

RUTİNİN ANALJEZİK ETKİ MEKANİZMASININ ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Merve Fatma KASAP

Eskişehir 2020

RUTİNİN ANALJEZİK ETKİ MEKANİZMASININ ARAŞTIRILMASI

Merve Fatma KASAP

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Rana ARSLAN

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Nisan 2020

Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 1806S240 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

ÖZET

RUTİNİN ANALJEZİK ETKİ MEKANİZMASININ ARAŞTIRILMASI

Merve Fatma KASAP

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nisan 2020

Danışman: Prof. Dr. Rana ARSLAN

Rutin analjezik ve antiinflamatuvar etkinliği olduğu bilinen ve pek çok tıbbi bitki içerisinde yer alan bir flavonoiddir. Bu tez çalışmasında rutinin analjezik etkinliğinin farelerde sıcak plaka ve kuyruk daldırma testleri ile değerlendirilmesi ve bu etkide rol oynayan ağrı yollarının ortaya konması amaçlanmıştır. Analjezik etkisinin değerlendirilmesi için rutin 25, 50, 100 ve 200 mg/kg (i.p.) dozlarda farelere uygulanmıştır ve pozitif kontrol olarak 300 mg/kg (i.p.) dipiron ve 30 mg/kg (i.p.) tramadol kullanılmıştır. Analjezik etki mekanizmasına katılan yolları incelemek amacıyla; alfa-1 adrenerjik reseptör antagonisti prazosin ve alfa-2 adrenerjik reseptör antagonisti yohimbin; serotonerjik reseptör antagonistleri olan ketanserin (5-HT₂), ondansetron (5-HT₃) ve WAY100635 (5-HT₁); opioid reseptör antagonisti olan nalokson kullanılarak deneyler tekrar edildi. Ayrıca rutin ve tramadol kombinasyonunun analjezik etkisi değerlendirildi. Rutinin uygulanan tüm dozlarında anlamlı derecede analjezik etkisi olduğu tespit edildi. Antagonistlerin varlığında 100 mg/kg rutinin analjezik etkisini değerlendirdiğimizde ise bu etkiye daha çok serotonin ve opioid reseptörlerinin aracılık ettiği belirlendi. Rutin ve tramadolün kombine kullanımının analjezik etkisinin, her iki ilacın tek başına uygulandıklarında gösterdikleri etkiden daha düşük olduğu belirlendi. Sonuç olarak, rutinin analjezik etkisi nedeniyle yeni ilaç geliştirme çalışmalarında değerlendirilme potansiyeli olan bir flavonoid olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar Sözcükler: Rutin, Flavonoid, Antinosiseptif Etki, Antiinflamatuvar etki.

ABSTRACT

INVESTIGATION of ANALGESIC EFFECT and MECHANISM OF ACTION of ROUTINE

Merve Fatma KASAP

Department of Pharmacology

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, April 2020

Supervisor: Prof. Dr. Rana ARSLAN

Rutin has been known that is an flavonoid which has analgesic and anti-inflammatory activity and is found in many medicinal plants. In this thesis, it was aimed to evaluate the analgesic efficacy of routine with hot plate and tail immersion tests in mice and to reveal pain pathways involved in this effect. Rutin doses of 25, 50, 100 and 200 mg/kg (i.p.) were administered to mice to evaluate the analgesic effect, and 300 mg/kg (i.p.) dipiron and 30 mg/kg (i.p.) tramadol were used as positive controls. In order to examine the pathways involved in the analgesic effect of rutin; Experiments were repeated using the alpha-1 adrenergic receptor antagonist prazosin and the alpha-2 adrenergic receptor antagonist yohimbine, serotonergic receptor antagonists ketanserin (5-HT₂), ondansetron (5-HT₃) and WAY100635 (5-HT₁) and, the opioid receptor antagonist naloxone. In addition, the analgesic effect of rutin and tramadol combination was evaluated in this thesis study. It was determined that there was a significant analgesic effect in all doses of rutin. When we evaluated the analgesic effect of 100mg / kg routine in the presence of antagonists, it was determined that serotonin and opioid receptors mediate this effect. The analgesic effect of the combined use of routine and tramadol was found to be lower than the effects of both drugs when administered alone. As a result, we can state that it is a flavonoid with potential to be evaluated in new drug development studies due to its routine analgesic effect.

Keywords: Rutin, flavonoids, antinociceptive effect, antiinflammatory effect.

10/04/2020

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

TEŞEKKÜR

Bu tez çalıőmasının planlanmasında, araştırılmasında ve yürütülmesinde ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, insani değerlerini örnek aldığım, hoşgörü ve sabrını hiçbir zaman eksik etmeyen, çalıőmamı bilimsel temeller ıőıęında őekillendiren değerli tez danıőmanım Prof. Dr. Rana ARSLAN'a,

Yüksek lisans ve üniversite hayatım boyunca katıldığım deneyler süresince bilgi ve deneyimleriyle beni aydınlatan, insani değerlerini örnek aldığım, kiőilięine hayran olduğum değerli hocam Doç. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN'e,

Çalışmamın deney süreci boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarıma,

Hayatımın her aőamasında yanımda olup, her konuda sevgi ve desteklerini eksik etmeyen ve bana yürekten inanan annem, babam ve eőime,

En içten teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	2
2.1. Ağrının Tanımı	2
2.2. Ağrının Tarihçesi	2
2.3. Ağrı Teorileri	3
2.3.1. Özgüllük teorisi (Spesifite teorisi)	3
2.3.2. Yoğunluk teorisi	3
2.3.3. Pattern teorisi	4
2.3.4. Kapı Kontrol teorisi	4
2.4. Ağrının Sınıflandırılması	5
2.4.1. Başlama süresine göre ağrının sınıflandırılması	6

	<u>Sayfa</u>
2.4.1.1. <i>Akut ağrı</i>	6
2.4.1.2. <i>Kronik ağrı</i>	6
2.4.2. Mekanizmalarına göre ağrının sınıflandırılması	6
2.4.2.1. <i>Nosiseptif ağrı</i>	6
2.4.2.2. <i>Nöropatik ağrı</i>	7
2.4.2.3. <i>Deafferantasyon ağrısı</i>	7
2.4.2.4. <i>Reaktif ağrı</i>	7
2.4.2.5. <i>Psikosomatik ağrı</i>	7
2.4.3. Kaynaklandığı bölgeye göre ağrının sınıflandırılması	7
2.4.3.1. <i>Somatik ağrı</i>	7
2.4.3.2. <i>Viseral ağrı</i>	8
2.4.3.3. <i>Sempatik ağrı</i>	8
2.5. Ağrının Algılanması	8
2.5.1. <i>Transdüksiyon</i>	8
2.5.2. <i>Transmisyon</i>	9
2.5.3. <i>Modülasyon</i>	9
2.5.4. <i>Persepsiyon</i>	9
2.6. Ağrı Mediatörleri	10
2.6.1. <i>Serotonin</i>	10
2.6.2. <i>Histamin</i>	11
2.6.3. <i>Bradikinin</i>	11

	<u>Sayfa</u>
2.6.4. Prostaglandin	12
2.6.5. Opioid peptidler ve opiat reseptörleri	13
2.7. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri	14
2.7.1. Termal uyarı kullanan testler	14
2.7.1.1. <i>Tail-Flick testi</i>	14
2.7.1.2. <i>Tail immersiyon testi</i>	15
2.7.1.3. <i>Hot Plate testi</i>	15
2.7.1.4. <i>Soğuk uyarı testi</i>	15
2.7.2. Mekanik uyarı kullanan testler	16
2.7.2.1. <i>Paw withdrawal/paw pressure test</i>	16
2.7.2.2. <i>Tail-pinch/ Tail-clip test</i>	16
2.7.3. Kimyasal uyarı kullanan testler	16
2.7.3.1. <i>Writhing testi (Karın germe, kıvranma)</i>	16
2.7.3.2. <i>Formalin testi</i>	17
2.8. Fenolik Bileşikler	17
2.8.1. Flavonoidler	18
2.8.1.1. <i>Rutin</i>	20
3. GEREÇLER	23
3.1. Deney Hayvanları	23
3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	23
3.3. Kullanılan Cihazlar	23

	<u>Sayfa</u>
4. YÖNTEM	24
4.1. Uygulanacak Maddeler	24
4.2. Sıcak Plaka Testi (Hot- Plate Testi)	24
4.3. Kuyruk Daldırma Testi (Tail-İmmersion Testi)	24
4.4. Spontan Lokomotor Aktivite Kafesi	25
4.5. Verilerin İstatistiksel Analizi	25
5. BULGULAR	26
5.1. Sıcak Plaka Testi (Hot- Plate Testi)	26
5.1.1. Rutinin sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkisine adrenajik sistemin katılımı	26
5.1.2. Rutinin sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkisine serotonajik sistemin katılımı	27
5.1.3. Rutinin sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkisine opioderjik sistemin katılımı	28
5.2. Kuyruk Daldırma Testi (Tail-İmmersion Testi)	29
5.2.1. Rutinin sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkisine adrenajik sistemin katılımı	29
5.2.2. Rutinin sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkisine serotonajik sistemin katılımı	31
5.2.3. Rutinin sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkisine opioderjik sistemin katılımı	32

	<u>Sayfa</u>
5.3. Aktivite Kafesi Sonuçları	32
5.4. Rutin ve Tramadol Kombine Uygulaması Deney Sonuçları	32
6. SONUÇ VE TARTIŞMA	34
KAYNAKLAR	37
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Rutinin kimyasal yapısı	20
Şekil 5.1. Rutin, dipiron (300 mg/kg) ve tramadolun (30 mg/kg) sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkisi	26
Şekil 5.2. Sıcak plaka testinde rutinin antinosiseptif etkisinde adrenerjik sistemin rolü	27
Şekil 5.3. Sıcak plaka testinde rutinin antinosiseptif etkisinde serotonerjik sistemin rolü	28
Şekil 5.4. Sıcak plaka testinde rutinin antinosiseptif etkisinde opioderjik sistemin rolü	29
Şekil 5.5. Rutin, dipiron (300 mg/kg) ve tramadolun (30 mg/kg) kuyruk daldırma testindeki antinosiseptif etkisi	30
Şekil 5.6. Kuyruk daldırma testinde rutinin antinosiseptif etkisinde adrenerjik sistemin rolü	30
Şekil 5.7. Kuyruk daldırma testinde rutinin antinosiseptif etkisinde serotonerjik sistemin rolü	31
Şekil 5.8. Kuyruk daldırma testinde rutinin antinosiseptif etkisinde opioderjik sistemin rolü	32
Şekil 5.9. Aktivite kafesi sonuçları	33
Şekil 5.10. Rutin ve tramadol kombine kullanım sıcak plaka ve kuyruk daldırma test sonuçları	33

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	: Serotonin
α	: Alfa
ANOVA	: Varyans Analizi
B	: Bradikinin
CAM	: Hücre Adezyon Molekülleri
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
COX	: Siklooksijenaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DOP, δ	: Delta
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
Gi/ Go	: İnhibitör G Proteini
H	: Histamin
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
IL-6	: İnterlökin 6
i-NOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
i.p.	: İntraperitonal
KOP, κ	: Kappa
LPS	: Lipopolisakkarit
MAPK	: Mitojenle Aktifleştirilen Protein Kinaz
MOP, μ	: Mü

M.Ö	: Milattan Önce
n	: Denek Sayısı
NF- κ B	: Nükleer Faktör Kappa B
NSAID	: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar
p	: Olasılık
PAG	: Periakuaduktal Gri Bölge
PG	: Prostaglandin
PGD2	: Prostaglandin D2
PGE2	: Prostaglandin E2
PGF2 α	: Prostaglandin F2 α
PGI2	: Prostaglandin I2
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
s.c.	: Subkutan
SG	: Substantia Gelatinoza
S.H.	: Standart Hata
SSS	: Santral Sinir Sistemi
STZ	: Streptozotosin
T	: Transmisyon
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü- alfa
UV	: Ultraviyole

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alternatif tıp ya da tamamlayıcı tıbbın bir ögesi olan bitkilerin tedavi amaçlı kullanımı insanlık tarihi kadar eskiye dayanmakla birlikte dünya çapında giderek artmaktadır (Welz vd., 2018). Fitoterapi, tedavi edici değeri olan bitkilerin ya da bitkilerden elde edilen ekstraların kullanılarak hastalıkların tedavi edilmesi olarak tanımlanmaktadır. Bitki kökenli maddeler çağdaş tıpta kullanılan önemli terapötik ilaçların geliştirilmesine büyük katkıda bulunmuşlardır. Dünya çapındaki yaklaşık 250.000 bitki türünün oldukça düşük bir yüzdesi fitokimyasal olarak araştırılmış olup, yeni ilaçlar için yüksek potansiyele sahip birçok bitki halen araştırma konusu olmaktadır (Calixto vd., 2000). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bilimsel bilgi birikimi yeterli olmadığından bitki kökenli ilaçların etkinliği hakkında araştırma yapmaya teşvik etmektedir (Chua, 2013). Bu ilaçların kapsamını genişletmek ve geleneksel tıbbın iddia ettiği farmakolojik özelliklerini ve etkinliklerini değerlendirmek için bilimsel araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Gulecha vd., 2000).

Ağrı, vücudumuzu meydana gelebilecek bir doku hasarına karşı korumak için sinyaller üreten sinir sisteminin hayati fonksiyonlarından biridir. Ağrı tedavisinde çağdaş analjeziklerin kullanımı; çoğu durum ve hastada, toleransa yol açma eğilimi de dahil olmak üzere çok sayıda yan etki ve ilaç etkileşimleri sebebiyle çeşitli sorunlara yol açmaktadır (Vongtau vd., 2004). Son yıllarda ağrı tedavisinin gelişmesinde gerçekleşen ilerlemelere rağmen halen daha güvenli, etkili ve güçlü analjeziklere ihtiyaç duyulmaktadır (Calixto vd., 2000). Geleneksel tıpta ağrı kesici olarak kullanılan bitkiler üzerine yapılan araştırmalar, yeni analjezik ilaçların keşfinde üretken ve akılcı stratejilerden biridir (Vongtau vd., 2004).

Birçok tıbbi bitkinin içeriğinde yer alan rutin çeşitli farmakolojik aktiviteleri nedeniyle dikkat çeken flavonoidlerden biridir (Chua, 2013). Yapılan araştırmalar rutin antiinflatuar, antinosiseptif, antibakteriyal ve antioksidan gibi geniş farmakolojik etkilere sahip olduğunu göstermektedir (Toker vd., 2004). Rutinin karmaşık etkileri, rutin türevi ilaçların gelişimini kısıtlamaktadır. Rutinin etki mekanizmalarının aydınlatılması, olası fizyolojik etkilerinin değerlendirilmesi için gereklidir (Chua, 2013). Bu çalışma kapsamında, rutin analjezik etkisi ve çeşitli antagonistlerin varlığında santral ağrı modelleri üzerinde bu etkiye aracılık eden yolların araştırılması amaçlanmaktadır.

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Ağrının Tanımı

Ağrı, Latince’de işkence, ceza, intikam anlamına gelen “Poena” sözcüğünden köken alan ve tanımlanması oldukça güç olan bir kavramdır. Çok faktörlü karmaşık bir olgu olan ağrı yıllar boyunca bilim insanları tarafından farklı şekillerde tanımlanmıştır (Altun, 2010). Günümüzde kabul gören tanımı ise 1979 yılında Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (International Association for the Study of Pain, IASP) tarafından yapılmıştır (Aydın, 2013). Bu tanıma göre ağrı; vücudun belli bir bölgesinde hissedilen, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel ve hoş olmayan bir duyum ve davranış şeklidir (Durmuş, 2009). Bu tanıma göre ağrı gerçek bir duyu olmayıp bilişsel, duygusal ve duysal bileşenlerden oluşan bir algıdır. Bu bileşenler ağrıya bağlı kaygı, korku ve farkındalık sağlanmasına (bilişsel), motivasyonel değişiklikler ve rahatsızlık hissi duyulmasına (duygusal), ağrının şiddet, süre ve yerleşim olarak algılanmasına (duysal) neden olur (Loeser ve Melzack, 1999).

Ağrı nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnik, kültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel etkenlere bağlı subjektif bir kavramdır (Doğan, 2011). Ağrı bireyden bireye farklılıklar gösterebildiği gibi aynı şiddetteki ağrılı bir uyarana, aynı bireyde değişik şartlarda değişik şiddette ağrılar oluşturabilmektedir. Bireylerin ağrıyı algılamaları ve bu ağrılı uyarana karşı oluşturdukları tepki yaşamları boyunca edindikleri deneyimlere bağlıdır (Gündüz ve Ulugöl, 2010).

