

*Araştırma Makalesi***Amitriptilinin Deneysel Akut ve Kronik İnflamasyon Modelleri Üzerine Etkisi**

Candan Dalkılıç ^a, Günnur Özbakış Dengiz ^b, Murat İnanç Cengiz ^c, Zehra Kurçer ^d, Zekiye Nur Banoğlu ^b

^a Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak,

^b Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye,

^c Periodontoloji Anabilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye,

^d Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa, Türkiye.

**MAKALE
BİLGİSİ**

Gönderilme Tarihi:

02.04.2018

Revizyon:

24.07.2018

Kabul:

08.08.2018

Sorumlu Yazar:

Günnur Özbakış Dengiz

gunnurozbakis@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Amitriptilin, inflamasyon, histamin, karragenin, koton-pellet, sıçan

ÖZET

Amitriptilin, inflamasyon fizyopatolojisinde etkili olan serotonerjik, adrenerjik, histaminerjik ve bazı kolinerjik reseptörleri antagonize, sodyum, kalsiyum ve potasyum kanallarını bloke ettiği bildirilen trisiklik bir antidepresandır. Çalışmamızın amacı amitriptilinin sıçanlarda oluşturulan akut ve kronik inflamasyon modellerinde anti-inflamatuvar etkilerini (AİE) araştırmaktır. Çalışmamızda akut inflamasyon sıçan pençe modelinde karragenin ve histamin ile oluşturuldu. Sıçanların sağ arka ayak hacimleri ölçülerek, kontrol grubuna distile su, diğer gruplara diklofenak sodyum ve amitriptilin (karragenin modelinde 5- 10 ve 20 mg/kg- histamin modelinde 10 mg/kg) intraperitoneal uygulandı ve 30 dakika sonra, aynı ayaklarda %1'lik karagenin veya %0.1 'lik histamin ile inflamasyon oluşturuldu. Karragenin inflamasyonunu takiben, 1 saat ara ile 5 kez, histamin inflamasyonunu takiben, 30 dakika ara ile 6 kez hayvanların pençeleri ölçüldü. Amitriptilin gruplarının AİE'leri kontrol grubu pençe ödemi artışlarına göre hesaplandı. Çalışmamızda, amitriptilinin kronik AİE'si koton-pellet granüloma testi ile değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar ANOVA ve post-hoc LSD testi ile analiz edildi. Amitriptilin, karragenin modelinde, sadece 10 mg/kg dozda 1. ve 2. saatlerde %52.56 ve 46.43'lük AİE göstermiştir (p<0.05). Histamin modelinde ise, amitriptilin 30, 60, 90, 120 ve 150. dakikalarda sırasıyla %46.23, 40.05, 43.34, 47.67 ve 52.94 oranlarında AİE sergilemiştir (p<0.050). Koton-pellet granüloma testinde, amitriptilin uygulanan grupta pamuk bilyelerin yaş ağırlıklarında %26.62'lik, kuru ağırlıklarında ise %31.09'lük anti-proliferatif etki tespit edilmiştir (p<0.05). Sonuç olarak, amitriptilin akut ve kronik AİE göstermiştir. Akut AİE'si, inflamasyonun erken fazında salınan bazı nöromedyatörlerin (özellikle histamin) inhibisyonuna bağlı olabilir. Kronik AİE'ye sahip olması ise depresyonla seyreden bazı kronik inflamatuvar hastalıkların tedavilerinde yer alabilir.

*Research Article*

Effects of Amitriptyline on the Experimental Acute and Chronic Inflammation Models

Candan Dalkılıç^a, Günnur Özbakış Dengiz^b, Murat İnanç Cengiz^c, Zehra Kurçer^d, Zekiye Nur Banoğlu^b

^a Health Practice and Research Center, Bülent Ecevit University, Zonguldak, Turkey,

^b Department of Medical Pharmacology, Medicine Faculty, Bülent Ecevit University, Zonguldak, Turkey,

^c Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Bülent Ecevit University, Zonguldak, Turkey,

^d Department of Medical Pharmacology, Medicine Faculty, Harran University, Şanlıurfa, Turkey.

ARTICLE INFORMATION

Date of Submission

02.04.2018

Revision:

24.07.2018

Accepted:

08.08.2018

Correspondence Author:

Günnur Özbakış Dengiz

gunnurozbakis@gmail.com

Key Words:

Amitriptyline, inflammation, histamine, carrageenan, cotton-pellet, rat.

ABSTRACT

Amitriptyline is a tricyclic antidepressant and antagonizes serotonergic, adrenergic, histaminergic and some cholinergic receptors and blocks sodium, calcium and potassium channels which has effects on inflammation pathophysiology. The aim of our study is to examine the anti-inflammatory effect (AIE) of amitriptyline on acute and chronic inflammation models in rats. In our study acute inflammation was created with carrageenan and histamine induced paw edema models in rats. After measuring the basal right hind paw volumes of rats, distilled water for the control group, diclofenac sodium and amitriptyline (5- 10 and 20 mg/kg for carrageenan model, 10 mg/kg for histamine model) for the other groups were injected intraperitoneally. After 30 minutes, paw edema was induced by injection of 1% carrageenan solution or 0.1% histamine solution into sub-plantar region of the same right hind paws. Following the injections paw volumes were measured 5 times at 1 hour intervals (for carrageenan injection) and 6 times at 30 minutes intervals (for histamine injection). The AIE's of amitriptyline injected groups were calculated based on the increase of paw edema volumes of the control group. AIE effect of amitriptyline on the chronic phase of inflammation were tested with Cotton-Pellet granuloma method. The obtained results were analyzed by ANOVA and post-hoc LSD test. Amitriptyline, 10 mg/kg, showed significant AIE at 1 and 2 hours (52.56% and 46.43%) in carrageenan-induced paw edema model ($p<0.05$) and at 30, 60, 90, 120 and 150 minutes (in order of 46.23%, 40.05%, 43.34%, 47.67% and 52.94%) in histamine-induced paw edema model ($p<0.05$). In Cotton-Pellet granuloma model, amitriptyline showed significantly anti-proliferative effect based on the wet and dry cotton pellets weights removed from rats (in order of 26.62%, 31.09%) ($p<0.05$). Amitriptyline showed both acute ve chronic AIE. The acute AIE of amitriptyline may be due to the inhibition of some neuromediators (especially histamine) on the early phase of inflammation. Chronic AIE may be useful for the treatment of some chronic inflammatory diseases accompanied with depression.

© 2018 Bulent Ecevit University All rights reserved.

Giriş

İnflamasyon; organizmada enfeksiyon, fiziksel (sıcak-soğuk gibi), kimyasal ve diğer etmenlerin (immün cevap ve iskemi gibi) neden olduğu bir doku hasarına karşı hücrel ve humoral düzeyde oluşan güçlü bir fizyolojik cevaptır. Böyle bir cevabın amacı; hasara neden olan etkeni ve oluşan ürünlerini ortadan kaldırmak, bunları bulunduğu yerde sınırlı tutmak ve kontrol sağlandıktan sonra, hasarlanmış dokuların tamirini ve yenilenmesini sağlamaktır (1,2,3).

İnflamasyonun fizyopatolojisinde hemodinamik değişiklikler, polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımı önemli rol oynamaktadır (1). Bir çok hücre tarafından lokal olarak üretilen histamin, serotonin, araşidonik asit metabolizması ürünleri, sitokinler, nitrik oksit (NO), serbest oksijen radikalleri, lizozomal enzimler gibi kimyasal mediyatörler ve plazma kökenli kompleman, kinin, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonu, inflamasyondaki semptomlardan ve doku hasarının sınırlandırılmasından sorumlu tutulmuşlardır (1, 4, 5, 6, 7, 8).

