T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Özgür GÜNDÜZ
İkinci Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ahmet ULUGÖL

SİSTEMİK UYGULANAN PARASETAMOLUN ANTİPRURİTİK ETKİSİNDE ENDOKANNABİNOİD SİSTEMİN ROLÜ

(Yüksek Lisans Tezi)

Gülis SAĞLAM

Referans no: 10170745

EDİRNE-2017

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Özgür GÜNDÜZ
İkinci Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ahmet ULUGÖL

SİSTEMİK UYGULANAN PARASETAMOLUN ANTİPRURİTİK ETKİSİNDE ENDOKANNABİNOİD SİSTEMİN ROLÜ

(Yüksek Lisans Tezi)

Gülis SAĞLAM

Destekleyen Kurum: TÜBAP- 2012/186

Tez No:

EDİRNE-2017

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

O N A Y

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde ve Doç. Dr. Özgür GÜNDÜZ'ün danışmanlığında Yüksek Lisans öğrencisi Gülis SAĞLAM'a ait tez başlığı "Sistemik Uygulanan Parasetamolun Antipruritik Etkisinde Endokannabinoid Sistemin Rolü" olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 21/11/2017 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından **"Yüksek Lisans Tezi"** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ
JÜRİ BAŞKANI

Prof. Dr. Ahmet Gökhan AKKAN
ÜYE

Doç. Dr. Özgür GÜNDÜZ
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Tammam SİPAHİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde ve tez çalışmalarımda değerli katkıları olan danışman hocalarım Doç. Dr. Özgür GÜNDÜZ ve Prof. Dr. Ahmet ULUGÖL'e; ayrıca Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ, Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ'ye ve bu çalışmada benden yardımlarını esirgemeyen Uzm. Kübra DUVAN AYDEMİR'e daima beni destekleyen aileme ve desteklerinden dolayı TÜBAP'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **KAŞINTI** 3
- **KAŞINTININ BİYOLOJİK MEDİYATÖRLERİ** 7
- **KAŞINTININ İLETİM TEORİLERİ** 12
- **SEROTONİN** 12
- **PARASETAMOL** 15
- **KANNABİNOİDLER** 16
- **AM-251** 19
- **SR-144528** 19

GEREÇ VE YÖNTEMLER 22

BULGULAR 27

TARTIŞMA 31

SONUÇLAR 36

ÖZET 37

SUMMARY 38

KAYNAKLAR 39

ŞEKİLLER LİSTESİ 52

ÖZGEÇMİŞ 52

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ACC : Anterior singulat korteks
AEA : Anandamid
AM404 : N-araşidonilaminofenol
BB-2 : Bombesin reseptör-2
BOS : Beyin omurilik sıvısı
CB1 : Cannabinoid-1
CB2 : Cannabinoid-2
CBD : Cannabidiol
CGRP : Kalsitonin geniyle ilişkili peptit
COX : Siklooksijenaz
DRG : Arka kök ganglionu
FAAH : Fatty acid amide hydrolase
GİS : Gastrointestinal sistem
GPRC : G proteini ile ilişkili reseptör
GRPR : Gastrin ile ilişkili peptit reseptörü
HIV : İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
I.D. : İntradermal
IL-2 : İnterlökin-2
IL-6 : İnterlökin-6
IL-31 : İnterlökin-31
İ.p. : İntraperitonal

İ.t. **:** İntratekal

İ.d **:** İntradermal

İ.v **:** İntravenöz

LPA **:** Lizofosfatidik asit

LTB_4 **:** Lökotrien B

MAO **:** Monoamino oksidaz enzimi

MDMA **:** Ekstazi (3,4-metilenedioksi-N-metilamfetamin)

MS **:** Multiple skleroz

NK-1 **:** Nörokinin-1 reseptörü

NMDA **:** N-metil-D-aspartat

NO **:** Nitrik oksit

NSAİİ **:** Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar

PAG **:** Periakuaduktal gri madde

PAR-2 **:** Proteaz ile aktive reseptör-2

PLC **:** Fosfolipaz–C

PGE2 **:** Prostaglandin

PGI2 **:** Prostasiklin

SK **:** Subkutan

SSRI **:** Seçici serotonin geri alım inhibitörleri

S1 **:** Somatosensoriyel korteks

TCA **:** Trisiklik antidepresanlar

THC **:** Δ9-tetrahydrocannabinol

TXA2 **:** Tromboksan

TRPV1 **:** Vaniloid reseptör-1

5-HIAA **:** 5-Hidroksiindolasetikasit

5-HT **:** Serotonin

GİRİŞ VE AMAÇ

Kolestatik karaciğer hastalıkları, tiroid hastalıkları, paraziter hastalıklar, çeşitli viral hastalıklar, kronik böbrek hastalıkları, endokrin hastalıklar, bazı ilaçlardan kaynaklanan hastalıklar, böcek ısırıkları, otoimmün deri hastalıkları vb. çok çeşitli hastalıklarda ortaya çıkabilen kaşıntı rahatsızlık verici bir duygudur (1). Çok sık görülen ve canlılara son derece rahatsızlık veren bir belirti olan kaşıntı, deri hastalıklarında ve bazı sistemik hastalıklarda da görülür. Günümüzde kaşıntı tedavisinde sık olarak kullanılan steroid ilaçlar ve antihistaminikler tedavide tam olarak yeterli olamamaktadır. Ağrı ile kaşıntının oluşum mekanizmaları arasında benzerlikler bulunmaktadır. Ağrı tedavisinde olduğu gibi kaşıntı tedavisinde de omurilik arka boynuzda yer alan nöronlardaki reseptörler hedef haline gelmektedir. Kaşıntı oluşumunda rol alan reseptörlerin ve mediyatörlerin belirlenmesi yan etkisi daha az olan yeni ilaçların keşfedilmesini sağlayacaktır.

Parasetamol ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak özellikle çocukluk çağındaki hastalarda çok sık kullanılan bir ilaçtır. Parasetamol'ün bu etkilerinin mekanizması hala tam olarak açık değildir (2-4). Son çalışmalarda parasetamol'ün ağrı kesici etkisinde serotonerjik sistem ve kannabinoid sistemin rolü vurgulanmaktadır (2). Parasetamol'ün karaciğerde *p*-aminofenole deasetillendiği ve bu metabolitin beyin dokusunda yağ asit amid hidrolaz *(fatty acid amide hydrolase*; *FAAH)* enzimi tarafından N-asilfenolamin (*N-acylphenolamine; AM404*)'e çevrildiği gösterilmiştir (5). AM404 endokannabinoidlerin uptake'ini inhibe ederek etkilerini arttırmaktadır. Bunun parasetamol'ün ağrı kesici etkisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Son çalışmalardaki veriler de kaşıntı ile ağrı yolaklarının ve nöromediyatörlerinin benzer olduğu yönündedir. Biz de parasetamol'ün kaşıntı giderici etkisinin temelinde endokannabinoid sistem etkinliğini arttırmasının rolü olabileceğini

düşündük. Bu varsayımdan yola çıkarak, araştırmamızda öncelikle, parasetamol'ün kaşıntı giderici etkisini göstermeyi ve bu etkisini en etkin olarak hangi dozunda sağladığını belirlemeyi, sonrasında parasetamol'ün en etkin dozu kullanılarak önlenen kaşıntının kannabinoid antagonistleri ile geri döndürülüp döndürülemediğini yani endokannabinoid sistemin parasetamol'ün kaşıntı giderici etkisinde hangi reseptörünün daha etkin olduğunu bulmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KAŞINTI (PRURİTUS)

Vücudun herhangi bölgesinde iğne batması, yanma ve böcek dolanıyormuş duygusunun hissedilmesidir. Kaşınan yeri tırmalama refleksi doğar. Bu duygu insanı çok rahatsız edip gerginliğe, uykusuzluğa ve depresyona sebebiyet verir. Kaşıntı dermatolojik rahatsızlıkların yaygın bir nedenidir (1).

Rahatsız edici kutanöz bir duyu olarak tanımlanabilir. Çok yaygın bir hastalıktır ve kişinin yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Nörojenik, nöropatik, psikojenik kaynaklı olabilir. Kaşıntı çeşitli cilt hastalıklarına eşlik eder. Kaşıntı hissinin oluşmasında birçok mediyatör rol alır. Birçok ilacın kaşıntı hissi üzerindeki fiili etkileri henüz aydınlatılamamıştır. (6-8). Kaşıntının altında yatan hastalığı teşhis ve tedavi edebilmek için disiplinler arası bir yaklaşım ve süreç gerekmektedir. Kaşıntının prevelansı, insidansı, sosyoekonomik verileri hala büyük ölçüde bilinememektedir ve tedavi henüz uluslararası şekilde standardize edilememiştir.

Etyopatogenez

Kaşınma, nosisepsiyon algılanmasında ağrıdan sonra ikinci önemli duyudur. Kaşıntı ağrıdan bağımsız bir nörofizyolojik duyu olarak ilk kez yaklaşık on yıl önce tanımlanmıştır. Farklı patolojik mekanizmalara dayalı olabilir; altta yatan farklı bir hastalığın belirtisi olabilir. İnsanların çoğunun hayatlarının bir döneminde kaşıntı şikayeti yaşadığı tahmin edilmekte, fakat gerçek sıklığı bilinememektedir. Kaşıntı, vücudun integral savunma mekanizmasını da temsil eder. Devam eden ağrı ve kaşıntı deri üzerindeki zararlı maddelerin etkili şekilde uzaklaştırılması için alarm sistemi gibi hizmet ederler. Kaşıntı iyi tanımlanmış duyu olmasına karşın insanlara özel ve duyarlı araştırma yönteminin bulunmaması nedeniyle tam olarak

araştırılamamıştır. Kaşıntı patogenezi karmaşıktır ve tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte son on yılda kaşıntı patofizyolojisi ve iletisinin aydınlatılması açısından umut verici ilerlemeler kaydedilmiştir (1-5).

Günümüzde veriler kaşıntının sayısız mediyatör tarafından düzenlendiğini göstermektedir. Deride yer alan hücrelerden salınan mediyatörler kaşıntı sinirlerini uyarmanın yanı sıra onların büyümesinde de rol oynarlar. Örneğin keratinositler pruritusta etkili bir takım nöropeptid yapıda mediyatörler salarlar. Histamin, P maddesi, sinir büyüme faktörü (NGF), çeşitli sitokin ve kemokinler kaşıntıda rol alan mediyatörlerdir. Vanilloid reseptörleri ($TRPV_1$), proteinaz aktive reseptör tip 2 (PAR 2), muskarinik tip 3 asetilkolin reseptörü, kannabinoid reseptörleri kaşıntı patofizyolojisinde rol alan reseptörlerdir. Son çalışmalarda epidermisin özellikle keratinositlerin kaşıntı reseptörleri içerdiği gösterilmiştir. Epidermis ve onunla bağlantılı intra-epidermal ince C liflerinin kaşıntı reseptörlerini içerdiği düşünülmektedir (9,10). Omurilikteki çeşitli nöronal reseptörlerin kaşıntı ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Spinal opioid reseptör bilinen en iyi örneklerden biridir. Spinal reseptörler antipruritik tedaviler için potansiyel hedef olabilirler (9,10). Hem triptik enzimlerin hem de esas olarak ağrıya sebep olan bradikinin gibi peptidlerin histamin duyarlı C-liflerini aktive ederek kaşıntıya neden oldukları gösterilmiştir (11). Kaşıntının taşınması ise, serbest sinir uçlarından başlayıp miyelinsiz C sinir lifleri ile omurilik dorsal köklerine, oradan da kontralateral spinotalamik yol boyunca talamusa, son olarak da serebral kortekse ulaşma şeklinde olmaktadır.

Kaşıntı ve Ağrı ilişkisi

Kaşıntı ve ağrı, fiziksel ya da mekanik uyarılarla birlikte bulunan potansiyel problemlere karşı bir alarm sistemi gibi hizmet eden, derideki nöronal duyu ağı içerisindeki psikolojik algıdır. Kaşıntı ve ağrı iletiminde ciltte bulunan mediyatörler ve bu iletimi omuriliğin arka boynuzuna kadar ileten duyusal lifler rol alır. Doğuştan ağrıya duyarsız bireyler kaşıntı uyaranlarına da duyarsızdırlar. Ağrı ve kaşıntı ile ilgili periferik reseptörler arasında geniş örtüşme olduğu düşünülmektedir. Hem ağrı hem kaşıntı iletiminde inici yolakların önemli rol oynadığı ve bu sebeple santral sinir sisteminde omuriliği hedef alan antipruritik ajanların geliştirilmesi üzerine çalışmalar denenmektedir (12).

Akut kaşıntı, çok sayıda uyarana karşı fizyolojik bir his ve sinyaldir. Kaşıntı cildin tahrişi ile başlar, yüzeyde ve mukozal tabakalarda meydana gelirken ağrı, vücudun her yerinde olabilir. Kaşıntı ve ağrı, farklı hissedilir ve farklı yanıtlanır. Omurilikte, ağrı ile kaşıntı arasındaki çapraz inhibisyon, bu duyuları birbirinden ayırmamızda yardımcı olabilir

(13-16). Pozitron emisyon tomografi çalışmaları periakuaduktal gri maddenin eş zamanlı kaşıntı ve ağrı uyarımı boyunca kaşıntıyı azaltıcı yönde aktive olduğunu göstermektedir (17). Nosiseptörlerin uyarılma frekansındaki artışa göre kaşıntının ağrıya geçiş yapabileceği düşünülmüştür (18). Sinir büyüme faktörünün artışıyla etkilenen epidermal sinir lifleri sadece ağrıyı değil kaşıntıyı da tetikler (19). Ağrı ve kaşıntının beyin aktivasyonlarının benzer olduğu biliniyor olmasına rağmen, beyinde kaşıntı duyusunun iletimine özel bir alan veya özel bir beyin aktivasyonu olduğu konusunda kesin veriler henüz bulunmamaktadır.

Arka boynuzdaki ikinci derece nöronlar ve akut ağrıyı ileten keminosiseptörler hiperaljezinin artmasından sorumludurlar. Ağrılı olmayan bir uyarana karşı ağrı hissedilmesi olan allodini, miyelinli mekanoreseptörler tarafından taşınmasına rağmen, kaşıntı iletiminde önemli rol alan primer aferent C nosiseptörlerinin işlevini de gerektirir (20). Allodinide olduğu gibi kaşınan cilt bölgesindeki alanda da primer aferentler ve düşük eşikli mekanoreseptörler görev alır (21,22). Cilt lezyonlarına ağrılı elektriksel uyaran uygulanan atopik dermatitli hastalarda ağrılı uyaran kaşıntı olarak algılanır, nöropatik ağrılı hastalara histamin iyontoforezi uygulaması ile hastaların ağrı yerine kaşıntı hissettikleri bildirilmiştir (23).

Mediyatörlerin kaşıntı yolaklarını harekete geçirmesinin yanında periferik ve santral mekanizmaların da kaşıntının patofizyolojisinde önemli katkıları vardır. Normalde ağrı ve kaşıntı arasında antagonist bir etkileşim olmasına rağmen, her iki duyunun da periferik ve santral duyarlılığı şaşırtacak derecede benzerdir, periferik olarak yapılan anti-inflamatuvar tedavi hem kaşıntı hem de ağrı oluşumunu azaltmıştır. Bu benzerlik sonucunda yapılan araştırmalarda gabapentin, klonidin gibi ağrıya olumlu yanıt alınan ilaçların kaşıntı tedavisine de etkili olabildiği görülmüştür (24).

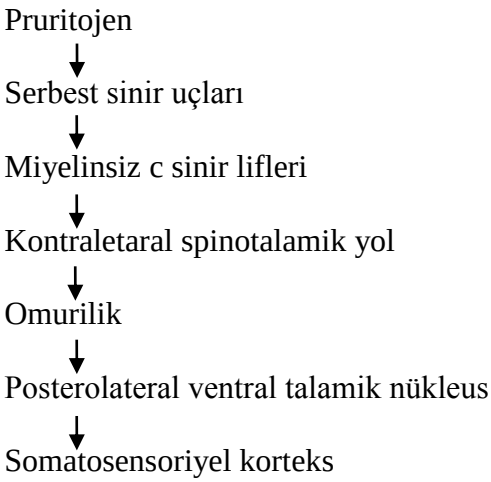
Kaşıntının algılanmasını sıcak ve soğuk gibi fiziksel uyarılar modüle eder. Deride sürtme ve kazıma gibi mekanik faktörler, beynin bazı bölgelerinde selektif olarak sinir liflerini aktive ederek kaşıntıyı baskılayabilir bazen de arttırabilirler. Kaşıntı reseptörlerinin uyarılmasında en önemli faktörler deri üzerindeki hücreler tarafından salgılanan mediyatörlerdir. Bu mediyatörler ya direkt olarak purireseptörlere bağlanarak ya da indirekt olarak diğer maddeleri salarak kaşıntı duyusunu tetiklerler. Derideki kaşıntının indüksiyonundan sonra özelleşmiş sinir lifleri merkezi sinir sistemine duyunun taşınmasından sorumludur.

