. Barrie N, Manolios N. The endocannabinoid system in pain and inflammation: Its relevance to rheumatic disease. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(3):210-218.
152. Klooker TK, Leliefeld KE, Van Den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. The cannabinoid receptor agonist delta-9-tetrahydrocannabinol does not affect visceral sensitivity to rectal distension in healthy volunteers and IBS patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(1):30-5.

153. Pergolizzi JV Jr, Lequang JA, Taylor R Jr, Raffa RB, Colucci D; NEMA Research Group. The role of cannabinoids in pain control: the good, the bad, and the ugly. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(8):955-969.
154. Lin MJ, Yu BP. Upregulation of the high-affinity choline transporter in colon relieves stress-induced hyperalgesia. *J Pain Res.* 2018;21;11:1971-1982.
155. Bagdas D, Meade JA, Alkhlaif Y, Muldoon PP, Carroll FI, Damaj MI. Effect of nicotine and alpha-7 nicotinic modulators on visceral pain-induced conditioned place aversion in mice. *Eur J Pain.* 2018;10:10.
156. Arslan R, Aydin Ş, Nemutlu Samur D, Bektas N. The possible mechanisms of protocatechuic acid-induced central analgesia. *Saudi Pharm J.* 2018;26(4), 541-545.
157. Alipour M, Fekrmandi F, Onsori S, Tabrizian P, Jafari MR. The effect of muscarinic receptor modulators on the antinociception induced by cb2 receptor agonist, jwh133 in mice. *Drug Res (Stuttg).* 2016;66(11):597-602.
158. Freitas K, Negus SS, Carroll FI, Damaj MI. In vivo pharmacological interactions between a type II positive allosteric modulator of $\alpha 7$ nicotinic ACh receptors and nicotinic agonists in a murine tonic pain model. *Br J Pharmacol.* 2013 Jun;169(3):567-79.
159. Jasmin L, Rabkin SD, Granato A, Boudah A, Ohara PT. Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. *Nature.* 2003;17;424(6946):316-20.
160. Mahmoudi M, Zarrindast MR. Effect of intracerebroventricular injection of GABA receptor agents on morphine-induced antinociception in the formalin test. *J Psychopharmacol.* 2002;16(1):85-91.
161. Enna SJ, McCarson KE. The role of GABA in the mediation and perception of pain. *Adv Pharmacol.* 2006;54:1-27.

162. Barrot M. Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience*, 2012;211, 39-50.
163. Padnekar JR, Mulgaonker VK. Role of testosterone on pain threshold in rats. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 1995;39, 423-424.
164. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev.* 2001;53:597–652.
165. Matheus ME, Berrondo LF, Vieitas EC, Menezes FS, Fernandes PD. Evaluation of the antinociceptive properties from *Brillantaisia palisotii* Lindau stems extracts. *J. Ethnopharmacol.* 2005;102(3), 377-381.
166. Franzotti EM, Santos CVF, Rodrigues HMSL, Mourao RHV, Andrade MR, Antonioli AR. Anti-inflammatory, analgesic activity and acute toxicity of *Sida cordifolia* L. (Malva-branca). *Journal of ethnopharmacology.* 2000;72(1-2), 273-277.
167. D'amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1941;72(1), 74-79.
168. Zargarani, A., Karimi-Haghighi, S., & Haghparast, A. (2021). Role of hippocampal orexin receptors in antinociception elicited by chemical stimulation of the lateral hypothalamus in the tail-flick test. *Behav Brain Res.* 2021;414:113492.
169. Yazgan K. Ratlarda Ammi Visnaga L. (Diş Otu) Özütünün Ağrı Üzerindeki Etkisinin Hot Plate ve Tail Flick Testleriyle Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2020
170. Smith SB, Crager SE, Mogil JS. Paclitaxel-induced neuropathic hypersensitivity in mice: responses in 10 inbred mouse strains. *Life Sci.* 2004;9;74(21):2593-604.
171. Miyagi A, Kawashiri T, Shimizu S, Shigematsu N, Kobayashi D, Shimazoe T. Dimethyl fumarate attenuates oxaliplatin-induced peripheral

neuropathy without affecting the anti-tumor activity of oxaliplatin in rodents. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(4), 638-644.

172. Yalcin I, Choucair-Jaafar N, Benbouzid M, et al. β 2-adrenoceptors are critical for antidepressant treatment of neuropathic pain. *Ann Neurol.* 2009;65(2), 218-225.

173. Barragán-Iglesias P, Mendoza-Garcés L, Pineda-Farias JB, Solano-Olivares V, Rodríguez-Silverio J, Flores-Murrieta FJ, Rocha-González HI. Participation of peripheral P2Y1, P2Y6 and P2Y11 receptors in formalin-induced inflammatory pain in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2015;128, 23-32.

