

**FAREDE AKUT AĞRI MODELİNDE SERTRALİNİN OLUŞTURDUĞU  
ANTİNOSESİPTİF CEVABA KAFEİNİN ETKİSİ\***  
**Effect of Caffeine on Antinociceptive Response of Sertraline  
in Acute Pain Model in Mice**

**Zafer SEZER<sup>1</sup>, Gülay SEZER<sup>2</sup>**

**Özet :** Antidepresan ilaçlar kronik ağrı durumlarının tedavisinde oldukça yaygın kullanılırlar. Bir antidepresan ilaç olan sertralinin de deneysel ve klinik çalışmalarda çeşitli ağrı durumlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak sıkça tüketilen bir alkaloid olan ve bazı antidepresanların antinosiseptif etkilerini değiştirdiği gösterilen kafeinin, sertralinin oluşturduğu antinosisepsiyon üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığına yönelik bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle; sunulan çalışmada akut olarak farelere uygulanan sertralinin oluşturduğu antinosiseptif etki üzerine kafeinin olası rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada 32 adet erkek ve dişi Swiss albino fare; SF+SF, kafein (5 mg/kg)+SF, SF+sertralin (40 mg/kg) ve kafein (5 mg/kg)+sertralin (40 mg/kg) injeksiyonu uygulanan dört gruba ayrılıp uygulanan drog kombinasyonlarının etkisi hot-plate analjezimetresi ile test edildi. Sertralinin 30., 45. dakikalarda antinosiseptif etki gösterdiği ve bu etkinin 60. dakikada azaldığı, kafeinin ise tek başına herhangi bir antinosiseptif etki göstermediği, sertralin ve kafein kombine edildiğinde sertralinin antinosiseptif etkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik meydana gelmediği belirlendi. Sonuç olarak farede sertralinin akut uygulama ile oluşturduğu antinosiseptif cevabın uygulanan dozda kafein ile değişmediği gösterildi.

**Anahtar kelimeler:** Sertralin, kafein, antinosisepsiyon, fare

**Summary :** Antidepressant drugs are widely used in the treatment of chronic pain states. The effectiveness of sertraline, an antidepressant drug, has been shown in different pain states in experimental and clinical studies. However, there is no information whether caffeine, a widely consumed alkaloid known to change the antinociceptive effects of some antidepressant drugs, has an effect on sertraline induced antinociception. Therefore, in the present study, we aimed to investigate the possible role of caffeine on sertraline induced acute antinociceptive response in mice. In the study, 32 male and female Swiss albino mice were separated into four groups (n=8) and injected with saline+saline, caffeine (5mg/kg) +saline, saline+sertraline (40mg/kg) and caffeine (5mg/kg)+sertraline (40mg/kg). The effects of these drug combinations were tested with a hot-plate analgesiameter. It was found that sertraline induced an antinociceptive effect at the 30th and 45th minutes, and the effect decreased at the 60th minute, whereas caffeine alone did not induce an antinociceptive response. When sertraline was combined with caffeine, the antinociceptive effect of sertraline did not change significantly. As a result, it was deduced that the antinociceptive response of sertraline in acute application in mice was not affected by an applied dose of caffeine