2.2. Ağrının Tarihçesi

Geçmiş insanlık tarihi kadar eski olan ağrı ile insanoğlunun mücadelesi, farklı zamanlarda ve farklı kültürlerde yüzyıllar geçtikçe insanlık lehine olumlu gelişmeler göstererek devam etmektedir. Ağrı konusundaki ilk teorilerin ortaya çıktığı dönem eski Yunan ve Roma uygarlıkları dönemidir. İlk defa bu dönemde duyumsama teorisinden ve beynin ve sinir sisteminin ağrının algılanmasında bir rolü olabileceğinden bahsedilmiştir (Erdine, 1987). Tarih göz önüne alındığında, ağrının biyolojik süreci üzerine iki farklı görüş göze çarpmaktadır. Bir görüş; ağrının işitme ya da dokunma gibi bir duyu, olası tehlikelere karşı kişiyi uyarana, beyne hasar ile ilgili doğru bilgileri ileten ve tedaviye yardım eden duysal bütünlüğün bir unsuru olduğunu ileri sürer. Aristoteles’in ileri sürdüğü karşıt görüşe göre ise acı (ağrı) ve onun zıttı olan zevk bir duyu değil, ruhun bir yansımasıdır, yani her duysal tecrübeyi duygusal hislerle

nitelemek ve verilen uyarıya, olumlu ya da olumsuz, güçlü bir tepki sağlamaktır (Cerandro, 2009).

Aydınlanma çağının ardından 17. yüzyılda filozof ve bilim adamı Descartes ağrının tek bir kanal aracılığı ile bedenden zihne transfer edildiği refleks teorisinin temellerini ortaya atmıştır. Zararlı uyarının direkt sensoryal nöronu uyararak ağrıyı oluşturduğu bu mekanizma, yüzyıllar boyunca ağrının araştırılmasında ve tedavi edilmesinde kullanılmıştır (DeLeo, 2006). 19. yüzyılda morfin, kodein gibi maddeler keşfedilmiş ve bu maddeler ağrı tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu gelişmeleri aspirinin keşfi takip etmiştir. 1965 yılında Melzack ve Wall'un Kapı Kontrol Teorisi ile ağrı tedavisine yeni bir bakış açısı getirilmiş ve bunun sonucunda santral sinir sistemi (SSS), spinal sensitizasyon gibi kavramlar ortaya çıkmıştır. Böylelikle ağrı yalnızca fizyolojik boyutta değil, sensoryal ve emosyonel boyut da ele alınarak daha bütüncül bir yaklaşımla incelenmeye başlanmıştır (Erdine, 1987).

2.3. Ağrı Teorileri

Ağrının fizyolojik mekanizmalarına açıklık getirebilmek için çeşitli teoriler öne sürülmesine rağmen henüz hiçbiri ağrı algısının tüm yönlerini içermemektedir. Özgüllük, Yoğunluk, Pattern ve Kapı Kontrol Teorisi ağrı algısını açıklamaya çalışan en etkili dört teoridir.

2.3.1. Özgüllük Teorisi (Spesifite Teorisi)

Özgüllük Teorisi, her somato-sensoryal modalite için belirlenmiş birtakım yolların varlığını ifade eder. Spesifite Teorisinin temel prensibi, her modalitenin spesifik bir reseptöre ve spesifik bir uyarıcıya duyarlı olan bir periferal afferent nörona ve ağrıyı ileten spesifik duyuşal liflere sahip olmasıdır (Dubner vd., 1978). Bu uyarılar merkezi sinir sisteminde spesifik bir alanda sonlandıklarından bu model, acıya özgü bir yolun olduğunu akıllara getirmektedir (Karanikolas ve Swarm, 2000). Descartes insanda somatosensör yolunu tanımlayan ilk batılı filozoflardan biridir (Moayedi ve Davis, 2013).

2.3.2. Yoğunluk Teorisi

Bu teori periferal duyu organlarının düşük ya da yüksek eşik değerli tiplere ayrılmadığını, afferent liflerin zararsız uyarıları belirli bir düzey meydana getirerek, zararlı uyarılarıysa daha kuvvetli bir şiddetle iletildiğini öne sürmektedir (Karanikolas ve

Swarm, 2000). İlk olarak M.Ö dördüncü yüzyılda Platon tarafından kavramsallaştırılan bu teori 1859'da Arthur Goldscheider tarafından detaylandırılarak; eşik değerin altında kalan uyarıların dayanılamayacak derecede ızdırap verici hale gelmesi için öncelikle belirli miktarda uyarı olması gerektiği sonucuna varılmıştır (Moayedı ve Davis, 2013).

2.3.3. Pattern Teorisi

Bu teoriye göre ağırlı uyarın taşıyan sinir impulsları omuriliğe geldikten sonra ağrı duyusunun oluşabilmesi için birikmeye başlarlar. Eğer bu birikim yeterli seviyeye ulaşır sınırı aşarsa ağrı hissedilir. Nöronun yardımcı kısmı nöronun yeniden uyarılması için sıklıkla uyarılır. Bu pozitif geri bildirim mekanizma nöronu sürekli deşarj halinde tutar (Karanikolas ve Swarm, 2000).

2.3.4. Kapı Kontrol Teorisi

İlk olarak 1965 yılında Ronald Melzack ve Charles Patrick Wall tarafından ileri sürülen Kapı Kontrol Teorisi, ağrı araştırmalarında çığır açmakla beraber günümüzde de halen geçerliliğini korumaktadır. Bu teoriye göre ağırlı uyarınlar algılanmadan önce, beyne iletilmelerine izin verilip verilmeyeceğine karar veren kapı kontrol mekanizması ile karşı karşıya kalırlar. Bu teoriye göre deriden gelen uyarınlar omurilik ve beyinde değişime uğrayarak dorsal kolon lifleri, arka boynuz santral transmisyon (T) ve substantia gelatinoza hücreleri olmak üzere üç değişik sisteme iletilirler (Melzack ve Wall, 1965).

Ağrıyı ileten sinir liflerinin uzantıları dorsal boynuz hücreleri ile sinaps yapar. Rexed tarafından 10 laminaya ayrılmış gri cevherin içerisine çeşitli kademelerden giriş yapan bu lifler laminalar arasında ilerlerler. Kapı kontrol teorisinin anlatılmasında bu laminalardan en önemli olanları 2., 3. ve 5. laminalardır. 2. ve 3. laminalardaki küçük hücreler yoğunlaşır paketlenerek substantia gelatinosayı oluşturur ve deriden gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanır (Esener, 1983). Yapılan çalışmalar substantia gelatinosanın sinirsel uyarıları periferel liflerden merkezi hücrelere taşınmasını modüle eden bir geçit kontrol sistemi olarak görev yaptığını göstermektedir (Melzack ve Wall, 1965). 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle eden bu hücreler bu görevlerini 5. laminada bulunan ve duyusal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu T hücrelerini baskılayarak yaparlar. Buna göre SG hücrelerinin uyarılması baskılayıcı etkiyi artırır, inhibe edilmesi ise baskılayıcı etkiyi azaltır (Esener, 1983).

Melzack ve Wall ince liflerin kapı hücrelerini inhibe ederek kapıyı açık tuttuğunu, kalın liflerinse kapı hücrelerini uyararak iletimi inhibe edip kapıyı kapattığını ileri sürer (Çelik, 2005). Ağrının varlığı ve şiddeti nörolojik uyarıların geçişine bağlıdır. Eğer kapı açıksa ağrılı uyarılar bilinç düzeyine ulaşır ve ağrı algılanır, kapalı ise bilinç düzeyine ulaşamaz ve ağrı hissi oluşmamaktadır (Yücel, 2006). Halen supraspinal ağrı mekanizmaları açıklanırken Kapı Kontrol Teorisine dayandırılmaktadır (Aydın, 2002).

2.4. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı; mekanizmalarına, başlama sürelerine ve kaynaklandığı bölgeye göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir (Aydın, 2002).

***Başlama süresine göre;**

-Akut ağrı

-Kronik ağrı

***Mekanizmalarına göre;**

-Nosiseptif ağrı

-Nöropatik ağrı

-Deafferantasyon ağrısı

-Reaktif ağrı

-Psikosomatik ağrı

***Kaynaklandığı bölgeye göre**

-Somatik ağrı

-Visseral ağrı

-Sempatik ağrı

-Periferik ağrı

2.4.1. Başlama süresine göre ağrının sınıflandırılması

2.4.1.1. Akut Ağrı

Genellikle vücuda zarar veren bir olayın varlığına bağlı olarak ani olarak başlayıp iyileşme süreci boyunca azalarak kaybolan geçici ağrı tablosudur. Neden olan lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın bir ilişki bulunmaktadır. Ağrının algılanması; doğrudan ağrılı uyaranın ya da hasara uğrayan dokudan salgılanan mediyatörlerin nosiseptörleri harekete geçirmesi sayesinde gerçekleşmektedir. Akut ağrı travma sonrası, cerrahi müdahale ve enfeksiyon, doku hipoksisi gibi durumlarda görülür (Gordon vd., 2005; Aydın, 2002).

2.4.1.2. Kronik Ağrı

Akut ağrılı hastalığın olağan seyrinden veya bir hasarın iyileşme sürecinden çok daha uzun aylar, hatta yıllar boyunca devam eden ağrıya kronik ağrı adı verilir. Kronik ağrının beraberinde getirdiği diğer bozukluklar, bireylerin yaşam kalitesini düşürmekle beraber stres, duyuşsal ve çevresel etmenler ağrının kalıcılığını ve yoğunluğunu arttırmaktadır. Kronik ağrı en fazla iskelet ve kas sistemi ile SSS bozukluklarında ve kronik organ rahatsızlıklarında gözlenmektedir. Kronik ağrının nedenleri arasında dejeneratif, otoimmün, metabolik, neoplastik, enfeksiyöz hastalıklar ile psikojen etkenler sayılabilir (Kayhan, 2004; Aldemir, 2000).

2.4.2. Mekanizmalarına göre ağrının sınıflandırılması

2.4.2.1. Nosiseptif Ağrı

Fizyopatolojik olayların sinir sistemi dışındaki tüm doku ve organlarda bulunan ağrı algılayıcı nosiseptörleri uyarmaları sonucu ortaya çıkan ağrıdır. Nosiseptif ağrıda; özelleşmiş sinir uçları tarafından alınan uyarılar, ağrıyı ileten lifler aracılığıyla medulla spinalise iletilir. Buradan talamusa giden bu uyarılar en son serebral kortekste işlenerek ağrı olarak algılanır (Erdine, 2007). Nosiseptif ağrının, vücutta lokalize olduğu yerlere göre somatik, visseral ve nöropatik ağrı olmak üzere üç ana tipi vardır (Vadivelu vd., 2009).

2.4.2.2. Nöropatik Ağrı

Periferik, santral ve sempatik sinir sistemindeki ağrı algılayıcılarının hasara uğraması sonucunda ortaya çıkan aralıklı, kısa süreli ve batıcı bir ağrıdır. Normalde ağrıya sebep olmayan bir uyaran, sinir dokusundaki harabiyete bağlı olarak ağrı oluşturabilirken bu uyarının tekrarlanması ağrının daha da artmasına yol açabilir. Nöropatik ağrının nosiseptif ağrıdan en belirgin farkı nosiseptif uyarımın sürekli olmamasıdır. Diyabetik polinöropatiler, deafferantasyon ağrısı, sinir inflamasyonuna ve baskılanmasına bağlı mononöropati nöropatik ağrı çeşitleridir (Erdine, 2007; Aydın, 2002; Erdine, 2012).

2.4.2.3. Deafferantasyon ağrısı

Periferik veya merkezi sinir sistemindeki bozukluklara bağlı olarak duyuşsal uyarıların merkezi sinir sistemine iletiminin kesilmesiyle ortaya çıkar. Kol ve bacak gibi uzuvları kesilenlerde meydana gelen hayalet ağrıları, zona sonrası görünen kuvvetli ağrılar deafferantasyon ağrısına örnektir. Yanıcı bir his meydana getirir (Erdine, 2012).

2.4.2.4. Reaktif ağrı

Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkan ağrıdır. Sürekli, derin ve sızlayıcı nitelikte olan miyofasiyal ağrı bu tip reaktif ağrılardan birisidir (Raj, 2002).

2.4.2.5. Psikosomatik ağrı

Hastanın psikososyal veya psişik sorunlarını ağrı biçiminde algılamasıdır. Psikosomatik ağrıya örnek olarak somatizasyon denilen durum verilebilir. Birey bir bakıma çeşitli kişisel sorunlarını ağrı biçiminde ifade ederek ağrıyı kullanmakta ve toplumun ilgisini kendisi üzerinde toplamaya çalışmaktadır (Türkoğlu, 1993; Erdine, 2012).

2.4.3. Kaynaklandığı bölgeye göre ağrının sınıflandırılması

2.4.3.1. Somatik ağrı

Vücudu oluşturan yapılardan herhangi birine ait bir dokudan kaynaklanan, genellikle somatik sinir lifleriyle taşınan ağrıdır. Ani olarak başlayıp batma, sızlama, zonklama tarzında hissedilen keskin bir ağrıdır. Genellikle travma, kırık, çıkık, kas

incinmesi gibi durumlarda görülen ağrı örnek verilebilir (Erdine, 2012; Korkmaz, 2009).

2.4.3.2. *Viseral ağrı*

İç organlardaki reseptörlerin aktive edilmesiyle meydana gelen, organların veya viseranın ani gerilmesi, baskılanması veya genişlemesinden kaynaklanan ağrıdır. İç organlardan kaynaklanan bu ağrılar yavaş yavaş artan, yeri kolaylıkla anlaşılamayan ve başka bölgelere doğru yayılan ağrılardır. Somatik ağrının aksine zayıf lokalizedir, kramplı veya sancılı bir şekilde hissedilir (Vadivelu vd., 2009).

2.4.3.3. *Sempatik ağrı*

Sempatik sinir sisteminin aktive edilmesiyle ortaya çıkan yanma tarzında olan ağrılardır. Sempatik ağrıya refleks sempatik kas erimesi ve damarsal kökenli ağrılar örnek verilebilir (Önal, 2004).

2.5. Ağrının Algılanması

Ağrı algılanmasının başlangıç noktası primer afferent nosiseptörlerdir. Nosiseptörler periferde bulunan kimyasal, mekanik ve termal uyarılarla harekete geçen ağrı reseptörleridir. Ağrı algılanırken periferden merkezi sisteme belirli aşamalar bulunur. Bu aşamalar transmisyon, transdüksiyon, modülasyon ve persepsiyondur (Çelik, 2005).

2.5.1. Transdüksiyon

Ağrılı uyarının duyuusal sinir uçlarında elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır. Kimyasal, termal ve mekanik bir uyarın kendisiyle ilgili reseptörü uyardığı gibi nosiseptörleri de etkiler (Yücel ve Özyalçın, 2002). Nosiseptörler, zararlı uyarılara cevap veren fizyolojik olarak uzmanlaşmış periferik duyu nöronlarıdır. Ağrı, ince miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A delta liflerinin distal uzantıları tarafından algılanır. A delta nosiseptörleri hızlı iletkendir, kısa süreli keskin ağrı ile ilişkilidir, mekanik ve termal uyarılara cevap verirler. C nosiseptörleri ise yavaş iletkendir, uzun süreli yanma ağrısı ile ilişkilidir ve çok sayıda mekanik, termal ve kimyasal uyarana cevap verdiği için polimodal nosiseptörler adını almıştır (Bridgestock ve Rae, 2013). Transdüksiyon, nosiseptörlerin bir uyarana bağlı olarak ortamdaki fiziksel ve kimyasal değişikliklerin etkisi ile daha duyarlı hale gelişini ifade eder (Erdine, 2000).

2.5.2. Transmisyon

Nosiseptörlerce algılanan ağrının nöral yollarla yardımcıyla daha üst merkezlere iletilmesi aşamasıdır. Transmisyonda nöral yollar 3 bileşenden oluşur:

- Spinal korda ulaşan primer duyuşal afferent nöronları,
- Spinalkorddan beyin sapı ve talamusa uzanan “çıkan kontrol sistemi” nöronları,
- Talamokortikalprojeksiyon nöronları (Yücel ve Özyalçın, 2002).

Hızlı iletilen miyelinli A delta lifleri ile yavaş iletilen miyelinsiz C lifleri, arka kök gangliyonunda sinaps yaptıktan sonra arka köklerle birlikte medulla spinalise girerler. Medulla spinaliste arka boynuzun gerisinde bulunan Lissauer traktusunda birkaç segment aşağı iner ya da yukarı çıkarlar (Durmuş, 2009).

2.5.3. Modülasyon

Modülasyon kavramı; medulla spinalisin dorsal boynuzundaki, orta beynin üst merkezindeki ve beyin sapındaki ağrı baskılayıcı mekanizmaları içerir (Sinatra vd., 2009). Dorsal boynuz; birçok fizyolojik modülasyonun gerçekleştiği, santral ve periferik sinir sistemleri arasındaki esas ara bölümdür. Dorsal boynuzda meydana gelen modülasyonda; endojen opioidler, segmental inhibisyon, kapı kontrol ve inisi inhibisyon mekanizmaları olmak üzere dört mekanizma görev almaktadır (Serpel, 2009). Dorsal boynuz, biyokimyasal özellikleri, hücre tipleri ve afferent-efferent bağlantılarına göre Rexed laminaları denilen on laminaya ayrılmıştır. Lamina I, II, III ve V ağrının algılanmasında diğerlerinden daha belirgin rol oynamaktadır.

