

**VORTİOKSETİN'İN ANTİNOSİSEPTİF
ETKİNLİĞİNİN VE ALTTA YATAN OLASI
MEKANİZMALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Yüksek Lisans Tezi
Ecz. Zeliha Nur ÇEVİK**

**Ocak 2020
ESKİŞEHİR**

**VORTİOKSETİN'İN ANTİNOSESİPTİF ETKİNLİĞİNİN
VE ALTTA YATAN OLASI MEKANİZMALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Zeliha Nur ÇEVİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Özgür Devrim CAN

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ocak, 2020

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Zeliha Nur ÇEVİK'in "Vortiooksetin'in antinosiseptif etkinliğinin ve altta yatan olası mekanizmaların değerlendirilmesi" başlıklı tezi 17.01.2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Yeterlik Tezi olarak kabul edilmiştir.

Unvanı-Adı Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı) : Doç. Dr. Özgür Devrim CAN
Üye : Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY
Üye : Dr. Öğretim Üyesi Umut İrfan ÜÇEL

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN

Enstitü Müdürü



Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 1806S242).

ÖZET

VORTİOKSETİN'İN ANTİNOSİSEPTİF ETKİNLİĞİNİN VE ALTTA YATAN OLASI MEKANİZMALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zeliha Nur ÇEVİK

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ocak 2020

Danışman: Doç. Dr. Özgür Devrim CAN

Vortioksetin multimodal etki mekanizmasına sahip görece yeni bir antidepresandır. Bu ilacın antidepresan etkisinin mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte söz konusu etkinin serotonerjik reseptör aktivitesinin doğrudan modülasyonu ve serotonin taşıyıcısının inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Santral sinir sisteminde monoaminerjik nörotransmisyonu güçlendiren ilaçların analjezik etki potansiyeline sahip olduğu bilgisinden hareketle, bu çalışmada vortioksetin'in antinosiseptif etkinliği araştırılmıştır.

Vortioksetin'in antinosiseptif etkinliği kuyruk sıkıştırma ve sıcak plaka testleri ile değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, bu ilacın uygulandığı 5 ve 10 mg/kg dozlarda farelerde mekanik ve termal nosiseptif uyarılar ile indüklenen akut ağrıya karşı santral antinosiseptif etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur. Vortioksetin'in söz konusu etkinliğine opioid mekanizmaların olası katılımını aydınlatmak üzere non-selektif opioid reseptör antagonisti bir ajan olan nalokson; serotonerjik mekanizmaların olası katılımını aydınlatmak üzere serotonin sentez inhibitörü bir ajan olan p-klorofenilalanin (PCPA) ve katekolaminerjik mekanizmaların olası katılımını aydınlatmak üzere de katekolamin sentez inhibitörü bir ajan olan alfa-metil-para-tirosin (AMPT) kullanılmıştır. Mekanistik çalışmalardan elde edilen veriler nalokson, PCPA ve AMPT ön-uygulamalarının 5 mg.kg⁻¹ vortioksetin ile indüklenen akut antinosiseptif etkiyi ortadan kaldırdığına işaret etmiştir. Bu bulgulardan hareketle, vortioksetin'in akut antinosiseptif etkinliğine opioid, serotonerjik ve katekolaminerjik sistemlerin aracılık ettiği sonucuna ulaşılmıştır. Vortioksetin'in antinosiseptif etki mekanizmasının tam olarak aydınlatılması için spesifik reseptör alt-tip blokörleri ile yapılacak kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Ağrı, Kuyruk sıkıştırma, Opioid, Sıcak plaka, Vortioksetin.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF VORTIOXETINE AND ITS POSSIBLE UNDERLYING MECHANISMS

Zeliha Nur ÇEVİK

Department of Pharmacology

Anadolu University, Institute of Health Sciences, January 2020

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

Vortioxetine is a relatively new antidepressant with a multimodal mechanism of action. The mechanism of antidepressant action of this drug is not known, but it is thought to be related to direct modulation of serotonergic receptor activity and inhibition of serotonin transporter. The antinociceptive efficacy of vortioxetine was investigated in this study based on the knowledge that drugs that enhance monoaminergic neurotransmission in the central nervous system have potential for analgesic activity.

The antinociceptive efficacy of vortioxetine was evaluated by tail-clip and hot-plate tests. The findings showed that the drug, at doses of 5 and 10 mg/kg, has central antinociceptive activity in mice, against mechanical and thermal nociceptive stimuli induced acute pain. Naloxone, a non-selective opioid receptor antagonist, p-chlorophenylalanine (PCPA), an inhibitor of serotonin synthesis, and alpha-methyl-para-tyrosine (AMPT), an inhibitor of catecholamine synthesis were used to elucidate the possible involvement of opioidergic, serotonergic and catecholaminergic mechanisms to the mentioned antinociceptive effect of vortioxetine, respectively. Data from the mechanistic studies indicated that naloxone, PCPA and AMPT pre-treatments abolished the acute antinociceptive effect induced by 5 mg/kg dose of vortioxetine. Based on these findings, it was concluded that the acute antinociceptive activity of vortioxetine was mediated by opioidergic, serotonergic and catecholaminergic systems. Comprehensive studies with specific receptor subtype blockers are needed to fully elucidate the antinociceptive mechanism of action of vortioxetine.

Keywords: Hot-plate, Pain, Tail-clip, Opioid, Vortioxetine.

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca bilgi, deneyim ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. Özgür Devrim CAN'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım. Tüm hayatım boyunca olduğu gibi tez çalıőmalarım boyunca da her zaman yanımda olan aileme, arkadaşlarıma ve sevgili eőim Emre Can MUTLU'ya teşekkür ederim.

17.01.2020

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrının Tanımı	3
2.2. Ağrının Epidemiyolojisi	3
2.3. Ağrının Sınıflandırılması	4
2.4. Ağrının Fizyopatolojisi	7
2.5. Ağrının Farmakolojik Tedavisi	14
2.5.1. Opioid analjezikler ve sınıflandırılması	14
2.5.2. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)	16
2.5.2.1. Siklooksijenaz (COX) inhibisyonu	17
2.5.3. Adjuvan ilaçlar	18
2.6. Vortiksetin	20

2.6.1. Vortiooksetinin kimyasal ve fiziksel özellikleri	20
2.6.2. Vortiooksetinin farmakolojik özellikleri	21
2.6.2.1. <i>Farmakokinetik</i>	21
2.6.2.2. <i>Farmakodinami</i>	22
2.6.2.3. <i>Dozlam</i>	24
2.6.2.4. <i>Advers etkiler</i>	24
2.6.3. Özel Kullanım Durumları	25
2.6.3.1. <i>Pediyatrik hasta grubu</i>	25
2.6.3.2. <i>Geriyatrik hasta grubu</i>	25
2.6.3.3. <i>Gebelik ve laktasyon</i>	25
2.6.3.4. <i>Renal ve hepatik yetmezlik durumları</i>	25
2.6.3.5. <i>İntihar eğilimi durumu</i>	25
2.6.3.6. <i>Nöbet riski olan hastalar</i>	26
2.6.3.7. <i>Serotonin sendromu riski</i>	26
2.6.3.8. <i>Kanama anomalileri</i>	26
2.6.3.9. <i>Araç kullanımı</i>	26
2.6.4. Diğer ürünler ile etkileşimi	26
3. GEREÇLER	28
3.1. Deney Hayvanları	28
3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	28
3.3. Kullanılan Cihazlar	28
4. YÖNTEMLER	29
4.1. İlaç Uygulamaları	29
4.2. Motor Aktivite Testleri	29

4.2.1. Rota-rod testi	29
4.3. Antinosiseptif Etki Tesleri	29
4.3.1. Kuyruk sıkıştırma testi	29
4.3.2. Sıcak plaka testi	30
4.4. Mekanizma Çalışmaları	30
4.5. İstatistiksel Analiz	31
5. BULGULAR ve TARTIŞMA	32
5.1. Motor Aktivite Teslerine İlişkin Bulgular	32
5.1.1. Rota-rod testi	32
5.2. Nosiseptif Testlere İlişkin Bulgular	33
5.2.1. Kuyruk sıkıştırma testi	33
5.2.2. Sıcak plaka testi	34
5.3. Mekanizma Çalışmalarına İlişkin Bulgular	36
5.3.1. Nalokson ile yapılan mekanistik çalışmalar	36
5.3.2. PCPA ile yapılan mekanistik çalışmalar	39
5.3.3. AMPT ile yapılan mekanistik çalışmalar	41
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	44
KAYNAKÇA	47
EKLER	
Ek 1. ETİK KURUL ONAYI	
Ek 2. DENEY HAYVANI KULLANIM SERTİFİKASI	
ÖZGEÇMİŞ	

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1. Ağrının Sınıflandırılması	4
Çizelge 2.2. NSAİİ'lerin kimyasal yapısına göre sınıflandırması	16
Çizelge 2.3. Siklooksijenaz (COX) inhibitörleri	18

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Ağrının sinir sisteminde iletimi	8
Şekil 2.2. Omuriliğin laminaları	9
Şekil 2.3. Spinal ve supraspinal ağrı yolları	12
Şekil 2.4. Araşidonik asidi prostaglandinlere ve tromboksana dönüştüren metabolik yollar	17
Şekil 2.5. Antidepresanların analjezik etki mekanizmaları	20
Şekil 2.6. Vortoksetin'in kimyasal özellikleri ve moleküler yapısı	21
Şekil 2.7. Vortoksetin etki mekanizması ve çeşitli nörotransmitterler üzerindeki etkileri	23
Şekil 5.1. Vortoksetin (2.5, 5 ve 10 mg.kg ⁻¹) Uygulamalarının Rota-Rod Testinde Ölçülen Motor Koordinasyon Parametreleri Üzerine Etkileri	32
Şekil 5.2. Morfin (10 mg.kg ⁻¹) ve Vortoksetin (2.5, 5 ve 10 mg.kg ⁻¹) Uygulamalarının Kuyruk Sıkıştırma Testi İçin Hesaplanan % MPE Değerleri Üzerine Etkileri	33
Şekil 5.3. Morfin (10 mg.kg ⁻¹) ve Vortoksetin (2.5, 5 ve 10 mg.kg ⁻¹) Uygulamalarının Sıcak Plaka Testi İçin Hesaplanan % MPE Değerleri Üzerine Etkileri	34
Şekil 5.4. Kuyruk Sıkıştırma Testinde, Vortoksetin'in (5 mg.kg ⁻¹) Antinoseptif Etkisinin Nalokson Ön-Uygulamasına Bağlı Değişimi	37
Şekil 5.5. Sıcak Plaka Testinde, Vortoksetin'in (5 mg.kg ⁻¹) Antinoseptif Etkisinin Nalokson Ön-Uygulamasına Bağlı Değişimi	38
Şekil 5.6. Kuyruk Sıkıştırma Testinde, Vortoksetin'in (5 mg.kg ⁻¹) Antinoseptif Etkisinin PCPA Ön-Uygulamasına Bağlı Değişimi	40
Şekil 5.7. Sıcak Plaka Testinde, Vortoksetin'in (5 mg.kg ⁻¹) Antinoseptif Etkisinin PCPA Ön-Uygulamasına Bağlı Değişimi	41

Şekil 5.8. Kuyruk Sıkıştırma Testinde, Vortioksetin'in (5 mg.kg⁻¹) Antinosisepatif Etkisinin AMPT Ön-Uygulamasına Bağlı Değişimi **42**

Şekil 5.9. Sıcak Plaka Testinde, Vortioksetin'in (5 mg.kg⁻¹) Antinosisepatif Etkisinin AMPT Ön-Uygulamasına Bağlı Değişimi **43**

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	5-hidroksitriptamin
ACh	Asetil kolin
AMPT	Alfa-metil-para-tirosin
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptid- Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptit
COX	Siklooksijenaz
CYP	Sitokrom
FDA	Food and Drug Administration - Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GABA	Gama-aminobütrik asit
i.p.	İntraperitonal
MAO	Monoamin oksidaz
MDB	Major Depresif Bozukluk
MPE	Maximum Possible Effect -Maksimum Olası Etki
NMDA	N-metil-D-aspartat
NSAII	Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç
p.o.	Per oral
PCPA	P-klorofenilalanin
PG	Prostaglandin
s.c.	Subkutan
SF	Serum Fizyolojik
SSS	Santral Sinir Sistemi
WDR	Wide Dynamic Range-Geniş Dinamik Alan

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kimyasal yapısı 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsülfanil)-fenil]-piperazin olan vortiooksetin, bir bis-arilsülfanil amin bileşimidir (Boulanger vd., 2014). Son on yılda yapılan çeşitli pre-klinik çalışmalar vortiooksetin'in antidepresan ve anksiyolitik etkilere sahip olabileceğine işaret etmiştir. Bu ilacın antidepresan-benzeri etkinliği farelerde zorlu yüzme (Moore vd., 2008; Mørk vd., 2012; Guilloux vd., 2013; Li vd., 2015) ve kuyruktan asma testlerinde (Bisulco vd., 2009; Mørk vd., 2009) ve ayrıca dişi sıçanlarda progesteron yoksunluğu ile indüklenen depresyon modeli modeli üzerinde gösterilmiştir (Li vd., 2013).

Vortiooksetin'in akut ve kronik uygulamalarının indüklediği anksiyolitik-benzeri etkinlik ise bilye gömme, sosyal etkileşim, şartlandırılmış korku ile indüklenmiş vokalizasyon, açık alan ve yenilikle baskılanmış beslenme testleri kullanılarak ortaya koyulmuştur (Moore vd., 2008; Bisulco vd., 2009; Mørk vd., 2009; Mørk vd., 2012; Guilloux vd., 2013;).

Preklinik çalışmaları izleyen klinik çalışmalardan elde edilen veriler de vortiooksetin'in antidepresan ve anksiyolitik etkinliğini doğrulamıştır (Alvarez vd., 2012; Boulanger vd., 2014; Montgomery vd., 2014). Sonunda, bu ilaç 2013 yılında Avrupa İlaç Ajansı ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Brintellix® ve Trintellix® ticari adlarıyla yetişkin hastalarda majör depresif bozukluğun tedavisinde kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır.

Vortiooksetin'in etki mekanizmasını aydınlatmak amacıyla gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalarda, bu ilacın serotonerjik 5-HT₃, 5-HT₇ ve 5-HT_{1D} reseptörleri üzerinde antagonist, 5-HT_{1B} reseptörü üzerinde parsiyel agonist, 5-HT_{1A} reseptörü üzerinde ise agonist etkili olduğu ve ayrıca serotonin taşıyıcısı için inhibitör özellik gösterdiği belirtilmiştir (Bang-Andersen vd., 2011; Westrich vd., 2012).

In vivo çalışmalar vortiooksetin'in prefrontal kortekste serotonin, noradrenalin, dopamin ve histaminin ekstraselüler düzeylerinde artışa neden olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmada serotonin, noradrenalin ve dopamin düzeylerinin ventral hipokampüste de artış gösterdiği bildirilmiştir (Moore vd., 2008; Mørk vd., 2012; Mørk vd., 2013). Sıçan beyninde *nucleus accumbens*'te yapılan bir başka çalışmada ise vortiooksetin'in dopamin ve noradrenalin düzeylerini değiştirmeksizin, serotonin seviyelerini artırdığı ileri sürülmüştür (Pehrson vd., 2013a).

Monoaminerjik sistem üzerindeki etkilerinin yanı sıra, vortiooksetin'in serotonerjik reseptörler aracılığıyla GABA ve glutamat nörotransmisyonlarını da modüle edebildiği gösterilmiştir. Bu ilacın GABAerjik ve glutamaterjik nörotransmisyon üzerine etkileri antidepresan efikasitesi ile ilişkilendirilmiştir. Diğer yandan vortiooksetin'in bilişsel işlevleri üzerindeki olumlu etkilerinin de (Leiser vd., 2012; Sanchez vd., 2013; Wallace vd., 2014; Bétry vd., 2015; Li vd., 2015) yine GABAerjik ve glutamaterjik nörotransmisyonlar ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Pehrson vd., 2013b; Pehrson ve Sanchez, 2014; Pehrson ve Sanchez, 2015; Stahl, 2015). Bu ilacın hipokampüste nörojenezi (Guilloux vd., 2013) ve nöron proliferasyonunu (Haddjeri vd., 2012; Dale vd., 2014) artırdığına ilişkin prelinik çalışmaların sonuçları da bu bulguları destekler niteliktedir.

Santral sinir sisteminde (SSS) çok sayıda nörotransmitter sistemi etkilediği gösterilmiş bir ilaç olan vortiooksetin'in, SSS ile ilişkili çok çeşitli farmakolojik aktiviteleri indüklemesi mümkündür. Diğer yandan, antidepresan ilaçların büyük bir kısmının, santral mekanizmalar aracılığı ile analjezik etki gösterdikleri de bilinmektedir (Rojas-Corrales vd., 2003; Bomholt vd., 2005; Gültekin ve Ahmedov, 2006; Berrocoso ve Mico, 2009). Bu bağlamda, vortiooksetin'in antinosiseptif etkinlik potansiyeline sahip olduğu ileri sürülebilir. Ancak, yapılan literatür taramalarında vortiooksetin'in ağrı ile ilişkisinin daha önce detaylı olarak araştırılmadığı görülmüştür. Bu nedenle, bu tez çalışmasında multimodal bir etki mekanizmasına sahip (Tritschler vd., 2014) bir ilaç olan vortiooksetin'in olası antinosiseptif etkinliği araştırılmıştır. Antinosiseptif etkinin ortaya konulmasından sonra, bu etkiye aracılık eden bazı farmakolojik mekanizmalar aydınlatılmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği ağrıyı, “vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili olan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir deneyim” olarak tanımlamaktadır (Merskey, 1979). Ağrı “herhangi bir dokuda hasar oluştuğunda ortaya çıkan, kişiyi panik ve kaçış davranışlarına yönelten, hastanın hekime başvurmasında en önemli neden olan kompleks ve hoş olmayan bir algılama” olarak da tanımlanabilir (Ertekin, 1993; Aydın, 2002). Ya da “doku hasarının bilinçsiz olarak farkına varılması” şeklinde basit bir tanım yapmak da mümkündür. Biyokimyasal, nörofizyolojik, psikolojik, bilişsel ve çevresel çok boyutlu karmaşık bir duyum olan ağrı, fizyolojik ve/veya çevresel tehlikelere karşı organizmayı uyarıcı ve koruyucu bir görev üstlenmektedir (Marangoz, 1993; Berker ve Dinçer, 2005).

2.2. Ağrının Epidemiyolojisi

Ağrı, hem dünyada hem de ülkemizde yaygın ve artan bir sağlık problemidir. Ağrının en önemli nedenleri arasında travmalar, kazalar, çeşitli akut ve kronik hastalıklar sayılabilir (Eti-Aslan vd., 2005; Kuru vd., 2011).

Ağrı davranışının fiziksel faktörlerin yanı sıra kognitif ve emosyonel faktörlerden de önemli ölçüde etkilendiği rapor edilmiştir (Frischenschlager vd. 2002). Kişinin ailesel ve kültürel özelliklerinin ağrı deneyimine yön veren etkenler arasında olduğu bilinmektedir. Ağrıyla ilgili duygu, deneyim ve inançların ağrı duyusunu hafifletmede oldukça etkili olduğu bilinmektedir (Moayedi vd. 2013). Ağrıya neden olan psikolojik ve sosyoekonomik faktörlerin bilinmesi, tedavi yaklaşımlarının planlanması açısından önem taşımaktadır.

Kişilerin ağrıya ve ağrılı olaylara karşı davranışlarındaki farklılıklar olarak tanımlanabilen ‘ağrı eşiği’nin belirlenmesinde, sosyo-kültürel yapı, yaşam tarzı, eğitim, cinsiyet, din, dil, ırk gibi birçok faktörün belirleyici rol oynadığı düşünülmektedir (Tan, 2009). Yapılan bir çalışmada, ağrı riskinin sosyoekonomik zorluklar yaşayan kadınlarda, erkeklere göre daha yüksek olduğu bulunmuş ve cinsiyet değişkeninin ağrı üzerinde etkili bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür.

Cinsiyet dışında meslek, yaş, vücut kütle indeksi, stres, uyku süresi, mutluluk düzeyi, masa başında çalışma gibi faktörlerin de ağrı üzerine etkili risk faktörleri olduğu bildirilmiştir. Bireyin günlük uyku süresinin yeterli olmasının ve kendini mutlu hissetmesinin ağrı olasılığını azalttığı; diğer yandan tarım ve inşaat gibi beden gücünün kullanıldığı işleri yapmanın ağrı şikayetini artırdığı ileri sürülmüştür (Cımbız vd., 2007).

Ağrı prevalansının ülkeler ve hatta aynı toplumu oluşturan bireyler arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (Eti-Aslan vd., 2005; Kuru vd., 2011). 2012 yılında ABD’de yapılan bir araştırmada 126.1 milyon yetişkinin (%55.7) son 3 ay içinde kayda değer ölçüde bir ağrı deneyimi yaşadıkları bildirilmiştir (Nahin, 2015). Ülkemizde, 2000 yılında, ağrının yaygınlığını ve ağrı semptomlarının özelliklerini belirlemek amacıyla, 15 ilde toplam 3001 kişinin katılımıyla gerçekleştirilen bir çalışmada ise 18-65 yaş arası kişilerde ağrı prevalansının %63.7 olduğu belirlenmiştir. 2006 yılında, ağrı prevalansına etki eden faktörlere ilişkin olarak yapılan diğer bir çalışmada ise cinsiyete göre prevalansın erkeklerde %56.8, kadınlarda ise %70.8 olduğu ve yaş arttıkça ağrı sıklığının da arttığı belirlenmiştir (Hamzaoğlu vd., 2006). 2009 yılında İstanbul ilinde yaşayan 250 katılımcı ile yapılan başka bir çalışmada ise yetişkinlerde ağrı prevalansı %92.8 olarak saptanmıştır (Kuru vd., 2011).

2.3. Ağrının Sınıflandırılması

Çizelge 2.1.’de sık karşılaşılan ağrı sınıflandırmalarından biri sunulmuştur.