Kaşıntı Nörofizyolojisi

Derideki kaşıntının sorumlusunun primer afferent nöronun miyelinsiz C ve Aδ liflerinin olduğu ortaya konulmuştur. Bunlar polimodal nosiseptörler olarak da isimlendirilmektedirler (25). Bu nosiseptörler sadece mukoza, deri ve korneada bulunmakta ve bu sebepten ötürü diğer dokularda kaşıntı hissedilememektedir. İç organlar, eklem ve kas gibi derin dokularda kaşıntı yoktur. Ağrı reseptörlerinin düşük frekanslı uyarılması kaşıntı değil de ağrı uyandırırken derideki kaşıntı reseptörlerinin yüksek frekansla uyarılması ağrıya neden olmadan sadece kaşıntının şiddetini arttırabilmektedir. Kaşıntının oluşması, hem purireseptörlerin uyarılmasına hem de ağrıyla ilgili olan nosiseptörlerin uyarılmamış olmasına bağlıdır (11). Kaşıntı, ağrıdan bağımsız bir nörofizyolojik duyu olarak ilk kez yaklaşık on yıl önce tanımlanmıştır. Şu an biliyoruz ki sadece histamine cevap veren kaşıntıya spesifik miyelinsiz C lifleri vardır. Ancak klinik gözlemler göstermiştir ki histamin bazı kaşıntı rahatsızlıklarında minör bir role sahiptir ve bu da deride histaminden bağımsız sinir liflerinin kanıtıdır. Son yıllarda kaşıntıyı indükleyen klorokine aracılık eden spesifik G-proteinine kenetli reseptörler mürin periferal duyu nöronlarında tanımlanmıştır. Bu nöronlar ayrıca histamin, kapsaisin ve gastrin salan peptide cevap verir. Sun ve Chen; ağrı ve ısı algısını değil yalnızca kaşıntının algısının taşınmasında sorumlu olan gastrin salan peptid reseptörler (GRPR) olarak ifade edilen farenin omuriliğinin posterior kökünde yerleşen özel bir reseptör tanımladılar (16). Kaşıntı duyusunu dermoepidermal bileşkeye yakın yerleşen serbest sinir uçları iletir.

Kaşıntının Algılanması

Çeşitli mediyatörlerin ciltte yerleşim gösteren miyelinsiz C lifleri üzerindeki reseptörlerini uyarmasıyla oluşan aksiyon potansiyeli omurilik arka kökünde ikinci sıra duyusal nörona kimyasal olarak aktarılır. İkinci sıra duyusal nöron kontralateral tarafa geçerek spinotalamik yolakta yukarıya çıkar. Dorsal insular korteks ile bağlantılı olan ventromedial talamik nükleusun posterior kısmında üçüncü sıra duyusal nöronla sinaps yapar. Buradan kalkan üçüncü sıra duyusal nöron somatosensoriyel kortekse uyarıyı iletir. Somatosensoriyel kortekste algılanan kaşıntı duyusu sonucu anterior singulat korteks, suplementer motor alan ve inferior parietal lob da aktive olur ve motor alanların aktivasyonu sonucu kaşıma eylemi oluşur. Bu alanlar aynı zamanda ağrı merkezleridir ancak ağrı ve kaşıntı oluşumunda farklı mekanizmalar söz konusudur. Örneğin, kaşıntı oluşumunda ağrıdan farklı olarak sekonder somatosensoriyel korteksin inaktivasyonu söz konusudur (8).



Şekil 1. Kaşıntı algısının oluşum mekanizması

KAŞINTININ BİYOLOJİK MEDİYATÖRLERİ

Kaşıntı reseptörlerinin uyarılmasında en önemli faktörler mast hücreleri tarafından salgılanan mediyatörlerdir. Bu mediyatörler ya indirekt olarak diğer maddeleri salarak ya da direkt olarak purireseptörlere bağlanarak kaşıntı duyusunu tetiklerler. Omurilikte bradikinin, serotonin, histamin, P maddesi gibi ağrı iletiminde görev alan mediyatörler kaşıntı iletiminde de rol oynar.

Histamin

Kaşıntıyı tetikleyici mediyatörlerin en bilineni ve iyi araştırılanıdır. Histaminin intradermal injeksiyonu ağrıyı tetiklemez fakat yoğun kaşıntı hissine sebep olur. Ürtiker, böcek sokması gibi hastalıklarda kaşıntının klasik kemomediyatörüdür. Amin yapıdadır. Birçok deneysel çalışmada başlıca pruritik ajan olarak kullanılır. Histamin, insan derisinde mast hücrelerinde sentezlenmekte ve depolanmaktadır. Mast hücre granüllerinde büyük oranlarda bulunur mast hücre aktivasyonundan sonra sinir hücreleri üzerindeki histamin reseptörleri aracılığıyla kaşıntıyı indükleyebilir. İnsanlarda önemli kaşıntı mediyatörü olmasına rağmen farelerde çok daha az kaşıntı yaptığı gösterilmiştir (26). Histamine bağlı kaşıntının C lifleriyle alakalı meydana geldiği düşünülür. Histamin reseptörleri, G proteini ile kenetlenen reseptör ailesindendir ve dört alt tipi vardır. İnsanlarda kaşıntı ile öncelikli olarak ilişkili olan reseptör H_1 reseptörüdür (27). Yapılan çalışmalarda farelerde H_1, H_3 ve H_4 reseptörlerinin kaşıntıya neden olduğu, H_1 reseptör antagonistinin allerjenlerle ortaya çıkan nazal ve konjuktival kaşıntıyı baskıladığı görülmüştür.

Deneysel çalışmalar H4 reseptörlerinin de kaşıntı üzerinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (28,29).

Serotonin

Doğada çok yaygın şekilde bulunan 5-hidroksitriptamin (5-HT), santral ve periferik sinir sisteminde önemli bir monoamin nörotransmitterdir. Miyelinsiz C-liflerinin güçlü bir aktivatörü olup kaşıntıyı tetiklemektedir. Serotonin merkezi olarak opioid nörotransmitter sistem üzerinden kaşıntı yapabilir. Santral ve periferik sistemde yaygın olarak serotonin reseptörleri bulunmakla birlikte denenen bazı serotonin antagonistlerinin belirgin antipruritojenik etkisi henüz gözlenmemiştir. Fjellner ve Hager serotonini insan cildine uyguladıklarında kolestazis ve polisitemi vera gibi hastalıklarda kaşıntıyı tetiklediğini görmüşlerdir (30). Lezyonsuz insan derisinde histaminden daha zayıf kaşıntı oluşturan serotoninin lezyonlu deride daha güçlü kaşıntı oluşturduğu görülmüştür (31). Serotonin özellikle kemirgenlerde belirgin kaşıntı davranışı ortaya çıkartır (32). Sistemik olarak uygulanan 5-HT3 reseptör antagonisti ondansetronun opioid bağımlı kaşıntıyı azalttığı gösterilmiştir (33-35).

Asetilkolin

Bir alkaloid olan asetilkolin tanımlanan ilk nörotransmitterdir. Otonom parasempatik sinir sisteminin majör nörotransmitteridir. Serotonine benzer şekilde histamine göre daha az kaşıntı yapıcı etkisi bulunmaktadır. Atopik dermatiti olan hastaların cildinde asetilkolinin miktarında artış tespit edilmiştir. Atopik dermatitli hastalarda cilt lezyonlarına asetilkolin uygulandığında kaşıntıya neden olduğu gözlenmiştir (36).

Bradikinin

Bradikininin histamin salınımına yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca kaşıntıya sebep olan ve prostaglandin E_2 gibi başka mediyatörlerin salınımına da neden olmaktadır (31).

Proteazlar

Son veriler, kemotripsin, tripsin gibi proteazların da kaşıntıda rolleri olabileceğini göstermiştir. Endojen ve ekzojen serin proteazların kaşıntı oluşumunda rol aldığı gösterilmiştir. Tripsin ve mast hücre kinazı cilt içine enjekte edildiğinde mast hücre aktivasyonu yoluyla kaşıntıyı tetikler. Fonksiyonel proteinaz aktive edici reseptör 2 (PAR-2)

primer spinal afferentlerde bulunur ve triptaz uyarısına karşı nöropeptidleri salgılar. Bundan yola çıkılarak, proteazların ciltte kaşıntıyı tetiklediği gözlenmiştir (37). Arka kök ganglionlarında proteazlar tarafından PAR-2 reseptörünün uyarılması P maddesi, kalsitonin geniyle ilişkili peptit (CGRP) salgılanmasına ve $TRPV_1$ reseptörlerinin duyarlılığının artışına yol açar (38,39).

Taşikininler

Bu grupta yer alan P maddesi, alerjik inflamasyon ile ilgilidir, cilt nosiseptif sinir terminallerinde yoğun olarak bulunur. Ciltteki mast hücrelerinde de P maddesi bulunmaktadır. Sağlıklı ve hastalıklı ciltte kaşıntıyı uyarır. P maddesi, nörokinin A ve nörokinin B; mast hücreleri, fibroblastlar, keratinositler, Merkel hücreleri, Langerhans hücreleri ve endotelyal hücrelerinde bulunan üç farklı nörokinin reseptörüne bağlanarak etki gösterirler. Histamin salgılanması P maddesinin mast hücrelerinden salgılanmasını artırır. Histamin H_1 reseptör antagonistleri her iki mediyatörün salımını da baskılarlar (31,40,41). İntradermal uygulanan P maddesinin, kutanöz nitrik oksit miktarını çoğaltarak epidermal nörokinin reseptörlerinin kaşıntı etkisini arttırdığı gözlenmiştir.

Prostaglandinler

Kendileri pruritojenik olmamakla birlikte diğer mediyatörlerin sebep olduğu kaşıntıyı arttırıcı etkileri mevcuttur. Prostaglandin E_2'nin normal deride doza bağlı olarak şiddetli lokal vazodilatasyon, az kaşıntı ve ağrı yaptığı bilinmektedir.

Sitokinler

Tip 2 helper T hücreleri tarafından üretilen sitokin yapıda olan interlökin 2 (IL-2) ve (IL-31)'nin pruritojenik etkileri görülmüştür. Kanser hastalarına uygulanan rekombinant IL-2 vazodilatasyon, kızarma ve kaşıntıyı tetiklemektedir. Bu etkinin direkt reseptör aktivasyonu ile mi yoksa mast hücresi veya endotel hücresi aracılığıyla indirekt olarak mı olduğu henüz bilinmemektedir. IL-31, özellikle alerjik kaşıntı ve alerjik olmayan egzema hastalıkları ile ilişkilidir (42). İnterlökinlerin kaşıntı yapıcı etkileri prick testi ile de gösterilmiştir. IL-6 ve IL-8'in kaşıntıyı indükleyici etkileri olduğu öne sürülmektedir. IFN-γ'nın, Alzheimer hastalığında kaşıntıdan sorumlu olduğu bilinmektedir.

Lökotrienler

Atopik dermatitli hastaların idrarlarında yüksek oranda bulunurlar. Lökotrien B_4 (LTB_4)'ün intradermal enjeksiyonu kaşıntılı cilt inflamasyonuna neden olur ve lökotrien-B_4 antagonisti ile önlenebilir (43). LTB_4 reseptör antagonisti ve 5-lipoksijenaz inhibitörü, P maddesi ile oluşturulan kaşıntının önlenmesinde kullanılabilir**.** Nosiseptin ile oluşturulan kaşıntıyı önlemek için de LTB_4 antagonisti olan ONO-4057 olumlu yanıtlar vermiştir (44).

Opioidler

İntradermal olarak uygulanan düşük doz morfinin kaşıntıya neden olduğu ve bu etkisinin mast hücre degranülasyonuna bağlı olduğu bilinmektedir (45-47). μ-reseptörlerinin aktivasyonunu kaşıntıya neden olurken, κ-reseptörlerinin aktivasyonu kaşıntının inhibisyonuna neden olur (48,49).

Omuriliğin arka kökünde opioid reseptör aktivasyonundan başka mekanizmalar, örn. serotonerjik yolakların inhibisyonu ve prostaglandinlerin artışı nöroaksiyel opioid kaynaklı kaşıntının etyolojisinde sorumlu olabilirler (50,51).

Lizofosfatidik asit ve Ototaksin

Lizofosfatidik asit (LPA), kaşıntıyı tetikleyen fosfolipit türevi mediyatördür. Kaşıntı yapıcı etkisi H1 reseptör antagonisti ile önlenebilmiştir (52). LPA ve ototaksin enzimi karaciğerde safra akımının durması ile biçimlenen sarılıkta oluşan kaşıntıda potansiyel aracı olarak gözlenmiştir (53).

Kaşıntı Tipleri

Akut kaşıntı ağrı gibi koruyucu bir refleks yanıt olmasına rağmen, kronik kaşıntı oldukça rahatsız edici bir semptomdur. Aşırı rahatsız edici olan kronik kaşıntıda kuruluk gibi çevresel faktörler ve stres gibi aktive ediciler kaşıntının devamında rol oynayabilir. Kaşıntı merkezi (nörojenik, nöropatik veya psikojenik) ya da periferik kaynaklı olabilir.

Nöropatik kaşıntı: Omurilik veya periferal sinirlerin hasarından dolayı ortaya çıkan kaşıntıdır. Unilateral kaşıntının görüldüğü beyin tümörü, paroksimal kaşıntının görüldüğü multiple skleroz (MS) ve lokal kaşıntının görüldüğü insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HİV) infeksiyonu nedeniyle meydana gelen kaşıntıları bu başlık altında toplamak mümkündür.

Nörojenik kaşıntı: Sistemik hastalıklarda doğrudan sinir hasarı olmamasına rağmen santral sinir sisteminin aktive olması sonucu oluşan kaşıntı tipidir. Böbrek yetmezliğinde üremiye bağlı olarak görülen kaşıntılar ve kolestazisde endojen opioidlerin birikmesine bağlı olarak meydana geldiği düşünülen kaşıntı bu tipe örnek verilebilir. Nörojenik kaşıntı viseral hastalıklarla ilgili olmasına rağmen mekanizması tam anlaşılamamıştır ve sıklıkla pruriseptif kaşıntı ile birlikte görülebilir. Örneğin, üremik hastalarda cilt değişiklikleri (kserozis vb.) pruriseptif kaşıntıya da yol açabilir (54).

Psikojenik kaşıntı: Delüzyonel ve kompulsif hastalıklarda gözlenen kaşıntı tipidir (55).

Pruriseptif kaşıntı: Periferik kaynaklıdır. Deride kuruluk, inflamasyon ya da diğer lokal hasarlar sonucu salınan pruritojenik maddelerin serbest sinir uçlarını uyarması sonucu meydana gelen kaşıntı tipidir. Taşınmasına miyelinsiz C sinir lifleri aracılık eder. Böcek ısırıklarının, uyuz ve ürtikerin neden olduğu kaşıntı bu türe örnek verilebilir (56).

Fantom kaşıntısı; Amputasyonlu birçok hastada rapor edilmiş kaşıntı tipidir. Mastoktemili kadınların üçte birinde görülmüştür.

Alloknesis: Normalde kaşıntı oluşturmayan zararsız bir uyarı ile oluşan kaşıntıdır.

Atmoknesis: Özellikle atopik dermatitte, psoriazis ve akuajenik kaşıntılı hastalarda hava değmesi nedeni ile oluşan kaşıntı tipidir.

Kaşıntı Nedenleri

Kaşıntının dermatolojik nedenleri: Atopik dermatit, kserozis, allerjik kontakt dermatit, papüloskuamöz hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, otoimmün deri hastalıkları ve ürtiker olarak tanımlanabilir.