Geçmişte medulla spinalisin ağrı iletiminde sadece ara durak olarak görev yaptığı düşünülürken, 1965'te Melzack ve Wall tarafından öne sürülen Kapı Kontrol Teorisiyle ağrılı uyarının medulla spinaliste engelle karşılaşarak modülasyona uğradığı anlaşılmıştır. Transmisyon, transdüksiyon ve persepsiyon evrelerine subjektif, emosyonel ve psikolojik özellikler de eklenerek ağrının algılanmasının sağlandığı son aşamadır (Yücel ve Özyalçın, 2002; Erdine, 2002).

2.5.4. Persepsiyon

Omurilikten geçen uyarıların farklı çıkan yollar aracılığıyla üst merkezlere iletilip ağrı duyusu olarak algılanmasıdır (Erdine, 2000). Ağrılı uyarılar başlıca spinotalamik

yol, spinoretiküler yol ve spinomezensefalik yol kullanılarak sinir sisteminin üst merkezlerine iletilirler. Spinomezensefalik yol antinosisepatif mekanizmalar içinde yer alır. Birinci derecede önem taşımayan spinotelensefalik, spinohipotalamik ve spinoservikaltraktuslar ile dorsal funikulus da ağırlı uyarıyı iletme özelliği taşıır (Altun, 2010).

2.6. Ağrı Mediatörleri

Ağırlı uyarıların sinirsel uyarıya dönüşüp ağrı oluşturmasında birçok endojen maddenin etkili olduğu düşünülmüş ve ağrı mediatörleri kavramı ortaya atılmıştır. (Esener, 1983). Mediatörler; plazmadan, hücrelerden veya hasarlı dokulardan köken alan çeşitli kimyasal maddelerdir. Hücreden köken alan mediatörler ihtiyaç anında salgılanır veya bir uyarı ile karşılaşıldığında sentez edilirler. Plazmadan köken alanlar ise aktivite gösterebilmek için bir takım metabolik değişikliklere uğrar veya enzimler tarafından inaktive edilirler. Mediatörlerin birçoğu ulaşacakları hücrelerdeki kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak aktive olurlar (Kuralay ve Çavdar, 2006). Doku hasarının ardından ağrı sinyalleri ve enflamatuar mediatörler, periferik afferent duyuşal lifler yardımıyla serbest bırakılır ve nosisepatif nöronların uyarılıp merkezi sinir sisteminde ağrının algılanması için postsinaptik zar boyunca hareket ederler (Widgerow ve Kalaria, 2012).

Mast hücreleri vücudun çeşitli bölgelerine farklı şekillerde yerleşmiş immünolojik hücrelerdir. Yapılan çalışmalar; pulmoner hipertansiyon, ateroskleroz, aşırı duyarlılık ve erkeklerdeki kısırlık gibi birçok patolojik durumdaki rollerine ek olarak nöropatik ağrının patogeneğinde de önemli rol oynadıklarını göstermektedir. Fiziksel, kimyasal veya hastalığa bağlı uyarılara cevap olarak başta serotonin ve histamin olmak üzere çeşitli aktif mediatörler salgıladıkları bulunmuştur (Kaur vd., 2017).

2.6.1. Serotonin

Serotonin (5-HT), santral ve periferik serotonerjik nöronlarda bulunan, doku tahribinin ardından mast hücrelerinden ve trombositlerden salınarak reseptör alt tipine ve etki yerine göre analjezik ve algesik etkiler uyandıran bir mediatördür. Diğer inflamatuvar mediatörlerle beraber etki gösteren 5-HT, afferent sinir liflerini uyarıp hassaslaştırarak hiperanaljeziye, iltihaplanma ve hasarlı sinirlerde duyarlılığa katkıda bulunur (Sommer, 2004).

Hafıza, öğrenme, uyku, davranış, endokrin ve kardiyovasküler sistem fonksiyonlarını düzenleyen serotonin canlının ağrı eşiğini de etkiler. Serotonin ağrı iletiminde görevli kapıları kapalı tutmaya yardımcı olup beyne gönderilen ağrı sinyallerinin miktarını azalttığından eksikliği daha fazla ağrı hissedilmesine sebep olabilir. P maddesinin salındığı omuriliğe gönderilir ve etkilerini önlemeye yardımcı olur (Widgerow ve Kalaria, 2012).

2.6.2. Histamin

Biyojenik bir amin olan histamin en fazla kan damarlarına bitişik bağ dokusundaki mast hücrelerinden salınır. Mast hücrelerinden histamin salınımı; sıcak/soğuk gibi degranülasyona yol açan çeşitli fiziksel uyarılar, nötrofillerden salınan katyonik lizozomal proteinler, bazı nöropeptitler ve mast hücrelerine antikor bağlanmasını içeren otoimmün yanıtlar aracılığı ile gerçekleşir. Salınan histamin kılcal damarları genişletir, endoteli aktive eder ve vasküler permeabilityyi (kan damarı geçirgenliği) artırır (Kuralay ve Çavdar, 2006).

H1, H2, H3 ve H4 reseptörleri aracılığıyla histamin, bilgilerin öğrenilmesi ve hafızaya kaydedilmesi, beslenmenin düzenlenmesi ile omurilikte ve beyinde ağrının modülasyonuna katılır (Ghasemi vd., 2017). Histamin immünoreaktif sinir lifleri, ağrı iletimi için önemli bir bölge olan dorsal boynuzun yüzeysel laminasında yer almaktadır. En son keşfedilen H3 ve H4 reseptörlerinin nosisepsiyona aracılık etmede rol oynadıkları ve antihistaminiklerin antinöroseptif etkinliği yapılan birçok çalışmayla kanıtlanmıştır (Rosa ve Fantozzi, 2013). Sinir hasarına bağlı ağrının histamin ve serotonin reseptör antagonistleri varlığında hafiflediğini gösteren çalışmalar; mast hücrelerinin ve bu hücrelerden salınan başlıca histamin ve serotonin gibi mediatörlerin inflamatuvar reaksiyonları başlatarak ağrı mekanizmalarına dahil olduklarını göstermektedir. Mast hücre aracılarının salınması nosiseptörleri hassaslaştırarak ağrı hissi yaratır, ağrının sürdürülmesinde ve indüksiyonunda rol oynar (Kaur vd., 2017).

2.6.3. Bradikinin

Zararlı uyarı sonucu oluşan doku hasarının ardından zarar görmüş venüllerden salınan, dokuz aminoasitten oluşmuş kinin grubunun bir nonpeptitidir. Bradikinin, kan damarlarının geçirgenliğini artırır, vasküler olmayan düz kasların kasılmasını sağlar ve enflamasyon ile ağrı mekanizmasında önemli bir rol oynar (Widgerow ve Kalaria,

2012). Bradikininin etkilerine aracılık eden reseptörler B1 ve B2 olmak üzere iki ana alt tipe ayrılmıştır. B1 reseptörü normal durumlarda eksprese edilmeyip inflamasyon gibi patolojik durumlarda önem taşımaktadır. B2 reseptörü ise bazı nöronlar, epitel hücreler, fibroblastlar ve düz kas hücreleri olmak üzere birçok yerde eksprese edilir ve nosiseptörlerin akut aktivasyonu ve ağrı üretimi dahil bradikininin çoğu işlevinden sorumludur (Mio vd., 2001).

Bradikinin; tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökinler ve sitokinler gibi mediatörlerin salınımı yoluyla da dolaylı olarak inflamatuvar hiperaljezi mekanizmalarında yer almaktadır (Dray ve Perkins, 1993). Araşidonik asit salınımını indükleyerek prostanoit üretimini başlatır, kalsiyum/sodyum iyon akışını değiştiren geçici transient reseptör potansiyel vanilloid tip 1 iyon kanalını aktifleştirir (Falsetta vd., 2016).

2.6.4. Prostaglandin

Prostaglandinler (PG); ağrı ve iltihaplanmada önemli fonksiyonları olan, araşidonik asitten siklooksijenazlar aracılığıyla sentezlenen lipit mediatörleridir. Sentezlerinin engellenmesi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAID'ler) başlıca analjezik etki mekanizmasını oluşturmaktadır (Zeilhofer, 2007). Araşidonik asit; epoksiezosatrienoik asitleri, prostanoitleri veya lökotrienleri meydana getirmek için epoksijenazlar, siklooksijenazlar veya lipoksijenazlar tarafından metabolize edilir ve her yolağın sonunda oluşan bileşiklerin hepsi inflamatuvar ağrının sinyalleşmesinde rol oynar.

Siklooksijenazlar aracılığıyla memelilerde üretildiği bilinen biyoaktif prostanoitler; PGE₂, PGI₂, PGD₂, PGF₂ α ve tromboksan-A₂'dir (Chen vd., 2013). Araşidonik asit siklooksijenaz enzimi tarafından önce prostoglandin H₂'ye, oluşan prostoglandin H₂ de mikrozomal PGE sentaz-1 aracılığıyla prostoglandin E₂'ye dönüştürülür. PGE₂ inflamatuvar ağrıda rol oynayan en önemli mediatörlerden birisidir ve ana proinflamatuvar prostanoit olarak kabul edilir. PGE₂, merkezi ve periferel sinir sisteminde bulunan EP₂ ve EP₄ prostanoit reseptörlerine bağlanarak birincil afferent nosiseptörleri hassaslaştırır (Sauer vd., 2017).

Seçici siklooksijenaz-2 inhibitörleri, NSAID'ler ve lökotrien modifiye edici ilaçlar prostaglandin sentezini ve aktivasyonunu inhibe ederek ağrının tedavi

edilmesinde yaygın olarak kullanılırlar. Prostaglandinler, vasküler geçirgenliği artırmak ve ödem oluşumunu sağlamak için bradikinin ve histamin gibi diğer meditörlerle de birleşip etki gösterebilirler. Hem periferik duyuşal nöronlarda hem de beyin ve omurilikteki merkezi bölgelerde ağrı nöronlarının serbest uçlarını hassaslaştırarak hiperaljezik bir tepki veya artan duyarlılık oluşturur, ayrıca zararlı olmayan uyarana karşı oluşturulan ağrı tepkisinde (allodini) de rol oynarlar (Funk, 2001).

2.6.5. Opioid peptidler ve opiat reseptörleri

Opioidler, Yunan Doktor Galen'in hastalarına ağrılarını dindirmek için afyon vermeye başlamasından itibaren tıbbi olarak kullanılmaktadır. 1806'da Papaver somniferum'dan izole edilen alkaloidlerden biri olan morfin, opioid ilaçların prototipi olarak kabul edilmektedir. Opiatlar, merkezi ve çevresel sinir sisteminde nöromodülatör ve nörotransmitter olarak bulunan endojen opioid peptidlerin davranışlarını taklit ederler (Funk, 2001).

Endojen opioid sistemi, periferik ve merkezi sinir sistemi boyunca geniş ölçüde dağılmış olup noşisepsiyon, strese verilen yanıt ve duyuş durumu gibi çeşitli fizyolojik olayların düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Opioid peptitler merkezi sinir sistemi boyunca presinaptik ve postsinaptik nöronlarda oldukça fazla yer alan opioid reseptörlerine bağlanarak aktive olurlar. Merkezi sinir sistemine ek olarak periferik dokularda, immün hücrelerde, astrositler ve mikroglia dahil glial hücrelerde ve diğer organlardaki nöronlarda da yer alırlar. Opioid peptit ve reseptörlerin spinal, supraspinal ve periferik seviyelerdeki yoğun dağılımları noşiseptif yanıtın düzenlenmesindeki anahtar rollerini açıklamaktadır (Ferdousi ve Finn, 2018).

Endojen opioid peptidleri; kanserojen uyarıcı saldırısı, nöropati ve ağrılı inflamasyon durumlarında opioid reseptörlere bağlanan doğal ligandlardır. Memelilerde bulunan endorfin, enkefalin ve dinorfin opioid peptidleri birincil proteinlerin bölünmesi sonucu, iltihap verici uyarıcıların varlığında iltihaplı dokuya göç eden immün hücrelerinden salınırlar. Periferik opioid reseptörleri, öncül afferent nöronların hücre gövdelerinde sentezlenirler ve endojen-eksojen opioid agonistleriyle etkileşime girebilecekleri duyuşal sinir terminallerine aksonal taşıınırlar (Lesniak ve Lipkowski, 2011).

Opioid sistemi μ (mu veya MOP), κ (kappa veya KOP) ve δ (delta veya DOP) olarak adlandırılan G protein bağılı üç opioid reseptörü içermektedir. Tüm reseptörler nöron uyarımının engellenmesine sebep olan K^+ kanallarını açarak veya voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarını inhibe ederek ağrı kontrolünü sağlarlar (Holden ve diğ., 2005). İnflamatuar yanıtın erken evrelerinde hem merkezi hem periferik opioid reseptörleri görev alırken sonraki evrelerinde analjeziye periferik opioid reseptörleri katkı sağlamaktadır. Böylece iltihaplanma süreci ve ağrı kontrolü periferik mekanizmalar varlığıyla daha yaygın hale getirilir (Stein ve Lang, 2009). Opioid reseptörleri nükleus accumbens, talamus, hipotalamus, hipokampus ve frontal korteks bölgelerinde yoğun olarak eksprese edilmektedir. Opioidler hem akut hem de kronik ağrının tedavisinde önemli bir pozisyonda kalmaya devam etmektedir. Bununla birlikte uzun süreli kullanımlarında analjezik etkilerine karşı tolerans gelişebilmektedir (Ossipov vd., 2004).

2.7. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri

Son yirmi yılda ağrının anlaşılmasında, tedavi edilmesinde ve analjezik etkinliğin öngörülmesinde hayvan modelleri önemli bir araç haline gelmiştir (Gigliuto vd., 2014). Ağrıyla ilgili yapılan araştırmalarda amaç; ağrının özelliklerini, neden kaynaklanabileceğini açıklamak veya herhangi bir maddenin ağrının algılanması üzerine olası etkisini araştırmaktır. Akut ağrı araştırmalarında elektriksel, termal, mekanik ve kimyasal olmak üzere çeşitli uyaranlar kullanılmaktadır. Kullanılan bu uyaranlar şiddeti belirlenebilen, non-invaziv ve tekrar edilebilen özelliklere sahip olmalıdır (Durmuş, 2009).

2.7.1. Termal uyarı kullanan testler

Termal uyarı; ağrı eşiğine kadar deri üzerine uygulanan ısıyı arttırmalıdır. Derinin iletme, yansıtma ve absorban özelliklerine, derinin başlangıç ısısına ve enerjinin verilme süresine bağlı olarak değişiklik gösterir (Durmuş, 2009).

2.7.1.1. Tail-Flick testi

Tail-flick testi ilk olarak 1941 yılında D'Amour ve Smith tarafından ortaya konulmuştur (D'Amour ve Smith, 1941). Farmakolojik ajanların antinosiseptif etkisini belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Bannon ve Malmberg, 2007). Testin mantığı; fare veya sıçanın lambadan gelen şiddeti ayarlanabilen ışığa kuyruğunu çekme

yanıtını verdiği sürenin ağrı eşiği olarak belirlenmesi üzerine kuruludur. Analjezik etkisi olan ilaçların kuyruk çekme süresini uzatması beklenir. Termal uyaran hayvanın kuyruğunda hasar oluşturacak kadar uzun süre uygulanmamalı, 20 saniye sonunda test kesilmelidir (http-1), (Koçak ve Şahin, 2009).

Yapılan bazı araştırmalar; hayvanların kuyruk sıcaklığındaki düşüşün kuyruk çekme süresini artırdığını gösterdiğinden, kuyruk sıcaklığı bu testte bir dezavantajdır (Bannon ve Malmberg, 2007).

2.7.1.2. Tail immersiyon testi

Bu testte fare ya da sıçanın kuyruğu sıcaklığı 55 derecede sabit tutulan suya daldırılır. Kuyruğunu veya bedenini çektiği süre hayvanın ağrı eşiğini belirler. Test 15 saniye sonunda kesilmelidir (Mishra vd., 2011, Haider vd., 2012). Bu testin tail-flick testine göre üstünlüğü, düşük ısılarda çalışabilmeye olanak sağladığı için düşük analjezi potansiyeline sahip ilaçlar için de kullanılabilmesidir (http-1).

2.7.1.3. Hot Plate testi

İlk olarak 1944 yılında MacDonald ve Woolfe tarafından açıklanan bu testin en çok 1953 yılında Leimbach ve Eddy tarafından tanımlanan formu kullanılmaktadır (Woolfe ve Macdonald, 1944; Eddy ve Leimbach, 1953). Fare ve sıçan pençeleri, cilde zarar vermeyen sıcaklıklarda ısıya karşı oldukça duyarlıdırlar (Mishra vd., 2011). Sıcaklığı 50-56 dereceye ayarlanan bir yüzeye bırakılan deney hayvanının arka ayağını çekmesine kadar geçen süre tespit edilir. Verilen yanıt ayak yalama, sıçrama, tekmeleme veya sallama şeklinde de olabilir. Tepki süresinin büyük bireysel farklılıklar gösterebilmesi bu yöntemin dezavantajıdır (http-1). Araştırılan bileşiğin analjezik özelliklere sahip olup olmadığını anlayabilmek için kontrol ve deney grubu hayvanlarının tepki süreleri karşılaştırılır. Terapötik tedaviden sonra termal uyarana yanıt verme süresindeki önemli bir artış antinosiseptif veya analjezik etki olarak yorumlanır (Bannon ve Malmberg, 2007).