Depresyon çok çeşitli nedenlerle ve toplumda hemen hemen her yaş grubunda gözlenebilen bir hastalıktır. Romatoid Artrit, fibromyalji, osteoartrit, tendinit, Chron hastalığı, psöriazis, ankilozan spondilit gibi bazı kronik inflamatuvar hastalıkların, kişilerin toplumsal ve mesleki yaşam kalitelerini azaltarak, depresyona katkı sağladığı ve depresif bozuklukların fizyopatolojisinde pro-inflamatuvar sitokinlerin rol oynayabileceği belirtilmektedir (9, 10, 11, 12). Depresyon tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçlar, santral sinir sisteminde (SSS) katekolaminler (noradrenalin, dopamin) ve serotonin gibi nöromediyatör monoaminlere ait sinapsları ve bazen de onların reseptörlerini etkileyerek, antidepresan etkilerini göstermektedirler (13). Bu ilaçlardan bazılarının, AİE'leri gösterilmiş olup (14, 15, 16, 17), bu etkilere neden olan mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır.

Çalışmamızda kullandığımız amitriptilin, bir trisiklik antidepresan ilaç olup; depresyon, anksiyete, dikkat eksikliği-hiperaktivite, yeme bozukluğu, bipolar rahatsızlık gibi psikiyatrik rahatsızlıkların kontrolünde ve migren profilaksisinde, post-herpetik nöralji, nöropatik ağrı, fibromiyalji gibi çeşitli tipteki ağrıların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (18). Amitriptilin öncelikle bir serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü olarak görev yapmaktadır (19). Ayrıca, serotonerjik,

adrenerjik, histaminerjik, bazı kolinerjik ve N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörleri üzerinde antagonist (20) ve sodyum (Na⁺), kalsiyum (Ca²⁺) ve potasyum (K⁺) kanalları üzerinde de blokaj yapıcı etkilerinin olduğu bildirilmektedir (21, 22). Amitriptilinin, inflamasyon fizyopatolojisinden sorumlu histamin, serotonin, NO metabolizmasına etki ettiği, sıçanlarda karragenin ile oluşturulan pençe ödemi modelinde akut AİE'sinin gözleendiği ortaya konulmuştur (23, 24). Ancak farklı bir inflamatuvar ajan ile oluşturulan pençe ödemi ve kronik inflamasyon modelinde AİE'sinin var olup olmadığı ile ilgili araştırma sayısı oldukça azdır (25).

Bu nedenle çalışmamızın amacı, amitriptilinin sıçanlarda karragenin ve histamin ile oluşturulan pençe ödemi modellerinde akut AİE'lerini ve koton-pellet yöntemi ile kronik AİE'sinin var olup olmadığını araştırarak, etki güçlerini steroid ve non-steroid konvansiyonel bir anti-inflamatuvar ilaç ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Kimyasal Maddeler

Çalışmada amitriptilin (Sigma), diklofenak sodyum (Deva A.Ş), prednisolon (Fako A.Ş), histamin (Sigma) ve karragenin (Sigma) kullanıldı.

Hayvanlar

Çalışmada kullanılan 180- 220 gr ağırlığında 80 adet erkek Wistar albino sıçan Bülent Ecevit Üniversitesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden sağlandı. Sıçanlar 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda, normal oda sıcaklığında (220 °C) barındırılıp, standart yem ve su ile beslendi. Hayvanlar üzerinde yapılan uygulamalar ve protokoller için "Bülent Ecevit Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu" undan onay alınmıştır (29.07.2010 tarihli- 2010-08 nolu toplantı -2010-24-29/07 protokol no).

Deneysel Protokol

Çalışmada amitriptilinin akut ve kronik inflamasyon modelleri üzerine etkileri çalışıldı. Akut inflamasyon karragenin ve histamin modelleri ile, kronik inflamasyon ise koton-pellet granüloma modeli ile oluşturuldu.

-Sıçanlarda karragenin ile oluşturulan akut inflamasyon modeli (26)

Sıçanlar 5 gruba ayrıldıktan sonra, normal sağ arka ayak hacimleri hidro-pletismometre ile ölçülerek kaydedildi, daha sonra;

1. gruba (n=6) kontrol grubu (distile su - 10 ml/kg),
2. gruba (n=6) amitriptilin (5 mg/kg)
3. gruba (n=6) amitriptilin (10 mg/kg)
4. gruba (n=6) amitriptilin (20 mg/kg)
5. gruba (n=6) diklofenak sodyum (25 mg/kg)

İntraperitoneal (i.p.) yolla uygulandıktan 30 dakika sonra, tüm gruplardaki hayvanların sağ arka pençelerine % 1' lik karragenin solüsyonundan 0,1 ml enjekte edilerek akut inflamasyon oluşturuldu. Karrageninin oluşturduğu hacim artışı karragenin injeksiyonundan bir saat sonra birer saatlik periyodlarla beş kez hidro-pletismometre ile ölçüldü, elde edilen ölçümler ilk ölçümlere göre % artışlar olarak hesaplandı. Amitriptiline ait sonuçlar diklofenak sodyum ve kontrol gruplarının sonuçları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

-Sıçanlarda histamin ile oluşturulan akut inflamasyon modeli (27)

Sıçanlar 3 gruba ayrıldı, normal sağ arka ayak hacimleri hidro-pletismometre ile ölçülerek kaydedildi, daha sonra;

1. gruba (n=6) kontrol grubu (distile su- 10 ml/kg),
2. gruba (n=6) amitriptilin (10 mg/kg)
3. gruba (n=6) diklofenak sodyum (25 mg/kg)

i.p. yolla uygulandıktan 30 dakika sonra, tüm gruplardaki hayvanların sağ arka pençelerine % 0.1' lik histamin solüsyonundan 0,1 ml enjekte edilerek akut inflamasyon oluşturuldu. Histaminin oluşturduğu hacim artışı histamin injeksiyonundan 30 dakika sonra 30 dakikalık periyodlarla 6 kez hidro-pletismometre ile ölçüldü, elde edilen ölçümler ilk ölçümlere göre % artışlar olarak hesaplandı. Amitriptiline ait sonuçlar diklofenak sodyum ve kontrol gruplarının sonuçları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmamız esnasında sıçanların pençelerinde oluşan inflamasyon miktarları her denek için aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır;

$$\text{Yüzde inflamasyon oranı (\%)} = (V_t - V_0) / V_0 \times 100$$

V₀: Karragenin veya histamin enjeksiyonları yapılmadan önceki pençe hacmi(ml)

V_t: Karragenin veya histamin enjeksiyonlarından t saat sonraki pençe hacmi (ml)

İlaçların AİE oranları, gruplardaki sıçanların normal pençe hacimlerine oranla % artışlarının ortalaması alınıp, aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır;

$$\text{AİE (\%)} = (1 - D/C) \times 100$$

D: ilaç grubundaki sıçan pençe hacmindeki ortalama % artış oranı

C: kontrol grubundaki sıçanların pençe hacmindeki ortalama % artış oranı

-Koton-pellet granüloma testi (26)

Çalışmanın bu bölümünde sıçanlar 4 gruba ayrıldıktan sonra;

1. Grup: Kontrol (n=7) (5ml/kg distile su),
2. Grup: Diklofenak sodyum (n=7) (10 mg/kg),
3. Grup: Amitriptilin (n=8) (10 mg/kg),
4. Grup: Metilprednizolon (n=8) (8 mg/kg),

intraperitoneal olarak hayvanlara uygulandı. Otuz dakika sonra, bütün gruplar 25 mg/kg tio pental sodyum ile anestezi edildiler. Steril şartlarda hazırlanan 10±1 mg ağırlığındaki pamuk bilyeler, anestezi altındaki hayvanların interskapüler bölgesindeki cilt altına yerleştirildikten sonra, bir hafta boyunca deneklere ilaçları günde tek doz olarak i.p. yolla uygulandı.