174. Hassani FV, Rezaee R, Sazegara H, Hashemzaei M, Shirani K, Karimi G. Effects of silymarin on neuropathic pain and formalin-induced nociception in mice. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2015;18(7), 715.

175. Petersson M, Wiberg U, Lundeborg T, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin decreases carrageenan induced inflammation in rats. *Peptides.* 2001;22(9), 1479-1484.

176. Regmi B, Shah MK. Possible implications of animal models for the assessment of visceral pain. *Animal Model Exp Med.* 2020;10;3(3):215-228.

177. Griffioen MA, Dernetz VH, Yang GS, Griffith KA, Dorsey SG, Renn CL. Evaluation of dynamic weight bearing for measuring nonevoked inflammatory hyperalgesia in mice. *Nursing res.* 2015;64(2),81–87.

178. Doré-Savard L, Otis V, Belleville K, Lemire M, Archambault M, Tremblay L, Beaudoin JF, Beaudet N, Lecomte R, Lepage M, Gendron L, Sarret P. Behavioral, medical imaging and histopathological features of a new rat model of bone cancer pain. *PLoS One.* 2010;29;5(10):e13774.

179. Sotocinal SG, Sorge RE, Zaloum A, et al. The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Mol Pain.* 2011;29;7:55.

180. Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, et al. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat Methods*. 2010;7(6):447-9.
181. Ji G, Li Z, Neugebauer V. Reactive oxygen species mediate visceral pain-related amygdala plasticity and behaviors. *Pain*. 2015;156(5):825-836
182. Arras M, Rettich A, Cinelli P, Kasermann HP, Burki K. Assessment of post-laparotomy pain in laboratory mice by telemetric recording of heart rate and heart rate variability. *BMC veterinary research*. 2017;3, 16.
183. Nijssen MJ, Ongenae NG, Coulie B, Meulemans AL. Telemetric animal model to evaluate visceral pain in the freely moving rat. *Pain*. 2003;105(1-2):115-23.
184. Lembeck F, Skofitsch G. (1982). Visceral pain reflex after pretreatment with capsaicin and morphine. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. 1982;321(2), 116-122.
185. Shafford HL, Schadt JC. Effect of buprenorphine on the cardiovascular and respiratory response to visceral pain in conscious rabbits. *Vet Anaesth Analg*. 2008;35(4), 333-340.
186. Kamiya T, Wang L, Forsythe P, Goettsche G, Mao Y, Wang Y, Bienenstock J. Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut*. 2006;55(2), 191-196.
187. Johnson AC, Farmer AD, Ness TJ, Greenwood-Van Meerveld B. Critical evaluation of animal models of visceral pain for therapeutics development: A focus on irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(4), e13776.
188. McMahon SB, Abel C. A model for the study of visceral pain states: chronic inflammation of the chronic decerebrate rat urinary bladder by irritant chemicals. *Pain*. 1987;28(1), 109-127.

189. Tang QL, Lai ML, Zhong YF, et al. Antinociceptive effect of berberine on visceral hypersensitivity in rats. *World J Gastroenterol*. 2013;19(28), 4582–4589.
190. Shao YY, Guo Y, Feng XJ, et al. Oridonin Attenuates TNBS-induced Post-inflammatory Irritable Bowel Syndrome via PXR/NF- κ B Signaling. *Inflammation*. 2021;44(2):645-658.
191. Hassanpour S, Rezaei H, Razavi SM. Anti-nociceptive and antioxidant activity of betaine on formalin- and writhing tests induced pain in mice. *Behav Brain Res*. 2020;15;390:112699.
192. Gawade SP. (2012). Acetic acid induced painful endogenous infliction in writhing test on mice. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(4), 348.
193. Landa-Juárez AY, Ortiz MI, Castañeda-Hernández G, Chávez-Piña AE. Participation of potassium channels in the antinociceptive effect of docosahexaenoic acid in the rat formalin test. *Eur. J. Pharmacol*. 2016;793, 95-100.
194. Watson GS, Sufka KJ, Coderre TJ. Optimal scoring strategies and weights for the formalin test in rats. *Pain*. 1997;70(1), 53-58.
195. Dulu TD, Kanui TI, Towett PK, Maloiy GM, Abelson KS. The effects of oxotremorine, epibatidine, atropine, mecamylamine and naloxone in the tail-flick, hot-plate, and formalin tests in the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*). *In Vivo*. 2014;28(1):39-48.
196. Vane JR, Botting RM. The history of anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *New Targets in Inflammation*. 1996; 1-12.
197. Collier R. A short history of pain management. *CMAJ*. 2018;190(1):E26-E27.