2.7.1.4. Soğuk uyarı testi

Akut ağrı deneylerinde nadiren kullanılırken, nöropatik ve kronik ağrı deneylerinde kullanımı yaygındır. Buzdolabında $+5\pm 0,5$ dereceye kadar soğutulmuş zemine bırakılan hayvanların ekstremitelerini çektikleri veya yaladıkları sürenin

belirlenmesi üzerine kurulu bir testtir. Hayvanlar 100 saniye içinde herhangi bir tepki vermezse doku hasarına yol açmadan test sonlandırılmalıdır (Durmuş, 2009).

2.7.2. Mekanik uyarı kullanan testler

Mekanik uyaranlar aracılığıyla ağrı eşiğinin belirlenmesinde kullanılır. Mekanik ağrı eşiği değerleri Randall-Selitto metodu ile Dinamik Plantar Esteziyometre kullanılarak ölçülür (Durmuş, 2009).

2.7.2.1. Paw withdrawal/ paw pressure test (Pençe çekme testi)

Randall ve Sellitto tarafından 1957 yılında geliştirilmiştir. Mekanik uyaran yardımıyla ağrı eşiğinin belirlenmesinde kullanılır. Bir pedal aracılığıyla gittikçe artan miktarda basınç fare veya sıçanın pençesine uygulanır. Vokalizasyon yanıtı alındığı anda uygulama sonlandırılır. Bu model akut ağrı deneyleri kadar nöropati, kronik ağrı ve inflamasyona bağlı gelişen hiperaljezi durumlarında da kullanılır. Yöntem, inflamatuvar maddenin enjekte edildiği pençe ile sağlıklı pençe arasındaki farkı tespit etmeyi amaçlar. Yanıtlar yüksek bireysel farklılıklar gösterebilir (http-1).

2.7.2.2. Tail-pinch/ Tail-clip test (Kuyruk Sıkıştırma Testi)

1929 yılında Haffner tarafından tanımlanmıştır (http-1). Hayvanın vereceği tepkiler ve ana prensipler bakımından pençe çekme testine benzer. Uygulanan basıncın şiddetine göre tepki gösterme süresi değişiklik gösterebilir (Yılmaz, 2008). Uygulanan basınca karşı verilen tepkinin belirlenmesinde kuyruk ucunun 3-4 cm'lik bir kısmı kullanılır ve kuyruğu kurtarmak için saldırıya geçilen süre kaydedilir (Kılıç ve Erol, 2000).

2.7.3. Kimyasal uyarı kullanan testler

Bu deneysel ağrı modellerinde nosiseptif cevap, asetik asit ve formalin gibi kimyasal uyaranlara karşı üretilmektedir.

2.7.3.1. Writhing Testi (Karın germe, kıvrınma)

İnsanlarda bağırsak ağrısıyla klinik olarak benzerliği olduğu düşünülen hayvan modeli, asetik asit ile indüklenen viseral kasılma modelidir (Meymandi ve Keyhanfar, 2013). Ağrı oluşturmak için genellikle %0,6 asetik asit çözeltisi deney hayvanlarına intraperitoneal (i.p.) olarak enjekte edilir ve 15 dakika boyunca gözlenen karın germe

sayıları kaydedilir (Adedapo vd., 2014; Choi vd., 2012; Kılıç ve Erol, 2000). Writhing testinde ağrı davranışı olarak; arka ayakların geriye doğru uzaması, karın kasılmasına bağlı olarak farelerin karınlarının zemine dokunması ve vücudun dönmesi gözlemlenebilir (Mishra vd., 2011).

2.7.3.2. Formalin Testi

Dennis ve Dubuisson tarafından 1977 yılında sıçanlar ve kediler için geliştirilmiş bir yöntemdir (Hunskaar vd., 1985). Doku hasarının olduğu kalıcı ağrı durumlarında bileşiklerin olası analjezik etkinliklerini belirlemek için kullanılır (Bannon ve Malmberg, 2007). Bu testte, deney hayvanının arka ayağının dorsal yüzeyine subkutan (s.c.) olarak az miktarda seyreltik formalin solüsyonu enjekte edilir. Beklenen davranış, deney hayvanının enjeksiyon yapılan pençesini yalaması ve/veya geri çekmesidir (Hunskaar vd., 1985). Yanıt 0-9 dakikalık birinci aşama ile 10-40 dakikalık ikinci aşamadan oluşur. Birinci aşamada nosiseptörler kimyasal madde ile direkt uyarılırken ikinci aşamada buna inflamasyon da eşlik eder (http-1). Yapılan son çalışmalar, formalin testinin maymunlardaki tonik ağrının değerlendirilmesinde kullanılabilir bir test olduğunu kanıtlamıştır (Hunskaar vd., 1985).

2.8. Fenolik Bileşikler

Fenolik bileşikler veya polifenoller, bitkiler aleminde oldukça yaygın olarak bulunan madde gruplarından birini oluştururlar. Bütün bitkilerin metabolizmalarında ikincil metabolit olarak bulunan ve bitkileri bazı zararlı canlılardan korumada rolleri olduğuna inanılan farklı özellik ve miktarlarda birçok fenolik bileşik mevcuttur. Gıda fenolikleri; insan sağlığına olan faydaları, bitkilerde renk, koku ve tat oluşumundaki etkileri, enzim inhibisyonuna sebep olmaları ve değişik gıdalarda saflık kontrol kriteri olmaları gibi birçok açıdan önem taşırlar.

Fenolik bileşikler; dolaşım sisteminde kılcal damar geçirgenliğini düzenleyerek kan basıncını düşürdüğünden permeabilite faktörü veya P vitamini olarak da isimlendirilmektedir (Nizamlıoğlu ve Nas, 2010). Sebzeler, meyveler, tahıllar, baklagiller, sapsar, çiçekler, kabuk kökleri, fındık, kakao, çay, bira ve elma şarabı gibi hemen hemen her yerde bulunurlar. Son yıllarda bazı fenoliklerin serbest radikal süpürme ve antioksidan özelliklerinin keşfiyle gıda fenoliklerine olan ilgi oldukça artmıştır (Proestos vd., 2008). 8000'den fazla çeşidi bulunan fenolik bileşikler; en az bir

tane hidroksil grubu ile aromatik halka içerirler ve fenolik asitler ve flavonoidler olarak iki gruba ayrılırlar (Lima vd., 2014).

2.8.1. Flavonoidler

Çeşitli epidemiyolojik araştırmalarda bildirilen çok yönlü sağlık yararları nedeniyle bilim camiası flavonoidleri, terapötik moleküllerin benzersiz bir sınıfı olarak tanımlamaktadır (Kumar ve Pandey, 2013). Flavonoidler, bitkilerin neredeyse tüm bölümlerinde oluşan geniş bir bitki ikincil metabolit grubunu temsil eden fenolik maddelerdir (Karabin vd., 2015). Sarı renkli olduklarından Latince'de sarı anlamına gelen 'flavus' sözcüğünden türetilerek flavonoid adını almışlardır (Yayla, 2014).

Flavonoidlerin karbon iskeleti, iki fenil halkasının propan zinciri ile birleşmesinden oluşan ve 15 karbon atomu içeren, difenilpropan (C6- C3- C6) yapısındadır. Flavonoidler arasındaki farklar; üçlü karbon segmentinin oksidasyon düzeyi, doymamışlık derecesi ve bağlanmış hidroksil gruplarının sayısına bağlı olarak gerçekleşir (Singh vd., 2014). Bitkiyi ultraviyole ışınlarının zararlı etkilerinden ve mikrobiyal saldırılardan koruyan, çiçeklere rengini veren flavonoidler, hayvan hücrelerinde sentez edilemediği için, insanlar tarafından bitkisel besinler tüketilerek alınmaktadır (Yayla, 2014). Flavonoidler vücuda girdikten sonra çeşitli reaksiyonlarla glikozit, aglikon ve metillenmiş formlara dönüştürülerek metabolize edilir (Lakhanpal ve Rai, 2007). Günümüzde bilinen yaklaşık 6500 farklı flavonoid bulunmaktadır (Nizamlioğlu ve Nas, 2010). Flavonoidleri heterosiklik oksijen halkalarının farklılığına göre flavonlar, flavonoller, flavononlar, flavanoller, dihidroflavonoller ve biflavonoidler olarak 6 temel gruba ayırmak mümkündür. Flavonoidler, meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunan bitki pigmentlerinin önemli bir sınıfıdır. Doğal olarak meydana gelen flavonoid bileşikleri ve sentetik olarak üretilen flavon türevleri için birçok farklı farmakolojik etki keşfedilmiştir (Lima vd., 2014).

Flavonoidler kılcal damar geçirgenliğini etkileyerek antioksidan, antiviral ve antitümoral etki gösterirler. Oksidatif ajanları yakalayarak onları nötralize eder, serbest radikalleri süpürür, lipooksijenaz, siklooksijenaz ve fosfolipaz gibi enzimleri inhibe ederken katalaz ve süperoksitdismutaz gibi antioksidan aktiviteye sahip enzimleri uyarırlar. Böylece serbest radikallerin oluşmasına ve çoğalmasına doğrudan müdahale ederler (Calado vd., 2015). Flavonoidlerin en dikkat çeken farmakolojik özelliklerinden

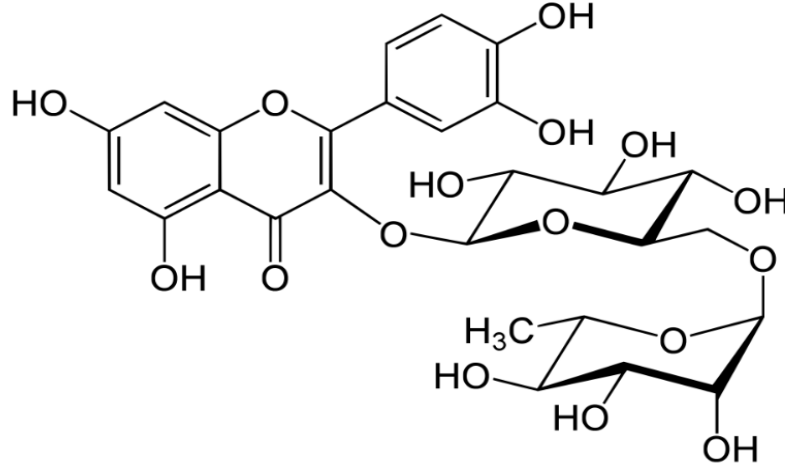
biri de diabetes mellitusun hafifletilmesinde önemli bir potansiyele sahip olmalarıdır. Güçlü antioksidan özellik gösteren flavonoidler bu özellikleri sayesinde hipergliseminin zararlı etkilerine karşı koruma ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde büyük ilgi görmektedirler (Sarian vd., 2017). Flavonoidlerin gösterdiği kardiyoprotektif etki; reaktif oksijen türevlerini içeren metabolizma olaylarını zayıflatma, lipid peroksidasyonunu inhibe etme ile redoks ve metal şelatlama özelliklerinden kaynaklanmaktadır (Heim vd., 2002). Flavonoidler antikanserojen aktivitelerini; DNA, lipid ve proteinler gibi kritik hücre yapılarını oksidatif stresten koruyarak ve kanser hücrelerinin proliferatif aktivitesini baskılayıp apoptozunu indükleyerek gösterirler (Saibbau vd., 2015). Yapılan çalışmalar sonucunda flavonoidlerin antiplatelet (Bojic vd., 2011), antiülserojik (Sumbul vd., 2011), antialerjik ve antiestrogenik (Xu vd., 2010) aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir.

Flavonoidler, günümüzde güvenli analjezik ve antiinflamatuvar ajanlar için geniş çaplı araştırmalar yapılan önemli bir bileşik grubudur. Çalışma sonuçlarına göre; monometoksisflavonlar, monohidroksiflavonlar ve bazı dihidroksiflavon bileşikler kuvvetli antinöroseptif ve antiinflamatuvar etkiler ortaya koymaktadır (Vidyalakshmi vd., 2010). Flavon çekirdeğindeki C2- C3 çifte bağının analjezik etki için çok önemli olduğu, hidroksil ya da metoksil gibi farklı grupların çekirdekte farklı konumlara getirilmesiyle, flavonoidin analjezik etki potansiyelinin değiştiği ortaya konulmuştur (Umamaheswari vd., 2006). Çalışmalar sonucunda flavonoidlerin alt sınıfı olan; flavononlar, C2- C3 ikili bağlı flavonoller ve 4-okso fonksiyonel gruplu flavonların etkili analjezik ve antiinflamatuvar ajanlar olduğu bulunmuştur (Singh vd., 2014). Birçok flavonoidin antiinflamatuvar ve analjezik etkinliği kanıtlandığı halde flavonoidlerin ağrı iletiminin modülasyonu üzerindeki etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir (Meotti vd., 2006). Flavonoidlerin inflamasyonu ve nöropatik ağrıyı, sitokin ve prostoglandin üretimini azaltarak, nitrik oksit üretimini uyararak ve endojen opioid bağımlı mekanizmalar üzerinden baskıladığı düşünülmektedir (Rahman, 2012). Flavonoidlerin antiinflamatuvar etkisinin büyük kısmı, dolaşımdaki lökositlerin yaralanma yerlerine yapışmasına aracılık eden protein sitokinlerinin biyosentezi üzerine kuruludur (Gulecha vd., 2011). Flavonoidler, çeşitli immünolojik tepkiler içeren ve siklooksijenaz ve lipoksijenaz parçalarının son ürünleri olan prostaglandinlerin biyosentezini inhibe eder (Gulecha vd., 2010). Protein kinazlar ve hücre aktivasyonunda yer alan fosfodiesterazlar, flavonoidlerden etkilenen başka bir düzenleyici enzim sınıfıdır. Bu

enzimlerin inhibisyonu, flavonoidlerin iltihaplanma süreçlerini inhibe ettiği mekanizmaları sağlar (Gulecha vd., 2011).

En çok bilinen ve farmakolojik aktiviteleri nedeniyle dikkat çekici olan flavonoidlerden birisi de rutindir (Chua, 2013).

2.8.1.1. Rutin



Şekil 2.1. Rutinin kimyasal yapısı

Rutin (kersetin 3-O-rutinosid), ilk kez Alman eczacı Weiss tarafından 1845'te Rue olarak bilinen Rutagraveolens'den elde edilen ve yaygın olarak kullanılan bir flavonol glikozitidir. Polygonaceae familyasından Karabuğday (*Fagopyrum esculentum* Moench), tıbbi değere sahip önemli bir flavonoid olan rutin için başlıca kaynağı olarak bildirilmektedir. Rutin bugüne kadar, 70'ten fazla bitki türünde önemli miktarlarda bulunmuş ve 130'dan fazla ilaç olarak kayıtlı formülasyonlarda yer almıştır (Chua, 2013). Rutinin kullanım alanları sadece ilaç endüstrisi ile sınırlı kalmayıp; kimya ve kozmetik endüstrisinde doğal pigment, stabilizör, gıda ve UV ışın koruyucusu ile hayvan yemi olarak da kullanılmaktadır (Kim vd., 2005).

Yapılan araştırmalar rutin için antiviral, antimikrobiyal, mutajenik, antineoplastik, antidiyabetik, antihepatotoksik, antihipertansif ve antiplatelet gibi geniş fizyolojik aktivitelere sahip olduğunu göstermektedir (Guardia vd., 2001). Milde ve arkadaşları (2004) rutin için düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonunu inhibe ederek damar sertliği riskini azaltan umut vaat edici bir flavonoid olduğunu bulmuşlardır. Nieoczyn ve arkadaşlarının (2014) yaptığı bir çalışma ise; rutin için antikonvulsan aktiviteye sahip olduğunu ve anti epileptik ilaçlarla herhangi bir etkileşime girip yan etki

göstermediğinden epilepsili hastalarda kullanımının güvenli olduğunu göstermektedir. Antifungal ve antiartritik etkileri nedeniyle rutin, *Candida albicans*'ın neden olduğu septik artrit üzerinde de terapötik bir etkiye sahiptir (Han, 2009).

Geleneksel olarak rutin antialerjik, antimikrobiyal ve antifungal ajan olarak bilinirken, güncel yaklaşımlar rutin; kanser, diyabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi çeşitli kronik hastalıkların tedavisinde de faydaları olduğunu göstermektedir. Streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetik sıçanlarda yapılan bir çalışmada; 45 gün boyunca 100 mg/kg dozda rutin oral uygulanmasının insülin seviyesini arttırarak plazma glikoz seviyesinde anlamlı bir azalmaya neden olduğu görülmektedir (Gullón vd., 2017). Rutin ayrıca gastrik lezyonlara karşı koruma sağlar (Gupta vd., 2011), total kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerini azaltarak kolesterol seviyesini baskılar (Ganeshpurkar ve Saluja, 2017). Moretti ve arkadaşlarının (2012) yaptıkları bir çalışma, lipid peroksidasyonunun neden olduğu sperm hasarında rutin koruyucu etki sağladığını göstermektedir. Rutin aynı zamanda endojen östrojene yapısal benzerliği nedeniyle östrojen benzeri etkiler gösterebilen ve östrojen reseptörü ile bağlanabilen bir fitoöstrojendir. P vitamini olarak da bilinen rutin; sitoprotektif, vazoprotektif, nöroprotektif, kardiyoprotektif ve antikanserojen aktiviteler sergilemektedir.