Çizelge 2.1. *Ağrının sınıflandırılması* (Türkoğlu, 1993; Merskey ve Bogduk, 1994)

Ağrının Sınıflandırılması	
Başlama süresine göre	<ul style="list-style-type: none">▪ Akut ağrı▪ Kronik ağrı
Altında yatan mekanizmasına göre	<ul style="list-style-type: none">▪ Nosiseptif ağrı▪ Nöropatik (non-nosiseptif) ağrı▪ Deafferantasyon ağrısı▪ Reaktif ağrı▪ Psikojenik ağrı
Kaynaklandığı bölgeye göre	<ul style="list-style-type: none">▪ Somatik ağrı▪ Viseral ağrı▪ Sempatik ağrı▪ Periferik ağrı

Ağrıyı kaynağına, süresine ve oluşum mekanizmalarına göre değişik şekillerde sınıflandırmak mümkündür (Erdine, 2000; Raj, 2000).

Ağrı, kaynaklarına göre somatik sinirlerden kaynaklanan, ani başlayan, keskin, iyi lokalize edilen “somatik ağrı”; iç organlardan kaynaklanan “visseral ağrı”; sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkan vasküler kökenli “sempatik ağrı” ve kaslar, tendonlar veya bizzat periferik sinirlerin kendinden köken alan “periferal ağrı” olmak üzere dört sınıfa ayrılmaktadır (Aydın, 2002).

Ağrı süresine göre “akut ağrı” ve “kronik ağrı” olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır. Akut ağrı doku hasarı sonucu ortaya çıkan ve yaranın iyileşmesi ile ortadan kalkan ağrıdır. Başlangıcı ani ve şiddetlidir. Akut ağrıya verilebilecek en güzel örnek postoperatif ağrı olmakla beraber, enfeksiyon, doku hasarı ve travma gibi durumlar da akut ağrıya sebep olan faktörler arasında sayılabilir (Frischenschlager vd., 2002). Kronik ağrı ise 3-6 aydan daha uzun süren ve uzun süreli tedavi gerektiren duysal, duygusal, davranışsal ve bilişsel bileşenleri içeren ağrı olarak tanımlanmaktadır (Erdine, 1999; Gonzales, 2000). Bu tip ağrıda, “ağrı” bir uyarı sinyali olarak anlamını kaybeder ve genellikle aksaklıktan sorumlu olan kronik bir sendrom haline gelir (Calvino ve Grilo, 2006). Kanser ve yanığa bağlı olarak oluşan ağrılar kronik ağrının sık rastlanan örnekleridir. Kronik ağrılı hasta, ağrıya nörofizyolojik ve psikolojik olarak uyum gösterdiği için akut ağrı içindeymiş gibi bir davranış sergilemez (Wise vd. 1997).

Oluşum mekanizmalarına göre ağrıyı “nosiseptif ağrı”, “nöropatik ağrı”, “deaferantasyon ağrısı”, “reaktif ağrı” ve “psikosomatik ağrı” olmak üzere 5 gruba ayırmak mümkündür (Erdine, 1999).

Nosisepsiyon, vücudun bir bölgesindeki doku hasarıyla ilgili uyarıyı taşıyan özel reseptörlerin (nosiseptör/ağrı reseptörleri) uyarılması sonucu meydana gelen karmaşık elektrokimyasal olaylar bütünü SSS’de algılanması olayıdır (Marangoz, 1993; Benjamin, 2000). Ağrı ise, nosisepsiyon içinde bir algılama olayı; travmatik veya noksiyus (zararlı tehdit) stimülasyona verilen nöral cevaptır. Nosiseptörlerden gelen tüm uyarılar ağrıyı oluşturken, ağrıların tümü nosisepsiyondan kaynaklanmaz (Ertekin, 1993; Uyar ve Köken, 2017). Deri, kemik, kas, tendon, kan damarları ve iç organlarda yaygın olarak bulunan nosiseptörlerin, fizyopatolojik birtakım olaylar ve

süreçler tarafından uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkan ağrıya “nosiseptif ağrı” adı verilir.

Dokulardaki hasar sonucu ortaya çıkan nosiseptif ağrı somatik veya visseral kaynaklı olabilir (Erdine,1999; Uyar ve Köken, 2017). Somatik nosiseptif ağrı, dermatomal bir oluşum izler. Genellikle yaşanan mekanik travmalar sonucu kesilen, ezilen veya yırtılan doku örnek verilebilir. Visseral ağrı ise peritoneal hasar, düz kaslarda dilatasyon ya da tübüler geçişlerle ilgili olup, somatik ağrıya göre oldukça zayıf lokalize edilen, donma, kramp ya da kolik şeklinde olan ağrı tipidir (Mirchandani vd., 2011).

Nöropatik ağrı ise somatosensoryel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan şiddetli ve kompleks bir ağrı sendromudur. Nosiseptif ağrıdan en belirgin farkı nosiseptif uyarı veren bir kaynağın bulunmamasıdır (Morgan, 1996). Travma, iskemi, enfeksiyon, tümöral, kimyasal ve toksik nedenler nöronal sistemde yapısal hasara yol açarak nöropatik ağrıya neden olabilirler (Woolf ve Mannion, 1999). Analjezik ilaçlara etkin biçimde yanıt vermeyen bir ağrı türü olan nöropatik ağrının opioid ilaç tedavisine de nosiseptif ağrıya göre daha dirençli olduğu bilinmektedir (Morgan, 1996).

Nöropatik ağrı sendromları heterojendir ve tek bir etiyoloji veya patolojik mekanizma ile açıklanamaz (Baron, 2000; Berker, 2005; Treede vd., 2008). Nöropatik ağrı, nöroanatomik oluşum bölgesine göre santral ve periferik nöropatik ağrı olarak iki ana gruba ayrılabilir. Medulla spinalis ve beyne ait doku hasarı veya nöronal disfonksiyon sonucu santral nöropatik ağrı; periferik sinir sisteminin bir hasarı veya disfonksiyonu sonucu ise periferik nöropatik ağrı görülür (Uludağ, 2007). Spinal kord yaralanması, multipl skleroz ağrısı ve inme sonrası ağrıları santral nöropatik ağrıya; diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve trigeminal nevralji ağrıları ise periferik nöropatik ağrıya örnek olarak verilebilir (Attal, 2000).

Deafferentasyon ağrısı, santral veya periferik sinir sistemi yaralanmalarına bağlı olarak somatosensoryal uyaranların SSS’ne iletiminin kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Normalde önce omuriliğe, daha sonra SSS’ne giden iletinin sinir travmasına bağlı olarak kesilmesi sonucunda, bir anlamda sinirin elektriksel deşarjında kısa devreler meydana gelmektedir. Talamik ağrıları, postherpetik nevralji ve fantom ağrıları bu sınıf ağrılara örnek olarak verilebilir (Erdine,1999; Aydın, 2002). Bu tip

ağruların mümkün olan en kısa zamanda tedavi edilmesinin önemli olduğu; aksi takdirde uzun şiddetli persistan ağrı haline gelebildikleri bildirilmiştir (Erdine, 2013).

Reaktif ağrı, motor ve sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu ile nosiseptörlerin uyarılması sonucu oluşan ve vücudun çeşitli olaylara karşı reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan ağrıdır. Reaktif ağrıya sürekli, künt, derin ve sızlayıcı nitelikteki miyofasiyal ağrı örnek verilebilir (Erdine, 1999; Aydın, 2002).

Psikojenik ağrı, psikolojik kaynaklı ağrıdır ve doğrudan depresif bir bozukluğun belirtisi olabilir. Psikojenik ağrı yaşayan kişiler, sıklıkla duygusal bir dil kullanmaya hazırdırlar ve gerginlik, korku, otonomik huzursuzluk gibi hisleri ağrı olarak algılamaktadırlar. Bu durum “*psikosomatik ağrı*” olarak tanımlanmaktadır (Aydın, 2002; Tütüncü ve Günay, 2011). Hastanın psikiyatrik açıdan değerlendirilmesi tedavi açısından son derece önemlidir (Raj, 2007).

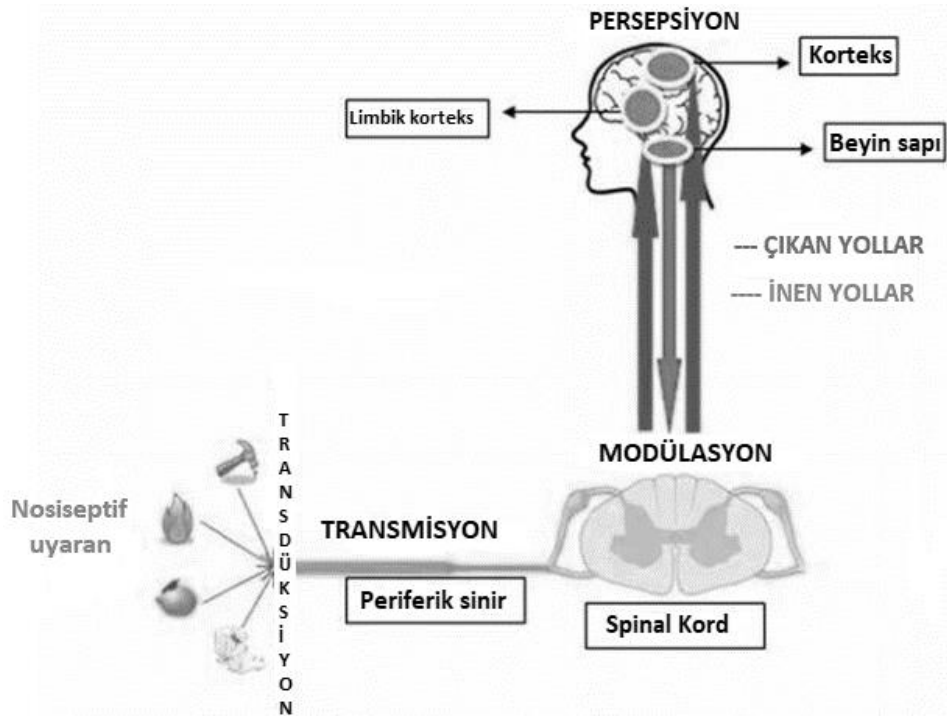
2.4. Ağrının Fیزیopatolojisi

Ağrı iletimi transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon olmak üzere 4 temel aşamada gerçekleşmektedir (Casey, 1991 ve Ertekin, 1993) (**Şekil 2.1.**). Transdüksiyon sinirlerin sensoryal uçlarında, stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır. Nosiseptörler tarafından algılanan ağrının beyin sapı ve talamusa ulaştırılması transmisyon aşamasında gerçekleşmektedir. Modülasyon, nosiseptif transmisyonun spinal kord düzeyinde değişime uğraması ve persepsiyon ise omurilikten geçen uyarının çeşitli çıkıcı yollar aracılığıyla üst merkezlere doğru iletilmesi ve ağrının algılanması olayıdır (Aydın, 2002; Erdine, 2007).

Nosiseptif süreçlerin başlangıç noktası primer aferent nosiseptörlerdir. Söz konusu reseptörler kendilerine özgü enerji şekilleri ile uyarılırlar ve bu spesifik uyarın tipine “reseptörün modalitesi” adı verilir. Nosiseptörlerin mekanik, kimyasal ya da termal uyarılara karşı uyarılma eşik değerleri dokunmaya ve basınca karşı olan cevap eşliğinden daha yüksek ancak, doku hasarı için gereken düzeyden düşüktür. Bu ağrının alarm işlevi ile örtüşen bir durumdur (Yağcı ve Saygın, 2019). Nosiseptif sistemi diğer duyu sistemlerinden farklı kılan diğer bir niteliği ise yeterli güçteki tekrarlayıcı uyarınların nosiseptif nöronların hassasiyetini artırabilmesidir (Aydınlı, 2005). Doku zedelenmesi veya inflamasyon sonucu serbestleşen histamin, bradikinin, serotonin, potasyum iyonları, hidrojen iyonları, asetilkolin, prostoglandinler, lökotrienler, Adenozin trifosfat, sinir büyüme faktörü ve P maddesi gibi bazı endojen maddeler,

nosiseptörlerin duyarlılığını artırarak ağrıya sebep olurlar. Bradikinin'in ve serotonin'in, nosiseptörleri doğrudan etkileri ile aktive ettikleri ve hücre zarını etkileyerek prostaglandin salınımına yol açtıkları bilinmektedir (Marangoz, 1993; Dinakar ve Stillman, 2016; Steeds, 2016).

Ağrı bilgisinin spinal korda iletiminde C polimodal nosiseptif ve A δ mekanotermal nöronlar rol oynar (Xing vd., 2011). Bunlardan, C lifleri miyelinsizdir ve çapları küçüktür. Kimyasal, termal ve mekanik kaynaklı olmak üzere çok sayıda ağrılı uyarı taşıyabilen bu liflerde iletim hızı yaklaşık 0,5-2 m.s⁻¹'dir. C lifleri özellikle gecikmiş, yanıcı ve inatçı özellikteki ağrının taşınımından sorumludur.

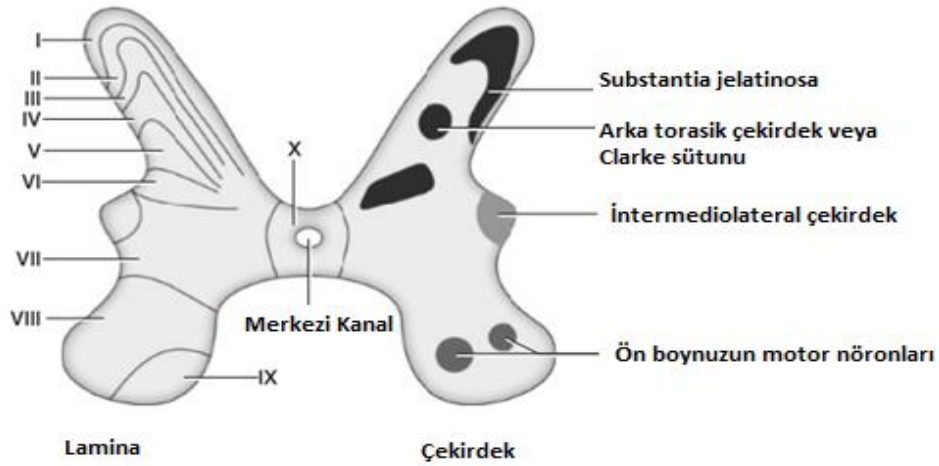


Şekil 2.1. Ağrının sinir sisteminde iletimi (Uyar ve Köken, 2017).

C lifleri, peptiderjik ve nonpeptiderjik olarak iki sınıfa ayrılır. Peptiderjik özellikteki tip 1 C lifleri CGRP (kalsitonin geni ile ilişkili peptid) ve P maddesi gibi nöropeptidler içerir. Bu liflerin uyarımı sonucu salınan peptidler, dinlenim halinde bulunan mast hücrelerini uyarır ve vazoaaktif bir peptid olan histamin'in salgılanmasına neden olur. Histamin, lezyon bölgesinde ödem, kızarıklık ve hiperaljezi gibi lokal inflamasyon belirtilerine neden olur. Tip 2 C lifleri ise non-peptiderjik liflerdir. Non-peptiderjik C lifleri omurilikteki internöronlarla yaptıkları bağlantılar aracılığı ile ağrının modülasyonunda rol oynarlar.

C liflerinin yaklaşık %10–20'sini oluşturan ve normal koşullarda nosiseptif stimullara yanıt vermeyen sessiz lifler; sinir hasarına ya da inflamasyona bağlı olarak aktive olup, hiperaljezi gelişiminde rol oynamaktadırlar (Uyar ve Köken, 2017). İnce miyelinli ve orta kalınlıkta Aδ liflerinde ise mekanik ve termal kaynaklı nosiseptif uyarıların iletim hızı yaklaşık 30 m.s⁻¹'dir. Orta iletim hızına sahip olan bu lifler ani ve keskin iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen ağrının taşınımından sorumludurlar (Aydınlı, 2005; Yağcı ve Saygın, 2019). Aδ lifleri de, peptiderjik C liflerine benzer şekilde, CGRP ve P maddesi gibi nöropeptidler içerirler (Uyar ve Köken, 2017).

Ağrı yolunun primer nosiseptif nöronlarının hücre gövdeleri dorsal kök gangliyonunda (DRG) bulunur ve bu nöronların santral uçları ipsilateral olarak spinal korda arka kök yolu ile girerler. Bu lifler spinal korda girişte büyüklüklerine ve işlevlerine bağlı olarak değişik yollar izlerler. Büyük kısmı aynı segmentte hemen dorsal boynuza girerken; bir kısmı da dorsal boynuza girmeden önce Y-şeklinde kaudal ve kranial olarak iki dala ayrılarak, birkaç segment boyunca Lissauer's trakt'ta yol alırlar. Aδ lifleri 3-6 segment kranial ve kaudal yol alıp dorsal boynuza girerken, C-lifleri sadece 2-3 segment kranial ve kaudal yol alıp dorsal boynuza girerler (Terman ve Bonica, 2001; Aydınlı, 2005).



Şekil 2.2. Omuriliğin laminaları (Xing vd., 2011).

Spinal kord'da on adet lamina tanımlanmıştır (Xing vd., 2011) (Şekil 2.2.). Birincil nosiseptif nöronların santral terminalleri dorsal boynuz gri cevherinin marjinal zonu (lamina-I) ile substantia gelatinosa (lamina-II)'da yer alan nöronlarla

sinaps yaparlar (Aydın, 2002; Erdine, 2007; Hudspith, 2016). Aynı zamanda bazı A δ liflerinin uzantıları Lamina-V hücrelerine de ulaşabilmektedir (Heavner ve Willis, 2000).

Omuriliğin dorsal boynuzda yer alan ikinci sıra nöronlar “projeksiyon nöronları”, “eksitatuvar nöronlar” ve “inhibitör nöronlar” olmak üzere üç sınıfa ayrılırlar.

Projeksiyon nöronları, gövdeleri dorsal boynuz laminalarında olan ve uyarıları anterolateral afferent sistemden üst merkezlere ileten, dolayısıyla santral geçişten sorumlu olan hücrelerdir. Kendi içlerinde nosiseptif spesifik (NS) nöronlar ve Wide Dynamic Range (WDR-Geniş Dinamik Alan) nöronlar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Bunlardan sadece A δ ve C lifleri ile uyarılan nosiseptif spesifik nöronlar Lamina-I’de yoğun olarak bulunurlar. Her türlü somatosensoriyal uyarı alan ve bütün afferent nöronların doğrudan veya internöronlar aracılığı ile sinaps yaptığı WDR projeksiyon nöronları ise lamina V’de bulunmaktadır. Sinir hasarı gibi persistan periferik uyarıların spinal WDR nöronlarının hipereksitabilite göstermesine neden olabildiği bilinmektedir. Bu durumda, sekonder nosiseptif nöronlarda aktivasyon eşliğinin düşer, reseptif alanlar genişler ve spontan aktivasyon gelişimi söz konusu olur ki bu duruma wind-up fenomeni (hiperaksitasyon) adı verilir (Yang vd., 2015; Uyar ve Köken, 2017).

Dorsal boynuzda yer alan eksitatuvar nöronlar ağırlı uyarı projeksiyon nöronlarına iletirler. Nosiseptif uyarı spinal kord eksitatuvar internöronları aracılığıyla ön boynuzdaki motor çekirdekleri ve preganglioner sempatik nöronları uyararak sırasıyla motor refleks yanıtı ya da sempatik refleks yanıtı da yol açabilir (Aydınlı, 2005; Yağcı ve Saygın, 2019). İnhibitör nöronlar ise geniş çaplı lifler ile eksite olduklarında, projeksiyon nöronunda inhibisyona neden olan ve nosiseptif uyarının kontrolünde görev alan ara nöronlardır (Velioğlu, 2017; Woojin vd., 2017).

Dorsal boynuzda, ağırlı uyarıların üst merkezlere taşınmasında rol oynayan başlıca nöromedyatörler glutamat ve P maddesi, kolesistokinin, CGRP ve nörokinin A gibi nöropeptidlerdir.

A δ liflerinin uçlarından ve motor nöronlarla sinaps yapan afferentlerden salıverilen eksitator nitelikli bir aminoasit olan glutamat (Yağcı ve Saygın, 2019), dorsal boynuzda çok uzun ya da çok kısa süreli depolarizasyona sebep olabilir. Kısa

sürekli 'ligand-gated' etkisini Na^+/K^+ iyon kanalları üzerinden; uzun süreli depolarizasyon etkisini ise N-metil D-aspartat reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirdiği bilinmektedir (Aydın, 2002). N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin glutamat tarafından uyarılmasının nitrik oksit sentetaz'ın aktivasyonuna neden olduğu ve böylece meydana gelen nitrik oksit'in de nosiseptif stimulusun iletimine katkıda bulunduğu bilinmektedir (Yağcı ve Saygın, 2019).

Diğer yandan, nöropeptid saliverilmesi özellikle yüksek yoğunluktaki sinyallere yanıt olarak tetiklendiğinden, nöropeptidler ağrı sinyalinin modülasyonunda son derece önemli bir rol oynarlar (Babos vd., 2013; Zhuo, 2017; Yağcı ve Saygın, 2019). P maddesi, nörokinin-A, kolesistokinin, galanin ve CGRP özellikle C liflerinin uyarılması sonucu saliverilen başlıca nöropeptidlerdir (Dickenson, 1994; Heavner, 2000).