**Key words:** Sertraline, caffeine, antinociception, mice

<sup>1</sup> Uzman Dr. Erciyes Ün.Tıp Fak, Farmakoloji AD, Kayseri

<sup>2</sup> Bilim Doktoru, Erciyes Ün.Sağ.Bil.Ens, Farmakoloji AD, Kayseri

\* Bu çalışma 3-8 Ekim 2004 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen "19<sup>th</sup> European Workshop On Drug Metabolism" kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Antidepresan ilaçlardan özellikle trisiklik grubunda bulunanlar nöropatik ağrı gibi çeşitli kronik ağrı durumlarının tedavisinde kullanılmaktadırlar (1). Bununla birlikte seçici serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI) olan antidepresanlar, trisiklikler kadar güçlü analjezik etki göstermeseler de yan etkilerinin daha az olmasından dolayı ağrı tedavisinde alternatif olarak denenmektedirler (2,3). Yapılan klinik çalışmalarda bir SSRI grubu antidepresan ilaç olan sertralinin diabetik nöropatide (4), kardiyak olmayan göğüs ağrılarında (5), migren profilaksisinde (6), kronik pelvik ağrı sendromunun tedavisinde olduğu gibi çeşitli kronik ağrı durumlarında (7,8) etkili olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen antidepresan ilaçların antinosiseptif/analjezik etki mekanizmaları hala tam olarak açıklanamamıştır. Bu etkilerine noradrenerjik, serotonerjik, opioiderjik, kolinerjik ve adenozerjik gibi çeşitli sistemlerin aracılık edebileceği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (1,9). Sertralinin sinir ucundan serotonin geri alımını inhibe ettiği (10), serotoninin ise spinal korddaki sinir uçlarından adenozin salınımını arttırdığı bilinmektedir (11). Ayrıca adenozin reseptör antagonisti olan kafeinin amitriptilinin periferik antinosiseptif etkisini azalttığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (12). Buna rağmen kahve, çay, çikolata ve benzeri kafeinli içecekler ve yiyecekler içerisinde bulunan ve dünyada oldukça yaygın tüketilen, psikostimulan bir alkaloid olan kafeinin beraberinde alınan ilaçlarla arasındaki etkileşimler göz ardı edilmektedir (13). Bu nedenle sunulan bu çalışmada kafeinin, sertralinin oluşturduğu antinosiseptif cevaba etkisinin olup olmadığının açıklanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 25-35 gram ağırlığında, erkek ve dişi Swiss albino fareler kullanılmıştır. 22±2 °C oda sıcaklığında ve 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünün uygulandığı ortamda barındırılan hayvanlara ölçümler esnasında su ve yem verilmemiştir. Çalışma sırasında yapılan tüm işlemler Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği'nin (IASP) belirlediği etik kurallara uygun

olarak yapılmıştır (14). Toplam 32 adet fare her grupta 8 (4 erkek ve 4 dişi) hayvan olacak şekilde 4 gruba rasgele dağıtılmıştır. Antinosiseptif etki ise sıcaklığı 52,5±0,1 °C'ye ayarlanmış hot-plate analjezimetresi (MAY 9601, Türkiye) kullanılarak hot-plate testi ile değerlendirilmiştir. Bu testte hayvanın arka pençelerinden birini hızlı bir şekilde geri çekmesi veya yalaması yada hayvanın sıçraması ağrı duyumunun oluştuğunun belirtisi olarak kabul edilmiş ve hayvanın hot-plate cihazına konulmasından bu ana kadar geçen süre (latens süresi) saniye cinsinden ölçülmüştür. Testte 45 saniye süre zarfında yukarıdaki davranışlardan biri gözlenmese dahi doku hasarı oluşmasını önlemek için test sonlandırılmıştır. İnjesyonlar yapılmadan önce her bir hayvanın hot-plate testindeki ağrı duyumu oluşum süreleri bazal değer olarak ölçülmüştür. Sertralin HCl (Pfizer) ve kafein anhidroz (Sigma) serum fizyolojikte (SF) çözülerek intraperitoneal (i.p) yoldan 10 ml/kg olacak şekilde uygulanmıştır. İnjesyon yapılan gruplar; SF + SF, kafein(5mg/kg) + SF, SF + sertralin(40mg/kg) ve kafein(5mg/kg) + sertralin (40mg/kg) olarak belirlenmiş ve her bir hayvan iki injesiyona maruz kalmıştır. İnjesiyon yapılırken sertralin injesiyonu abdomenin diğer tarafına kafein injesiyonundan 5 dakika sonra yapılmıştır. Kontrol grubunda SF injesiyonları ve diğer gruplardaki injesiyonlar da aynı şekilde yapılmıştır. Her bir fareye injesiyonlardan sonraki 30., 45. ve 60. dakikalarda hot-plate testi uygulanmıştır.