Rutin biyolojik aktivitelerinin birçoğunun, serbest radikal süpürücü olarak güçlü antioksidan özelliğine atfedildiği düşünülmektedir (Chua, 2013). Yüksek radikal süpürücü aktivitesi ve antioksidan kapasitesine bağlı olarak kılcal damarları güçlendirip (Korkmaz ve Kolankaya, 2010), göz içi basıncını düzenler ve kataraktogenezi önler (Ganespurker ve Saluja, 2017). Rutin ile yapılan bir çalışmada, günlük 80 mg/kg dozda verildiğinde, sıçanlarda adjuvan artrit modelinin hem akut hem de kronik fazlarını inhibe ederek ödemi, nodülleri ve ankilozu baskılamada oldukça aktif olduğu bulunmuştur (Toker vd., 2004).

Endotel hücre; fizyolojik hemostaz, kan damarı geçirgenliği ve damarın diğer fizyolojik ve patolojik uyarılara verdiği yanıtta önemli bir rol oynamaktadır. Endotel hücrelerin işlevsel fonksiyonlarında meydana gelen anormallikler, kan damarı duvarlarını inflamatuvar hastalıklara müsait hale getirmektedir. Vasküler endotel hücrelerde TNF- α ve NF- κ B aktivasyonunun baskılanması veya CAM'lerin ekspresyonunun inhibe edilmesi, vasküler inflamatuvar hastalıklar için umut verici terapötik hedefler olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar rutin lipopolisakkarit

(LPS) ile uyarılan nükleer faktör-B (NF- κ B) aktivasyonunu baskıladığını ve tümör nekrosis faktör- α (TNF- α) üretimini inhibe ettiğini ortaya koymaktadır (Lee ve diğ., 2012). Rutinin ayrıca reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) uyardığı oksidatif stres ve iltihaplanmayı p38-MAPK, NF- κ B, COX-2, i-NOS ve TNF- α , IL-6'yı hedefleyerek hafiflettiği bulunmuştur (Gullón vd., 2017).

Pek çok tıbbi bitkinin içeriğinde olduğu bilinen, flavonol yapısında bir kersetin glikonu olan rutinin antiinflamatuvar ve antinosiseptif etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir (Hernandez vd., 2016; Azevedo vd., 2013; Ganeshpurkar ve Saluja, 2017). Rutinin antiinflamatuvar ve analjezik etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen, ağrı iletiminin modülasyonunda rol alan yollar üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar yok denecek kadar azdır. Rutinin etki mekanizmasının belirsizliği, rutin türevi ilaçların gelişimini engelleyerek hastalıkların tedavisinde kullanımını kısıtlamaktadır. Rutinin mekanizmalarının aydınlatılması, olası fizyolojik etkilerinin değerlendirilmesi için gereklidir. (Chua, 2013). Bu çalışma kapsamında, çeşitli antagonistlerin varlığında santral ağrı modelleri üzerinde rutinin analjezik etkisine aracılık eden yollar araştırılacaktır. Çalışmamızın sonucunda rutinin analjezik olarak kullanımında rol oynayan etki mekanizmaları hakkında yeterli bilgi birikimi sağlanacak ve diğer analjeziklerle birlikte kullanımında etkilerini potansiyelize edip etmediği değerlendirilecektir.

3. GEREÇLER

3.1. Deney Hayvanları

Deneylerimizde Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nden alınan yaklaşık 25-30 g ağırlığında Balb-c dişi fareler kullanıldı. Fareler 12 saat gece/gündüz aydınlatmalı, 18-25°C'de, iyi havalandırılmış odalarda barındırıldı. Beslenmeleri verilen standart yem peletleri ve çeşme suyu verilerek sağlandı. Ayrıca deney hayvanları ile yapılacak çalışmalar için Eskişehir Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan Etik Kurul onayı alındı (Karar No: 2018-28).

3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Rutin

Dipiron

Tramadol (Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., Türkiye)

Prazosin (Sigma-Aldrich, ABD)

Yohimbin (Sigma-Aldrich, ABD)

Ketanserin (Sigma-Aldrich, ABD)

Ondansetron (Sigma-Aldrich, ABD)

WAY100635

Nalokson (Sigma-Aldrich, ABD)

Serum Fizyolojik

DMSO (Fluka, Chemica, ABD)

3.3. Kullanılan Cihazlar

Hot –Plate (No. 7280, Ugo Basile Instruments, Comerio, İtaly)

Sıcak su banyosu (BANDELIN, Germany, RK 100 H)

Hassas terazi (OHAUS)

Kronometre (ISOLAB)

Vortex karıştırıcı (Heidolph, REAX top)

Aktivite kafesi (Ugo Basile 47420, Varese, İtalya)

4. YÖNTEM

4.1. Uygulanacak Maddeler

Çeşitli bitkilerin içeriğinde olduğu bilinen rutin flavonoidi saf olarak temin edilerek deneylerde kullanıldı. Oluşturulan gruplara rastgele bir biçimde sayıları sekiz olacak şekilde Balb-c dişi fareler dağıtıldı. Ağrı deneyleri için oluşturulan gruplara sırasıyla 25, 50, 100, 200 mg/kg (i.p.) dozlarında rutin enjekte edildi. Pozitif kontrol olarak tramadol (30 mg/kg, i.p.) ve dipiron (300 mg/kg, i.p.) kullanıldı. Etkili olan dozlardan 100 mg/kg rutin ağrı yollarında yer aldığı belirtilen mekanizmaların olası rollerini incelemek için seçildi. Serotonerjik antagonistler ketanserin (5-HT₂; 1 mg/kg; i.p), ondansetron (5-HT₃; 1 mg/kg, i.p), WAY100635 (5-HT₁; 0,12 mg/kg, i.p), adrenerjik antagonistler prazosin ve yohimbin (alfa-1 ve alfa-2; 1 mg/kg; i.p), ve opioid antagonist nalokson (1 mg/kg; i.p) varlığında deneyler tekrar edildi (Bektaş ve Arslan, 2014). Serotonin antagonistleri (WAY100635, ketanserin ve ondansetron) ve adrenerjik reseptör antagonistlerinin (yohimbin ve prazosin) enjeksiyonundan 30 dakika, nonselektif opioid reseptör antagonisti nalokson enjeksiyonundan 15 dakika sonra test maddesi uygulanarak deneyler tekrar edildi. Kombine uygulama için 15 mg/kg tramadol ve 50 mg/kg rutin aynı anda deney hayvanlarına uygulandı.

4.2. Sıcak Plaka Testi (Hot- Plate Testi)

1944 yılında MacDonald ve Woolfe tarafından tanımlanan bu testin en çok 1953 yılında Leimbach ve Eddy tarafından geliştirilen formu kullanılmaktadır. Etrafi pleksiglas bir silindir ile çevrelenmiş olan ve bu test kapsamında kullanılan Ugo Basile (No: 7280) ısı tablası, 56°C olana dek ısıtıldı. Hayvanın sıcak tablaya bırakılmasından, bacakları üzerinde yükselme veya sıçrama, arka ayaklarını yalama veya çekme hareketlerinden birinin gözlenmesine kadar geçen süre ölçüldü (Eddy ve Leimback, 1953; Girish vd., 2012). Hayvanların ayaklarının sıcaklıktan zarar görmesini engellemek amacıyla deneyin bitirilme süresi 20 saniye olarak belirlenmiştir.

4.3. Kuyruk Daldırma Testi (Tail-Immersion Testi)

Hayvanın kuyruk kısmının ucundan itibaren 3 cm'lik kısmı, içerisinde 52,5±0,2°C sıcaklığında su bulunan bir behere daldırıldı. Hayvanın kuyruğunun suya daldırıldığı andan, kuyruğunu suyun dışına doğru hızlıca çekmesine kadar geçen süre kronometre ile ölçüldü (Schmauss ve Yaksh, 1984). Hayvanların kuyruklarının sıcaktan zarar görmemesi için deneyin bitiş süresi 15 saniye olarak belirlenmiştir.

4.4. Spontan Lokomotor Aktivite Kafesi

Spontan lokomotor aktiviteyi değerlendirmek amacıyla, kafes şeklinde olan pleksiglas aktivite kafesi (Ugo Basile 47420) cihazı kullanıldı. Cihazın iki dikey kenarında karşılıklı bulunan parçalar, kızıl ötesi ışınlar üretmekte olup ve hayvanın dikey ve yatay yönlerde yaptığı hareketler bu ışınları kesintiye uğratarak fotosel aracılığıyla kaydedilmektedir. Cihazın elektronik düzeneği ölçülen verileri önceden belirlenen aralıklarla kaydetmekte ve yazdırmaktadır (Maraziotti vd., 2009). Hayvanlar ilaçların enjeksiyonundan 35 dakika sonra aktivite kafesine alınmış ve 10 dakika boyunca hayvanların lokomotor aktiviteleri ölçülmüştür.

4.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmamız sonucunda deney hayvanlardan elde edilen tüm sonuçlar, deneysel verilerin aritmetik ortalaması olarak verilmiştir. İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testiyle yapılmıştır. Analiz sonuçları ortalama±standart hata (S.H.) olarak ifade edilip istatistiksel anlamlılık düzeyi başlangıcı olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Grafiklerin çizimleri için, Graphpad Prism version 5.0 istatistik programı kullanılmıştır.

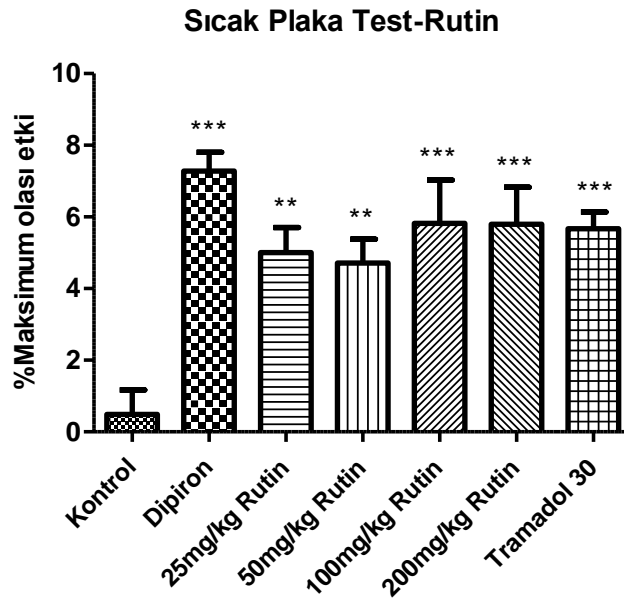
Sıcak plaka ve kuyruk daldırma testlerinden elde edilen veriler aşağıdaki formülde yerine koyularak yüzdeye çevrilmiştir:

$$\% \text{ maksimum olası etki} = \frac{[\text{ilaç sonrası reaksiyon zamanı} - \text{ilaç öncesi reaksiyon zamanı}]}{[(\text{cut} - \text{off} = \text{test kesme süresi}) - \text{ilaç öncesi reaksiyon zamanı}]} \times 100 \quad (4.1)$$

5. BULGULAR

5.1. Sıcak Plaka Testi (Hot- Plate Testi)

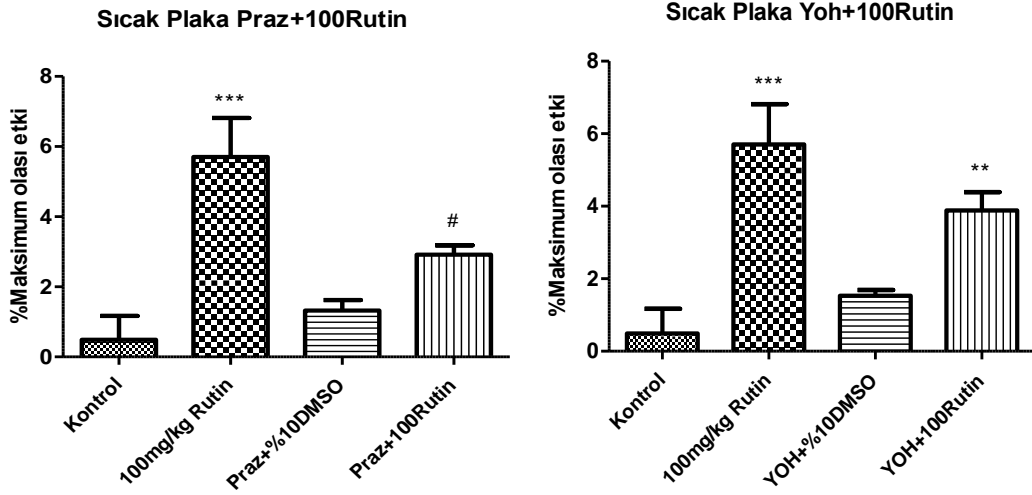
Şekil 5.1’de sıcak plaka testinde 25, 50, 100 ve 200 mg/kg (i.p.) rutin, 300 mg/kg (i.p.) dipiron ve 30 mg/kg (i.p.) tramadol uygulanan gruplarda ölçülen maksimum olası etki sayıları grafiksel olarak görülmektedir. 25, 50, 100 ve 200 mg/kg rutin, 300 mg/kg dipiron ve 30 mg/kg tramadol uygulanan hayvanlarda maksimum olası etki kontrol grubuna göre anlamlı olarak (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$) arttı.



Şekil 5.1. Rutin, Dipiron (300 mg/kg) ve Tramadolun (30 mg/kg) sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkisi. Veriler ortalama \pm SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: ** $p<0,01$; *** $p<0,001$. (n=7-8).

5.1.1. Rutinin sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkisine adrenerjik sistemin katılımı

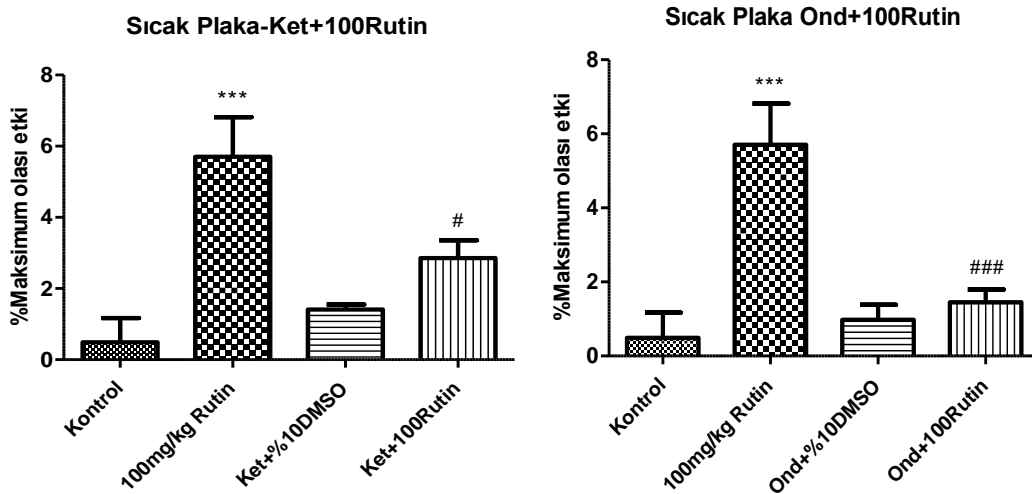
Ağrının modülasyonunda önemli bir rol oynadığı bilinen adrenerjik sistemin rutinin antinosiseptif etkisindeki rolünü araştırmak için diğer uygulanan dozlar arasından seçtiğimiz 100 mg/kg rutin uygulamasından önce 1 mg/kg (i.p.) prazosin ve 1 mg/kg (i.p.) yohimbin ön uygulaması yapılmıştır. Alfa-1 reseptör antagonisti prazosin, rutinin antinosiseptif etkisini anlamlı derecede geri döndürürken ($p<0,05$), alfa-2 adreseptör antagonisti yohimbin antinosiseptif etkiyi göreceli olarak azaltmıştır ve rutinin kontrole göre anlamlı etkisi hala devam etmektedir ($p<0,01$).

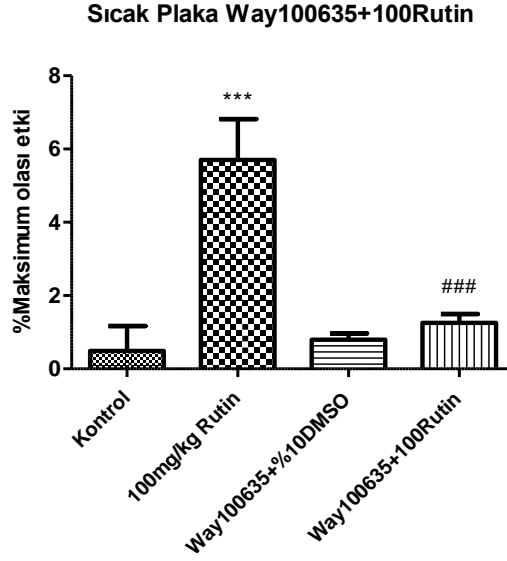


Şekil 5.2. Sıcak plaka testinde rutinün antinosiseptif etkisinde adrenerjik sistemin rolü. Veriler ortalama±SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; 100 mg/kg rutine göre anlamlılık: # $p<0,05$. Praz: Prazosin, YOH: Yohimbin, (n=7-8).