198. Moore RA, Tram MR, Carroll D, Wiffen PJ. Are topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs effective and safe? *Drugs*. 1998;316,333-8.
199. Kayaalp O. RASYONEL TEDAVİ YÖNÜNDEN TIBBİ FARMAKOLOJİ. Hacettepe-Taş. 2002;960
200. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998;104(3S1), 2S-8S.
201. Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, De Pedro M, et al. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs consumption in Spain. The MCC-Spain study. *BMC public health*, 2018;18(1), 1-13.
202. Mathews KA. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. *JVECC*. 2002;12(2), 89-97.
203. Koes BW, Scholten RJPM, Mens JMA, et al. Efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: a systematic review of randomised clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:214-223.
204. KuKanich B, Wiese AJ. Opioids. VETERINARY ANESTHESIA AND ANALGESIA: THE FIFTH EDITION OF LUMB AND JONES. 5. Baskı, Iowa, Wiley Blackwell Publishing. 2015;207-226.
205. Mercadante S, Arcuri E, Santoni A. Opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *CNS drugs*. 2019;33(10), 943-955.
206. Cahill CM, Walwyn W, Taylor AM, Pradhan AA, Evans CJ. Allostatic mechanisms of opioid tolerance beyond desensitization and downregulation. *Pharmacol. Sci*. 2016;37(11), 963-976.
207. Bihel F. Opioid adjuvant strategy: improving opioid effectiveness. *Future med Chem*. 2016;8(3), 339-354.

208. Opioid Basics. <https://www.cdc.gov/opioids/basics/index.html> adresinden 19/08/2021 tarihinde erişilmiştir.
209. Cohen B, Ruth LJ, Preuss CV. Opioid Analgesics. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459161/> adresinden 19,08,2021 tarihinde erişilmiştir.
210. Lui F, Kwok-Fu Jacobus Ng (2011) Adjuvant analgesics in acute pain, *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:3,363-385.
211. Ruel HL, Steagall PV. Adjuvant analgesics in acute pain management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2019;49(6), 1127-1141.
212. Mitra R, Jones S. (2012). Adjuvant analgesics in cancer pain: a review. *AJHPM*. 2012;29(1), 70-79.
213. Kong VK, Irwin MG. Adjuvant analgesics in neuropathic pain. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26(2), 96-100.
214. Kukkar A, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Arch Pharm Res*. 2013;36(3):237-51.
215. Emre M. Ağrı Patofizyolojisinde Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanallarının Rolü. *Kafkas J Med Sci*. 2018; 8(2):140–148.
216. Hayashida KI, DeGoes S, Curry R, Eisenach JC. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology*. 2007;106(3), 557-562.
217. Rahman W, Bauer CS, Bannister K, Vonsy JL, Dolphin AC, Dickenson, AH. Descending serotonergic facilitation and the antinociceptive effects of pregabalin in a rat model of osteoarthritic pain. *Molecular pain*. 2009;5, 1744-8069.

218. Ackerman LL, Follett KA, Rosenquist RW. Long-term outcomes during treatment of chronic pain with intrathecal clonidine or clonidine/opioid combinations. *J. Pain Symptom Manag.* 2003;26(1), 668-677.
219. Kumar A, Maitra S, Khanna P, Baidya DK. Clonidine for management of chronic pain: A brief review of the current evidences. *Saudi J. Anaesth.* 2014;8(1), 92.
220. Yang X, Wei X, Mu Y, Li Q, Liu J. A review of the mechanism of the central analgesic effect of lidocaine. *Medicine.* 2020;99(17), e19898.
221. Mick G, Correa-Illanes G. Topical pain management with the 5% lidocaine medicated plaster—a review. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(6), 937-951.
222. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth. Analg.* 2003;97(6), 1730-1739.
223. Persson J. Ketamine in pain management. *CNS Neurosci Ther.* 2013;19(6), 396-402.
224. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *Jama.* 2009;301(2), 198-209.
225. Micó JA, Ardid D, Berrocoso E, Eschalier A. Antidepressants and pain. *Pharmacol Sci.* 2006;27(7), 348-354.
226. Güloğlu C, Orak M, Ustündag M, Altuncu YA. Analysis of amitriptyline overdose in emergency medicine. *Emerg Med J.* 2011;28(4):296-9.
227. Trindade E, Menon D, Topfer LA, Coloma C. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ.* 1998;159(10):1245-52.