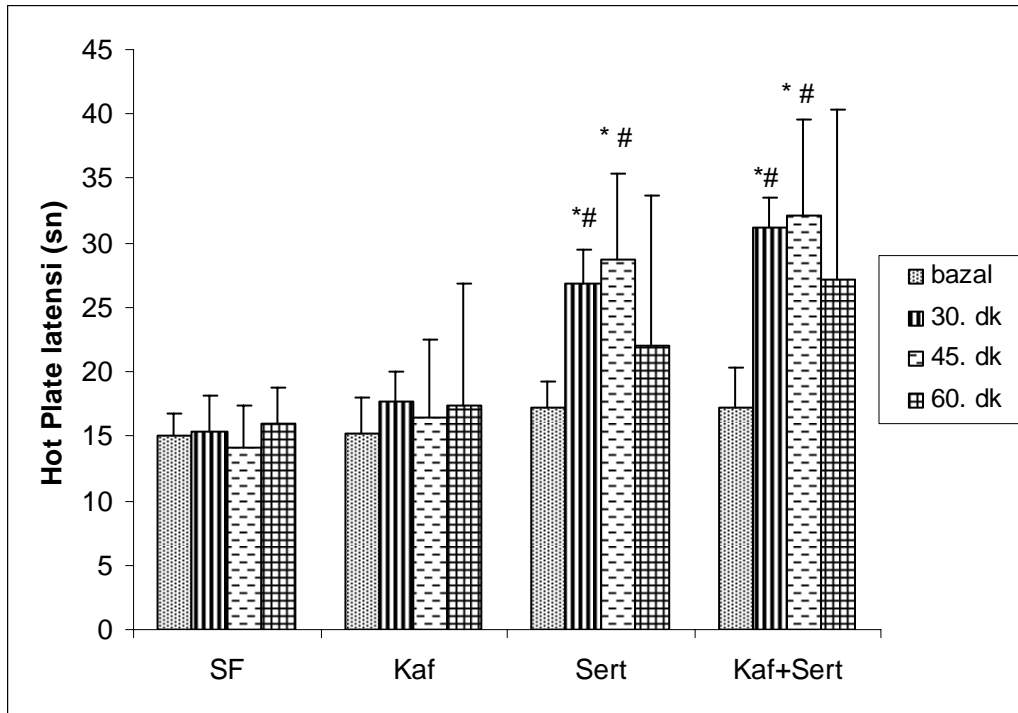
Veriler aritmetik ortalama ± standart sapma olarak ifade edilip, istatistiksel analizler iki yönlü varyans analizi ile yapılmıştır. Analizlerde p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler, sigma stat 3.1 programı aracılığı ile bilgisayar ortamında yapılmıştır.

## BULGULAR

Hot-plate testinde ağrı duyumunun oluşumuna kadar geçen süre için saniye cinsinden belirlenen değerler (aritmetik ortalama ± standart sapma olarak) kontrol grubunda; bazal değer 15,11±1,70; 30.dk daki değer 15,36±2,84; 45. dk. daki değer

14,10±1,97 ve 60. dk.daki değer 15,98±3,16 idi. Sertralinin tek başına uygulandığı grupta ise; bazal değer 17,22±3,24; 30. dk daki değer 26,91±5,94; 45. dk. daki değer 28,72±6,72 ve 60. dk daki değer ise 22,03±7,46 idi. Ağrı duyumunun oluşması için geçen süre açısından sertralin uygulanan grup kontrol grubu ile kıyaslandığında 30. ve 45. dakikalarda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Kafein uygulanan grupta bazal değer 15,17±2,77; 30. dk. daki değer 17,69±2,29; 45. dk. daki değer 16,52±2,54 ve 60. dk. daki değer ise 17,38±2,30