5.1.2. Rutinin sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkisine serotonerjik sistemin katılımı

Ağrı yolları üzerinde yer aldığı bilinen serotonerjik reseptörlerin rutinün antinosiseptif etkisindeki rolünü araştırmak için 5-HT₁ reseptör antagonisti WAY100635 (1 mg/kg), 5-HT₂ reseptör antagonisti ketanserin (1 mg/kg) ve 5-HT₃ reseptör antagonisti ondansetron (1 mg/kg) ön uygulamasından sonra 100 mg/kg rutin uygulanmıştır. Şekil 5.3'te görüldüğü gibi 5-HT₁ reseptör antagonisti WAY100635, 5-HT₂ reseptör antagonisti ketanserin ve 5-HT₃ reseptör antagonisti ondansetron rutinün antinosiseptif etkisini anlamlı derecede geri çevirmiştir ($p<0,001$, $p<0,05$, $p<0,001$).

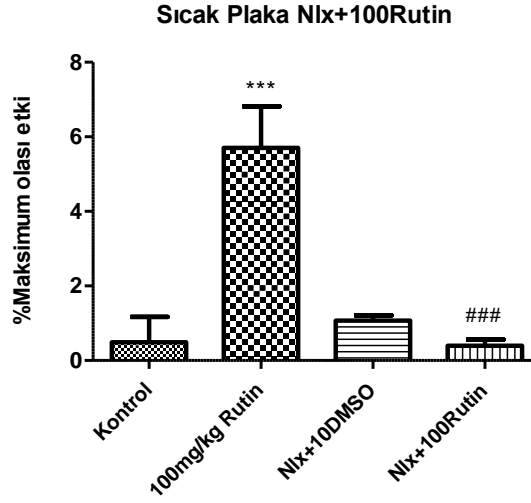




Şekil 5.3. Sıcak plaka testinde rutinün antinosiseptif etkisinde serotonerjik sistemin rolü. Veriler ortalama±SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: *** $p<0,001$, *** $p<0,001$, *** $p<0,001$. 100 mg/kg rutine göre anlamlılık: # $p<0,05$, ### $p<0,001$, ### $p<0,001$. Ket: Ketanserin, Ond: Ondansetron, (n=7-8).

5.1.3. Rutinin sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkisine opioid sistemine katılımı

Ağrı iletiminde önemli bir görevi olduğu bilinen opioid sistemin rutinün analjezik etkisindeki rolünü araştırmak için opioid reseptör antagonisti nalokson (1 mg/kg) ön uygulamasının ardından 100 mg/kg dozda rutin uygulanmıştır. Bu uygulama sonucunda naloksonun rutinün antinosiseptif etkisini anlamlı ($p<0,001$) olarak geri çevirdiği görülmektedir (Şekil 5.4).



Şekil 5.4. Sıcak plaka testinde rutin antinosiseptif etkisinde opioid sistem rolü. Veriler ortalama±SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: *** $p<0,001$; 100 mg/kg rutine göre anlamlılık: ### $p<0,001$. Nlx; Nalokson, (n=7-8).

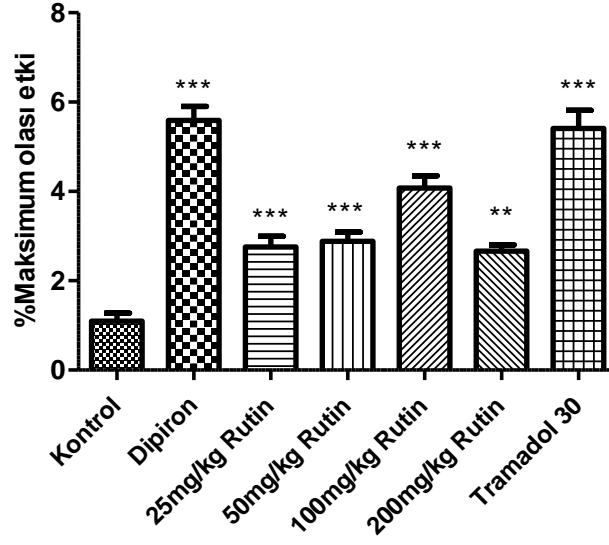
5.2. Kuyruk daldırma testi (Tail-immersion testi)

Kuyruk daldırma testinde 25, 50, 100 ve 200 mg/kg rutin (i.p.), 300 mg/kg dipiron ve 30 mg/kg tramadol (i.p.) uygulanan gruplarda elde edilen veriler Şekil 5.5'te grafiksel olarak görülmektedir. Kuyruk daldırma testi sonucunda rutin uygulanan dozlarının hepsinde anlamlı analjezik etki gösterdiği gözlemlenmiştir (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,01$).

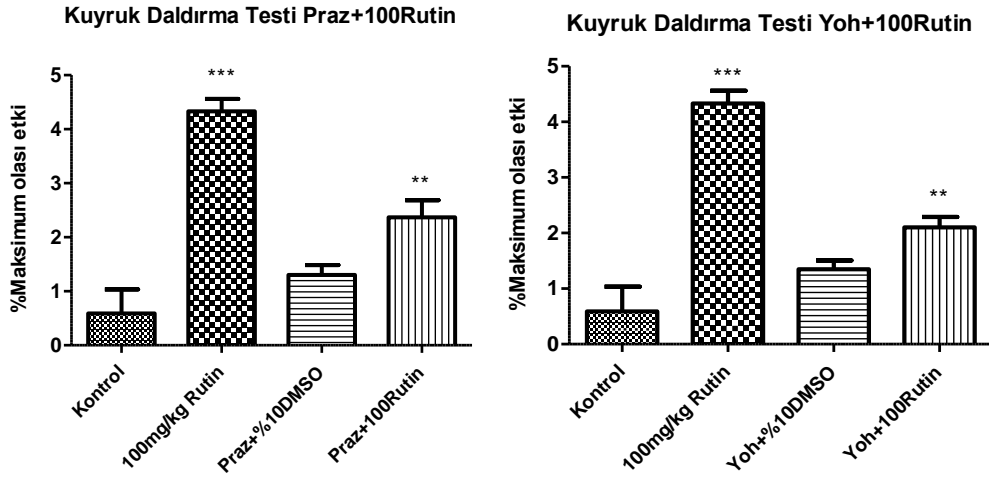
5.2.1. Rutinin kuyruk daldırma testindeki antinosiseptif etkisine adrenerjik sistemin katılımı

Adrenerjik sistemin rolünü araştırmak için 100 mg/kg rutin uygulamasından önce 1 mg/kg (i.p.) prazosin ve 1 mg/kg (i.p.) yohimbin enjekte edilmiştir. Alfa-1 adrenoseptör antagonisti prazosin ve alfa-2 adrenoseptör antagonisti yohimbin, rutin antinosiseptif etkisini kısmen geri çevirmiştir. Ancak, rutin antinosiseptif etkisinin kontrole göre halen devam ettiği görülmektedir ($p<0,05$, $p<0,05$), (Şekil 5.6).

Kuyruk Daldırma Testi-Rutin



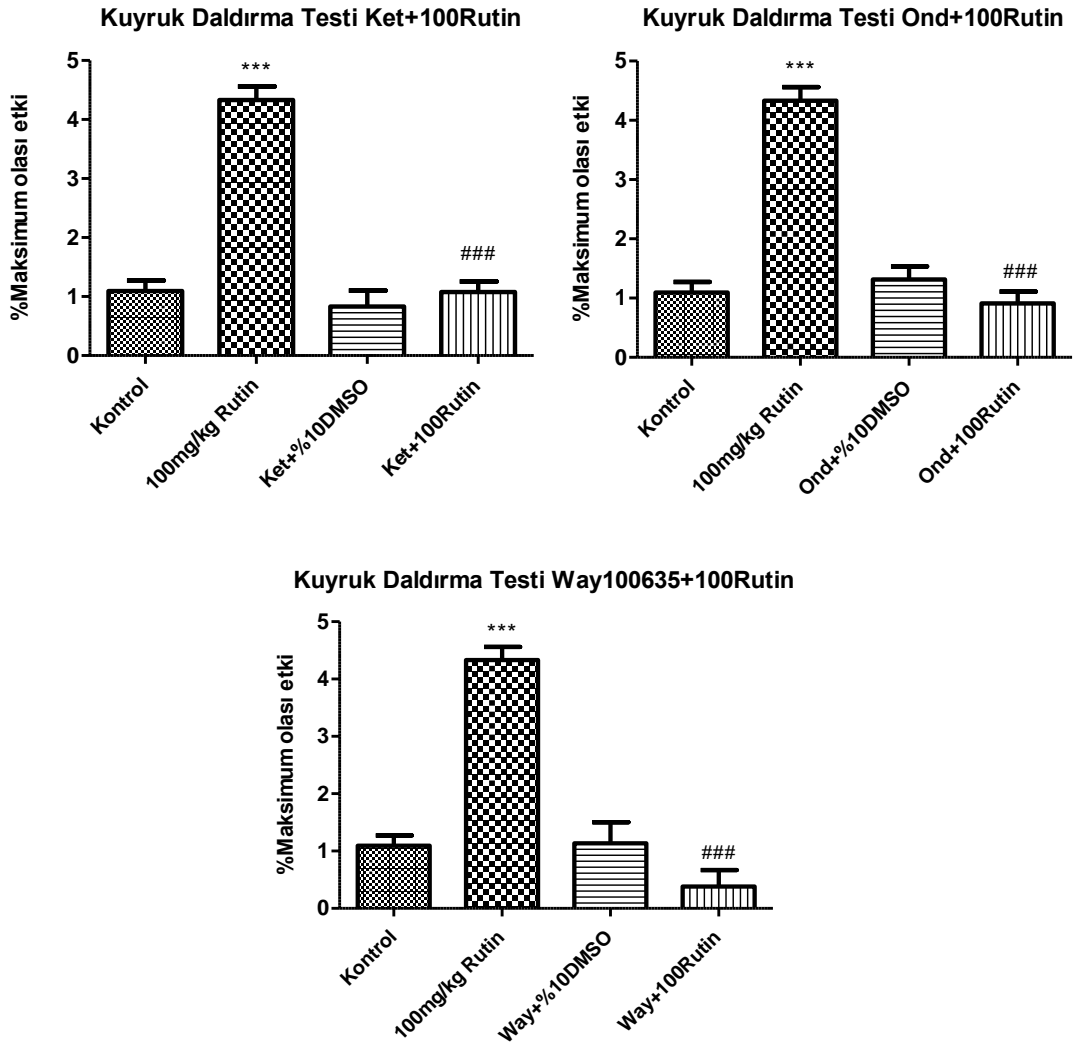
Şekil 5.5. Rutin, Dipiron (300 mg/kg) ve Tramadolun (30 mg/kg) kuyruk daldırma testindeki antinosiseptif etkisi. Veriler ortalama±SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. (n=7-8).



Şekil 5.6. Kuyruk daldırma testinde rutinin antinosiseptif etkisinde adrenerjik sistemin rolü. Veriler ortalama±SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: *** $p < 0,001$; 100 mg/kg rutine göre anlamlılık: ** $p < 0,01$. Praz: Prazosin, Yoh: Yohimbin, (n=7-8).

5.2.2. Rutinin kuyruk daldırma testindeki antinosiseptif etkisine serotonerjik sistemin katılımı

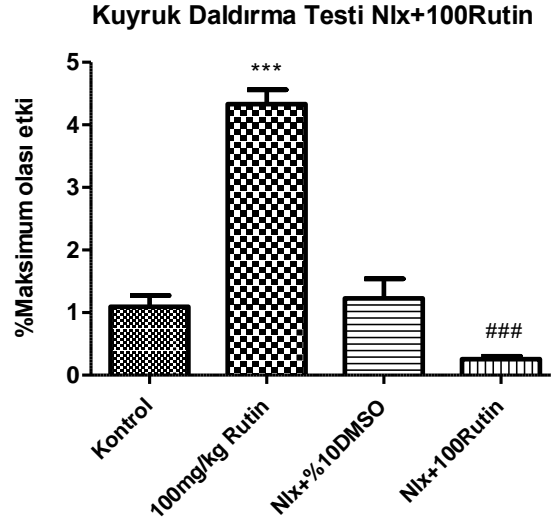
Rutinin antinosiseptif etkisinde serotonerjik sistemin rolünü araştırmak için 5-HT₁ reseptör antagonisti WAY100635 (1 mg/kg), 5-HT₂ reseptör antagonisti ketanserin (1 mg/kg) ve 5-HT₃ reseptör antagonisti ondansetron (1 mg/kg)'dan 30 dakika sonra 100 mg/kg rutin uygulanmıştır ve elde edilen sonuçlar Şekil 5.7'de görülmektedir. 5-HT₁ reseptör antagonisti WAY100635, 5-HT₂ reseptör antagonisti ketanserin ve 5-HT₃ reseptör antagonisti ondansetron rutinin oluşan maksimum olası analjezik etkisini anlamlı derecede geri çevirmiştir (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,01$, $p<0,001$).



Şekil 5.7. Kuyruk daldırma testinde rutinin antinosiseptif etkisinde serotonerjik sistemin rolü. Veriler ortalama±SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: *** $p<0,001$, *** $p<0,001$, *** $p<0,001$. 100 mg/kg rutine göre anlamlılık: ## $p<0,01$, ### $p<0,001$, ### $p<0,001$. Ket: Ketanserin, Ond; Ondansetron, (n=7-8).

5.2.3. Rutinin kuyruk daldırma testindeki antinosiseptif etkisine opioid sistemine katılımı

Opioiderjik sistemin rolünü araştırmak için nonselektif opioid reseptör antagonisti nalokson (1 mg/kg) uygulamasının ardından 100 mg/kg dozda rutin uygulanmıştır. Nalokson, rutinin antinosiseptif etkisinin anlamlı derecede azalmasına neden olmuştur ($p<0,001$) (Şekil 5.8).



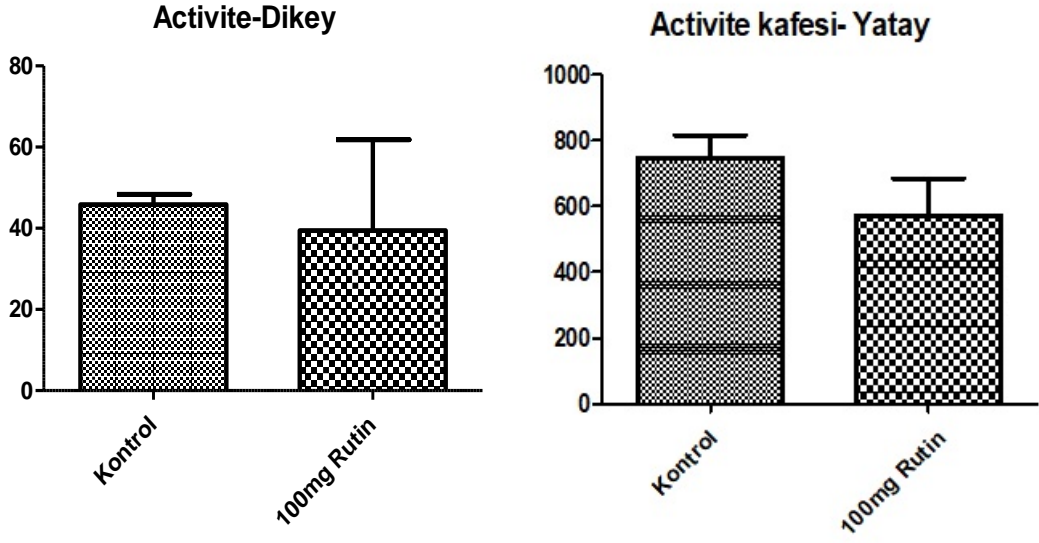
Şekil 5.8. Kuyruk daldırma testinde rutinin antinosiseptif etkisinde opioiderjik sistemin rolü. Veriler ortalama \pm SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: *** $p<0,001$; 100 mg/kg rutine göre anlamlılık: ### $p<0,001$. Nlx; Nalokson, (n=7-8).

5.3. Aktivite Kafesi Sonuçları

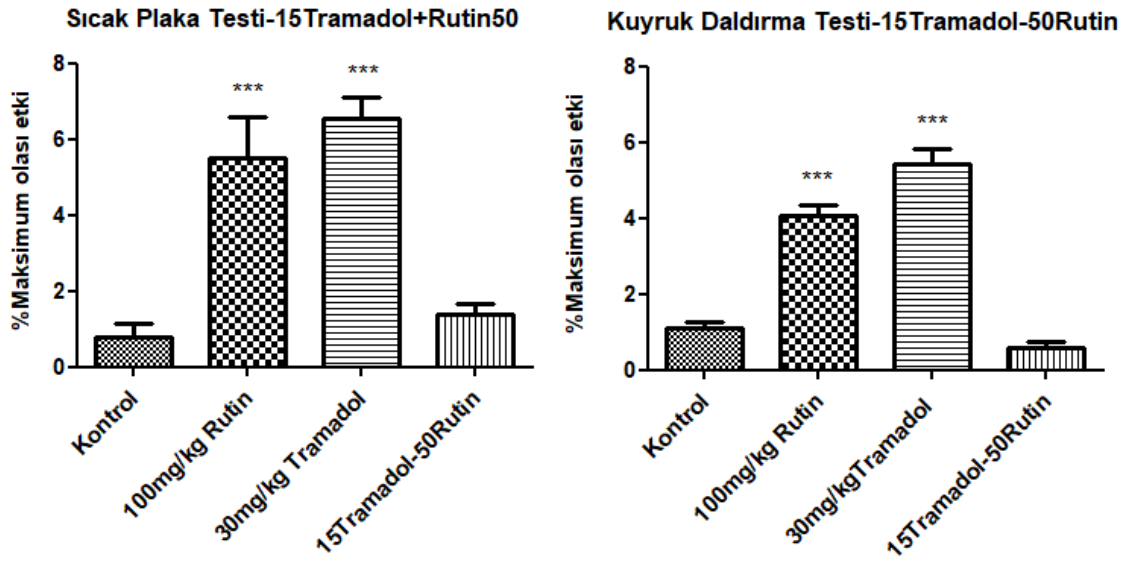
Rutinin deney hayvanlarının motor koordinasyonu üzerine etkisinin değerlendirildiği lokomotor aktivite test sonuçları Şekil 5.9'da verilmiştir. Bu deneyde elde edilen sonuçlarda anlamlı bir fark görülmemektedir. Buna göre rutinin deney hayvanlarının motor hareketlerini olumsuz etkilemediği ve sedasyon oluşturmadığı belirlenmiştir.

