

**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR BİLİMLERİ  
ANABİLİM DALI**

**EGZERSİZE BAĞLI NOSİSEPTİF YANIT ÜZERİNE  
HİSTAMİN H3 RESEPTÖR BLOKAJININ ETKİSİ**

**Aliye GÜNDOĞDU**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Antalya, 2016**

**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR BİLİMLERİ  
ANABİLİM DALI**

**EGZERSİZE BAĞLI NOSİSEPTİF YANIT ÜZERİNE  
HİSTAMİN H3 RESEPTÖR BLOKAJININ ETKİSİ**

**Aliye GÜNDOĞDU**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Y. Gül ÖZKAYA**

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından ( 2011. 02. 0122. 004 ) proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

**Antalya, 2016**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼ne;**

Bu alışma j¼rimiz tarafından Beden Eğitimi ve Spor Y¼ksekokulu, Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Y¼ksek lisans programında Y¼ksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 13/07/2016

**¼ye (Tez Danışmanı) :** Prof. Dr. Y. G¼l ¼ZKAYA  
Akdeniz ¼niversitesi



**¼ye :** Doç. Dr. Alpay G¼VEN  
Akdeniz ¼niversitesi



**¼ye :** Yrd. Doç. Dr Berna RAMANLI  
Pamukkale ¼niversitesi



**ONAY :**

Bu tez, Enstit¼ Y¼netim Kurulunca belirlenen yukarıdaki j¼ri ¼yeleri tarafından uygun g¼r¼lm¼ř ve Enstit¼ Y¼netim Kurulu'nun...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Narin DERİN**  
**Enstit¼ M¼d¼r¼**

## ETİK BEYAN

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



Aliye GÜNDOĞDU



Tez Danışmanı

Prof. Dr. Y. Gül ÖZKAYA

## ÖZET

Bu çalışmada, sedanter ve antrene sıçanlarda egzersize bağlı nosiseptif yanıt üzerine H<sub>3</sub> reseptör blokörü olan thioperamidin etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, 8'i kontrol (K), 8'i antrene (A) olmak üzere toplam 16 erkek Wistar sıçan dahil edilmiştir. Çalışmada, nosiseptif olarak termal uyarın (hot plate) kullanılmış, deneyler dinlenim ve akut egzersiz sonrasında tekrarlanmıştır. Thioperamid (Thio), K ve A grubu hayvanlara 20 mg/kg dozunda, intraperitoneal (I.P.) olarak uygulanmıştır. A grubu hayvanlara, koşubandının süre ve hızı kademeli olarak artırılarak, haftada 5 gün, toplam 8 hafta süren orta dereceli antrenman programı uygulanmıştır. Deneysel sürecin sonunda tüm hayvanların, Thio enjeksiyonu öncesi ve sonrası koşubandında tükenme süreleri ve hot plate latans değerleri kaydedilmiş, plazma, BOS ve ACC'den alınan mikrodializat örneklerinden beta endorfin (BE) tayini yapılmıştır. Çalışma sonuçları ortalama  $\pm$  SS olarak sunulmuş,  $p < 0.05$ , istatistiksel önem düzeyi olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında hot plate latansı, plazma ve BOS BE düzeylerinin karşılaştırılmasında t testi, grupların Thio uygulaması öncesi ve sonrasında ACC'den elde edilen mikrodializat örneklerindeki BE düzeylerinin zamana göre değişiminin değerlendirilmesinde 2 yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Antrene grubun tükenme süresi kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, Thio uygulamasının, A grubunda tükenme süresini kısalttığı saptanmıştır. A grubunun hot plate latanslarının, tüm ölçümlerde K grubundan uzun olduğu saptanmıştır. K grubunda akut egzersiz sonrası hot plate latanslarında uzama saptanmıştır. Thio, K grubunda egzersiz bağlı yükselmiş olan latans değerlerini düşürmüş, A grubunda ise etkilememiştir. Termal uyarın sonucu A grubunda, K grubuna göre daha yüksek ACC BE düzeyleri saptanmış, Thio'nun, ACC BE düzeyleri üzerinde etkili olmadığı bulunmuştur. K grubunda termal uyarın sonrası ACC'de BE düzeylerinin arttığı, Thio'nun bu artışı bloke ettiği saptanmıştır. Çalışmanın sonuçları sedanter hayvanlarda, histamin H<sub>3</sub> reseptör blokörü olan thioperamidin 20 mg/kg dozunda, egzersize bağlı hipoaljeziyi ve ACC'de termal uyarına bağlı BE salınımı artışını bloke ettiğini ortaya koymuştur.

**Anahtar Kelimeler:** egzersiz, ağrı, thioperamid, histamin, anterior singulat korteks

## ABSTRACT

In this study we investigated the effect of Thioperamide, a histamin H3 receptor bloker, on nociceptive response following exercise in sedentary and exercise trained rats. Sixteen male Wistar rats were equally assigned to one of two groups: sedentary control (C) and exercise-trained (T) groups. Thioperamide (Thio) was used at a dosage of 20 mg/kg, intraperitoneally (I.P.) Hot plate test was used to induce nociceptive stimulus, paw withdrawal latency was assessed, and paw latencies were repeated at rest, and following acute exercise. Exercise trained groups were subjected to eight weeks of motor-driven treadmill exercise. At the end of the experimental period, all rats were run on a motor-driven treadmill to measure exhaustion time, and paw withdrawal (hot plate) latencies were measured before, and following Thio injection. Beta endorphin (BE) concentrations from plasma, CSF (cerebrospinal fluid) and microdialysate samples collected at 30-min intervals for two hours from anterior cingulate cortex (ACC) of all rats were measured. Results were given as mean  $\pm$  SS, and t test was used to analyze the differences in hot plate latency, plasma and CSF BE levels between groups, and two way analysis of variance was used to analyze the differences in ACC BE levels in different time points and several administrations between groups. A level of  $p < 0.05$  was used to determine the statistical significance. Animals in T group had significantly higher exhaustion time compared with C group, and Thio resulted a decrease in exhaustion time in T group. Hot plate latencies in C group were found to be prolonged following acute exercise, and although Thio resulted unaltered latency values, decreased latency values were found compared with the post-exercise latencies in C group. Increased BE levels from ACC were found following thermal stimulus, and Thio resulted a decrease in ACC BE levels in C group. Higher ACC BE levels were found following thermal stimulus compared with C group, but Thio is found to be ineffective on ACC BE levels in T group. The results of the present study demonstrated that Thioperamide, a histamin H3 receptor bloker, with a dose of 20 mg/kg resulted to decrease exercise-induced hypoalgesia and thermal stimulus-induced BE increase in ACC in sedentary rats.

**Keywords:** exercise, pain, thioperamide, histamin, anterior cingulate cortex

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőme aőamasında;

Yardımlarından dolayı değerli dostlarım Mehmet SEYRAN ve Mehmet Ali  
ÖZÇELİK' e

Emeęi geçen Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Histoloji Anabilim Dalı teknisyeni  
Sibel ÖZER' e,

Deney Hayvanları Ünitesinden İbrahim ÇALIŐKAN ve Doęa BESNE ' ye,

Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalıőanlarına ve

Hayatım boyunca, ayrıca yüksek lisans öğrenimim sürecinde maddi, manevi ve  
akademik olarak desteęini hiç esirgemeyen sevgili eőim ve aileme

Teőekkürü bir borç bilirim.

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>iv</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>vii</b>
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	
2.1. Histamin	4
2.2. Ağrı	5
2.2.1. Ağrı Mekanizmaları ve İletimi	5
2.2.2. Ağrı Eşiği	7
2.2.3. Ağrı İletimi ile ilgili Nöronlar	7
2.3. Nosisepsiyon	8
2.3.1. Nosiseptif Prosesin Periferal Komponentleri	9
2.3.2. Primer Aferent Lif Transmitterleri	10
2.3.3. Nosiseptif Çıkıcı Sistemler	10
2.3.4. Antinosiseptif İnici Sistemler	12
2.4. Beta Endorfin	13
2.4.1. Beta-Endorfinin Genel Yapısı ve Özellikleri	14
2.4.2. Opioid Reseptörler	15
2.4.3. Endojen Opioidler	15
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	
3.1. Egzersiz Protokolü	17
3.1.1. Egzersiz Antrenmanı	18
3.2. Hot Plate Protokolü	18
3.3. Tükenme Protokolü	19
3.4. Kullanılan İlaçlar ve Dozları	19



<b>3.5.</b>	<b>Mikrodiyaliz Kanülünün Yerleştirilmesi</b>	<b>19</b>
<b>3.5.1.</b>	<b>Mikrodiyalizat Örneklerinin Toplanması</b>	<b>20</b>
<b>3.6.</b>	<b>Dokuların çıkarılması</b>	<b>20</b>
<b>3.7.</b>	<b>Beyin Dokusu Kesitinin Boyanması</b>	<b>20</b>
<b>3.8.</b>	<b>Tiyonin Boyama Yöntemi</b>	<b>21</b>
<b>3.8.1.</b>	<b>Tiyonin Hazırlanması</b>	<b>21</b>
<b>3.8.2</b>	<b>Lamların Hazırlanması</b>	<b>21</b>
<b>3.8.3.</b>	<b>Beyin Kesitlerinin Tiyonin Boyası ile Boyanması</b>	<b>21</b>
<b>3.9.</b>	<b>Plazma Beta Endorfin ve ACC Beta Endorfin Düzeyi Tayini</b>	<b>22</b>
<b>3.10.</b>	<b>İstatistiksel Analiz</b>	<b>22</b>
<b>4. BULGULAR</b>		
<b>4.1.</b>	<b>Besin Tüketimi</b>	<b>23</b>
<b>4.2.</b>	<b>Su Tüketimi</b>	<b>23</b>
<b>4.3.</b>	<b>Ağırlık Değişimi</b>	<b>24</b>
<b>4.4.</b>	<b>Hot Plate Ölçümleri</b>	<b>26</b>
<b>4.5.</b>	<b>Tükenme Süreleri</b>	<b>27</b>
<b>4.6.</b>	<b>Plazma Beta Endorfin Düzeyleri</b>	<b>28</b>
<b>4.7.</b>	<b>BOS Beta Endorfin Düzeyleri</b>	<b>28</b>
<b>4.8.</b>	<b>ACC Beta Endorfin Düzeyleri</b>	<b>29</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>		<b>30</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>		<b>34</b>
<b>KAYNAKLAR</b>		<b>35</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>		<b>44</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ACC</b>	: Anterior Singulat Korteks
<b>BE</b>	: Beta Endorfin
<b>AÜ</b>	: Akdeniz Üniversitesi
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>EBH</b>	: Egzersize Bağlı Hipoaljezi
<b>gr</b>	: Gram
<b>IASP</b>	: Uluslar arası Ağrı Çalışma Derneği
<b>ICV</b>	: Intraserebroventriküler
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>m</b>	: Metre
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>µl</b>	: Mikrolitre
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>PAG</b>	: Periaquaduktal Gri Cevher
<b>POMC</b>	: Preopiomelanokortin
<b>s</b>	: Saniye
<b>SS</b>	: Standart Sapma

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Nosiseptif Çıkıcı Sistemler	12
3.1. Motorlu Koşu Bandı	18
3.2. Hot Plate Cihazı	19
3.3. Sterotaksik Çerçeve	20
3.4. Beyin Dokusu Kesiti	21
4.1. Antrene ve Kontrol Gruplarının Besin Tüketim Grafiği	23
4.2. Antrene ve Kontrol Gruplarının Su Tüketim Grafiği	24
4.3. Antrene ve Kontrol Gruplarının Ağırlık Grafiği	24
4.4. Kontrol ve Antrene Grubun Hot Plate Latans Sonuçları	26
4.5. Kontrol ve Antrene Grubu Plazma Beta Endorfin Konsantrasyonu	28
4.6. K ve A Grubu BOS Beta Endorfin Konsantrasyonu	28
4.7. K ve A Grubu ACC Beta Endorfin Konsantrasyonu	29

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1. Periferel Duyarlılıkta Oluşan Nöroaktif Maddeler	10
4.1. Haftalara Göre Besin, Su Tüketimleri ve Ağırlık değışimleri	25
4.2. Thioperamid Uygulamadan ve Uyguladıktan Sonraki Tükenme Süreleri	27

## 1. GİRİŞ

Ağrı eşiği, merkezi sinir sistemindeki nöromodülatör ve nörotransmitterler tarafından düzenlenen karmaşık bir durumdur. Yaş, cinsiyet, depresyon ve bireysel farklılıklar ağrı eşiği üzerinde etkilidirler (Soetanto ve ark., 2006; Bair ve ark., 2003; Fillingim 2005).

Düzenli egzersiz yapanlarda gözlenen ağrı algısı farkları, egzersizin vücutta neden olduğu pek çok değişiklikten biridir. Egzersiz sırasında ve sonrasında, egzersize bağlı hipoaljezi (EBH) gözlemlendiği bilinmektedir (Dishman ve ark. 2009). Egzersize bağlı hipoaljezik yanıtın büyük ölçüde ağrı eşiği ve ağrı toleransının artması, ağrı duyusu algısındaki değişiklikler sorumlu tutulmaktadır (Droste ve ark., 1991; 1998; Gurevich ve ark., 1991; Drury ve ark., 2005). Çeşitli yüklenme yoğunluğu ve protokolleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, EBH' nin maksimal oksijen tüketiminin % 60-75' i seviyesinde uygulanan egzersiz protokollerinde ya da aşamalı olarak uygulanan egzersiz protokollerinde, yoğun yüklenme sırasında meydana geldiği gösterilmiştir (Koltyn ve ark., 1998; 2002).

Endorfin Hipotezi yüklenme esnasında ya da ardından meydana gelen ağrıya yönelik farklılaşmaları açıklamak üzere ortaya atılmış teorilerden biridir (Boecker ve ark., 2008; O'Connor ve ark., 1999). Yüklenme sırasında ağrı giderici etkileri olduğu bilinen çeşitli endorfinlerin kanda (Koltyn ve ark., 1998; 2002) ve beyin omurilik sıvısında (BOS) (Radosevich ve ark., 1989; Hoffmann ve ark., 1990) artmış olduğu, nosiseptif aferent liflerde de spinal ve supraspinal düzeyde reseptörleri olduğu saptanmıştır (Imura ve Yoshikatsu 1981). Enkefalin, dinorfin ve  $\beta$  endorfin bunlardan en çok bilinenleridir. Yüklenme sebebiyle hipoaljezi ile ilgili çalışmalar nörotransmitter, nöromodülatör ve hormon olarak görev aldığı kanıtlanmış  $\beta$  endorfin üzerine yoğunlaşmaktadır (Imura ve Yoshikatsu, 1981). Yüklenmenin ardından kanda  $\beta$  endorfin konsantrasyonunun arttığını gösteren bir çok araştırma vardır (Carrasco ve ark., 2007; De Diego Acosta ve ark., 2001; Schulz ve ark., 2000).

Beta Endorfin ayrıca göz, kalp, adrenal medulla gibi periferik dokuların dışında medulla spinalis ve beyinde de varlık göstermektedir (Imura ve Yoshikatsu, 1981). Araştırmalar kanda artan  $\beta$  endorfin seviyesinin merkezi sinir sistemi (MSS)' nden salınan miktarla eşleşmediğini kanıtlamıştır. Bunun sebebinin ise  $\beta$  endorfinin

periferik kana geçmesinin ardından kan beyin bariyerini geçmediği ve tekrar beyin dokusuna girmeyiştir (Dearman ve Francis, 1983). Bu alanda yapılan çalışmalar egzersize bağlı  $\beta$  endorfin seviyesi artışının, beynin özel alanlarındaki salınımına bağlı olduğunu gösterir yöndedir. Boecker ve ark. 120 dakikalık koşunun ardından beynin farklı bölgelerinde  $\beta$  endorfin seviyesinin arttığını göstermişlerdir (Boecker ve ark., 2008). Bunlardan bazıları; hipotalamus, periakuaduktal gri cevher, striatum, frontal korteks, amigdala, hippocampus ve anterior singulat korteks (ACC)' dir.