Kaşıntının sistemik sebepleri: Hepatobiliyer sistem hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, hematopoetik sistem hastalıkları ve bazı endokrin hastalıklarda kronik kaşıntı gözlenir.

Psikojenik kaşıntı: Depresyon gibi pek çok psikiyatrik durum kaşıntı nedeni olabilmektedir. Mental hastalıkların psikojenik kaşıntı oluşmasındaki rolü büyüktür (56,57). Kaşıntıyla seyreden birkaç psikiyatrik bozukluk da vardır. Taktil halüsinasyonlarda, fiziksel tablo olmadan kaşıntı hissi vardır ve daha çok alkol yoksunluğu sendromunda görülmektedir. Şizofrenik hastalarda da organik temeli bulunmayan kaşıntı gözlenebilmektedir.

İlaçların sebep olduğu kaşıntı: İlaçlar, deride görünür lezyon oluşturmadan yaygın kaşıntıya yol açabilirler. Sık kaşıntı sebebi olarak bildirilen ilaçların başlıcaları; Klorokin, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, oral kontraseptif ilaçlar, minosiklin, amiodaron, opioidler, lityum, anabolik steroidler, bleomisin, isotretinoin, penisilinler, beta blokörler, interferon, tamoksifen, azatioprin'dir. Bunların kaşıntı oluşturma mekanizması tam anlaşılamamış olmakla beraber histamin salınımına neden olarak, derinin kuruluğuna yol açarak ya da endojen opioidler aracılığıyla kaşıntı oluşturdukları düşünülmektedir.

KAŞINTININ İLETİMİ TEORİLERİ

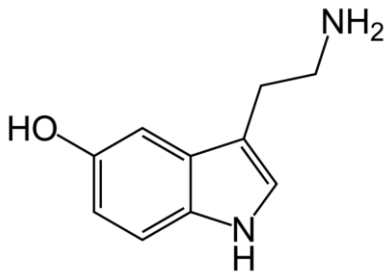
Bazen zararlı uyaranlar bazen ise altta yatan patolojik veya sistemik hastalıklardan dolayı meydana geldiği düşünülen kaşıntının oluşum mekanizmaları hala tam olarak aydınlatılamamakla birlikte olası dört teori üzerinde durulmaktadır (54,58).

1. Kaşıntıdan sorumlu santral nöronları aktive edebilen nosiseptif afferent alt grubunun varlığını savunan seçicilik teorisi
2. Sadece kaşıntıya özel afferent nöronların varlığının olduğunu düşünen spesifite teorisi
3. Nosiseptif nöronların zayıf aktivasyonunun kaşıntıyı, yoğun aktivasyonunun ağrıyı tetiklediğini öne süren şiddet teorisi
4. Diğer duyuları iletebilen kütanoz afferentlerde zamansal veya uzaysal boşalım kalıplarının kaşıntı hissini belirlediği patern teorisi.

SEROTONİN

Page ile Twaraog tarafından memelilerin santral sinir sisteminde elde edilen serotoninin formülü ((3-(2-aminoethyl)-1H-indol-5-ol) $C_{10}H_{12}N_2O$) (Ma: 76,2151 g/mol)'dir (59) (Şekil 2.). Serotonin vücutta gastrointestinal sistem enterokromafin hücreler, SSS serotonerjik nöronlar ve trombositlerde yaygın olarak bulunur. SSS'de en yoğun yer aldığı yer raphe nükleus nöronlarıdır. Raphe nükleus retiküler formasyonun yakınında başlar, beyin sapı boyunca yayılır ve yaklaşık dokuz çift olarak gruplanır. Raphe nükleustan kalkan nöral aksonlar omuriliğe ve serebelluma kadar ulaşır. Serotoninin gastrointestinal sistemde, kardiyovasküler sistemde ve santral sinir sisteminde önemli rolleri vardır. Serotoninin insanlarda ve farelerde santral sinir sistemi üzerinde uyku ve uyanıklık döngüsü, iştah kaybı, stres, seksüel davranışlar, kan pıhtılaşması, kan basıncı üzerine etkileri olduğu gözlenmiştir (60). Serotonin metabolizmasındaki değişimler obsesif-kompulsif bozukluklar, panik bozukluk, depresyon, anksiyete, yeme bozuklukları, sosyal fobi, ilaç istismarı ve bağımlılık,

hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, migren ve irritabl bağırsak sendromu dahil çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. (61,62).



Şekil 2. Serotonin (5-hidroksitriptamin) ($C_{10}H_{12}N_2O$)

Triptofan aminoasitinden sentezlenir ve serotonerjik yolakta triptofan için özel bir akış şeması vardır (Şekil 3.). Üretilen serotonin sinirsel uyarıyla sinaptik aralığa salınır, presinaptik ve postsinaptik reseptörler üzerinden işlevini yerine getirir. Görevi tamamlanan serotonin, monoaminoksidaz (MAO) enzimi ile yıkıma uğrar, bu enzim ile etkileşimi sonrası oluşan 5-hidroksiindolasetaldehit, aldehitdehidrojenaz enzimi ile yıkılarak 5-hidroksiindolasetikasite (5-HIAA) dönüşür, bu bileşik önce beyin omurilik sıvısına (BOS) daha sonra kana ve idrara geçerek atılır.

Triptofan
⇓ *triptofan-5-hidroksilaz*
5-Hidroksitriptofan
⇓ *aromatik L-amino asid dekarboksilaz*
5-Hidroksitriptamin (serotonin)
⇓ *monoaminoksidaz*
5-Hidroksiindolasetaldehid
⇓ *aldehit dehidrojenaz*
5-Hidroksiindolasetikasit (5-HIAA)

Şekil 3. Serotoninin sentez ve metabolizması

Serotonin reseptörleri sayesinde işlevini gerçekleşir, bu reseptörler de kendi aralarında etkilerine, bulundukları yerlere, santral veya periferik olarak yerleşmiş olmalarına göre sınıflandırılırlar. Yedi ana grup altında toplanabilen serotonin reseptörleri kendi içlerinde de alt gruplara ayrılabilirler (Tablo 1).

Farelere intradermal olarak kaşıntı oluşturmak için verilen 14.1–141 nmol / 50 ml (0.28–2.8 mM) serotoninin aynı dozlarda insanlarda da kaşıntıya neden olduğu gösterilmiştir (34). Serotonin gerialım inhibitörü milnasipran kullanılarak yapılan kaşıntı çalışmasında serotonin (100 nmol) ile oluşturulan kaşıntının i.t. milnasipran (0.1-10µl) ile önemli derecede azaltıldığı görülmüştür (63). Serotoninin kaşıntıdan sorumlu olduğu, serotonerjik reseptörlerin melanositlerde, keratinositlerde, derideki fibroblastlarda bulunduğu diğer çalışmalar ile desteklenmiştir (64). Örneğin, kaşıntı oluşumunda önemi olduğundan daha öncede bahsettiğimiz mast hücrelerinde, melanosit gibi hücrelerde 5-HT_{1A} reseptörlerinin bulunduğu, egzemalı ve alerjik dermatitli hastaların lenfositlerinde, Langerhans hücrelerinde ve nörokinin hücrelerinde 5-HT_{2A} reseptörlerinin bulunduğu, $5HT_3$ reseptörlerinin serbest sinir uçlarında bulunduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (65-67).

Tablo 1. Serotonin reseptörlerinin dağılımları ve ikincil habercileri (68 nolu kaynaktan uyarlanmıştır)

Reseptör tipleri	**Dağılımları**	**İkincil haberciler**
5-HT_{1A}	Limbik sistem, korteks, hipotalamus, dorsal boynuz	cAMP ↓ $G_{(i)}$
5-HT_{2A}	Hipokampus, striatum, substantia nigra, globus pallidus	cAMP ↓ $G_{(i)}$
5-$HT_{1Da,b}$	Korteks striatum,dorsal boynuz	cAMP ↓ $G_{(i)}$
5-HT_{1E}	Korteks, putamen	cAMP ↓ $G_{(i)}$
5-HT_{1F}	Korteks, hipokampus	cAMP ↓ $G_{(i)}$
5-HT_{1P}	Enterik sinir sistemi	Yavaş EPSP $G_{(0)}$
5-$HT_{2A,B,C}$	Neokorteks, limbik sistem,iskelet kası, düz kas	IP_3 ve DAG (G_q)
5-HT_3	Limbik sistem, area postrema, duyusal ve enterik sinirler	İyon kanalı (Na^+ - K^+)
5-HT_4	Santral sinir sistemi ve enterik sinir sistemindeki sinirler, düz kas	cAMP ↑ (G_S)
5-$HT_{5A,B}$	Hipokampus, korteks, serebellum	cAMP ↓
5-HT_6	Putamen, nükleus, korteks	cAMP ↑ (G_S)
5-HT_7	Hipokampus, talamus, hipotalamus	cAMP ↑ (G_S)

PARASETAMOL

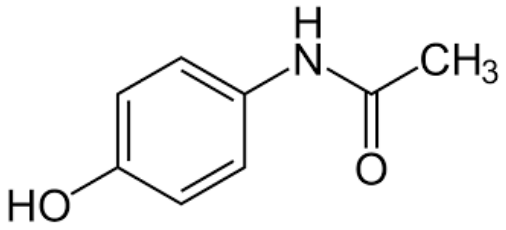
Günümüzde analjezik ve ateş düşürücü olarak çok fazla yararlanılan ilaçlardan olan parasetamol (para-asetil-amino-fenol; asetaminofen), 1878 senesinde sentezlenmiş ve 1893 senesinde tıbbi kullanıma girmiştir (69). Molekül formülü, C8H9NO2'dir. Asetanilid ve fenasetinin ortak metaboliti olan parasetamol'ün 1950'li yıllara dek kullanımının sınırlı olmasının sebebi, analjezik ve antipiretik amaçlı kullanılan fenasetinin, methemoglobinemi ve analjezik nefropati yapması sebebiyle kullanımdan kalkmasıdır (70). Parasetamol'ün tedavide daha çok tercih edilmesinin nedeni aspirin ile Reye sendromu ilişkisinin ortaya çıkmasıdır. Parasetamol'ün analjezik ve antipiretik ilaç olarak aspirine tercih edilmesinin sebepleri arasında aspirinin mide-barsak sistemi ile ilgili birçok yan etkilerinin olması ve iyi tolere edilmemesi ayrıca sayılabilir (71). Günümüzde milyonlarca hasta tarafından kullanılan parasetamol, özellikle yaşlı, çocuk ve gebe gibi gruplarda güvenli olarak kullanılan analjezik ve antipiretik ilaçlardan biridir. Parasetamol karaciğerde metabolize olur ve yarılanma süresi 2-4 saattir. Toksik dozlarında karaciğer hasarı yapar. Erken dönemde glutatyon düzeyini yükseltmek için N-asetilsistein ya da konjügasyon reaksiyonunu arttırmak için metiyonin verilmesi karaciğer hasarını önleyebilir.

Parasetamol'ün sentezinden yüz yılı aşan zaman geçmesine karşın etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Parasetamol'ün analjezik ve antipiretik etki mekanizmasında santral ve/veya periferik yolakların yer aldığı ifade edilmektedir. Parasetamol'ün etki mekanizmasında siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu rol oynasa da analjezik etki mekanizmasında serotonerjik ve opioiderjik sistemlerin de katkısı olduğu bilinmektedir (72). Parasetamol'ün COX inhibisyonundan farklı etki mekanizması olabileceği düşüncesini güçlendiren, COX inhibitörlerinin etkisinin olmadığı ağrı modellerinde parasetamol'ün analjezik etki göstermesidir. Parasetamol'ün etki mekanizmasında yakın zamanda keşfedilen COX-3 adı verilen enzim varyantının rolü olabileceği düşünülmektedir. Parasetamol için belirtilen potansiyel etki mekanizmaları arasında; endojen opioderjik sistemle etkileşim, COX enzim inhibisyonu, L-arjinin/nitrik oksit (NO) yolağı üzerine etkisi, P maddesi veya N-metil-D aspartat (NMDA) aracılı etkisi, parasetamol'ün aktif metabolitlerinin beyinde kannabinoid (CB) ve vanilloid reseptörleri üzerine etkisi ve inen inhibitör serotonerjik yolak üzerine etkisi sayılabilir (2,73-76).

Parasetamol'ün antipiretik, analjezik özellikleri ibuprofen, metamizol, aspirin gibi diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) benzerlik göstermektedir. Bu sebeple ilk araştırmalarda analjezik etki mekanizmasında COX enzim inhibisyonu vurgulanmıştır.

NSAİİ'lar, araşidonik asitten oluşan proinflamatuvar kimyasallar olan prostaglandinlerin (PGE2, PGI2, PGF2a), prostasiklin (PGI2) ve tromboksanların (TXA2) sentezini inhibe eder. Prostaglandinlerin insan vücudundaki işlevi ağrı algılanmasından, ateş oluşumundan, vasküler tromboza kadar geniş bir alanı kapsamaktadır. Güçlü bir vazokonstriktör ajan olan tromboksan A2, trombosit agregasyonunu kolaylaştırmaktadır.

Diğer NSAİİ'lara göre parasetamol'ün periferde daha zayıf prostaglandin sentez inhibisyonu yaptığı iddia edilmektedir (77). Bazı kaynaklarda antipiretik ve analjezik etki oluşturmak için olan esas etkinin santral prostaglandin sentezi inhibisyonu üzerinden meydana geldiği iddia edilmiştir (78). COX enzim inhibisyonunun parasetamol'ün ağrı kesici etkisinde ne derece katkısı olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. COX-1 ve COX-2 enzimlerinin inhibisyonu ile aspirin, ibuprofen, indometazin gibi NSAİİ'lerin etkileri meydana gelmektedir (79). Bu iki enzim prostaglandin, tromboksan ve prostasiklin sentezi için gereklidir. COX-1 ve COX-2 enzimleri siklooksijenaz ve peroksidaz aktivitesine sahiptir. Siklooksijenaz araşidonik asiti bir hidroperoksit olan PGG2'ye dönüştürür; peroksidaz ise PgG2, PGH2 ye dönüşür (74).



Şekil 4. Parasetamol (Asetaminofen) (C8H9NO2)

KANNABİNOİDLER

Kannabinoidler, kannabinoid reseptörleri aracılığıyla etki gösteren bir grup kimyasal bileşiklerdir. Bu bileşiklere kannabis bitkisinde doğal olarak bulunan fitokannabinoidler, endojen kannabinoidler ve sentetik kannabinoidler dahildir. (80,81) Marihuana olarak da bilinen kannabis asırlardır medikal amaçlar için kullanılmıştır. Δ9-tetrahidrokannabinol (THC) ve kannabidiol (CBD) kannabis bitkisinin önemli bileşenleridir ve güçlü analjezik etkiler gösterirler. Kannabinoidlerin analjezik etkinlikleri çok uzun yıllardır bilinmesine rağmen, bu ilaçlar istenmeyen yan etkilerinin fazlalığı ve suistimal edilme potansiyelleri sebebiyle tedavide etkin bir şekilde kullanılamamışlardır. Bağımlılık, katalepsi, lokomotor aktivitede azalma ve hipotermi istenmeyen bazı etkileridir. Son yıllarda, uzun süren

araştırmalar sonucunda kannabinoidler bazı ülkelerde nöropatik ağrı, multipl skleroz vb. endikasyonlarda kullanılmak üzere onay almışlardır. Kannabinoidler etkilerini G proteinine bağlı reseptör aktivasyonu yoluyla ortaya koyarlar (82). Kannabinoidler öğrenme ve bellek işlevlerini bozup bağımlılığa yol açmalarının yanı sıra antiemetik etkileri ile bulantı-kusmayı analjezik etkileri ile de ağrıyı giderirler. Sentetik bir THC olan dronabinol ve analogu nabilon uzun yıllarca Amerika ve Kanada'da kemoterapiye bağlı emezis tedavisi için onaylanmıştır. Nabilon AIDS ile ilgili kilo kaybı için de kullanılmaktadır (80) Sentetik kannabinoidler, fitokannabinoidler ve endokannabinoidler CB1 reseptörleri aracılığıyla antinosiseptif etki oluştururlar. Presinaptik afferent terminallerin, intrinsik nöronlar ve afferent supraspinal nöronların terminallerinde bulunan CB1 reseptörlerinin spinal seviyede antinosiseptif etkiye aracılık ettiği düşünülmektedir (80).