idi. Kafein uygulanan grupta ölçülen değerleri kontrol grubu değerleri ile kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Diğer bir ifade ile kafein tek başına uygulandığında antinosiseptif etki göstermedi. Sertralinin kafein ile kombine uygulandığı grupta ise bazal değer 17,23±2,76; 30. dk. daki değer 31,25±9,53; 45. dk. daki değer 32,18±11,67 ve 60. dk. daki değer ise 27,11±13,23 idi. Sertralinin kafein ile kombine uygulandığı bu grupta, sertralinin tek başına uygulandığı gruba göre antinosiseptif etkisi 30., 45. ve 60.



**Şekil 1.** Farede hot-plate testinde serum fizyolojik (SF), kafein (Kaf) (5mg/kg), sertralin (Sert) (40 mg/kg) ve kafein+sertralin (5+40 mg/kg) uygulanan gruplarda ağrı oluşumu için bazal, 30., 45. ve 60. dakikalardaki (dk) latens süreleri (saniye (sn) olarak aritmetik ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edilmiştir).

\* SF uygulanan kontrol grubuna ve # kafein uygulanan gruba göre  $p<0.05$  olduğunu göstermektedir.

**Tablo I.** Farede hot-plate testinde serum fizyolojik (SF), kafein (Kaf) (5mg/kg), sertralin (Sert) (40 mg/kg) ve kafein+sertralin (5+40 mg/kg) uygulanan gruplarda ağrı oluşumu için; bazal, 30., 45. ve 60. dakikalardaki (dk) latens süreleri saniye olarak aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde ifadesi

Latens Süre Ölçümü	Latens Süreleri (Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma)			
	SF. uygulanan grup	Kaf.uygulanan grup	Sert.uygulanan grup	Kaf. + Sert. uygulanan grup
<b>Bazal değerler</b>	15,11 $\pm$ 1,70	15,17 $\pm$ 2,77	17,22 $\pm$ 3,24	17,23 $\pm$ 2,76
30. dk	15,36 $\pm$ 2,84	17,69 $\pm$ 2,29	26,91 $\pm$ 5,94* #	31,25 $\pm$ 9,53* #
45. dk.	14,10 $\pm$ 1,97	16,52 $\pm$ 2,54	28,72 $\pm$ 6,72* #	32,18 $\pm$ 11,67* #
60. dk	15,98 $\pm$ 3,16	17,38 $\pm$ 2,30	22,03 $\pm$ 7,46	27,11 $\pm$ 13,23

\* p<0,05 SF uygulanan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.  
# p<0,05 kafein uygulanan grup ile karşılaştırıldığında.

dakikalarda artış göstermekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Veriler Şekil 1'de grafik şeklinde ve Tablo I'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Santral serotonerjik yolların ağrının modülasyonunda önemli rol aldığı ve serotonerjik transmisyonadaki artışın antinosisepsiyona yol açtığı bilinmektedir (9). Sertralinin de sinir ucundan serotoninin geri alımını inhibe ederek sinir aralığında serotonin düzeyini artırmak suretiyle antinosiseptif etki gösterdiği bildirilmektedir (1,10). Ayrıca yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda serotoninin spinal korddan adenozin salınımına yol açtığı gösterilmiştir. Buna ilaveten serotoninin oluşturduğu antinosisepsiyonun bir adenozin reseptör antagonisti olan 8-fenil teofilin ile antagonize edilebildiği de bildirilmiştir (15). Bütün bu verilere rağmen bir adenozin reseptör antagonisti olan kafein (12) ile çeşitli ağrı durumlarında etkinliği gösterilmiş bir ilaç olan sertralin arasında antinosiseptif/analjezik etki açısından bir etkileşme olup olmadığına dair kesin bir bilgi yoktur.