ACC, duygu-durum değişiklikleri ve bilişsel işlevlerin yanı sıra ağrı algısını (nosisepsiyon) etkileyen bir bölgedir (Rainville ve ark., 1997). ACC'de bulunan nöronlardan bazılarının ağırlı uyarılara yanıt verdiği, elektrofizyolojik olarak gösterilmiştir (Hutchinson ve ark., 1999; Koyama ve ark., 1998; Yamamura ve ark., 1996). Klinik çalışmalarda, inatçı ağrının giderilmesi amacıyla ACC'de cerrahi manipülasyon uygulamalarının yapıldığı bildirilmiştir (Foltz ve White, 1962; Hurt ve Ballantine, 1974; Hassenbusch ve ark., 1990). Çeşitli görüntüleme teknikleri kullanılarak, ağırlı uyarı verilmesinden sonra, ACC'de, aktivasyon artışı olduğu gösterilmiştir (Bornhovd ve ark., 2002; Rainville ve ark., 1999; Talbot ve ark., 1991; Tolle ve ark., 1999). Deneysel çalışmalarda, ACC'in inflamatuvar (Donahue ve ark., 2001; Wu ve ark., 2008), nöropatik (Xu ve ark., 2008) ve formalinle oluşturulan (Fuchs ve ark., 1996) ağrı modellerinde nosiseptif yanıt katıldığını göstermiştir.

Histamin, nosisepsiyon üzerine etkisi olduğu gösterilmiş bir nöromodülatördür. Beyinde histamin, temel olarak hipotalamustaki TMN (tuberomamiller nukleus)'da bulunan histaminerjik nöronlardan salınır. Histaminin 4 farklı reseptörü bulunmaktadır (Haas ve ark., 2008). Bunlardan H3 reseptörlerinin beyin dokusunda yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir. Periferik olarak salınan histaminin aksine, merkezi olarak salınan histaminin antinosiseptif etkileri olduğu bilinmektedir (Cannon ve ark., 2007; Carlsson ve ark., 1961). Ayrıca son yıllarda histaminin ağrı modülasyonuna katıldığını gösteren çalışmalar, H3 reseptörleri üzerine odaklanmaktadır. Histaminin H3 reseptörleri otoreseptördür ve histamin salınımına aracılık ederler (Hough ve Rice, 2011).

Nosiseptif yanıtla ilişkili olarak histamin ve endojen opiyat sistemi arasındaki ilişki tam olarak netlik kazanmamıştır. Sıçan PAG (periakuaduktal gri cevher)'e uygulanan histamin enjeksiyonunun antinosiseptif etkisinin olduğu gösterilmiştir (Glick ve

Crane, 1987; Thoburn ve ark., 1992). Öte yandan sistemik ya da ICV (intraserebroventriküler) olarak uygulanan histamin blokerlerinin, morfine bağlı antinosiseptif yanıtı bloke ettiği gösterilmiştir (Gosas ve Hough, 1987; 1989).

Beyin mikrodializi, beyin dokusu ekstrasellüler sıvıyı analiz etmek için kullanılan bir yöntemdir. İlk kez 1966 yılında, Bito ve ark., köpek serebral hemisferinde mikrodializ yöntemini uygulamışlardır (Bito ve ark., 1966). Günümüzde yöntem yenilenmiş ve çeşitli dokulardan elde edilen sıvıda hormon, substans ve nörotransmitterlerin biyokimyasal analizinde yaygın olarak kullanılır olmuştur. Beyin dokusunda doku hasarını minimize ederek, küçük miktarda elde edilen diyalizat, çeşitli analitik yöntemlerle beyin kimyasının incelenmesine olanak vermektedir. Mikrodializ tekniğinde kullanılan prob, hemodiyaliz membranına benzer bir membran ile bölünmüş olan iki kompartmanlı bir yapıdır. Giriş (inlet) ve çıkış (outlet) tüpleri (kanülleri), beyin araştırılan bölgesine sıvı verilmesine olanak tanımaktadır. Dokuya verilen sıvı belirli bir bekleme döneminden sonra, doku intersiyel sıvısındaki solütlerin difüzyonuna uğramakta, çıkış kanülünden geri alınan sıvıdaki çeşitli maddelerin analizine olanak tanımaktadır. Araştırılması planlanan maddenin molekül büyüklüğüne, ya da araştırılacak olan bölgenin özelliğine göre uygun prob seçenekleri uygulanmalıdır. Mikrodializ yöntemi ayrıca doku biyopsisi ya da diseksiyonu için de kullanılmaktadır. Stereotaksik çerçeve kullanılarak yerleştirilen mikrodializ kanülü, araştırma amacına uygun olarak kalıcı olarak yerleştirilebilmekte ve uyanık hayvanlarda analiz yapmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Meeusen ve ark., 2001).

Bu çalışmada, sedanter ve antrene uyanık sıçanlarda egzersize bağlı nosiseptif yanıt üzerine H3 reseptör blokeri thioperamidin etkisini ortaya koymak amacıyla ağırlı uyaran olarak termal uyaran (hot plate) kullanılmış, deneyler sedanter ve antrene hayvanlarda tekrarlanmıştır. Nosiseptif yanıtı ortaya koymak amacıyla egzersiz ve thioperamid uygulaması sonrasında hot plate latansları elde edilmiştir. Ayrıca mikrodializ tekniği kullanılarak, termal uyaran uygulaması sonrasında, egzersiz sırasında ortaya çıkan nosiseptif yanıtta ACC  $\beta$ -endorfin ve histamin konsantrasyonunun değişimi ve bu değişimde H3 reseptör blokeri thioperamidin etkisi incelenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Histamin

Otakoidler içinde ilk bulunan ve üzerinde en fazla çalışma yapılmış olanıdır. Türler arasında belirgin farklılıklar olmakla birlikte insanda alerjik ve inflamatuvar reaksiyonların önemli bir mediyatörüdür. Midenin asit sekresyonunda önemli bir rolü vardır ve nörotransmitter, nöromodülatör olarak iş görür.

Düz kas kasılmaları üzerinde histaminin stimüle edici etkisi vardır (Levi ve ark., 1991). Histamin H3 reseptörü ilk olarak sıçan beyin kortikal dilimlerinde identifiye edilmiş ve histamin salınımını inhibe ettiği ve non histaminerjik sinirlerde bulunduğu gösterilmiştir. H3 reseptörlerinin tanımlanması selektif histamin H3 reseptör agonist ve antagonistlerinin tanımlanmasına yol açmıştır.(Arrang ve ark.) (R)- $\alpha$ -metilhistamin (RAMH) selektif histamin H3 reseptör agonistidir (Timmerman, 1990) ve bu agoniste karşı gelişen yanıtlar H1 ve H2 reseptör antagonistleri tarafından etkilenmez; ancak histamin H3 reseptör antagonistisi tiyoperamid tarafından azaltılırlar.(Göthert ve ark., 1995)

Histamin H3 reseptörleri orijinal olarak rodent serebral korteksinde histamin içeren sinir terminallerinde inhibitör otoreseptörler olarak tanımlanmıştır.(Arrang ve ark., 1983) Ancak hem santral (Schlicker ve ark., 1988) hem de periferik dokularda (Ishikawa ve Sperelakis, 1987) H3 stimülasyon ile çeşitli nörotransmitterlerin salıverilmesinin inhibe edildiği de gösterildikten sonra kobay gastrointestinal sisteminde H3 ligandlarının bağlanma bölgeleri tesbit edilmiştir.

### **Bulunduğu Yerler**

Mast hücrelerinde

Hipofiz ön ve arka loblarında

Mide mukozasında

MSS' de hipotalamus tuberomamiller çekirdekte.

### **Sentezi**

Histidin aminoasidinden sentezlenir.

Yıkılımı için MAO ve Diamin Oksidaz ( histaminaz ) kullanılır.

Son ürün metilhistamin ya da imidazol asetik asittir.



## **Reseptörleri**

3 Tanedir, hepsi metabotroftiktir.

H1; Gq üzerinden fosfolipaz C aktivasyonu yapar.

H2; Gs üzerinden cAMP' yi arttırır.

H3; Presinaptik terminalde bulunur. İnhibisyon yapar.

## **Önemli Fonksiyonları**

MSS; Cinsel davranışlar, kan basıncı, ağrı eşiği gibi hipotalamus fonksiyonlarında ve ön hipofiz bezi salgılarında görev alır.

Kanda anafilakside görev alır.

Midede asit salgılamasında görev alır (TUS eğitim merkezi, 2012).

## **2. 2. Ağrı**

Ağrı birçok bileşeni olan karmaşık bir durumdur. Senelerdir bilim çalışanları ağrı ile ilgili farklı tanımlamalar yapmışlardır. Bugün en çok kabul göreni ise Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği (International Association for the Study of Pain, IASP) tarafından yapılanıdır. IASP ağrıyı, “gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili, duyuşsal ve emosyonel hoş olmayan oldukça sübjektif bir deneyimdir” şeklinde ifade eder. Buradan anlaşılan, gerçekte ağrının bir duyu değil algılama olduğudur. Ağrı duyuşsal, duyuşsal ve bilişsel faktörlerden meydana gelmektedir. Bunlar ağrının süre şiddet ve lokal olarak algılanmasını, motivasyonel değişiklikler ve rahatsızlık hissi duyulmasını, ağrıya bağlı korku, anksiyete ve farkındalık yaratılmasını sağlar (Loeser ve Melzack, 1999).

Ağrı bir dizi karmaşık mekanizma tarafından başlatılır, algılanır, iletilir ve cevap verilir.

### **2.2.1. Ağrı Mekanizmaları ve İletimi**

Periferik sinir üç farklı nöron tipinden oluşur; primer duyuşsal aferentler, motor nöronlar ve sempatik postganglionik nöronlar. Primer aferent akson ikiye ayrılarak bir uzantıyı spinal korda gönderir diğeriyle de dokuları inerve eder. Primer aferentler çapları, miyelinasyon dereceleri ve iletim hızlarına göre sınıflanırlar. En geniş çaplı lifler olan A-beta en fazla hafif dokunma veya hareket eden uyaranlara yanıt verir; asıl olarak deriyi inerve eden sinirlerde bulunmaktadırlar. Normal bireylerde bu liflerin aktivitesi ağrı oluşturmaz. Primer aferentlerin iki farklı sınıfı daha

bulunmaktadır: küçük çaplı miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifi aksonları. Bu lifler derinin ve derin somatik ve visseral yapıların sinirlerinde mevcuttur. A-delta ve C aferentlerinin çoğu maksimum olarak sadece ağırlı uyarana yanıt verirler ve elektriksel olarak uyarıldıklarında subjektif ağrı deneyimini oluştururlar. Bu sebeple primer aferent nosiseptörler olarak adlandırılırlar. A- delta ve C aksonları bloke edildiğinde ağırlı uyarıyı tespit edebilme becerisi tamamen ortadan kalkar.

Primer aferent nosiseptörlerden her biri farklı ağırlı uyarı tipine yanıt verebilir.Örneğin çoğu nosiseptörler sıcak, çimdikleme gibi intens mekanik uyarı ve irite edici kimyasallar uygulanmasına yanıt verir.

Ağırlı uyarı üst merkezlere dört aşamada ulaştırılır. Bu aşamalar transmisyon, transdüksiyon, persepsiyon ve modülasyondur.

**a. Transmisyon:** Nosiseptörlerce algılanan ağrı duyusunun daha üst merkezlere doğru iletilmesidir. Miyelinli A-delta lifleri ve miyelinsiz C lifleri bu iletimde önemli rol üstlenirler. Sensitizasyona açık, hızlı ileten Miyelinli A-delta lifleri, termal ve mekanik olarak uyarılan liflerdir. Miyelinli C lifleri ise polimodal bir özellik gösteren, bütün uyarınlara karşı duyarlılığı olan, yavaş ileten liflerdir. Diğer sinir lifleri de çeşitli biçimlerde ağırlı uyarının iletimine katılırlar.

**b. Transdüksiyon:** Var olan enerjinin başka bir enerjiye dönüşme halidir. Örnek olarak her sıcak uyarı ağırlı değildir. Belirli bir derecenin üzerindeki sıcaklık ancak ağırlı hale gelir.Nosiseptörler bu sıcaklıkta duyarlı hale gelir.Bu derecenin altındaki sıcaklıklarda duyarsızdırlar.

**c. Persepsiyon:** Omuriliğe uğrayan uyarının farklı yollar vasıtasıyla yukarı merkezlere iletilmesi ve ağrının algılanmasıdır.

**d. Modülasyon:** Omurilik seviyesinde gerçekleşen bir olaydır. Eskiden spinal kord sadece bir ara durak gibi kabul görürdü. Fakat 1965 senesinde Melzack ve Wall tarafından Kapı Kontrol Teorisi ortaya atıldı. Bu teoriye göre ağırlı uyarı omurilikte güçlü bir engel ile karşılaşılıyor. Spinal kord düzeyinde bir değişime uğrayan ağırlı uyarı daha üst merkezlere bu değişim sonucunda iletilmektedir.(Erdine, 2000).

### 2.2.2. Ağrı Eşiği

Ağrı eşiği, sensorial algılama alanlarını uyararak talamus ve kortekste ağrı deneyimine yol açacak minimum uyarı olarak tanımlanmaktadır. Ağrı eşiği kişiden kişiye değişebildiği gibi aynı kişide zaman içinde de değişiklik gösterebilir. Psikolojik durum, kültürel farklılıklar, dini inanç, yorgunluk, ağrı hafızası, fiziki ortam ağrıya karşı oluşan reaksiyona, tepkileri ve ağrının şiddetini etkiler (Berker ve Dinçer, 2005).

Ağrı eşiğini azaltan nedenler arasında; uykusuzluk, yorgunluk, anksiyete, korku, üzüntü, çaresizlik, depresyon, öfke, rahatsız edici bir ortamda bulunma, iş ve prestij kaybı, ailevi kaygılar, tedirginlik ve stres sayılabilir. Ruhsal durumun iyi olması veya düzelmesi, yeterli uyku, dinlenme, anlayış, dışa dönük kişilik, gevşeme ise ağrı eşiğini arttıran nedenlerdendir ([http://agri.com.tr/agrı\\_ve\\_agrı\\_kontrolu.doc](http://agri.com.tr/agrı_ve_agrı_kontrolu.doc)).

### 2.2.3. Ağrı İletimi ile ilgili Nöronlar

Omuriliğe girdiğinde A-delta ve C lifleri derhal ikiye ayrılırlar. Birkaç segment yukarı aşağıya ilerleyerek Lissauer traktusunun bir kısmını meydana getirirler. Bunların akson kollateralleri de dorsal boynuz içine girer. Nosiseptif sinir sonlarının bu santral terminalleri dorsal boynuz gri cevherinin aykırı zonu (lamina-I) ile substantia gelatinosa (lamina-II)'da yer alan nöronlarla birleşirler. A-delta liflerinin bazılarının uzantıları daha derinde bulunan lamina-V hücrelerine ulaşır.

Arka kök ganglionlarında yer alan ağrı yolunun 1. Nöronu ağrılı uyarıyı taşıyan periferik liflerin hücre cisimidir. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantia gelatinosa'da (SG) arka boynuz hücreleri ile sinaps yapar (2. nöron). Yani ağrı iletiminde ikinci durak spinal korddur. Substantia gelatinosa'da enkefalinergic ara nöronlar bulunmaktadır. Ağrı yolunun 3. nöronu talamustadır (Yücel, 1997; Ertekin, 1993; Heavner ve Willis, 2000).