Bağımlılığa yol açmaları nedeniyle klinikte doğru zamanda ve doğru yerde kullanılmaları önemlidir. Kannabinoidlerin antipruritik etkilerinin de olduğu son yıllarda gösterilmiştir (83). Henüz bu endikasyon için onay alınmamış olsa da konuya ilişkin yapılacak araştırmalar kannabinoidlerin klinikte bu amaçla kullanabilmelerini sağlayacaktır.

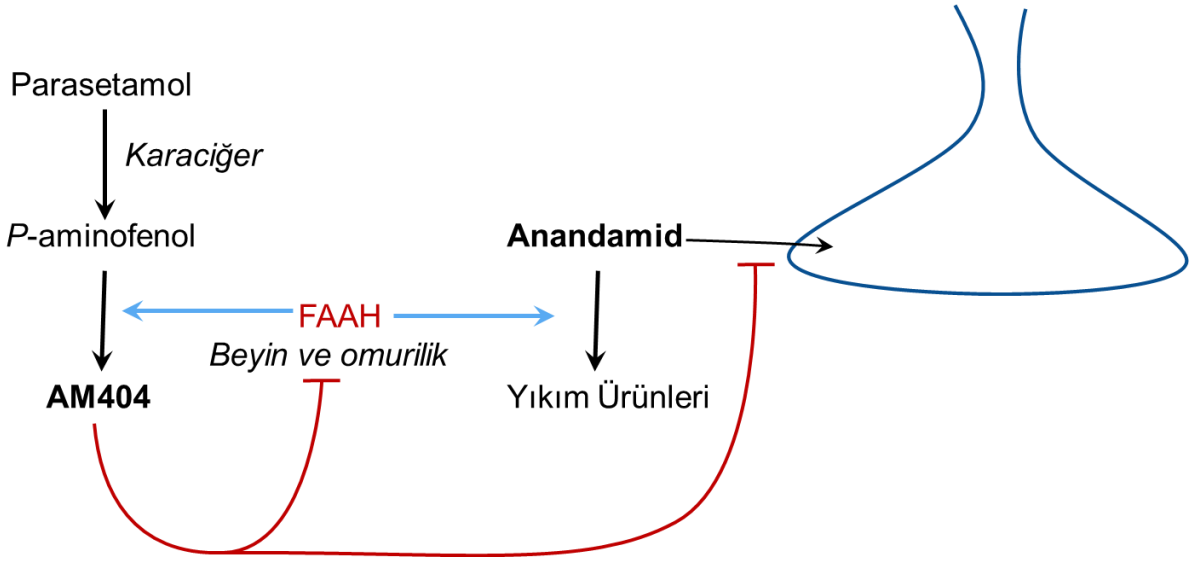
Endokannabinoidlerin ve endojen ligandların keşfinden sonra kannabinoid reseptörleri yoğun olarak dikkati çekmiştir. İlk defa özgül bir kannabinoid reseptörü 1988 yılında in vitro bağlanma çalışması sonucu tespit edilmiştir (84). CB1 reseptörleri beyin, bazal ganglion, hipotalamus, nükleus akkumbens, serebellum, hipokampus, periakuaduktal gri madde (PAG) kısımlarında dağılım göstermektedir. CB1 reseptörleri, adenilat siklazı inhibe ederek nörotransmitterlerin salınımına aracılık eder. CB2 reseptörleri ise makrofajlardan klonlanmışlardır; dalak timus ve tonsiller gibi immun sistemle ilgili kısımlarda dağılım göstermektedir. Hipokampus ve kortekste bulunan reseptörler hafıza ve öğrenme üzerindeki etkilerle, ventromedial striatum ile nükleus akkumbenstekiler bağımlılık yapıcı, serebellum ve bazal gangliyonlardaki reseptörler motor işlevleri bozucu etkilerle ilişkilendirilmiştir (85). Çoğunlukla beyin bölgelerinde dağılmış bulunan CB1 reseptörünün bazı periferal organlarda da olduğu tespit edilmiştir (85,86). CB1 reseptörünün "beyin kannabinoid reseptörü" olarak da isimlendirilmesinin nedeni santral sinir sisteminde baskın olmasıdır (87). Periferde bulunan CB2 reseptörleri, kannabinoidlerin immün sistem üzerindeki etkileriyle ilişkilendirilmiştir (88). Kannabinoidlerin nöronal ve davranışsal etkilerinin beyin CB1 reseptör aktivasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (89).

Endokannabinoidler, araşidonik asit metabolizması ürünleridir ve en iyi bilineni anandamiddir (AEA). Anandamid (araşidonil etanolamid) hücre zarını kolaylıkla geçen

lipofilik bir moleküldür. Sentezlendiği hücre zarından geçerek sinaps öncesi nöron üzerindeki reseptörlere ulaşan molekül buradan nörotransmitter salınımını azaltarak köken aldığı nörona gelen uyarıyı azaltır. Bu etkileri hipokampus ve serebellumda gösterilmiştir.

Anandamidin etkisi sinaptik aralıktan nörona geri alım (re-uptake) ve yağ asit amid hidrolaz (FAAH) yıkılımı ile sonlanır (90). Endokannabinoid hücresel transport inhibitörlerinin ve yağ asit amid hidrolaz (FAAH) inhibitörlerinin akut ve kronik analjezik etkilerinin fark edilmesi bu ajanların da tedavi edici amaçla kullanılabileceğini göstermiştir (91).

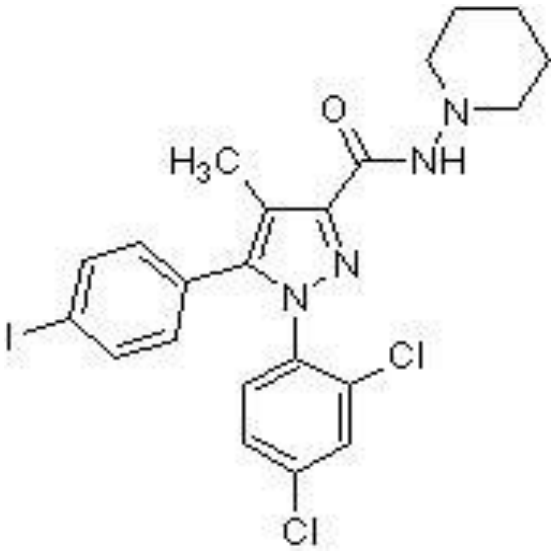
Parasetamol, karaciğerde aktif metaboliti *p*-aminofenol'e deasetillenir. *P*-aminofenol, beyin ve omurilik dokusunda; yağ asid amid hidrolaz enzimi bağımlı araşidonik asit konjugasyonuyla N-araşidonilfenolamin (AM404)'e dönüştürülür. AM404, CB1 ligandıdır. Ayrıca FAAH inhibisyonu ve endokannabinoid re-uptake inhibisyonu yapar. Endokannabinoidlerin re-uptake'inin inhibe edilmesi sinaptik aralıkta birikmelerini sağlayarak etkilerini arttırmaktadır. Parasetamol'ün ağrı kesici etkisinde bu mekanizmanın da rol aldığı düşünülmektedir. İlk olarak parasetamol'ün antinosiseptif etkisine CB1 reseptörlerinin aracılık ettiği gösterilmiş, daha sonra da FAAH aracılığıyla metaboliti AM404'e dönüşmesi ve endokannabinoid sistem aracılığıyla inici serotonerjik yolakların aktivasyonu gösterilmiştir. İnen serotonerjik ve noradrenerjik yolaklar endojen ağrı inhibitör sistemlerinin en önemli bileşenlerindendir. Opioidler ve kannabinoidler ile inici yolakların aktivasyonu ağrı ve kaşıntı tedavisinde önemli bir hedef gibi görünmektedir (92,93).



Şekil 5. Parasetamol-endokannabinoid sistem ilişkisi

AM-251

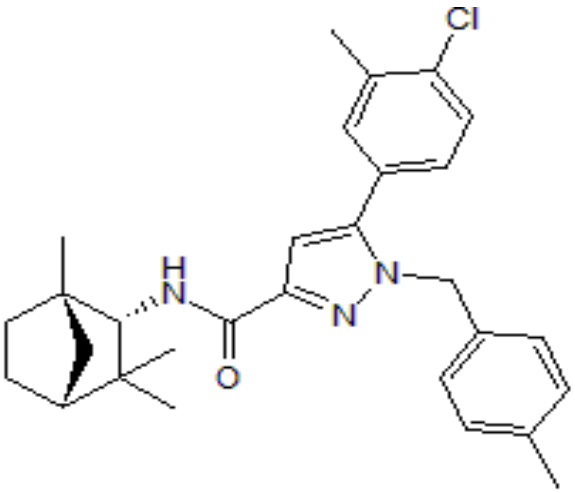
AM-251 [N- (piperidin-1-il) -5- (4-iyodofenil) -1 (2,4-diklorofenil) -4-metil-1 H-pirazol-3-karboksamid] molekül formülü $C_{22}H_{21}Cl_2IN_4O$'dir. AM-251, güçlü CB1 kannabinoid reseptör antagonistidir (94). AM-251 yapısal olarak SR 141716 (rimonabant)'a çok yakındır. Her ikisi de biarilpirazol kannabinoid reseptör antagonistleridir. AM-251, pirazol halkasının C-5, p-kloro grubunun p-iyodo grubuyla değiştirildiği fenil idame edicisi içerir. AM-251'in, CB1 reseptörü için bağlanma afinitesi, SR141716'a göre iki kat daha seçicidir.



Şekil 6. AM-251

SR-144528

1990'lı yılların başında iki ayrı kannabinoid reseptörlerinin keşfi, kannabinoid antagonistlerinin araştırmalarına yönelimi arttırdı. SR-144528 (5-(4-Kloro-3-metilfenil)-1-[(4-metilfenil)metil]-*N*-[(1*S*,2*S*,4*R*)-1,3,3-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-il]-1*H*-pirazol-3-karboksamid) molekül formülü C29H34ClN3O'dur. Tüm bağlanma analizlerine dayalı olarak, SR144528 ilk olarak oldukça güçlü, seçici ve oral yoldan aktif CB2 reseptör antagonisti olarak üretildi (95). SR-144528 incelenen 70'den fazla reseptör, iyon kanalları ve enzimlerin herhangi biri için afinite göstermemektedir. Klonlanmış insan CB2 reseptörleri için CB1 reseptörlerine göre 700 kat yüksek bir afiniteye sahiptir (95). Son yapılan çalışmalarda SR-144528'in ters agonist olduğu gösterilmiştir (95,96).



Şekil 7. SR-144528

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı alınmıştır (Ek-1) ve çalışmamız Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP-2012/186) tarafından desteklenmiştir (Ek-2).

DENEKLER

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nde üretilmiş olan, ortalama 20-30 g ağırlığında 81 adet Balb/c dişi fare kullanıldı. Tüm denekler standart laboratuvar koşullarında (22 ±1 ºC, %55 nem ve 12 saat aydınlık-karanlık siklusunda) barındırıldı. Beslenmeleri için standart fare yemi ve musluk suyu kullanıldı.

KULLANILAN İLAÇLAR

Parasetamol (Asetaminofen), Sigma-Aldrich (St.Louis. MO, USA)

Serotonin, Sigma-Aldrich (St.Louis. MO, USA)

AM-251, Tocris (Bristol. BS, UK)

SR-144528, Cayman, (East Ellsworth Road Ann Arbor. Michigan, USA)

Çözücüler; Serotonin distile su, parasetamol serum fizyolojik, AM-251 ve SR-144528 ise %1 etanol + %1 tween 80 + %20 DMSO + %78 serum fizyolojikten oluşan karışım içinde çözdürüldü.

DENEY DÜZENİ

Çalışmamızda toplam 81 adet dişi Balb/c fare kullanıldı. Her grupta 9 adet olmak üzere 9 grup oluşturuldu. Tüm farelerin boyun arka bölgelerindeki tüyler deneylere başlamadan 3 gün önce traş edildi (Şekil 8.).

Grup 1 kontrol grubu olup, bu gruptaki farelere 0. dakikada parasetamol'ün çözücüsü olarak kullanılacak serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) yolla 0,05 ml / 10 g vücut ağırlığına olacak şekilde uygulandı. Serum fizyolojik uygulamasının takiben 30. dakikada farelerin ense bölgesine kaşıntı yanıtını başlatmak için %0,5'lik 5-HT (50 µl/fare) hamilton enjektörle intradermal (i.d.) yolla verilmiş ve hemen ardından 30 dakika boyunca farelerin arka ayakları ile ense bölgelerini kaşımaları kameraya alındı ve sonrasında da sayıldı.

Grup 2'ye 0. dakikada kannabinoid reseptör blokörleri olan AM-251 ve SR-144528'i çözdürmek amacıyla kullanılacak olan karışım (%1 etanol + %1 tween 80 + %20 DMSO + %78 SF) i.p. olarak 0,05 ml 10 gr vücut ağırlığına olacak şekilde verildi ve uygulamayı takiben 30. dakikada %0,5'lik 5-HT (50 µl/fare) grup 1'de tarif edildiği şekilde uygulandı ve 30 dakika boyunca farelerin arka ayakları ile ense bölgesini kaşımaları kameraya alındı ve sonrasında da sayıldı.

Grup 3-4-5'e 0. dakikada parasetamol sırasıyla 30, 100, 300 mg/kg dozlarda i.p. olarak uygulandı 30. dakikada %0,5'lik 5-HT (50 µl/fare) i.d. olarak 1. grupta tarif edildiği şekilde uygulandı. 30 dakika boyunca farelerin arka ayakları ile ense bölgesini kaşımaları kameraya alındı ve sonrasında da sayıldı. Böylece parasetamol'ün kaşıntı üzerine en etkin dozu belirlendi.

Grup 6'ya 0. dakikada kannabinoid CB1 reseptör antagonisti olan AM-251 (1mg/kg) i.p. yolla uygulandı 30. dakikada parasetamol'ün etki gösteren dozu verildi. Enjeksiyonu takiben 60. dakikada %0,5'lik 5-HT (50 µl/fare) i.d. yolla verildi. Hemen ardından 30 dakika boyunca oluşan kaşıntı yanıtı kameraya alındı ve sonrasında sayıldı.

Grup 7'ye grup 6'dan farklı olarak, 0. dakikada AM-251 yerine CB2 reseptör antagonisti olan SR-144528 (1mg/kg) i.p. olarak verildi ve 30 dakika boyunca kaşınma yanıtları kameraya alındı ve sayıldı.

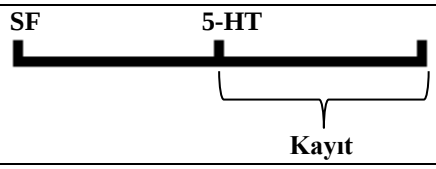
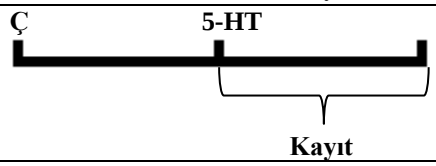
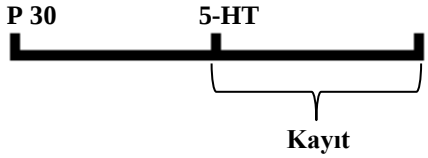
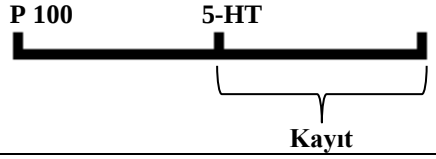
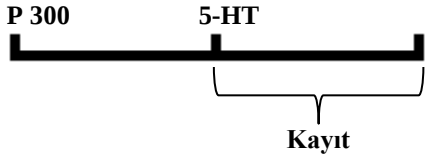
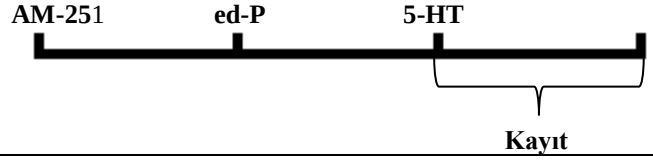
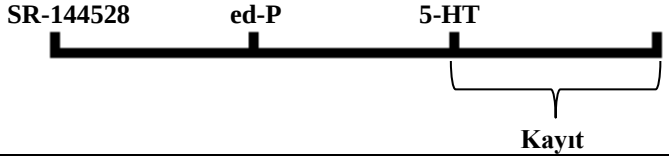
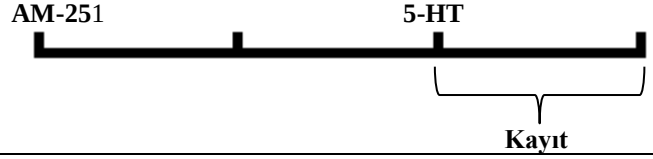
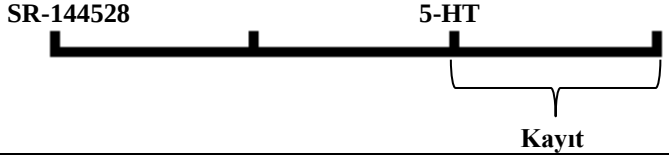
Grup 8'e parasetamol verilmeden sadece AM-251 verildi ve 60. dakikada %0,5'lik 5-HT (50 µl/fare) i.d. uygulandı. 5-HT enjeksiyonunu takiben 30 dakika boyunca oluşan kaşıntı yanıtı kameraya alındı ve sonrasında sayıldı.