Sekizinci gün sıçanlar yüksek doz anestezi ile öldürülerek, pamuk bilyeler çıkartılıp, ağırlıkları yaş ve kuru olarak tartıldı. Amitriptilinin antiproliferatif etki (APE) leri diklofenak sodyum, metilprednizolon ve kontrol gruplarından elde edilen verilerle karşılaştırılarak değerlendirildi.

Verilerin Değerlendirilmesi

Elde edilen sonuçlar SPSS 13.0 programı ile analiz edildi. Tablo ve şekillerde sonuçlarımız ortalama (Ort) ± standart hata (SH) olarak gösterildi. Gruplar arasında fark olup olmadığı ANOVA varyans analizi ile, iki bağımsız grup arasında fark olup olmadığı ise Post-hoc LSD testi ile değerlendirildi. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

-Amitriptilinin Karragenin İle Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerine Etkileri

Çalışmamızda karragenin ile sıçan pençelerinde inflamasyon oluşturulmuştur. Karragenin enjeksiyonundan sonra kontrol grubundaki sıçanların inflamasyonlu pençe hacimleri diğer gruplar ile karşılaştırılmış, değerler Tablo 1'de verilmiş ve aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur (Şekil 1).

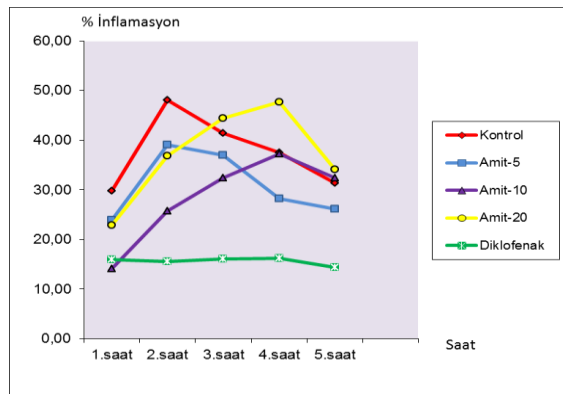
- Karragenin enjeksiyonundan 1 saat sonra 10 mg/kg amitriptilin uygulanmış olan sıçanların pençe ödeminde % 52.56'lık azalma olurken (p=0.024), diklofenak uygulanmış olan sıçanların pençe ödeminde % 46.61'lik azalma olmuştur (p=0.044).

- Karragenin enjeksiyonundan 2 saat sonra 10 mg/kg amitriptilin uygulanmış olan sıçanların pençe ödeminde % 46.43'lük azalma olurken (p=0.003), diklofenak uygulanmış olan sıçanların pençe ödeminde % 67.69'luk istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur (p=0.000).

Tablo 1: Amitriptilinin karragenin ile oluşturulan pençe ödemi üzerine etkileri.

Grup Adı	n	Doz (mg/kg)	İnflamasyonlu Ayak Hacminin Normale Göre Artışı (%)				
			1.Saat	2.Saat	3.Saat	4.Saat	5.Saat
Kontrol	6		29.76±3.4	48.08±4.4	41.37 ± 5.1	37.52 ± 5.2	31.40 ± 5.3
Amit-5	6	5	23.85 ± 5.7	39.04±5.3	36.97±4.5	28.19±3.0	26.12±2.5
Amit-10	6	10	14.12 ±4.7 *	25.76±4.9 **	32.35±7.8	37.23±6.0	32.40±5.3
Amit-20	6	20	22.90±5.6	36.90±6.2	44.37±9.3	47.72±8.3	34.10±5.3
Diklofenak	6	25	15.89±3.1 *	15.54±2.9 **	16.01±1.5 *	16.23±2.7 *	14.34±2.4 *

*p<0,05, ** p<0,005 gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (Post-hoc LSD testi)



Şekil 1. Amitriptilin (5, 10, 20 mg/kg) ve diklofenak (25 mg/kg)' ın karragenin ile oluşturulan pençe ödemi modelinde AİE'si (%).

- Karragenin enjeksiyonundan 3 saat sonra 10 mg/kg amitriptilin uygulanmış olan sıçanların pençe ödeminde % 21.85'lik azalmaya neden olduğu görülmüştür. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir (p> 0.05). Diklofenak uygulanmış olan sıçanların pençe ödeminde ise % 61.32'lik istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur (p=0.008).

- Karragenin enjeksiyonundan 4 ve 5 saat sonra 10 mg/kg amitriptilin herhangi bir AİE göstermemiştir. Diklofenak uygulanmış olan sıçanların pençe ödeminde ise 4. saatte % 56.75'lik, 5. saatte ise % 54.34'lük istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur (sırası ile p=0.010, p=0.011).

- 5 ve 20 mg/kg amitriptilin uygulanmış olan sıçanların pençe ödeminde anlamlı bir azalma olmamıştır, hatta 3. saatten sonra 20 mg/kg amitriptilin uygulanan gruptaki hayvanların pençelerinde anlamlı olmayan pro-inflamatuvar etki gözlenmiştir.

-Amitriptilinin Histamin İle Oluşturulan Pençe Ödemi Üzerine Etkileri

Çalışmamızın ikinci aşamasında histamin ile sıçan pençelerinde inflamasyon oluşturulmuş ve gruplara ait pençe ödemlerindeki değişiklikler Tablo 2'de verilmiştir.

- Histamin enjeksiyonundan sonra kontrol grubunda maksimum inflamasyon 30. dakikada gözlenmiş (% 43.68 ±1.64) ve sonraki ölçümlerde ödem yavaşça azalmıştır (Şekil 2).

- Amitriptilin 30, 60, 90, 120, 150 ve 180.dakikalarda sırasıyla % 46.23, 40.05, 43.34, 47.67, 52.94 ve 48.12 oranlarında pençe ödemi

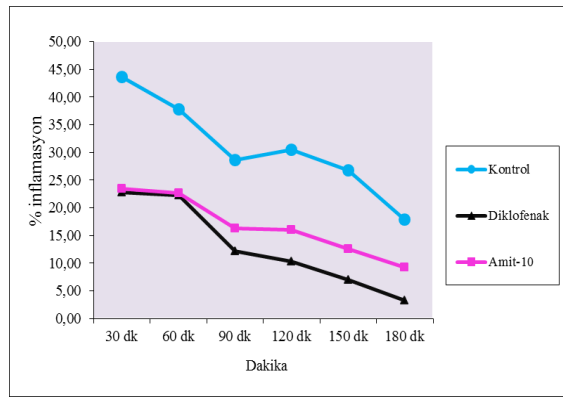
azaltarak AİE' ler göstermiştir ve bu azalmalardan sadece 180. dakika dışındakiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p< 0.050).

- Diklofenak ise, aynı dakikalarda sırasıyla % 47.93, 41.21, 57.68, 66.52, 73.72 ve 81.63' lük AİE' ler göstermiştir ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p< 0.050).

Tablo 2: Amitriptilinin histamin ile oluşturulan pençe ödemi üzerine etkileri.

Grup Adı	n	Doz (mg/kg)	İnflamasyonlu Ayak Hacminin Normale Göre Artışı (%)					
			30. Dk	60.Dk	90.Dk	120.Dk	150.Dk	180.Dk
Kontrol	6	-	43.68±1.6	37.73±2.5	28.64±3.2	30.54±2.7	26.72±3.8	17.90±5.4
Amit-10	6	25	23.49±3.5**	22.62±3.9*	16.22±5.3*	15.98±5.3	12.58±2.2*	9.29±3.3
Diklofenak	6	10	22.74±4.4**	22.18±6.1*	12.12±3.3*	10.23±5.6*	7.02±5.0**	3.29±3.3*

*p < 0,05, ** p< 0,005, gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (Post-hoc LSD testi).