228. Taylor JE, Richelson E. High affinity binding of tricyclic antidepressants to histamine H1-receptors: fact and artifact. *Eur J Pharmacol.* 1980;67(1), 41-46.
229. Onali P, Dedoni S, Olinas MC. Direct agonist activity of tricyclic antidepressants at distinct opioid receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;332(1), 255-265.
230. Singh VP, Jain NK, Kulkarni SK. On the antinociceptive effect of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor. *Brain res.* 2001;915(2), 218-226.
231. Duman EN, Kesim M, Kadioglu M, Yaris E, Kalyoncu NI, Erciyes N. Possible involvement of opioidergic and serotonergic mechanisms in antinociceptive effect of paroxetine in acute pain. *J. Pharmacol. sci.* 2004;94(2), 161-165.
232. Anjaneyulu M, Chopra K. Possible involvement of cholinergic and opioid receptor mechanisms in fluoxetine mediated antinociception response in streptozotocin-induced diabetic mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2006;538(1-3), 80-84.
233. Deffois A, Fage D, Carter C. Inhibition of synaptosomal veratridine-induced sodium influx by antidepressants and neuroleptics used in chronic pain. *Neurosci. Lett.* 1996;220(2), 117-120.
234. Fishbain D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Annals of medicine.* 2000;32(5), 305-316.
235. Yoneda S, Kasai E, Matsuo M, Tamano R, Sakurai Y, Asaki T, Fujita M. Duloxetine ameliorates the impairment of diffuse noxious inhibitory control in rat models of peripheral neuropathic pain and knee osteoarthritis pain. *Neurosci Lett.* 2020;11;729:134990.

236. Hajhashemi V, Minaiyan M, Banafshe HR, Mesdaghinia A, Abed A. The anti-inflammatory effects of venlafaxine in the rat model of carrageenan-induced paw edema. *Iran J Basic Med Sci.* 2015;18(7):654-8
237. Aricioğlu F, Buldanlioğlu U, Salanturoğlu G, Ozyalçin NS. Evaluation of antinociceptive and anti-inflammatory effects of venlafaxine in the rat. *Agri.* 2005;17(4):41-6.
238. Minami K, Tamano R, Kasai E, Oyama H, Hasegawa M, Shinohara S, Asaki T. Effects of duloxetine on pain and walking distance in neuropathic pain models via modulation of the spinal monoamine system. *Eur J Pain.* 2018;22(2):355-369.
239. Cegielska-Perun K, Bujalska-Zadrożny M, Tatarkiewicz J, Gąsińska E, Makulska-Nowak HE. Venlafaxine and neuropathic pain. *Pharmacology.* 2013;91(1-2):69-76.
240. Rode F, Broløs T, Blackburn-Munro G, Bjerrum OJ. Venlafaxine compromises the antinociceptive actions of gabapentin in rat models of neuropathic and persistent pain. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;187(3):364-75.
241. Khalifa M, Daleau P, Turgeon J. Mechanism of sodium channel block by venlafaxine in guinea pig ventricular myocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999;291(1), 280-284.
242. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol.* 2005;96(6), 399-409.
243. Findlay, J. W. A., Fleet, J. V. W., Smith, P. G., Butz, R. F., Hinton, M. L., Blum, M. R., & Schroeder, D. H. (1981). Pharmacokinetics of bupropion, a novel antidepressant agent, following oral administration to healthy subjects. *European journal of clinical pharmacology*, 21(2), 127-135.

244. Costa R, Oliveira NG, Dinis-Oliveira RJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of bupropion: integrative overview of relevant clinical and forensic aspects. *Drug Metab Rev.* 2019;51(3):293-313.
245. Bupropion hydrochloride information. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/bupropion-hydrochloride-marketed-wellbutrin-zyban-and-generics-information> Adresinden 15/08/2021 tarihinde erişilmiştir.
246. Holm KJ, Spencer CM. Bupropion. *Drugs.* 2000;59(4), 1007-1024.
247. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004;6(4),159–166.
248. Griffith JD, Carranza J, Griffith C, Miller LL. Bupropion: clinical assay for amphetamine-like abuse potential. *J Clin Psychiatry.* 1983 May;44(5 Pt 2):206-8. PMID: 6406459.
249. Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI. Bupropion is a nicotinic antagonist. *Pharmacol Exp Ther.* 2000;295(1), 321-327.
250. Settle Jr EC. Bupropion sustained release: side effect profile. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(4), 32-36.
251. Huecker MR, Smiley A, Saadabadi A. Bupropion. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470212/> adresinden 14/07/2021 tarihinde erişilmiştir.
252. Baldwin DS, Foong T. Antidepressant drugs and sexual dysfunction. *Br J Psychiatry.* 2013;202:396-7.
253. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without

psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016;18;387(10037):2507-20.