Grup 9'a parasetamol verilmeden sadece SR-144528 (1mg/kg) i.p. verildi ve 60. dakikada %0,5'lik 5-HT (50 µl/fare) i.d. uygulandı. 5-HT enjeksiyonunu takiben 30 dakika boyunca oluşan kaşıntı yanıtı kameraya alındı ve sonrasında sayıldı. Gruplara yapılacak uygulamalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Bu deney metodu kaşıntı çalışmalarında dünyada yaygın olarak kullanılmakta olup, hayvanlar için herhangi rahatsızlık teşkil etmemektedir. Çalışmamızda standart dışı bir

muamele veya uygulama yapılmamıştır. Anabilim dalımızda yapılıp yayınlanmış veya yayınlanmak üzere kabul edilmiş diğer bazı araştırmalarda da aynı yöntem kullanılmıştır (97,98).

Tablo 2. Deney grupları

Grup 1	
Grup 2	
Grup 3	
Grup 4	
Grup 5	
Grup 6	
Grup 7	
Grup 8	
Grup 9	

SF: Serum fizyolojik**; 5-HT**: Serotonin**; Ç**: Çözücü; **P**: Parasetamol; **ed-P**: Etkili doz parasetamol.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Benzer tasarımdan yapılmış çalışmalardan elde edilen verilerden tahmin edilerek; ANOVA ile karşılaştırmaları için;

Ortalamalar arasında saptanması planlanan en düşük fark 30,00

Standart sapma 15,00

Grup sayısı 9

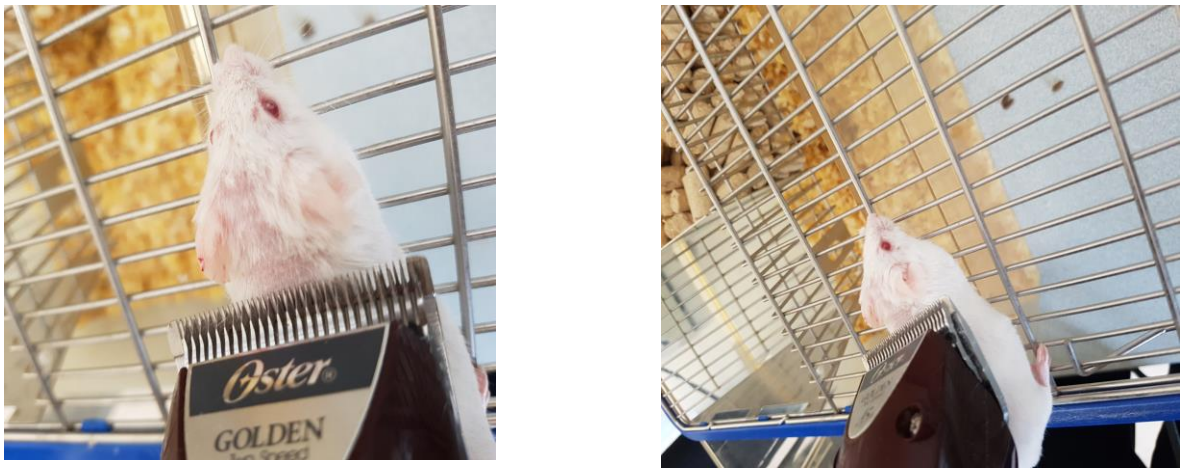
İstenen Power 0,80

Alfa 0,05

Değerlerine göre grup başına örnek büyüklüğü 9'dur.

Bu hesaplamaya dayanarak her grupta 9 fare olacak şekilde toplam 81 adet fare kullanıldı. (Kestirim SigmaStat for Windows Version 3.1 kullanılarak yapıldı).

Elde edilen yanıtlar bilgisayara aktarıldı. *GarphPad Prism 6 for Windows GPW6-156727-R###-#####* seri numaralı istatistik ve çizim programı kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. Oluşturulan kaşıntı sayıları üzerine ilaçların etkinliklerinin belirlenmesi için varyans analizi (ANOVA) ve takiben Bonferroni-*t* testi ile istatistiksel değerlendirme yapıldı. $P < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.



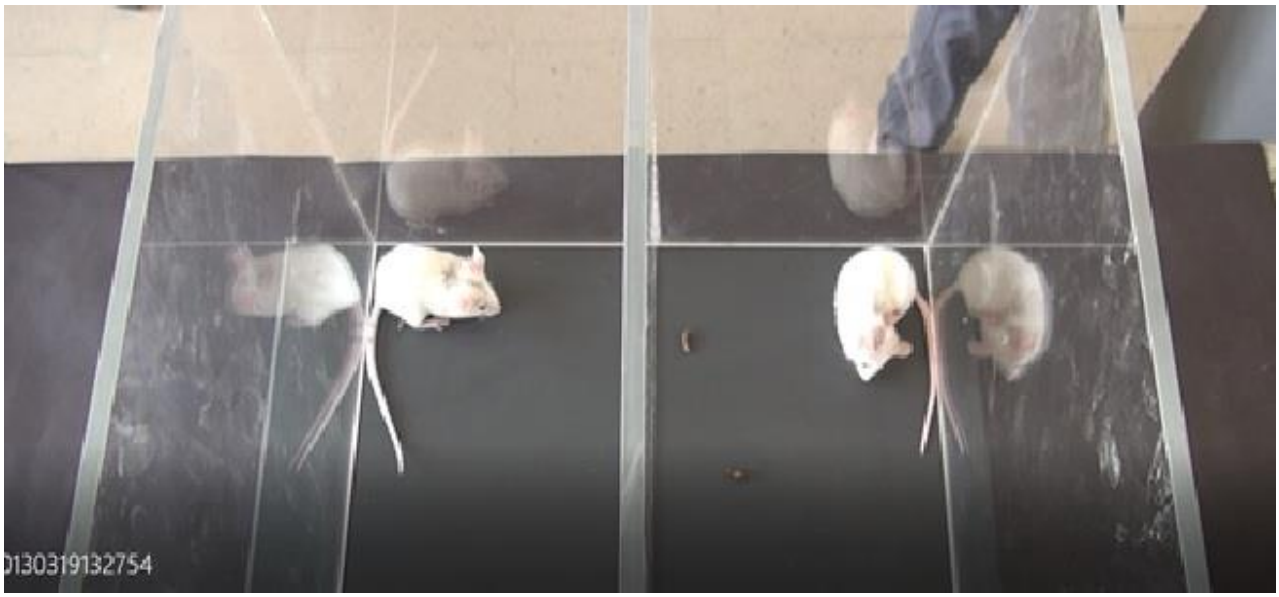
Şekil 8. Farelerin traş edilmesi



Şekil 9. Parasetamol'ün intraperitoneal injeksiyonu



Şekil 10. Serotonin'in intradermal injeksiyonu



Şekil 11. Farelerin arka ayakları ile kaşınmaları



Şekil 12. Kayıt düzeneği

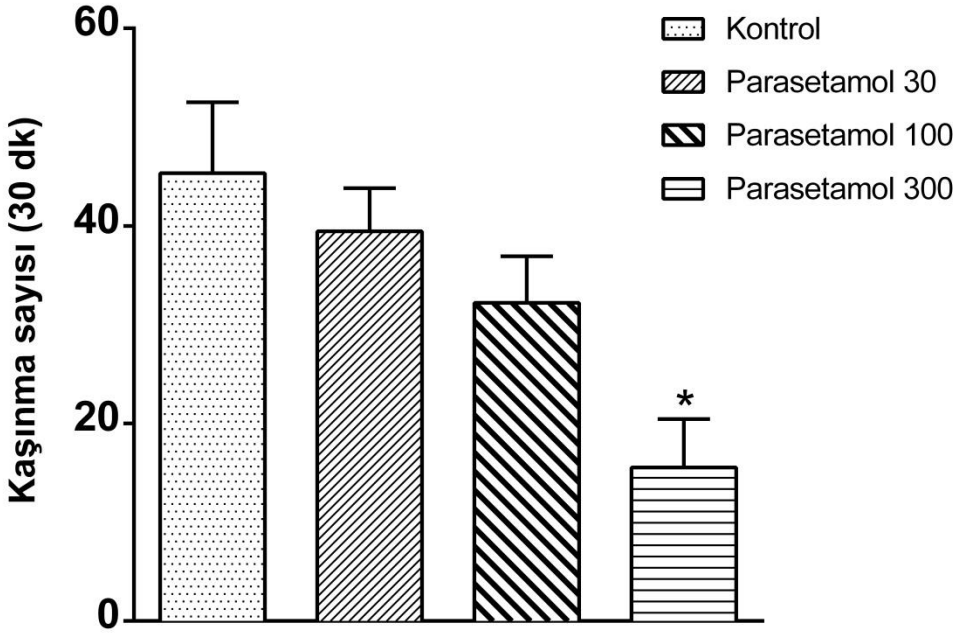
BULGULAR

Deneyimizde kullanılan tüm farelerde yalnızca bir kez serotonin ile kaşıntı oluşturuldu ve kaşıntı sayıları 30 dakika boyunca sayıldı. Elde edilen sonuçlardan *GarphPad Prism 6 for Windows* programı kullanılarak ortalama ve standart hatalar belirlendi. Şekiller *GarphPad Prism 6 for Windows* programı ile çizildi.

SEROTONİN İLE OLUŞTURULAN KAŞINTI ÜZERİNE PARASETAMOL'ÜN ETKİSİ

Çalışmamızda öncelikle artan dozda parasetamol'ün serotoninle oluşturulan kaşıntı üzerine etkisi değerlendirildi. Parasetamol'ün dozu arttıkça serotoninle oluşturulan kaşıntının azaldığı gözlendi. Ancak bu azalışın parasetamol'ün en yüksek dozunda (300 mg/kg, i.p.) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu belirlendi (*$p<0,01$, Şekil 13.).

Böylece serotonin ile oluşturulan kaşıntı üzerine etkili parasetamol dozunun en yüksek doz olan 300 mg/kg olduğu tespit edildi. Çalışmamızın diğer basamaklarında etkili doz olan 300 mg/kg. parasetamol dozunun antipruritik olarak kullanılmasına karar verildi.



Şekil 13. Artan dozda parasetamol'ün serotoninle oluşturulan kaşıntı üzerine etkisi.

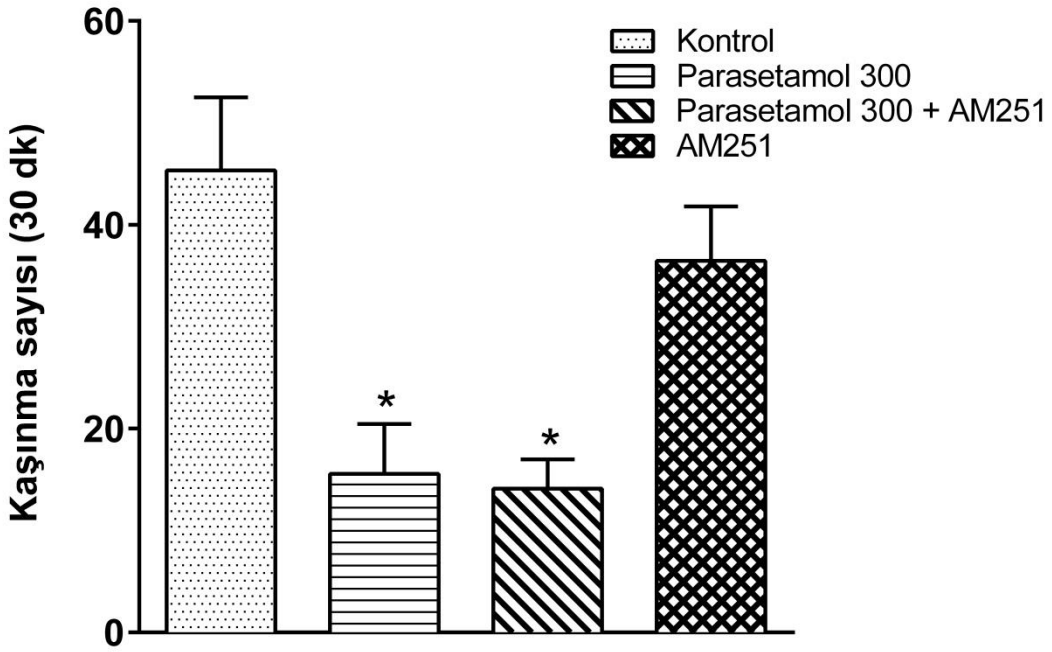
*p<0,01 kontrole göre, Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), *post hoc* Bonferroni-*t* test.

PARASETAMOL'ÜN ANTİPRURİTİK ETKİSİNDE ENDOKANNABİNOİD SİSTEMİN ROLÜ

Parasetamol'ün yüksek dozdaki antipruritik etkisinde endokannabinoid sistemin rolü olup olmadığı kannabinoid CB1 reseptör antagonisti AM-251 (1 mg/kg, i.p.) ve CB2 reseptör antagonisti SR-144528 (1 mg/kg, i.p.) uygulaması ile değerlendirildi.

Parasetamol'ün Antipruritik Etkisinde Kannabinoid CB1 Reseptörlerinin Rolü

Kannabinoid CB1reseptör antagonisti AM-251'in parasetamol'ün antipruritik etkisini değiştirmediği belirlendi. Kannabinoid CB1 reseptör antagonisti AM-251 tek başına uygulandığında kaşıntı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermedi (Şekil 14.).

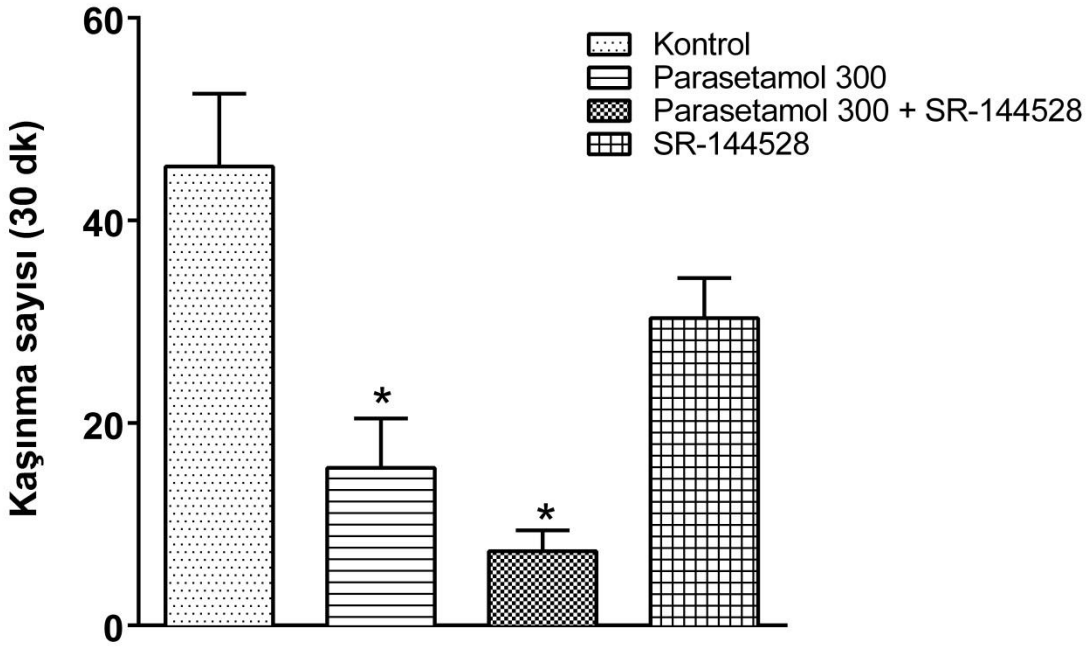


Şekil 14. Parasetamol'ün antipruritik etkisinde kannabinoid CB1 reseptörünün rolü.