Arka boynuzdaki nöronlar 3 çeşittir

**a. Projeksiyon nöronları (santral geçiş hücreleri);** Oluşan sinyal ve impulsları anterolateral aferent sistemden üst merkezlere iletirler. Projeksiyon nöronlarını başlıca iki grupta incelemek olasıdır. Lamina I'de yoğun olarak bulunan ve sadece A-delta ve C lifleri ile uyarılan projeksiyon nöronları “**nosiseptif spesifik=NS**” dir. Lamina I ve V'de bulunan ikinci grup projeksiyon nöronları, hem nosiseptörlerden

hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden lif uyarımı alan “**wide dynamic range=WDR**” nöronlarıdır.

**b. Eksitatuvar nöronlar;** ağırlı uyarınları projeksiyon nöronlarına ileterek ekşite olmalarını sağlarlar (Heavner ve Willis, 2000).

**c. İnhibitör nöronlar;** geniş çaplı liflerle uyarıldıklarında projeksiyon nöronlarında inhibisyona neden olurlar. Genellikle C ve A delta liflerinden gelen sinyallerle aktive olan bu ara nöronlar, ağırlı sinyalleri projeksiyon nöronuna geçirirler. Dorsal boynuzda başlıca iki tip nörotransmitter ağırlı uyarınları üst merkezlere geçirmede rol almaktadır. Bunlar nöropeptid ve glutamatlardır (Yücel, 1997; Ertekin, 1993; Heavner ve Willis, 2000).

**Nöropeptidler;** Özellikle C lifleri eksitasyonu ile oluşurlar ve projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona yol açarlar. Bu nöropeptidler arasında; P maddesi, nörokinin-A, kolesistokinin ve kalsitonin geni ile ilgili peptid (CGRP) sayılabilir. C lifleri uçlarından birden fazla nöropeptid salgılanabilir (Dickenson, 1994; Price ve ark., 1994).

**Glutamat;** A-delta terminal uçlarından ve motor nöronlara sinaps yapan aferentlerden salgılanan eksitatör bir aminoasittir (Heavner ve Willis, 2000; Dickenson, 1994 ). Dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kısa süreli veya çok uzun süreli depolarizasyon yaratabilir. Çok kısa etkisini, “ligand-gated”Na/K iyonlarını açması ile uzun süreli depolarizasyon etkisini N-Metil, D-Aspartat(NMDA) kullanarak gerçekleştirir

### **2.3. Nosisepsiyon**

Ağrı, kapsülü olmayan sinir sonlarının harekete geçmesi sonucu doku hasarı ile oluşur. Vücudun bir yerindeki doku harabiyetinde uyarının spesifik sinir uçları ile (nosiseptör) alınıp, merkezi sinir sistemine iletilmesi, belirli bölge ve nöral yapılara dahil edilmesi, bu dokuncalı tehdidin (noksioz uyarı) idrak edilmesi, buna karşı fizyolojik, biyosimik ve psikolojik önlemlerin alınma sürecidir. Nosisepsiyon, dokunun hasarı ile ağrı algılanması arasında cereyan eden anlaşılması güç elektrokimyasal olaylar dizisinin tamamıdır (Yücel, 1997). Ağrı, nosisepsiyon içerisinde bir idrak etme durumudur. (Loeser ve Melzack, 1999). Latince “*noci*” zarar veya zedelenme anlamındadır. Travmaya yol açan veya dokuncalı uyarıya nöral

cevaptır. Tüm nosiseptif uyarılar ağrı oluşturur, fakat tüm ağrılar nosisepsiyon sonucu meydana gelmez. Aslında nosiseptörler periferik terminalleri ağrılı uyarılara hassas primer aferent ve tüm deri, deri altı dokularında bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta liflerinin distal uzantılarından oluşmuşlardır ve 100–400 µm uzunluğundaki aksonal sonlanmalar, küçük kan damarları ve mast hücreleri kenarında sonlanırlar. A-delta liflerinin uçları genellikle uyarıldıkları tipe göre termal veya mekanik nosiseptörler adını alır ve 30 m/sn hızda ileti oluştururlar. Dolayısıyla bu nosiseptörlerin aktivasyonu keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı oluşturur. C liflerinin uçları, “polimodal nosiseptör” adını alır ve şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olurlar. C lifleri, inflamasyonda olduğu gibi gecikmiş, yanıcı ve inatçı karakterdeki ağrıdan sorumludurlar. İmpulsları 0.5-2 m/sn gibi çok yavaş olarak iletirler. Dolayısıyla daha donuk, daha yaygın ağrı ve hiperestezi oluştururlar (Erdine, 2000; Loeser ve Melzack, 1999 ).

Normal fizyolojik koşullarda ağrı ve nosisepsiyon, nahoş bir idrak etme olarak görülse de amacı organizmayı zararlı bir saldırıdan korumak ve ilgili savunma mekanizmalarını ortaya çıkarmaktır (Ertekin, 1993).

### **2.3.1. Nosiseptif Prosesin Periferik Komponentleri**

Periferik çıplak sinir uçlarının uyarılması, nörotransmitter salınımına yol açar. P maddesi (SP) ve diğer tasikininlerin lokal salınımı, vazodilatasyon ve plazma ekstravazasyonuna yeter miktarda iseler ödem oluşur. Vazodilatasyonu takiben histamin ve bradikinin, kan hücrelerinden lokal olarak salınır ve ikisi de nosiseptörleri sonraki uyarılar için sensitize edebilir (hiperaljezi). Doku yaralanması ve SP, mast hücrelerini aktive eder.

**Tablo 1:** Periferal duyarlılıkta oluşan nöroaktif maddeler

<b>Madde</b>	<b>Kaynak</b>	<b>Sinir Sonundaki Etkileri</b>
P maddesi	Sinir Terminalleri	Sensitiizasyon
Bradikinin	Plazma kininojen	Aktivasyon
Histamin	Trombositler, mast hücresi	Aktivasyon
Protonlar (↓ pH)	İskemi, zedelenmiş hücreler	Aktivasyon
Prostoglandinler	Araşidonik asit, zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
Lökotrienler	Araşidonik asit, zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
İnterlökinler, TNF- $\alpha$	Mast hücreleri	Aktivasyon-Sensitizasyon

### 2.3.2. Primer Aferent Lif Transmitterleri

Küçük liflerin çoğu eksitatör aminoasitleri (EAA), aspartat, glutamat venöropeptidleri (P maddesi, kalsitonin geni ile ilgili peptid, kolesistokinin, galanin, somastatin vb.) içerir. Bu maddeler sıklıkla aynı aferent terminalde toplanmışlardır. Eksitatör aminoasitler hem geniş hem de küçük çaplı primer aferent liflerde bulunurlar ve eklem inflamasyonunda kronik veya akut nosiseptif uyarı sonucu A-beta liflerince aktive edilen düşük akımlı elektrik aktivitesi sonucu salındıkları gösterilmiştir. Eksitatör amino asit reseptörlerinin, N-metil-D-aspartat (NMDA) ve non-NMDA (AMPA/kainat ve metabotropik) reseptörleri gibi postsinaptik ve spinal dorsal boynuz hücrelerinde bulunan birçok alt tipi vardır. Çeşitli çalışmalarda, hem NMDA hem de non-NMDA reseptör agonistlerinin intratekal olarak uygulanmasında nosiseptif davranış olduğu bildirilmiştir. Sinirle inerve edilen periferik hedefler, aferent liflerin çapından çok peptid içeriği ile ilgilidir. Aslında sinirler yeni periferal dokuları tekrardan uyardıklarında peptid içerikleri değişmiş gibi gözükür (aferent aksonun fenotip transmitteri değişir).

Nosiseptif dorsal boynuz nöronlarının büyük kısmı, P maddesi içeren sinapsların önemli kısmıyla bağlantılıdır (64).

### 2. 3. 3. Nosiseptif Çıkıcı Sistemler

Spinoretiküler ve spinotalamik yol senelerdir gayet iyi bilinmektedir. Diğer yollar yeni tanımlanmıştır veya uzun yıllar önce tanımlanmalarına rağmen, yeni kabullenilmiştir. Bu yolları şöyle tanımlayabiliriz (Ertekin, 1993; Heavner ve Willis, 2000).

### **Spino-Retiküler Yol**

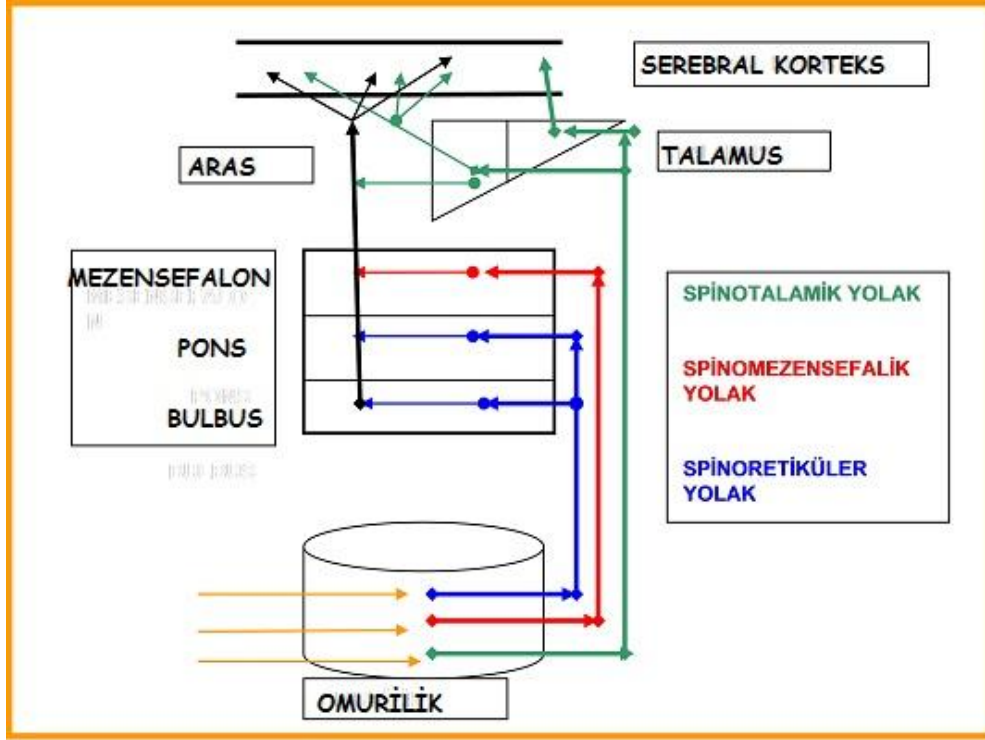
Anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve çapraz yapmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Bulbus ve pontaki retiküler çekirdek gruplarına uzanır veya kollateraller verir. Spinal kordun iki tarafındaki sağ ve sol talamus intralaminar çekirdeklerine çıkar. Daha sonra nöronal bilgi singulat gyrusun ön parçası (emosyon), amigdala (hafıza ve emosyon), hipotalamus (emosyon ve emosyona vasküler yanıt) gibi birçok beyin bölgesine ulaşır. Acı yolağı olarak isimlendirilir. Korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel bir alarm hali yaratmakla görevlidir.

### **Spino-Talamik Yol**

Nosiseptif uyarı geldiğinde lamina I, V ve VII. nöronlarından köken alır, orta hattı geçer, anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve spinal kordun karşı tarafında, talamusun VPL (ventral posterolateral) çekirdeğinde (3. nöron) sonlanır. Bu nükleus vücudun özel bölgeleri için bölümlere ayrılmıştır. Her bölge kendi primer duyu korteksinin bölümüne projekte olur. Talamusdan çıkan uzantılar da kortekse giderek postsentral gyrusda sonlanır. Bu yol ağrının yer, şiddet ve zaman gibi özellikleri ile birlikte algılanmasını sağlar (arousal). Bu tanımlayıcı yolak, ağrının yeri hakkındaki bilgiyi bilinç düzeyine ulaştırır.

### **Spino-Mezensefalik Yol**

Dorsal boynuz lamina I ve V' teki nosiseptif projeksiyon nöronları anterolateral sistem içinde yer alır ve spino-retiküler yola çok yakın olarak mezensefalik periaquaduktal gri cevhere dek yükselir. Bu beyin kökündeki parabrakial nükleus'a giden yolakla aynı veya ilgili olabilir. Ön beyindeki parabrakial çekirdek, amigdala, hipotalamus ve diğer limbik sistem yapılarına projekte olur. Bu yolun periaquadukta'ya bağlantı yapması nosisepsiyonda çok önemlidir. Çünkü burada analjezik etki sağlayan enkefalinerjik nöronlar vardır. Periaquaduktal gri cevher antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biridir (Aydın, 2002).



Şekil 1: Nosiseptif çıkıcı sistemler

### Dorsal Kolon Yolu

Damarsal (visseral) nosisepsiyonu ve aynı zamanda somatik dokunma ve pozisyon duygusunu talamusa taşıdığı sanılmaktadır.

### Spino-Hipotalamik Yol

Retiküler formasyonda sinaps yapmayan, yeni tanımlanmış bir yoldur. Deri, dudak, genital organlar, gastrointestinal traktus, intrakranial kan damarı, dil ve korneadan emosyonel önem taşıyan bilgiyi direkt olarak hipotalamusa taşır.

### 2. 3. 4. Antinosiseptif İnci Sistemler

Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı uyarılara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinergic ve monoaminergic bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir.

Bunlar 3 gruba ayrılırlar:

1. Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde yer alan enkefalinergic nöronlar'dır. Bunlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantı içindedirler. Muhtemelen hipotalamus kökenli nöronlar endorfin taşımaktadır. Mezonsefalon'da, Sylvius



kanalının çevresine yerleşmiş nöronların oluşturduğu periaquaduktal gri cevherden başlayan yol, bulbustaki retiküler formasyona giderek nükleus rafe magnus ve nükleus retikularis gigantocellularisteki serotoninerjik nöronlarla sinaps yaparlar. Böylece diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalin nöronları bulbustaki serotonin nöronlarını uyarırlar. Buradan kalkan uyarılar da m. spinalis arka boynuzu ve trigeminal sinirin sensoriyal çekirdeğine giderek presinaptik ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon oluşturur. Supraspinal inhibisyondan sorumludurlar.

2. Retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlayıp, m. spinalis arka boynuzunda sonlanan noradrenerjik nitelikteki lifler. Bunların temel nörotransmitteri noradrenalindir. Bu yolların başlangıcındaki opioid reseptörlerin aktivasyonu ile supraspinal analjezi elde edilir.

3. Antinosiseptif spinal segmental mekanizmada özellikle spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar rol oynar. Dinorfin taşıyan nöronlar bu bölgede yoğundur. Tüm bu monoaminerjik ve enkefalinerjik antinosiseptif etkiler; hücresel düzeyde, lamina I ve II'de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde  $K^+$  iyonu membran iletkenliğini arttırarak ve hiperpolarizasyon oluşturarak ortaya çıkar. Ayrıca genel bir inhibitör madde olarak gama amino butirik asit (GABA)'in de antinosiseptif mekanizmalara katıldığı düşünülmektedir. Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon, en çok monoaminerjik transmitterler, GABA ve kısmen de enkefalin ile olmaktadır. Daha uzun süreli inhibisyon endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile oluşmaktadır. Glisin ve GABA'nın medulla spinalisdeki segmental ağrı inhibisyonunda önemli rolleri vardır. Bunlar dışında somatostatin ve bombesin gibi nöropeptidler de inhibitör etki yapar (Ertekin, 1993).