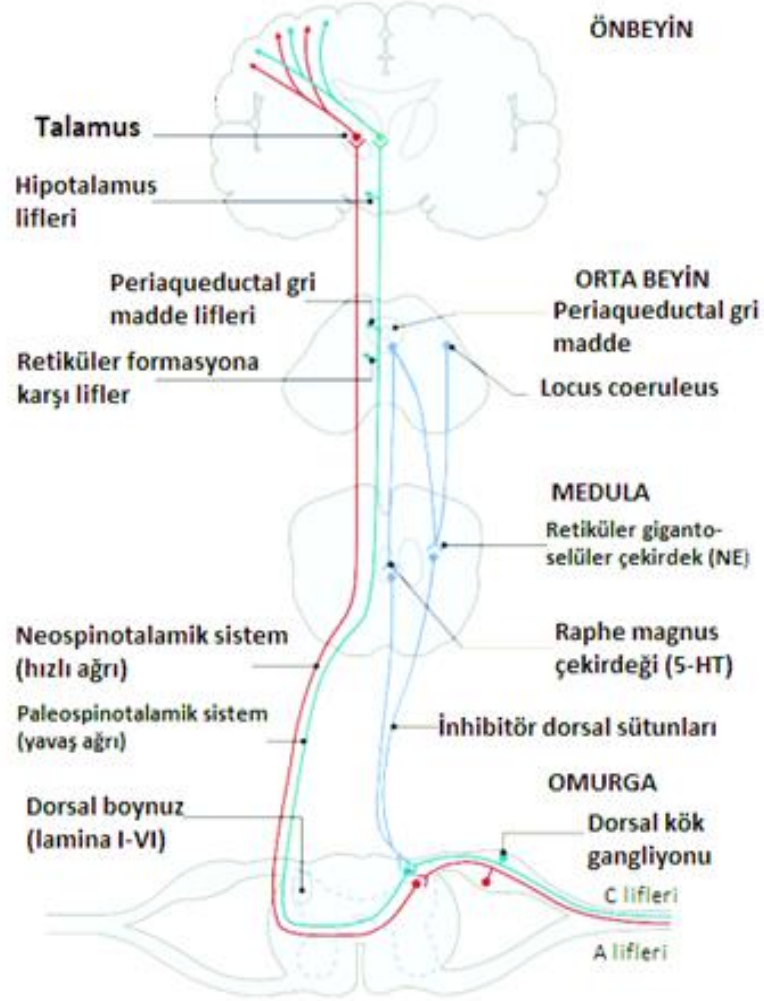
Nosiseptif impulsu beyin sapı ve talamusa ileten projeksiyon nöronları büyük oranda WDR nöronlarıdır. Nosiseptif iletinin taşındığı yollar ise başta spinotalamik yolak olmak üzere spinoretiküler yolak, spinomezensefalik yolak, postspinal dorsal kolon yolağı ve propriospinal multisinaptik assendan sistem olarak sıralanabilir (Terman ve Bonica, 2001; Basbaum ve Bushnell, 2002; Beaulieu ve Rice, 2003).

Lamina 1'de bulunan sekonder nosiseptif nöronların aksonlarının çok az bir bölümü, lamina 5'teki sekonder nosiseptif nöronların aksonlarına katılır medula spinalisi çaprazlayarak anterior kommissürden karşıya geçer ve anterolateral fasikül içinde talamusa kadar uzanan spinotalamik yolağı oluştururlar (Uyar ve Köken, 2017). Spinotalamik yolak'da nöronlar lateral seyreden "neospinotalamik yol" ve medial seyreden "paleospinotalamik yol" olmak üzere iki ana demet halinde bulunurlar (**Şekil 2.3.**).

Hücre gövdeleri yüzeyel dorsal boynuzda yerleşmiş olan neospinotalamik yolak aksonları kalın liflerden oluşurlar. Lateral talamusa hiçbir kesintiye uğramaksızın gelirler ve burada *ventral posterior lateral nukleus*'da, *ventral posterior inferior nukleus*'da ve *ventromedial nukleus*'un *posterior bölümünde* sonlanırlar. Hücre gövdeleri derin laminalarda yerleşmiş olan paleospinotalamik yolak aksonları ince liflerden oluşurlar. İlk olarak formasyo retikularis olmak üzere periaquaduktal gri cevher ve hipotalamusa projekte olur; talamusa ilerler ve medial talamustaki *medial*

dorsal nukleusun ventrokaudal bölümünde, medial dorsal nukleusun posterior bölümünde ve sentrolateral nukleus'da sonlanırlar (Aydınlı, 2005).

Talamusdan çıkan uzantılar kortekse projekte olur ve postsentral gyrus'da sonlanırlar. Spinotalamik yolak ağrının şiddet, yer ve zaman gibi nitelikleri ile beraber algılanmasına olanak sağlar.



Şekil 2.3. Spinal ve supraspinal ağrı yolları (Bridgestock ve Rae, 2013)

Spinotalamik yolağın medial nöronları, projekte oldukları alanlar ile ilişkili olarak; nosiseptif supraspinal refleks yanıtlardan sorumludurlar. Spinotalamik yolağın lateral ve medial talamusda sonlanan nöronları, ağrı bilgisini somatosensoryal kortekse taşıyan 3. sıra nöronlar ile sinaps yaparlar (Treede, 1999). Spinotalamik traktusun lateral kısmının ağrının diskriminatif yönü, medial kısmının ise ağrının affektif yönü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Savrun, 2017; Velioglu, 2017).

Spinoretiküler ve spinomezensefalik yolların desendan inhibitör sistemin aktivasyonunda rol oynadıkları düşünülmektedir. Diğerlerinden farklı olarak, anterior funikulus içinden geçmeyen postspinal dorsal kolon yolağı ve propriospinal multisinaptik assendan sistem ise visseral ağrı ile ilişkilendirilen çıkıcı yollardır (Aydınlı, 2005).

Periferden gelen nosiseptif uyarılar sözü edilen çıkıcı yollar aracılığı ile nosiseptif bilginin işlenmesinde rol oynayan supraspinal merkezlere iletilirler. Beyinde primer ve sekonder somatosensör korteksler, insular korteks, anterior singulate korteks, prefrontal korteks, talamus, periaquaduktal gri cevher, hipotalamus, amigdala, hipokampus ve serebellum ağrının duyuşsal, davranışsal, bilişsel ve duygusal yönlerini destekleyen merkezlerdir (Barrett, 2015; Kurtcan vd., 2017; Yağcı ve Saygın, 2019).

Nosiseptif uyarılar, üst merkezlerde değerlendirildikten sonra beyin sapı yoluyla spinal korda geri döner ve ağrı kontrolünde görev alırlar (Uyar ve Köken, 2017) (**Şekil 2.3.**). Antinosiseptif nitelikli supraspinal inisi yollar üç ana gruba ayrılırlar (Aydın, 2002; Xing vd., 2011).

Bunlardan ilki mezonsefalonda, sylvius kanalının çevresine yerleşmiş nöronların oluşturduğu periaquaduktal gri cevher'den başlayan yoldur. Diensefalik endorfinerjik ve mezonsefalik enkefalinerjik nöronlar, bu yolak aracılığı ile bulbustaki retiküler formasyona uzanır; burada *nükleus rafe magnus* ve *nükleus retikularis gigantocellularis*'teki serotonerjik nöronlarla sinaptik bağlantılar kurarak onları aktive ederler. Buradan kalkan uyarılar da medulla spinalis'in dorsal boynuzu ve trigeminal sinirin sensoriyal nükleusuna uzanarak; pre- ve post-sinaptik inhibisyona neden olurlar (Aydın, 2002).

İnisi yolların ikincisi ise retiküler formasyonda çeşitli çekirdeklerden başlayıp, *medulla spinalis*'in dorsal boynuzunda sonlanan yoldur. Bu liflerin temel nörotransmitteri noradrenalindir. *Locus coeruleus*'den inen aksonların salıverdiği noradrenalin'in görevi α_2 -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu yoluyla dorsal boynuzdaki nosiseptif aktarımı modüle etmektir. Bu yollardaki opioid reseptörlerin aktivasyonu supraspinal analjeziye neden olur. (Aydın, 2002; Xing vd., 2011)

Antinosiseptif sistemlerin üçüncüsü ise özellikle spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlardır. Bu bölgede dinorfin taşıyan nöronların yoğun olduğu bilinmektedir (Aydın, 2002).

Tüm bu monoaminerjik ve enkefalinerjik yollar, medulla spinaliste lamina I ve II'de lokalize olmuş nosiseptif projeksiyon nöronlarının membranlarında K⁺ iyonu geçirgenliğini arttırarak hiperpolarizasyona neden olurlar (Aydın, 2002). Antinosiseptiyona dorsal boynuzda lokal olarak bulunan GABAerjik ve enkefalinerjik internöronların aktivasyonun da katkıda bulunduğu bilinmektedir (Xing vd., 2011). Monoaminler, GABA ve kısmen de enkefalin hızlı ve kısa süreli antinosiseptiyondan sorumlu iken; endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin daha uzun süren inhibitör yanıtlara neden olmaktadır. GABA ile beraber glisin de medulla spinaldeki segmental ağrı inhibisyonunda görev almaktadır (Aydın, 2002).

2.5. Ağrının Farmakolojik Tedavisi

Ağrı tedavisinde en sık kullanılan yöntem farmakoterapi'dir. Analjezik ilaçlar hastalara oral, rektal, parenretal ya da transdermal yollarla uygulanabilirler. Uygulanan farmakolojik tedavide kullanılacak olan analjezik ilacın ağrının türüne ve hastanın özelliklerine göre seçilmesi önemlidir.

Klinikte kullanılan analjezikleri “opoid analjezikler”, “non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII)” ve “adjuvan ilaçlar” olmak üzere üç gruba ayırmak mümkündür.

2.5.1. Opioid analjezikler ve sınıflandırılması

SSS'nin belli bölgelerinin uyarılmasının, opioid reseptör antagonistleri ile bloke edilebilen bir analjezik etkinliğe neden olduğu fark edilince, SSS'de opioid benzeri nöromedyatörlerin var olabileceği konusu gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, hayvan beyninden, etkilerini opioid reseptörler aracılığı ile gösteren bazı endojen maddeler izole edilmiştir. Daha sonraları endorfin, dinorfin ve enkefalin gibi endojen opioidlerin hipofiz ön lobundaki pro-hormonların hidrolizi sonucu oluştuğu aydınlatılmıştır (Stoelting, 1991; Forrest, 1998).

Opioidler etkilerini mü (μ), delta (δ) ve kappa (κ) olmak üzere üç temel reseptör tipi üzerinden gösterirler. Opioid reseptörlerinin çoğu medulla spinalis'de ağrı taşıyan

liflerin bulunduğu lamina 1 ve substansia gelatinosa tabakalarında bulunurlar. Bu reseptörler, ayrıca, omurilik, orta beyin, amigdala, talamus, hipotalamus ve korteks gibi ağrı iletiminde görevli SSS yapıları boyunca da dağılmışlardır (Mansour ve Watson 1993).

Nosiseptin/Orfanin sistemine ait opioid peptidlerin etkilerine aracılık eden reseptörlere “Nosiseptin/Orfanin FQ reseptörleri” adı verilir. Opioidlerin sigma, epsilon, zeta, lambda ve iota gibi yüksek afiniteli opioid bağlanma yerleri de bulunmaktadır.

Biyolojik olarak aktif halde bulunan endojen opioid peptidler, peptidazlar tarafından inaktif hale getirilirler. Söz konusu peptidazları inhibe eden ajanların, opioid peptidlerinin seviyelerini artırarak, nalokson ile geri dönen bir antinosisepsiyona neden olmaları beklenir (Roques vd., 1993).

Opioid analjeziklerin (narkotik analjezikler) prototipi 1803 yılında Sertiirner tarafından izole edilip 1952 yılında sentezlenen morfin’dir (Kanjhan, 1995). Opioid analjezikler, etkisi morfine benzeyen ilaçlardır.

Opioid analjezikler kaynaklarına ve reseptör düzeyindeki etkilerine göre dört sınıfa ayrılırlar (Kayaalp, 2012):

- ✓ Doğal ve yarı sentetik türevler
Morfin, Kodein, Hidromorfon, Oksimorfon, Heroin
- ✓ Sentetik agonistler
Meperidin, Fentanil, Remifentanil, Sufentanil, Alfentanil, Metadon, Tramadol
- ✓ Agonist-antagonist karma etkililer;
Buprenorfin, Pentazosin, Butorfenol, Nalbufin, Nalorfin
- ✓ Opioid antagonistleri
Nalokson, Naltrekson

Bağımlılık yapma potansiyelleri, ciddi yan etkiler oluşturmaları ve tüm ağrı tiplerinde aynı düzeyde etki gösterememeleri klinik kullanımlarını sınırlandırmış olsa da; opioidler özellikle şiddetli ve kronik ağrılı olgularda sıklıkla reçete edilen ilaçlardır (Kelle, 2006).

2.5.2. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII)

Günümüzde özellikle semptomatik tedavi amacıyla sıklıkla kullanılan bir ilaç grubu olan NSAII'lerin prototipi asetilsalisilik asittir (Brooks, 2000; Stovitz ve Johnson, 2003; Ardoin, 2006). Steroid yapısı içermeyen bu grup ilaçların önemli bir bölümü antiinflamatuvar etkinliğe sahiptir (Kawai vd., 2005).

NSAII'leri kimyasal yapılarına ve yarılanma ömürlerine göre sınıflandırmak mümkündür (**Çizelge 2.2.**). Kimyasal yapılarına göre “Asidik yapıdaki Türevler”, “Asit Olmayan Türevler” ve “Koksibler” olarak ve yarı ömürlerine göre ise kısa ve uzun etki süreli türevler olarak 2 gruba ayrılırlar (Ardoin ve Sundy, 2006). Kısa etki süreli türevler daha ziyade spor travmaları gibi akut durumlarda; uzun etki süreli türevler ise özellikle kronik enfeksiyonların meydana getirdiği romatoit artrit gibi hastalıklarda tercih edilirler (Kawai vd., 2005).

Çizelge 2.2. NSAII'lerin kimyasal yapısına göre sınıflandırması (Ardoin, 2006).

NSAII	
Asidik yapıdaki Türevler	
Karboksilik asit türevleri	
Salisilik asit ve esterleri	Aspirin, Diflunisal, Kolin salisilat, Metil salisilat, Magnezyum salisilat, Salisil salisilat (salsalat)
Fenamik asitler	Flufenamik asit, Metafenamik asit, Meklofenamik asit, Niflumik asit
Propionik asitler	Ibuprofen, Naproksen, Flurbiprofen, Fenbufen, Benaksopropen, Fenoprofen, Ketoprofen, Indiprofen, Tiaprofenik asit, Soprofen, Karprofen, Oksaprozin,
Asetik asitler	Diklofenak, İndometazin, Etodolok, Sulindak, Tolmetin
Enolik Asitler	
Pirazolonlar	Fenilbutazon, Oksifenbutazon, Azopropazon
Oksikamlar	Piroksikam, Pesoksikam, Sudoksikam, Tenoksikam,
Asit Olmayan Türevler	Nabumeton
Koksibler	Rofekoksib, Selekoksisib, Valdekoksisib, Parekoksisib, Etorikoksib, Lumirakoksib

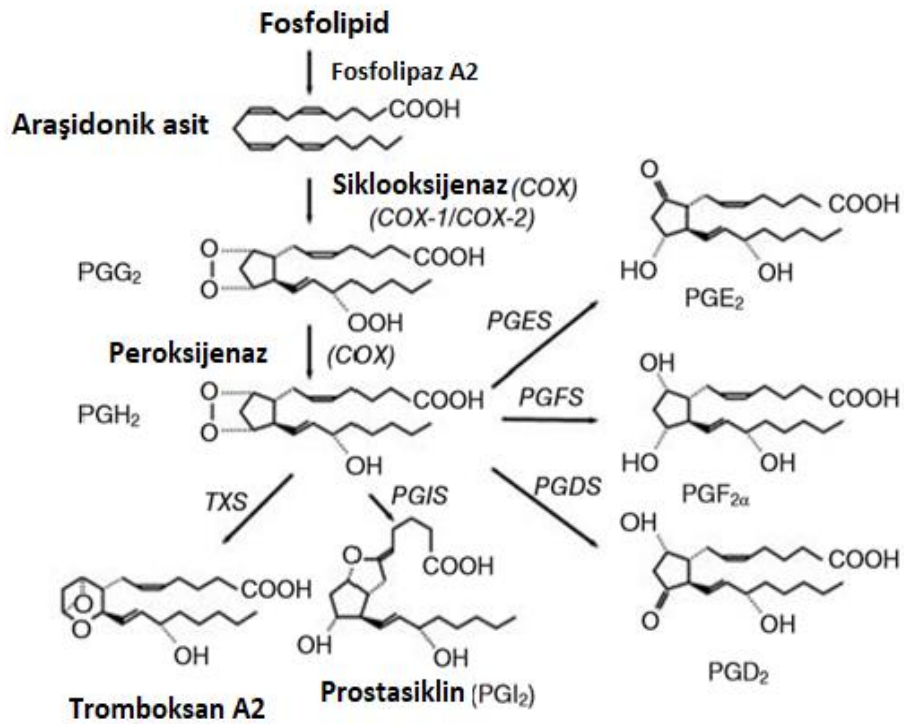
*Rofekoksib (geri çekme 2004), Selekoksisib (FDA uyarısı 3/2005), Valdekoksisib (geri çekme 2005)

1971 yılında Vane siklooksijenaz (COX) inhibisyonunun, aspirin ve diğer NSAII'ler için ana etki mekanizması olduğunu ileri sürmüştür. Ardından izoenzim olan COX-2 keşfedilip, daha düşük advers reaksiyon insidansına sahip olacağı düşünülen seçici COX-2 inhibitörleri piyasaya sürülmüştür (Kawai vd., 2005).

2.5.2.1. Siklooksijenaz (COX) inhibisyonu

Araşidonik asit, hücre zarındaki fosfolipitlerden, fosfolipaz A₂ (PL) enzimi aracılığı ile oluşmaktadır. COX, araşidonik asidi çeşitli fizyolojik aktif maddelere metabolize eden hız sınırlayıcı bir enzimdir.

Araşidonik asit için başlıca metabolizma yollarından biri, COX'un enzimatik aktivitesi ile araşidonik asitten PGG₂'ye dönüştürülmesi ve bu enzimin peroksijenaz aktivitesi ile PGH₂'ye metabolize olmasıdır (Şekil 2.4.). NSAII'ler, anti-inflamatuar etkilerini, COX enzimini; dolayısıyla PGE₂ ve PGI₂ gibi çeşitli inflamatuvar kimyasal mediatörlerin üretimini inhibe ederek göstermektedirler. COX-2'nin de COX-1 ile aynı enzimatik aktiviteye sahip olduğu düşünülmektedir (Kawai vd., 2005).



Şekil 2.4. Araşidonik asidi prostaglandinlere ve tromboksana dönüştüren metabolik yollar (Kawai vd., 2005).

COX enziminin iki tipi klinik açıdan önem taşımaktadır. Bunlardan PGI₂ ve PGE₂ üretimine aracılık eden COX-1 enzimi mide mukozasında bulunur ve burada mukus salgısını artırıp mide-bağırsak mukozasını korumaktan sorumludur. NSAII ilaçların buradaki COX-1 enzimini inhbe etmeleri, bu ilaçların gastrointestinal yan etkilerinin altında yatan mekanizmadır (Kawai vd., 2005). Diğer yandan, COX-2 enzimi inflamasyonla indüklenen bir enzimdir ve bu enzimin NSAII'lar ile inhibisyonu sonucunda, COX-1 inhibisyonuna benzer biçimde, antiinflamatuvar etkinlik oluşur. Ancak, sadece COX-2 enziminin inhibe edilmesi sonucunda ciddi bir gastrointestinal yan etki beklenmez. Dolayısıyla, non-selektif NSAII'lara bağlı olarak ortaya çıkan gastrointestinal yan etkiler, selektif COX-2 inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaz. Diğer bir deyişle, selektif COX-2 inhibitörleri inflamasyonu gastrointestinal yan etkilere neden olmaksızın baskırlar (Green, 2002)

COX inhibitörü ajanlara ilişkin bazı bilgiler **Çizelge 2.3.**'de sunulmuştur.

Çizelge 2.3. Siklooksijenaz (COX) inhibitörleri (Martel-Pelletier vd., 2003)

COX inhibitörleri	
1. COX-1 spesifik ajanlar	Düşük doz aspirin gibi, COX-2 inhibisyonu yapmadan COX-1 inhibisyonu yaparlar.
2. COX non-spesifik ajanlar	Konvansiyonel NSAII'ler, her iki enzimi de inhibe ederler.
3. COX-2 selektif ajanlar	Klinik terapötik dozlarda insan ve hayvanda COX-2 inhibisyonu yaparken, doz arttıkça belirginleşen COX-1 inhibisyonuna neden olurlar (Meloksikam, nimesulid).
4. COX-2 spesifik ajanlar	Maksimum terapötik dozda bile klinik olarak anlamlı COX-1 inhibisyonuna neden olmazlar (Selekoksisib, rofekoksib).

2.5.3. Adjuvan ilaçlar

Ağrının farmakolojik tedavisi için günümüzde birçok ilaç grubu kullanılmaktadır. Adjuvan ilaçlar, temel endikasyonları ağrı tedavisi olmadığı halde, bazı durumlarda analjezik etkileri nedeniyle kullanılan ilaçlardır. Birbirlerinden farklı etki mekanizmalarına sahip bu grup ilaçlar sekonder analjezikler, ko-analjezikler, yardımcı analjezikler ya da endikasyon dışı ilaçlar olarak da adlandırılırlar (Lussier ve Portenoy 2003).

Adjuvan ilaçlar ağrının hastanın psikiyatrik bir sorunu ile ilişkili olması veya hastanın monoterapiye yeterli yanıt vermemesi gibi durumlarda; kombine kullanım ile ilaca yanıtın artırılması, gerekli analjezik dozunun düşürülmesi ve kullanılan analjeziğin yan etki indisansının azaltılması gibi amaçlarla kullanılabilirler (Ely, 2003; Kelle, 2006; Moulin vd., 2007). Adjuvan ilaçların analjezik amaçlı kullanımlarını sınırlayan en önemli nokta doz şemalarının belli bir standardının olmayışdır (Kelle, 2006).