*p<0,01 kontrole göre, Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), *post hoc* Bonferroni-*t* test.

Parasetamol'ün Antipruritik Etkisinde Kannabinoid CB2 Reseptörlerinin Rolü

Kannabinoid CB2 reseptör antagonisti SR-144528'in parasetamol'ün antipruritik etkisini değiştirmediği belirlendi. Kannabinoid CB2 reseptör antagonisti SR-144528 tek başına uygulandığında kaşıntı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermedi (Şekil 15.).



Şekil 15. Parasetamol'ün antipruritik etkisinde kannabinoid CB2 reseptörünün rolü.

*p<0,01 kontrole göre, Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), *post hoc* Bonferroni-*t* test.

TARTIŞMA

Kaşıntı; cilt yüzeyi ve mukozal yapılarda; mantar enfeksiyonları, ürtiker, egzema, atopik dermatit gibi bir cilt rahatsızlığı veya sistemik bir hastalık sebebiyle bir pruritojene yanıt olarak oluşabilir. Kronik kaşıntı hastalarda, uykusuzluk, huzursuzluk ve anksiyeteye yol açar ve yaşam kalitesini düşürür. Ağrı ile kaşıntının birçok benzer yönleri olduğu bilinmektedir. Kaşıntının oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Ağrı ile oldukça benzer şekilde ciltten omuriliğe kadar uzanan duyusal sinir lifleri kaşıntı iletiminde oldukça önemlidir. Kaşıntı sinyalleri periferden beyne doğru omurilik arka boynuz yoluyla primer duyusal nöronlar ve spinotalamik yolak nöronları tarafından taşınır. Yapılan çalışmalarda kaşıntı oluşum mekanizmasında da ağrı algısında aktive olan talamus, prefrontal korteks, somatosensoriyel korteks (S1) ve anterior singulat korteks (ACC), premotor alan ve serebellumun aktive olduğu görülmüştür. Ek olarak, ağrı iletiminde olduğu gibi inici yolakların rol aldığı belirlenmiş ve bu nedenle santral sinir sistemini hedef alan antipruritik ajan denemeleri üzerinde önemle durulmaktadır (12). Son çalışmaların daha çok santral sinir sistemi üzerinde yoğunlaşmasının nedenlerinden biri de kaşıntının periferik mekanizmasında çok sayıda mediyatörün etkili olmasıdır. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizmasının, siklooksijenaz inhibisyonuna bağlı prostaglandin sentezinin bastırılmasından kaynaklandığına inanılmaktadır. Bununla birlikte, NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etki gücü, siklooksijenaz inhibisyonuyla ilişkili olabilirken, bu ilaçların antinosiseptif etki gücü ile siklooksijenaz inhibisyonu için olan potensi arasındaki ilişki tartışmalıdır (99).

Parasetamol'ün etki mekanizması sentezlenmesinin üstünden yüz yılı aşkın zaman geçmiş olmasına karşın henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Parasetamol'ün antipiretik ve

analjezik özellikleri ibuprofen, aspirin, metamizol gibi diğer NSAİİ'lerle benzerlik göstermektedir. Bu sebeple ilk araştırmalarda analjezik etki mekanizmasında COX enzim inhibisyonu vurgulanmıştır. Parasetamol'ün romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklardaki inflamasyona karşı etkisinin yetersiz olması onun yaptığı periferik COX inhibisyonunun diğer NSAİİ'lerden zayıf olduğunu göstermektedir.

Görünen o ki periferik lokal etkinin ötesinde merkezi sinir sisteminin birçok yapısını etkilemektedir. 1970'li yıllara dayanan araştırmalar, parasetamol'ün COX aktivitesinin inhibisyonu yoluyla santral olarak etkili bir ilaç olduğunu ileri sürmüştür. Bu hipoteze, periferik dokularda değil de beyin dokusunda prostaglandin biyosentezinde güçlü bir azalma yaptığının gösterilmesiyle ulaşılmıştır (72). Santral sinir sisteminde PGE_2'nin parasetamol ile azaltılması diğer çalışmalar tarafından da desteklenmiştir (100-103). Ancak parasetamol'ün COX inhibitörlerinin etkisiz olduğu ağrı modellerinde analjezik etki göstermesi nedeniyle tipik COX inhibisyonundan farklı analjezik etki mekanizmalarına sahip olabileceği düşünülmüştür (72). Ağrı modülasyonunda merkezi monoaminerjik ve serotonerjik yolakların rol oynayabileceği (104,105), bazı NSAİİ'lerin neden olduğu analjezi ile dopamin, noradrenalin ve serotoninin turnover hızındaki artış arasında bir bağlantı olabileceği ileri sürülmüştür (106,107). Dahası, prostaglandinler, omurilikteki nörotransmitterlerin salınmasını inhibe ederek, inen modüle edici bir sistemle etkileşime giriyor gibi görünmektelerdir (108).

Parasetamol'ün santral etkisini açıklamak için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Bunların arasında; santral COX enziminin inhibisyonu (72), opioid ve serotonerjik sistemin modülasyonu (99,109) ve nitrik oksit sentezinin engellenmesi (110) en önemli mekanizmalar gibi gözükmektedir. Buna ek olarak kannabinoid CB1 reseptörlerinin ve endokannabinoidlerin parasetamol'ün ağrı kesici etkisindeki rol oynadıkları keşfedilmiştir (3,4,111).

AM404'ün bir endokannabinoid olan anandamidin glial hücrelere (nöron ve astrositler) geri alımını ve böylece FAAH enzimi tarafından yıkımını engellediği gösterilmiştir (112). AM404'ün ayrıca TRPV1 kanal aktivatörü etkisinin olduğu da gösterilmiştir (113). Daha sonraki çalışmalarda AM404'ün analjezik etki gösterdiği ve analjezik etkisinin CB1 reseptör antagonizması ile önlenirken, CB2 ve vaniloid reseptör antagonistleriyle önlenemediği gösterilmiştir (114-116). Ayrıca sıçanlarda yüksek dozlarda hipotermiyi indüklediği de gösterilmiştir (117). Parasetamol, KC'de aktif metaboliti *p*-aminofenol'e deasetillenir. *P*-aminofenol, beyin dokusunda; FAAH enzimiyle AM404'e çevrilir. AM404, FAAH enzimin inhibisyonu ve kannabinoid re-uptake inhibisyonu yapar. AM404'ün endokannabinoidlerin

re-uptake'ini inhibe etmesinin ve FAAH enzim inhibisyonu yapmasının onun analjezik etkisinin temelinde yer aldığı düşünülmektedir. AM404'ün parasetamol'ün farmakolojik etkilerine aracılık ettiği öne sürülmüştür (5). Mallet ve ark. (2) yaptıkları üç seri deneysel çalışmada sırasıyla; parasetamol'ün analjezik etkisinin CB1 reseptör antagonisti kullanılarak ortadan kaldırıldığını, sonrasında direkt bağlanma analizlerinde parasetamol'ün CB1 reseptörlerine direkt olarak bağlanmadığını göstererek; analjezik etkide parasetamol metabolitlerinin rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir. Parasetamol metabolitlerinden AM404'ün endokannabinoid reuptake inhibisyonu yaparak etkili olabileceğini düşünerek FAAH enzim inhibitörü vermişler ve parasetamol'ün analjezik etkisinin ortadan kalktığını gözlemlemişlerdir. Endokannabinoidlerin analjezik etkisini araştırdıkları son çalışmalarında bulbuspinal serotonerjik inhibitör yolağı tahrip ettiklerinde kannabinoid CB1 agonisti olan araşidonil-20-kloroetilamid (ACEA) analjezik etkisinin ortadan kalktığını belirlemişler ve serotonerjik inhibitör yolağın endokannabinoidlerin hedeflerinden birisi olduğunu düşünmüşlerdir (2). Kannabinoid sistemin parasetamol'ün ağrı kesici etkisinde rol oynamasına rağmen hipotermik etkisine katkısı olmadığı gösterilmiştir (118,119). Yapılan deneylerde AM404'ün farmakolojik dozlarda hipotermiye neden olmadığı ve FAAH *knockout* farelerde parasetamol'ün neden olduğu hipoterminin ortadan kalkmadığı gösterilmiştir (118).

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların kaşıntı üzerindeki etkileri hakkında bilinenler çok azdır. Opioidlerin neden olduğu kaşıntının tenoksikam ve diklofenak ile anlamlı olarak azaltıldığı gözlenmiştir (120,121). Yakın geçmişte yapılan çalışmalar endokannabinoid ve endovanilloid sistemin kaşıntı mekanizmasındaki rolünü tanımlamış ve CB1 ve TRPV1 reseptörlerini potansiyel hedef göstermiştir (92).

CB1 ve CB2 kannabinoid reseptörleri mast hücreleri, keratinositler ve kutanöz duyusal sinir lifleri üzerinden eksprese edilirler. CB1 reseptörleri, adenilat siklazı inhibe ederek nörotransmitterlerin salınımına aracılık ederler. CB2 reseptörleri de adenilat siklazı inhibe eden ve hücresel inhibisyon yapan G proteini ile kenetli reseptörlerdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, kannabinoid reseptör agonistlerinin kaşınma davranışını azaltma eğiliminde olduklarını ve FAAH inhibitörlerinin kaşıntı tedavisinde hedef olarak gösterdiklerini ortaya koymaktadır (122,123). Parasetamol'ün kaşıntı üzerine etkisini araştıran bir çalışmada; 48/80 bileşiği ile oluşturulan kaşıntıyı parasetamol'ün 200 ve 300 mg/kg, i.p. dozunda azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada direkt endokannabinoid re-uptake inhibitörü AM404 vererek benzer antipruritik etkinin ortaya çıkmadığını görmüşler ve etkinin AM404'den bağımsız olduğunu düşünmüşlerdir. Diğer bir çalışmada kannabinoid agonisti

WIN 55, 212-2 ‘nin morfin, tramadol ve parasetamol gibi diğer analjezik ilaçlara benzer şekilde antipruritik etki oluşturduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar parasetamol'ün antipruritik olarak kullanıldığı ve endokannabinoid sistemle ilişkisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır (92,124,125).

Kaşıntı oluşumunda önemli mediyatörlerden biri olan serotonin, deneysel kaşıntı çalışmalarında kaşıntı oluşturmak için oldukça yaygın şekilde kullanılır. Hatta bazı fare çalışmalarında serotoninin, histaminden daha çok kaşıntı meydana getirdiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmalarda ayrıca, bizim de kullanmış olduğumuz Balb/c farelerde histaminin yeterli derecede kaşıntı oluşturmadığı belirtilmektedir (26,32). Anabilim dalımızda daha önce yapılan diğer çalışmalarda da olduğu gibi biz bu çalışmamızda kaşıntı oluşturmak için serotonin kullandık (83,97,98).

48/80 ile oluşturulan kaşıntı modelinde olduğu gibi çalışmamızda da serotoninle oluşturulan kaşıntı üzerine 300 mg/kg, i.p parasetamol dozunun etkili olduğunu bulduk. Kaşıntı oluşturmak için kullanılan ajan farklı olmasına rağmen parasetamol'ün antipruritik etkili dozu aynı bulunmuştur. Antinosiseptif etkiden farklı olarak ancak hipotermik etkisine benzer şekilde, kannabinoid CB1 ve CB2 reseptörlerinin bloke edilmesi parasetamol'ün antipruritik etkinliğini engellemedi. Parasetamol'ün bu etkisinin kannabinoid CB1 ve CB2 reseptör antagonistleri ile önlenememesi etkinin endokannabinoid sistemden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Ancak endokannabinoidler konusunda anlayış geliştikçe, karmaşıklıklarının farkındalığı da artmıştır. Endokannabinoidler ile ilgili yapılan araştırmalar, ağrının, gastrointestinal inflamasyonun, duygu durum bozukluklarının, nörodejeneratif bozuklukların, kalp ve karaciğer hastalıklarının, obezite ve metabolik işlev bozukluklarının patolojisinde rol oynadığını göstermektedir. Buna karşılık, kannabinoid sistemin kaşıntı üzerine etkilerini inceleyen araştırma sayısı çok azdır. Darmani ve Pandya (122) fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarda kannabinoid reseptör agonistlerin kaşıntıyı azaltırken, kannabinoid reseptör antagonistlerin ise kaşıntı davranışı arttırdığını gözlemlemişlerdir. Benzer şekilde CB1 reseptör antagonisti rimonabantın kaşıntı meydana getirdiği ve oluşan kaşıntının kannabinoid reseptör agonistleri tarafından geri döndürülüp azaltıldığı da bazı çalışmalarda gösterilmiştir (126,127). Sentetik bir kannabinoid reseptör agonisti olan HU210'nun insanlarda histamin kaynaklı kaşıntıyı azalttığı gösterilmiştir (128). Endokannabinoidlerin hücrede yıkımını sağlayan monoaçilgliserol lipaz ve FAAH'ın inhibe edilmesinin de kaşıntı cevabını azaltabileceği gösterilmiştir (83,98). CB1 kannabinoid reseptörlerin hem ağrı hem kaşıntı

yanıtında başlıca reseptörler olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan CB2 kannabinoid reseptörlerinin de kaşıntı modülasyonunda rol aldığı yapılan araştırmalarda gözlenmektedir. Bölümümüzde endokannabinoid sistemin kaşıntı üzerine etkilerini incelemek amacıyla monoaçilgliserol lipaz inhibitörü JZL184, FAAH inhibitörü URB597 ve endokannabinoid transport inhibitörü AM404 vererek yaptığımız bir çalışmada; re-uptake inhibitörü AM404 hariç diğer yolakların inhibisyonuyla endokannabinoidlerin artışının kaşıntıyı azalttığını bulduk (98). Endokannabinoid sistemin serotoninle oluşturulan kaşıntı üzerine lokal etkisini araştıran bir çalışmada 2-araşidonilgliserol ve anandamidi yıkan enzimler URB597 ve JZL184 ile lokal olarak inhibe edilmiş ve serotoninle oluşturulan kaşıntının azaldığı gözlemlenmiştir (129). Bizim çalışmamızda kannabinoid CB1 ve CB2 reseptör antagonistleri parasetamol'ün kaşıntı önleyici etkisini geri döndürmedi fakat diğer kaşıntı modellerinin kullanıldığı durumlarda kannabinoid sistemin, parasetamol'ün antipruritik etkisine dahil olabileceği de göz önüne bulundurulabilir. Yapılan araştırmalara göre CB1 ve CB2 reseptörlerinin kaşıntı davranışını azaltma yönünde etkin rol oynadığını görmekteyiz.

Sonuç olarak, projemizde parasetamol'ün az bilinen bir etkisini araştırdık ve farelerde serotonin ile oluşturulan kaşıntıyı azaltıcı etkisi olduğunu bir kez daha gösterdik. CB1 ve CB2 reseptör antagonistleri parasetamol'ün antipruritik etkisini değiştirmedi; bu durum parasetamol'ün bazı etkilerinde endokannabinoid sistemin rolü olduğunun bilinmesine karşın, antipruritik etkisine aracılık etmediğini göstermektedir. Konuyla ilgili yapılacak daha detaylı araştırmalar gerek parasetamol'ün gerekse kannabinoidlerin antipruritik ilaçlar olarak tedavide kullanılmalarını sağlayabilecektir.

SONUÇLAR

Kaşıntı tedavisinde steroid ilaçlar ve antihistaminikler yaygın olarak kullanılmalarına karşın bazen etkili olamamaktadırlar. Kaşıntının temel mekanizmasının aydınlatılması, çok daha etkin ve daha az istenmeyen etkiye sahip yeni ilaçların bulunma olasılığını artıracaktır. Son çalışmalarda parasetamol'ün ağrı kesici etkisinde kannabinoid sistem ve serotonerjik sistemin rolü vurgulanmaktadır. Parasetamol'ün 48/80 ile oluşturulan kaşıntıyı azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda farelerde serotonin ile oluşturulan kaşıntının 300 mg/kg dozunda parasetamol ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltıldığını gösterdik.