Şekil 2. Amitriptilin (10 mg/kg) ve diklofenak (25 mg/kg)' ın histamin ile oluşturulan pençe ödemi modelinde AİE'si (%).

Sıçanlarda cilt altına yerleştirilen (10 ± 1 mg) pamuk bilyeler 8. gün çıkarılmış ve 1 gün kurutulmuştur. Pamuk bilyelerin yaş ve kuru ağırlıklarının ortalaması Tablo 3'de verilmiştir.

- Pamuk bilyelerin yaş ağırlıklarının ortalaması, kontrol grubunda 380.36±20.20 mg, diklofenak verilen sıçanlarda 192.01±15.43 mg, prednisolon verilen sıçanlarda ise 167.87±38.88 mg iken, 10 mg/kg amitriptilin uyguladığımız grupta 279.11±14.13 mg olarak ölçülmüştür. Buna göre, diklofenak % 49,52' lik, prednisolon % 55,86' lık, amitriptilinin ise % 26,62' lik APE göstermişlerdir (Şekil 3).

- Amitriptilinin Koton-pellet Yöntemi İle Oluşturulmuş Kronik İnflamasyona Etkileri

Tablo 3: Amitriptilin, diklofenak ve prednisolonun koton-pellet Yöntemi İle Oluşturulmuş Kronik İnflamasyona Etkileri

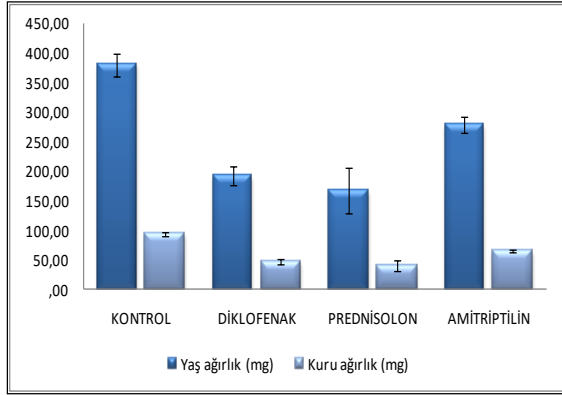
Grup adı	n	Yaş Ağırlık (mg)	APE % (Yaş)		Kuru Ağırlık (mg)	APE % (Kuru)	
				p			p
Kontrol	7	380.36± 20.20	-	-	93.49 ±4.26	-	-
Diklofenak (10 mg/kg)	7	192.01 ±15.43	49.52	0.000	47.10 ± 5.06	49.62	0.000
Prednisolon (10 mg/kg)	8	167.87 ± 38.88	55.86	0.000	39.37 ± 8.89	57.89	0.000
Amitriptilin (10 mg/kg)	8	279.11± 14.13	26.62	0.005	64.43 ± 2.47	31.09	0.001

p değerleri, kontrol grubu ile diğer gruplara ait yaş ve kuru pamuk bilyelerinin ortalama ağırlıkları karşılaştırıldığında (Post Hoc LSD Testi)

- Pamuk bilyelerin kurutulduktan sonraki ağırlıklarının ortalaması, kontrol grubunda 93.49±4.26 mg, diklofenak grubunda 47.10±5.06 mg, prednisolon grubunda 39.37±8.89 mg iken,

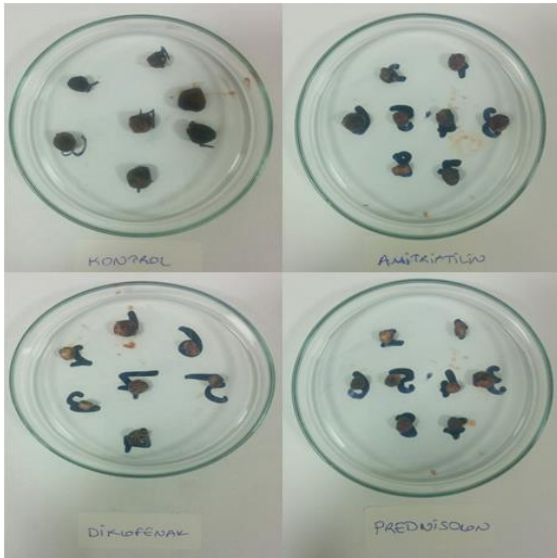
amitriptilin uyguladığımız grupta 64.43±2.47 mg ölçülmüştür. Kuru pamuk ağırlığına göre, diklofenak % 49.62' lik, prednisolon % 57.89' luk, amitriptilin % 31.09' luk APE göstermişlerdir.

Bu bulgulara göre, diklofenak, prednisolon ve amitriptilinin yaş ve kuru pamuk ağırlığına göre hesaplanan APE'leri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).



Şekil 3: Tüm gruplara ait koton-pelletlerin yaş ve kuru ağırlık ortalamaları.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında (Post Hoc LSD Testi)



Resim 1. Tüm gruplara ait yaş koton-pelletlerin makroskopik görüntüleri.

Tartışma

Çalışmamızda, sık kullanılan trisiklik antidepressanlardan amitriptilinin sıçanlarda akut ve kronik inflamasyon modelleri üzerine etkileri araştırıldı. Amitriptilinin akut inflamasyona etkileri karragenin ve histaminle oluşturulan inflamasyon modellerinde diklofenakın kronik inflamasyona etkileri koton-pellet granüloma modelinde diklofenak ve prednisolon ile karşılaştırılarak test edildi.

Amitriptilin, karragenin ile oluşturulan akut inflamasyon modelinde farklı dozlarda (5, 10, 20 mg/kg) i.p. olarak uygulandığında, sadece 10 mg/kg amitriptilinin 1. ve 2. saatlerde anlamlı AİE göstermiştir ($p < 0.05$). Histamin ile oluşturulan akut inflamasyon modelinde ise 10 mg/kg amitriptilinin gösterdiği AİE, 180. dakika dışındaki tüm ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Abdel-Salam ve arkadaşları (14) değişik sınıftan antidepressanların (imipramin, amitriptilin, klomipramin, trazodon, fluoksetin, sertralin) AİE'lerini sıçanlarda karragenin ile oluşturulan akut inflamasyon modelinde incelemişler; 5 mg/kg amitriptilinin 1. ve 2. saatlerde, 10 ve 20 mg/kg (i.p.) amitriptilinin ise 1., 2. ve 3. saatlerde pençe ödemi istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığını belirtmişler ve sıçanlarda karragenin ile oluşturulan akut inflamasyon modelinde amitriptilinin inflamasyonun hem erken hem de geç fazında (1., 2., 3. saatlerde) anti-inflamatuvar aktivite gösterdiğini ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, karragenin modelinde, sadece 10 mg/kg amitriptilinin 1. ve 2. saatlerde gösterdiği AİE istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) ve bahsettiğimiz çalışmanın sonuçları ile kısmen örtüşmektedir.