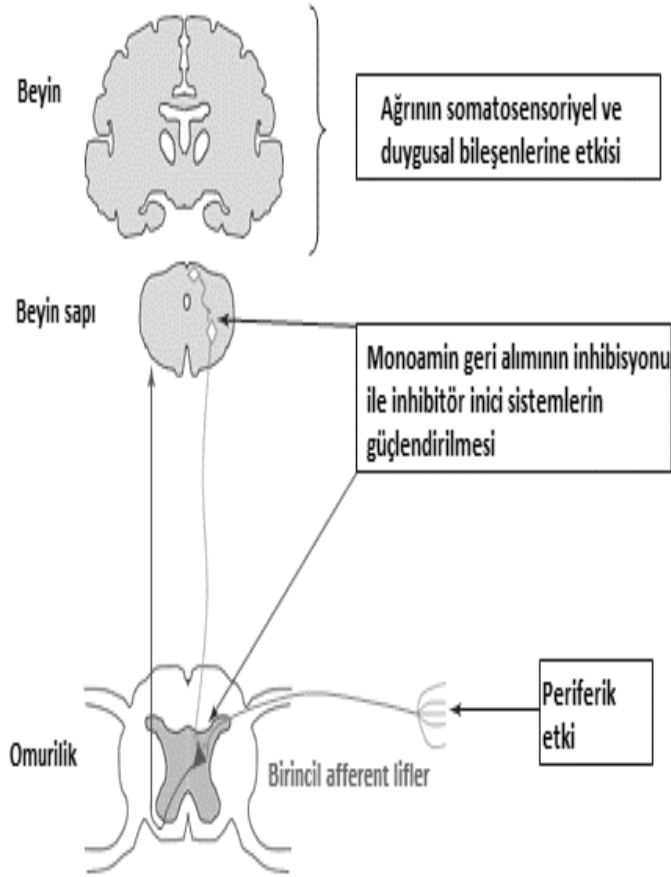
Çeşitli antidepresanlar, antikonvülzanlar, antipsikotikler, Ca⁺⁺ kanal blokörleri, NMDA reseptör antagonistleri, lokal anestezipler ve SSS uyarıcı ilaçlar, nöropatik ağrı ya da terminal kanser ağrısı durumlarında analjezikler ile kombine edilerek kullanılabilen adjuvan ilaç gruplarına örnek olarak verilebilir (Salerno, 2002; Ely, 2003; Kelle, 2006; Önal, 2006). Çeşitli Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar analjezik etki için için opioidlerin %28; parasetamol ve NSAII'ların %62 ve antidepresanların ise %3 oranında kullanıldığına işaret etmiştir (Breivik, 2006; McDermott, 2006).

Antidepresanlar analjezik etki için klinikte uzun yıllardır kullanılan ilaçlar olmakla birlikte, hem benign (nöropati, baş ağrısı) hem de malign durumlarda ortaya çıkan kronik ağrının tedavisindeki kullanımları, kılavuzlarda son yıllarda yer bulmaktadır (McMahon, 2006).

Antidepresan ilaçların analjezik etkilerini, antidepresan etkilerinden daha kısa sürede ve daha düşük dozda gösterdikleri bilinmektedir (Goldstein, 2005; Önal, 2006).

Yapılan çalışmalar antidepresanların etki mekanizmasının, monoamin geriliminin inhibisyonuna bağlı olarak, sinaptik aralıkta noradrenalin, serotonin ve dopamin seviyelerinin artışı ile ilişkili olduğuna işaret etmiştir. Sinaptik aralıkta artan monoaminerjik nörotansmisyon bulbospinal inisi antinosiseptif yolağın aktivitesini artırmaktadır (Ardid, 2001). Bulbospinal yolak omurilik seviyesinde nosiseptif uyarı taşıyan nöronları etkileyerek, ağrı duyusunun taşınmasını önlemektedir. Bu mekanizma ile özellikle kronik ağrı koşullarında endojen ağrı kontrolü sağlanmaktadır (**Şekil 2.5.**) (Mico vd., 2006).

Antidepresanların analjezik etkinliğinde serotonerjik, noradrenerjik ve opioidlerjik sistemlerin yanı sıra NMDA ve adenosin reseptörlerinin ve sodyum kanallarının da rolü olduğu bilinmektedir (Sertöz, 2017).



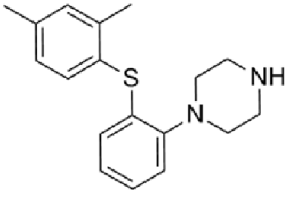
Şekil 2.5. Antidepresanların analjezik etki mekanizmaları (Mico vd., 2006).

2.6. Vortioksetin

Vortioksetin major depresif bozukluk (MDB) tedavisinde endike olan, multimodal etki mekanizmalı FDA onaylı yeni bir antidepresandır (Tritschler vd., 2014; Rx Media Pharma[®], 2019).

2.6.1. Vortioksetinin kimyasal ve fiziksel özellikleri

Beyaz ya da çok açık bej renğinde, suda hafifçe çözünen bir toz olan vortioksetin, 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsülfanil)-fenil]-piperazin yapısına sahip bir bis-arilsülfanil amin bileşiğidir (Şekil 2.6.) (Boulanger vd., 2014; Rx Media Pharma[®], 2019).

Molekül Ağırlığı	298,45 g/mol	
CAS No	0508233-74-7	
Kapalı Formülü	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ S	

Şekil 2.6. Vortoksetin'in kimyasal özellikleri ve moleküler yapısı (Rx Media Pharma®, 2019).

2.6.2. Vortioxetin'in farmakolojik özellikleri

2.6.2.1. Farmakokinetik

Vortioxetin'in absorpsiyonu yavaştır. Mutlak oral biyoyararlanımının türler arasında değişkenlik gösterdiği rapor edilmiştir. Bu değer in sıçanlarda %10, köpeklerde %48 ve insanlarda %75 civarında olduğu bildirilmiştir (Areberg vd., 2012; Garnock-Jones, 2014).

Vortioxetin'in maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{max}) ilaç uygulamasından 7-11 saat sonra ulaşılmaktadır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %98-99'dir. Yapılan çalışmalarda sağlıklı bireyler ile renal ya da hepatik rahatsızlığı olan hasta grupları arasında plazma proteinlerine bağlanma açısından bir fark gözlenmemiştir (Sowa-Kucma vd., 2017). Tek doz uygulanmasını takiben yaklaşık 2600 L' lik geniş bir dağılım hacmine sahip olduğu bildirilmiştir (Chen vd., 2013).

Bu ilacının ortalama yarı ömrü sıçanlarda 3 saat ve köpeklerde 7,9 saat olmasına rağmen; insanda yaklaşık 66 saat olarak tespit edilmiştir. İlacın yarı ömür değerinin tek doz ya da tekrarlanan oral uygulamalardan sonra değişmediği göstermiştir, vücutta birikmediği düşünülmektedir (Areberg vd., 2012).

Vortioxetin, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2A6 gibi sitokrom CYP450 izoenzimleri ile oksidasyon yoluyla karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize edilir (Sowa-Kucma vd., 2017). İnaktif karboksilik asit metaboliti büyük oranda CYP2D6 izoenzimi aracılığıyla oluşur. Ana metaboliti farmakolojik olarak etkin değildir; çoğunlukla böbrek yoluyla atılır (Estela vd., 2017).

Yapılan klinik çalışmalar vortioksetin'in farmakokinetiğinin yaş, cinsiyet, ırk, hafif-orta dereceli karaciğer ve böbrek rahatsızlıkları gibi faktörlerle ciddi ölçüde değişmediğine işaret etmiştir (Estela vd., 2017).

45 yaş altı kontrol grubu ile kıyaslandığında, 65 yaş üstü sağlıklı kişilere günlük 10 mg çoklu vortioksetin uygulamasının, vortioksetin maruziyetini %27 oranında artırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle 65 yaş üstü geriatric hasta grubunda tedaviye önce en düşük etken doz olan 5 mg ile başlanmalıdır. Doz artışı gerekiyorsa, kontrollü şekilde yapılmalıdır (Sowa-Kucma vd., 2017).

Bütün hasta gruplarında hastanın vortioksetin'e vereceği bireysel yanıt farklı olacağı için, doz ayarlamasını bu yanıtla bağlı olarak yapmak tedaviyi daha güvenilir hale getirmektedir (Sowa-Kucma vd., 2017).

2.6.2.2. Farmakodinami

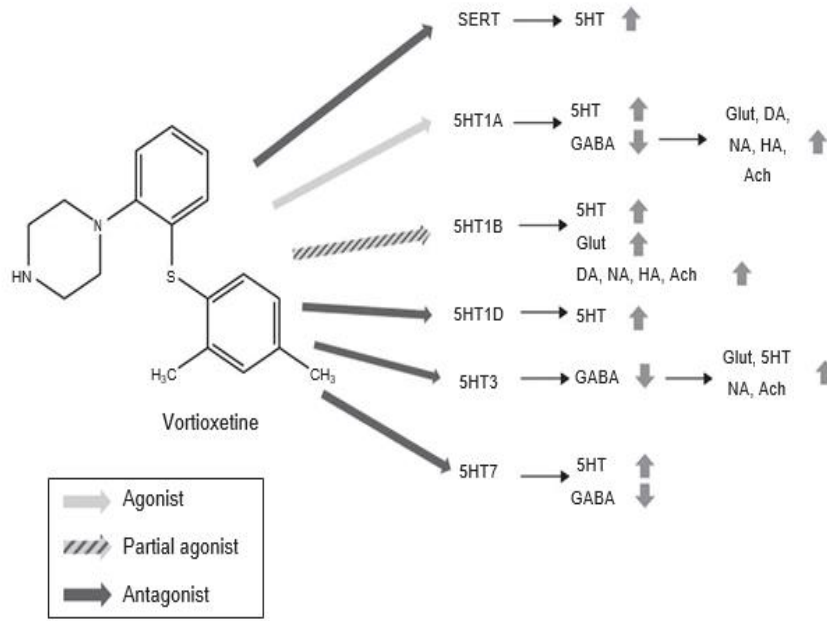
Klinik veriler, vortioksetin'in diğer antidepresanlara yanıt vermeyen MDB'li hastalarda etkili olabilen ve ayrıca idame tedavisinde de etkin şekilde kullanılabilen bir antidepresan olduğuna işaret etmiştir (Chen vd., 2018). Vortioksetin MDB tedavisinde venlafaksin kadar etkili bulunmuş; agomelatin'den ise daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (Rx Media Pharma®, 2019).

Vortioksen'in antidepresan ve anksiyolitik etkilerinin yanında bilişsel işlevler üzerine de olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Yapılan prelinik çalışmalar, artan dozlarda akut vortioksetin uygulamasının yeni nesne tanıma ve labirent testlerinde olumlu sonuçlar verdiğine işaret etmiştir. Kronik vortioksetin uygulaması ise parakloro fenil alanin ile indüklenen hafıza kaybını anlamlı ölçüde düzeltmiştir (Sowa-Kucma vd., 2017). Bazı hayvan modellerinde vortioksetin'in hem epizodik belleği hem de çalışma belleğini güçlendirdiği ve ayrıca bilişsel esnekliği geliştirebildiği gösterilmiştir. Vortioksetin'in söz konusu etki profili, MDB ile bilişsel işlev bozukluklarının komorbit durumlar olabilmesi bağlamında klinik bir öneme sahip olabilir.

Vortioksetin çoğunlukla geçici baş ağrılarına ve hafif-orta derecede bulantıya neden olması dışında önemli bir yan etkiye neden olmayan, bu nedenle de oldukça iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Bu ilacın düşük dozlarda cinsel işlev bozukluğu indüklemeye potansiyeli zayıftır (Rx Media Pharma®, 2019). Tüm bu avantajlarının yanı

sıra vortiooksetin'in nöroplastisiteyi güçlendirici ve prokognitif etkilerinin bu ilacı güçlü bir tedavi alternatifi haline getirdiği öne sürülmüştür (Dziwota ve Olajossy, 2016; Frampton, 2016; Chen vd., 2018).

Vortiooksetin'in "multimodal etki mekanizmasına sahip" bir ilaç olarak tanımlanmasının nedeni, antidepresan etkisini serotonerjik aktivitenin doğrudan modülasyonu ve serotonin taşıyıcısının inhibisyonu aracılığı ile gösteriyor olmasıdır (Katona vd., 2014). Vortiooksetin'in noradrenalin ve dopamin gibi diğer nörotransmitter taşıyıcılarına olan afinitesi zayıftır.



Şekil 2.7. Vortiooksetin etki mekanizması ve çeşitli nörotransmitterler üzerindeki etkileri

5-HT: serotonin; ACh: asetilkolin; DA: dopamin; GABA: δ -aminobütirik asit; Glut: glutamat; HA: histamin; NA: noradrenalin; SERT: serotonin geri alım taşıyıcısı (Estela vd., 2017).

Reseptör bağlanma çalışmaları, vortiooksetin'in serotonerjik reseptörler ile etkileşime girdiğini göstermiştir (Prvulovic ve Hampel, 2010). Vortiooksetin serotonerjik 5-HT₃, 5-HT₇ ve 5-HT_{1D} reseptörleri üzerinde antagonist, 5-HT_{1B} reseptörü üzerinde parsiyel agonist ve 5-HT_{1A} reseptörü üzerinde agonist, serotonin taşıyıcıları için ise inhibitör etkilidir (Şekil 2.7.) (Bang-Andersen vd., 2011; Westrich vd., 2012).

Vortiooksetin'in temelde serotonin modülasyonu yaptığı bilinmektedir. Ancak noradrenalin, dopamin, histamin, asetilkolin, GABA ve glutamati kapsayan farklı

nörotransmitter sistemlerin modülasyonunda da rol oynadığı düşünülmektedir (Sowa-Kucma vd., 2017). Vortioksetin'in bu multimodal aktivite profili ve GABAerjik ve glutamaterjik nörotransmisyonlar üzerindeki etkileri antidepresan etkinliğinin yanı sıra nootropik etkinliği ile de ilişkilendirilmiştir (Sanchez vd., 2013; Leiser vd., 2014). Bu ilacın β_1 adrenerjik reseptörler ile etkileşiminin yan etkilere neden olduğu ileri sürülmüştür (Dale vd., 2015).

2.6.2.3. Dozlam

Vortioksetin oral yoldan kullanılır; yiyeceklerle birlikte ya da ayrı alınabilir. Vortioksetin'in 65 yaş altı erişkinlerdeki başlangıç dozu 10 mg'dır. Hastanın verdiği yanıtı göre doz en fazla günde 20 mg, en az ise 5 mg olarak uygulanabilir. Hastanın gösterdiği depresif semptomlar düzelse bile, tedaviye minimum 6 ay devam edilmesi önerilir (Rx Media Pharma[®], 2019).

Diğer antidepresanlardan farklı olarak vortioksetin kullanan hastaların ilacı kademeli olarak bırakmalarına gerek yoktur (Sowa-Kucma vd., 2017; Rx Media Pharma[®], 2019).

2.6.2.4. Advers etkiler

Tedavinin başlangıcından itibaren iki hafta içerisinde, genellikle iyi tolere edilebilen bazı advers etkiler ortaya çıkabilir. Sık gözlenen istenmeyen etkilerin başında gastrointestinal bozukluklar gelmektedir. Yaygın şekilde karşılaşılan diğer advers etkiler arasında anormal düşler, baş dönmesi ve kaşıntı sayılabilir. Gece terlemeleri ve vasküler bir rahatsızlık olan flushing hastalığı vortioksetin'in yaygın olmayan yan etkileri arasındadır. 5-15 mg arası dozlarda güvenli görünmekle birlikte, 20 mg'lık dozda kullanımı seksüel disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir (Rx Media Pharma[®], 2019).

Günde 40-75 mg vortioksetin alınması durumunda mide bulantısı, diyare, abdominal bozukluklar ve flushing sendromu gibi bazı yan etkiler gözlenmiştir. Doz aşımı sonucu böyle yan etkilerle karşılaşıldığında semptomlara yönelik tedavi uygulanır (Rx Media Pharma[®], 2019).

Vortioksetin'in hassasiyeti olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (Rx Media Pharma[®], 2019).

2.6.3. Özel Kullanım Durumları

2.6.3.1. *Pediyatrik hasta grubu*

18 yaş altı için güvenlilik ve etkililiği belirlenmediği için vortioksetin'i pediyatrik hastalarda kullanmak uygun değildir (Rx Media Pharma®, 2019).

2.6.3.2. *Geriyatrik hasta grubu*

65 yaş üstü hastalarda 5 mg başlangıç dozu ile başlanmalıdır. Günde 10 mg üzeri dozda kullanımıyla ilgili çalışmalar oldukça az olup, tavsiye edilmemektedir. Eğer kullanılacaksa hasta kontrol altında tutulmalıdır (Sowa-Kucma vd., 2017).

2.6.3.3. *Gebelik ve laktasyon*

Vortioksetin'in gebelik kategorisi C'dir. Gerekmedikçe gebelikte vortioksetin kullanılmamalıdır. İnsanlarda gebelik döneminde yapılan çalışmalar sınırlı olmakla beraber, hayvan çalışmaları vortioksetin kullanımına bağlı üreme toksisitesine işaret etmiştir.

Laktasyon döneminde ise insanlar üzerinde çalışma olmamakla beraber hayvan deneylerinden yola çıkarak, vortioksetin'in ve metabolitlerinin süte geçmesi beklenmektedir. Süte geçen vortioksetin'in bebekte oluşturacağı risk küçümsenemez; bu sebeple kar-zarar oranına bakılarak vortioksetin tedavisinin kesilmesi gerekebilir (Rx Media Pharma®, 2019).

2.6.3.4. *Renal ve hepatik yetmezlik durumları*

Vortioksetin'in böbrek ve karaciğer yetmezliği hastalarda kullanımı dikkat ve takip gerektirmektedir (Rx Media Pharma®, 2019).

2.6.3.5. *İntihar eğilimi durumu*

Depresyon kedine zarar verme ve intihar düşünceleri ile ilişkilendirilen bir hastalıktır. İntihar düşünce ve davranışlarının özellikle çocuklarda ve 24 yaş altı gençlerde artabildiği bilinmektedir. Antidepresan tedavisinin başlangıcında ve devamında, özellikle ilk aylarda, doz artırımı, azaltılması ya da kesilmesi söz konusu olduğunda hastanın olası davranış bozukluklarına ve intihar olasılığına karşı yakın takibi son derece önemlidir (Rx Media Pharma®, 2019).

2.6.3.6. Nöbet riski olan hastalar

Nöbet geçirme olasılığı antidepresan ilaçlarla karşılaşılacak potansiyel bir risktir. Bundan dolayı vortioksetin nöbet öyküsü olan hasta gruplarında dikkatli kullanılmalı, nöbet geçirme ya da nöbet sıklığının artması durumlarında tedavi mutlaka kesilmelidir (Rx Media Pharma[®], 2019).

2.6.3.7. Serotonin sendromu riski

Vortioksetin kullanımına bağlı olarak serotonin sendromu ya da nöroleptik malign sendrom görülebilir. Vortioksetin'in serotonerjik ilaçlar, serotonin metabolizmasını etkileyen ilaçlar, antipsikotikler ya da dopamin antagonisti olan ilaç grupları ile birlikte kullanıma bağlı olarak serotonin sendromu ya da nöroleptik malign sendrom riski artmaktadır (Rx Media Pharma[®], 2019).

2.6.3.8. Kanama anomalileri

Vortioksetin'in, antikoagülan ve platelet fonksiyonunu etkilediği bilinen NSAII ve fenotiyazinler gibi ilaç grupları ile birlikte kullanımı konusunda dikkatli olmak gerekmektedir (Rx Media Pharma[®], 2019).

2.6.3.9. Araç kullanımı

Vortioksetinin araç kullanımı üzerine etkisi ihmal edilebilir düzeyde ya da yoktur. Ancak tedaviye başlarken ya da doz değişikliği yapılacaksa dikkatli olunmalıdır (Rx Media Pharma[®], 2019).

2.6.4. Diğer ürünler ile etkileşimi

Serotonin sendromu riski nedeni ile irreversibl nonselektif monoamin oksidaz (MAO) inhibitörlerinin vortioksetin ile kombinasyonları kontrendikedir. Eğer ikisinden herhangi birini kullanan hastanın diğer ilaca geçmesi gerekli ise minimum 14 gün ara verilmesi gerekir. Aynı durum reversibl selektif MAO-A inhibitörü bir ilaç olan moklobemid için de geçerlidir. Selejilin, rasajilin gibi irreversibl selektif MAO-B inhibitörleri ile kombinasyonlarda serotonin sendromu riski MAO-A inhibitörlerine göre daha az olsa da, birlikte kullanılacakları zaman hasta gözetim altında tutulmalıdır. Vortioksetin'in linezolid gibi zayıf reversibl nonselektif MAO inhibitörleri ile kombinasyonları da kontrendike olmakla beraber; birlikte kullanılmaları zorunlu ise

tedaviye minimum dozlarda başlanıp, serotonin sendromu riskine karşı sürekli takipte olunmalıdır (Rx Media Pharma[®], 2019).

Vortioksetin'in tramadol ve triptanlar gibi serotonerjik etkili ilaçlarla beraber kullanımı da serotonin sendromuna neden olma riski taşımaktadır. Serotonerjik etkili antidepresanların St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar ile birlikte kullanımı serotonin sendromu riskinin yanı sıra, diğer bazı yan etkileri de yüksek derecede artırabilir (Rx Media Pharma[®], 2019).

Klinik çalışmalar lityum ve triptofan'ın vortioksetin ile kombine kullanımlarının farmakokinetik açıdan önemli bir farka neden olmadığını ortaya koymuştur. Antidepresanlarla beraber lityum ve triptofan kullanımının, etki potansiyelini arttığı bilinmekle beraber, birlikte kullanılmaları durumunda dikkatli olunması gerekmektedir (Rx Media Pharma[®], 2019).

Vortioksetin'in trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri gibi antidepresanlarla ve fenotiyazinler gibi nöroleptiklerle beraber kullanımı durumunda nöbet riskine karşı dikkatli olmak gerekmektedir (Rx Media Pharma[®], 2019).

Vortioksetin'in antikoagülanlar ve antiplatelet ilaçlarla (varfarin, asetilsalisilik asit) birlikte kullanımı ile ilgili klinik çalışmalarda plaseboya göre anlamlı farklar gözlenmemiş olmakla birlikte, etkileşme sonucu kanama riskine karşı dikkatli olunmalıdır (Rx Media Pharma[®], 2019).

Tek doz etanol (0.6 g/kg) ile 20 mg ya da 40 mg tek doz vortioksetin'in beraber uygulandığı çalışmalarda, farmakokinetik açıdan herhangi bir değişiklik gözlenmediği gibi bilişsel işlevlerde de önemli bir fark oluşmamıştır. Ancak yine de antidepresan ilaç kullanılırken alkol tüketimi önerilmemektedir (Rx Media Pharma[®], 2019).