5.4. Rutin ve Tramadol Kombine Uygulaması Deney Sonuçları

Rutin (50 mg/kg) ve tramadolün (15 mg/kg) kombine kullanımından elde edilen sonuçlar Şekil 5.10'da verilmiştir. Kombine ilaç kullanımı özellikle ağrı tedavisinde daha etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle rutin ve tramadolün kombine uygulamasını her iki ağrı testinde de denenmiştir. Ancak sonuçlara bakıldığında kombine uygulamanın antinosiseptif etkisi her iki ilacın tek başına gösterdikleri etkiden daha düşüktür (Şekil 5.10).



Şekil 5.9. Aktivite kafesi sonuçları. Veriler ortalama±SEM. (n=7-8).



Şekil 5.10. Rutin ve tramadol kombine kullanım sıcak plaka ve kuyruk daldırma test sonuçları. Veriler ortalama±SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: *** $p < 0,001$. (n=7-8).

6. SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, rutinın antinosiseptif etkisini ve bu etkiye aracılık edebileceği düşünülen adrenerjik, serotonerjik ve opioid sistemlerin araştırılması amacıyla santral antinosiseptif etkinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerden olan sıcak plaka ve kuyruk daldırma testleri kullanılmıştır. Bu testlerde uygulanan bileşikten sonra termal uyarana verilen yanıtın süresindeki artış analjezik etki olarak yorumlanmaktadır (Bannon ve Malmberg, 2007). Bu tez çalışmasında fenolik bir bileşik olan rutinın 25, 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarda, sıcak plaka ve kuyruk daldırma testleri ile oluşturulan ağrıyı anlamlı derecede azalttığı görülmektedir. Elde edilen sonuçlar rutinın santral analjezik etkinliğine esas olarak serotonerjik ve opioid sistemlerinin aracılık ettiğini göstermektedir. Adrenerjik sistemin de rutinın analjezik etkisinde kısmen rol oynadığı belirlenmiştir. Ayrıca 100 mg/kg dozda uygulanan rutinın analjezik etkisinin 30 mg/kg tramadol ve 300 mg/kg dipironun oluşturduğu analjezik etkiye yakın olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra rutin ve tramadolün kombine uygulamasının ise beklendiği gibi sinerjistik bir etkileşim göstermediği belirlenmiştir.

Rutinın analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (Azevedo vd., 2013; Ganeshpurkar ve Saluja, 2017; Hernandez vd., 2016). Ancak bu çalışmalar çoğunlukla rutin içeren bitkilerden elde edilen ekstraktlarla ya da bunların fraksiyonları ile yapılmıştır. Rutin ile yapılan bir çalışmada, günlük 80 mg/kg dozda verildiğinde, sıçanlarda adjuvan artrit modelinin hem akut hem de kronik fazlarını inhibe ederek ödemi, nodülleri ve ankilozu baskılamada oldukça aktif olduğu bulunmuştur (Toker vd., 2004). Rutin'in biyolojik aktiviteleri ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen bu faaliyetlerin mekanizmaları halen tam olarak belirlenememiştir (Chua, 2013). Selvaraj vd.,'nin yaptıkları bir çalışmada rutin içeren ekstrelerin antinosiseptif etkisine opioid reseptörlerin aracılık ettiğini belirtmişlerdir (Selvaraj vd., 2014). Bu tez çalışmasında da naloksonun rutinın analjezik etkisini hem spinal hem de supraspinal seviyede anlamlı derecede geri çevirdiği belirlenmiştir. Opioid reseptörleri μ , κ ve δ olarak sınıflandırılır ve supraspinal, spinal ve periferik bölgelerde buldukları bilinmektedir. Opioid maddelerin etkileri hem insanlarda hem de kemirgenlerde SSS boyunca pre-ve postsinaptik nöronlar üzerinde bol miktarda bulunan opioid reseptörlerine bağlanmaları ile başlar. Devamında inhibitör G proteinlerinin (Gi/Go) aktive olması sonucunda adenilil siklazın (hücrede cAMP seviyelerinin azaltılması) ve Ca^{2+} kanallarının inhibisyonu ve içe yönelik K^+ kanallarının aktivasyonu

da dahil olmak üzere bir dizi hücre içi olayın başlamasıyla etki meydana gelmektedir (Ferdousi ve Finn, 2018; Özdemir, 2017). Hernandez-Leon vd., formalin testinde rutin analjezik etkisini değerlendirmişler ve opioid reseptörlerin bu etkiye kısmen katkı sağladığını açıklamışlardır (Hernandez-Leon vd., 2016). Bu tez çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular ise rutin analjezik etkisine opioid reseptörlerinin önemli oranda katıldığını göstermektedir.

SSS'de inisiyasyon yollarında ağrının inhibisyonuna endojen opioidler, serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterler aracılık etmektedir. Rutin analjezik etkisine aracılık ettiği belirlenen bir diğer sistem ise serotonerjik sistemdir. Beyindeki serotonin yolları ağırlıklı olarak medulladan orta beyne kadar orta hatta yer alan raphe çekirdeklerinden kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmalar, periaqueductal gri bölgenin (PAG) uyarılmasıyla indüklenen omurilik dorsal boynuzunda serotonin salınmasının omurilik nöronlarının inhibisyonu ile sonuçlandığını göstermektedir. Merkezi sinir sisteminde, serotonin reseptörlerinin aktivasyonu, inen inhibitör sisteminin aktivasyonu yoluyla ağrıyı inhibe eder. PAG bölgesinin uyarılmasıyla düşük dozlarda salınan serotonin, omuriliğin dorsal boynuzundaki 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerinin aktivasyonu ile antinörisepsiyonda rol oynadığı gösterilmiştir. Bu reseptörlerin yanı sıra, omurilikte 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonunun da nörisepsiyonu engellediği bildirilmektedir. İnhibitör interneuronlar üzerinde yer alan 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerinin serotonin tarafından aktive edilmesi sonucu endojen opioidlerin salınması da belirtilmektedir (Diniz vd., 2018; Ferreira Junior vd., 2018; Martikainen vd., 2018). SSS'de serotonin seviyelerinin artmasının opioid analjezinin güçlenmesine neden olduğu ifade edilmektedir (Nemmani ve Mogil, 2003). Elde ettiğimiz sonuçları değerlendirdiğimizde hem serotonerjik hem de opioid reseptör antagonistlerinin ön uygulanması rutin analjezik etkisini anlamlı derecede geri çevirdiği görülmektedir. Buradan hareketle rutin flavonoidinin analjezik etkisine her iki sistemin birlikte aracılık ettikleri düşünülebilir.

Noradrenalin ağrının kontrolünde rol oynayan bir diğer önemli nörotransmitterdir. Norepinefrinin ana kaynakları periferik olarak sempatik sinirler ve merkezi olarak noradrenerjik beyin sapı çekirdekleri A1–A7'dir. Periferik norepinefrin sağlıklı dokularda ağrı üzerinde çok az etkiye sahipken, yaralı dokularda ağrının şiddetlenmesi de dahil olmak üzere değişken etkilere sahiptir. LC, beyinde noradrenalin içeren nöronların %80'ini buldurmasına bağlı olarak, omuriliğe en önemli noradrenerjik

yolakların projeksiyonunu ve ağrının inhibisyonunu sağlar. Omurilikte, inisi nöronlardan salınan norepinefrin, primer afferent nosiseptörlerin merkezi terminalleri üzerindeki alfa-2 adrenoseptörler ve internöronlar üzerindeki alfa-1 adrenoseptörler aracılığıyla ağrıyı bastırır (Pertovaara 2013; Ossipov vd., 2014; Sanna vd., 2020). Rutinin analjezik etkisine adrenerjik sistemin katılımının değerlendirilmesi amacıyla yohimbin ve prazosin ön uygulanması sonucunda; her iki antagonist de rutinin analjezik etkisini göreceli olarak azaltmıştır, ancak rutinin analjezik etkisi kontrole göre halen anlamlı düzeyde devam etmektedir. Bu nedenle analjezik etkiye adrenerjik reseptörlerin katılımının olmadığı düşünülmektedir.

Yeni analjezik ilaçların araştırılmasının yanı sıra var olan analjezik ilaçların daha düşük dozlarda kullanımını sağlamak ve oluşan yan etki ve tolerans gibi sorunları azaltabilmek amacıyla kombine ilaç kullanımının değerlendirilmeside önem taşımaktadır. Bu amaçla çalışmamızda hem kuyruk daldırma hem de sıcak plaka testlerinde rutin ve tramadolü deney hayvanlarına bir arada uyguladık. 15 mg/kg tramadol ve 50 mg/kg rutinin bir arada kullanımı, tramadol 30 mg/kg ve rutin 100 mg/kg'a göre analjezik etki göstermedi. Üstelik kontrole göre de anlamlı bir etkisi belirlenmedi. Bu bulgulara göre, rutin ve tramadolün benzer yolaklar üzerinden etki ettiğini ve bu nedenle birbirlerinin etkisini azalttıklarını düşünmekteyiz.

Bu tez çalışması sonucunda elde edilen bulgular, rutinin santral analjezik etkiye sahip olduğunu ve bu etkiye çoğunlukla serotonerjik yolakların ve opioid reseptörlerin aracılık ettiğini belirledik. Etki mekanizmasının daha detaylı olarak farklı antagonistlerle incelenmesinin yararlı olacağı kanaatindeyiz. Rutinin tramadolle birlikte kombine kullanıma uygun olmadığını belirlemiş olmamıza rağmen, farklı analjezik ilaçlarla (NSAİ vb.) kombinasyonlarının denenebileceğini düşünmekteyiz. Sonuç olarak rutin analjezik etkisi bakımından yeni ilaç geliştirme çalışmalarında değerlendirilebilecek potansiyele sahip bir bio-flavonoiddir.

KAYNAKLAR

- Adedapo, A.A, Aremu, A.J. ve Oyagbemi, A.A. (2014). Anti-oxidant, anti inflammatory and antinociceptive properties of the acetone leaf extract of *Vernonia Amygdalina* in some laboratory animals. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 4 (2), 597-598.
- Aldemir T. (2000). Akut ağrı fizyopatolojisi. S. Erdine (Ed), *Ağrı içinde* (s. 111-119). İstanbul: Nobel Kitapevi.
- Altun, A. (2010). *Kanabinoid sisteminin sıçanlarda ağrıya, morfin analjezisine ve morfine karşı gelişen toleransa etkilerinin araştırılması*. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi.
- Aydın, O.N. (2002). Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 3 (2), 37-48.
- Aydın, Ş. (2013). *Simvastatinin deneysel nöropatik ağrı modelinde etkisinin araştırılması ve nitrik oksidin rolü*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Azevedo, M.I., Pereira, A.F., Nogueira, R.B., Rolim, F.E., Brito, G., Wong, D.V., Lima Júnior, R., Ribeiro, R.A. ve Vale, M.L. (2013). The antioxidant effects of the flavonoids rutin and quercetin inhibit oxaliplatin-induced chronic painful peripheral neuropathy. *Molecular Pain*, 9 (53).
- Bannon, A.W. ve Malmberg, A.B. (2007). Models of nociception: hot-plate, tail-flick, and formalin tests in rodents. *Current Protocols in Neuroscience*, 41 (1), 8.9.1-8.9.16.
- Bojic, M., Debeljak, Z., Tomicic, M., Medic- Saric, M. ve Tomic, S. (2011). Evaluation of antiaggregatory activity of flavonoid aglycone series. *Nutrition Journal*, 10 (73).
- Bridgestock, C. ve Rae, C.P. (2013). Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 14 (11), 480-483.

- Calado, J.C.P., Albertao, P.A., Oliveira, E.A., Letra, M.H.S., Sawaya, A.C.H.F. ve Marcucci, M.C. (2015). Flavonoid contents and antioxidant activity in fruit, vegetables and other types of food. *Agricultural Sciences*, 6 (4), 426-435.
- Calixto, J.B., Beirith, A., Ferreira, J., Santos, A., Filho, V.C., Yunes, R.A. (2000). Naturally occurring antinociceptive substances from plants. *Phytotherapy Research*, 14 (6), 401-418.
- Cerandro, F. (2009). Pain Theories. A.I. Basbaum and M.C. Bushnell (Eds.), *Science of pain* içinde (s. 5-11). Oxford: Elsevier Inc.
- Chen, L., Yang, G. ve Grosser, T. (2013). Prostanoids and inflammatory pain. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 104-105: 58-66.
- Choi, J.H., Cha, D.S. ve Jeon, H. (2012). Anti-inflammatory and anti-nociceptive properties of *Prunus padus*. *Journal of Ethnopharmacology*, 144 (2), 379-386.
- Chua, L.S., (2013). A review on plant-based rutin extraction methods and its pharmacological activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 150 (3), 805-817.
- Çelik, E.C. (2005). *Medulla spinalis yaralanmalı hastalardaki nöroptik ağrıya akupunktur bezeri Tens'in etkisi*. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. İstanbul: 70.Yıl Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- D'amour, F.E. ve Smith, D.L. (1941). A method for determining loss of pain sensation. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 72 (1), 74-79.
- DeLeo, J.A. (2006). Basic science of pain. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 88 (2), 58-62.
- Diniz, D. A., Petrocchi, J. A., Navarro, L. C., Souza, T. C., e Castor, M. G. M., Duarte, I. D. G., ve Romero, T. R. L. (2018). Serotonin induces peripheral antinociception via the opioidergic system. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 1434-1437
- Doğan, N. (2011). *Santral ve periferik nöropatik ağrılı nörolojik hastalığı olan olgularda, nöropatik ağrı ölçütleri, spesifik nörofizyolojik refleks yöntemler ile ağrı seyrinin değerlendirilmesi*. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Manisa: T.C. Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi.

- Dray, A. ve Perkins M. (1993). Bradykinin and inflammatory pain. *Trends in Neurosciences*, 16 (3), 99-104.
- Dubner, R., Sessle, B.J. ve Storey, A.T. (1978). The neural basis of oral-facial function and pain. New York: Plenum.
- Durmuş, N. (2009). *NO/cGMP yolağının sıçanlarda ağrıya, morfin analjezisine ve morfine karşı gelişen toleransa etkilerinin araştırılması*. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi.
- Eddy, N.B. ve Leimbach, D. (1953). Synthetic analgesics II. Dithienylbutenyl and dithienylbutylamines. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 107 (3), 385-393.
- Erdine S. (1987). *Ağrı; sendromları ve tedavileri*. İstanbul: Nobel Kitapevi.
- Erdine, S. (2007). *Ağrı ve analjezikler*. Ankara: TEB Yayınları.
- Erdine, S. (2000). *Ağrı mekanizmaları*. (1. Baskı). İstanbul: Alemdar Ofset.
- Erdine, S. (2002). *Ağrı mekanizmaları*. (2. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Erdine, S. (2012). *Ağrının kitabı*. İstanbul: Özkaracan Matbaacılık.
- Esener, Z. (1983). Ağrı: türleri, yolları, teorileri, mediatör ve reseptörleri. *Ondokuzmayıs Tıp Dergisi*, 2 (191), 191-202.
- Falsetta, M.L., Foster, D.C., Woeller, C.F., Pollock, S.J., Bonham, A.D., Haidaris C.G. ve Phipps, R.P. (2016). A role for bradykinin signaling in chronic vulvar pain. *The Journal of Pain*, 17 (11), 1183-1197.
- Ferreira Junior, W. A., Zaharenko, A. J., Kazuma, K., Picolo, G., Gutierrez, V. P., De Freitas, J. C., ... ve Cury, Y. (2018). Peripheral 5-HT₃ receptors are involved in the antinociceptive effect of bunodosine 391. *Toxins*, 10 (1), 12.
- Ferdousi, M. ve Finn, D.P. (2018). Stress-induced modulation of pain: Role of the endogenous opioid system. *Progress in Brain Research*, 239, 121-177.
- Funk, C.D. (2001). Prostaglandins and leukotrienes: Advances in eicosanoid biology. *Science*, 294 (5548), 1871-1875.