254. Use T, Panel D. *Clinical Practice Guideline: Treating Tobacco Use and Dependence-2008 Update*. Books Express Publishing. [https://www.ajpmonline.org/article/S0749-3797\(08\)00332-2/fulltext](https://www.ajpmonline.org/article/S0749-3797(08)00332-2/fulltext) adresinden 10/08/2021 tarihinde erişilmiştir.

255. Margolin A, Kosten TR, Avants SK, et al. A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Drug Alcohol Depend*. 1995;40(2), 125-131.

256. Poling J, Oliveto A, Petry N, et al. Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Arch Gen Psychiatry*, 2006;63(2), 219-228.

257. Trivedi MH, Walker R, Ling W, et al. Bupropion and Naltrexone in Methamphetamine Use Disorder. *N Engl J Med*. 2021;14;384(2):140-153.

258. Ng QX. A Systematic Review of the Use of Bupropion for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(2):112-116.

259. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G, Erickson J, Guttadauria M, Fujioka K, NB-201 Study Group. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009;94(12), 4898-4906.

260. Bupropion Drug Usage Statistics, <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Bupropion> adresinden 14/08/2021 tarihinde erişilmiştir.

261. Gatch MB, Negus SS, Mello NK. Antinociceptive effects of monoamine reuptake inhibitors administered alone or in combination with mu opioid agonists in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;135(1):99-106.

262. Naderi S, Ghaderi Pakdel F, Ashrafi Osalou M, Cankurt U. Acute systemic infusion of bupropion decrease formalin induced pain behavior in rat. *Korean J Pain*. 2014;27(2):118-24.
263. Jahanbani M, Nasri S, Pakdel FG, Cankurt U, Shahabi P, Amirabadi S, Naderi S, Osalou MA. The Effect of Acute Intra Locus Coeruleus (LC) Microinfusion of Bupropion on Formalin-Induced Pain Behavior in Rat. *Basic Clin. Neurosci*. 2014;5(1):31-41.
264. Jesse CR, Wilhelm EA, Nogueira CW. Depression-like behavior and mechanical allodynia are reduced by bis selenide treatment in mice with chronic constriction injury: a comparison with fluoxetine, amitriptyline, and bupropion. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Dec;212(4):513-22.
265. Pedersen LH, Nielsen AN, Blackburn-Munro G. Anti-nociception is selectively enhanced by parallel inhibition of multiple subtypes of monoamine transporters in rat models of persistent and neuropathic pain. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;182(4):551-61.
266. Semenchuk MR, Davis B. Efficacy of sustained-release bupropion in neuropathic pain: an open-label study. *Clin J Pain*. 2000;16(1), 6-11.
267. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology*. 2001;57(9), 1583-1588.
268. Ülger F, Bozkurt A, Bilge SS, et al. The antinociceptive effects of intravenous dexmedetomidine in colorectal distension-induced visceral pain in rats: the role of opioid receptors. *Anesth Analg*. 2009;109(2), 616-622.
269. İşgüzar O, Barış S, Bozkurt A, Can B, Bilge S, Türe H. Evaluation of antinociceptive and neurotoxic effects of intrathecal dexmedetomidine in rats. *Balk. Med. J*. 2012;29(4), 354-357.
270. Jasmin L, Ohara PT. Long-term intrathecal catheterization in the rat. *J Neurosci Methods*. 2001;30;110(1-2):81-9.

271. Gregory NS, Harris AL, Robinson CR, Dougherty PM, Fuchs PN, Sluka KA. *An overview of animal models of pain: disease models and outcome measures*. *J. Pain*, 2013;14(11), 1255-1269.
272. Danzebrink RM, Gebhart GF. Intrathecal coadministration of clonidine with serotonin receptor agonists produces supra-additive visceral antinociception in the rat. *Brain Res*, 1991;555(1), 35-42.
273. Pellissier G, Demege P. Hypotensive and bradycardic effects elicited by spinal dopamine receptor stimulation: effects of D1 and D2 receptor agonists and antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 1991;18(4), 548-555.
274. Collett B. Visceral pain: the importance of pain management services. *Br J Pain*. 2013;7(1):6-7.
275. Cremers TI, Flik G, Folgering JH, Rollema H, Stratford RE. Development of a rat plasma and brain extracellular fluid pharmacokinetic model for bupropion and hydroxybupropion based on microdialysis sampling, and application to predict human brain concentrations. *Drug Metab. Dispos*. 2016;44(5), 624-633.
276. Dong J, Blier P. Modification of norepinephrine and serotonin, but not dopamine, neuron firing by sustained bupropion treatment. *Psychopharmacology*. 2001;155,52–57
277. Piacentini MF, Clinckers R, Meeusen R, Sarre S, Ebinger G, Michotte Y. Effect of bupropion on hippocampal neurotransmitters and on peripheral hormonal concentrations in the rat. *J Appl Physiol*. 2003;95(2), 652-656.
278. Vega JA, Amenta F, Hernandez LC, et al. Presence of catecholamine-related enzymes in a subpopulation of primary sensory neurons in dorsal root ganglia of the rat. *Cell Mol Biol*. 1991;37(5), 519-530.
279. Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience*. 2016;3;338:183-206