3. GEREÇLER

3.1. Deney Hayvanları

Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nden temin edilmiş olan 30-35 g ağırlığında erişkin erkek Swiss albino fareler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Deney hayvanları 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünün (08:00–20:00) uygulandığı iyi havalandırılan, nem ve sıcaklık (24 ± 1 °C) kontrollü odalarda üretilmiş, barındırılmış ve deneylere başlamadan 48 saat önce laboratuvar ortamına getirilerek klimatizasyonları sağlanmıştır. Deneyler süresince herhangi bir yiyecek ve su kısıtlaması uygulanmamıştır. Bu çalışmanın deneysel protokolü Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2018-09).

3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Vortioksetin hidrobromid	(Brintellix [®] , Lundbeck, Avustralya)
Morfin sülfat	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Nalokson hidroklorid dehidrat	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Alfa-metil-para-tirosin metil ester (AMPT)	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
P-klorofenilalanin metil ester (PCPA)	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Serum Fizyolojik (SF)	(Adeka, Samsun, Türkiye)

3.3. Kullanılan Cihazlar

Rota-rod cihazı	(Ugo-basile, 47600, Verase, İtalya)
Sıcak Plaka Test cihazı	(Ugo-basile, 7280, Verase, İtalya)
Hassas terazi	(Ohaus E 12140, İsviçre)
Klamp	
Kronometre	
Çeşitli cerrahi malzemeler	
Çeşitli cam malzemeler	

4. YÖNTEMLER

4.1. İlaç Uygulamaları

Bu çalışmada vortioksetin'in etkinliğini araştırmak amacıyla *kontrol grubu* (SF, p.o.), *pozitif kontrol grubu* (morfin sülfat, 10 mg/kg, i.p) (Kasap ve Can, 2016), 2.5 mg/kg (p.o.) vortioksetin uygulanan grup; 5 mg/kg (p.o.) vortioksetin uygulanan grup ve 10 mg/kg (p.o.) vortioksetin uygulanan grup olmak üzere (Guillex vd., 2003); her biri 7 fareden oluşan 5 adet deney grubu oluşturulmuştur.

4.2. Motor Aktivite Testleri

4.2.1. Rota-rod testi

Deney hayvanlarının motor aktiviteleri Rota-rod cihazı (Ugo Basile, No. 47600, İtalya) ile değerlendirilmiştir (Adzu vd., 2000; Demir Özkay ve Can, 2013). Rota-rod testi, "alıştırma" ve "deney" basamakları olan iki aşamalı bir testtir. Alıştırma aşamasında fareler 3 ardışık gün boyunca 16 rpm sabit hıza ayarlanmış dönen milin üzerinde 3 kez çalıştırılmış ve cihazın üzerinde yürümeyi öğrenmeleri sağlanmıştır. Döner milin üzerinde 180 saniyeden daha uzun süre kalamayan fareler çalışmadan elenmiştir. Deney aşamasında ise, her bir fare döner milin üzerine konulmuş; düşme süresi kaydedilmiş ve bu süre motor koordinasyonu yansıtan bir parametre olarak kaydedilmiştir.

4.3. Antinosiseptif Etki Testleri

4.3.1. Kuyruk sıkıştırma testi

Vortioksetin'in mekanik nosiseptif uyaranlara karşı antinosiseptif aktivitesi kuyruk sıkıştırma testi ile değerlendirilmiştir (D'Amour ve Smith, 1941, Demir Ozkay ve Can, 2013; Kasap ve Can, 2016). Test için, farenin kuyruğuna metal bir arter klampı takılmış ve hayvanın dönerek klampı ısırmasına kadar geçen süre bir kronometre yardımıyla kaydedilmiştir. Hayvanın klampı ısırma süresindeki uzama antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmiştir.

Mekanik ağırlı uyarana 10 saniye içinde yanıt vermeyen fareler deneylerden elenmiştir. Farelerin kuyruklarında herhangi bir doku hasarına neden olmamak için uyarana 10 sn'den daha fazla uygulanmamıştır (cut-off süresi).

Bu çalışmada, kuyruk sıkıştırma testleri vortiooksetin'in ve SF'in oral gavaj ile uygulamalarından 60'ar; morfin'in i.p uygulamalarından ise 30'ar dakika sonra gerçekleştirilmiştir. Farelerin bu testlerdeki yanıt sürelerinden hareketle maksimum olası etkinin yüzdesi (%MPE) aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\%MPE = \frac{(\text{uygulama sonrası süre} - \text{uygulama öncesi süre})}{(\text{cut-off süresi} - \text{uygulama öncesi süre})} \times 100$$

4.3.2. Sıcak plaka testi

Vortiooksetin'in termal nosiseptif uyarılara karşı antinosiseptif aktivitesi sıcak plaka testi ile değerlendirilmiştir (Woolfe ve MacDonald, 1944; Özkay ve Can, 2013). Test için, her bir fare ayrı ayrı 55 ± 1.0 °C'ye ayarlanmış sıcak plaka cihazına yerleştirilmiş ve hayvanın pençelerinden birini yalamasına ya da titremesine kadar geçen süre cihaz tarafından otomatik olarak kaydedilmiştir. Hayvanın söz konusu yanıt sürelerindeki uzama antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmiştir.

Termal ağırlı uyarana 15 saniye içinde yanıt vermeyen fareler deneylerden elenmiştir. Farelerin pençelerinde herhangi bir doku hasarına neden olmamak için uyarın 30 sn'den daha fazla uygulanmamıştır (cut-off süresi).

Bu çalışmada, sıcak plaka testleri vortiooksetin'in ve SF'in oral gavaj ile uygulamalarından 60'ar; morfin'in i.p. uygulamalarından ise 30'ar dakika sonra gerçekleştirilmiştir. Farelerin bu testlerdeki yanıt sürelerinden hareketle maksimum olası etkinin yüzdesi (%MPE) aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\%MPE = \frac{(\text{uygulama sonrası süre} - \text{uygulama öncesi süre})}{(\text{cut-off süresi} - \text{uygulama öncesi süre})} \times 100$$

4.4. Mekanizma Çalışmaları

Bu tez kapsamında, vortiooksetin'in antinosiseptif etkinliği ortaya koyulduktan sonra, bu etkinin altında yatan bazı farmakolojik mekanizmalar aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Vortiooksetin'in akut antinosiseptif etkinliğine opioid mekanizmaların olası katılımını aydınlatmak üzere non-selektif opioid reseptör antagonisti bir ajan olan nalokson (5.48 mg/kg, i.p.) (Demir Özkay ve Can, 2013; Kasap ve Can, 2017),

katekolaminerjik mekanizmaların olası katılımını aydınlatmak üzere katekolamin sentez inhibitörü bir ajan olan alfa-metil-para-tirosin metil ester (AMPT, 100 mg/kg, i.p.) (Bartolini vd., 1987; Ghelardini vd., 1997) ve serotonerjik mekanizmaların olası katılımını aydınlatmak üzere ise serotonin sentez inhibitörü bir ajan olan p-klorofenilalanin metil ester (PCPA, 100 mg/kg, i.p., ardışık 4 gün boyunca) (Santos vd., 2005; Werner vd., 2009) kullanılmıştır.

Kuyruk sıkıştırma ve sıcak plaka testleri söz konusu ön-uygulamaları takiben yukarıda anlatıldığı biçimde tekrar edilmiştir.

4.5. İstatistiksel Analiz

Deneysel verilerin analizi Graphpad Prism ver. 6.01 istatistiksel analiz programı ile gerçekleştirilmiştir. Rota-rod testlerinden ve nosiseptif testlerden elde edilen veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiş; çoklu karşılaştırmalar için Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanmıştır. Mekanizma çalışmalarından elde edilen veriler ise, çift yönlü ANOVA ile değerlendirilmiş; çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni analizi gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar ortalama \pm ortalamanın standart hatası olarak sunulmuş; $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Grafiklerin çizimleri için, Graphpad Prism ver. 6.01 programından yararlanılmıştır.

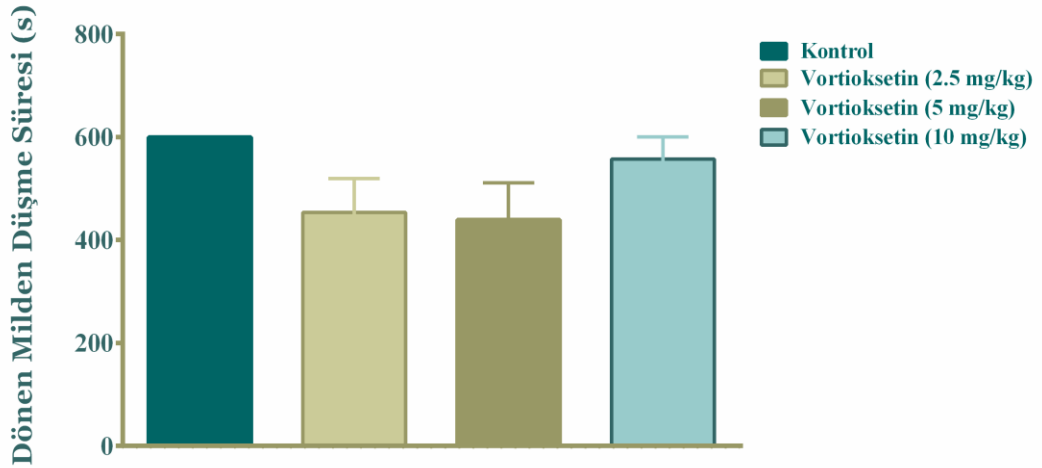
5. BULGULAR ve TARTIŞMA

Deney hayvanlarının motor aktivitelerini etkileyen ilaç ya da ajanların, nosiseptif testlerde yanlış pozitif sonuçlara neden olabildiği bilinmektedir (Dunham ve Miya, 1957; Cartmell vd., 1991). Bu nedenle, bu çalışmada, vortioksetin'in uygulandığı dozlarda, farelerin motor aktiviteleri üzerinde herhangi bir etkiye neden olup olmadığını araştırmak üzere, nosiseptif testlerden önce motor aktivite testleri gerçekleştirilmiştir.

5.1. Motor Aktivite Testlerine İlişkin Bulgular

5.1.1. Rota-rod testi

Vortioksetin'in 2.5, 5 ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarında akut uygulamasının, farelerin Rota-rod cihazında ölçülen “dönen milin üzerinden düşme” süreleri üzerine etkisi Şekil 5.1.'de sunulmuştur [F (3, 24) = 2.19, p > 0.05]. ANOVA testinin ardı sıra uygulanan Tukey HSD testleri, vortioksetin uygulamalarının farelerin motor koordinasyon parametrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişikliğe neden olmadığına işaret etmiştir (Şekil 5.1.).



Şekil 5.1. Vortioksetin (2.5, 5 ve 10 mg.kg⁻¹) Uygulamalarının Rota-Rod Testinde Ölçülen Motor Koordinasyon Parametreleri Üzerine Etkileri. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=7.

Vortioksetin'in bu çalışmada uygulandığı dozlarda farelerin motor aktiviteleri üzerinde herhangi bir olumsuz etkiye neden olmadığını ortaya koyan bu bulgular, bu ilacın nosisepsiyon testlerindeki etkilerinin spesifik olacağını; diğer bir ifade ile motor aktivitedeki herhangi bir değişiklikten etkilenmeyeceğini kanıtlaması açısından önemlidir.

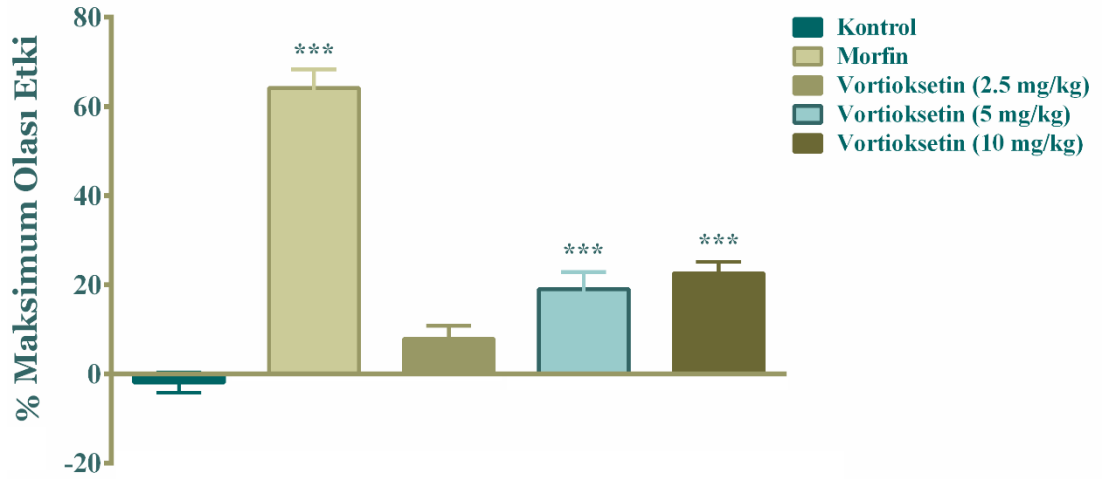
5.2. Nosiseptif Testlere İlişkin Bulgular

Bu çalışmada vortioksetin'in antinosiseptif etkinliği akut nosisepsiyon testleri olan "kuyruk sıkıştırma" ve "sıcak plaka" testleri ile araştırılmıştır.

5.2.1. Kuyruk sıkıştırma testi

Vortioksetin'in 2.5, 5 ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarında akut uygulamasının, kuyruk sıkıştırma testi için hesaplanan %MPE değerleri üzerine etkisi Şekil 5.2'de sunulmuştur [F (4, 30) = 62.84, p < 0.001]. ANOVA testinin ardı sıra uygulanan Tukey HSD testleri, vortioksetin'in 5 mg.kg⁻¹'lık (p < 0.001) ve 10 mg.kg⁻¹'lık (p < 0.001) dozlarının uygulandığı grupların %MPE değerlerinin, kontrol grubunun %MPE değerlerinden daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak, söz konusu iki doz arasında aktivite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Pozitif kontrol olarak uygulanan morfin de %MPE değerlerini, beklendiği biçimde artırmıştır (p < 0.001).

Diğer yandan, vortioksetin 2.5 mg.kg⁻¹'lık dozu için hesaplanan %MPE değeri ile kontrol grubunun %MPE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p > 0.05) (Şekil 5.2.).



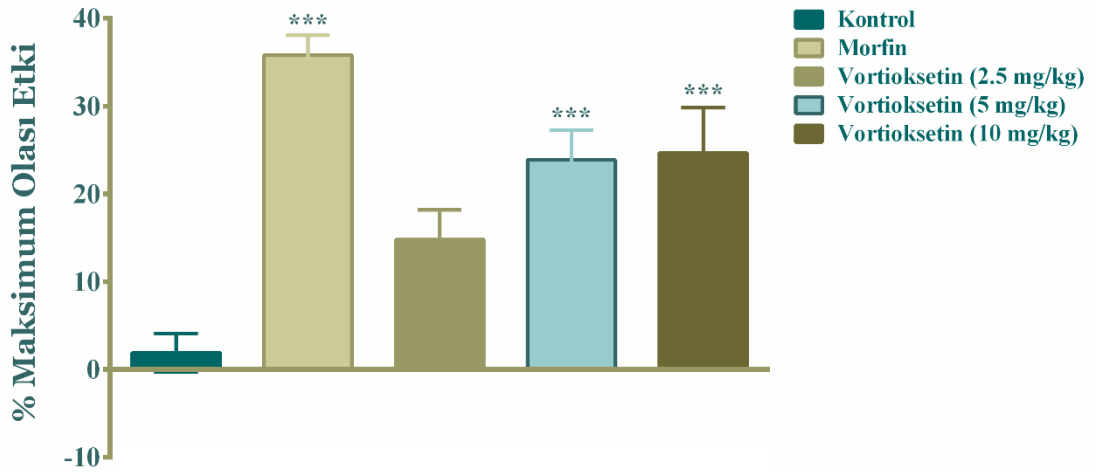
Şekil 5.2. Morfin (10 mg.kg⁻¹) ve Vortioksetin (2.5, 5 ve 10 mg.kg⁻¹) Uygulamalarının Kuyruk Sıkıştırma Testi İçin Hesaplanan %MPE Değerleri Üzerine Etkileri. Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ***p < 0.001. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=7.

Vortioksetin'in 5 mg.kg⁻¹ ve 10 mg.kg⁻¹'lık dozlarının %MPE değerlerini anlamlı ölçüde uzattığına ilişkin söz konusu bulgular, bu ilacın akut antinosiseptif aktiviteye sahip olduğuna işaret etmiştir. Kuyruk sıkıştırma testi, kuyruğuna sabit basınçta bir mekanik uyarın uygulanan farelerin, söz konusu ağırlı uyarını fark

etmeleri ve dönerek klampı ısırılmaları esasına dayanan bir testtir. Deney hayvanının bu reaksiyonunun spinal düzeydeki nosiseptif iletim ve spinal refleksler ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Wong vd., 1994; Le Bars vd., 2001; Kasap ve Can, 2016). Bu bilgilerden hareketle, vortiooksetin'in, mekanik ağırlı uyararı taşıyan nosiseptif yollar üzerinde spinal mekanizmalar aracılığıyla bir antinosiseptif etkinlik gösterdiği ileri sürülebilir.

5.2.2. Sıcak plaka testi

Vortiooksetin'in 2.5, 5 ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarında akut uygulamasının, sıcak plaka testi için hesaplanan %MPE değerleri üzerine etkisi **Şekil 5.3.**'de sunulmuştur [F (4, 30) = 13.59, p < 0.001]. ANOVA testinin ardı sıra uygulanan Tukey HSD testleri, vortiooksetin'in 5 mg.kg⁻¹'lik (p < 0.001) ve 10 mg.kg⁻¹'lik (p < 0.001) dozlarının uygulandığı grupların %MPE değerlerinin, kontrol grubunun %MPE değerlerinden daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak, söz konusu iki doz arasında aktivite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Pozitif kontrol olarak uygulanan morfin de %MPE değerlerini anlamlı biçimde artırmıştır (p < 0.001).



Şekil 5.3. Morfin (10 mg.kg⁻¹) ve Vortiooksetin (2.5, 5 ve 10 mg.kg⁻¹) Uygulamalarının Sıcak Plaka Testi İçin Hesaplanan %MPE Değerleri Üzerine Etkileri. Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık *** p < 0.001. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=7.

Diğer yandan, vortiooksetin 2.5 mg.kg⁻¹'lik dozu için hesaplanan %MPE değeri ile kontrol grubunun %MPE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p > 0.05) (**Şekil 5.3.**).

Vortioksetin'in 5 ve 10 mg.kg⁻¹'lık dozlarının, kuyruk sıkıştırma testine benzer şekilde, sıcak plaka testinde de %MPE değerlerini anlamlı ölçüde uzattığına ilişkin bu bulgular, bu ilacın akut antinosiseptif etkinliğini destekler niteliktedir.

Sıcak plaka testinin esası belirli bir sıcaklığa (55 ± 1.0 °C) kadar ısıtılmış alüminyum bir plaka üzerine yerleştirilen farelerin pençelerini yalama, titreme veya plakanın üzerinden atlama tepki sürelerinin belirlenmesidir. Dolayısıyla bu testte, deney hayvanı, kuyruk sıkıştırma testinden farklı olarak mekanik değil, termal ağrılı uyarana maruz bırakılmaktadır. Ayrıca, hayvanların termal ağrılı uyarana karşı verdikleri “pençe yalama” ya da “atlama” tepkileri de supraspinal yolaklarda entegre edilen yanıtlardır (Wong vd., 1994; Le Bars vd., 2001; Kasap ve Can, 2016). Bu bilgilerden hareketle, vortioksetin'in, termal ağrılı uyarana taşıyan nosiseptif yolaklar üzerinde supraspinal mekanizmalar aracılıklı antinosiseptif etkinlik gösterdiği ileri sürülebilir.

Kuyruk sıkıştırma ve sıcak plaka testlerinden elde edilen bulgular, vortioksetin'in SSS'de hem spinal hem de supraspinal düzeyde antinosiseptif etkinliğe sahip olduğuna işaret etmiştir. Ayrıca, bu ilacın söz konusu santral aracılıklı antinosiseptif aktivitesini hem mekanik hem de termal ağrı uyarılarını taşıyan nosiseptif yolakları etkileyerek gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.

Zuena ve diğerleri tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışmada, kronik konstriktif hasar oluşturulan farelere 27 gün boyunca günde bir kez 10 mg/kg, i.p. dozda enjekte edilen vortioksetin'in hayvanların mekanik ağrı eşiklerini yükselttiği ve nöropatik ağrıyı etkin biçimde azalttığı gösterilmiştir (Zuena vd., 2018). Bu sonuçlar, bu tez çalışmasında elde edilen bulguları destekler niteliktedir.

Mørk ve diğerleri tarafından bir başka çalışmada ise, vortioksetin'in nootropik etkinliğini araştırırken, hayvanların ağrı duyarlılıklarını değerlendirmek üzere sıcak plaka testleri yapılmış ve s.c. yolla 2.5, 5 ve 10 mg.kg⁻¹ dozlarda vortioksetin uygulamasının sıçanların yanıt sürelerini değiştirmedeği ileri sürülmüştür (Mørk vd., 2013). Söz konusu çalışmanın bulgularının bu tez çalışmasının bulguları ile örtüşmemesinin olası nedenleri şunlar olabilir:

1) Mørk ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada sıçanlar kullanılmış ve vortioksetin hayvanlara s.c. yolla uygulanmıştır.

2) Daha da önemlisi, bu tez çalışmasında cihazın plakası 55 ± 1.0 °C'ye kadar ısıtıldığı halde, söz konusu çalışmada ölçümler 50 °C'ye kadar ısıtılmış olan plaka kullanılarak alınmıştır.

Bildiğimiz kadarıyla, vortiooksetin'in akut ağrılı uyarana karşı antinosiseptif etkinliği ilk kez bu çalışma ile ortaya koyulmuştur. Dolayısıyla, bu ilacın söz konusu antinosiseptif etkinliğinin altında yatan mekanizmalar da henüz bilinmemektedir. Bu nedenle, bu çalışmada vortiooksetin'in santral aracılıklı antinosiseptif etkinliğine aracılık edebilecek bazı olası farmakolojik mekanizmaların da aydınlatılması amaçlanmıştır.