Hajhashemi ve arkadaşları (28) farklı sınıflardan antidepressanların (amitriptilin, nortriptilin, maprotilin, trimipramin, fluvoksamin, desipramin, fluoksetin, doksepin, sitalopram) AİE'sini sıçanlarda karragenin ile oluşturulan akut inflamasyon modelinde test etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda 37,5 ve 75 mg/kg amitriptilinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, pençe ödemi istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığını ortaya koymuşlardır ($p < 0.001$). Bizim çalışmamızda da farklı dozlarda amitriptilinin AİE'si aynı yöntemle test edilmiş ve düşük dozda amitriptilin (10 mg/kg) ile AİE gözlenmiştir. Bu ve diğer birçok çalışma incelendiğinde, amitriptilinin deneysel akut inflamasyon modellerinde çok farklı dozlarda ve farklı uygulama yollarıyla kullanıldığında AİE gösterdiği görülmektedir (14, 23, 24, 28, 29, 30). Bu nedenle, amitriptilinin AİE'sinin uygulanan doz ve uygulama yoluyla ilişkisinin olup olmadığının incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca, Valiollah Hajhashemi ve arkadaşları ve Abdel-Salam OM ve arkadaşları sıçan pençe ödemi modelinde fluoksetinin anti-inflamatuvar aktivite gösterdiğini, ancak aynı antidepressan grubundan olan (SSRI) sertralinin doza bağımlı bir şekilde pro-inflamatuvar etkili olduğunu belirtmişler ve bu grup antidepressanların AİE mekanizmasının sadece

serotonin geri alımı ile açıklanamayacağını da ifade etmişlerdir (14, 28).

Hajhashemi ve arkadaşları (29), başka bir çalışmada, amitriptilinin i.p. (20, 40, 80 mg/kg) ve intraserebroventriküler (25, 50 and 100 µg/sıçan) uygulamalarının, karragenin ile oluşturulan pençe ödemi belirgin oranda azalttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmalarında, amitriptilinin AİE etki mekanizmasını araştırmak amacıyla sıçanlara amitriptilinden 30 dakika önce, adrenerjik reseptör antagonistleri (propranolol, prazosin, yohimbin) ve opioid reseptör antagonisti nalokson vermişler ve amitriptilinin AİE'sinde herhangi bir değişiklik olmadığını gözlemişlerdir.

Vismari ve arkadaşları (30), yaptıkları çalışmada monoaminerjik teoriler ile ilgili geçmiş yıllarda yapılan birçok çalışmanın depresyonun fizyopatolojisinin açıklanmasında yetersiz kaldığını ve araştırmacıların yeni teorilere (pro-inflamatuvar süreç gibi nöroimmün mekanizmalar) yöneldiğini belirtmektedirler. Bu bakış açısıyla yaptıkları çalışmada, 5 deneysel prosedür planlamışlar; ilk deneyde farklı gruplara 10 mg/kg amitriptilini 7, 14 ve 28 gün boyunca i.p. enjekte etmişler, sonrasında karragenin ile pençe ödemi oluşturmuşlar ve amitriptilin grupları kendi kontrol grupları ile karşılaştırdığında 1., 2. ve 3. saatlerde belirgin AİE göstermişlerdir. İkinci deneyde sıçanlar 5 gruba ayrılmıştır; 2 kontrol grubuna % 0.9'luk NaCl solüsyonu (tek doz - i.p. / s.c.), 2 gruba amitriptilin (tek doz 10 mg/kg - i.p./ s.c) ve 1 gruba amitriptilin (tekrarlayan doz 10 mg/kg - i.p.) uygulanmıştır. Son ilaç uygulamalarından 1 saat sonra, karragenin ile pençe ödemi oluşturulmuş ve pençe hacimleri karragenin uygulamasını takiben 1., 2., 3., 4., 6., ve 8. saatlerde ölçülmüştür. İ.p tek/tekrarlanan doz ve s.c tek doz uygulanan amitriptilin gruplarında, 1., 2., ve 3. saatlerde pençe ödeminin anlamlı bir şekilde azaldığı gözlenmiştir. İ.p. tekrarlanan doz amitriptilin uygulanan grubun 4., 6., ve 8. saatlerde de pençe ödeminde anlamlı azalma olduğu belirtilmiştir. Birinci ve ikinci deneylerin sonucunda uzun süreli amitriptilin uygulamasının akut inflamasyonda etkili olduğu, ancak ilacın plazma konsantrasyonu seviyesinin ve metabolitlerinin bu etkinin ortaya çıkmasında belirleyici olduğu bildirilmiştir. Vismari ve arkadaşları (30), bu çalışmada yaptıkları üçüncü deneyde, intravital mikroskopik yöntemle, tekrarlanan dozlarda uygulanan amitriptilinin, lökositlerin adezyonunu ve göçlerini azalttığını; amitriptilinin bu etkisinin IL-1 ve TNF-α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin sentezini azaltmasına bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir. Dördüncü deneylerinde ise, sıçanlarda

karragenin inflamasyonu oluşturmadan önce hayvanlara glukokortikoid antagonisti RU-486 (10 mg/kg) uygulamışlar ve endojen glukokortikoidlerin amitriptilinin anti-inflamatuvar aktivitesinde etkili olduğunu vurgulamışlardır. Son deneylerinde ise, sıçanlara, amitriptilin öncesi, α-1 adrenerjik reseptör antagonisti prazosin uygulamışlar ve amitriptilinin anti-inflamatuvar aktivitesinin arttığını ortaya koymuşlardır. Bunun sebebinin, prazosinin amitriptilin ile birlikte TNF-α, IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin plazma konsantrasyonlarını azaltmaları olduğunu bildirmişlerdir.

Sadeghi ve arkadaşları (24) sıçanlarda karragenin ile oluşturulan akut inflamasyon modelinde bizim çalışmamızdaki dozlarla kıyaslandığında çok yüksek olan i.p. 40 ve 80 mg/kg amitriptilinin AİE'sini indometazin ile karşılaştırarak test etmişlerdir. 80 mg/kg amitriptilinin indometazine yakın bir anti-inflamatuvar aktivite gösterdiğini ve her iki dozun pençe derisinde miyeloperoksidaz aktivitesini, IL-1β seviyesini ve TNF-α üretimini anlamlı azalttığını ortaya koymuşlardır. Ayrıca, çalışmalarında amitriptilini intraserebroventriküler yolla 100 µg uygulamışlar ve karragenin uygulamasından 3 ve 4 saat sonra pençe ödemindeki inhibisyonun ve miyeloperoksidaz aktivitesi ve IL-1β seviyesinde yaptığı azalmaların anlamlı olduğunu, ancak TNF-α üretimindeki azalmanın anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Sonuç olarak, i.p. ve intraserebroventriküler amitriptilin uygulamalarının sıçanlarda inflamasyonun hem erken, hem de geç fazında etkili olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmanın bulguları ile bizim çalışmamızın bulguları incelendiğinde, amitriptilinin farklı dozlarının AİE gösterebildiği, tekrarlanan dozlarının inflamasyonun farklı evrelerinde de etkili olabileceği dikkat çekmektedir.

Koç ve arkadaşları (23) yaptıkları çalışmada trisiklik antidepresan olan amitriptilin, klomipramin, imipramin, opipramol, SSRI olan paroksetin, sitalopram, fluvoksamin, heterosiklik yapıya sahip reboksetin, mirtazapin, tiyanepetin ve monoaminooksidaz inhibitörü moklobemidin AİE'lerini sıçanlarda karragenin ile oluşturulan inflamasyonlu pençe ödeminde araştırmışlardır. Oral uyguladıkları 10 mg/kg amitriptilinin, çalışmanın 3. saatinde (geç faz) % 43.35' lik AİE oluşturduğunu ve etkisini geç faz mediyatörlerinden Prostaglandin' ler ve diğer serbest oksijen radikalleri üzerinden gerçekleştirdiğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmalarında karragenin inflamasyonunun histamin, serotonin ve bradikinin salınımına bağlı erken faz (1. saat) ve

nötrofillerin infiltrasyonu, serbest oksijen radikallerinin rolü ve prostaglandin oluşumuna bağlı geç faz (1. saatten sonraki zaman) olmak üzere iki fazlı olduğunu hatırlatmışlardır.