Parasetamol'ün kaşıntı giderici etkisinin temelinde endokannabinoid sistem etkinliğini arttırmasının rolünü incelediğimizde ise CB1 reseptör antagonisti, AM-251 ve CB2 reseptör antagonisti, SR-144528'in parasetamol'ün antipuritik etkisini değiştirmediğini belirledik.

Tek başına uygulandıklarında kannabinoid reseptör antagonistlerinin serotoninle oluşturulan kaşıntı üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

Sonuçlarımız, antinosiseptif etkinin aksine, endokannabinoid sistemin parasetamol'ün kaşıntı giderici etkisine dahil olmadığını göstermektedir.

ÖZET

Önceki çalışmalarda parasetamol'ün antinosiseptif etkisinde endokannabinoid sistemin rolü olduğu gösterilmiştir. Kaşıntı ve ağrı duyusu birçok benzerlikler gösterir. Çalışmamızın amacı, parasetamol'ün fareler üzerindeki kaşıntıyı azaltıcı etkisine, CB1 ve CB2 kannabinoid reseptörlerinin blokajının etkisi olup olmadığı araştırmaktı. Kaşınma davranışı farelerin ense bölgesine 50 µg/50 µL serotoninin intradermal enjeksiyonu ile oluşturuldu. Serotonin enjeksiyonundan sonra, farelerin arka pençeleriyle kaşınmaları 30 dakika boyunca videoya alındı ve sayıldı. Parasetamol'ün, serotonin ile oluşturulan kaşınma davranışını 300 mg/kg duzunda istatistiksel olarak azalttı. CB1 reseptör antagonisti, AM-251 (1 mg/kg), CB2 reseptör antagonisti, SR-144528 (1 mg/kg), tek başlarına uygulandıklarında belirtilen dozlarında serotoninle oluşturulan kaşıntı üzerine bir etki göstermediler. Parasetamol'ün kaşıntı giderici etkisini değiştirmedikleri belirlendi. Sonuçlarımız, antinosiseptif etkinin aksine, kannabinoid reseptörlerin parasetamol'ün kaşıntı giderici etkisine dahil olmadığını göstermektedir.

Anahtar sözcükler: parasetamol; kannabinoid reseptörler; AM-251; SR-144528; kaşıntı

THE ROLE OF ENDOCANNABINOID SYSTEM IN THE ANTIPRURITIC EFFECT OF SYSTEMIC PARACETAMOL

SUMMARY

Previous studies have shown that cannabinoid CB1 receptors play role in the antinociceptive action of paracetamol. Since itch and pain sensations share many similarities, the purpose of the present study was to investigate whether blockade of cannabinoid CB1 and CB2 receptors participate the antipruritic activity of paracetamol in mice. Scratching behavior was induced by intradermal injection of 50 μg/50 μL of serotonin into the rostral part of the back of the mice. After serotonin administration, scratching of the injected site by the hind-paws were videotaped and counted for 30 min. Paracetamol attenuated serotonin-induced scratching at the highest dose used (300 mg/kg). The CB1 receptor antagonist, AM-251 (1 mg/kg), and the CB2 receptor antagonist, SR-144528 (1 mg/kg), at doses that had no effect on their own, did not alter the antiscratching behavior activity of paracetamol. Our results indicate that, in contrast to its antinociceptive action, cannabinoid receptors are not involved in the antipruritic effect of paracetamol.

Keywords: paracetamol; cannabinoid receptors; AM-251; SR-144528; pruritus

KAYNAKLAR

1. Schlosburg JE, Boger DL, Cravatt BF, Lichtman AH. Endocannabinoid modulation of scratching response in an acute allergenic model: a new prospective neural therapeutic target for pruritus. J Pharmacol Exp Ther. 2009;329:314-23.

2. Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J, Ledent C, Etienne M, Chapuy E, Libert F, Eschalier A. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. Pain 2008;139:190-200.

3. Dania M, Guindon J, Lambert C, Beaulieu P. The local antinociceptive effects of paracetamol in neuropathic pain are mediated by cannabinoid receptors. European Journal of Pharmacology 2007;573:214–215.

4. Ottani A, Leone S, Sandrini M, Ferrari A, Bertolini A. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. European Journal of Pharmacology 2006;53:280–281.

5. Högestätt ED, Jönsson BA, Ermund A, Andersson DA, Björk H, Alexander JP, Cravatt BF, Basbaum AI, Zygmunt PM. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. J Biol Chem. 2005;280:31405-12.

6. Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H. Anti pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. E dermatology 2012;21:201-4.

7. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones E.A, Libretto S.E, Szepıetowski J.C, Zylicz Z. Itch: scratching more than the surface. Q.J.Med 2003;96:7-26.

8. Steinhoff M et al. Neurophysiological, neuroimmunological,and neuroendocrine basis of pruritus. Journal of Investigative Dermatology (2006) 126, 1705-1718.

9. Ferda Cevikbas, Martin Steinhoff**,** Akihiko Ikoma. Role of spinal neurotransmitter receptors in itch: new insights into therapies and drug development. CNS Neuroscience & Therapeutics 17 (2011) 742–749.

10. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis : Getting the ıtch out? Clin Rev Allergy İmmunol, 2015 May 1.

11. Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, Hilliges M, Torebiok HE, Handwarker HO. Chemical response pattern of different classes of C-nocıceptors to pruritogens and algogens. J. Neurophysıol, 2003 May;89(5):2441-8.Epub 2003 Jan 22.

12. Gotoh Y, Omori Y, Andoh T, Kuraishi Y. Tonic Inhibition of Allergic Itch Signaling by the Descending Noradrenergic System in Mice. J Pharmacol Sci. 2011;115:417-420.

13. Ross E.S. Pain and itch: insights into the neural circuits of aversive somatosensation in health and disease. Current opinion in neurobiology. 2011;21:880-887. Ross E.S. Pain and itch: insights into the neural circuits of aversive somatosensation in health and disease. Current opinion in neurobiology 2011;21:880-887.

14. Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. Nat Neurosci 2001;4:72-77.

15. Ikoma A, Cevikbas F, Kempkes C, Steinhoff M. Anatomy and Neurophysiology of Pruritus 2011;30(2):64-70.

16. Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. Nature 2007;448:700-703.

17. Mochizuki H, Tashiro M, Kano M. Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography. Pain 2003;105:339-346.

18. V.Frey M. Zur Physiologie der Juckempfindung. Arch. Neerl. Physiol. 1922;7:142-145.

19. Urashima R, Mihara M. Cutaneous nerves in atopic dermatitis - a histological, immunohistochemical and electron microscopic study. Virchows Arch. Int. J. Pathol. 1998;432:363–370.

20. Torebjörk HE, Schmelz M, Handwerker HO. Functional properties of human cutaneous nociceptors and their role in pain and hyperalgesia. In: Cervero F, Belmonte C, eds.Neurobiology of nociceptors. London,UK:Oxford University Press.1996;349-369.

21. Heyer G, Ulmer FJ, Schmitz J, Handwerker HO. Histamine induced itch and allokinesis (itchy skin) in atopic eczema patients and controls. Acta Derm Venereol (Stockh) 1995;75:348–352.

22. Simone DA, Alreja M, LaMotte RH. Psychophysical studies of the itch sensation and itchy skin ("alloknesis") produced by intracutaneous injection of histamine. Somatosens Mot Res. 1991;8:271–279.

23. Baron R, Schwarz K, Kleinert A, Schattschneider J, Wasner G. Histamine-induced itch converts into pain in neuropathic hyperalgesia. Neuroreport 2001;12:3475–3478.

24. Shmelz M. Itch and pain. Dermatologic Therapy 2005;18:304-307.

25. Dhand A, Aminoff MJ. The neurology of itch. Brain 2014 Feb;137(Pt 2):313-22.doi: 10.1093/brain/awt158. Epub 2013 Jun 22.

26. Kuraishi Y, Nagasawa T, Hayashi K, Satoh M, Scratching behavior induced by pruritogenic but not algesiogenic agents in mice. Eur. J.Pharmacol 1995;275(3):229-233.

26. Davies MG, Graves MW, Sensory responses of human skin to synthetic histamine analogues and histamine. Br J Clin Pharmacol 1980;9(5):461-465.

27. Kollmeier A[1], Francke K, Chen B, Dunford PJ, Greenspan AJ, Xia Y, Xu XL, Zhou B, Thurmond RL [2].The histamine H_4 receptor antagonist, JNJ 39758979, is effective in reducing histamine-induced pruritus in a randomized clinical study in healthy subjects. J Pharmacol Exp Ther. 2014 Jul;350(1):181-7. doi: 10.1124/jpet.114.215749. Epub 2014 May 8.

28. Gutzmer R[1], Gschwandtner M, Rossbach K, Mommert S, Werfel T, Kietzmann M, Baeumer W. Pathogenetic and therapeutic implications of the histamine H4 receptor in inflamatory skin diseases and pruritus. Front Biosci (Schol Ed),2011 Jun 1;3;985-94.

29. Fjellner B, Hagermark O. Pruritus in polycythemia vera: treatment with aspirin and possibility of platelet involvement.Acta Dermato-venereologia. 1979;59(6):505–512.

31. Hosogi M, Schmelz M, Miyachi Y, Ikoma A. Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis: a switch from pain to itch. Pain. 2006;126:16-23.

32. Yamaguchi T, Nagasawa T,Satoh M, Kuraishi Y. Itch-associated response induced by intradermal serotonin through $5HT_2$ receptors in mice. Neuroscience Research 1999;35:77-83.

33. A.Borgeat,MD; HR Stirnemann,MD. Ondansetron is effective to treat spinal or epidural morphine-ınduced pruritus.The journal of Clinical Science Anesthesiology 2 1999;vol.90,432-436.

34. HM Yeh, LK Chen, CJ Lin, WH Chan et all. Prophylactic intravenous ondansetron reduces the incidence of intrathecal morphine-ınduced pruritus in patients undergoing cesarean delivery.Anesthesia Analgesia 2000 Jully; vol 91:ıssue 1:p 172-175.

35. Y Gürkan, K Toker . Prophylactic ondansetron reduces the incidence of intrathecal fentanyl-ınduced pruritus. Anasthesia Analgesia 2002 December; vol 95:ıssue 6:p 1763-1766.

36. Vogelsang M, Heyer G, Hornstein OP. Acetylcholine induces different cutaneous sensations in atopic and nonatopic subjects. Acta Derm Venereol. 1995;75:434-436.

37. Barry GD, Le GT, Fairlie DP. Agonists and antagonists of protease activated receptors (PARs). Curr Med Chem. 2006;13:243-265.

38. Ossovskaya VS, Bunnett NW. Protease activated receptors: contribution to physiology and disease. Physiol Rev. 2004;84:579-621.

39. Dale C, Vergnolle N. Protease signaling to G protein-coupled receptors: implications for inflammation and pain.Journal of Receptors and Signal Transduction 2008;28(1-2):29-37.

40. Hagermark O, Hokfelt T, Pernow B. Flare and itch induced by substance P in human skin. J Invest Dermatol. 1978;71:233-235.

41. Lawrence ID, Warner JA, Cohan VL, Hubbard Wc, Kagey-Sobotka A, Linchtenstein LM. Purification and characterization of human skin mast cells. Evidence for human mast cell heterogeneity. J Immunol 1987;139:3062-3069.

42. Kasutani K, Fujii E, Ohyama S, Adachi H, Hasegawa M, Kitamura H, et al. Anti IL-31 receptor antibody is shown in a murine model to be a potential therapeutic option for treating itch and dermatitis. British Journal of pharmacology. 2014.DOI: 10.1111/bph.12823.

43. Camp RD, Coutts AA Greaves MW, Kay AB, Walport MJ. Responses of human skin to intradermal injection of leukotriens C4, D4 and B4. Br J Pharmacol. 1983;80:497-502.

44. Andoh T, Yageta Y, Takeshima H, Kuraishi Y.Intradermal nociceptin elicits ıtch-associated responses through leukotriene B4 in mice. J invest dermatol. 2004;123:196-201.

45. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. Pain. 1988;33:149-160.

46. Mikuni I, Hirai H, Toyama Y, Takahata O, Iwasaki H. Efficacy of intrathecal morfine with epidural ropivacaine infusion for postcesarean analgesia. J Clin Anesth. 2010;22:268-273.

47. Rosow CE, Moss J, Philbin MD, Savarese JJ. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. Anesthesiology 1982;56:93-96.

48. Carstens E, Tasuku Akiyama. Itch mechanisms and treatment.Chapter 25.Roles of central opioid receptor subtypes in regulating itch sensation;Mei-Chuan Ko.Frontiers neuroscience 2014;421-430.

49. Reich A, Szepietowski JC. Non-analgesic effects of opiods: peripheral opiod receptors as promising targets for future anti-pruritic therapies. Curr Pharm Des. 2012;18(37):6021-4.

50. McRae C.A, Prince M.I, Hudson M, DayC.P, James O.F, Jones D.E. Pain as a complication of use of opiate antagonists for symptom control in cholestasis. Gastroenterology 2003;125:591–596.

51. Murphy JD, Gelfant HJ, Bicket MC, Ouanes JP, Kumar KK, Isaac GR, Wu CL. Analgesic efficacy of ıntravenous naloxone for the treatment of postoperative pruritus: a meta-analysis. J Opioid Manaq. 2011 July-Aug;7;(4):321-7.

52. Hashimoto T, Ohata H, Momose K. Itch-scratch responses induced by lysophosphatidic acid in mice. Pharmacology 2004;72(1):51-56.

53. Reich A, Szepietowski JC. Non-analgesic effects of opiods: peripheral opiod receptors as promising targets for future anti-pruritic therapies. Curr Pharm Des. 2012;18(37):6021-4.

54. Potenzieri C., Undem B.J. Basic mechanisms of itch.*Clinical & Experimental Allergy* 2012;42:8-19.

55. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. The Lancet. 2003;361:690-4.

56. Metz M, Grundmann S, Ständer S. Pruritus: an overview of current concepts. Vet Dermatol 2011;22:121-31.

57. Yosipovitch G, Samuel LS. Neuropathic and psychogenic itch. Dermatol Ther 2008; 21:32–41.

58. Nakagawa H, Hıura A.Four possible itching pathways related to the TRPV1 channel, histamine, PAR-2 and serotonin. Malays J Med Sci. 2013;20(4):5-12.

59. Patricia M., Azmitia Ph.D. The discovery of serotonin and its role in neuroscience. Neuropsychopharmacology 1999 DOİ:10.1016/S0893-133X(99)00031-7.

60. Peroutka S. J. 5-Hydroxytryptamine receptors in vertebrates and invertebrates: Why are there so many?.Neurochem Int.1994;25:533–536.

61. Hoyer D, Hannon J. P, Martin G. R. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors.Pharmacol Biochem Behav. 2002;71:533–554.

62. Saxena P. R. Serotonin receptors: Subtypes, functional response and therapeutic relevance.Pharmacol Ther.1995;66:339–368.

63. Andoh T, Gotoh Y, Kuraishi Y. Milnacipran inhibits ıtch-related responses in mice through the enhancement of noradrenergic transmission in the spinal cord. J. Pharmacol Sci. 2013;123:199-202.

64. Tuncer M. Serotonin, agonistleri ve antagonistleri. Kayaalp O (Editör).Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 12. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık; 2009. s.1256.

65. Slominski A, Wortsman J, Tobin D.J. The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun. FASEB J 2005;19:176-194.

66. El-Nour H, Lundeberg L, Abdel-Magid N, Lonne-Rahm S.B, Azmitia E.C, Nordlind K. Serotonergic mechanisms in human allergic contact dermatitis. Acta Derm. Venereol. 2007;87:390-396.

67. Weisshaar E, Ziethen B, Gollnick H. Can a serotonin type 3 (5-HT3) receptor antagonist reduce experimentally-induced itch? Inflamm. Res. 1997;46:412-416.

68. www.ctf.edu.tr/farma/deniz serotonin reseptörleri.pdf. Erişim tarihi:17/09/2014.

69. C. Harold J., PH D Nancy C. Macdonald, Pharm D J. Wıllıam D. Cornett, M. Acetaminophen: a practical pharmacologic overview Beitrage zur Kenntniss der Antipyretica. Ter Monatsch 7,577-587.

70. Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., Leone, S., 2006. Paracetamol: New vistas of an old drug. CNS. Drug. Rev. 12,250-275.

71. Committee on Infectious Disease AAoP, 1982. Aspirin and Reye's syndrome. Pediatrics. 69,810.

72. Flower RJ, Vane JR (1972) Inhıbıtıon of prostaglandin synthetase in brain explains antipyretic activity of paracetamol (4-Acet-amidophenol). Nature 240:410-411.

73. Raffa, R.B., Walker, E.A., Sterious, S.N., 2004. Opioid receptors and acetaminophen (paracetamol). Eur. J. Pharmacol. 503,209-210.

74. Graham, G.G., Scott, K.F., 2005. Mechanism of action of paracetamol. Am. J. Ther. 12,46-55.

75. Bujalska, M., 2004. Effect of nitric oxide synthase inhibition on antinociceptive action of different doses of acetaminophen. Pol. J. Pharmacol. 56,605-610.

76. Roca-Vinardell, A., Ortega-Alvaro, A., Gibert-Rahola, J., Micó, J.A., 2003. The role of 5-HT1A/B autoreceptors in the antinociceptive effect of systemic administration of acetaminophen. Anesthesiology. 98,741-747.

77. Boutaud, O., Aronoff, D.M., Richardson, J.H., Marnett, L.J., Oates, J.A., 2002. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. P. Natl. Acad. Sci. USA. 99,7130-7135.

78. Bhattacharya, S.K., Rao, P.J., Das, G.G., 1989. Effect of centrally administered prostaglandin D2 and some prostaglandin synthesis inhibitors on carrageenan-induced paw oedema in rats. J. Pharm. Pharmacol. 41,569-571.

79. Vane, J.R., 1971. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biol. 231,232-235.

80. Ulugol A. The endocannabinoid system as a potential therapeutic target for pain modulation. Balkan Med J 2014;31:115-20.

81. Fine PG, Rosenfeld MJ. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. Rambam Maimonides Med J 2013;4(4):e0022.

82. Howlett AC, Qualy JM, Khachatrial LL. Involvement of Gi in the inhibition of adenylatecyclase by cannabimimetic drugs. Mol Pharm. 1986;29:307-13.

83. Todurga ZG, Gunduz O, Karadag CH, Ulugol A. Descending serotonergic and noradrenergic systems do not regulate the antipruritic effects of cannabinoids. Acta Neuropsychiatr 2016 Dec;28(6):321-326.

84. Devane WA, Dysarz FAI, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. Mol Pharm. 1988;34:605-13.

85. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, De Costa BR, et al. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. J Neurosci. 1991;11:563-83.

86. Roger G., Pertwee. Pharmacology of cannabinoid Cb1 and Cb2 receptors 1997;2:129-180.

87. Breivogel CS, Childers S.R. The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. Neurobiol Dis 1998; 5: 417-431.

88. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature 1993;365:61–5.

89. Suchecki D, Palma Duarte B, Tufik S. Sleeprebound in animals deprived of paradoxicalsleep by the modified multiple platform method. Brain Res. 2000;875:14-22.

90. Roger G., Pertwee (Editör). Endocannabinoids. Handbook of experimental pharmacology 231, 2004. DOI 10.1007/978-3-319-20825-1-4.

91. Jayamanne A, Greenwood R, Mitchell VA, Aslan S, Piomelli D, Vaughan CW. Actions of the FAAH inhibitor URB597 in neuropathic and inflammatory chronic pain models. Brit J Pharmacol 2006;147(3):281-288.

92. Dogrul A, Ilkaya F, Seyrek M, Yesilyurt O, Akar A (2012) The evaluation of antipruritic effect of paracetamol and its metabolite AM404 in an acute allergenic mice model. In: 6th European Congress of Pharmacology, Granada, Spain.

93. Dogrul A, Seyrek M, Yalcin B, Ulugol A. Involvement of descending serotonergic and noradrenergic pathways in cannabinoid CB1 receptor-mediated antinociception. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2012;38: 97-105.

94. De Oliveria, Alvares L., Genro BP, Vaz Breda R. Pedroso MF, Da Costa JC, Quillfeldt JA. AM251, a selective antagonist of the CB1 receptor, inhibits the induction of long-term potentiation and induces retrograde amnesia in rats. Eur. 2006; Feb 7.

95. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Millan J, Casellas P, Oustric D, Sarran, *et al*. SR144528, the first potent and selective antagonist of the CB2 cannabinoid receptor. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998;284(2):644-50.

96. Portier, M., Rinaldi-Carmona, M., Pecceu, F., *et all*. SR144528, an antagonist for the peripheral cannabinoid receptor that behaves as an inverse agonist. J. Pharmacol. Exp. Ther. 288(2),582-589 (1999).

97. Duvan Aydemir K, Gunduz O, Ulugol A. Effects of nociceptin receptor antagonism on experimentally-induced scratching behavior in mice. Neurophysiology, Vol. 49, No. 2, July, 2017.

98. Tosun N.C, Gunduz O, Ulugol A. Attenuation of serotonin-induced itch responses by inhibition of endocannabinoid degradative enzymes, fatty acid amide hydrolase and monoacylglycerol lipase. J Neural Transm. 2014. DOI 10.1007/s00702-014-1251-x.

99. Pini LA, Sandrini M, Vitale G. (1996) The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. Eur. J. Pharmacol 308:31-40.

100. Malmberg AB and Yaksh TL (1994) Capsaicin-evoked prostaglandin E2 release in spinal cord slices: relative effect of cyclooxygenase inhibitors. Eur J Pharmacol 271:293–299.

101. Ayoub SS, Botting RM, Goorha S, Colville-Nash PR, Willoughby DA, and Ballou LR (2004) Acetaminophen-induced hypothermia in mice is mediated by a prostaglandin endoperoxide synthase 1 gene-derived protein. Proc Natl Acad Sci USA 101:11165–11169.

102. Ayoub SS, Colville-Nash PR, Willoughby DA, and Botting RM (2006) The involvement of a cyclooxygenase 1 gene-derived protein in the antinociceptive action of paracetamol in mice. Eur J Pharmacol. 538:57–65.

103. Muth-Selbach US, Tegeder I, Brune K, and Geisslinger G (1999) Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E2 release after peripheral noxious stimulation. Anesthesiology 91:231–239.

104. Warner, R., L. Hudson-Howard, C. Johnston and M. Skolnik. Serotonin involvement in analgesia induced by transcranial electrostimulation, Life Sci. 1990; 46(16):1131-8.

105. Walker JM, Krey JF, Chu CJ, et al. Endocannabinoids and related fatty acid derivatives in pain modulation. Chem Phys Lipids. 2002; 121:159-172.

106. Bensemana D, Gascon AL. Relationship between analgesia and turnover of brain bıogenic amines. J. Pharmacol. 1978; 56(5):721-30.

107. Groppetti A, Braga PC, et al. Effect of aspirin on serotonin and met-enkephalin in brain: correlation with the antinociceptive activity of the drug. Neuropharmacology. 1988; 27(5):499-505.

108. Taiwo Y.O, Levine JD. Prostaglandins inhibit endogenous pain control mechanisms by blocking transmission at spinal noradrenergic synapses, J. Neurosci. 1988; 8(4):1346-49.

109. Bujalska M (2004) Effect of nonselective and selective opioid receptors antagonists on antinociceptive action of acetaminophen [Part III]. Pol J Pharmacol 56:539–545.

110. Ryu YS, Lee JH, Seok JH et al (2000) Acetaminophen inhibits iNOS gene expression in RAW 264.7 macrophages: differential regulation of NF-kappa B by acetaminophen and salicylates. Biochem Bioph Res Co 272:758–764.

111. Dogrul A, Seyrek M, Akgul EO, Cayci T, Kahraman S, Bolay H (2012) Systemic paracetamol-induced analgesic and anti-hyperalgesic effects through activation of descending serotonergic pathways involving spinal 5-HT7 receptors. Eur J Pharmacol 677:93–101.

112. Beltramo M, Stella N, Calignano A, Lin SY, Makriyannis A, and Piomelli D (1997) Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. Science 277: 1094–1097.

113. De Petrocellis L, Bisogno T, Davis JB, Pertwee RG, and Di Marzo V (2000) Overlap between the ligand recognition properties of the anandamide transporter and the VR1 vanilloid receptor: inhibitors of anandamide uptake with negligible capsaicin-like activity. FEBS Lett 483:52–56.

114. La Rana G, Russo R, Campolongo P, Bortolato M, Mangieri RA, Cuomo V, Iacono A, Raso GM, Meli R, Piomelli D, et al. (2006) Modulation of neuropathic and inflammatory pain by the endocannabinoid transport inhibitor AM404 [N-(4-hydroxyphenyl)-eicosa-5,8,11,14tetraenamide]. J Pharmacol Exp Ther 317:1365–1371.

115. Borsani E, Labanca M, Bianchi R, and Rodella LF (2007) AM404 decreases Fos-immunoreactivity in the spinal cord in a model of inflammatory pain. Brain Res 1152:87–94.

116. Mitchell VA, Greenwood R, Jayamanne A, and Vaughan CW (2007) Actions of the endocannabinoid transport inhibitor AM404 in neuropathic and inflammatory pain models. Clin Exp Pharmacol Physiol 34:1186–1190.

117. Rawls SM, Ding Z, and Cowan A (2006) Role of TRPV1 and cannabinoid CB1 receptors in AM 404-evoked hypothermia in rats. Pharmacol Biochem Behav 83:508–516.

118. Ayoub SS, Pryce G, Seed MP, Bolton C, Flower RJ, Baker D (2011) Paracetamol-ınduced hypothermia is independent of cannabinoids and transient receptor potential vanilloid-1 and is not mediated by AM404. Drug Metab Dispos 39:1689–1695.

119. Corley G, Rawls SM (2009) Opioid, cannabinoid CB1 and NOP receptors do not mediate APAP-induced hypothermia in rats. Pharmacol Biochem Behav 92:503–507.

120. Colbert S, O'Hanlon DM, Chambers F, Moriarty DC (1999) The effect of intravenous tenoxicam on pruritus in patients receiving epidural fentanyl. Anaesthesia 54:76–80.

121. Colbert S, O'Hanlon DM, Galvin S, Chambers F, Moriarty DC (1999) The effect of rectal diclofenac on pruritus in patients receiving intrathecal morphine. Anaesthesia 54:948–952.

122. Darmani NA, Pandya DK (2000) Involvement of other neurotransmitters in behaviors induced by the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716A in naive mice. J Neural Transm 107:931–945.

123. Schlosburg JE, Kinsey SG, Lichtman AH (2009) Targeting fatty acid amide hydrolase (FAAH) to treat pain and inflammation. AAPS J 11:39–44.

124. Yeşilyurt O, Seyrek M, Gunduz O, Ilkaya F, Akar A, Ulugol A, Dogrul A (2012) Does cannabinoid system represent a new therapeutic target for pruritus based on compound 48/80-induced itch model. In: 14th World Congress on Pain, Milan, Italy.

125. Ilkaya F, Yeşilyurt O, Seyrek M, Gunduz O, Ide T, Akar A, Ulugöl A, Guzel H, Doğrul A, Ucar D, Gunaydın C. The false-positive responses of analgesic drugs to the intradermal serotonin- and compound 48/80-induced scratches as an animal model of itch. Acta Neurobiol Exp 2016;76:234-243.

126. Schlosburg JE, O'Neal ST, Conrad DH, Lichtman AH. CB1 receptors mediate rimonabant-induced pruritic responses in mice: investigation of locus of action. Psychopharmacology 2011;216(3):323-31.

127. Janoyan JJ, Crim JL, Darmani NA. Reversal of SR 141716A-induced head-twitch and ear-scratch responses in mice by delta(9)-THC and other cannabinoids. Pharmacol Biochem Behav 2002;71(1-2):155-62.

128. Dvorak M, Watkinson A, McGlone F, Rukwied R. Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin. Inflamm Res 2003;52(6):238-45.

129. Spradley JM, Davoodi A, Gee LB, Carstens MI, Carstens E. Differences in peripheral endocannabinoid modulation of scratching behavior in facial vs. spinally-innervated skin. Neuropharmacology 2012;63(4):743-9.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kaşıntı algısının oluşum mekanizması 7
Şekil 2. Serotonin (5-hidroksitriptamin) ($C_{10}H_{12}N_2O$) 13
Şekil 3. Serotoninin sentez ve metabolizması 13
Şekil 4. Parasetamol (Asetaminofen) (C8H9NO2) 16
Şekil 5. Parasetamol-endokannabinoid sistem ilişkisi 18
Şekil 6. AM-251 19
Şekil 7. SR-144528 20
Şekil 8. Farelerin traş edilmesi 25
Şekil 9. Parasetamol'ün intraperitoneal injeksiyonu 26
Şekil 10. Serotonin'in intradermal injeksiyonu 26
Şekil 11. Farelerin arka ayakları ile kaşınmaları 26
Şekil 12. Kayıt düzeneği 27
Şekil 13. Artan dozda parasetamol'ün serotoninle oluşturulan kaşıntı üzerine etkisi..... 29
Şekil 14. Parasetamol'ün antipruritik etkisinde kannabinoid CB1 reseptörünün rolü 30
Şekil 15. Parasetamol'ün antipruritik etkisinde kannabinoid CB2 reseptörünün rolü..... 31

ÖZGEÇMİŞ

28.10.1986 tarihinde Edirne'de doğdum. İlk ve orta eğitimimi Edirne'de tamamladım. 2004 yılında girdiğim İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden 2008 yılında mezun oldum. 2008-2009 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi'nde görev yaptım. 2009 yılı eylül ayında sahibi ve mesul müdürü olduğum Sağlam Eczanesi'ni açtım halen devam ediyorum. 2011 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime başladım. Halen yüksek lisans eğitimime devam etmekteyim.

EKLER

Ek 1

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

EDİRNE

Oturum Sayısı: 05 **Karar Tarihi: 03.07.2012**
KARAR NO: 2012.05.09

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Özgür GÜNDÜZ'ün yaptığı Yüksek Lisans Öğr. Ecz. Gülis SAĞLAM'ın tezi olarak planlanan TÜHDYEK-2012/58 protokol nolu "**Sistemik uygulanan parasetamolun antipruritik etkisinde endokannabinoid sistemin rolü *(The role of endocannabinoid system in the antipruritic effect of systemic paracetamol)***" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvani/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Yrd.Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☐ yok	☐ evet ☐ hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☐ yok	☐ evet ☐ hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	☐ var ☐ yok	☐ evet ☐ hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivi Üye	☐ var ☐ yok	☐ evet ☐ hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☒ yok	☒ evet ☐ hayır	
Yrd.Doç.Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☐ yok	☐ evet ☐ hayır	
Doç. Dr. Enis ULUÇAM Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☒ yok	☒ evet ☐ hayır	
Yrd.Doç.Dr.Hakan GÜRKAN Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☐ yok	☒ evet ☐ hayır	
Osman GÜLTEKİN Sivil Üye	☐ var ☐ yok	☐ evet ☐ hayır	

Ek 2

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı

SAYI : B.30.2.TRK.0.73.00.00/6663 : 22235 **EDİRNE**
KONU :

15-11-2012

Sayın Yrd. Doç. Dr. Özgür GÜNDÜZ
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
EDİRNE

Yöneticiliğini yapmış olduğunuz ve Ecz. Gülis SAĞLAM'ın "Sistemik Uygulanan Parasetamol'un Antipruritik Etkisinde Endokannabinoid Sistemin Rolü " başlıklı yüksek lisans projesinin, 18 (on sekiz) ay süre ve 10.000,00 TL ile desteklenmesine, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 31.10.2012 tarih ve 2012/08 sayılı toplantısında mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi'nin 12. maddesi uyarınca düzenlenen ve ekte sunulan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Sözleşmesi'nin tarafınızca imzalanarak 1 (bir) hafta içinde Rektörlüğe iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Süleyman PİŞKİN
Rektör Yardımcısı ve
Komisyon Başkanı

EK: 1 adet protokol sözleşmesi

Posta Adresi
Trakya Üniversitesi Rektörlüğü
22050 Balkan Yerleşkesi/ EDİRNE

Tel : 0 284 223 87 45 Faks : 0 284 223 08 48
e-mail: tubap@trakya.edu.tr