5.3. Mekanizma Çalışmalarına İlişkin Bulgular

Nosiseptif testlerden elde edilen veriler, vortiooksetin'in 2.5 mg.kg⁻¹'lık dozunun etkisiz olduğunu; 5 mg.kg⁻¹ dozu ile 10 mg.kg⁻¹ dozu arasında ise antinosiseptif etkinlik açısından bir fark olmadığını ortaya koymuştur (**Şekil 5.2.** ve **5.3.**). Bu nedenle, mekanizma çalışmaları için vortiooksetinin 5 mg.kg⁻¹'lık dozu tercih edilmiştir.

Opioiderjik sistem, omurilik dorsal boynuzuna gelen ağrılı uyarıların SSS'ye iletimini engelleyen geniş ve karmaşık bir nöron sisteminin bir parçasıdır. Bu karmaşık sistemin diğer üyelerinden olan ve beyin sapında bulunan bazı özel çekirdeklere hücre gövdeleri bulunan noradrenerjik ve serotonerjik yollar, beynin çeşitli alanlarına ve omuriliğe projekte ettikleri aksonları aracılığıyla ağrı ve analjezi süreçlerinde önemli rol oynarlar (Holden vd., 2005). Bu bilgiler ışığında bu çalışmada, vortiooksetin'in santral aracılıklı antinosiseptif etkisinin mekanizması araştırılırken bu etkiye opioiderjik, serotonerjik ve katekolaminerjik sistemlerin olası katılımlarının araştırılması planlanmıştır.

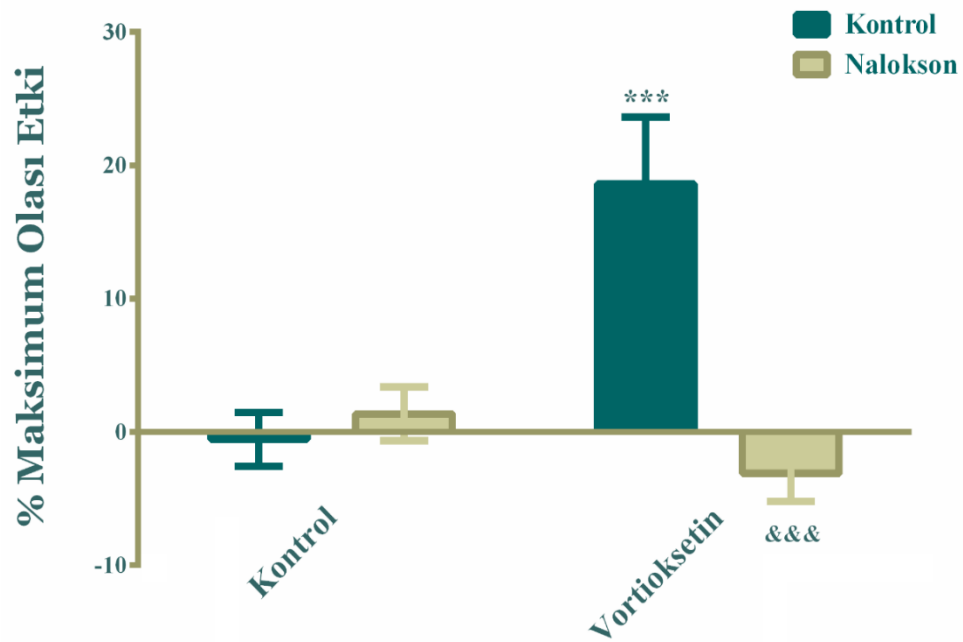
5.3.1. Nalokson ile yapılan mekanistik çalışmalar

Vortiooksetin'in antinosiseptif etkisine opioid reseptörlerin olası katılımını incelemek üzere, opioid reseptörlerin non-selektif antagonisti olan nalokson adlı ajan kullanılmıştır.

Şekil 5.4.'de nalokson ön-uygulamasının, kuyruk sıkıştırma testinde 5 mg.kg⁻¹ vortiooksetin ile indüklenen antinosiseptif yanıtlar üzerine etkisi görülmektedir. Kuyruk sıkıştırma testinden elde edilen verilerin analiz edildiği çift yönlü ANOVA

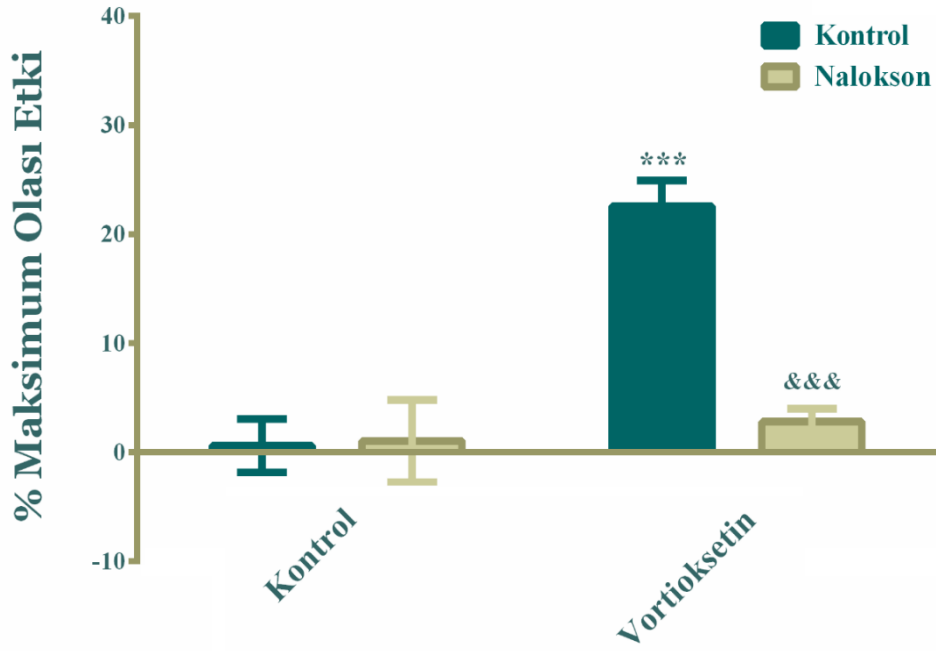
sonuçları, farelerin %MPE değerlerinin üzerine, tedavi [F (1, 24) = 5.69, p < 0.05] ve antagonist [F (1, 24) = 10.36, p < 0.01] faktörlerinin etkili olduğunu göstermiştir. Diğer yandan söz konusu iki faktör arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim olduğu belirlenmiştir [F (1, 24) = 14.75, p < 0.001].

Çift yönlü ANOVA'dan sonra, çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla uygulanan Bonferroni analizinin sonuçları, nalokson'un 5.48 mg.kg⁻¹'lık tek doz ön-uygulamasının, vortioksetin'in kuyruk sıkıştırma testindeki antinosisseptif etkinliğini antagonize ettiğini ortaya koymuştur (p < 0.001) (Şekil 5.4.).



Şekil 5.4. Kuyruk Sıkıştırma Testinde, Vortioksetin'in (5 mg.kg⁻¹) Antinosisseptif Etkisinin Nalokson Ön-Uygulamasına Bağlı Değişimi. Karşılık Gelen Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık *** p < 0.001; Vortioksetin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &&&p < 0.001. Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

Nalokson ön-uygulamasının, sıcak plaka testinde 5 mg.kg⁻¹ vortioksetin ile indüklenen antinosisseptif yanıtlar üzerine etkisi Şekil 5.5.'de sunulmuştur. Sıcak plaka testinden elde edilen verilerin analiz edildiği çift yönlü ANOVA sonuçları, farelerin %MPE değerlerinin üzerine, tedavi [F (1, 24) = 20.75, p < 0.001] ve antagonist [F (1, 24) = 13.76, p < 0.01] faktörlerinin etkili olduğunu göstermiştir. Diğer yandan söz konusu iki faktör arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim olduğu belirlenmiştir [F (1, 24) = 15.01, p < 0.001].



Şekil 5.5. Sıcak Plaka Testinde, Vortioxetin'in (5 mg.kg^{-1}) Antinosiseptif Etkisinin Nalokson Ön-Uygulamasına Bağlı Değişimi. Karşılık Gelen Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık *** $p < 0.001$; Vortioxetin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &&& $p < 0.001$. Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, $n=7$.

Çift yönlü ANOVA'dan sonra, çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla uygulanan Bonferroni analizinin sonuçları, nalokson'un 5.48 mg.kg^{-1} 'lık tek doz ön-uygulamasının, vortioxetin'in sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkinliğini antagonize ettiğini ortaya koymuştur ($p < 0.001$) (Şekil 5.5.).

Hem kuyruk sıkıştırma hem de sıcak plaka testlerinden elde edilen veriler, nalokson ön-uygulamasının vortioxetin'in 5 mg.kg^{-1} 'lık dozu ile indüklenen antinosiseptif etkinliği ortadan kaldırdığına işaret etmiştir. Bu bulgular, vortioxetin'in akut antinosiseptif etkisine opioid sistem hem supraspinal hem de spinal düzeyde aracılık ettiğini düşündürmektedir. Dolayısıyla vortioxetin'in antinosiseptif etkisini medulla spinalis'in yanı sıra periaquaduktal gri cevher, raphe çekirdekleri, kaudat çekirdek ve septal çekirdek gibi opioid reseptörlerinin yoğunluğunun yüksek olduğu ana supraspinal merkezleri etkileyerek gerçekleştirmiş olabileceği ileri sürülebilir (Ossipov vd., 2010).

Analjezik dozlarda sistemik olarak uygulanan opioidlerin spinal ve supraspinal mekanizmaları μ , δ ve κ tipi opioid reseptörleri aracılığıyla uyardıkları ve ağrı sinyallerini bu yolla modüle ettikleri bilinmektedir (Ossipov vd., 2010). Bu bağlamda,

vortioksetin'in bu çalışmada ortaya konulan antinosiseptif etkinliğine μ , δ ve κ opioid reseptör alt-tiplerinden birinin ya da birkaçının aracılık etmiş olması mümkündür. Söz konusu etkinin opioid reseptör alt-tiplerinin hangisi/hangileri ile ilişkili olduğunun aydınlatılabilmesi için, söz konusu alt-tiplere spesifik blokörler ile yapılacak daha ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

5.3.2. PCPA ile yapılan mekanistik çalışmalar

Serotonerjik sistemin çeşitli reseptörleri aracılığı ile analjezik etkiye aracılık ettiği ve opioidler ile indüklenen analjezik yanıtların da serotonerjik sistem ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (Tenen, 1968; Messing ve Lytle, 1977; Sandrini vd., 1986; Oliva vd., 2002). Bu bilgiden hareketle bu çalışmada vortioksetin'in santral aracılıklı antinosiseptif etkisine endojen serotonerjik sistemin katılımının araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla, serotonin deplese eden bir ajan olan PCPA kullanılmıştır.

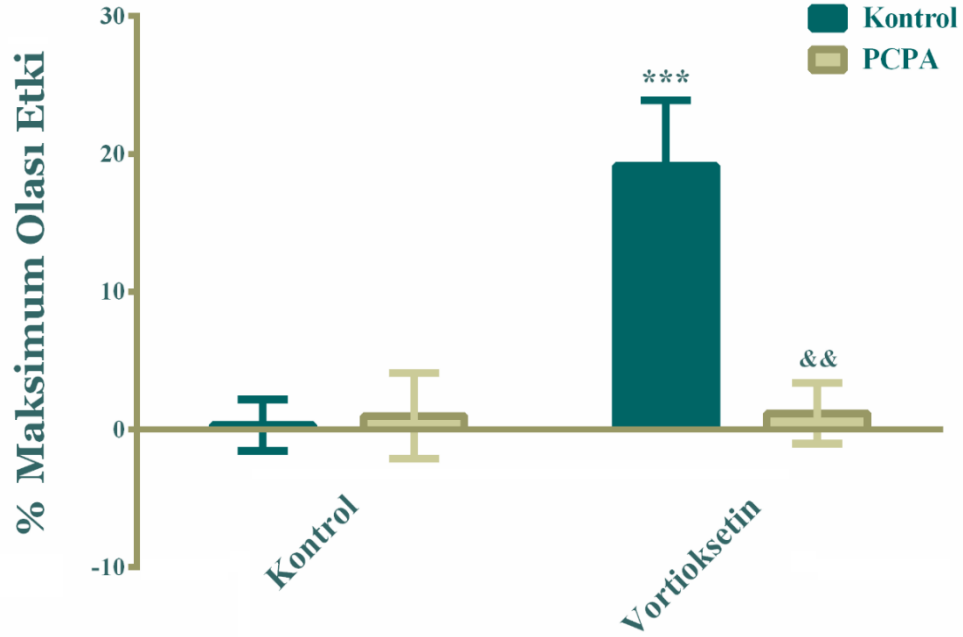
PCPA'nın ardışık 4 gün boyunca 100 mg.kg^{-1} dozunda uygulanmasının, triptofan hidroksilaz enzimini inhibe ederek serotonin sentezini durdurduğu bilinmektedir. Bu uygulamanın, farelerin SSS'lerinde endojen serotonin depolarının %60-90 oranında tükettiği; bunu yaparken noradrenalin ya da dopamin'in santral düzeylerini ise etkilemediği rapor edilmiştir (Koe ve Weissman, 1966; Tenen, 1968).

Şekil 5.6.'da PCPA ön-uygulamasının, kuyruk sıkıştırma testinde 5 mg.kg^{-1} vortioksetin ile indüklenen antinosiseptif yanıtlar üzerine etkisi görülmektedir. Kuyruk sıkıştırma testinden elde edilen verilerin analiz edildiği çift yönlü ANOVA sonuçları, farelerin %MPE değerlerinin üzerine, tedavi [$F(1, 24) = 8.82, p < 0.01$] ve antagonist [$F(1, 24) = 7.31, p < 0.05$] faktörlerinin etkili olduğunu göstermiştir. Diğer yandan söz konusu iki faktör arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim olduğu belirlenmiştir [$F(1, 24) = 8.49, p < 0.01$].

Çift yönlü ANOVA'dan sonra, çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla uygulanan Bonferroni analizinin sonuçları, PCPA'nın 100 mg/kg i.p. dozda, ardışık 4 gün boyunca uygulanmasının, vortioksetin'in kuyruk sıkıştırma testindeki antinosiseptif etkinliğini antagonize ettiğini ortaya koymuştur ($p < 0.01$) (**Şekil 5.6.**).

PCPA ön-uygulamasının, sıcak plaka testinde 5 mg.kg^{-1} vortioksetin ile indüklenen antinosiseptif yanıtlar üzerine etkisi **Şekil 5.7.**'de sunulmuştur. Sıcak plaka testinden elde edilen verilerin analiz edildiği çift yönlü ANOVA sonuçları, farelerin

%MPE değerlerinin üzerinde, tedavi [$F(1, 24) = 19.75, p < 0.001$] ve antagonist [$F(1, 24) = 22.26, p < 0.001$] faktörlerinin etkili olduğunu göstermiştir. Diğer yandan söz konusu iki faktör arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim olduğu belirlenmiştir [$F(1, 24) = 23.88, p < 0.001$].

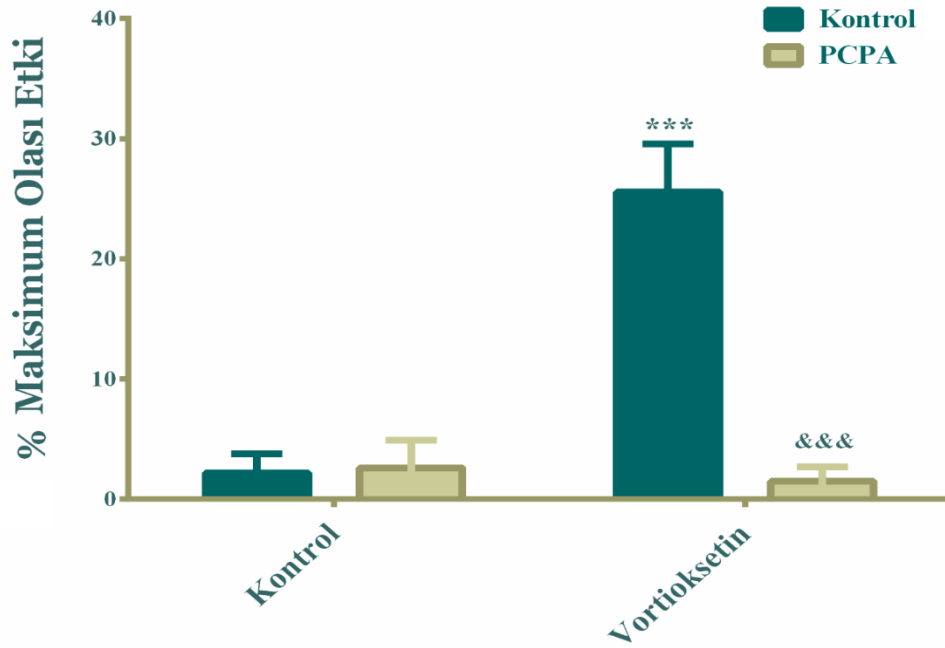


Şekil 5.6. Kuyruk Sıkıştırma Testinde, Vortioxetine'in (5 mg.kg^{-1}) Antinosiseptif Etkisinin PCPA Ön-Uygulamasına Bağlı Değişimi. Karşılık Gelen Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $***p < 0.001$; Vortioxetine Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $\&\&p < 0.01$. Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, $n=7$.

Çift yönlü ANOVA'dan sonra, çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla uygulanan Bonferroni analizinin sonuçları, PCPA'nın 100 mg/kg i.p. dozda, ardışık 4 gün boyunca uygulanmasının, vortioxetine'in sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkinliğini antagonize ettiğini ortaya koymuştur ($p < 0.001$) (Şekil 5.7.).

Kuyruk sıkıştırma ve sıcak plaka testlerinden elde edilen veriler, PCPA ön-uygulamalarının vortioxetine'in antinosiseptif etkinliğini ortadan kaldırdığına işaret etmiştir. Bu bulgular vortioxetine'in spinal ve supraspinal düzeylerdeki antinosiseptif etkinliğinin SSS'deki serotonin seviyeleri ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Vortioxetine'in serotonerjik sistem ve serotonerjik reseptörler üzerine olan yaygın etki spektrumu (Sowa-Kučma vd., 2017; Okada vd., 2019) göz önünde bulundurulduğunda, bunun aslında beklenen bir bulgu olduğu söylenebilir. Bununla birlikte, vortioxetine'in söz konusu antinosiseptif etkisinin serotonerjik reseptörler ile

olası ilişkilerinin, spesifik reseptör alt-tip blokörleri ile yapılacak yeni çalışmalara aydınlatılması gerekmektedir.

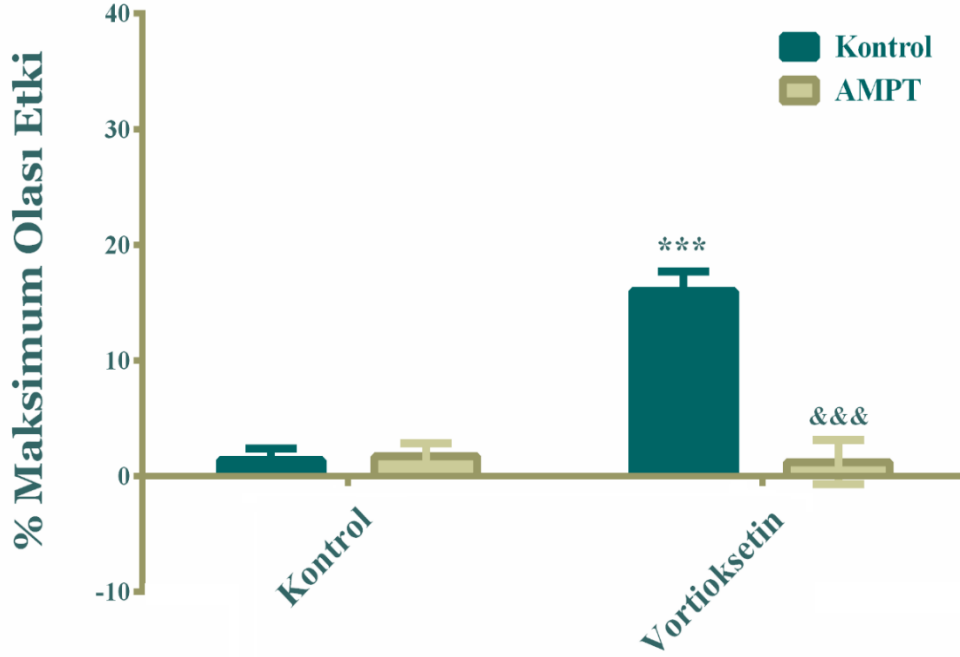


Şekil 5.7. Sıcak Plaka Testinde, Vortiooksetin'in (5 mg.kg^{-1}) Antinosiseptif Etkisinin PCPA Ön-Uygulamasına Bağlı Değişimi. Karşılık Gelen Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık *** $p < 0.001$; Vortiooksetin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &&& $p < 0.001$. Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, $n=7$.

5.3.3. AMPT ile yapılan mekanistik çalışmalar

Ağrı ve analjezi ile yakından ilişkili bir diğer sistem de katekolaminerjik sistemdir (Yaksh, 1985). Katekolaminerjik sistemin ketamin (Pekoe ve Smith, 1982), tramadol (Desmeules vd., 1996) ve moklobemid (Schreiber vd., 1998) gibi çeşitli ilaçların analjezik etkinliklerine aracılık ettiği gösterilmiştir. Bu raporlardan hareketle bu çalışmada, vortiooksetin'in antinosiseptif etkinliğine katekolaminerjik sistemin olası katılımının araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla, SSS'de katekolaminleri deplese eden bir ajan olan AMPT kullanılmıştır. 100 mg.kg^{-1} dozda AMPT ön-uygulamasının, noradrenalin ve dopamin sentezinde hız sınırlayıcı bir enzim olan tirozin hidroksilaz'ı inhibe ettiği ve bu şekilde katekolamin sentezini durdurduğu bilinmektedir (Widerlöv ve Lewander, 1978). AMPT ön-uygulamasının farelerde serotonin seviyelerini etkilemezken; santral dopamin ve noradrenalin seviyelerini sırasıyla %57 ve %53 oranlarında düşürdüğü gösterilmiştir (Mayorga vd., 2001)

Şekil 5.8.'de AMPT ön-uygulamasının, kuyruk sıkıştırma testinde 5 mg.kg^{-1} vortiooksetin ile indüklenen antinosiseptif yanıtlar üzerine etkisi görülmektedir.