#### **2.4. Beta Endorfin**

Endojen opioid peptidler, ilk kez 1975 yılında ağrı kesici etkinlik gösteren metiyonin ve loyzin enkefalinlerin belirlenmesiyle keşfedilmiştir. Endojen opioid peptidler beyinde ve perifer organlarda sentezlenen ve en belirgin özelliği ağrı kesmek olan polipeptid yapısında moleküllerdir. Endojen opioidlerin önemli üyelerinden biri olan beta-endorfin ( $\beta$ -endorfin,  $\beta$ -end), hipofizin ön ve ara loplari, hipotalamus ve beynin diğer bazı bölgeleri, gastrointestinal sistem, plasenta, erkek üreme organları, ovaryumlar, adrenal medulla ve immun sistem hücrelerinde preopiomelanokortin (POMC) adlı 285 adet aminoasit içeren bir akropeptidten sentezlenir.

Opioid peptidler enkefalinler, dinorfinler, endomorfinler ve endorfinler olarak sınıflandırılırlar.

#### **2.4.1. Beta-Endorfinin Genel Yapısı ve Özellikleri**

Beta-endorfin, genel olarak memeliler ve diğer omurgalılarda 31 aminoasitten kurulu ve yaklaşık 4000 dalton molekül ağırlığında bir polipeptiddir (Murray ve ark., 1993). Molekül yapısı itibarı ile diğer opioid peptidler arasında en uzun peptid sekansına sahip olan  $\beta$ -end peptid sekansının bir ucu ile enkefalin reseptörlerine bağlanabilirken, diğer ucu ile morfinin bağlandığı reseptörlere bağlanabilmekte, böylece diğer opioid peptidlere göre daha fazla sayıda reseptörle etkileşime girebilmektedir. Beta-end, beyin ve beyin omurilik sıvısı, periferal olarak plazma, idrar, tükürük, sinovya, deri ve dental palp, göz, adrenal bezler, gastrointestinal kanal, plasenta, erkek üreme organları, ovaryumlar ve timusta bulunmaktadır ve ilgili doku ve organlarda büyük oranda POMC'den sentezlenmektedir.

Beta-endorfin, hücre zarlarında bulunan opioid reseptörler üzerinden etkilerini gösterir.  $\beta$ -endorfin, opioid reseptörlerden m, d, k, s ve e-reseptörlere ilgi göstermektedir. Beyinde  $\beta$ -end bağlayan reseptörlerin striatum, talamus, amigdala, hipotalamus, septum, beyin koku ve orta beyinde lokalize olduğu, serebellumda ise spesifik bağlanmaya rastlanılmadığı bildirilmiştir. Beta-endorfinin, endokrin sistem ile diğer sistemler arasında modölatör, mediator ve regölatör görevleri bulunur. Beyin-hipofiz-hipotalamus ve periferal yollar üzerindeki olayların regölasyonunu sağlaması gibi önemli fonksiyonlarının bulunması, bu hormon ile vücuttaki diğer hormonlar arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Beyinde dopamin, serotonin, büyüme hormonu, melatonin, periferde pankreas hormonları ile ilişkileri ortaya konmuştur. Beta-endorfinin bir diğer üstünlüğü de C-terminali aracılığı ile non-opioid reseptörler üzerinden bazı etkilerini gerçekleştirmesidir; N-terminal bölgenin etkileri nalokson tarafından bloke olurken, C terminalinin ise naloksondan etkilenmediği ve  $\beta$ -end'in non-opioid etkilerinin oluşmasında C terminalinin rol aldığı belirtilmektedir (Li, 1981; Owen ve ark., 1997).

En belirgin özelliği ağrı kesmek olan  $\beta$ -end, ağrının merkezi olarak kesilmesinde,  $\mu$  (mu) reseptörler aracılığı ile etki etmekte, morfine göre 20-33 kata kadar daha güçlü bir şekilde ağrıyı kesebilmektedir. Stres ve ağrı durumlarında adrenal noradrenalin gibi CRF stimule edici maddeler tarafından anterior hipofizde POMC sentezi

başlatılır, bu durumda POMC' den sentezlenerek kana verilen  $\beta$ -end, perifer somatosensor fiberlerin sinirsel uyarımını engeller. Ağrı kesici etkinliğinde birincil olarak  $\mu$  (mu) ikincil olarak da  $\delta$  (delta) reseptörler etkili olmaktadır.

$\beta$ -endorfin, beyin-hipofiz-hipotalamus ve periferel yollar üzerindeki olayların regülasyonunu sağlayarak birçok sistemin regülasyonunda görev almaktadır.

#### **2.4.2. Opioid Reseptörler**

Reseptörler santral sinir sisteminde özellikle medulla spinalisin dorsal boynuzunun lamina I inde ve orta beyinde, santral sinir sistemi dışında viseler ve vasküler düz kaslarda, muskuloskeletal yapılarda, sempatik ve duyuşal periferik sinirlerin terminallerinde bulunmaktadır. Opioidlerin sinaptik aktivitesi presinaptik opioid reseptörlerin bağlanması, nörotransmitterlerin uyarısının inhibisyonu, nöronların aktivasyonunda azalma ve postsinaptik hiperpolarizasyonu kapsar. Opioid reseptörler farmakolojik etkilerine göre sınıflandırılır (Dökmeci, 2000):

Mü reseptörleri: Beta endorfin ve morfinin yüksek afinite gösterdiği reseptörlerdir. Mü reseptörleri spinal opioid reseptörlerin % 70 ini teşkil ederler. Bu reseptörlerin iki alt grubu olan mü1 ve mü2 reseptörleridir.

Mü1 reseptörleri periakuaduktal gri madde, nükleus rapha magnus, medial talamus ve lokus seruleus gibi bupraspinal analjezide etkisine aracılık eder. Mü2 reseptörleri ise morfine karşı düşük afinite gösterir. Bu reseptörler analjezi oluşumunda rol oynamazken solunum depresyonu, bradikardi ve fiziksel bağımlılık etkisinden sorumludur.

#### **2.4.3. Endojen Opioidler**

Endojen opioidlerin kan basıncının kontrolünde rol oynadığı belirtilmiştir. Beta endorfinlerin merkezi sinir sistemindeki sempatik sinir aktivitesini düzenleyerek hipertansiyonu etkilediği gösterilmiştir. Beta endorfinlerin farelerin medulla oblangatasından uyarılma sonucu salınan norepinefrinin serbest bırakılmasını engellediği belirtilmiştir (Tsuda ve ark., 2000).

Ağrı mekanik, termal ve kimyasal uyarılara periferik serbest sinir uçlarının tepki vermesiyle başlayan fizyolojik bir olaydır. Yukarıda belirtilen uyarılarla ortaya çıkan ağrı, ağrının kontrolünde rolü olduğu bilinen endojen opioidlerin salınımına neden olur. Ağrı kontrolü primer ve sekonder somatosensorial bölgelerde, kortekste,

talamusun ventroposterioru, santral gri madde, lokus seruleus, medulla spinalisin posterior boynuzu ve primer sensoriyel afferent liflerin serbest uçlarında meydana gelmektedir. Santral gri maddenin elektrik ile uyarılması veya bu bölgeye morfin enjekte edilmesi analjezi meydana getirir.

Ağrı kontrol sistemi aktive olduğunda mezensefalondan, periakvadukal gri cevher ve periventriküler bölgeden çıkan nöronlar uyarılarını rafe magnus çekirdeğine ve nükleus retikularis paragigantosekularise gönderirler. Buradan çıkan uyarılar omuriliğin dorsal boynuzunda bulunan ağrı inhibe edici komplekse iner.

Aneljezi sistemi içinde beta endorfin, enkefalin ve seratonin gibi nörotransmitterler rol oynar. Periakvaduktual gri madde ve periventriküler nukleuslardan köken alan pek çok sinir enkefalin salgılar. Enkefalinler delta ve mü1 reseptörlerine bağlanarak supraspinal analjezide rol oynamaktadır. Çünkü mü1 reseptörleri periakvadukal gri madde ve nükleus raphe magnusda bol miktarda bulunmaktadır. Delta reseptörleri ile birlikte spinal düzeydeki analjezik etkilerden sorumludur. Medulla spinaliste büyük miktarda delta reseptörlerine rastlanılmıştır.

Rafe nukleuslarından köken alan ve omuriliğin dorsal boynuzunda sonlanan sinir liflerinden seratonin salgılanır ve lokal medulla spinalis nöronlarından enkefalin salgılanmasına yol açar. Açığa çıkan enkefalinler ise C tipi ve A delta tipi sinir liflerinin dorsal boynuzda sinaps yaptığı yerlerde presinaptik ve postsinaptik inhibisyona yol açtığına inanılmaktadır. Nosiseptör yüzey membranında opiat, gama aminobutirik asit, bradikinin, histamin, seratonin ve kapsaisin reseptörlerin bulunması ağrının inhibe edilmesinde, seviyenin omurilik dorsal boynuzdan nosiseptör seviyesine indiğini düşündürmektedir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Spor Bilimleri Araştırma Uygulama Merkezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Nöroloji Laboratuvarı ve Deney Hayvanları Ünitesi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın etik kurul onayı Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 11/ 3/ 23. 02. 2010 nolu karar sayısıyla alınmıştır. Bu çalışmada 2 grup ve her bir grupta 8 olmak üzere 16 adet Wistar sıçan kullanılmıştır.

Çalışma boyunca hayvanların ortam ısısı 22-25°C olacak şekilde ayarlanmıştır, hayvanlar 12 saat karanlık/aydınlık siklusunda tutulmuşlardır. Hayvanlar bir kafeste 3-4 hayvan olacak şekilde barındırılmış, yem ve su bakımından istedikleri kadar yiyip içebilecek şekilde beslenmişlerdir. Hayvanlara standart sıçan yemi ve musluk suyu verilmiştir. Çalışma süresince haftalık olarak hayvanların ağırlıkları, yedikleri yem ve içtikleri su miktarları hassas tartıda ölçülerek kayıt altına alınmıştır.

Mikrodiyalize başlamadan önce tüm hayvanlara termal uyaran verilmiştir. Termal uyaran, hot plate kullanılarak ve 55°C olarak uygulanmıştır.

Gruplar ve deney düzeneği şu şekilde oluşturulmuştur:

1. Kontrol (K) grubu (n=8)
2. Egzersiz Antrenmanı (A) grubu (n=8)

#### 3.1. Egzersiz Protokolü

Egzersiz protokolü A.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD'na bağlı Deney Hayvanları Ünitesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada MAY TME marka Türk Malı 5 (beş) yollu koşu bandı kullanılmıştır. Koşu bandının çevresi ve üst kısmı içeriği gösteren 20 cm yüksekliğinde plastik camla kaplı, koşu bandının en arka bölümünde elektrik akımı veren metal ızgara mevcuttur. Elektrik akımı şiddet bakımından ayarlanabilir bir sistemdir ve sıçanlar uzun süre beklemeye başladıklarında ya elle ittirilerek koşmaları sağlanmış yada elektrik akım şiddeti kademeli olarak arttırılmıştır.



Şekil 2: Motorlu koşu bandı

### 3.1.1. Egzersiz Antrenmanı

A grubuna egzersiz antrenmanı programı, 5 gün/hafta olarak, 8 hafta boyunca, hızı ve süresi dereceli olarak artan koşubandı egzersizi kullanılarak uygulanmıştır. Her bir egzersiz oturumu, 19 m/dk hızında 10 dakikalık ısınma dönemi ile başlamış, aynı hızda ve sürede soğuma dönemi ile sonlandırılmıştır. Buna göre ilk iki hafta, 19 m/dk hızında başlanarak uygulanmış, alıştırmaya döneminin ardından, 19 m/dk hızda, 30 dk/gün olarak başlamış olan egzersiz antrenmanı 8 hafta süresince uygulanmış, 8. haftanın sonunda 26 m/dk hız ve 80 dakikalık antrenman programında sonlandırılmıştır. Kontrol grubuna herhangi bir egzersiz antrenman programı uygulanmamıştır. Sadece tükenme sonrası hot plate almak için birkaç defa koşu bandına uyum sağlamaları için koşmaları sağlanmıştır (Meeusen ve ark., 1997).

### 3.2. Hot Plate Protokolü

Hot Plate testi sıçanlarda ağrı eşik değerinin (ayaktan ağrı hissetme zamanı) ölçümünü sağlamak için MAY AHP 0603 Anelgesic Hot Plate isimli Türk Malı cihazla yapılmıştır. Cihazın ısı kontrol aralığı 20-60 C° dir. Sıcaklık hassasiyeti 0,1 C° ve kronometre gösterge zamanı 100 milisaniyedir. 3 parçadan oluşan bu cihaz teflon kaplı alüminyumdan oluşan 25x30 cm ebatında bir tabla ve 13x20 cm ebatında cam silindir şeklinde sabit fanus ve kronometrik gösterge cihazından oluşmaktadır.

Bu çalışmada hot plate testi önceden ısıtılmış 55C° de sıçanların sıcak plaka üzerine bırakılıp arka ayaklarını yalaması ağırlı uyarana yanıt belirtisi olarak değerlendirilmiş, hayvanların cihaza konulmasından bu ana kadar geçen süre kayıt altına alınmıştır. Hot plate ölçümleri ilk hafta ve son hafta tüm gruplara 2 kez uygulanmış, son hafta ise tükenme süreleri ölçüldükten sonra yine 2 kez ölçülüp kayıt altına alınmıştır.



**Şekil 3:** Hot Plate cihazı

### **3.3. Tükenme Protokolü**

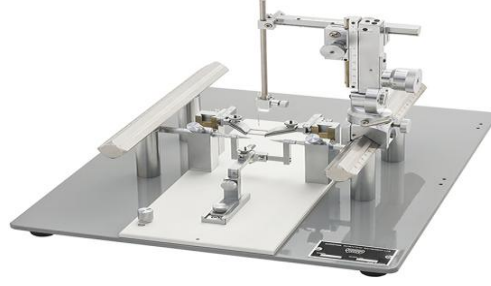
Tüm gruplara sekizinci haftada uygulanan tükenme protokolünde sıçanlar MAY TME marka koşu bandında koşabildikleri en fazla süre kayda alınmak suretiyle koşturulmuştur ve hayvanların koşuyu tamamladıkları süre saat/dakika/saniye cinsinden kayıt altına alınmıştır. K grupları koşu bandına alışmaları için birkaç defa koşturulmuştur. Tükenme süreleri ölçülürken hayvanların doğrulma refleksi kayboluncaya kadar geçirdikleri süre, tükenme süresi olarak dikkate alınmıştır ve o andan itibaren koşuya son verilerek süreler tükenme süresi olarak kayıt altına alınmıştır.

### **3.4. Kullanılan İlaçlar ve Dozları**

Thioperamid: 20 mg/kg, IP. (Hough ve Rice, 2011), Sodyum pentobarbital anestezisi: 50 mg/kg, IP. Alkol: (% 8 ) IP.

### **3.5. Mikrodializ Kanülünün Yerleştirilmesi**

Tüm hayvanlara, anestezi altında, stereotaksik çerçeve kullanılarak, Paxinos ve Watson atlasında belirtilen koordinatlara göre mikrodializ kanülü yerleştirilmiştir. Buna göre sıçan, stereotaksik çerçeveye alınarak, mikrodializ kanülü sol ACC'ye yerleştirilmiştir. ACC koordinatları, referans noktası olan bregmaya göre şu şekildedir: AP: +2.7 mm, ML: -0.5 mm, DV: -1.0 mm. (Paxinos ve Watson, 1986). Guide kanülünün uç kısmı dışarıda bırakılarak, dental sement kullanılarak kafatası kemiğine monte edilmiş ve kanül yerleştirme işlemine son verilmiştir.