280. McLachlan EM, Jänig W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature*. 1993;363(6429), 543-546.
281. Nicholson R, Dixon AK, Spanswick D, Lee K. Noradrenergic receptor mRNA expression in adult rat superficial dorsal horn and dorsal root ganglion neurons. *Neurosci Lett*. 2005;380(3), 316-321.
282. Xie J, Ho Lee Y, Wang C, Mo Chung J, Chung K. Differential expression of alpha1-adrenoceptor subtype mRNAs in the dorsal root ganglion after spinal nerve ligation. *Mol Brain Res*. 2001;30;93(2):164-72.
283. Hong Y, Abbott FV. Contribution of peripheral alpha 1A-adrenoceptors to pain induced by formalin or by alpha-methyl-5-hydroxytryptamine plus noradrenaline. *Eur J Pharmacol*. 1996;22;301(1-3):41-8.
284. Gil DW, Wang J, Gu C, Donello JE, Cabrera S, Al-Chaer ED. Role of sympathetic nervous system in rat model of chronic visceral pain. *Neurogastroenterol. & Mot*. 2016;28(3), 423-431.
285. Bozkurt A, Bilge SS, İlkaya F, Ciftcioglu E, Uzbay T, Kesim Y. (2012). The antinociceptive effects of intravenous tianeptine in colorectal distension-induced visceral pain in rats: The role of 5-HT3 Receptors. *Eur J Pharmacol*. 2012;15;681(1-3):44-9.
286. Bilge SS, Bozkurt A, İlkaya F, Çiftcioğlu E, Kesim Y, Uzbay TI. The antinociceptive effects of intravenous tianeptine in colorectal distension-induced visceral pain in rats: The role of 5-HT3 receptors. *Eur J Pharmacol*. 2012;681(1-3), 44-49.
287. Fang F, Proudfit HK. Antinociception produced by microinjection of morphine in the rat periaqueductal gray is enhanced in the foot, but not the tail, by intrathecal injection of α 1-adrenoceptor antagonists. *Brain res*. 1998; 790(1-2), 14-24.

288. Kim SK, Park JH, Bae SJ, Kim JH, Hwang BG, Min BI, Park DS, Na H S. Effects of electroacupuncture on cold allodynia in a rat model of neuropathic pain: mediation by spinal adrenergic and serotonergic receptors. *Exp. Neurol.* 2005;195(2), 430-436.
289. Hughes S, Hickey L, Donaldson LF, Lumb BM, Pickering AE. Intrathecal reboxetine suppresses evoked and ongoing neuropathic pain behaviours by restoring spinal noradrenergic inhibitory tone. *Pain.* 2015;156(2):328-334.
290. Huangfu D, Hwang LJ, Riley TA, Guyenet PG. Splanchnic nerve response to A5 area stimulation in rats. *Am J Physiol.* 1992;263(2 Pt 2):R437-46.
291. Mwobobia RM, Kanui TI, Abelson KSP. Investigation of noradrenergic receptor system in anti-nociception using formalin test in the naked mole rat (*Heterocephalus glaber*). *Heliyon.* 2020;6(10), e05216.
292. Howe JR, Wang JY, Yaksh TL. Selective antagonism of the antinociceptive effect of intrathecally applied alpha adrenergic agonists by intrathecal prazosin and intrathecal yohimbine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983;224(3), 552-558.
293. Danzebrink RM, Gebhart GF. Antinociceptive effects of intrathecal adrenoceptor agonists in a rat model of visceral nociception. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990;53(2), 698-705.
294. Gilsbach R, Hein L. Are the pharmacology and physiology of α_2 adrenoceptors determined by α_2 -heteroreceptors and autoreceptors respectively? *Br. J. Pharmacol.* 2012;165(1), 90-102.
295. Scheibner J, Trendelenburg AU, Hein L, Starke K, Blandizzi C. α_2 -Adrenoceptors in the enteric nervous system: a study in α_2A -adrenoceptor-deficient mice. *Br J Pharmacol.* 2002;135(3), 697-704.

296. Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Effect of the alpha-2 adrenoceptor antagonist mirtazapine on the 5-hydroxytryptamine system in the rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996;277(2), 861-871.
297. Mongeau R, De Montigny C, Blier P. Effects of long-term alpha-2 adrenergic antagonists and electroconvulsive treatments on the alpha-2 adrenoceptors modulating serotonin neurotransmission. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;269(3), 1152-1159.
298. Paqueron X, Conklin D, Eisenach JC. Plasticity in action of intrathecal clonidine to mechanical but not thermal nociception after peripheral nerve injury. *Anesthesiology.* 2003;99(1), 199-204.
299. Kawasaki Y, Kumamoto E, Furue H, Yoshimura M. α 2Adrenoceptor-mediated Presynaptic Inhibition of Primary Afferent Glutamatergic Transmission in Rat Substantia Gelatinosa Neurons. *Anesthesiology.* 2003;98(3), 682-689.
300. Stone LS, Broberger C, Vulchanova L, et al. Differential distribution of α 2A and α 2C adrenergic receptor immunoreactivity in the rat spinal cord. *J Neurosci.* 1998;18(15), 5928-5937.
301. Cooper BR, Hester TJ, Maxwell RA. Behavioral and biochemical effects of the antidepressant bupropion (Wellbutrin): evidence for selective blockade of dopamine uptake in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1980; 215(1), 127-134.
302. Taniguchi W, Nakatsuka T, Miyazaki N, Yamada H, Takeda D, Fujita T, Kumamoto E, Yoshida M. In vivo patch-clamp analysis of dopaminergic antinociceptive actions on substantia gelatinosa neurons in the spinal cord. *Pain.* 2011;152(1):95-105.
303. Galbavy W, Safaie E, Rebecchi MJ, Puopolo M. Inhibition of tetrodotoxin-resistant sodium current in dorsal root ganglia neurons mediated by D1/D5 dopamine receptors. *Molecular pain.* 2013; 9(1), 1-15.

304. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology*.2006;67(1), 125-130.
305. Liu S, Tang Y, Shu H, et al. Dopamine receptor D2, but not D1, mediates descending dopaminergic pathway-produced analgesic effect in a trigeminal neuropathic pain mouse model. *Pain*. 2019;160(2), 334–344.
306. Dieb W, Ouachikh O, Durif F, Hafidi A. Nigrostriatal dopaminergic depletion produces orofacial static mechanical allodynia. *Eur J Pain*. 2016;20(2):196-205.
307. Tamae A, Nakatsuka T, Koga K, et al. Direct inhibition of substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord by activation of dopamine D2-like receptors. *J Physiol*. 2005;1;568(Pt 1):243-53.
308. Shimizu T, Iwata SI, Morioka H, Masuyama T, Fukuda T, Nomoto M. Antinociceptive mechanism of L-DOPA. *Pain*. 2004;110(1-2), 246-249.
309. Hu JY, Jin GZ. Supraspinal D2 receptor involved in antinociception induced by l-tetrahydropalmatine. *Acta Pharmacol. Sin*. 1999;20(8), 715-719.
310. Gao X, Zhang YQ, Wu GC. Effects of dopaminergic agents on carrageenan hyperalgesia after intrathecal administration to rats. *Eur. J. Pharmacol*. 2001;418(1-2), 73-77.
311. Yamamoto J, Kawamata T, Niiyama Y, Omote K, Namiki A. Down-regulation of mu opioid receptor expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons in a murine model of bone cancer pain. *Neuroscience*. 2008;151(3), 843-853.
312. Chang HM, Berde CM, Holz GG, Steward GF, Kream RM. Sufentanil, Morphine, Met-enkephalin, and K-Agonist (U-50,488 H) Inhibit Substance P Release from Primary Sensory-Neurons: A Model for Presynaptic Spinal Opioid Actions. *Anesthesiology*, 1989;70(4), 672-677.