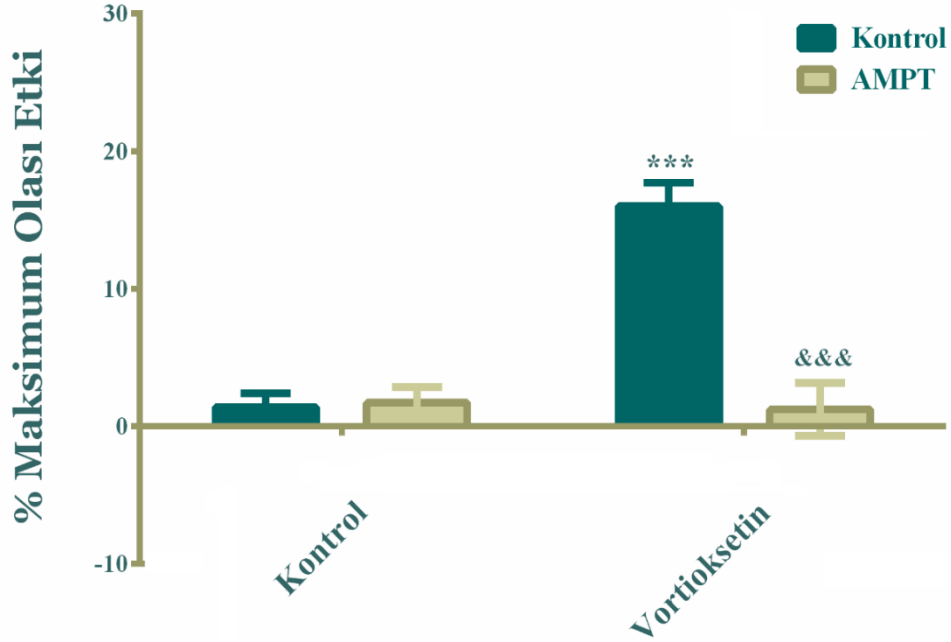
Şekil 5.8. Kuyruk Sıkıştırma Testinde, Vortiooksetin'in (5 mg.kg^{-1}) Antinosiseptif Etkisinin AMPT Ön-Uygulamasına Bağlı Değişimi. Karşılık Gelen Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık *** $p < 0.001$; Vortiooksetin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &&& $p < 0.001$. Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, $n=7$.

Kuyruk sıkıştırma testinden elde edilen verilerin analiz edildiği çift yönlü ANOVA sonuçları, farelerin %MPE değerlerinin üzerine, tedavi [$F(1, 24) = 22.42, p < 0.001$] ve antagonist [$F(1, 24) = 23.45, p < 0.001$] faktörlerinin etkili olduğunu göstermiştir. Diğer yandan söz konusu iki faktör arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim olduğu belirlenmiştir [$F(1, 24) = 25.57, p < 0.001$].

Çift yönlü ANOVA'dan sonra, çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla uygulanan Bonferroni analizinin sonuçları, AMPT'nin 100 mg.kg^{-1} 'lık ön-uygulamasının, vortiooksetin'in kuyruk sıkıştırma testindeki antinosiseptif etkinliğini antagonize ettiğini ortaya koymuştur ($p < 0.001$) (Şekil 5.8.).

AMPT ön-uygulamasının, sıcak plaka testinde 5 mg.kg^{-1} vortiooksetin ile indüklenen antinosiseptif yanıtlar üzerine etkisi Şekil 5.9.'da sunulmuştur. Sıcak plaka testinden elde edilen verilerin analiz edildiği çift yönlü ANOVA sonuçları, farelerin %MPE değerlerinin üzerine, tedavi [$F(1, 24) = 14.77, p < 0.001$] ve antagonist [$F(1,$

24) = 12.84, $p < 0.01$] faktörlerinin etkili olduğunu göstermiştir. Diğer yandan söz konusu iki faktör arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim olduğu belirlenmiştir [$F(1, 24) = 15.15, p < 0.001$].



Şekil 5.9. Sıcak Plaka Testinde, Vortioksetin'in (5 mg.kg^{-1}) Antinosiseptif Etkisinin AMPT Ön-Uygulamasına Bağlı Değişimi. Karşılık Gelen Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık *** $p < 0.001$; Vortioksetin Grubuna Göre Anlamlı Farklılık &&& $p < 0.001$. Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, $n=7$.

Çift yönlü ANOVA'dan sonra, çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla uygulanan Bonferroni analizinin sonuçları, AMPT'nin 100 mg.kg^{-1} 'lık ön-uygulamasının, vortioksetin'in sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkinliğini antagonize ettiğini ortaya koymuştur ($p < 0.001$) (Şekil 5.9.).

Kuyruk sıkıştırma ve sıcak plaka testlerinden elde edilen veriler, AMPT ön-uygulamalarının vortioksetin'in antinosiseptif etkinliğini ortadan kaldırdığına işaret etmiştir. Bu bulgular vortioksetin'in spinal ve supraspinal antinosiseptif etkinliğinin serotonerjik sistemin yanı sıra, SSS'deki katekolamin seviyeleri ile de ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Vortioksetin'in söz konusu antinosiseptif etkisinin adrenerjik ve dopaminerjik reseptörler ile olası ilişkilerinin aydınlatılması için, spesifik reseptör alt-tip blokörleri ile yapılacak yeni mekanistik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında multimodal bir etki mekanizmasına sahip bir antidepresan olan vortioksetin'in antinosiseptif etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Vortioksetin'in akut antinosiseptif etkinliğini araştırmak üzere, güvenilirliği ve geçerliliği yüksek tarama testleri olan "kuyruk sıkıştırma" (Le Bars vd., 2001; Kayser vd., 2015; Kasap ve Can, 2016) ve "sıcak plaka" (Le Bars vd., 2001; Barrot, 2012; Kasap ve Can, 2016) testleri kullanılmıştır.

Deneylemlerden elde edilen sonuçlar, vortioksetin'in 5 ve 10 mg.kg⁻¹'lık dozlarda uygulanmasını takiben, kuyruk sıkıştırma ve sıcak plaka testleri için hesaplanan %MPE değerlerinin kontrol hayvanlarının karşılık gelen değerlerine göre anlamlı ölçüde yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular vortioksetin'in mekanik ve termal ağrılı uyaranlar ile indüklenen nosisepsiyona karşı akut antinosiseptif etkinliğe sahip olduğuna işaret etmiştir. Diğer yandan, kuyruk sıkıştırma ve sıcak plaka testlerinin sırasıyla spinal refleksler (Wong vd., 1994; Le Bars vd., 2001; Kasap ve Can, 2016) ve supraspinal entegrasyon (Wong vd., 1994; Le Bars vd., 2001; Kasap ve Can, 2016) ile ilişkili olduğu bilgisinden hareketle, bu antidepresanın antinosiseptif etkilerine spinal ve supraspinal mekanizmaların aracılık ettiği sonucuna ulaşılmıştır.

Vortioksetin'in 5 ve 10 mg.kg⁻¹'lık dozlarının farelerin motor koordinasyonlarını anlamlı biçimde değiştirmemiş olması da; bu ilacın santral aracılıklı antinosiseptif etkinliğinin spesifik olduğuna işaret etmesi açısından önemlidir. Vortioksetin'in kronik konstriktif hasar oluşturulan farelerde antihiperalezik etkinlik gösterdiğini bildiren yakın tarihli bir rapor (Zuena vd., 2018) da, bu çalışmanın bulgularını destekler özelliindedir.

Bu çalışma kapsamında vortioksetin'in santral aracılıklı antinosiseptif etkinliği görüldükten sonra, bu etkinin ortaya çıkmasında rol oynayan farmakolojik mekanizmaların aydınlatılması planlanmıştır. Bu amaçla, sinir sisteminde ağrı ve analjezi süreçlerinde önemli rol oynayan opioidergik, katekolaminerjik ve serotonergik sistemlere (Holden vd., 2005) odaklanılmıştır.

Vortioksetin'in antinosiseptif etkinliğine opioidergik reseptörlerin katılımlarının araştırılması amacıyla nalokson; serotonergik sistemin katılımının araştırılması amacıyla PCPA ve katekolaminerjik sistemin katılımının araştırılması amacıyla da

AMPT ie mekanizma çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Nalokson, PCPA ve AMPT ön-uygulamaları vortiooksetin'in kuyruk sıkıştırma ve sıcak plaka testlerindeki antinosiseptif etkinliğini ortadan kaldırmıştır. Bu bulgular, vortiooksetin'in bu çalışmada uygulanan 5 ve 10 mg.kg⁻¹'lik dozları ile indüklenen antinosiseptif etkinliğine opioiderjik, serotonerjik ve katekolaminerjik sistemlerin aracılık ettiğini ortaya koymuştur.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar vortiooksetin'in antinosiseptif etkinliğinin altında yatan farmakolojik mekanizmalara ilişkin bazı ön bulgular sağlamış olmakla birlikte; bu ilacın analjezik etki mekanizmasının tam olarak aydınlatılması için daha ileri düzeyde çalışmalara gereksinim vardır. Örneğin, bu çalışmada elde edilen veriler söz konusu antinosiseptif etkinliğin ortaya çıkmasında opioiderjik reseptörlerin rol oynadığını ortaya koymuş olmakla birlikte, söz konusu etkinin hangi opioiderjik reseptör alt-tipi/tipleri aracılığıyla gerçekleştiği bilinmemektedir. Bu konunun aydınlatılması için opioid reseptör alt-tiplerine selektif blokörler ile yapılacak daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Benzer biçimde vortiooksetin'in antinosiseptif etkisine serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik reseptörlerin olası katılımlarının aydınlatılması için de yeni mekanistik çalışmalara gereksinim duyulduğu açıktır.

Tüm bunların yanı sıra, ağrının oluşumunun, iletiminin ve ağrılı uyarana karşı analjezi oluşumunun pek çok endojen modülatör mekanizmanın rol oynadığı son derece kompleks bir süreç olduğu bilgisinden (Millan, 2002; Argoff 2011) hareketle, vortiooksetin'in antinosiseptif etkinliğine nitreerjik, kannabinoiderjik, GABAerjik ve kolinerjik sistemler gibi diğer sistemlerin de aracılık edebileceği öngörülebilir. Bu bağlamda, vortiooksetin antinosiseptif etkinliğinin mekanizmasının aydınlığa kavuşturulması için, söz konusu etkiye ağrı ve analjezi ile ilişkili olan diğer sistemlerin olası katılımlarının da araştırılması yararlı olacaktır.

Bu çalışmada vortiooksetin'in akut nosiseptif uyarana karşı antinosiseptif etkinliği ortaya konulmuştur. Diğer yandan, bu ilacın kronik ağrıya karşı nasıl bir etkinlik profiline sahip olacağı bilinmemektedir. Bu düşünceden hareketle, vortiooksetin'in analjezik etkinliğinin deney hayvanlarında diyabet, kimyasal ajan uygulaması ya da konstriksiyon hasarı gibi yöntemler ile indüklenen kronik ağrı modelleri üzerinde denenmesinin de son derece yararlı olacağı düşünülmektedir.

Bununla birlikte, vortiooksetin'in bir analjezik olarak değerlendirebilmesinin, ancak ağrılı hastalar üzerinde yapılacak iyi tasarlanmış, geniş kapsamlı klinik çalışmalardan elde edilecek olumlu yöndeki bulgulardan sonra mümkün olabileceğinin de altını çizmek gerekir.

KAYNAKÇA

- Adzu, B., Amos, S., Dzarma, S., Wambebe, C., Gamaniel, K. (2000). Effect of *Zizypos spina-christi* wild aqueous extract on the central nervous system in mice. *J. Ethnopharmacol.*, 79, 13-16.
- Alvarez, E., Perez, V., Dragheim, M., Loft, H., Artigas, F.A. (2012). Double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 15, 589-600.
- Amit Mirchandani, M.D., Marianne Saleeb, M.D. and Raymond Sinatra, M.D. (2011). Acute and Chronic Mechanisms of Pain., *Essentials Of Pain Management.*, Chapter 4, Springer Science+Business Media, LLC.
- Ardid, D. (1995). Involvement of bulbospinal pathways in the antinociceptive effect of clomipramine in the rat. *Brain. Res.*, 695, 253-256.
- Ardoin, S.P. and Sundry, J.S. (2006). Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 18, 221-226.
- Areberg, J., Luntang-Jensen, M., Sogaard, B., Nilausen, D.O. (2012). Occupancy of the serotonin transporter after administration of Lu AA21004 and its relation to plasma concentration in healthy subjects. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 110, 401-404.
- Areberg, J., Sogaard, B. and Hojer, A.M. (2012). The clinical pharmacokinetics of Lu AA21004 and its major metabolite in healthy young volunteers. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 111, 198-205.
- Attal, N. (2000). Chronic neuropathic pain: mechanisms and treatment. *Clin. J. Pain.*, 16, 118-130.
- Aydın, O.N. (2002). Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. *ADÜ. Tıp. Fak. Derg.*, 3(2), 37-48.
- Aydınlı, I. (2005). Ağrının fizyopatolojisi. *Türk Fiz. Top. Rehab. Derg.*, 51(Özel Ek B), B8-B13.
- Babos, M.B., Wisnoff, W. ve McGhee, C. (2013). Pathophysiology of pain. *Disease-a-Month.*, 59, 330-358.

- Bang-Andersen, B., Ruhland, T., Jørgensen, M., Smith, G., Frederiksen, K., Jensen, K.G., Zhong, H., Nielsen, S.M., Hogg, S., Mørk, A., Stensbøl, T.B. (2011). Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J. Med. Chem.*, 54, 3206-3221.
- Baron, R. (2000). Peripheral neuropathic pain: From mechanisms to symptoms. *Clin. J. Pain.*, 16, 12-20.
- Barrett, K.E. (Ed. Gökbel H.). (2015). *Ganong'un Tibbi Fizyolojisi.*, 157-173. İstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitapevleri.
- Barrot, M. (2012). Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience.*, 211, 39-50.
- Bartolini, A., Galli, A., Ghelardini, C., Giotti, A., Malcangio, M., Malmberg-Aiello, P., Zucchi, PL. (1987). Antinociception induced by systemic administration of local anaesthetics depends on a central cholinergic mechanism. *Br. J. Pharmacol.*, 92 (4), 711-721.
- Basbaum, A. and Bushnell, MC. (2002). Pain: Basic mechanisms. Giamberardino, M.A. (Editor). *Pain.*, 3-7. Seattle: IASP Press
- Beaulieu, P. and Rice, A.S.C. (2003). Applied physiology of nociception. Rowbotham, D.J., Macintyre, P.E. (Editors) *Acute pain.*, 3-16. London: Arnold.
- Benjamin, W.J. (2002). Pain Mechanisms: anatomy, physiology and neurochemistry. *Pract. Pain. Manag.*, 117-45. Missouri: Mosby Inc.
- Berker, E. ve Dinçer, N. (2005). Kronik ağrı ve rehabilitasyon. *Ağrı*, 17, 2.
- Berker, E. (2005). Nöropatik ağrı ve fizyopatolojik mekanizmalar. *Türk. Fiz. Tıp. Rehab. Derg.*, 51, A1-A5.
- Berrocso, E. and Mico, J.A. (2007). In vivo effect of venlafaxine on locus coeruleus neurons: role of opioid, adrenergic and 5-HT1A receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 322, 101-107.
- Berrocso, E. and Mico, J.A. (2009). Role of serotonin 5-HT1A receptors in the antidepressant-like effect and the antinociceptive effect of venlafaxine in mice. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 12, 61-71.

- Bétry, C., Etiévant, A., Pehrson, A., Sánchez, C., Haddjeri, N., (2015). Effect of the multimodal acting antidepressant vortioxetine on rat hippocampal plasticity and recognition memory. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 58, 38-46.
- Bisulco, S., Miller, S., Moore, N.A., Mørk, A., Patel, J.G., Poon, P., Sanchez. C., Schnelker, J.H., Smith D.G., Hogg, S. (2009). Lu AA21004, a novel multi-target drug, displays anxiolytic- and antidepressant-like effects in multiple preclinical assays. *Biol. Psychiatry*, 64, 108.
- Bomholt, S.F., Mikkelsen, J.D. and Blackburn-Munro G. (2005). Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain. *Neuropharmacology*, 48, 252-263.
- Boulanger, J.P., Loft, H. and Olsen, C.K. (2014). Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 29, 138-149.
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R , Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur. J. Pain*, 10, 287-333.
- Bridgestock, C. and Rae C. (2013). Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anaesth. Intensive. Care. Med.*, 14, 11.
- Brooks, P.M., Klippel, J.H., and Dieppe, P.A. (2000). NSAIDs. *Textbook of Rheumatology*, 3 (5), 1-6.
- Calvino, B. and Grilo, RM. (2006). Central pain control. *Joint. Bone. Spine*, 73(1), 10-16.
- Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü. ve Üçel, U.İ. (2013). Anti-depressant-like effect of vitexin in BALB/c mice and evidence for the involvement of monoaminergic mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.*, 699, 250-257.
- Cartmell, SM., Gelgor, L. and Mitchell, D. (1991). A revised rotarod procedure for measuring the effect of antinociceptive drugs on motor function in the rat. *J. Pharmacol. Methods*, 26(2), 149-159.

- Casey, K.L. (1991). Pain and central nervous system disease: The central pain syndroms. Newyork: Raven press.
- Chen, G., Lee, R., Hojer, AM., Buchbjerg, JK., Serenko, M., Zhao, Z. (2013). Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clin. Drug. Investig.*, 33, 727-736.
- Chen, G., Højer, A.M., Areberg, J., Nomikos, G. (2018). Vortioxetine: Clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin. Pharmacokinet.*, 57, 673-686.
- Cımbız, A., Uzgören, N., Aras, Ö., Öztürk, S., Elem, E., Aksoy, C.C. (2007). Kas iskelet sisteminde ağrıya ait risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile belirenmesi: pilot çalışma. *Fizyoter. Rehabil.*, 18, 2-27.
- Craig, A.D. (1999). Functional anatomy of supraspinal pain processing with reference to the central pain syndrome. *Pain*, 1999, 87-96.
- D'Amour, F.E. ve Smith, D.L. (1941). A method for determining loss of pain sensation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 72, 74-79.
- Dale, E., Bang-Andersen, B. and Sánchez, C. (2015). Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem. Pharmacol.*, 95, 81-97.
- Dale, E., Zhang, H., Leiser, S.C., Xiao, Y., Lu, D., Yang, C.R., Plath, N., Sanchez, C. (2014). Vortioxetine disinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus. *J. Psychopharmacol.*, 28, 891-902.
- Demir Özkay, U. and Can, O.D. (2013). Anti-nociceptive effect of vitexin mediated by the opioid system in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 109, 23-30.
- Desmeules, J.A., Piguet, V., Collart, L., Dayer, P. (1996). Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 41, 7-12.
- Dickenson, A.H. and Fields, H.L., (1994). NMDA receptor antagonists as analgesics. Brain. S.D., P.K. Moore (Editors) *Pharmacological approaches to the treatment of pain.*, 173-187. Washington: Springer.
- Dinakar, P. and Stillman, A.M. (2016). Pathogenesis of Pain, *Pediatr. Neurol.*, 23, 201-208.

- Dunham, N.W. and Miya, T.S. (1957). A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 46 (3), 208-209.
- Dziwota, E. and Olajosy, M. (2016). Vortioxetine- the new antidepressant agent with procognitive properties. *Acta. Pol. Pharm.*, 73, 1433-1437.
- Edmonson, J.C., Sadock, B.J., Sadock, V.A. (2000). Chronic pain and placebo effect. Kaplan and Sadock's *Comprehensive Psychiatry Textbook.*, 1981-2001. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Ely, T. (2003). Conotoxins reveal significant psychopharmacological effectiveness: the future of pain management. *J.P.B.S.*, 17, 18-33.
- Erdine, S. (1999). Ağrı ve akılcı analjezik kullanımı. *Türk eczacıları birliği ağrı ve akılcı analjezik kullanımı el kitabı*. İstanbul: Türk Algoloji Derneği.
- Erdine, S. (2000). Ağrı. *Nobel tıp kitapçevleri.*, 37-40. İstanbul: Alemdar Ofset Savaş Ciltevi.
- Erdine, S. (2007). Ağrı mekanizmaları. *Klinik Gelişim*, 20 (3), 7-17.
- Erdine, S. (2013). *Ağrının kitabı*, 11-68. İstanbul: Yıkılmazlar Basım Yay. Prom. ve Kağıt San. Tic. Ltd. Şti.
- Eroğlu, A. ve Arslan, S. (2018). Yenidoğanda ağrının algılanması, değerlendirilmesi ve yönetimi, *D.Ü. Sağlık. Bil. Enst. Derg.*, 8(1), 52-60.
- Ertekin, C. (1993). Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. *Ağrı ve tedavisi*, 1-18. İzmir: Yapım Matbaacılık.
- Estela, S., Iria, G., Brisa, S., Jose, S.M., Eduard, V. (2018). Vortioxetine: A new alternative for the treatment of major depressive disorder. *Rev. Psiquiatr. Salud. Ment.*, 1(1), 48-59.
- Eti-Aslan, F. and Badir, A. (2005). Reality about pain control: the knowledge and beliefs of nurses on the nature, assessment and management of pain. *Pain*, 17, 44-51.
- Forrest, J. (1998). Acute pain: Pathophysiology and treatment. *Pharmacology of opioids.*, 75-98. (Forrest J, editor) Ontario: Manticore.
- Frampton, J.E. (2016). Vortioxetine: A review in cognitive dysfunction in depression. *Drugs*, 76, 1675-1682.