Bizim çalışmamızda ise amitriptilin i.p. (5, 10 ve 20 mg/kg) uygulanmıştır, sadece 10 mg/kg amitriptilin, karragenin inflamasyonunun 1. saatinde (erken faz) % 52.56'lık ve 2. saatinde % 46.43'lük istatistiksel olarak anlamlı AİE'ler sergilerken ($p < 0.050$), 3. saatte bu etki % 21.85'e düşmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p > 0.050$). Bu bulgularımız, amitriptilinin AİE'sinin inflamasyonun erken faz mediatörleri üzerinden gerçekleşmiş olabileceğini düşündürmüştü ve bu nedenle 10 mg/kg amitriptilinin AİE'si histaminle oluşturulan akut pençe ödemi modelinde de araştırılmıştır. Histamin ile indüklenen pençe ödemi modeli, inflamasyonda vasküler yanıtın erken fazını göstermektedir. Histamin, mast hücrelerinden P maddesi ve IL-1 dahil birçok pro-inflamatuvar mediyatörün degranüle olmasının ardından salınır. Bunun sonucunda, endotel hücrelerinden hiperaljezi ve diğer olayların oluşmasına sebep olan pro-inflamatuvar nöropeptidler ve prostaglandinler salgılanır. Histamin ile oluşturduğumuz pençe ödeminde amitriptilin 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dakikalarda sırasıyla % 46.23, 40.05, 43.34, 47.67, 52.94 ve 48.12 oranlarında AİE göstermiştir ve 180. dakika dışındaki AİE oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.050$). Yaptığımız literatür taramasında, amitriptilinin histamin ile oluşturulan pençe ödemi üzerine etkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Amitriptilin bir trisiklik antidepressan olduğu kadar, H1, H2, H3, H4 histaminerjik reseptörleri de antagonize eden bir ilaçtır (31,32). Amitriptilinin daha önce histaminle indüklenen akut inflamasyon modelinde etkisi araştırılmamış olsa da histamin, histaminik reseptörler ve histamin metabolizmasında rol alan enzimler ile inflamasyon ve depresyon fizyopatolojisi arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan birçok çalışma vardır (33, 34, 35).

Thurmond ve arkadaşları (33) yaptıkları çalışmada histaminerjik reseptör ailesinin en son bulunan üyesi olan ve antagonistlerinin in-vivo çalışmalarda AİE gösterdiği bilinen selektif H4 reseptörü antagonisti JNJ 777120 maddesinin AİE'sini araştırmışlardır. Çalışmada, JNJ 777120 maddesi, farelerde kemik iliği kaynaklı mast hücrelerinde histamin ile indüklenen kemotaksisi ve kalsiyum akışını bloke ederken, yine farelerde histamin ile indüklenen ve bağ dokusundan epitel dokuya doğru trakeal mast hücreleri göçünü de önlemiştir. Bu madde, farelerde *Saccharomyces*

cerevisiae isimli mikroorganizmanın hücre duvarı kaynaklı bir polisakkarid olan zimosan (36) ile oluşturulan peritonit modelinde nötrofil infiltrasyonunu belirgin bir biçimde bloke etmiştir. Bu sonuçlara göre, H4 reseptörünün inflamasyon sürecinde rol oynadığını ve çalışmalarında kullandıkları JNJ 777120 maddesinin insanlarda inflamasyon tedavisinde kullanılabilme potansiyelinin olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda amitriptilinin göstermiş olduğu AİE'nin mekanizmasında histamin reseptörlerinin blokajının da etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Bahi ve arkadaşları (34), H3 reseptör antagonistlerinin anksiyolitik ve antidepressan benzeri etki gösterdiklerini belirtmektedirler ve kendi çalışmalarında kullandıkları ST-1283 isimli yeni bir H3 reseptör antagonistinin etkilerini psikiyatrik hastalıkların prelinik modellerinde diazepam ve fluoksetin ile karşılaştırmışlar ve histaminerjik sistemin anksiyete ve depresyon tedavilerinde potansiyel terapötik hedef olduğunun altını çizmişlerdir.

Rajtar ve Irman-Florjanc (35) amitriptilinin histamin yıkımından sorumlu olan diaminoksidaz ve histamin-N-metiltransferaz enzimleri üzerindeki in vivo ve in vitro etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarında amitriptilinin kobaylarda heparin stimülasyonu ile plazmaya salınan diaminoksidaz üzerindeki in vivo etkisi ve farklı kobay ve sıçan dokularında histamin yıkımından sorumlu enzimler üzerindeki in vitro etkileri incelenmiştir. Enzim aktiviteleri radyometrik mikro tahlili ile ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda amitriptilinin histamin yıkımını artırdığı ve histamin seviyesini düşürdüğü ortaya konmuştur. Bu çalışmalar ışığında, bizim çalışmamızda amitriptilinin göstermiş olduğu AİE, inflamasyon ve depresyon fizyopatolojisinde yer alan histamin reseptörlerini bloke ederek ve histaminin metabolizmasını etkileyerek oluşturduğu da düşünülebilir.

Fattahian ve arkadaşları, normal ve depresif sıçanlarda asetik asit ile ülseratif kolit modeli oluşturarak 4 gün farklı dozlarda (5-10-20 mg/kg ip) amitriptilinin etkilerini araştırmışlar ve miyeloperoksidaz aktivitesi ve patolojik değerlendirmeler ile amitriptilinin antiinflamatuvar etkisini kanıtlamışlardır (37). Rafice ve arkadaşları da amitriptilinin sıçanlarda karagenan ile oluşturulan pençe ödeminin azalttığını, lipopolisakkarid ile uyarılmış insan endotel hücreleri ve U937 makrofajlarda, inflamatuvar mediatörlerden hücre içi adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), siklooksijenaz-

2 (COX2) ve induklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gen ekspresyonlarını inhibe ettiğini bildirmişlerdir (38).

Çalışmamızda amitriptilinin kronik inflamasyona etkileri koton-pellet granüloma modeli ile araştırıldı. Amitriptilin i.p. 10 mg/kg dozda hayvanlara 1 hafta uygulandı ve 1 hafta sonunda hayvanların cilt altına yerleştirilen pamuk bilyelerin ağırlıkları ölçüldüğünde, amitriptilinin yaş ağırlığa göre % 26.62' lik ve kuru ağırlığa göre % 31.09' luk antiproliferatif etkiler gösterdiğini tespit ettik ($p<0.050$). Amitriptilinin pamuk bilyelerin hem yaş hem de kuru ağırlıklarını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltmış olmasını, inflamatuvar yanıtta bilyelere karşı gelişen transüdatif ve proliferatif fazı bloke etmeleri sonucunda olduğunu düşünmekteyiz.

Yaptığımız literatür taramasında amitriptilinin deneysel kronik inflamasyon modelleri üzerine etkilerinin araştırıldığında az sayıda çalışma olduğunu gördük. Singh ve arkadaşları (25), amitriptilinin kronik inflamasyona etkilerini koton-pellet granüloma modeli ile test etmişler ve bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde amitriptilinin AİE'sini istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır ($p< 0.050$). Amitriptilinin normalde SSS'deki nöronlarda noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe ettiğini ve periferik nöronlarda da aynı etkiyi gösterebileceğini, ancak AİE'sinin sempatik aktivite artışına ve PG sentezinde azalmaya neden olması ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, Singh ve arkadaşları amitriptilinin AİE'sinin inflamasyon gelişiminde önemli rolü olan serotonin geri alımını inhibe etmesi ile çeliştiğini, ancak amitriptilinin anti-inflamatuvar etkinliğinin periferde serotonerjik nöronların az olması ile açıklanabileceğini de ifade etmişlerdir. Aynı çalışmada, granülasyon dokusu mikroskobik olarak incelenmiş olup kollajen içeriği ve fibroblast miktarı kontrol ve aspirin grubu ile karşılaştırıldığında amitriptilinin aspirin grubuyla benzer sonuçlar ortaya koyduğu gösterilmiştir.