**Şekil 4:** Sterotaksik çerçeve

### **3.5.1. Mikrodiyalizat Örneklerinin Toplanması**

Mikrodiyaliz kanülünün yerleştirilmesinden 3 gün sonra kanülün guide'ı çıkarılarak, yerine mikrodiyaliz membranı içeren prob ACC'e ulaştırılmıştır. Mikrodiyaliz probunun yerleştirilmesinin ardından hayvanlar, serbest hareket edebilecekleri mikrodiyaliz ünitesine alınmıştır. Mikrodiyaliz işlemi hayvan uyanıkken gerçekleştirilmiştir. Mikroinfüzyon pompası ve Hamilton enjektörü kullanılarak ACC'e Ringer solüsyonu verilmiş (147 mM Na<sup>+</sup>, 2.2 mM Ca<sup>++</sup>, 4 mM K<sup>+</sup>, pH:7) (2 µl/dk hızında), tüm hayvanlara hot plate kullanılarak termal uyarın verilmiştir. Termal uyarıdan sonraki 120 dakika boyunca, her yarım saatte bir olmak üzere toplam 4 örnek elde edilmiştir.

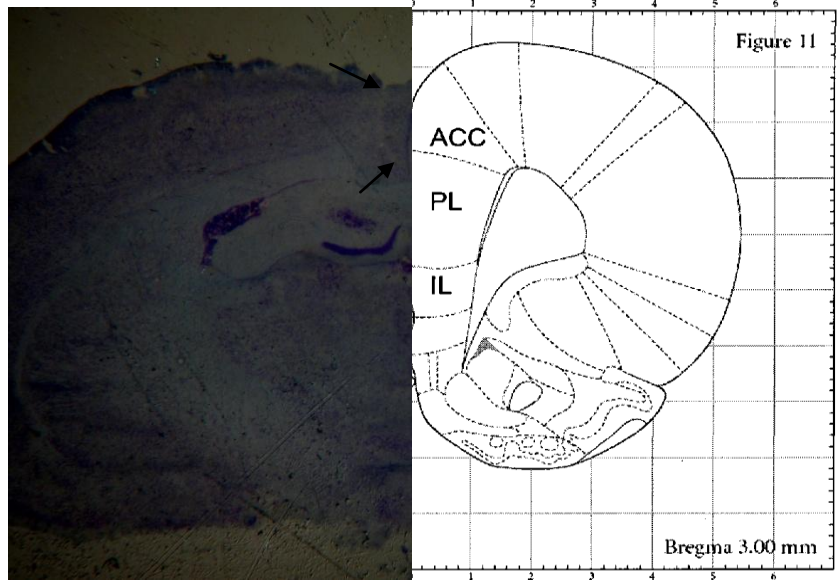
### **3.6. Dokuların çıkarılması**

Tüm hayvanlar, mikrodiyaliz ile örneklerin toplanmasından sonra hafif eter anestezisine alınmıştır. Abdominal aortadan kan örnekleri alındıktan sonra hayvanlar kansızlaştırılmış, beyin dokuları çıkarılarak deneye son verilmiştir. Kan örnekleri, plazma beta endorfin düzeylerini tayin etmek için, beyin dokusu ise, mikrodiyaliz probunun doğru yerleşip yerleşmediğini test etmek için kullanılmıştır.

### **3.7. Beyin Dokusu Kesitinin Boyanması**

Beyin dokusundan 40 µl'lik kesitler alınmış ve tiyonin boyama yöntemiyle boyanarak, mikrodiyaliz probunun doğru (ACC'ye) yerleştirilip yerleştirilmediği test edilmiştir.





**Resim 1:** Beyin dokusu kesiti

### **3.8. Tiyonin Boyama Yöntemi**

#### **3.8.1. Tiyonin Hazırlanması**

1- 1 gr toz halde tiyonin boyası 100 ml distile suda çözüldürülmüş ve filtre kağıdından süzölmüştür. Bu çözelti stok olarak uzun süre saklanabilir.

2- Boyama için hazırlanan karışım: 80 ml. 0.1M sodyum asetat, 120 ml asetik asit solüsyonu (6 ml konsantre asetik asit 1 litre distile suda seyretölmüş), 8 ml tiyonin stok çözeltisi karıştırılarak tiyonin boyama solüsyonu hazırlanmıştır.

#### **3.8.2. Lamların Hazırlanması**

Beyin kesitlerinin alınacağı lamlar jelatinle kaplanmıştır. Bunun için 1 g jelatin 1 lt distile suda eritölmüş ve lamlar bu eriyik içine batırılıp çıkarılmış ve havada kurutulmuştur.

#### **3.8.3. Beyin Kesitlerinin Tiyonin Boyası İle Boyanması**

1-Soğutmalı mikrotomda kesilerek jelatinli lamlar üzerine alınan ve kurutulan ince beyin kesitleri sırasıyla aşağıdaki solüsyonlarda bekletilerek boyanmıştır.

Ksilol	2 dakika
%50 Alkol	2 dakika
%75 Alkol	2 dakika
%100 Alkol	2 dakika
Distile Su	1 dakika
Tiyonin (bkz. B)	30 saniye- 2 dakika
Distile Su	1 dakika
%50 Alkol	2 dakika
%75 Alkol	2 dakika
%100 Alkol	2 dakika
Ksilol	2 dakika

2- Boyama sonrası preparatların üzerine bir parça entellan dökülür ve lamel yerleştirilmiştir.

3- Kesitler ışık mikroskobu altında stereotaksik atlas eşliğinde incelenmiş ve kanül, elektrot ve/veya lezyon bölgesi saptanmıştır.

### **3.9. Plazma B-Endorfin Düzeyi Ve ACC B-Endorfin Düzeyi Tayini**

Ticari kit kullanılarak, ELISA yöntemiyle tayin edilmiştir (CEA806Ra, Cloud Clone Corp, Houston, TX, US).

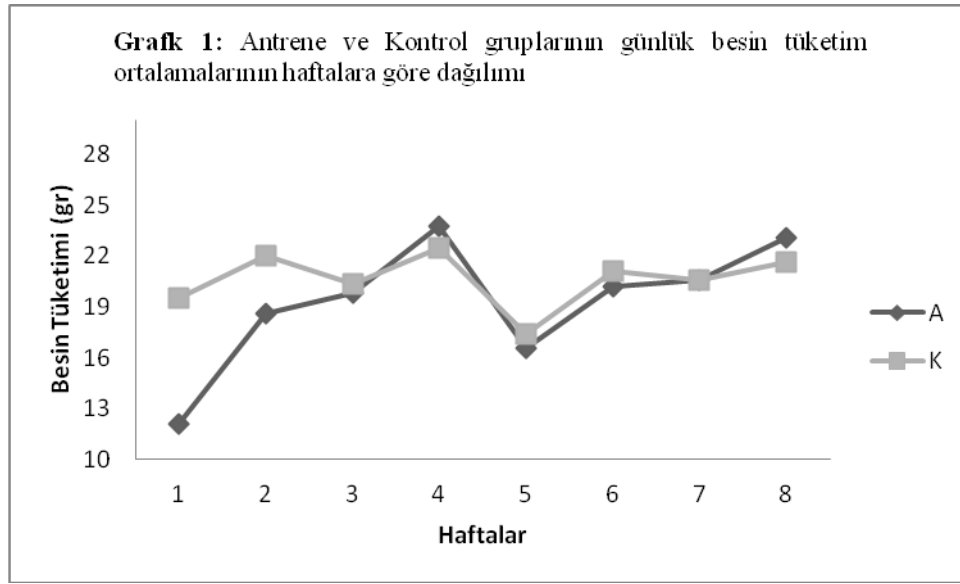
### **3.10. İstatistiksel Analiz**

Sonuçlar ortalama  $\pm$  SS olarak sunulmuş,  $p < 0.05$ , istatistiksel önem düzeyi olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında hot plate latansı, plazma ve BOS BE düzeylerinin karşılaştırılmasında t testi, grupların Thio uygulaması öncesi ve sonrasında ACC'den elde edilen mikrodiyalizat örneklerindeki BE düzeylerinin zamana göre değişiminin değerlendirilmesinde 2 yönlü varyans analizi kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

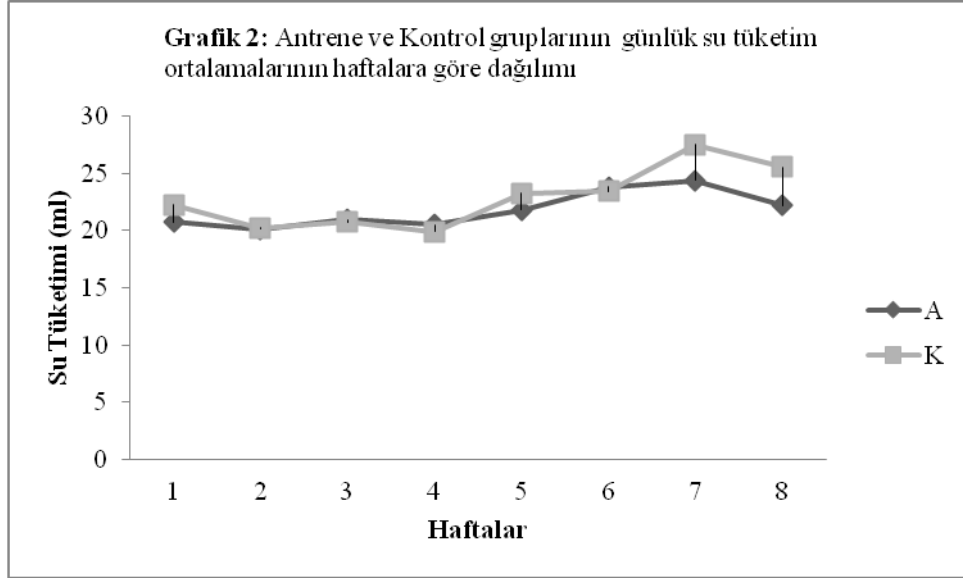
### 4. 1. Besin Tüketimi

Besin tüketimi ölçüm sonuçları incelendiğinde gruplar arasında ve haftalar arasında farklılıklar bulunmuştur fakat gruplar arası bulunan bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (  $p>0,05$  ) (Grafik 1, Tablo 2 ).



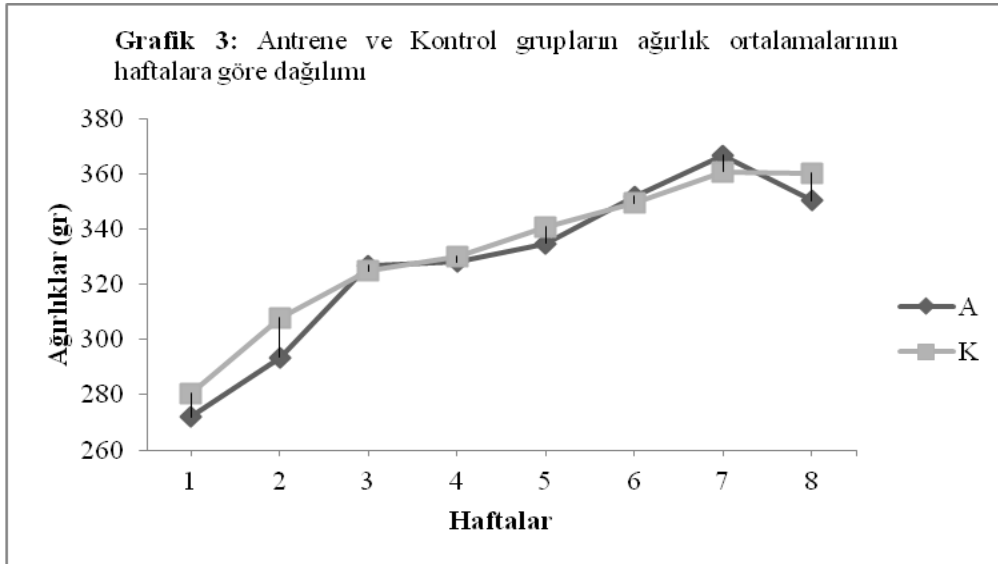
### 4. 2. Su Tüketimi

Su tüketimi ölçüm sonuçları incelendiğinde gruplar arasında ve haftalar arasında farklılıklar bulunmuştur fakat gruplar arası bulunan bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (  $p>0,05$  ) (Grafik 2, Tablo 2 ).



#### 4. 3. Ağırlık Değişimi

Ağırlık ölçüm sonuçları incelendiğinde gruplar arasında ve haftalar arasında farklılıklar bulunmuştur fakat gruplar arası bulunan bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (  $p > 0,05$  ) (Grafik 3, Tablo 2 ).



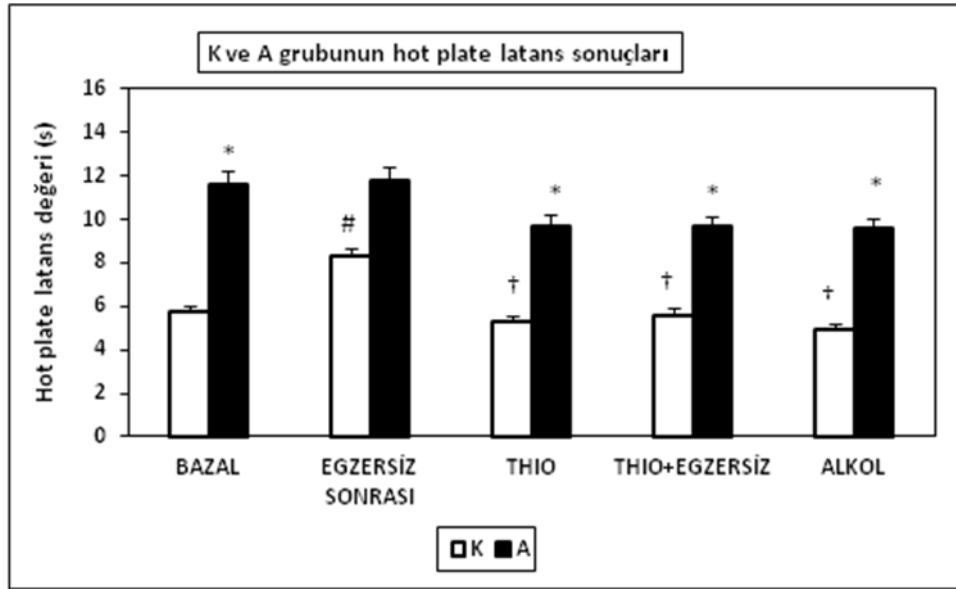
**Tablo 2:** Haftalara göre besin (gr/gün), su (ml/gün) tüketimleri ve ağırlık değişimleri (gr)

<b>Haftalar</b>	<b>Ölçümler</b>	<b>Kontrol</b>	<b>Egzersiz</b>
<b>1. Hafta</b>	Ağırlık	280,50±35,74	272,00±37,85
	Yem	19,50±7,68	12,10±1,02
	Su	22,25±2,20	20,72±0,66
<b>2. Hafta</b>	Ağırlık	308,00±35,28	293,60±25,50
	Yem	22,00±7,34	18,60±1,08
	Su	20,25±1,83	20,10±1,91
<b>3. Hafta</b>	Ağırlık	325,16±34,60	327,00±26,75
	Yem	20,33±1,03	19,80±1,09
	Su	20,75±2,91	20,98±4,62
<b>4. Hafta</b>	Ağırlık	330,16±31,11	328,20±28,20
	Yem	22,50±3,67	23,80±1,44
	Su	19,91±7,31	20,52±4,23
<b>5. Hafta</b>	Ağırlık	340,83±29,62	335,60±27,51
	Yem	17,41±3,65	16,60±2,40
	Su	23,25±5,80	21,80±4,59
<b>6. Hafta</b>	Ağırlık	349,50±26,92	352,00±33,80
	Yem	21,08±1,82	20,20±1,03
	Su	23,41±4,21	23,80±6,34
<b>7. Hafta</b>	Ağırlık	360,83±14,19	367,00±33,48
	Yem	20,58±1,42	20,60±1,91
	Su	27,50±13,69	24,40±0,82
<b>8. Hafta</b>	Ağırlık	360,33±6,88	350,40±44,39
	Yem	21,66±1,63	23,10±2,65
	Su	25,55±2,91	22,22±3,18

#### 4. 4. Hot Plate Ölçümleri

K ve A grubunun hot plate latans sonuçları Şekil 1’de sunulmuştur. Buna göre K grubunun egzersiz sonrası hot plate latansının, bazal ölçüme göre yüksek olduğu ( $p<0.001$ ) saptanmıştır. Öte yandan A grubunun bazal, thioperamid, thioperamid + akut egzersiz ve alkol (%8) uygulaması sonrasında elde edilen hot plate latans değerlerinin, K grubuna göre daha yüksek olduğu ( $p<0.001$ ) saptanmıştır. K grubuna thioperamid, akut egzersizle birlikte thioperamid ve taşıyıcı olarak alkol uygulanmasının, egzersiz sonrasında elde edilen hot plate latans değerine göre daha düşük latans değerlerine yol açtığı ( $p<0.001$ ) saptanmıştır. A grubunda ise, thioperamid sonrası latans değerlerinde bir düşme eğilimi gözlenmesine karşılık, uygulamaların hiçbiri arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

**Grafik 4:** Kontrol ve Antrene grubunun hot plate latans sonuçları



\* $p<0.05$ , K grubunun aynı uygulamasından fark, # $p<0.0001$ , K grubunun bazal ölçümünden fark, † $p<0.01$ , K grubunun egzersiz sonrası ölçümünden fark.