- Frischenschlager, O. and Pucher, I. (2002). Psychological management of pain. *Disabil. Rehabil.*, 24(8), 416-422.
- Ghelardini, C., Galeotti, N. and Bartolini, A. (1997). Caffeine induces central cholinergic analgesia. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.*, 356(5), 590-595.
- Goldstein, D.J. (2005). Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*, 116, 109-118.
- Gonzales, V.A., Martelli, M.F. and Baker, J.M. (2000). Psychological assessment of persons with chronic pain. *NeuroRehabilitation*, 14, 69-83.
- Green, GA. (2002). Understanding NSAIDS: from aspirin to COX-2. *Clin. Cornerstone*, 3, 50-59.
- Guilloux, J.P., Mendez-David, I., Pehrson, A., Guiard, B.P., Repérant, C., Orvoën, S., Gardier, A.M., Hen, R., Ebert, B., Miller, S., Sanchez, C., David, D.J. (2013). Antidepressant and anxiolytic potential of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) assessed by behavioural and neurogenesis outcomes in mice. *Neuropharmacology*, 73, 147-159.
- Gültekin, H. and Ahmedov, V. (2006). Role of the opioidergic system and nitric oxide in the analgesic effect of venlafaxine. *Yakugaku Zasshi.*, 126, 117-121.
- Haddjeri, N., Etiévant, A., Sánchez, C., Bétry, C. (2012). Effects of the multimodal antidepressant Lu AA21004 on rat synaptic and cellular hippocampal plasticity and memory recognition. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 22, 303.
- Hamzaoglu, O., Özkan, Ö., Erdine, S., Balta, E., Domaç, M. (2006). Prevalence of pain among adults in Turkey. *Pain Clin.*, 18, 147-154.
- Heavner, J.E. and Willis, W.D. (2000). Pain pathways: Anatomy and physiology. Raj, P.P. (Editor). *Practical Management of Pain*. 107-145. St Louis: MosbyInc.
- Hirshberg, R.M., Al-Chaer, E.D., Lawand, N.B., Westlund, K.N., Willis, W.D. (1996). Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain. *Pain*, 67, 291-305.
- Holden, J.E., Jeong, Y. and Forrest, J.M. (2005). The endogenous opioid system and clinical pain management. *AACN. Clin. Issues*, 16(3), 291-301.

- Hudspith, M.J. (2016). Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anaesth. Intensive. Care. Med.*, 17, 9.
- Kanjhan, R. (1995). Opioids and pain, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 22, 397-403.
- Kaplancikli, Z.A., Turan-Zitouni, G., Ozdemir, A., Can, O., Chevallet, P. (2009). Synthesis and antinociceptive activities of some pyrazoline derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 2606-2611.
- Kasap, M. and Can, Ö.D. (2016). Opioid system mediated anti-nociceptive effect of agomelatine in mice. *Life. Sci.*, 15(163), 55-63.
- Katona, C.L. and Katona, C.P. (2014). New generation multi-modal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 10, 349-354.
- Kawai, S., Kojima, F. and Kusunoki, N. (2005). Recent advances in nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergol. Int.*, 54, 209-215.
- Kayaalp, S.O. ve Uzbay, T. (2012). Santral sinir sistemi farmakolojisinin temelleri. *Akılci Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 680-685. Ankara: Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Tic. Ltd.Şti.
- Kayser, V., Viguiet, F., Melfort, M., Bourgoin, S., Hamon, M., Masson, J. (2015). Altered nociception in mice with genetically induced hypoglutamatergic tone. *Neuroscience*, 293, 80-91.
- Kelle, İ. (2006). Ağrı tedavisinde alternatif ilaçlar. *Dicle. Med. J.*, 33(3), 192-200.
- Koe, B.K. and Weissman, A. (1996). p-Chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 154, 499-516.
- Kurtcan, S., Toprak, H. ve Aralaşmak, A. (2017). Ağrı görüntülenmesi. *Türkiye Klinikleri J. Neur.*, 10(4), 335-339.
- Kuru, T., Yeldan, I., Zengin, A., Kostanoğlu, A., Tekeoğlu, A., Akbaba, Y.A. (2011). The prevalence of pain and different pain treatments in adults. *Pain*, 23, 22-27.
- Le Bars, D., Gozariu, M. and Cadden, S.W. (2001). Animal models of nociception. *Pharmacol. Rev.*, 53, 597-652.

- Leiser, S.C., Pehrson, A.L., Robichaud, P.J., Nielsen, K.G.J., Jensen, J.B., Smagin, G., Song, D., Budac, D., Frazer, A., Sanchez, C. (2012). Preclinical studies of the multimodal antidepressant vortioxetine support a potential for improvement of cognitive functions. *Neuropsychopharmacology*, 38, 164-165.
- Leiser, S.C., Pehrson, A.L., Robichaud, P.J and Sanchez, C. (2014). Multimodal antidepressant vortioxetine increases frontal cortical oscillations unlike escitalopram and duloxetine a quantitative EEG study in rats. *Br. J. Pharmacol.*, 171(18), 4255-4272.
- Li, Y., Raaby, K.F., Sánchez, C., Gulinello, M. (2013). Serotonergic receptor mechanisms underlying antidepressant-like action in the progesterone withdrawal model of hormonally induced depression in rats. *Behav. Brain. Res.*, 256, 520-528.
- Li, Y., Abdourahman, A., Tamm, J.A., Pehrson, A.L., Sánchez, C., Gulinello, M. (2015). Reversal of age-associated cognitive deficits is accompanied by increased plasticity-related gene expression after chronic antidepressant administration in middle-aged mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 135, 70-82.
- Lussier, D., Doyle, D., Hanks, G., Chemy, N., Portenoy, R.K. (2003). Adjuvant analgesics in pain management. *Oxford Textbook of Palliative Medicine.*, 349-377., England: Oxford University Pres, Oxford.
- Mansour, A. and Watson, S.J. (1993). Anatomical distribution of opioid receptors in mammals: An overview. *Opioids*, 79-106.
- Marangoz, C. (1993). Ağrı ve Analjezinin Fizyolojik Temelleri. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Derg.*, 10, 93-109.
- Martel-Pelletier, J., Lajeunesse, D., Reboul, P., Pelletier, J.P. (2003). Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 62, 501-509.
- Mattia, C., Paoletti, F., Coluzzi, F., Boanelli, A. (2002). New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Minerva. Anesthesiol.*, 68, 105-114.
- Mayorga, A.J., Dalvi, A., Page, M.E., Zimov-Levinson, S., Hen, R., Lucki, I. (2001). Antidepressant-like behavioral effects in 5-hydroxytryptamine (1A) and 5-hydroxytryptamine (1B) receptor mutant mice. *J. Pharmacol.*, 298, 1101-1107.

- McDermott, A.M. (2006). The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur. J. Pain*, 10, 127-135.
- McMahon, S.B. and Koltzenburg, M. (2006). *Wall and Melzack's Textbook of Pain.*, Engeland: Churchill Livingstone.
- Merskey, H.M. and Bogduk, N. (1994). *Classification of Chronic Pain*. 211-218. Seattle: IASPPress.
- Merskey, R. (1979). Pain Terms: A list with definitions and notes on usage. *Pain*, 6 (3), 249-252.
- Messing, R.B. and Lytle, L.D. (1997). Serotonin-containing neurons: their possible role in pain and analgesia. *Pain*, 4, 1-21.
- Mico, J.A., Ardid, D., Berrocoso, E., Eschalier, A. (2006). Antidepressants and pain. *Trends. Pharmacol. Sci.*, 27, 348-354.
- Millan, M.J. (2002). Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.*, 66, 355-474.
- Mirchandani, A., Saleeb, M. and Sinatra, R. (2011). Acute and chronic mechanisms of pain. *Essentials of Pain Management.*, 45-54. New York: Springer.
- Moayedi, M. and Davis, K.D. (2013). Theories of pain: from specificity to gate control. *J. Neurophysiol.*, 109(1), 5-12.
- Montgomery, S.A., Nielsen, R.Z., Poulsen, L.H., Häggström, L. (2014). A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin–noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum. Psychopharmacol.*, 29, 470-482.
- Moore, N., Bang-Andersen, B., Brennum, L., Frederiksen K., Hogg, S., Mork, A., Stensbol, T., Zhong, H., Sanchez, C., Smith, D. (2008). Lu AA21004: a novel potential treatment for mood disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 18, 321.
- Morgan, G.E. and Mikhail, M.G. (1996). Pain Management. *Clinical Anesthesiology.*, 274-316. New Jersey: Prentice Hall International.
- Mørk, A., Brennum, L.T., Fallon, S., Bisulco, S., Frederiksen, K., Bang-Andersen, B., Lassen, A.B., Zhong, H., Sanchez, C., Stensbøl, T.B. (2009). Pharmacological profile

- of Lu AA21004, a novel multi-target drug for the treatment of mood disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 19, 439.
- Mørk, A., Montezinho, L.P., Miller S., Trippodi-Murphy C., Plath N., Li Y., Gulinello M., Sanchez C. (2013). Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 105, 41-50.
- Mørk, A., Pehrson, A., Brennum, L.T., Nielsen, S.M., Zhong, H., Lassen, A.B., Miller, S., Westrich, L., Boyle, N.J., Sánchez, C., Fischer, C.W., Liebenberg, N., Wegener, G., Bundgaard, C., Hogg, S., Bang-Andersen, B., Stensbøl, T.B. (2012). Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 340, 666-675.
- Nahin, R.L. (2015). Estimates of pain prevalence and severity in adults. *J. Pain*, 16, 769-780.
- Okada, M., Okubo, R. and Fukuyama, K. (2019). Vortioxetine subchronically activates serotonergic transmission via desensitization of serotonin 5-HT_{1A} receptor with 5-HT₃ receptor inhibition in rats. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(24), 6235.
- Oliva, P., Aurilio, C., Massimo, F., Grella, A., Maione, S., Grella, E. (2002). The antinociceptive effect of tramadol in the formalin test is mediated by the serotonergic component. *Eur. J. Pharmacol.*, 445, 179-185.
- Ossipov, M.H., Dussor, G.O. and Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *J. Clin. Invest.*, 120(11), 3779-3787.
- Önal, S.A. (2006). Analjezik adjuvanlar. *Ağrı*, 18, 4.
- Pehrson, A., Li, Y., Haddjeri, N., Gulinello, M., Sanchez, C. (2013). Vortioxetine, a novel multimodal antidepressant, modulates GABA and glutamate neurotransmission via serotonergic mechanisms. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 23, 196-197.
- Pekoe, G.M. and Smith, D.J. (1982). The involvement of opiate and monoaminergic neuronal systems in the analgesic effects of ketamine. *Pain*, 12, 57-73.
- Prvulovic, D. and Hampel, H. (2010). Un cambio de paradigma en el diagnóstico psiquiátrico moderno. Anomalías en las redes neuronales como concepto fisiopatológico y nueva herramienta de diagnóstico. *Psiquiatr. Salud. Ment.* 3, 115-118.

- Raj, P.P. (2000). Ağrı taksonomisi. *Ağrı (1.baskı)*. 12-20. İstanbul: Alemdar Ofset.
- Raj, P.P. (2007). Taxonomy and classification of pain, In: *The handbook of chronic pain*. 41-56. Newyork: Nova Science Publishers.
- Rojas-Corrales, M.O., Casas, J., Moreno-Brea MR, Gibert-Rahola J, Micó JA. (2003). Antinociceptive effects of tricyclic antidepressants and their noradrenergic metabolites. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 13, 355-363.
- Roques, B., Bcamuont, A, Dauge, V. and Fournie-Zduski, M-C. (1993). Peptidase inactivation of enkephalins: Design of inhibitors and bio- chemical, pharmacological, and clinical applications. *Opioids*, 547-584.
- RxMediaPharma®. İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı (2019).
- Saarto, T. and Wiffen, P.J. (2005). Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst.*, Rev CD005454.
- Salerno, S.M., Browning, R. and Jackson, J.L. (2002). The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: A meta analysis. *Arch. Intern. Med.*, 14, 19-24.
- Sanchez, C., Pehrson, A.L., Betry, C., David, D., Li, Y., Gulinello M, Leiser SC, Haddjeri N. (2013). Vortioxetine (Lu AA21004), an investigational multimodal antidepressant: differentiation from currently used antidepressants in preclinical rodent models. *Biol. Psychiatry*, 73, 106.
- Sandrini, G., Alfonsi, E., De Rysky, C., Marini, S., Facchinetti, F., Nappi, G. (1986). Evidence for serotonin-52 receptor involvement in analgesia in humans. *Eur. J. Pharmacol.*, 130, 311-314.
- Santos, A.R., Gadotti, V.M., Oliveira, G.L., Tibola, D., Paszcuk, A.F., Neto, A., Spindola, H.M., Souza, M.M., Rodrigues, A.L., Calixto, J.B. (2005). Mechanisms involved in the antinociception caused by agmatine in mice. *Neuropharmacology*, 48(7), 1021-1034.
- Savrun, F. (2017). Ağrıda nörofizyolojik yöntemlerin yeri. *Türkiye Klinikleri J. Neur.*, 10(4), 339-347.
- Schreiber, S., Getslev, V., Weizman, A., Pick, C.G. (1998). The antinociceptive effect of moclobemide in mice is mediated by noradrenergic pathways. *Neuroscience*, 253, 183-186.

- Sertöz, Ö.Ö. (2017). Kronik ağrılı hastada psikiyatrik tedaviler. *TOTBİD Dergisi*, 16, 174-179.
- Sorkin, L.S. (1997). Basic pharmacology and physiology of acute pain processing. *Anesthesiol. Clin. North America*, 15(2), 235-249.
- Sowa-Kućma, M., Pańczyszyn-Trzewik, P., Misztak, P., Jaeschke, R.R., Sendek, K., Styczeń, K., Datka, W., Koperny, M. (2017). Vortioxetine: A review of the pharmacology and clinical profile of the novel antidepressant. *Pharmacol. Rep.*, 69(4), 595-601.
- Steeds, C.E. (2016). The anatomy and physiology of pain. *Surgery*, 34, 2.
- Stoelting, R.K. (1991). Opioid agonists and antagonists. Stoelting RK, (Editor). *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*, 70-101. Indiana: Courier.
- Stovitz, S.D. and Johnson R.J. (2003). NSAIDs and musculoskeletal treatment. What is the clinical evidence. *Physician. Sports. Med.*, 31, 35-40.
- Tan, E. (2009). *Nöropatik Ağrı*, 1-63. Ankara: Nobel Matbaası.
- Tenen, S.S. (1968). Antagonism of the analgesic effect of morphine and other drugs by p-chlorophenylalanine, a serotonin depletor. *Psychopharmacologia*, 12, 278-285.
- Terman, G.W. and Bonica, J.J. (2001). Spinal mechanisms and their modulation. Loeser, J.D. (Editor). *Bonica's management of pain*, 3rd ed., 75-152. Wolters Kluwer.
- Treede, R.D. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, 79, 105-111.
- Treede, R.D., Jensen, T.S., Campbell, J.N., Cruccu, G., Dostrovsky, J.O., Griffin, J.W., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T., Serra, J. (2008). Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70, 1630-1635.
- Tritschler, L., Felice, D., Colle, R., Guilloux, J.P., Corruble, E., Gardier, A.M., David, D.J. (2014). Vortioxetine for the treatment of major depressive disorder. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.*, 7, 731-745.
- Türkoğlu, M. (1993). Ağrının tanımlanması ve ölçümü. Yegül, İ. (Editör), *Ağrı ve Tedavisi*, 19-99. İzmir: Yapım Matbaacılık.

- Tütüncü, R. ve Günay, H. (2011). Kronik ağrı, psikolojik etmenler ve depresyon. *Dicle Tıp Dergisi*, 38 (2), 257-262.
- Uludağ, B. (2007). Nöropatik ağrı nedenleri. *Klinik Gelişim*, 20 (3), 1-68.
- Uyar, M. ve Köken, İ. (2017). Kronik Ağrı Nörofizyolojisi. *TOTBİD Dergisi*, 16, 70-76.
- Velioğlu, S.K. (2017). Ağrı Anatomisi: Ağrı yolları, beyin sapı ve beyin. *Türkiye Klinikleri J. Neur.*, 10(4), 329-335.
- Wallace, A., Pehrson, A.L., Sánchez, C., Morilak, D.A. (2014). Vortioxetine restores reversal learning impaired by 5-HT depletion or chronic intermittent cold stress in rats. *J. Neuropsychopharmacol.*, 17, 1695-1706.
- Werner, J.A., Oliveira, S.M., Martins, D.F., Mazzardo, L., Dias Jde, F., Lordello, A.L., Miguel, O.G., Royes, L.F., Ferreira, J., Santos, A.R. (2009). Evidence for a role of 5-HT(1A) receptor on antinociceptive action from *Geissospermum vellosii*. *Int. J. Ethnopharmacol.*, 125(1), 163-169.
- Westrich, L., Boyle, N.J., Sánchez, C., Fischer, C.W., Liebenberg, N., Wegener, G., Bundgaard, C., Hogg, S., Bang-Andersen, B. and Stensbøl, T.B. (2012). Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 340(3), 666-675.
- Westrich, L., Pehrson, A., Zhong, H., Nielsen, S.M., Frederiksen, K., Stensbøl, T.B., Boyle N., Hentzer, M., Sanchez, C. (2012). In vitro and in vivo effects of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) at human and rat targets. *Int. J. Psychiatry. Clin. Prac.*, 15, 47.
- Widerlöv, E. and Lewander, T. (1978). Inhibition of the in vivo biosynthesis and changes of catecholamine levels in rat brain after alpha-methyl-p-tyrosine; time- and dose-response relationships. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.*, 304, 111-123.
- Wise, M.G. and Rundell, J.R. (1997). Ağrı ve analjezikler. *Konsültasyon psikiyatrisi: kısa bir rehber.*, 124-136. Ankara: Compos Mentis Yayınları.
- Wong, C.H., Dey, P., Yarmush, J., Wu, W.H., Zbuzek, V.K. (1994). Nifedipine-induced analgesia after epidural injection in rats. *Anesth. Analg.*, 79, 303-306.

- Woojin, K., Yeongu, C., Seunghwan, C, ByungIl, M., Sun Kwang, K. (2017). Duloxetine protects against oxaliplatin-induced neuropathic pain and spinal neuron hyperexcitability in rodents. *Int. J. Mol. Sci.*, 18(12), E2626.
- Woolf, C.J. and Mannion, R.J. (1999). Neuropathic pain: aetiology, symptoms, and management. *Lancet*, 353, 1959-1964.
- Woolfe, G. and McDonald, A.D. (1944). The evaluation of analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). *JPET.*, 80, 300-307.
- Xing Fu, M.D., Dan Froicu, M.D. and Raymond Sinatra, M.D. (2011). Anatomic and Physiologic Principles of Pain. *Essentials of Pain Management.*, 31-44. Springer Science+Business Media, LLC.
- Yağcı, Ü. and Saygın, M. (2019). Pain physiopathology. *Med. J. SDU.*, 26(2), 209-220.
- Yaksh, T.L. (1985). Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 22, 845-858.
- Yang, F., Zhang, C., Xu, Q., Tiwari, V., He, S.Q., Wang, Y., Dong, X., Vera-Portocarrero, L.P., Wacnik, P.W., Raja, S.N., Guan, Y. (2015). Electrical stimulation of dorsal root entry zone attenuates wide-dynamic-range neuronal activity in rats. *Neuromodulation*, 18(1), 33-40.
- Zhuo, M. (2017). Ionotropic glutamate receptors contribute to pain transmission and chronic pain. *Neuropharmacology*, 112, 228-234.
- Zuena, A.R., Maftai, D., Alemà, G.S., Dal Moro, F., Lattanzi, R., Casolini, P., Nicoletti, F. (2018). Multimodal antidepressant vortioxetine causes analgesia in a mouse model of chronic neuropathic pain. *Mol. Pain*, 14, 1-9.

EK-1. ETİK KURUL ONAYI



T.C. ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

Toplantı No: 1 Dosya Kayıt No: 18-09 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Vortiooksetin'in antinösesitif etkinliğinin ve alta yatan olası mekanizmaların değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Doç. Dr. Özgür Devrim CAN Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Ecz. Zeliha Nur ÇEVİK
	Hayvan Türü ve Sayısı	Tümü Swiss Albino veya Balb/c 154(Tümü erkek veya dişi)

DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	Var
-----------------------	----------------------------------	-----

KARAR BİLGİLERİ	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Özgür Devrim CAN'ın araştırma yürütücüsü olduğu 18-09 dosya kayıt numaralı ve " Vortiooksetin'in antinösesitif etkinliğinin ve alta yatan olası mekanizmaların değerlendirilmesi" başlıklı başvuru; Deneysel Hayvanları Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.	
	KARAR NO: 2018-09	KARAR TARİHİ: 22.02.2018

ETİK KURUL ÜYELERİ			
ÜNVANI / ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA
Doç. Dr. Bülent ERĞÜN BAŞKAN	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç. Dr. Özgür Devrim CAN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	<input type="checkbox"/> Katıldı <input checked="" type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç. Dr. Sinem ILGIN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç. Dr. Harun BÖCÜK ÜYE	Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç. Dr. Gökhan KUŞ ÜYE	Açıköğretim Fakültesi Sağlık Programları Bölümü	<input type="checkbox"/> Katıldı <input checked="" type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ ÜYE	Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı	<input type="checkbox"/> Katıldı <input checked="" type="checkbox"/> Katılmadı	
Yrd. Doç. Dr. Vet. Hek. Mustafa ESER ÜYE	Deneysel Hayvanları Arş. Ve Uyg. Birimi	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Dr. Kürşat KARTAL ÜYE	Laboratuvar Hayvanları Bilimi Derneği Üyesi	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Vet. Hek. Mustafa SAYIN ÜYE	Serbest	<input type="checkbox"/> Katıldı <input checked="" type="checkbox"/> Katılmadı	

Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Sekreterliği, Yunus Emre Kampüsü, 26470 ESKİŞEHİR
Tel+90 222 335 05 80-3798 Faks+90 222 335 36 16, E-Posta hadyekanadolu@gmail.com, Web http://www.anadolu.edu.tr

EK-2. DENEY HAYVANI KULLANIM SERTİFİKASI



**BURDUR MEHMET AKİF ERSOY
ÜNİVERSİTESİ**
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Hayvan Deneyleri
Merkezi Etik
Kurulu

DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI

Sayın ZELİHA NUR ÇEVİK

02.11.2018 - 11.11.2018 tarihleri arasında Burdur Mehmet Akif Ersoy
Üniversitesi HADYEK tarafından Burdur İlinde düzenlenen “Deney Hayvanları
Kullanım Sertifikası” eğitimini başarı ile tamamlayarak A kategorisi sertifikası
almaya hak kazanmıştır.

Prof. Dr. ÖZLEM ÖZMEN
HADYEK BAŞKANI

Prof. Dr. ADEM KORKMAZ
REKTÖR