Çolakoğlu ve arkadaşları (39) yaptıkları çalışmada 1990 yılı Amerikan Romatoloji Derneği tanı kriterlerini karşılayan 50 Primer Fibromiyalji Sendrom'lu hastayı 25'er kişilik 2 gruba ayırmışlardır. Her iki gruba medikal ve fizik tedavi programı uygulanmış, birinci gruba ilaveten 25 mg/gün amitriptilin verilmiştir. Bütün hastalara tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrolde bilateral 2 hassas noktadan (alt servikal ve üst trapez bölgesi) dolorometrik basınç ağrı eşiği, sağ radius stiloidi'nden kutanöz ağrı eşiği ölçümü yapılmıştır. Ayrıca ağrı için visüel analog skala

değerlendirilmiştir. Çalışma bulgularına göre Primer Fibromiyalji Sendrom'lu olgularda uygulanan tedavinin kutanöz ağrı eşiği, dolorometrik basınç ağrı eşiği ve visüel analog skala değerleri üzerine etkili olduğunu, sonuçların amitriptilin tedavisinin ek bir avantaj sağladığını düşündürdüğünü ifade etmişlerdir.

Levy ve arkadaşları, öncesinde vagotomi uyguladıkları veya atropin verdikleri sıçanlarda anaflaksi ve histamin şoku geliştirmişlerdir. Anaflaktik ajan uygulanan ve histamin şoku geliştirilen gruplardan vagotomize ve atropinize edilenlerde ölüm oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu, şok belirtilerinin hafif gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Çalışmalarında anaflaksi sırasında meydana gelen vasküler yanıtın (1) Arteriol ve venüllerin anında ve çok kısa süren kasılmaları, (2) Küçük ven segmentleri ve venüllerin 2-5 saniyelik kasılmaları, (3) Uzun venül segmentleri ve küçük damarların 2-3 dakika boyunca kasılmaları, (4) Venüller, kapiler ve arteriollerin dilatasyonu ve ödem oluşumu safhalarından meydana geldiğini ifade etmişlerdir. Vagotomize ve atropinize ettikleri gruplarda vasküler yanıtın 3. ve 4. safhasının görülmediğini bildirmişlerdir (40). Pavlov ve arkadaşları ise çalışmalarında SSS'deki muskarinik reseptörlerin inflamasyonda Vagus siniri aracılığı ile düzenlenen TNF üretimine etkilerini araştırmışlardır. Bu amaçla endotoksin kaynaklı inflamasyon oluşturulmuş sıçanlara M1 reseptör agonisti ve M2 reseptör antagonisti uygulamışlar ve serum TNF seviyelerinde anlamlı azalma gözlemişlerdir. Bu azalmanın SSS'de Vagus siniri aracılı kolinerjik anti-inflamatuvar yolağın aktive olmasına bağlı olduğunu ifade etmişlerdir. Periferik muskarinik reseptörlerin kolinerjik anti-inflamatuvar yolaktaki sitokin düzenleyici aktivitelerde rol almadığını ve blokajlarının anti-inflamatuvar yanıtı azaltmadığını belirtmişlerdir (41). Çalışmamızda, belirgin antikolinerjik etkilere sahip olan amitriptilinin göstermiş olduğu AİE'nin santral ve/veya periferik muskarinik reseptör blokajı kaynaklı olabileceğini de düşünmekteyiz.

Çalışmamızda amitriptilinin gösterdiği AİE'nin oluşmasında kalsiyum, potasyum ve sodyum kanal blokörü olmasının da önemli bir etken olduğunu düşünmekteyiz. İyon kanal blokörlerinin anti-inflamatuvar etkileri ile ilgili olarak, Özbakış Deniz ve arkadaşları, L-tipi kalsiyum kanal blokleri nikardipinin sıçanlarda histamin ile oluşturulan akut inflamasyonda AİE gösterdiğini ifade etmişlerdir (27). Ayrıca, başka bir çalışmalarında ise, sodyum, potasyum ve kalsiyum kanal blokleri amiodaronun da AİE'ler gösterdiğini bildirmişlerdir (28). Kothiyal ve

arkadaşları da kalsiyum iyonunun hücre içine girişinin histamin ve mast hücrelerinden serotonin salımında, prostaglandinlerin sentezi ve salıverilmesinde etkili olduğunu ve kalsiyum kanal blokerlerinden felodipin, nimodipin ve amlodipinin inflamasyon mediyatörlerinin konsantrasyonunu değiştirerek AİE gösterebileceklerini ifade etmişlerdir (42).

Sonuç olarak, amitriptilin serotonerjik 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, 5-HT₇, histaminerjik H₁, H₂, H₃, H₄, SSS’de muskarinik ACh ve periferik α -1 adrenerjik reseptörlerini antagonize eden (31, 32, 43, 44, 45, 46), iyon kanallarından sodyum, L-tipi kalsiyum ve voltaja bağımlı potasyum (Kv1.1, Kv7.2, and Kv7.3) kanallarını bloke eden (21, 22) ve güçlü antikolinerjik etkilere sahip olan bir trisiklik antidepresandır. Deneysel olarak sıçanlarda oluşturduğumuz akut ve kronik inflamasyon modellerinde AİE’ ler göstermiştir. Bu etkilerinin SSS’ inde muskarinik Ach reseptör antagonisti olmasına ve/veya periferde histaminik H₁ ve α 1 adreno reseptörleri bloke etmesine ve/veya iyon kanalları üzerinde blokör etkilerinin olmasına bağlı olabileceğini, ayrıca, çalışmamızda kronik AİE sergilemesi nedeniyle, amitriptilin bazı kronik inflamatuvar hastalıkların tedavi süreçlerinde yer alabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji (Çev. Ed: Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2013. s. 29-73.
2. Calin A. Pain and inflammation. Am J Med 1984;77(3A):9-16.
3. Higgins AJ. The biology pathophysiology and control of eicosanoids in inflammation. J Vet Pharmacol Ther 1985;8(1):1-18.
4. Campos MM, Mata LV, Calixto JB. Expression of B1 kinin receptors mediating paw edema and formalin-induced nociception modulation by glicocorticoids. Can J Physiol Pharmacol 1995;73(7): 812-819.
5. Simon LS. Role and regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. Am J Med 1999;106(5B):37S-42S.
6. Feghali CA, Wright TM. Cytokines in acute and chronic inflammation. Front Bio Sci 1997;2:d12-26.
7. Pryor WA. Oxy-radicals and related species: Their formation lifetimes and reactions. Ann Rev Physiol 1986;48:657-667.
8. Takeuchi A, Kobayashi K, Yukiya Y, Chihara T, Matsuta K, Hashimoto A. Role of protease, protease-inhibitor complexes in inflammation. Int J Tissue React 1984;6(1):1-8.
9. Sawynok J, Reid A. Antinociception by tricyclic antidepressants in the rat formalin test: differential effects on different behaviours following systemic and spinal administration. Pain 2001;93(1):51-9.
10. Hundley JL, Yosipovitch G. Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: A pilot study. J Am Acad Dermatol 2004; 50(6):889-91.
11. Maes M. The immunoregulatory effects of antidepressants. Human Psychopharmacol: 2001;16(1):95-103.
12. Penninx BWJH, Kritchewsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, Ferrucci L, Harris T, Pahor M. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: Results from the health, aging and body composition study. Biol Psychiatry 2003;54(5):566-72.
13. Kayaalp SO, Tuncer M. Serotonin, Agonistleri ve Antagonistleri. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2. Cilt 13. Basım, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti, Ankara, 2012:1302-1310,
14. Abdel-Salam OM, Nofal SM, El-Shenawy SM. Evaluation of the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of different antidepressants in the rat. Pharmacol Res 2003;48(2):157-65.
15. Bianchi M, Rossoni G, Sacerdote P, Panerai AE, Berti F. Effects of chlomipramine and fluoxetine on subcutaneous carrageenin-induced inflammation in the rat. Inflamm Res 1995;44(11):466-469.
16. Michelson D, Stone L, Galliven E, Magiakou MA, Chrousos GP, Sternberg EM, Gold PW. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. J Clin Endocrinol Metab 1994;79(3):848-53.