#### 4. 5. Tükenme Süreleri

**Tablo 3:** Thioperamid uygulamadan ve uygulandıktan sonraki tükenme sürelerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

<b>Tükenme Süreleri (dk)</b>	<b>Kontrol</b>	<b>Antrene</b>
<b>Thio -</b>	<b>57,20±7,31</b>	<b>112,37±11,73</b> *
<b>Thio +</b>	<b>52,95±5,78</b>	<b>88,24±3,25</b> * #

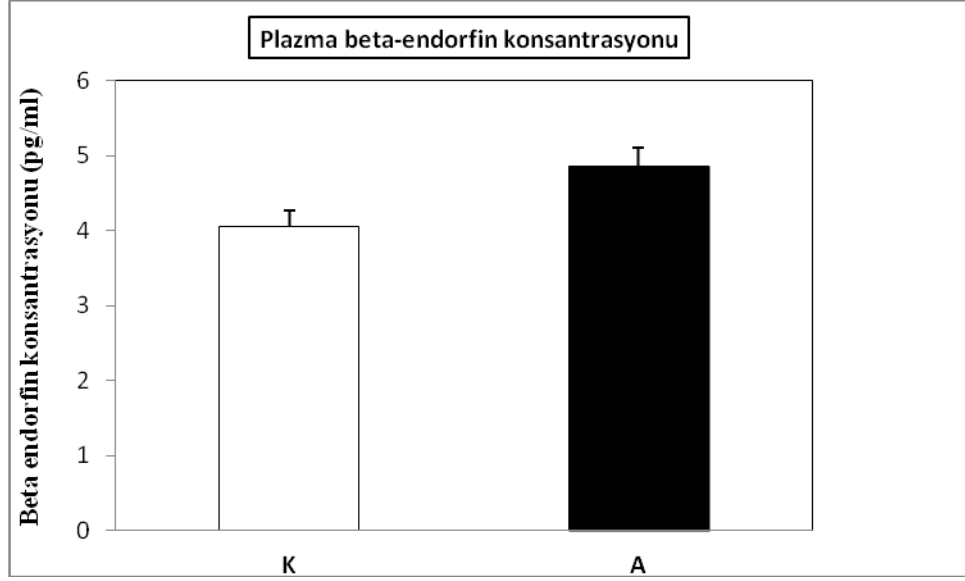
\*  $p<0,05$  düzeyinde K grubundan fark, #  $p<0,05$  düzeyinde A grubunun thio – ölçümünden fark.  
Thio: Thioperamid.

K ve A grubunun tükenme süreleri karşılaştırıldığında, A grubunun Thio uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonraki tükenme süresinin, K grubundan yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ).

K grubunda da thioperamid sonrası tükenme sürelerinde bir azalma olmuş ancak bu farkın istatistiksel açıdan bir anlam ifade etmediği saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Öte yanda thioperamid uygulamasının A grubunda, tükenme süresini kısalttığı saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

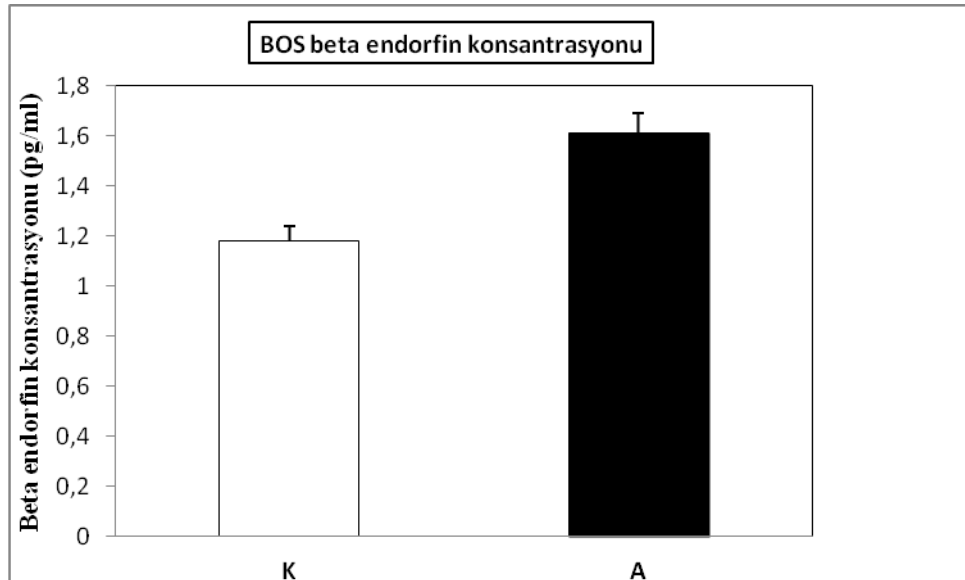
#### 4. 6. Plazma Beta Endorfin Düzeyleri

**Grafik 5:** Kontrol ve Antrene grubu plazma beta endorfin konsantrasyonu (pg/ml)



#### 4. 7. Beyin Omurilik Sıvısı ( BOS ) Beta Endorfin Düzeyleri

**Grafik 6:** Kontrol ve Antrene grubu beyin-omurilik sıvısı (BOS) beta endorfin konsantrasyonu (pg/ml)



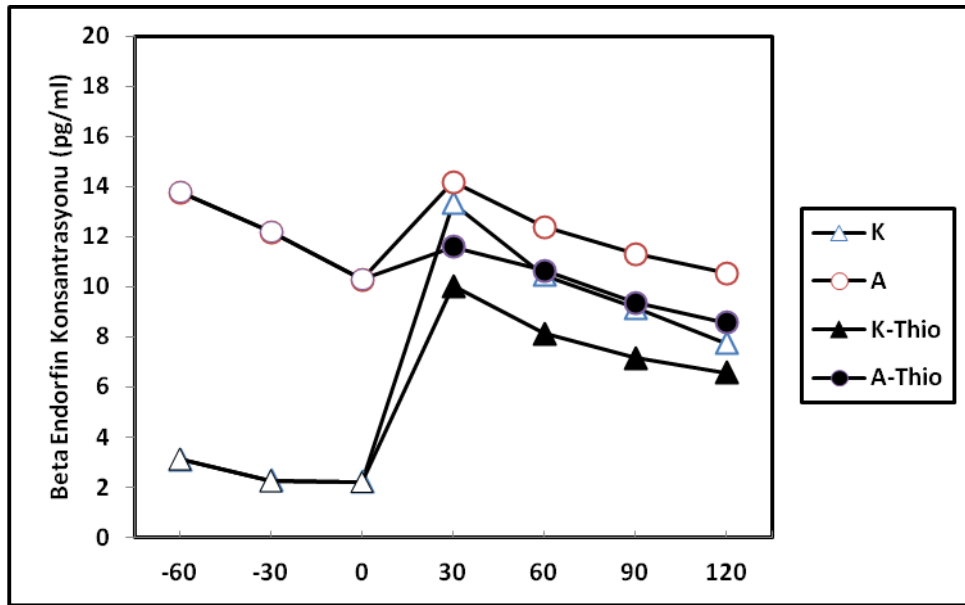


K ve A gruplarına ait plazma ve BOS BE düzeyleri Grafik 5 ve 6’da sunulmuştur. Buna göre ne plazma, ne de BOS’dan elde edilen örneklerde, gruplar arasında istatistiksel fark olmadığı saptanmıştır ( $p>0.05$ ).

#### 4.8. ACC Beta Endorfin Düzeyleri

K ve A grubunun, thioperamid öncesi ve sonrasında, ACC’den alınan örneklerdeki beta endorfin konsantrasyonu değişimi, Grafik 7’de sunulmuştur. Buna göre; K grubunda hot plate uygulaması sonrası tüm mikrodializat örneklerinde BE düzeyinin yükseldiği ( $p<0.001$ ) saptanırken, A grubunda hot plate sonrası BE düzeylerinde istatistiksel artış olmadığı saptanmıştır. Öte yandan K grubu ile A grubunun BE düzeylerinin 2 yönlü varyans analizi ile karşılaştırılması sonucu hem zaman, hem de antrenman etkisinin gözlemlendiği saptanmıştır. Buna göre A grubunun BE düzeylerinin, K grubuna göre daha yüksek olduğu ( $p<0.001$ ) gözlenmiştir. Öte yandan thioperamid uygulamasının, K grubunda istatistiksel olarak önemli BE düzeyi azalmasına yol açarken ( $p<0.01$ ), A grubunda thioperamid sonrası gözlenen BE düzeyindeki düşüşün, istatistiksel olarak önemli olmadığı saptanmıştır.

**Grafik 7:** K ve A grubunun, thioperamid öncesi ve sonrasında, ACC’den alınan örneklerdeki beta endorfin konsantrasyonu (pg/ml)



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, egzersize bağlı nosiseptif yanıt üzerine, histamin reseptör blokörü olan thioperamidin etkisi ve bu etkide BE düzeyinin değişimi incelenmiştir. Çalışma sonuçları, thioperamidin A grubunda ne hot plate latansı, ne de BE düzeyleri üzerine etkisinin olmadığını, buna karşılık K grubunda hot plate latansı ve ACC'den alınan örneklerdeki BE düzeyini düşürdüğünü ortaya koymuştur.

Çalışmada, K ve antrene grupların 8 hafta boyunca besin ve su tüketimi ile ağırlık değişimleri kaydedilmiş ve yapılan istatistiksel analizde, bu 3 parametre bakımından gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Her iki gruba ait hayvanlarda, 8 haftalık deney süresince vücut ağırlığının giderek artan bir seyir izlediği saptanmıştır. Bu durum, sıçanların fizyolojik özellikleri ile uyumlu bulunmuştur (Kohn ve Clifford, 1984). Gruplara ait tükenme süreleri, A grubunun 8 haftalık antrenman programını etkin olarak gerçekleştirdiğini ortaya koymaktadır. Öte yandan bu çalışmanın ilginç bulgularından biri, Thioperamidin, antrene sıçanlarda tükenme süresini düşürmesine ilişkindir. Akut, tek doz Thio uygulamasıyla, A grubunda tükenme süresi yaklaşık 20 dakika, bir başka deyişle, yaklaşık % 20 azalmıştır. Bu durumun olası açıklamalarından biri, histamin H3 reseptör blokörü olan thioperamidin, ters bloker olmasından kaynaklanmış olabileceğidir. Bilindiği gibi Thio'nun yol açtığı histamin blokajı, periferde histamin salınımını bloke ederken, merkezi sinir sisteminde histamin salınımında artışa yol açmaktadır. Histaminin, iskelet kasına giden arteriyollerde vazodilatasyona yol açtığı bilinmektedir (Morganroth ve ark., 1977). Bu nedenle histamin blokajının antrene grupta tükenme süresini kısaltmış olma olasılığı vardır. Ancak bu durum, Nijima-Yaoita ve ark.'nın bulgularıyla çelişmektedir. Söz konusu araştırmacılar, farelerde histamin blokerlerinin uzamış yürüme süresine olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında histaminin H1 reseptör blokerlerinin (feksofenadin ve pirilamin) yürüme süresini kısaltırken, thioperamidin bu etkiyi göstermediğini ortaya koymuşlardır (Nijima ve ark., 2012). Olası diğer bir mekanizma, uzamış egzersize bağlı HDC (histidin dekarboksilaz) enzim aktivitesindeki artıştır. HDC, egzersiz sonrası periferik histamin miktarında artışa yol açmakta, histamin ise iskelet kaslarında vazodilatasyona katkıda bulunmaktadır. Ancak literatürde, egzersiz antrenmanının, egzersizle uyarılan HDC aktivitesinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Ayada ve ark., 2002; Endo ve ark.,1998). Öte

yandan histaminin, H3 reseptörleri üzerinden, sempatik sinir uçlarından vazokonstriktör tonusu presinaptik olarak inhibe ettiği bilinmektedir (Beyak ve Vanner, 1995; McLeod ve ark., 2001). Bu etkinin, Thio ile bloke edilmesinin iskelet kaslarında vazokonstriksiyonla, dolayısıyla yorgunlukla sonuçlanan fizyolojik süreçlere katkıda bulunmuş olma olasılığı göz ardı edilmemelidir.

Çalışmada, nosiseptif uyaran olarak termal uyaran kullanılmış ve A grubunda daha yüksek eşik değerlerin (hot plate latans değeri) elde edildiği saptanmıştır. Bu durum, literatür bulgularıyla uyum içindedir (O'Connor ve Cook, 1999; Hoeger ve ark., 2008; Droste ve ark., 1998). Öte yandan bu çalışmada, K grubunda gözlenen EİH fenomeninin, A grubunda gözlenmediği saptanmıştır. Bu durum, literatürde antrene bireylerde EİH fenomeninin gözlendiğine ilişkin kanıyla çelişki göstermektedir. Egzersizle bağlı hipotalamik yanıtta büyük ölçüde ağrı eşiği (Droste ve ark., 1991; 1998) ve ağrı toleransının (Gurevich ve ark., 1994) artması ve ağrı duyusu algısındaki (nosisepsiyon) değişiklikler (Drury ve ark., 2005) sorumlu tutulmaktadır. Farklı egzersiz yoğunluğu ve protokolleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, EBH'nin, maksimal oksijen tüketiminin % 60-75'i düzeyinde uygulanan egzersiz protokollerinde, ya da dereceli olarak uygulanan egzersiz protokollerinde, yoğun yüklenme sırasında ortaya çıktığı gösterilmiştir (Hoeger ve ark., 2008; Koltyn ve Arbogast, 1998; Koltyn, 2002). Drury ve ark., EBH'nin, kadın sporcularda da gözlendiğini ortaya koymuşlardır (Drury ve ark., 2005). Bu çalışmada, antrene grupta EİH gözlenmemesinin en olası açıklaması, uygulanan akut tüketici egzersiz protokolüdür. Olasılıkla yorgunluk oluşturucu akut yüklenmenin şiddeti, antrene grupta sıklıkla gözlenen bu fenomeni ortadan kaldırmaktadır.

Çalışmanın orijinal bulgularından biri, K grubunda gözlenen EİH'nin, thioperamid uygulanması sonrasında kaybolmasıdır. Thioperamid, histamin H3 reseptör blokeridir ve merkezi sinir sisteminde H3 reseptörleri, antinosiseptif olarak etki eden histamin salınımına aracılık etmektedir (Cannon ve ark., 2007; Carlsson ve ark., 1961; Hough ve Rice, 2011). Dolayısıyla bu çalışmada gözlenen, thioperamid ile kaybolan EİH fenomeninden, merkezi sinir sistemindeki histamin salınımının bloke edilmesi sorumlu gibi görünmektedir. Çalışmanın 2. bölümünde elde edilen BE sonuçları ise, azalan antinosiseptif yanıt üzerinde, plazma ve BOS BE düzeylerinin

değil, ACC'den salınan BE düzeyi azalışının katkısı olduğunu gözler önüne sermektedir.

Bu çalışmada kullanılan thioperamid, 20 mg/kg dozunda ve I.P. olarak kullanılmıştır. Literatürde, düşük dozlarda (1-5 mg/kg) sistemik olarak kullanılan thioperamidin antinosiseptif etki göstermediği (Owen ve ark., 1994; Suzuki ve ark., 1994), bu etki için 5-30 mg/kg dozunun uygun olduğu gösterilmiştir (Malmberg ve ark., 1994; Lamberti ve ark., 1996; Hough ve Rice, 2011). Öte yandan önceki çalışmalar, thioperamidin sistemik, intraserebral ve intratekal uygulamalarının termal uyaran sonucu elde edilen nosiseptif yanıtına ilişkin etkisine yönelik olarak bifazik etkiye dikkat çekmektedir. Şöyle ki; thioperamidin uygun dozda sistemik uygulanması sonucu maksimal antinosiseptif etki, % 30 düzeyinde gözlenmekte, bunun üstündeki dozlarda uygulanan thioperamid, daha az nosiseptif etki göstermektedir (Hough ve Rice, 2011). Bir başka çalışmada thioperamidin, deneysel nöropati sonrası aljezik etki gösterdiği ortaya konulmuştur (Smith ve ark., 2008). Thioperamidin sıçan PAG (periakvaduktal gri cevher)'de histamin salınımını uyardığı, PAG'den salınan histaminin ise ağrıyı hem azaltıcı, hem de arttırıcı etki gösterdiği saptanmıştır (Hough ve Rice, 2011). Bu durumdan, inen beyin sapı nöronal devrelerinin etkisinin olduğu düşünülmektedir (Heinricher ve Ingram, 2008). Thioperamidin temel etki bölgesinin, beyinde bulunan H3 reseptörleri olduğu bilinmesine karşılık, literatürde bu konudaki çalışmaların azlığına dikkat çekilmektedir (Hough ve Rice, 2011).

Bu çalışmada ise thioperamidin sedanter ve antrene hayvanlarda termal uyaranla oluşturulan hot plate testinde nosiseptif/antinosiseptif etki göstermediği, ancak K grubunda, egzersizden sonra gözlenen hipoaljeziyi baskıladığı saptanmıştır. Bu konuda yapılmış çalışmalardan biri, Ibironke ve Rasak'ın farelerde gerçekleştirdiği çalışmadır (Ibironke ve Rasak, 2013). Söz konusu araştırmacılar, farelerde 3 dakika boyunca yüzmeye zorlanma sonrası hot plate ve tail flick latanslarını ölçmüşler ve yüzme sonrasında her 2 ölçümün de arttığını ortaya koymuşlardır. Çalışmada ayrıca histamin H1 (simetidin) ve H2 (klorfeniramin) blokeri kullanarak, yanıtlara tekrar bakmışlar ve fark bulamamışlardır. Araştırmacılar, yüzmeye zorlanma sonrası gözlenen analjezik yanıt üzerine histamin H1 ve H2 reseptör blokerlerinin etki göstermediğini ortaya koymuşlardır (Ibironke ve Rasak, 2013). Söz konusu çalışmada, H3 reseptör blokeri kullanılmamıştır.

Bu çalışmanın 2. Bölümünde, termal uyaran sonrası, ACC'den alınan mikrodializat örneklerinde BE düzeyi incelenmiştir. Çalışma sonuçları, thioperamidin antrene grupta BE salınımı üzerine etki göstermez iken, K grubunda BE düzeylerini düşürdüğünü ortaya koymuştur. Bu bulgu orijinaldir ve literatürde thioperamid uygulaması ile ACC'de BE düzeyini araştıran başka çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürde, histaminerjik ajanlar ve opiyatların, ağrıyı azaltmada etkileşimleri olduğuna ilişkin çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Mobarakeh ve ark., histamin geninden yoksun bırakılmış (knock out) farelerde yaptıkları çalışmalarında histaminin, H3 reseptörleri üzerinden opiyatların antinosiseptif etkilerini spinal düzeyde baskıladığını ortaya koymuşlardır (Mobarakeh ve ark., 2009). Thoburn ve ark. ise, PAG'e enjekte edilen naloksonun, histaminin antinosiseptif etkisini bloke ettiğini göstermişlerdir (Thoburn ve ark., 1994). Khalilzadeh ve ark., dentat girusta thioperamidle oluşturulan antinosiseptif etkinin, nalokson ile bloke edildiğini göstermişlerdir (Khalilzadeh ve ark., 1994). Tamaddonfard ve ark., primer somatosensoryal kortekse enjekte edilen naloksonun, thioperamide bağlı antinosiseptif etkiyi bloke ettiğini göstermişlerdir (Tamaddonfard ve Gooshchi, 2014).

Literatürde, ACC'de BE salınımı üzerinde thioperamidin etkisini gösteren çalışma bulunmamıştır. Bu yönüyle çalışma özgündür.

Çalışmanın çeşitli sınırlılıkları da bulunmaktadır. Çalışmada kullanılan deney modeli, ACC'de BE salınımını ortaya koymuştur. BE salınımını bloke eden,  $\mu$  reseptör antagonisti olan nalokson gibi farmakolojik bir ajan kullanılması, sedanter ve antrene hayvanlardaki sonuçların yorumlanmasını kolaylaştırmaya katkıda bulunabilirdi. Öte yandan çalışmada, antrene gruplarda hot plate latansı ve BE düzeylerinde farklılık bulunmamasının, K ve A grubu hayvanların stres hormonları düzeyinin farklılığından kaynaklanmış olabileceği akla gelmektedir. Çalışmada, stres hormon ölçümleri yapılmamış olması, çalışmanın sınırlılıklarından biridir.

**Sonuç olarak** bu çalışma, sedanter hayvanlarda egzersize bağlı hipotalamik yanıt üzerine thioperamidin etkili olduğunu göstermiş, bu etkide ACC'den salınan BE düzeyinin katkısının olduğuna ilişkin güçlü ipuçları ortaya koymuştur.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmanın sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

1. A grubu hayvanlar, 8 haftalık egzersiz antrenman programını başarıyla sürdürmüşlerdir.
2. K ve A grupları arasında, plazma ve BOS BE düzeyleri arasında farklılık bulunmamıştır.
3. A grubunun dinlenme hot plate latansı, K grubundan yüksek bulunmuştur.
4. Thioperamid, K grubunda akut egzersize bağlı hipoaljeziyi bloke etmiştir.
5. Thioperamid, K grubunda ACC'den alınan mikrodiyalizat örneklerinde, termal uyarana bağlı BE salınımını bloke etmiştir.

İleride yapılacak çalışmalar için öneriler:

1. Çalışma sonuçları, farklı akut egzersiz süre ve yoğunluklarında tekrar değerlendirilebilir.
2. Çalışma sonuçları, farklı opiyat reseptör antagonistleri kullanılarak tekrar değerlendirilebilir.
3. Thioperamid, intraserebral veya intraserebroventriküler olarak enjekte edilerek, BE düzeylerinin değişimi değerlendirilebilir.
4. Çalışma, histamin geni ortadan kaldırılmış (knock out) hayvanlarda tekrar edilebilir.
5. Çalışma, çeşitli opiyat reseptörleri genetik olarak ortadan kaldırılmış (knock out) hayvanlarda tekrar edilebilir.

## KAYNAKLAR

- Arrang JM, et al. Highly potent and selective ligands for histamine H<sub>3</sub>-receptors. *Nature* 327: 117–23.
- Arrang JM, Garnarb M and Schwartz JC. Autoinhibition of brain histamine release by a novel class (H<sub>3</sub>) of histamine receptors. *Nature* 1983; 327:117-23.
- Ayada K, Tadano T, Endo Y. Gnawing behavior of a mouse in a narrow cylinder: a simple system for the study of muscle activity, fatigue, and stress. *Physiol. Behav.*, 77, 161—166 (2002).
- Aydin ON. Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2002; 3(2):37–48.
- Bair MJ, Robinson RL, Katon W, et al. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Int Med* 2003,163:2433–4.
- Berker E, Dinçer N. Kronik ağrı ve rehabilitasyonu. *Ağrı*.2005;17:10-16
- Beyak, M., & Vanner, S. (1995). Histamine H<sub>1</sub> and H<sub>3</sub> vasodilator mechanisms in the guinea pig ileum. *Gastroenterology*, 108(3), 712-718.
- Boecker H, Sprenger T, Spilker ME, Henriksen G, Koppenhoefer M, Wagner KJ, Valet M, Berthele A, Tolle TR. The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain. *Cereb Cortex* 2008,18(11):2523-31
- Bornhovd, K., Quate, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C. and Buchel, C., 2002. Painful stimuli evoke different stimulus-response function in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 125, pp. 1326–1336.
- Bito L., Davson H., Levin E. The concentration of free amino acids and other electrolytes in cerebrospinal fluid, in vivo dialysate of brain, and blood plasma of the dog. *J Neurochem*. 1966; 13: 1057-67.

Cannon KE, Leurs R, Hough LB. Activation of peripheral and spinal histamine H3 receptors inhibits formalin-induced inflammation and nociception, respectively. *Pharmacol Biochem Behav* 88: 122–129, 2007.

Carlsson A, Falck B, Hillarp NA, Thieme G, Torp A. A new histochemical method for visualization of tissue catecholamines. *Med Exp Int J Exp Med* 4: 123–125, 1961.

Carrasco L, Villaverde C, Oltras CM. Endorphin responses to stress induced by competitive swimming event. *J Sports Med Phys Fitness* 2007, 47(2):239-45.

Cazzola M, Atzani F, Sanzi-Puttini P. Pain in fibromyalgia syndrome. *J Funct Syndr*. 2002;2:57-68

Dearman J, Francis KT. Plasma levels of catecholamines, cortisol, and beta-endorphins in male athletes after running 26.2, 6, and 2 miles. *J Sports Med Phys Fitness*.1983, 23:30-38.

De Diego Acosta AM, García JC, Fernández-Pastor VJ, Perán S, Ruiz M, Guirado F. Influence of fitness on the integrated neuroendocrine response to aerobic exercise until exhaustion. *J Physiol Biochem* 2001, 57(4):313-20.

Dickenson AH. NMDA receptor antagonists as analgesics. In: Fields HL, Liebeskind (eds), *Pharmacological approaches to the treatment of pain*. Seattle: IASP Press, 1994; 173-87.

Dishman RK, O'Connor P. Lessons in exercise neurobiology: The case of endorphins. *Ment Health Phys Act* 2009, 2: 4-9.

Donahue RR, LaGraize SC, Fuchs PN: Electrolytic lesion of the anterior cingulate cortex decreases inflammatory, but not neuropathic nociceptive behavior in rats. *Brain Res* 2001, 897:131-138.

Dökmeci İ. Nörorertidler, agonistler ve antiagonistler. İçinde: Karadağ ÇH, Tuncer A, editörler. *Farmakoloji*. İstanbul Nobel;2000. R.357-76.

Droste C., Greenlee M., Schrek M., Roskamm H. Experimental pain thresholds and plasma beta-endorphin levels during exercise. *Medicine Science in Sports and Exercise*. 1991, 23: 334-342.



Droste C., Meyer-Blackenburg H., Greenlee M., Roskamm H. Effect of physical exercise on pain thresholds and plasma beta-endorphins in patients with silent & symptomatic myocardial ischemia. *European Heart Journal*. 1998, 9: 25-33.

Drury D.G., Greenwood K., Stuempfle K.J. , Koltyn K.F. Changes In Pain Perception In Women During And Following An Exhaustive Incremental Cycling Exercise. *Journal of Sports Science And Medicine*. 2005, 4: 215-222.

Endo Y, Tabata T, Kuroda H, Tadano T, Matsushima K, Watanabe M. Induction of histidine decarboxylase in skeletal muscle in mice by electrical stimulation, prolonged walking and interleukin-1. *J. Physiol.*, 509, 587—598 (1998).

Erdine S. Ağrı mekanizmaları. Erdine S (ed). Ağrı, Birinci baskı, İstanbul; Alemdar Ofset, 2000:20.

Ertekin C. Ağrının nöroanatomisi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi. İbrahim Yegül (ed). İzmir: Yapım Matbaacılık, 1993: 1-18.

Fillingim RB. Individual differences in pain responses. *Curr Rheumatol Rep* 2005,7:342–7.

Foltz E.L., White L.E. Pain “relief” by frontal cingulotomy. *J Neurosurg*. 1962,19:98-100.

Fuchs PN, Balinsky M, Melzack R: Electrical stimulation of the cingulum bundle and surrounding cortical tissue reduces formalin-test pain in the rat. *Brain Res* 1996, 743:116-123.

Glick SD, Crane L.A. Opiate-like and abstinence-like effects of intracerebral histamine administration in rats. *Nature (Lond.)* 273: 547-549, 1978.

Gogas KR, Hough LB. Effects of zolantidine, a brain-penetrating histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist, on naloxone-sensitive and naloxone-resistant analgesia. *Neuropharmacology* 27: 357-362, 1987.

Gogas KR, Hough LB. Inhibition of naloxone-resistant analgesia by centrally-administered H<sub>2</sub> antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 248: 262-267, 1989.

Göthert M, Garbarg M, Hey JA, Schlicker E, Schwartz JC and Levi R. New aspects of the role of histamine in cardiovascular function: Identification, characterization and potential pathophysiological importance of H<sub>3</sub> receptors. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73:558–64.

Gurevich M., Kohn P., Davis C. Exercise induced analgesia and the role of reactivity in pain sensitivity. *Journal of Sports Sciences*. 1994, 12: 549-559.

Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev*. 2008 Jul;88(3):1183-241.

Hassenbusch S.J., Pillay P.K., Barnett G.H. Radiofrequency cingulotomy for intractable cancer pain using stereotaxis guided by magnetic resonance imaging. *Neurosurgery*. 1990,27:220–3.

Heavner JE, Willis WD. Pain pathways: Anatomy and physiology. In: Raj PP (ed). *Practical Management of Pain*, 3 ed. St Louis: Mosby Inc, 2000; 107-45.

Heinricher MM and Ingram SL (2008) The brainstem and nociceptive modulation, in *The Senses: A Comprehensive Reference*. Volume 5: Pain (Basbaum AI, Bushnell MC, and Julius D eds) pp 593–626, Elsevier, New York.

Hoeger Bement MK, Dicapo J, Rasiarmos R, Hunter SK. Dose response of isometric contractions on pain perception in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(11):1880–9.

Hoffmann P, Terenius L, Thoren P. Cerebrospinal fluid immunoreactive beta-endorphin concentration is increased by voluntary exercise in the spontaneously hypertensive rat. *Regul Pept* 1990, 28:233-239.

Hough, L. B., & Rice, F. L. (2011). H<sub>3</sub> receptors and pain modulation: peripheral, spinal, and brain interactions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 336(1), 30-37.

[http://agri.com.tr/agri\\_ve\\_agri\\_kontrolu.doc](http://agri.com.tr/agri_ve_agri_kontrolu.doc)

Hurt R.W., Ballantine Jr H.T. Stereotactic anterior cingulate lesions for persistent pain: a report on 68 cases. *Clin Neurosurg*. 1974, 21:334-51.

- Hutchinson, W.D., Davis, K.D., Lozano, A.M., Tasker, R.R. and Dostrovsky, J.O., 1999. Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat Neurosci* 2, pp. 403–405.
- Ibironke, G. F., & Rasak, K. S. (2013). Forced Swimming Stress-Related Hypoalgesia: Nondependence on the Histaminergic Mechanisms. *Neurophysiology*, 45(4), 340-343.
- Imura H, Yoshikatsu N. “Endorphins” in pituitary and other tissues. *Annu Rev Physiol* 1981, 43: 265–278.
- Ishikawa S and Sperelakis N. A novel class (H3) of histamine receptors on perivascular nerve terminals. *Nature* 1987; 327:158-60.
- Khalilzadeh E, Tamaddonfard E, Farshid AA, Erfanparast A. (2010). Thioperamide-induced antinociception is mediated through endogenous opioid system in the dentate gyrus of adult rats. *Vet Res Forum*, 1: 166-173.
- Kohn, D. F., & Clifford, C. B. (1984). Biology and diseases of rats. *Laboratory animal medicine*, 2, 121-167.
- Koltyn K., Arbogast R. Perception of pain after resistance exercise. *British Journal of Sports Medicine*. 1998, 32: 20-24.
- Koltyn K. Exercise-induced hypoalgesia and intensity of exercise. *Sports Medicine*. 2002, 32: 477-487.
- Koyama, T., Tanaka, Y.Z. and Mikami, A., 1998. Nociceptive neurons in the macaque anterior cingulate activate during anticipation of pain. *Neuroreport* 9, pp. 2663–2667.
- Lamberti C, Bartolini A, Ghelardini C, and Malmberg-Aiello P (1996). Investigation into the role of histamine receptors in rodent antinociception. *Pharmacol Biochem Behav* 53:567–574.
- Levi R, Rubin LE and Gross SS. Histamine in cardiovascular function and dysfunction: Recent developments. *Handbk Exp Pharmacol* 1991; 97: 347–83.

Li CH, 1981. b-endorphin, Volume 10, in 'Hormonal Proteins and Peptides'. London: Academic Press INC LTD, Great Britain

Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Li K. High-fat- and lipid-induced insulin resistance in rats: the comparison of glucose metabolism, plasma resistin and adiponectin levels. *Ann Nutr Metab* 2006,50(6):499-505.

Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet*, 1999; 353: 1607-1609.

Malmberg-Aiello P, Lamberti C, Ghelardini C, Giotti A, and Bartolini A (1994). Role of histamine in rodent antinociception. *Br J Pharmacol* 111:1269–1279.

McLeod, R. L., Egan, R. W., Cuss, F. M., Bolser, D. C., & Hey, J. A. (2001). Histamine H3 antagonists. In *New Drugs for Asthma, Allergy and COPD* (Vol. 31, pp. 133-136). Karger Publishers.

Meeusen R, Smolders I, Sarre S, de Meirleir K, Keizer H, Serneels M, Ebinger G, Michotte Y. Endurance training effects on neurotransmitter release in rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Acta Physiol Scand*. 1997 Apr;159(4):335-41.

Meeusen R., Piacentini M.F., De Meirleir K. Brain microdialysis in exercise research. *Sports Med*. 2001,31(14):965-83.

Mobarakeh JI, Takahashi K, Yanai K. (2009). Enhanced morphine-induced antinociception in histamine H3 receptor gene knockout mice. *Neuropharmacology* 2009; 57:409-914.

Morganroth, M. L., Young, E. W., & Sparks, H. V. (1977). Prostaglandin and histaminergic mediation of prolonged vasodilation after exercise. *The American journal of physiology*, 233(1), H27-33.

Murray RK, Mayes P, Granner D, Rodwell V, eds., 1993. *Harper'ın Biyokimyası*. İstanbul: Barış Kitabevi, ss. 603-604.

Myers RD, Adell A, Lankford MF. Simultaneous comparison of cerebral dialysis and push-pull perfusion in the brain of rats: a critical review. *Neurosci Biobehav Rev*, 1998; 22:371-387.

Nijima-Yaoita, F., Tsuchiya, M., Ohtsu, H., Yanai, K., Sugawara, S., Endo, Y., & Tadano, T. (2012). Roles of histamine in exercise-induced fatigue: favouring endurance and protecting against exhaustion. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 35(1), 91-97.

O'Brien C, Woolf C, Fitzgerald M, et al. Differences in the chemical expression of rat primary afferent neurons which innervate skin, muscle or joint. *Neuroscience* 1989; 493-502.

O'Connor P., Cook D. Exercise and pain: the neurobiology, measurement, and laboratory study of pain in relation to exercise in humans. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 1999, 229: 119-166.

Owen MD, Gurun S, Zagola GP, Millington WR, 1997. Glycyl-L-glutamine [s-endorphin- (30-31)] attenuates hemorrhagic hypotension in conscious rat. *Am J Physiol*. 273: 1598-1606.

Owen SM, Sturman G, and Freeman P (1994) Modulation of morphine-induced antinociception in mice by histamine H3-receptor ligands. *Agents Actions* 41:C62–C63.

Paxinos G., Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 2nd ed., Plenum, New York, NY, 1986.

Price DD, Mao J, Mayer DJ. Central neural mechanisms of normal and abnormal pain states. In Fields HL, Liebeskind (eds). *Pharmacological approaches to the Treatment of Pain*. Seattle: IASP Press, 1994; 61-84.

Radosevich PM, Nash JA, Lacy DB, O'Donovan C, Williams PE, Abumrad NN. Effects of low- and high-intensity exercise on plasma and cerebrospinal fluid levels of ir-beta-endorphin, ACTH, cortisol, norepinephrine and glucose in the conscious dog. *Brain Res* 1989, 498:89-98

Rainville, P., Carrier, B., Hofbauer, R.K., Bushnell, M.C. and Duncan, G.H., 1999. Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain* 82, pp. 159–171.

Rainville P., Duncan G.H., Price D.D., Carrier B., Bushnell M.C. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*. 1997, 277:968-70

Schlicker E, Betz R and Gothert M. Histamine H3-receptor-mediated inhibition of serotonin release in the rat brain cortex. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1988; 337:588-90.

Schulz A, Harbach H, Katz N, Geiger L, Teschemacher H. Beta-Endorphin immunoreactive material and authentic beta-endorphin in the plasma of males undergoing anaerobic exercise on a rowing ergometer. *Int J Sports Med*. 2000, 21(7):513-7.

Smith, F. M., Haskelberg, H., Tracey, D. J., & Moalem-Taylor, G. (2008). Role of histamine H3 and H4 receptors in mechanical hyperalgesia following peripheral nerve injury. *Neuroimmunomodulation*, 14(6), 317-325.

Soetanto AL, Chung JW, Wong TK. Are there gender differences in pain perception? *J Neurosci Nurs* 2006,38:172–6.

Suzuki T, Takamori K, Takahashi Y, Narita M, Misawa M, and Onodera K (1994). The differential effects of histamine receptor antagonists on morphine- and U-50,488H-induced antinociception in the mouse. *Life Sci* 54:203–211.

Talbot, J.D., Marret, S., Evans, A.C., Meyer, E., Bushnell, M.C. and Duncan, G.H., 1991. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 251, pp. 1355–1358.

Tamaddonfard, E., & Gooshchi, N. H. (2014). Effects of administration of histamine and its H1, H2, and H3 receptor antagonists into the primary somatosensory cortex on inflammatory pain in rats. *Iranian journal of basic medical sciences*, 17(1), 55-61.

Thoburn KK, Hough LB, Nalwalk JW, Mischler SA. Histamine-induced modulation of nociceptive responses. *Pain* 1994; 58:29-37.

Thoburn KK, Hough LB, Nalwalk J W, Mischler SA, Aschner M. Histamine antinociception in the periaqueductal grey. *Soc. Neurosci*. 18:(1) 836, 1992.

Tıpta Uzmanlık Sınavı Eğitim Merkezi: Sinir sistemi embriyolojisi. Histoloji ve embriyoloji. Fizyoloji. Ankara: Yorum matbaacılık, 2012: 409

Timmerman H. Histamine H3 ligands: Just pharmacological tools or potential therapeutic agents? *J Med Chem* 1990; 33: 4–11.

Tolle, T.R., Kaufmann, T., Siessmeier, T., Lautenbacher, S., Berthele, A., Munz, F., Zieglgansberger, W., Willoch, F., Schwaiger, M., Conrad, B. and Bartenstein, P., 1999. Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Ann Neurol* 45, pp. 40–47.

Tsuda K, Tsuda S, Nishio I, Masuyama Y. Effects of beta-endorfin on noradrenergic release in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:65-7.

Xu H, Wu LJ, Wang H, Zhang X, Vadakkan KI, Kim SS, Steenland HW, Zhuo M: Presynaptic and postsynaptic amplifications of neuropathic pain in the anterior cingulate cortex. *J Neurosci* 2008, 28:7445-7453.

Wu LJ, Steenland HW, Kim SS, Isiegas C, Abel T, Kaang BK, Zhuo M: Enhancement of presynaptic glutamate release and persistent inflammatory pain by increasing neuronal cAMP in the anterior cingulate cortex. *Mol Pain* 2008, 4:40.

Yamamura, H., Iwata, K., Tsuboi, Y., Toda, K., Kitajima, K., Shimizu, N., Nomura, H., Hibiya, J., Fujita, S. and Sumino, R., 1996. Morphological and electrophysiological properties of ACCx nociceptive neurons in rats. *Brain Res* 735, pp. 83–92.

Yücel A. Akut ağrı nörofizyolojisi. Hasta kontrollü analjezi (PCA). İstanbul: MER Matbaacılık & Yayıncılık, 1997: 5-19.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Aliye	<b>Uyruğu</b>	T.C.
<b>Soyadı</b>	Gündoğdu	<b>Tel no</b>	5358708432
<b>Doğum tarihi</b>	24.04.1984	<b>e-posta</b>	aliyeaksoytr@gmail.com

### Eğitim Bilgileri

	<b>Mezun olduğu kurum</b>	<b>Mezuniyet yılı</b>
<b>Lise</b>	Antalya Karatay Lisesi (YDA)	2002
<b>Lisans</b>	AÜ BESYO Antrenörlük Eğitimi	2008
<b>Yüksek Lisans</b>	AÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2016
<b>Doktora</b>		

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (yıl-yıl)</b>

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Sınav türü</b>	<b>Puanı</b>
İngilizce	ÜDS	65

### Proje Deneyimi

<b>Proje Adı</b>	<b>Destekleyen kurum</b>	<b>Süre (Yıl-Yıl)</b>
Egzersiz Bağılı Nosiseptif Yanıt Üzerine Histamin H3 Reseptör Blokajının Etkisi	Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi	2011-2016
Yüksek Yağ İçeren Diyabete Bağlı Obezite Modeli Uygulanan Sıçanlarda Egzersiz Antrenmanının Ağrı Eşiği ve Beta Endorfin Düzeylerine Etkisi	Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi	2011-2014
Antrene Sıçanlarda $\beta$ -Endorfin ve Melatonin İlişkisinin Ağrı Üzerine Etkisi	Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi	2011-2016



**Burslar-Ödüller:**  
**Yayınlar ve Bildiriler:**

**A. BİLDİRİLER**

**a. Uluslararası Kongrelerde Sunulan Bildiriler**

1. Ozkaya YG, Gundogdu A, Seyran M. Extracellular beta endorphin concentration in the anterior cingulate cortex during rest, and following acute exercise in sedentary and exercise-trained rats. 25th Joint Meeting of FEPS and French Physiological Society, 29thJune-1st July, 2016, Paris, France.
2. Ozkaya YG, Gundogdu A, Seyran M. Exercise training potentiates the beta endorphin release in the anterior cingulate cortex of rats under functional pinealectomy. . 25th Joint Meeting of FEPS and French Physiological Society, 29thJune-1st July, 2016, Paris, France.
3. Seyran M, Gündoğdu A, Özkaya YG. The effect of exercise training on pain threshold, plasma and anterior cingulate cortex beta endorphin concentrations in rats under high fat diet-induced obesity: a microdialysis study. 13rd International Congress of Sport Sciences, 7th-9th November 2014, Abstract Book, pp.247-248, Konya / TURKEY.
4. Gündoğdu A, Özdemir Ö, Pamuk Ö, Hindistan İE, Özkaya YG. The effect of simultaneously performed cognitive task and physical exercise on pressure pain threshold and tolerance in athletes. 1st International Sport Sciences, Tourism and Recreation Student Congress, Abstract Book, p:153, 21st-23rd May, 2014, Antalya / TURKEY.
5. Gündoğdu A, Gököz B, Yüksel H, Çiftçi T, Ünal E, Babur K, Sarı A, Bozkurt B, Karaman B, Ay F, Yıldırım E, Y. Gül Özkaya. The effect of dual task on pain threshold, pain tolerance, self efficacy and pain coping strategies in athletes. 4th World Conference on Psychology, Counseling and Guidance, (WCPCG 2013), 24 - 26 May 2013, Istanbul /TURKEY.
6. Özkaya YG, Gündoğdu A, Özdemir Ö, Seyran M. Nociception before and after exercise in trained rats under light-induced functional pinealectomy. Turkish-FEPS

Physiology Congress. 3-7 September, 2011 İstanbul, TURKEY. Acta Physiologica 2011; Volume 203, Supplement 686 :PC240.

#### **b. Ulusal Kongrelerde Sunulan Bildiriler**

1. YG Özkaya, A Gündoğdu, M Seyran. Hipertonik sodyum klorüre bağlı myalji modeli uygulanan antrene sıçanlarda melatoninin ağrı eşiği üzerine etkisi. 11. Ulusal Sinirbilim Kongresi. 28 Nisan-1 Mayıs 2013, İzmir. J Neurol Sci (Turkish), Volume 30, Supplementary Issue, p:95, 2013.
2. A Gündoğdu, M Seyran, YG Özkaya. Sıçanlarda egzersize bağlı hipoaljezi üzerine histamin h3 reseptör blokörü thioperamidin etkisi. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Kongre Özet Kitabı, sayfa: 194, 25-29 Eylül 2012, Trabzon.
3. YG Özkaya, M Seyran, A Gündoğdu. Yüksek yağ içeren diyete bağlı obezite modeli uygulanan sıçanlarda egzersiz antrenmanının nosiseptif yanıt üzerine etkisi. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Kongre Özet Kitabı, sayfa:195, 25-29 Eylül 2012, Trabzon.

#### **B. YAYINLAR**

##### **a. SCI Kapsamında Yayınlar**

1. Ozkaya MS, Aksoy-Gundogdu A, Seyran M, Hindistan IE, Pamuk O, Ozkaya YG. Effect of exogenous melatonin administration on pain threshold in exercise trained rats under light-induced functional pinealectomy. Biol Rhythm Res, 45(6):849-859, 2014.

##### **b. SCI Dışı İndekslerde Yapılan Yayınlar**

1. Gündoğdu A, Özdemir Ö, Pamuk Ö, Hindistan İE, Özkaya YG. The effect of simultaneously performed cognitive task and physical exercise on pressure pain threshold and tolerance in athletes. IntJSCS, Special Issue 2, 159-169, August 2014. Doi : 10.14486/IJSCS187.