- Ganeshpurkar, A. ve Saluja, A.K. (2017). The Pharmacological Potential of Rutin. *Saudi Pharmacological Journal*, 25 (2), 149-164.
- Ghasemi, H., Tamaddonfard, E. ve Soltanalinejad, F. (2017). Role of thalamic ventral posterolateral nucleus histamine H₂ and opiate receptors in modulation of formalin induced muscle pain in rats. *Pharmacological Reports*, 69 (6), 1393-1401.
- Gigliuto, C., Gregori, M.D., Malafoglia, V., Raffaelli, W., Compagnone, C., Visai, L., Petrini, P., Avanzini, M.A., Muscoli, C., Vigano, J., Calabrese, F., Dominioni, T., Allegri, M. ve Cobianchi, L. (2014). Pain assessment in animal models: do we need further studies? *Journal Pain Research*, 7, 227-236.
- Girish, C., Raj, V., Arya, J., Balakrishnan, S. (2012). Evidence for the involvement of the monoaminergic system, but not the opioid system in the antidepressant-like activity of ellagic acid in mice. *European Journal Pharmacological*, 682 (1-3): 118-125.
- Gordon, D.B., Dahl, J.L., Miaskowski, C., McCarberg, B., Todd, K.H., Paice, J.A., Lipman, A.G., Bookbinder, M., Sanders, S.H., Turk, D.C. ve Carr, D.B. (2005). American pain society recommendations for improving the quality of acute and cancer pain management. *Archives of Internal Medicine*, 165 (14), 1574-1580.
- Guardia, T., Rotelli, A.E., Juarez, A.O. ve Pelzer, L.E. (2001). Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *Il Farmaco*, 56 (9), 683-687.
- Gulecha, V., Sivakumar, T., Upananlawar, A., Khandare, R. ve Upasani, C. (2011). *Tephrosia purpurea* Linn leaves attenuate pain and inflammation in experimental animals. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 1 (2), 146-151.
- Gulecha, V.S., Sivakumar, T., Mahajan, M.S. ve Upasani, C.D. (2010). Antiinflammatory activity of *Tephrosia Purpurea* leaves. *Pharmacologyonline*, 1, 227-232.
- Gullón, B., Lú-Chau, T.A., Moreira, M.T., Lema, J.M. ve Eibes, G. (2017). Rutin: A review on extraction, identification and purification methods, biological

- activities and approaches to enhance its bioavailability. *Trends in Food Science & Technology*, 67, 220-235.
- Gupta, N., Sharma S.K, Rana, J.C. ve Chauhan, R.S. (2011). Expression of flavonoid biosynthesis genes vis-à-vis rutin content variation in different growth stages of *Fagopyrum* species. *Journal of Plant Physiology*, 168 (17), 2117-2123.
- Gündüz Ö. ve Ulugöl A. (2010). *Endojen nitrik oksit sentaz inhibitörü asimetrik dimetilargininin morfin tolerans ve bağımlılığındaki modülatör rolü*. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Edirne: Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi.
- Haider, S., Nazreen, S., Alam, M.M., Hamid, H. ve Alam, M.S. (2012). Anti inflammatory and anti-nociceptive activities of *Platanus orientalis* linn. and its ulcerogenic risk evaluation. *Journal of Ethnopharmacology*, 143 (1), 236-240.
- Han, Y. (2009). Rutin has therapeutic effect on septic arthritis caused by *Candida albicans*. *International Immunopharmacology*, 9 (2), 207-211.
- Heim, K.E., Tagliaferro, A.R. ve Bobilya, D.J. (2002). Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13 (10), 572-584.
- Hernandez-Leon, A., Fernández-Guasti, A. ve González-Trujano, M.E. (2016). Rutin antinociception involves opioidergic mechanism and descending modulation of ventrolateral periaqueductal grey matter in rats. *European Journal of Pain*, 20 (2), 274-283.
- Holden, J.E., Jeong, Y. ve Forrest, J. (2005). The endogenous opioid system and clinical pain management. *AACN Clinical Issues*, 16 (3), 291-301.
- Hunskar, S., Fasmer, O.B. ve Hole, K. (1985). Formalin test in mice, a useful technique for evaluating mild analgesics. *Journal of Neuroscience*, 14 (1), 69-76.
- Karabin, M., Hudcova, T., Jelinek, L. ve Dostalek, P. (2015), Biotransformations and biological activities of hop flavonoids. *Biotechnology Advance*, 33 (6), 1063-1090.

- Karanikolas, M. ve Swarm R.A. (2000). Current trends in perioperative pain management. *Anesthesiology Clinics of North America*, 18 (3), 575-599.
- Kaur, G., Singh, N. ve Jaggi, A.S. (2017). Mast cells in neuropathic pain: an increasing spectrum of their involvement in pathophysiology. *Reviews in the Neuroscience*, 28 (7), 759-766.
- Kayhan, Z. (2004). *Klinik Anestezi*. Ankara: Logos Yayıncılık.
- Kılıç, F.S. ve Erol, K. (2000). Central components in the antinociceptive activity of dipyrrone in mice. *Inflammatory Pharmacology*, 8, 259-265.
- Kim, K.H., Lee, K.W., Kim, D.Y., Park, H.H., Kwon, I.B. ve Lee, H.J. (2005). Optimal recovery of high-purity rutin crystals from the whole plant of *Fagopyrum esculentum* Moench (buckwheat) by extraction, fractionation, and recrystallization. *Bioresource Technology*, 96 (15), 1709-1712.
- Koçak, Y. ve Şahin, A. (2009). *Peganum harmala* L. (Üzerklik) tohum ekstresinin analjezik aktivitesi ve akut toksisitesinin fareler üzerinde belirlenmesi. *Y.Y.U. Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20 (1), 27-30.
- Korkmaz, A. ve Kolankaya, D. (2010). Protective Effect of Rutin on the Ischemia/Reperfusion Induced Damage in Rat Kidney. *Journal of Surgical Research*, 164 (2), 309-315.
- Korkmaz, G. (2009). *Değişik muskuloskeletal sistem hastalıklarının basınç ağrı eşiği üzerine etkisi*. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. İstanbul: Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- Kumar, S. ve Pandey, A.K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal*, 162750.
- Kuralay, F. ve Çavdar, Z. (2006). İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Dergisi*, 16 (3), 143-152.
- Lakhanpal, P. ve Rai, D.K. (2007). Quercetin: a versatile flavonoid. *International Journal of Medical Update*, 2 (2). 22-37.

- Lee, W., Ku, S.K. ve Bae, J.S. (2012). Barrier protective effects of rutin in LPS-induced inflammation in vitro and in vivo. *Food and Chemical Toxicology*, 50 (9), 3048-3055.
- Lesniak, A. ve Lipkowski, A.W. (2011). Opioid peptides in peripheral pain control. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 71, 129-138.
- Lima, G.P.P., Vianello, F., Correa, C.R., Campos, R.A.S. ve Borguini, M.G. (2014). Polyphenols in fruits and vegetables and its effect on human health. *Food and Nutrition Sciences*, 5 (11), 1065-1082.
- Loeser, J.D. ve Melzack, R. (1999). Pain: an overview. *The Lancet*, 353 (9164), 1607-1609.
- Marazioti, A., Spyraiki, C., Thermos, K. (2009). GABA antagonists reverse the somatostatin dependent attenuation of rat locomotor activity. *Neuropeptides*. 43, 207-212.
- Martikainen, I. K., Hagelberg, N., Jääskeläinen, S. K., Hietala, J., & Pertovaara, A. (2018). Dopaminergic and serotonergic mechanisms in the modulation of pain: In vivo studies in human brain. *European Journal of Pharmacology*, 834, 337-345.
- Melzack, R. ve Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150, 971-979.
- Meotti, F.C., Luiz, A.P., Pizzolatti, M.G., Kassuya, C.A.L., Calixto, J.B. ve Santos, A.R.S. (2006). Analysis of the antinociceptive effect of the flavonoid myricitrin: evidence for a role of the L- Arginine- Nitric oxide and protein kinase c pathways. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 316 (2), 789-796.
- Meymandi, M.S. ve Keyhanfar, F. (2013). Relative potency of pregabalin, gabapentin and morphine in a mouse model of visceral pain. *Reports of Original Investigations*, 60, 44-49.

- Milde, J., Elstner, E.F. ve Grabmann, J. (2004). Synergistic inhibition of low-density lipoprotein oxidation by rutin, γ -terpinene, and ascorbic acid. *Phytomedicine*, 11 (2-3), 105-113.
- Mio, T., Liu, X., Toews, M.L., Adachi, Y., Romberger, D.J., Spurzem, J.R. ve Rennard, S.I. (2001). Bradykinin augments fibroblast-mediated contraction of released collagen gels. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*, 281 (1), 164-171.
- Mishra, D., Ghosh, G., Kumar, P.S. ve Panda, P.K. (2011). An experimental study of analgesic activity of selective COX-2 inhibitor with conventional NSAIDs. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 4 (1), 78-81.
- Moayedi, M. ve Davis, K.D. (2013). Theories of pain: from specificity to gate control. *Journal of Neurophysiology*, 109 (1), 5-12.
- Moretti, E., Mazzi, L., Terzuoli, G., Bonechi, C., Iacoponi, F., Martini, S., Rossi, C. Ve Collodel, G. (2012). Effect of quercetin, rutin, naringenin and epicatechin on lipid peroxidation induced in human sperm. *Reproductive Toxicology*, 34 (4), 651-657.
- Nemmani, K. V. S., & Mogil, J. S. (2003). Serotonin–GABA interactions in the modulation of mu-and kappa-opioid analgesia. *Neuropharmacology*, 44 (3), 304-310.
- Nieoczym, D., Socała, K., Raszewski, G. ve Wlaź, P. (2014). Effect of quercetin and rutin in some acute seizure models in mice. *Progressin Neuro Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 54, 50-58.
- Nizamlioglu, N.M. ve Nas, S. (2010). Meyve ve sebzelerde bulunan fenolik bileşikler; yapıları ve önemleri. *Electronic Journal of Food Technologies*, 5 (1), 20-35.
- Ossipov, M.H., Lai, J., King, T., Vanderah, T.W., Malan, T.P., Hruby, V.J. ve Porreca, F. (2004). Antinociceptive and nociceptive actions of opioids. *Inc. Journal Neurobiology*, 61, 126-148.

- Ossipov, M. H., Morimura, K., & Porreca, F. (2014). Descending pain modulation and chronification of pain. *Current opinion in supportive and palliative care*, 8 (2), 143.
- Önal, S.A. (2004). Ağrı. S.A. Önal (Ed), *Algoloji içinde* (s. 1-20). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
- Özdemir, E. (2017). The pathophysiological role of serotonin receptor systems in opioid analgesia and tolerance. *International Journal of Basic Clinical Pharmacology*, 6, 217-228.
- Pertovaara, A. (2013). The noradrenergic pain regulation system: a potential target for pain therapy. *European journal of pharmacology*, 716 (1-3), 2-7.
- Proestos, C., Kapsokefalou, M. ve Komaitis, M. (2008). Analysis of naturally occurring phenolic compounds in aromatic plants by RP-HPLC and GC-MS after silylation. *Journal of Food Quality*, 31 (3), 402-414.
- Rahman, A.U. (2012). *Studies in Natural Products Chemistry: Volume 36*. United Kingdom: Elsevier.
- Raj, P.P. (2002). Ağrı Taksonomisi. S. Erdine (Ed), *Ağrı içinde* (s.12-19). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
- Rosa, A.C. ve Fantozzi, R. (2013). The role of histamine in neurogenic inflammation. *British Journal of Pharmacology*, 170 (1), 38-45.
- Saibbau, V., Fatima, Z., Khan, L.A. ve Hameed, S. (2015). Therapeutic potential of dietary phenolic acids. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2015 (1), 10pages.
- Sanna, M. D., Borgonetti, V., Masini, E., & Galeotti, N. (2020). Histamine H4 receptor stimulation in the locus coeruleus attenuates neuropathic pain by promoting the coeruleospinal noradrenergic inhibitory pathway. *European Journal of Pharmacology*, 868, 172859.
- Sarian, M.N., Ahmed, Q.U., So'ad, S.Z.M., Alhassan, A.M., Murugesu, S., Perumal, V., Mohamad, S.N.A.S., Khatib, A. ve Latip, J. (2017). Antioxidant and antidiabetic

- effects of flavonoids: a structure-activity relationship based study. *BioMed Research International*, 2017, 1-14.
- Sauer, R.S., Rittner, H., Roewer, N., Sohajda, T., Shityakov, S., Brack, A. ve Broscheit, J.A. (2017). A novel approach for the control of inflammatory pain: prostaglandin E2 complexation by randomly methylated β -cyclodextrins. *Anesthesia & Analgesia*, 124 (2), 675-685.
- Schmauss, C., Yaksh, T.L. 1984. In vivo studies on spinal receptor systems mediating antinociception II. Pharmacological profiles suggesting a differential association of mu, delta and kappa receptors with visceral chemical and cutaneous thermal stimuli in the rat, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 228, 1–12.
- Selvaraj, G., Kaliyamurthi, S., Thirungnasambandam, R., Vivekanandan, L., ve Balasubramanian, T. 2014. Anti-nociceptive effect in mice of thillai flavonoid rutin. *Biomedical Environmental Science*, 27 (4), 295-299.
- Serpell, M. (2009). *Handbook of Pain Management*. London: Springer Healthcare.
- Sinatra, R.S., Leon-Casasola, O.A., Ginsberg, B. ve Viscusi, E.R. (2009). *Acute Pain Management*. New York: Cambridge University Press.
- Singh, M., Kaur, M. ve Silakari, O. (2014). Flavones: an important scaffold for medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 84, 206-239.
- Sommer, C. (2004). Serotonin in pain and analgesia: actions in the periphery. *Molecular Neurobiology*, 30 (2), 117-125.
- Stein, C. ve Lang, L.J. (2009). Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Current Opinion in Pharmacology*, 9 (1), 3-8.
- Sumbul, S., Ahmad, M.A., Mohd., A. ve Mohd., A. (2011). Role of phenolic compounds in peptic ulcer: an overview. *Journal of Pharmacy & BioAllied Sciences*, 3 (3), 361-367.
- Toker, G., K peli, E., Memisoglu, M. ve Yesilada, E. (2004). Flavonoids with antinociceptive and anti-inflammatory activities from the leaves of *Tilia argentea* (silver linden). *Journal of Ethnopharmacology*, 95 (2-3), 393-397.

- Türkoğlu, M. (1993). Ağrının tanımlanması ve ölçümü. İ. Yegül (Ed), *Ağrı ve tedavisi* içinde (s. 19-99). İzmir: Yapım Matbaacılık.
- Umamaheswari, S., Viswanathan, S., Sathiyasekaran, B.W.C., Parvathavarthini, S. Ve Ramaswamy, S. (2006). Antinociceptive activity of certain dihydroxy flavones. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68 (6), 749-753.
- Vadivelu, N., Whitney, C.J. ve Sinatra, R.S. (2009). Pain pathways and acute pain processing. R.S. Sinatra, O.A. de Leon-Cassasola, B. Ginsberg and E. R. Viscusi (Eds.), *Acute pain management* içinde (s. 3-21). New York: Cambridge University Press.
- Vidyalakshmi, K., Kamalakannan, P., Viswanathan, S. ve Ramaswamy, S. (2010). Antinociceptive effect of certain dihydroxy flavones in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 96 (1), 1-6.
- Vongtau, H.O., Abbah, J., Mosugu, O., Chindo, B.A., Ngazal, I.E., Salawu, A.O., Kwanashie, H.O., Gamaniel, K.S. (2004). Antinociceptive profile of the methanolic extract of *Neorautanenia mitis* root in rats and mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 92 (2-3), 317-324.
- Welz, A.N., Emberger-Klein, A., Menrad, K., (2018). Why people use herbal medicine: insights from a focusgroup study in Germany. *BMC Complement Alternative Medicine*, 18 (92).
- Widgerow, A.D. ve Kalaria, S. (2012). Pain mediators and wound healing- Establishing the connection. *Burns*, 38 (7), 951-959.
- Woolfe, G. ve Macdonald, A.D. (1944). The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 80 (3), 300-307.
- Xu, R., Ye, Y., Zhao, W. (2010). *Introduction to Natural Products Chemistry*. Beijing: Science Press.
- Yayla, N. (2014). *Ratlarda parasetmolle indüklenen akut karaciğer toksisitesi üzerine Nigellasativa L. etanol ekstresinin etkilerinin araştırılması*. Yayınlanmamış

Yüksek Lisans Tezi. Erzurum: T.C. Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Yılmaz, İ. (2008). *Farelerde dipirona karşı gelişen analjezik toleransta nitrik oksidin rolü*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. T.C. Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Yücel, A. (2006). Ağrının doğası ve kontrolü. F.A. Aslan (Ed), *Ağrı mekanizmaları içinde* (s.39-45). İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık.

Yücel, A. ve Özyalçın, S. (2002). *Çocukluk çağında ağrı*. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri.

Zeilhofer, H.U. (2007). Prostanoids in nociception and pain. *Biochemical Pharmacology*, 73 (29), 165-174.

http-1: http://www.klinikgelisim.org.tr/eskisayi/cilt20sayi3/4_agri_arastirmalari.pdf
(Erişim tarihi: 20.11.2019)