17. Roumestan C, Michel A, Bichon F, Portet K, Detoc M, Henriquet C, Jaffuel D, Mathieu M. Anti-inflammatory properties of desipramine and fluoxetine. *Respir Res* 2007;8(1):35.

18. Kayaalp SO, Eşkazan E. Duygudurum bozukluklarında kullanılan ilaçlar. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt, 13. Basım, Pelikan Yayıncılık Ltd Şti. Ankara, 2012:801-825.

19. Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* 1997;340(2-3):249-58.

20. Gerner P, Kao G, Srinivasa V, Narang S, Wang GK. Topical Amitriptyline in Healthy Volunteers Reg *Anesth Pain Med* 2003;28(4):289-93.

21. Pancrazio JJ, Kamatchi GL, Roscoe AK, Lynch C 3rd. Inhibition of neuronal Na⁺ channels by antidepressant drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284 (1): 208–14.

22. Punke MA, Friederich P. Amitriptyline is a potent blocker of human Kv1.1 and Kv7.2/7.3 channels. *Anesth and Analg* 2007;104 (5):1256–1264.

23. Koç F, Süleyman H, Polat B. The Anti-inflammatory Activity of Antidepressant Drugs in Rats. *The Eurasian Journal of Medicine* 2007;39:169-172.

24. Sadeghi H, Hajhashemi V, Minaiyan M, Movahedian A, Talebi A. A study on the mechanisms involving the anti-inflammatory effect of amitriptyline in carrageenan-induced paw edema in rats. *Eur Pharmacol* 2011;667(1-3):396-401.

25. Singh H, Patil PA, Hashilkar NK, Rakesh M. The Influence Of Some Antidepressants On Inflammation In Albino Rats. *Pharmacology online* 2009;3:356-365.

26. Ozbakis-Dengiz G, Halici Z, Akpınar E, Cadirci E, Bilici D, Gursan N. Role of polymorphonuclear leukocyte infiltration in the mechanism of anti-inflammatory effect of amiodarone. *Pharmacol Rep* 2007;59(5):538-44.

27. Özbakiş Dengiz G, Akpınar E. Anti-Inflammatory Effects of L-Type Calcium Channel Blockers. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(3):328-34.

28. Hajhashemi V, Minaiyan M, Eftekhari M. Anti-Inflammatory Activity of a Selection of Antidepressant Drugs *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2008;4(3):225-230.

29. Hajhashemi II V, Sadeghi H, Minaiyan M, Movahedian A, Talebi A. The role of central mechanisms in the anti-inflammatory effect of amitriptyline on carrageenan-induced paw edema in rats. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65(11):1183-1187.

30. Vismari L, Alves GJ, Palermo-Neto J. Amitriptyline and Acute Inflammation: A Study Using Intravital Microscopy and the Carrageenan-Induced Paw Edema Model. *Pharmacology* 2010;86(4):231–239.

31. Nguyen T, Shapiro DA, George SR, Setola V, Lee DK, Cheng R, Rauser L, Lee SP, Lynch KR, Roth BL, O'Dowd BF. Discovery of a novel member of the histamine receptor family. *Mol Pharmacol* 2001;59(3):427-33.

32. Duran A. Depresyon Tedavisinde Hastaya Yaklaşım, Farmakoterapi Prensipleri Trisiklik ve Tetrasiklik Antidepressanlar, SSRI'lar ve SNRI'ler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu, İstanbul, 2-3 Aralık 1999;93-106,

33. Thurmond RL, Desai PJ, Dunford PJ, Fung-Leung WP, Hofstra CL, Jiang W, Nguyen S, Riley JP, Sun S, Williams KN, Edwards JP, Karlsson L. A Potent and Selective Histamine H₄ Receptor Antagonist with Anti-Inflammatory Properties. *Pharmacol Exp Ther* 2004;309(1):404–413.

34. Bahi A, Schwed JS, Walter M, Stark H, Sadek B. Anxiolytic and antidepressant-like activities of the novel and potent non-imidazole histamine H₃ receptor antagonist ST-1283. *Drug Des, Develop Ther* 2014;8:627–637.

35. Rajtar S, Irman-Florjanc T. Amitriptyline affects histamine-N-methyltransferase and diamine oxidase activity in rats and guinea pigs. *Eur Pharmacol* 2007;574(2-3):201-208.

36. Cash JL, White GE, Greaves DR. Chapter 17. Zymosan-induced peritonitis as a simple experimental system for the study of inflammation. *Methods Enzymol* 2009;461:379-96.

37. Fattahian E, Hajhashemi V, Rabbani M, Minaiyan M, Mahzouni P. Anti-inflammatory Effect of Amitriptyline on Ulcerative Colitis in Normal and Reserpine-Induced Depressed Rats. *Iran J Pharm Res* 2016; 15:125-137.

38. Rafiee L, Hajhashemi V, Javanmard STT. In vitro and in vivo modulation of LPS and carrageenan-induced expression of inflammatory genes by amitriptyline. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research* 2017; 5 (3): 144-155.

39. Çolakoğlu B, Nacitarhan V, Yurtçu S. Fibromiyaljili Olgularda Basınç ve Kutanöz Ağrı Eşiği Değerleri. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;24(1):9-14.

40. Levy RM, Rose JE, Johnson JS. Effect of vagotomy on anaphylaxis in the rat. *Clin Exp Immunol* 1976;24(1):96-101.

41. Pavlov VA, Ochani M, Gallowitsch-Puerta M, Ochani K, Huston JM, Czura CJ, Al-Abed Y, Tracey KJ. Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(13):5219-23.

42. Kothiyal G, Gupta B, Thawani V. Anti-Inflammatory Activity Of Calcium Channel Blockers. *International Journal Of Life Science And Pharm Research Pharmaceutical Science Pharmacology* 2012;2(2):1-6.

43. Güneş ML, Yazıcı E, Yazıcı AB, Ferah I, Çadircı E. Antidepresan ilaçların gastrik ülser üzerine etkileri. *Dicle Tıp Dergisi* 20013;40(4):691-699.

44. Matteo V, Mascio M, Giovanni G, Esposito E. Acute administration of amitriptyline and mianserin increases dopamine release in the rat nucleus accumbens: possible involvement of serotonin_{2C} receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;150(1):45-51.

45. Pandey DK, Mahesh R, Kumar AA, Rao VS, Arjun M, Rajkumar R. A novel 5-HT_{2A} receptor antagonist exhibits antidepressant-like effects in a battery of rodent behavioural assays: Approaching early-onset antidepressants. *Pharmacology, Biochem Behav* 2010;94(3):363-73.

46. López-Rodríguez ML, Benhamúa B, Morcillo MJ, Porrás E, Lavandera JL, Pardoll L. Serotonin 5-HT₇ Receptor Antagonists. *Curr. Med. Chem. – Central Nervous System Agents* 2004; 4(3):000-000.