Endojen adenozinerjik sistem opioidlerin, noradrenalin ve serotoninin antinosiseptif etkilerine katkıda bulunmaktadır (11). Yapılan çalışmalarda trisiklik antidepresanların sinir ucuna

adenozin alımını inhibe ettiği bildirilmiştir (16). Ayrıca adenozinin bir akut ağrı modeli olan tail-flick testinde amitriptilin ve imipraminin antinosiseptif etkilerini artırdığı gösterilmiştir (17). Daha önce fareler üzerinde yaptığımız bir çalışmada ise 5 mg/kg dozunda uygulanan kafeinin, nisbeten yeni bir antidepresan ilaç olan ve sinir ucundan serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe eden venlafaksin antinosiseptif etkisini azalttığı gösterilmiştir (18). Benzer şekilde başka bir çalışmada ise 3,75 mg/kg dozunda uygulanan kafeinin amitriptilin antihiperalezik etkisini tamamen önlediği bildirilmektedir (12).

Yaptığımız çalışmada, sertralinin lokomotor aktiviteyi etkilemeksizin antinosiseptif etki oluşturan dozu (19) kullanılmıştır. Bu çalışmada bir antidepresan ilaç olan sertralin fareye akut olarak uygulandığında belirgin antinosiseptif etki göstermiştir ancak sertralinin kafein ile birlikte uygulanmasında, kafein sertralinin oluşturduğu antinosiseptif etkiyi değiştirmemiştir. Akut uygulamada antinosiseptif etki açısından sertralin ile kafein arasında olası bir etkileşme olmadığı görülmüştür. Sawynok ve grubunun yaptığı bir çalışma (20) sonunda bildirdikleri; desipramin ve bir SSRI olan fluoksetinin antinosiseptif etkisinin kafein ile değiştirilmediği yönündeki bulgu bizim bulgumuzu desteklemektedir. Sawynok ve grubu çalışmalarında (20) antidepresanların antinosiseptif etkilerinde endojen adenozinerjik sistemin rolü

açısından antidepresanlar arasında farklılık olabileceğini bildirmişlerdir. Bütün bunlara rağmen kafein, bazı ağrı durumlarında opioidlerle ve bazı nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlarla birlikte adjuvant analjezik olarak da kullanılmaktadır (11, 21, 22).

Sertralin, kafeinin metabolizmasında esas rol oynayan CYP 1A2 enzimlerini in vitro ortamda zayıf bir şekilde inhibe etmektedir ancak bu etkileşimin in vivo olarak önemi olmadığı bildirilmiştir (23). Sertralin metabolizmasında ise esas rolü CYP 2D6 enzimleri oynamaktadır ve bu enzimler kafein tarafından etkilenmemektedir (24). Dolayısıyla sertralin ve kafein arasında farmakokinetik tipte bir etkileşim beklenmemektedir. Bu nedenle klinikte sertralinin analjezik olarak kullanıldığı durumlarda kafein tüketiminin analjezik etkiyi değiştirmeyeceği ancak; kafeinin kronik uygulama sonrası serotonin 5-HT<sub>1</sub> ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinde artışa yol açması (13) ve muhtemelen sertralinin kronik uygulanması ile serotoninin adozin salınımı üzerine olan etkisinin belirginleşebileceğinin göz önünde bulundurulması gerekliliği düşünülmüştür.

Sonuç olarak; elde ettiğimiz bulgulara göre kafein uygulandığı dozda tek başına antinosiseptif etki oluşturmazken birlikte uygulandığında sertralinin antinosiseptif etkisini değiştirmemesi literatür bilgileri (11, 12, 16, 17, 23 ,24) ışığında yorumlandığında sertralinin akut antinosiseptif etkisinde adozinerjik sistemin rolü olmadığı düşünülmüştür.

#### KAYNAKLAR

1. Sawynok J, Eser MJ, Reid AR. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci* 2001, 26 (1):21-29.
2. Giannopoulos S, Kosmidou M, Sarmas I, et al. Patient compliance with SSRIs and gabapentin in painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2007, 23:267-269.
3. Schreiber S, Pick CG. From selective to highly selective SSRIs: A comparison of the antinociceptive properties of fluoxetine, fluvoxamine, citalopram and escitalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006, 16:464-468.
4. Goodnick PJ, Jimenez I, Kumar A. Sertraline treatment of diabetic neuropathy. VI. World Congress of Biological Psychiatry, Nice France, 22-27 June 1997 *Biol Psychiatry* 1997, 42(1):238.
5. Varia I, Logue E, O'Connor C. et al. Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. *American Heart Journal* September 2000, 140(3):367-372 .
6. Siva A. Nörolojide akılcı ilaç kullanımı. Akılcı ilaç kullanımı sempozyumu bildiri kitabı, İstanbul 14 Ocak 1999, ss. 117-141.
7. Lee RA, West RM, Wilson JD. The response to sertraline in men with chronic pelvic pain syndrome. *Sex Transm Infect* 2005, 81:147-149.
8. Doksat MK. Ağrı ve Psikiyatri. *Psikiyatri Dünyası* 1999, 1:23-31.
9. Rybicka IK, Plaznik A. Analgesic effect of antidepressant drugs. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, 59(2):331-338.
10. Mattia C, Paoletti F, Coluzzi F, Boanelli A. New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Minerva Anestesiol* 2002, 68:105-114.
11. Sawynok J. Adenosine receptor activation and nociception. *Eur J Pharmacol* 1998, 317:1-11.
12. Esser MJ, Sawynok J. Caffeine blockade of the thermal antihyperalgesic effect of acute amitriptyline in a rat model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2000, 399:131-139.

13. Paton C, Beer D. Caffeine: The forgotten variable. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2001, 5:231-236.
14. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983, 16:109-110.
15. Fürst S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *Brain Res Bull* 1999, 48(2):129-141.
16. Phillis JW, Wu PH. The effect of various centrally active drugs on adenosine uptake by the central nervous system. *Com Biochem Physiol* 1982, 72:179-187.
17. Pareek SS, Chopde CT, Thakur DPA. Adenosine enhances analgesic effect of tricyclic antidepressants. *Indian J Pharmacol* 1994, 26:159-161.
18. Yaba G, Sezer Z, Tekol Y. Interaction between venlafaxine and caffeine on antinociception in mice. *Pharmazie* 2006, 61 (1):60-62.
19. Redrobe JP, Bourin M. Dose-dependent influence of buspirone on the activities of selective serotonin reuptake inhibitors in the mouse forced swimming test. *Psychopharmacol* 1998, 138:198-206.
20. Sawynok J, Eser MJ, Reid AR. Peripheral antinociceptive actions of desipramine and fluoxetine in an inflammatory and neuropathic pain test in the rat. *Pain* 1999, 82:149-158.
21. Soto VG, Hernandez GC. A review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic factors in the potentiation of the antinociceptive effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by caffeine. *J Pharmacol Toxicol* 1999, 42:67-72.
22. Lopez JRM, Ramirez AMD, Cook HJ, et al. Enhancement of antinociception by co-administration of ibuprofen and caffeine in arthritic rats. *Eur J Pharmacol* 2006, 544:31-38.
23. Wladyslawa AD, Kot M, Wojcikowski J. Effects of classic and newer antidepressants on the oxidation pathways of caffeine in rat liver in vitro study. *Pol J Pharmacol* 2003, 55:1045-1053.
24. Hariri AG, Ceylan E. Depresyonda ilaç tedavisi: Özgül serotonin geri alım engelleyicileri. *Duygudurum dizisi* 2003, 7:339-345.

*Farede akut ağrı modelinde sertralinin oluşturduğu antinosiseptif cevaba kafeinin etkisi*