313. Santos SF, Melnick IV, Safronov BV. Selective postsynaptic inhibition of tonic-firing neurons in substantia gelatinosa by μ -opioid agonist. *Anesthesiology*. 2004;101(5), 1177-1183.
314. Borgbjerg FM, Frigast C, Madsen JB. Tonic endogenous opioid inhibition of visceral noxious information in rabbits. *Gastroenterology*, 1996;111(1), 78-84.
315. Coderre TJ, Rollman GB. Naloxone hyperalgesia and stress-induced analgesia in rats. *Life sciences*, 1983;32(18), 2139-2146.
316. Hara K, Haranishi Y, Terada T, Takahashi Y, Nakamura M, Sata T. Effects of intrathecal and intracerebroventricular administration of luteolin in a rat neuropathic pain model. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;125:78-84.
317. Gültekin H, Ahmedov V. The roles of the opioidergic system and nitric oxide in the analgesic effect of venlafaxine. *Yakugaku Zasshi*, 2006;126(2), 117-121.
318. Schreiber S, Backer MM, Pick CG. The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms. *Neurosci. Lett*. 1999;273(2), 85-88.
319. Zhang Y, Conklin DR, Li X, Eisenach JC. Intrathecal morphine reduces allodynia after peripheral nerve injury in rats via activation of a spinal A1 adenosine receptor. *Anesthesiology*. 2005;102(2), 416-420.
320. Danzebrink RM, Green SA, Gebhart GF. Spinal mu and delta, but not kappa, opioid-receptor agonists attenuate responses to noxious colorectal distension in the rat. *Pain*. 1995;63(1):39-47.
321. Langlois L, Meleine M, Ouelaa W, et al. Acute sacral nerve stimulation reduces visceral mechanosensitivity in Rat through spinal opioid pathway. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(6), 816-823.

322. Ouyang H, Bai X, Huang W, Chen D, Dohi S, Zeng W. The antinociceptive activity of intrathecally administered amiloride and its interactions with morphine and clonidine in rats. *J Pain*. 2012;13(1):41-8.

323. Erfanparast A, Tamaddonfard E, Henareh-Chareh F. Central H₂ histaminergic and alpha-2 adrenergic receptors involvement in crocetin-induced antinociception in orofacial formalin pain in rats. *Vet Res Forum*. 2020 Summer;11(3):229-234.



7.EKLER

Ek-1 Turnitin raporu

BUPROPİONUN VİSSERAL AĞRIDAKİ ANTİNOSESİPTİF ETKİSİNDE OMURİLİKTEKİ ALFA ADRENERJİK, DOPAMİN VE OPIOİDERJİK RESEPTÖRLERİN ROLÜ

ORJİNALLİK RAPORU

% 2	% 1	% 1	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
2	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
3	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<% 1
4	authorzilla.com İnternet Kaynağı	<% 1
5	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
6	Submitted to Eskisehir Osmangazi University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	myhealthbox.eu İnternet Kaynağı	<% 1
8	A. Mork, M. Kreilgaard, C. Sanchez, L. Brennum, O. Wiborg. "In vitro and in vivo	<% 1

effects of citalopram and its enantiomers on the serotonin uptake transporter", European Neuropsychopharmacology, 2002

Yayın

-
- | | | |
|----------|--|----------------|
| 9 | www.tdx.cat
İnternet Kaynağı | <% 1 |
|----------|--|----------------|
-
- | | | |
|-----------|--|----------------|
| 10 | www.baio.com.cn
İnternet Kaynağı | <% 1 |
|-----------|--|----------------|
-
- | | | |
|-----------|---|----------------|
| 11 | İlkaya, Fatih, Cengiz Kaya, Ersin Koksall, Yasemin stun, Yunus Atalay, Fikret Goren, Nazan ilkaya, and Hasan Guzel. "The antinociceptive effect of panax ginseng in colorectal distension-induced visceral pain model", Spatula DD - Peer Reviewed Journal on Complementary Medicine and Drug Discovery, 2016.
Yayın | <% 1 |
|-----------|---|----------------|
-
- | | | |
|-----------|--|----------------|
| 12 | acikerisim.deu.edu.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
|-----------|--|----------------|
-
- | | | |
|-----------|--|----------------|
| 13 | research-journal.org
İnternet Kaynağı | <% 1 |
|-----------|--|----------------|
-
- | | | |
|-----------|---|----------------|
| 14 | Claudio Cunha. "Non-motor Function of the Midbrain Dopaminergic Neurons", Birth Life and Death of Dopaminergic Neurons in the Substantia Nigra, 2009
Yayın | <% 1 |
|-----------|---|----------------|
-

15	Dirk Ramaekers. "Cardiovascular Autonomic Function in Conscious Rats: A Novel Approach to Facilitate Stationary Conditions", Annals of Noninvasive Electrocardiology, 10/2002 Yayın	<% 1
16	ekja.org İnternet Kaynağı	<% 1
17	epdf.pub İnternet Kaynağı	<% 1
18	www.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
19	Xiao-jun Zhang, Zhi Li, Wai-mui Leung, Liang Liu, Hong-xi Xu, Zhao-xiang Bian. "The Analgesic Effect of Paeoniflorin on Neonatal Maternal Separation-Induced Visceral Hyperalgesia in Rats", The Journal of Pain, 2008 Yayın	<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat